

# Ishod bolesnika s IgA nefropatijom ovisno o modalitetu liječenja

---

**Bosnić Kovačić, Ines**

**Professional thesis / Završni specijalistički**

**2024**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:507078>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-09-30**



*Repository / Repozitorij:*

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



Sveučilište u Zagrebu  
Medicinski fakultet

Ines Bosnić Kovačić

ISHOD BOLESNIKA S IgA  
NEFROPATIJOM OVISNO O  
MODALITETU LIJEČENJA

Završni specijalistički rad

Zagreb, studeni, 2023. godine

Sveučilište u Zagrebu  
Medicinski fakultet

Ines Bosnić Kovačić

ISHOD BOLESNIKA S IgA  
NEFROPATIJOM OVISNO O  
MODALITETU LIJEČENJA

Završni specijalistički rad

Zagreb, studeni, 2023. godine

Ustanova u kojoj je rad izrađen: KB Merkur, Klinika za unutarnje bolesti, Zavod za nefrologiju  
Voditelj rada: prof. dr.sc. Mario Laganović, dr. med  
Redni broj rada:

## ZAHVALA

Umjesto zahvale posvetila bih ovaj rad svima onima koji uspijevaju uskladiti obitelj i medicinsku karijeru te njihovim obiteljima na pomoći i strpljenu na putu k tom ostvarenju.

Puno hvala mentoru na podršci i ažurnosti u svim segmentima od koncepcije do izvedbe ovog rada te liječnicima KB Merkur čije sam podatke koristila.

Ines Bosnić Kovačić

## SADRŽAJ:

1. Uvod, cilj i svrha rada .....	3
1.1. Definicija, klinički značaj i prognoza IgA nefropatije .....	3
1.2. Klasifikacija IgA nefropatije .....	3
1.3. Predviđanje ishoda bubrežne funkcije u IgA nefropatiji .....	3
1.4. Liječenje IgA nefropatije .....	4
1.5. Cilj rada i svrha rada .....	4
2. Metode i ispitanici .....	6
3. Rezultati .....	7
4. Rasprava .....	10
4.1. Dob i spol bolesnika .....	10
4.2. Sekundarna IgA nefropatija .....	10
4.3. MEST C zbroj .....	10
4.4. Imunosupresivna terapija .....	12
4.5. IgA risk prediction tool .....	15
4.5 Antihipertenzivna terapija .....	15
5. Zaključak .....	17
6. Sažetak na hrvatskom jeziku .....	18
7. Sažetak i naslov rada na engleskom jeziku .....	19
8. Popis literature .....	20
9. Kratki životopis autora .....	23
10. Popis priloga .....	24

Popis oznaka i kratica:

ACE-i- inhibitori angiotenzin konvertirajućeg enzima

ARB- blokatori receptora za angiotenzin II

BIS- bolnički informacijski sustav

Bx- biopsija bubrega

CKD EPI- (*engl.* Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration)

dU-dnevni urin

eGFR- procijenjena stopa glomerularne filtracije

ESRD- (*engl.* end stage renal disease) završni stadij bubrežne bolesti

IgA- imunoglobulin A

IlgAN zbroj- (*engl.* International IgA nephropathy prediction score) međunarodni zbroj za procjenu rizika u IgA nefropatiji

IQR- (*engl.* interquartile range) raspon između kvartila

KBB- kronična bubrežna bolest

KDIGO- (*engl.* Kidney Disease: Improving Global Outcomes)

MAP-(*engl.* mean arterial pressure) srednji arterijski tlak

MMF- mikofenolat mofetil

RAAS- renin-angiotenzin-aldosteronski sustav

RCT- (*engl.* randomised controlled trial) randomizirano kontrolirano istraživanje

RR- visina arterijskog tlaka mjenenog Riva-Roccijevim aparatom

UPCR- (*engl.* urine protein to creatinine ratio) omjer proteina prema kreatininu u urinu

# 1. Uvod, cilj i svrha rada

## 1.1. Definicija, klinički značaj i prognoza IgA nefropatije

IgA nefropatija (IgAN) najčešći je primarni glomerulonefritis u svijetu (1-3), karakteriziran dominantnim mezangijskim depozitima IgA na imunoflorescentnoj mikroskopiji (1-2). Bolesnici imaju varijabilnu kliničku sliku od asimptomatske eritrociturije do brzoprogresivnog nefritičkog sindroma (1,2,4), dok su nefrotski sindrom i akutno bubrežno zatajenje rijetki, svaki < 5 % (4-5). Uz to važno je naglasiti da bolest najčešće zahvaća mlade odrasle (1-2,5) doprinoseći teretu bolesti u populaciji.

Značajke ove bolesti poput epidemiologije, kliničke prezentacije, progresije i dugoročnih ishoda su vrlo varijabilne među različitim etničkim populacijama (3). Prognoza ishoda bubrežne funkcije je također vrlo varijabilna- kod nekih bolesnika bubrežna je funkcija kroz godine stabilna, dok se kod oko 30 % u razdoblju od 20 godina od dijagnoze prati postepena progresija bubrežne bolesti do završnog stadija (ESRD) (1-3,6). Rizik ESRD je oko 1-2 % godišnje, dok je 10-godišnje bubrežno preživljenje 80-85 % (1).

Panel biomarkera koji koristimo za prognozu bolesti su arterijski tlak, bubrežna funkcija i razina proteinurije te patohistološki nalaz biopsije bubrega (7). Proteinurija, bubrežna funkcija te visina arterijskog krvnog tlaka pri biopsiji nisu nužno povezani s progresijom bubrežne bolesti, dok su dob i medijan proteinurije tijekom perioda praćenja nezavisni prognostički čimbenici (6). Osim tradicionalnih sve se više govori o novim biomarkerima (poput serumskog, sekretornog, polimernog galaktoza deficijentnog IgA, omjera serumskog IgA/C3, analize komplementa, solubilnog CD89, miRNA i sl.). Među njima bi za prognozu bolesti mogli poslužiti serumski IgA/C3 i anti-Gd-IgA1. Niti jedan za sada dostupan biomarker nema ulogu u postavljanju dijagnoze, odabiru terapije ili praćenju odgovora na terapiju (7). S obzirom na navedeni nedostatak pouzdanih i dostupnih biomarkera, alati za procjenu rizika progresije IgA nefropatije su važan dio procjene vjerojatnosti progresije bolesti u pojedinog bolesnika.

## 1.2. Klasifikacija IgA nefropatije

Oxfodska klasifikacija je sustav klasifikacije bioptata bubrega s IgA nefropatijom razvijen 2009. godine. U bioptatu se klasificiraju prisutnost mezangijske (M) i endokapilarne (E) hipercelularnosti, segmentalne glomeruloskleroze (S), tubularne atrofije i intersticijske fibroze (T) te prisutnosti polumjeseca (C). Taj je sustav unaprijeđen 2017. godine od kada se rutinski u patohistološkim nalazima biopsije bubrega s IgA nefropatijom izvještava i podatak o MEST-C zbroju. Ove bioptičke značajke koreliraju i s kliničkim ishodom (8).

## 1.3. Predviđanje ishoda bubrežne funkcije u IgA nefropatiji

Godine 2019. je razvijen "Međunarodni alat za predviđanje rizika u IgA nefropatiji" (*engl.* International IgA nephropathy prediction tool, IIGAN) koji na osnovi procijenjene stope glomerularne filtracije (eGFR), sistoličkog i dijastoličkog arterijskog tlaka i proteinurije pri biopsiji, dobi, rase, uporabe inhibitora angiotenzin konvertirajućeg enzima (ACE-i) i imunosupresije u trenutku biopsije i MEST zbroja predviđa u maksimalnom razdoblju od 80 mjeseci (6,7 godina) progresiju bubrežne bolesti do terminalnog stadija ili pad eGFR za 50 % (8).



Dostupan je on-line na Calculate by QxMD. Radi se o modelu koji na osnovi vanjske validacije ima vrlo dobru prediktivnu snagu (C statistika iznosi 0.82) (9). Za razliku od ranijih prediktivnih modela koji su provedeni na etnički uniformnim populacijama (npr. Nanjing IgAN Risk Stratification System (10) koji je deriviran i validiran na Kineskoj populaciji), vrijednost ovog alata je u tome da je deriviran i validiran na gotovo 4000 pojedinaca različitih rasa i nacionalnosti (3). Budući da je razvijen na retrospektivnim podacima ne služi za odabir terapije IgA nefropatije i ne može predvidjeti ishod određene terapijske sheme (3). Njegova glavna namjena je pomoć u diskusiji sa bolesnikom oko vjerojatnih ishoda bolesti kako bi se potpomoglo zajedničko donošenje odluka o liječenju (3,11). Nova verzija ovog alata omogućuje predviđanje rizika 1 ili 2 godine nakon biopsije (12).

#### 1.4. Liječenje IgA nefropatije

Najnovije KDIGO (*engl.* Kidney Disease: Improving Global Outcomes) smjernice za dijagnozu i liječenje glomerularnih bolesti (3), objavljene 2021. godine, preporučaju prvenstveno suportivnu terapiju idiopatske IgA nefropatije koja se temelji na rigoroznoj kontroli krvnog tlaka uz optimalnu blokadu renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS-a), te modifikaciju životnog stila (gubitak tjelesne mase, prestanak pušenja, redovitu fizičku aktivnost i restrikciju unosa kuhinjske soli prehranom). Primjena RAAS blokatora preporučena je u trajanju od minimalno 3 mjeseca po postavljanju dijagnoze IgA nefropatije kod svih bolesnika. Primjena kortikosteroida preporuča se samo u bolesnika s visokim rizikom progresije bolesti, tj. onih koji imaju proteinuriju veću od 1 g/dU unatoč maksimalnoj tolerabilnoj dozi RAAS blokatora primijenjenoj tijekom minimalno 3 mjeseca. Preporučeno trajanje steroidne terapije je 6 mjeseci. Ostali su bolesnici kandidati za suportivno liječenje. Pri tome se apostrofira kako treba dobro odvagati koristi i rizike primjene kortikosteroidne terapije kod pretilih osoba, osoba s dijabetesom, osteoporozom i podležecim infekcijama. Također se napominje kako kod eGFR manjeg od 30 ml/min/1.73m<sup>2</sup> nastupa „točka bez povratka“ (*engl.* point of no return), te nije indicirana primjena imunosupresivne terapije.

Ostala imunosupresivna terapija uključujući ciklofosfamid, inhibitore kalcineurina, azatioprin, rituksimab i u bijelaca mikofenolat mofetil (MMF) nije preporučljiva (3). MMF se pokazao učinkovit u Kineskoj populaciji (3), dok se u Japanu pokazala korist tonzilektomije (3,13), osobito u kombinaciji s kortikosteroidima (14). U tijeku su istraživanja sa SGLT2 inhibitorima, sparsentanom, atrasentanom, hidroksiklorokinom i lokalno djelujućim budesonidom (3).

#### 1.5. Cilj rada i svrha rada

Cilj rada je istražiti koji je optimalni modalitet liječenja IgA nefropatije ovisno o osobinama bolesnika, tj. koji bolesnici ostvaruju dobrobit od dodatka imunosupresivne terapije kortikosteroidima i/ili drugim vrstama imunosupresiva povrh optimalne suportivne terapije.

Svrha rada je dobiti uvid u korisnost pojedinih terapijskih shema primijenjenih u našoj populaciji bolesnika s IgA nefropatijom.

Pratit će se bubrežni ishodi bolesnika sa primarnom IgA nefropatijom. Pri tome je bubrežni ishod definiran padom eGFR za 50 % ili nastupom ESRD.

Opisat ćemo kliničke i laboratorijske karakteristike bolesnika s IgA nefropatijom u času biopsije i na kraju razdoblja praćenja kod bolesnika liječenih suportivno i kod onih liječenih imunosupresivnom terapijom.

Utvrđit ćemo učestalost pojedinih patohistoloških karakteristika IgA nefropatije klasificiranih prema MEST-C zbroju u našoj populaciji.

Utvrđit ćemo postoji li povezanost izračunatog rizika progresije IgA nefropatije prema „International IgA nephropathy prediction tool“ sa opserviranim ishodima bolesnika na kraju razdoblja praćenja.

Utvrđit ćemo utječe li primjena imunosupresivne terapije na opservirani bubrežni ishod i proteinuriju u našoj populaciji bolesnika.

## 2. Metode i ispitanici

Provedeno je retrospektivno opservacijsko istraživanje u koje su uključeni bolesnici na osnovi nalaza idiopatske IgA nefropatije dijagnosticirane biopsijom bubrega prema registru biopsija bubrega Zavoda za nefrologiju KB Merkur u razdoblju od 1.1.2012. do 31.12.2021. godine.

Dijagram tijeka sa uključnim i isključnim kriterijima prikazan je na slici 1.

Isključeni su bolesnici:

- kod kojih je IgA nefropatija nađena u transplantiranom bubregu
- koji su imali nedostatan bioptički uzorak za izračun MEST zbroja
- sa sekundarnim oblicima bolesti (npr. cirozom jetre, upalnom bolesti crijeva, reumatskom bolesti)
- kod kojih je prema kliničkim obilježjima i patohistološkom nalazu dominantna druga osnovna dijagnoza (npr. dijabetička nefropatija uz istodobno prisutnu IgA nefropatiju)
- koji nakon biopsije bubrega nisu dalje praćeni i lijećeni na KB Merkur te nedostaju podatci u bolničkom informatikom sustavu (BIS-u)
- bolesnici koji imaju od ranije poznatu IgA nefropatiju te su već ranije bili lijećeni pod tom dijagnozom
- bolesnici koji su u tijeku praćenja razvili drugu bolest ili stanje koje značajno utjeće na eGFR (npr. nefrektomija, trudnoća)

Za kraj razdoblja praćenja određen je zadnji pregled zabilježen BIS-u ili zadnji pregled u razdoblju do 6.7 godina nakon biopsije ako je bolesnik imao dulje ukupno razdoblje praćenja, smrt bolesnika ili početak nadomještanja bubrežne funkcije.

Zabilježeni su podatci o dobi, spolu, arterijskom tlaku, vrijednostima eGFR, proteinurji, MEST-C zbroju bolesnika te terapiji imunosupresivima, RAAS blokatorima i njihovom trajanju.

Bubrežna funkcija izražena je kao eGFR prema CKD EPI jednadžbi u ml/min/1.73 m<sup>2</sup>. Ovisno o vremenu kada su učinjeni laboratorijski nalazi kreatinina korištena je formula za izračun 2009 CKD EPI ili 2021 CKD EPI. Proteinurija je izražena kao omjer proteina i kreatinina u jedinicama mg/mmol.

Podatci su statistički analizirani u SPSS programu za obradu podataka. Kontinuirane parametrijske varijable prikazane su kao srednja vrijednost ± standardna devijacija, kontinuirane neparametrijske kao medijan (interkvartilni raspon). T- test i Mann-Whitney U-test je korišten kako bi se provjerila statistička značajnost. Kategoričke varijable su prikazani kao postotci i Chi – kvadrat test je korišten kako bi se provjerila statistička značajnost. P vrijednost <0.05 je smatrana statistički značajnom.

### 3. Rezultati

Prema registru biopsija bubrega Zavoda za nefrologiju KB Merkur u razdoblju od 1.1.2012. do 31.12.2021. godine 144 biopsija bubrega odgovara IgA nefropatiji (slika 1). Od toga broja 14 je biopsija transplantiranog bubrega i 21 rebiopsija bubrega. U 11 biopsija (7,6 %) zbog oskudnog uzorka nedostaje MEST- C zbroj. Ukupno je 98 bolesnika sa biopsijom dijagnosticiranom IgA nefropatijom nativnog bubrega. 26 bolesnika je nakon učinjene biopsije nastavilo praćenje u drugoj ustanovi u Hrvatskoj ili inozemstvu, te su zbog nedostatka kliničkih podataka isključeni iz istraživanja. Jedna osoba bioptirana u sklopu obrade za transplantaciju kao potencijalni donor, te je također isključena zbog nedostatka daljnjeg praćenja. Tri bolesnika s od ranije poznatom IgA nefropatijom i ranije provedenim imunosupresivnim liječenjem u drugim ustanovama su također isključeni iz daljnje analize. Četiri bolesnika su isključena zbog drugih podležećih bubrežnih bolesti koje su bile dominantne u kliničkoj slici i bioptičkom materijalu bolesnika (tubulointersticijski nefritis, dijabetička nefropatija, postinfektivni glomerulonefritis s odlaganjem IgA). Četiri bolesnika su isključena zbog stanja koje je tijekom razdoblja praćenja moglo imati značajan utjecaj na procijenjenu glomerularnu filtraciju (trudnoća na kraju razdoblja praćenja, nefrektomija zbog karcinom bubrega, osoba koja je ranije bila donor bubrega nakon čega je otkrivena IgA nefropatija). Dvanaest osoba imalo je sekundarnu IgA nefropatiju u sklopu ciroze jetre etilične geneze ili hemokromatoze, upalnih bolesti crijeva poput Crohnove bolesti, ulceroznog kolitisa te celijakije.

U daljnu analizu uključeno je 48 bolesnika. Prosječna dob bila je  $48 \pm 16$  godina (slika 2), 69% muškarca (N=33) (slika 3). Razdoblje praćenja bilo je  $37 \pm 19$  mjeseci (slika 4). Procijenjena glomerularna filtracija prema CKD-EPI formuli pri biopsiji iznosila je prosječno  $57 \pm 29$  ml/min/1.73m<sup>2</sup> (slika 5), s medijanom proteinurije izraženom kao omjer proteina/kreatinina UPCr 106 (IQR 53-306) mg/mmol (slika 6). Ukupno 36 (75%) bolesnika je koristilo ACE-i ili blokator angiotenzinskih receptora (ARB) u trenutku biopsije, a sedam (15 %) je imalo dobro regulirani arterijski tlak (definiran kao <120/80 mmHg), odnosno 13 (27 %) (definiran kao <130/80 mmHg) (tablica 1). Arterijski tlak pri biopsiji iznosio je u prosjeku  $142/87 \pm 20/12$  mmHg, srednji arterijski tlak (MAP)  $105 \pm 13$  mmHg (tablica 1).

Prema nalazu MEST-C zbroja u našoj populaciji 37 bolesnika je imalo M1 (65%), 18 E1 (38%), 38 S1 (79%), 17 T1 (35%), 7 T2 (15%), 11 C1 (23%) (slika 7).

Godinu dana nakon biopsije procijenjena glomerularna filtracija prema CKD-EPI formuli iznosila je prosječno  $55 \pm 30$  ml/min/1.73m<sup>2</sup> (slika 5), s medijanom proteinurije izraženom kao omjer proteina/kreatinina UPCr 63 (IQR 29-180) mg/mmol (slika 6).

Dvije godine nakon biopsije procijenjena glomerularna filtracija prema CKD-EPI formuli iznosila je prosječno  $55 \pm 33$  ml/min/1.73m<sup>2</sup> (slika 5), s medijanom proteinurije izraženom kao omjer proteina/kreatinina UPCr 96 (IQR 25-271) mg/mmol (slika 6).

U vremenu praćenja nije bilo dinamike u eGFR, te je na kraju praćenja prema CKD-EPI formuli iznosila  $55 \pm 34$  ml/min/1.73m<sup>2</sup> (p=0,17) (slika 5). Medijan proteinurije izražen kao omjer proteina/kreatinina UPCr na kraju razdoblja praćenja značajno je smanjena i iznosila je 43 (IQR 20-129) mg/mmol (p=0,02) (slika 6). Ukupno 39 (87%) bolesnika u terapiji je na kraju razdoblja praćenja imalo ACE-i ili ARB, a 12 (29 %) je postiglo ciljne vrijednosti arterijskog tlaka (<120/80 mmHg),

odnosno 19 (45 %) (<130/80 mmHg) (tablica 1). Arterijski tlak na kraju praćenja iznosio je u prosjeku 134/83 ±17/13 mmHg, MAP 100±13 mmHg (tablica 1).

Nakon razdoblja praćenja zbirni ishod od 50 % pada eGFR i pojave završnog stadija bubrežne bolesti doseglo je osam (17 %) bolesnika.

Imunosupresivnom terapijom liječeno je 17 (38 %) bolesnika (slika 8). Nije bilo razlike u dobi i spolu između bolesnika liječenih imunosupresivima i bez imunosupresiva. (tablica 2). Od bolesnika liječenih imunosupresivnom terapijom svi su primali kortikosteroide sistemski. Prevladavala je primjena kortikosteroida po Pozzizijevom protokolu, koji je primilo 16 (94 %) bolesnika, dok je jedan bolesnik liječen Manno protokolom. Jedan je bolesnik nakon primijenjene sistemske kortikosteroidne terapije primao lokalnu terapiju kortikosteroidima (budesonidom). Od ostalih imunosupresivnih agensa četiri (9 %) bolesnika liječeno je ciklofosfamidom, tri (7 %) azatioprinom i jedan (2 %) MMF-om.

Ukupno 11 (69 %) bolesnika započelo je imunosupresivnu terapiju unutar mjesec dana od biopsije, tri (19 %) mjesec dana od biopsije, a po jedan bolesnik (6 %) dva mjeseca i 24 mjeseca od biopsije (slika 9). Medijan trajanja kortikosteroidne terapije bilo je 12 mjeseci (IQR 8-19).

Bolesnici koji su liječeni imunosupresivnom terapijom su češće imali mezangijske lezije (M) (82 % naprema 54 %, p=0,05), endokapilarni hipercelularitet (E) (65 % naprema 21 %, p=0,004) i polumjesece (C) (41 % naprema 14 %, p=0,04) (slika 10).

Nije bilo razlike u eGFR pri biopsiji (60±29 naprema 54±31 ml/min/1,73m<sup>2</sup>, p=0,05) između bolesnika liječenih imunosupresivima i bez imunosupresiva (slika 11). Bolesnici liječeni imunosupresivima imali su više vrijednosti eGFR nakon 2 godine praćenja u usporedbi s onima koji nisu liječeni imunosupresivnom terapijom (70±35 naprema 42±27 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, p=0,02). Na kraju razdoblja praćenja iznova nije bilo razlike u eGFR između liječenih imunosupresivima i bez imunosupresiva (52±36 naprema 58±35 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>).

Nije bilo razlike proteinuriji izraženoj kao UPCR između bolesnika koji su primali imunosupresivno liječenje i onih liječenih bez imunosupresiva pri biopsiji (218 (76-433) naprema 71 (40-212) mg/mmol, jednu godinu nakon biopsije (89 (35-170) naprema 52 (22-223) mg/mmol) i dvije godine nakon biopsije (192 (84-893) naprema 54 (23-161) mg/mmol) te na kraju razdoblja praćenja (83 (14-202) naprema 46(19-123) mg/mmol) (slika 12).

Zbirni bubrežni ishod dostiglo je ukupno osam (17 %) bolesnika, jedan (6 %) bolesnik liječen imunosupresivno i sedam (25 %) bolesnika liječenih suportivno. Prosječni arterijski tlak nije bio značajno različit kod bolesnika liječenih bez imunosupresije i onih liječenih imunosupresivima na početku praćenja (143/88±23/12 mmHg naprema 138/85±18/11 mmHg) i na kraju praćenja (133/85±13/10 mmHg naprema 136/80±22/17mmHg). Bolesnici liječeni suportivno u 25 % slučajeva su postigli ciljne vrijednosti tlaka, a u skupini liječenoj imunosupresivno u 35 % (definirano kao <120/80 mmHg).

IlgAN zbroj pri biopsiji je iznosio 10.56±12.66 % naprema 8.45±9.22 % nakon liječenja, p=0,01, te se statistički značajno snizio tijekom liječenja (slika13). Nije bilo razlike u IlgAN zbroju pri biopsiji (12±11 % naprema 10±14 %), nakon godinu dana (12±13 % naprema 16±17 %) i nakon

2 godine od biopsije ( $5\pm 6\%$  naprema  $11\pm 11\%$ ) između bolesnika koji su bili liječeni i onih koji nisu bili liječeni imunosupresivnom terapijom (tablica 3).

## 4. Rasprava

Provedena je retrospektivna opservacijska studija unutar jednog tercijarnog centra koja obuhvaća sve bolesnike kojima je u 10 godišnjem razdoblju dijagnosticirana idiopatska IgA nefropatija. Studija pruža uvid u kliničke podatke bolesnika, patohistološke karakteristike bioptata bubrega, primjenjenu terapiju i ishode liječenja.

Slične studije u inozemstvu provedene su na znatno većem broju bolesnika, uslijed znatno veće populacije tih zemalja i duljeg vremena praćenja, uzevši u obzir da je incidencija IgA nefropatije oko 2.5/100.000 stanovnika (1-2, 15). Storrarova studija (15) iz jednog tercijarnog centra u Ujedinjenom Kraljevstvu kroz period od 20 godina uključila je 401 bolesnika, Jarrickova studija (16) u razdoblju od 37 godina uključila je 3622 bolesnika iz cijele Švedske (16) i Russo i suradnici u razdoblju od 22 godine uključili su ukupno 145 bolesnika iz jednog tercijarnog centra u Italiji (17). Ograničavajući faktori u uključivanju većeg broja bolesnika i dužem vremenu praćenja jesu činjenica da ne postoji elektronički zapis o bolesniku iz razdoblja prije 2012. godine što otežava pronalaženje podataka i uključivanje bolesnika dijagnosticiranih prije tog datuma. Problem je i gubitak bolesnika iz praćenja kod kojih je u KB Merkur učinjena biopsija bubrega i u nekim slučajevima započeto liječenje, ali se liječenje nastavilo u drugoj ustanovi, ili u nekim slučajevima u inozemstvu.

### 4.1. Dob i spol bolesnika

Prosječna dob naših ispitanika je 48 godina, nešto je viša nego u podacima iz literature. Prosječna dob pojave IgA nefropatije prema Pozzijevoj (18) i Mannovoj (19) studiji je između 30 i 40 godina, a prema Storrarovoj studiji u Ujedinjenom Kraljevstvu medijan dobi je 45 godina (15). S obzirom na višu dob ispitanika, možemo očekivati i nešto lošije vrijednosti bubrežne funkcije te nešto lošije bubrežne ishode nego u drugim studijama.

U našoj populaciji 69 % bolesnika je muškoga spola, sukladno literaturnim podacima prema kojima je udio muškarci: žene u Europi 3:1, dok je u Istočnoj Aziji 1:1 (20).

### 4.2. Sekundarna IgA nefropatija

Od ukupno 98 bolesnika njih 12 (12 %) je imalo sekundarnu IgA nefropatiju. Sekundarna IgA nefropatija javlja se najčešće kao posljedica infekcija, autoimunih bolesti, bolesti jetre i neoplazmi (21). Točnu učestalost sekundarne IgA nefropatije je teško odrediti jer ovisi o promatranoj populaciji i podležećem stanju. U našoj je populaciji nešto viša no uobičajeno, budući da je u KB Merkur vrlo aktivan transplantacijski program, te je određen broj sekundarnih IgA nefropatija otkriven u sklopu procjene bolesnika za eventualnu simultanu transplantaciju jetre i bubrega. Prema Sahi i suradnicima 9-25 % bolesnika pri transplantaciji jetre ima i IgA nefropatiju (21).

### 4.3. MEST C zbroj

Promatramo li učestalost pojedinih kategorija MEST C zbroja, većina naših bolesnika ima pozitivne M i S zbrojeve. Čak 50 % bolesnika ima T1 ili T2 lezije, koje ukazuju na dulje trajanje bolesti. To su ujedno i bolesnici koji zbog kroničnih promjena imaju brži pad eGFR i ne reagiraju

na steroidnu terapiju. Među našim bolesnicima svi sa T2 zbrojem su u vremenu praćenja razvili ESRD. Polumjeseci su bili prisutni u 20% biopsija naših bolesnika. To se slaže sa podacima da je u bjelačkoj populaciji oko 26% biopsija s polumjesecima, dok je u Kineskoj i Japanskoj taj postotak viši; 66 % i 46 % (22).

KDIGO smjernice za liječenje glomerularnih bolesti iz 2021. navode da nema dovoljno dokaza da bi Oxfordski MEST-C zbroj trebalo koristiti pri odluci o početku terapije kortikosteroidima. Također nema dovoljno dokaza o tome treba li na temelju prisutstva polumjeseca u bioptičkom materijalu započeti imunosupresivnu terapiju. Navode da prisutnost i relativni broj polumjeseca ne određuju prognozu bolesti niti mogu služiti za odabir terapije, pa čak ni ako su prisutni u >50 % glomerula u kontekstu očuvane bubrežne funkcije (3).

Nasuprot KDIGO smjernicama velik je broj studija koji apostrofiraju ulogu pojedinih kategorija MEST C zbroja u prognozi bolesti i predviđanju odgovora na terapiju. Patohistološke karakteristike kliničarima su bitne u odluci o uvođenju imunosupresivne terapije (15). Kliničari se češće odlučuju za imunosupresivnu terapiju uz viši E i C zbroj te ukupni MEST C zbroj (dobiven kao zbroj pojedinih bodova). Prema istraživanju Chena i suradnika (22) patohistološki nalaz može predvidjeti negativne ishode, no manje je učinkovit od kliničkih pokazatelja.

Itami i suradnici (23) su bolesnike sa M1, E1, S1, C1 ili C2 ovisno o zbroju pojedinih karakteristika svrstali u skupinu niskog (0), srednjeg (1 i 2) i visokog zbroja (3 i 4). Skupine visokog zbroja predviđale su dobar odgovor na steroidnu terapiju u slučaju odsutstva pozitivnog T zbroja (tj. uz T0).

U kohorti bolesnika iz VALIGA studije pokazano je da uz T0 zbroj i bolesnici sa srednjim M,E,S i C zbrojem (1 i 2 boda) imaju koristi od terapije RAAS blokadom i kortikosteroidima u odnosu na samo RAAS blokadu (24), a osobito oni sa S zbrojem koji su imali oštećenje podocita. Bolesnici s lezijama tipa M1 i S1 koji su liječeni kortikosteroidima nasuprot samo RAAS blokadi imali su manji godišnji pad eGFR (-1.8 nasuprot -6.1 ml/min/god za M1 i -1.1 nasuprot -3.7 ml/min/god za S1) i nižu proteinuriju (25).

Prema studiji Joha i sur. (26) strukturnim modeliranjem otkriveno je da T zbroj ima direktan utjecaj na brži pad bubrežne funkcije, dok su E i C zbroj usporavaju pad eGFR ukoliko je primijenjena steroidna terapija. M zbroj ima indirektan utjecaj na ubrzan pad eGFR preko više proteinurije. T i S zbroj imaju dodatan indirektan učinak i na eGFR i MAP pri biopsiji, što doprinosi bržem bubrežnom zatajenju, ali na to nije moguće utjecati steroidima.

Polumjeseci su aktivne lezije čije prisustvo izrazito varira ovisno o trenutku kada je učinjena biopsija i da li je u tijeku imunosupresivna terapija. Primjerice studija iz Japana pokazuje da djeca koja su ubrzo nakon probira u kojem su pronađene abnormalnosti urina podvrgnuta biopsiji bubrega imaju puno više polumjeseca nego djeca kod kojih je biopsija učinjena kasnije, kada su polumjeseci fibrozirali (27). Također je važno radi li se o celularnim, fibrocelularnim ili fibroznim polumjesecima, pri čemu su prve dvije vrste aktivne lezije (22). Veće značenje od polumjeseca imaju adhezije kapilarne petlje koje sugeriraju prisustvo ranije nekroze (6). Nekroze i upalna infiltracija glomerula su karakteristike koje nisu uključene u MEST zbroj, a često su prisutne istovremeno s polumjesecima te otežavaju određivanje njihovog značaja (22). Inicijalno C zbroj nije uključen u Oxforsku klasifikaciju jer se prema ključnim kriterijima te studije (eGFR >50 ml/min/1.73m<sup>2</sup>) nije pokazao prediktivnim za 50 % pad eGFR ili ESRD. Prisustvo celularnih polumjeseca, osobito ako su prisutni u velikom broju često je povezano sa značajnom proteinurijom i hematurijom i brzoprogresivnom kliničkom slikom. Naknadno su druge studije sa manje strogim ključnim kriterijima i nižim početnim eGFR <30 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> uočile da C zbroj ima prediktivnu vrijednost (22). Prema navodu Barboura i suradnika prediktivno je značenje



polumjeseca teško odrediti jer su u brojnim studijama koje su uspoređivale primjenu kortikosteroida sa suportivnom terapijom većinu bolesnika s polumjesecima ipak liječili kortikosteroidima (9). S druge strane, kod IgA nefropatije, za razliku od drugih glomerulnih bolesti monociti i makrofagi nemaju ulogu u nastanku polumjeseca (28). Moguće da je s obzirom na razliku u patogenezi i njihovo kliničko značenje drugačije nego u ostalim glomerularnim bolestima.

Shen i suradnici (29) su kod bolesnika sa aktivnim lezijama endokapilarnom proliferacijom (E), polumjesecima (C) i nekrozom (N) ponovili biopsiju nakon primijenjene imunosupresivne terapije. Zamijetili su smanjenje broja aktivnih lezija (37 naprema 8 %,  $p < 0.001$ ; 85 naprema 25 %,  $p < 0.001$ ; i 52 naprema 3 %,  $p < 0.001$ ). Kod bolesnika kod kojih na ponovljenoj biopsiji nije bilo aktivnih lezija značajno su se smanjile proteinurija i hematurija. Međutim, nije jasno da li je smanjenje broja aktivnih lezija uzrokovano primjenom imunosupresivne terapije ili samo prirodan tijek bolesti. U slučaju višeg T zbroja na ponovljenoj biopsiji češće se javljao bubrežni ishod (definiran kao 30 % smanjenje eGFR ili ESRD)(29).

Prema korejskim autorima (30) prisutstvo C2 u bioptičkom materijalu bilo je povezano i sa prisutstvom drugih patohistoloških čimbenika koji predviđaju gori ishod IgA nefropatije u odnosu na C1. Također su i C1 i C2 bili povezani sa većom učestalošću zbirnog ishoda 50 % pada eGFR ili ESRD.

Prediktivna vrijednost polumjeseca najveća je kod bolesnika koji nisu liječeni imunosupresivima. Primjena kortikosteroida i prisutstvo lezija tipa S1 prema rezultatima VALIGA studije smanjuje dugoročnu prediktivnu vrijednost polumjeseca (31). U VALIGA studiji samo je 10% bolesnika imalo polumjesec, te je nađena povezanost polumjeseca s godišnjim padom u eGFR ali ne i zbirnim ishodima 50% pada eGFR i ESRD. Lošiju prognozu imaju bolesnici koji polumjesec imaju i na ponovljenoj biopsiji (22).

Studija Jia i sur. iz jednog centra iz Kine pokazuje liječenje kortikosteroidima kod bolesnika sa C1 zbrojem i proteinurijom  $<1\text{g/dU}$  može usporiti pad bubrežne funkcije (32). Sekundarna analiza STOP IgA studije pokazala je povezanost M1, T1/2 i C1/2 s većom učestalošću bubrežnih ishoda ESRD unutar 3 godine praćenja, ali samo kod bolesnika na suportivnoj terapiji (33).

#### 4.4. Imunosupresivna terapija

Prema našim rezultatima ukupno 38 % bolesnika liječeno je imunosupresivnom terapijom. U ostalim studijama taj je broj nešto manji, primjerice u Storrarovoj studiji iznosi 20 % (15). Prema našim rezultatima imunosupresija je bila povezana sa višim vrijednostima eGFR 2 godine nakon biopsije, ali je proteinurija na kraju razdoblja praćenja bila niža bez obzira na modalitet liječenja. Nasuprot tome, većina je drugih studija pokazala izraženiji utjecaj imunosupresije na poboljšanje proteinurije ali ne i na redukciju potrebe za bubrežnom nadomjesnom terapijom ili mortaliteta (15).

Važnost proteinurije kao jednog od ključnih parametara u praćenju bolesnika sa IgA nefropatijom podcrtava i Registar glomerularnih bolesti iz Torronta (34) koji pokazuje da je proteinurija najvažniji prediktor brzine pada eGFR. Bolesnici sa inicijalno visokom proteinurijom ( $3\text{ g/dU}$ ) koji postignu parcijalnu remisiju ( $<1\text{g/dU}$ ) imaju jednak klinički tijek kao bolesnici koji cijelo vrijeme imaju proteinuriju  $\leq 1\text{g/dU}$ .

Sekundarna analiza dugoročnog praćenja bolesnika uključenih u Pozzijevo multicentrično randomizirano kontrolirano istraživanje (RCT) iz 2004. godine u kojem su bolesnici primali kortikosteroide intravenski, a potom peroralno kroz 6 mjeseci, pokazalo je utjecaj kortikosteroida

na smanjenje proteinurije i posredno na dugoročne bubrežne ishode (18). U navedenoj studiji 10-godišnje bubrežno preživljenje bilo je znatno bolje u bolesnika liječenih imunosupresivima (97 % naprema 53 %;  $p = 0,0003$ ). Kod bolesnika koji nisu razvili bubrežni ishod (udvostručenje serumskog kreatinina) došlo je do značajnog smanjenja proteinurije nakon medijana od 7 godina praćenja (1,9 g/dU naprema 0,6 g/dU). Kortikosteroidi su bili učinkoviti kod svih histoloških razreda (18). Kao ograničenje ove studije treba uzeti u obzir da su korištene doze kortikosteroida koje mnogi kliničari smatraju toksičnim i da je malen broj bolesnika imao RAAS blokadu, a ciljne vrijednosti tlaka su bile više od danas preporučenih (9).

U prospektivnoj, randomiziranoj, multicentričnoj, open-label studiji Manna i suradnika iz 2009. godine bolesnici s proteinurijom  $>1\text{g/dU}$  i  $\text{eGFR} >50\text{ ml/min/1.73m}^2$  primali su peroralne kortikosteroide kroz 6 mjeseci uz ACE-i u usporedbi sa samo ACE-i. Nakon 8 godina praćenja bolesnici liječeni kortikosteroidima i ACE-i u usporedbi sa samo ACE-i imali su manje zbirnih bubrežnih ishoda (udvostručenja serumskog kreatinina ili ESRD) (4,2% naprema 27%). Godišnji pad eGFR bio je niži u grupi liječenoj imunosupresivnom u usporedbi sa neimunosupresivnom terapijom ( $-0,56\pm 7,62$  naprema  $-6,17\pm 13,3\text{ ml/min/1.73 m}^2/\text{godinu}$ ;  $p=0,013$ ) i 24-satna proteinurija je bila niža tijekom prve dvije godine (19).

STOP-IgAN je prospektivna, randomizirana, multicentrična, open-label studija u kojoj su bolesnici nakon 6 mjeseci suportivne terapije, ukoliko su imali proteinuriju  $> 0.75\text{ mg/dU}$  primali peroralne kortikosteroide kroz 3 godine u usporedbi sa bolesnicima liječenim suportivno. Ova studija povezuje primjenu imunosupresije sa višom stopom kliničke remisije (definirane UPCR  $<0,2\text{ g/g}$ ) (17 % nasuprot 4 %,  $p=0,01$ ) (35). No smanjenje proteinurije nije imalo utjecaja na pad bubrežne funkcije. Također je napomenuta veća učestalost nuspojava (infekcija, intolerancije glukoze i porasta tjelesne težine) uz dugoročnu steroidnu terapiju. Prema rezultatima 10-godišnjeg praćenja bolesnika iz ove studije nema razlike u bubrežnim ishodima (definiranim kao ESRD ili 40 % pad eGFR) kod bolesnika liječenih imunosupresivnom terapijom i onih liječenih optimalnom suportivnom terapijom. Nakon 8 godina praćenja kod čak 50 % bolesnika liječenih optimalnom suportivnom terapijom je došlo do zbirnog bubrežnog ishoda (33). Tako velik postotak navodi na zaključak da optimalna suportivna terapija nije dovoljna i da je potrebna neka nova terapijska opcija u cilju poboljšanja ishoda IgA nefropatije.

TESTING studija je multinacionalna, multicentrična, randomizirana, dvostruko slijepa studija u kojoj su bolesnici s proteinurijom  $>1\text{ g/dU}$  uz  $\text{eGFR} 20\text{-}120\text{ mL/min/1.73 m}^2$  nakon optimalne suportivne terapije primali kortikosteroide (metilprednizolon) u dozi  $0,8\text{ mg/kg/dan}$ , 2 mjeseca punu dozu uz smanjenje doze kroz 6-8 mjeseci. S obzirom na povećanu incidenciju nuspojava, studija je prekinuta i nastavljena s drugim studijskim protokolom. Tako su u TESTING 2 studiji korišteni kortikosteroidi u dozi  $0,4\text{-}0,6\text{ mg/kg/dan}$  kroz 2 mjeseca, uz smanjenje doze kroz 6-9 mjeseci. 2022. godine objavljeni su objedinjeni rezultati studije. Bilježi se sličan pad proteinurije i smanjen pad eGFR u obje skupine liječene kortikosteroidima (višom i nižom dozom) u odnosu na placebo. Vremenski prosjek 24-satne proteinurije iznosio je kod liječenih imunosupresivno nasuprot placebo (1,70 g/dU nasuprot 2,39 g/dU). Zanimljivo je da je učinak sniženja proteinurije maksimalan nakon 6 mjeseci terapije, zadržava se nakon 1 godine i nestaje nakon 3 godine od početka terapije. Uz primjenu kortikosteroida smanjen je pad eGFR. Primarni ishod bio je definiran kao 40 % sniženje eGFR, ESRD ili bubrežna bolest kao uzrok smrti. Bolesnici liječeni imunosupresivno u usporedbi s placebo su nakon 4 godine praćenja imali manje primarnih ishoda (29 % nasuprot 43 %), tj. smanjenje negativnih bubrežnih ishoda za 47 % (36). Porast eGFR u grupi liječenoj imunosupresivno je uslijedio nakon 6 mjeseci, bez daljnjeg porasta, a učinak se izgubio nakon 5 godina praćenja (36). Znatno je povećana incidencija

nuspojava kod bolesnika liječenih kortikosteroidima (11 % naprema 3 %) uz očekivano znatno više nuspojava u skupini s višom dozom kortikosteroida (36).

Prema rezultatima VALIGA studije, retrospektivne validacijske studije Oxfordske klasifikacije, 43 % bolesnika je liječeno imunosupresivima, od toga 98 % kortikosteroidima. Imunosupresivna terapija primijenjena je kod bolesnika s višom proteinurijom i patohistološkim nalazom povezanim sa većim rizikom progresije. Nakon uparivanja bolesnika prema sličnim karakteristikama („propensity score“) uz imunosupresivnu terapiju u odnosu na samo RAAS blokadu zabilježen je pad proteinurije, smanjena je brzina pada eGFR i bolje je bubrežno preživljenje. Korist je zabilježena i u bolesnika sa eGFR <50 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> te kod onih s višom proteinurijom (25)

Metanaliza studija u kojima su uspoređivani zaštitni učinci kortikosteroida na bubrežnu funkciju u odnosu na placebo pokazala je da kortikosteroidi dovode do 53 % smanjenja rizika za velike bubrežne ishode neovisno o dozi (37).

U našoj je studiji s obzirom na medijan praćenja od 3 godine moguće došlo do gubitka učinka imunosupresivne terapije (mahom kortikosteroidne) na proteinuriju dok se zadržao učinak na poboljšanje eGFR nakon 2 godine praćenja.

Multiregresijskom analizom faktori povezani s boljim ishodima uz primjenu imunosupresije su ženski spol, niža dob, niži krvni tlak i T zbroj, viša eGFR i korištenje ACE-i/ARB (15).

Jedina velika randomizirana klinička studija koja je pokazala korist kortikosteroidne terapije je navedeni učinak pokazala pri proteinuriji višoj od 2,4 g/dU (3). U našem je istraživanju početni medijan proteinurije bio oko 1,06 g/dU, uz pokazanu korist steroidne terapije.

Istražuju se i drugi biomarkeri koji bi mogli predvidjeti odgovor na imunosupresivnu terapiju u IgA nefropatiji. Od laboratorijskih parametara koji su povezani s odgovorom na kortikosteroidnu terapiju u IgA nefropatiji u literaturi se spominju i serumska mokraćna kiselina, eGFR, serumski kreatinin te omjer neutrofila prema limfocitima. Potonji kao pokazatelj disreguliranog imunološkog odgovora organizma ima najveću prediktivnu vrijednost (38). Navedne parametre nismo uključili u svoje istraživanje, no imaju potencijal za daljnje istraživanje. Novi patohistološki marker koji se pokazao uspješan u predviđanju odgovora na imunosupresivnu terapiju je glomerularna infiltracija makrofagima (CD86+ i CD 206+), a još je bolju prediktivnu vrijednost postigao ako su oba markera pozitivna, u kombinaciji s MEST C zbrojem. Radi se o prospektivnom, kohortnom istraživanju jednog Kineskog centra, a korišteni imunosupresivi bili su kortikosteroidi i MMF, sami ili u kombinaciji tijekom medijana od 18 mjeseci. Kao odgovor na terapiju uzeta je parcijalna (pad proteinurije za <50%, stabilna eGFR) ili kompletna remisija (proteinurija <1,15 g/dU, <25% pad eGFR) (39).

U terapiji IgA nefropatije u radovima su od imunosupresiva najčešće korišteni kortikosteroidi, kortikosteroidi s ciklofosfamidom ili s MMF-om (15). Ranije je prema Ballardie protokolu za visokorizične bolesnike primjenjivan ciklofosfamid, nakon kojega je slijedio azatioprin s visokom dozom kortikosteroida (5,40). Isti imunosupresivi su korišteni i u našem centru. Kako je izuzev kortikosteroidima, relativno je mali broj bolesnika liječen ostalim imunosupresivima, teško je donositi daljnje zaključke vezane uz ishode pojedine terapije.

Zanimljivo je da su unatoč trenutnim preporukama o primjeni optimalne suportivne terapije u trajanju od minimalno 3 mjeseca većina bolesnika započela terapiju odmah po biopsiji ili mjesec dana nakon biopsije. Također znatno je duže trajanje imunosupresivne terapije, s medijanom 12 mjeseci, u odnosu na preporučenih 6 mjeseci prema KDIGO smjernicama (3). Razlog produljenog trajanja imunosupresivne terapije je u načinu izračuna. Prilikom izračuna nije uključeno samo

trajanje kortikosteroidne terapije nego i terapije održavanja MMF-om ili azatioprinom te lokalne terapije budesonidom, koje su trajale nekoliko godina.

#### 4.5. IgA risk prediction tool

U našem je istraživanju rezultat IIgAN zbroja smanjio se kada je izračunat nakon 1 i 2 godine nakon biopsije u odnosu na početnu vrijednost, i to neovisno o modalitetu terapije. Ovo smanjenje vrijednosti IIgAN zbroja može odražavati pad proteinurije i visine arterijskog tlaka koje se javilo neovisno o modalitetu terapije.

Alat predviđa da li će u točno određenom vremenski zadanom trenu bolesnik imati ESRD ili 50 % pad eGFR (9,12). Visina IIgAN zbroja je proporcionalna vremenu za koji ga računamo. Kada ga računamo za dulji vremenski period, viša je njegova vrijednost, jer je priroda bolesti takva da s vremenom raste šansa za bubrežno zatajenje, oko 1,5% godišnje (5). Budući da smo za izračun svih IIgAN zbrojeva uzeli datum kraja praćenja (dakle zadnju kontrolu u KB Merkur ili zadnju kontrolu nakon 6,7 godina od biopsije, ovisno što je nastupilo ranije), uvijek je dulje vrijeme od biopsije do kraj praćenja u odnosu na 2 godine postbiopsijski do kraja praćenja, te sukladno tome IIgAN zbroj viši pri biopsiji od onoga nakon 1 i 2 godine postbiopsijski.

#### 4.5 Antihipertenzivna terapija

Uspješna kontrola arterijskog tlaka jedan je od temelja liječenja IgA nefropatije. Prilikom interpretacije vrijednosti tlaka valja upozoriti da su ciljne vrijednosti tlaka različite ovisno o smjernicama. Ciljna vrijednost arterijskog tlaka kod proteinuričnih glomerularnih bolesti sa perzistentnom proteinurijom  $>1\text{g/dU}$  prema metaanalizi Jaffara i suradnika iz 2003. godine iznosi 125/75 mmHg (5,41). Prema KDIGO smjernicama za liječenje kronične bubrežne bolesti iz 2012. godine potrebno je individualno prilagoditi antihipertenzivnu terapiju s posebnom pozornosti usmjerenom na nuspojave liječenja. Smjernice predlažu da i dijabetičari i nedijabetičari s 24 satnom albuminurijom manjom od 30 mg/dan ili ekvivalentom budu liječeni antihipertenzivnom terapijom ukoliko su im vrijednosti tlaka  $>140/90$  mmHg, ukoliko je albuminurija veća od 30 mg/dan ciljni arterijski tlak je  $<130/80$  mmHg. Također se preporuča i kod dijabetičara i nedijabetičara primjena ACE-i ili ARB-ova i kod bolesnika sa albuminurijom 30-300 mg/dan, te kod onih sa  $>300$  mg/dan (42). Nove KDIGO smjernice (43) o zbrinjavanju krvnog tlaka kod kronične bubrežne bolesti iz 2021. godine, temelje se na rezultatima „SPRINT studije“. Te smjernice razlikuju različite ciljne vrijednosti arterijskog tlaka kod bolesnika sa kroničnom bubrežnom bolesti od onih na dijalizi, sa transplantiranim bubregom i kod djece. Kod bolesnika sa kroničnom bubrežnom bolesti u cilju kardioprotekcije, ukupnog preživljenja i kognitivnih benefita preporučan je sistolički krvni tlak  $<120$  mmHg, no bez renoprotektivne uloge. Renoprotektivna uloga očituje se kroz smanjenje protenurije u dugoročnom praćenju. Također se navodi da navedene ciljne vrijednosti ne trebaju biti tako stroge kod onih sa izrazito niskim dijastoličkim tlakom, onih s kroničnom bubrežnom bolesti (KBB) G4 i G5, starijih i vrlo mladih bolesnika, onih s visokom proteinurijom i sa hipertenzijom bijele kute. Naglašen je individualni pristup s razmatranjem bolesnikovih preferencija i kako bolesnik tolerira antihipertenzivnu terapiju. Preporuča se primjena RAAS blokatora kod KBB G1-G4 sa A2 ili A3, s ili bez dijabetesa. No RAAS blokada može biti korisna i kod bolesnika s KBB s povišenim krvnim tlakom bez

albuminurije (41). KDIGO Smjernice za liječenje glomerularnih bolesti preporučaju primjenu ACE-i/ARB kod svih bolesnika s proteinurijom iznad 0,5 g/dan (3). Najnovije ESH smjernice iz 2023.godine dalje detaljno razrađuju koje bi ciljne vrijednosti bile ovisno o dobi i drugim komorbiditetima (44)

Standardizirano mjerenje arterijskog tlaka uključuje prosjek 2 mjerenja validiranim uređajem, nakon 5 minuta mirovanja prije mjerenja. Mjerenje se provodi u strogo određenim uvjetima: u sjedećem položaju, bez prekrivenih nogu, naslonjenih leđa, bez prethodne konzumacije kofeina i nikotina te tjelevoježbe, sa ispražnjenim mokraćnim mjehurom, bez govorenja tijekom mjerenja, bez odjeće na mjestu orukvice (43).

Ukoliko za odsječnu vrijednost između dobro reguliranog i nereguliranog arterijskog tlaka uzmemo 120/80 mmHg tada je 15 % bolesnika imalo reguliran krvni tlak pri biopsiji, a 28 % na kraju razdoblja praćenja.. Treba uzeti u obzir da je u Sprint studiji provedeno standardizirano mjerenje krvnog tlaka. Međutim, u retrospektivnim podacima često nije dostupan podatak kako je mjeren krvni tlak i radi li se standardiziranom mjerenju.

Ukoliko za odsječnu vrijednost uzmemo 130/80 mmHg tada je broj dobro reguliranih bolesnika pri biopsiji 28 % a na kraju razdoblja praćenja 45 %. Navedeno upućuje da bismo više pažnje trebali posvetiti i suportivnim mjerama liječenja uz inzistiranje na strožoj regulaciji arterijskog tlaka i ažurnijem praćenju kretanja vrijednosti arterijskog tlaka, koje će onda zasigurno pridonijeti i adherenciji bolesnika.

Samo 75 % bolesnika na kraju razdoblja praćenja ima RAAS blokator jer je dio bolesnika dosegao ESRD sa prisutnom hiperkalemijom koja je uvjetovala prekid terapije.

## 5. Zaključak

Ukupno osam (17 %) bolesnika tijekom razdoblja praćenja od maksimalno 6,7 godina razvilo je 50 % pad eGFR ili pojavu završnog stadija bubrežne bolesti.

Populacija koje je liječena imunosupresivnom terapijom nije se razlikovala po eGFR ili proteinuriji od populacije liječene suportivno, ali su češće imali viši M, E i C zbroj, što ukazuje na važnost patohistološkog nalaza u odluci kliničara o započinjanju imunosupresivne terapije.

Ukupno sedamnaest (38 %) bolesnika je liječeno imunosupresivnom terapijom. Najčešća je imunosupresivna terapija kortikosteroidima sistemski, po Pozzijevoj protokolu, uz medijanu primjene 12 mjeseci. Od ostalih agensa najčešće je korišten ciklofosfamid.

Bolesnici liječeni imunosupresivima nakon 2 godine praćenja imaju više vrijednosti eGFR ali ne razlikuju se u proteinuriji na kraju razdoblja praćenja u odnosu na skupinu liječenu suportivno. Sve skupine nakon liječenja imaju nižu proteinuriju nego pri biopsiji.

Supportivno liječenje u 75% slučajeva uključuje RAAS blokadu, uz postizanje ciljnih vrijednosti tlaka (<130/80 mmHg) u 45% slučajeva, što ukazuje na nužnost strože regulacije arterijskog tlaka.

Vrijednost procijenjenog rizika s pomoću IgAN-PT dvije godine nakon biopsije je niža u odnosu na vrijednost pri biopsiji, neovisno o modalitetu liječenja, što se može objasniti boljom regulacijom arterijskog tlaka i smanjenjem proteinurije ali i činjenicom da je u kraćem razdoblju manja vjerojatnost pada bubrežne funkcije za određeni apsolutni iznos uz istu brzinu pada eGFR-a.

## 6. Sažetak na hrvatskom jeziku

IgA nefropatija najčešći je primarni glomerulonefritis u svijetu, karakteriziran mezangijskim depozitima IgA uz varijabilnu kliničku prezentaciju i prognozu. Kod oko 30 % dolazi do postepene progresije bubrežne bolesti do završnog stadija. MEST-C zbroj u bioptatu klasificira prisutnost mezangijske i endokapilarne hipercelularnosti, segmentalne glomeruloskleroze, tubularne atrofije i intersticijske fibroze te prisutnosti polumjeseca. Godine 2019. je razvijen "Novi međunarodni alat za predviđanje rizika u IgA nefropatiji" koji na osnovi eGFR, krvnog tlaka i proteinurije pri biopsiji, dobi, rase, uporabe RAAS inhibitora u trenutku biopsije i MEST zbroja predviđa u maksimalnom razdoblju od 6,7 godina progresiju bubrežne bolesti do terminalnog stadija ili pad eGFR za 50 %. Nova verzija ovog alata omogućuje predviđanje rizika 1 ili 2 godine nakon biopsije. Aktualne KDIGO smjernice preporučuju primjenu kortikosteroida u trajanju 6 mjeseci samo u bolesnika koji imaju proteinuriju veću od 1 g/dU unatoč maksimalnoj tolerabilnoj dozi RAAS inhibitora u trajanju od minimalno 3 mjeseca, ostali su bolesnici kandidati za suportivno liječenje. Ostala imunosupresivna terapija nije preporučljiva. Cilj istraživanja je odrediti koji bolesnici imaju veću vjerojatnost da prime imunosupresivnu terapiju i koji su bubrežni ishodi bolesnika koji su liječeni imunosupresivnom terapijom. Proveli smo retrospektivno opservacijsko istraživanje, uključujući bolesnike sa novodijagnosticiranom idiopatskom IgA nefropatijom u razdoblju od 2012. do 2021. godine. Uključeno je 48 bolesnika (33 muškarca, srednje dobi  $48 \pm 16$  godina), s medijanom praćenja 37 mjeseci. Ukupno 18 (38%) bolesnika je primilo imunosupresivnu terapiju steroidima, ciklofosfamidom, MMFom, azatioprinom i oralnim budesnoidom. Bolesnici koji su liječeni imunosupresivima su češće imali mezangijske lezije (M) (82 % naprema 54 %,  $p=0,05$ ), endokapilarni hipercelularitet (E) (65 % naprema 21 %,  $p=0,004$ ) i polumjesec (C) (41 % naprema 14 %,  $p=0,04$ ). Nije bilo značajne razlike u eGFR kod biopsije ( $60 \pm 29$  naprema  $54 \pm 31$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>,  $p < 0,05$ ), ali bolesnici liječeni imunosupresivima su imali bolji eGFR nakon 2 godine praćenja u usporedbi s onima koji su liječeni suportivnim mjerama ( $70 \pm 35$  naprema  $42 \pm 27$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>,  $p=0,02$ ). Proteinurija se snizila nakon liječenja (kod biopsije naprema kraju praćenja, 106 mg/mmol naprema 43 mg/mmol), ali nije bilo razlike u početnoj i proteinuriji na kraju praćenja kod onih koji jesu i koji nisu primali imunosupresive. IIgAN zbroj se smanjio nakon liječenja (pri biopsiji naprema nakon 2 godine praćenja,  $10,56 \% \pm 12,66 \%$  naprema  $8,45 \% \pm 9,22 \%$ ,  $p=0,01$ ), ali nije bilo razlike između onih koji jesu i koji nisu liječeni imunosupresivima. Zaključno, bolesnici sa višim M, E i C zbrojem su imali veću vjerojatnost biti liječeni imunosupresivima. Oni liječeni imunosupresivima imali su bolji eGFR nakon 2 godina, a na proteinurija na kraju praćenja i IIgAN zbroj su bili niži i kod bolesnika liječenih imunosupresivima i onih liječenih suportivno.

## 7. Sažetak i naslov rada na engleskom jeziku

### OUTCOMES OF PATIENTS WITH IGA NEPHROPATY ACCORDING TO TREATMENT MODALITY

IgA nephropathy is the most common primary glomerulonephritis in the world, characterized by mesangial deposits of IgA with variable clinical presentation and prognosis. In about 30 %, there is a gradual progression of kidney disease to ESRD. The MEST-C score classifies the presence of mesangial and endocapillary hypercellularity, segmental glomerulosclerosis, tubular atrophy and interstitial fibrosis, and the presence of crescents in bioptic material. In 2019, the "New International Risk Prediction Tool in IgA Nephropathy" was developed, that based on eGFR, blood pressure and proteinuria at biopsy, age, race, RAAS inhibitor use at the time of biopsy and MEST score predicts progression of kidney disease to the terminal stage or a drop in eGFR by 50 % in time frame of 6.7 years. The update of this equation can be used to predict the risk at a landmark time of 1 or 2 years after biopsy. Current KDIGO guidelines recommend the use of corticosteroids for 6 months only in patients who have proteinuria greater than 1 g/day despite the maximally tolerated dose of RAAS inhibitors for a minimum of 3 months, other patients are candidates for supportive treatment. Other immunosuppressive therapy is not recommended.

This study aimed to investigate which patients were more likely to receive immunosuppressive therapy and renal outcomes in patients treated with immunosuppressive therapy. We conducted a single-center retrospective observational study, including patients with newly diagnosed idiopathic IgAN from 2012 to 2021. We enrolled 48 patients (33 men, mean age  $48 \pm 16$  years), median follow-up of 37 months. A total of 18 (38%) patients received immunosuppressive therapy and were treated with steroids, cyclophosphamide, MMF, azathioprine and oral budesonide. Patients treated with immunosuppression had more frequently mesangial lesions (M) (82% vs. 54%,  $p=0.05$ ), endocapillary hypercellularity (E) (65% vs. 21%,  $p=0.004$ ) and crescents (C) (41% vs. 14%,  $p=0.04$ ). There was no difference in eGFR at biopsy ( $60 \pm 29$  vs.  $54 \pm 31$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup>,  $p<0.05$ ), but patients treated with immunosuppression had better eGFR after 2-year follow-up compared to those treated with supportive care ( $70 \pm 35$  vs.  $42 \pm 27$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup>,  $p=0.02$ ). Proteinuria decreased after treatment (at biopsy vs. end of follow-up, 106 mg/mmol vs. 43 mg/mmol), but there was no difference in baseline or end-of-follow-up proteinuria between those receiving immunosuppression and not. IIgAN score decreased after treatment (at biopsy vs. at 2-year follow-up,  $10.56\% \pm 12.66\%$  vs.  $8.45\% \pm 9.22\%$ ,  $p=0.01$ ), but there was no difference in IIgAN score at biopsy or at 2-year follow-up between patients receiving immunosuppression and those treated with non-immunosuppressive therapy. To conclude, patients with higher M, E and C score were more likely to be treated with immunosuppression. Those treated with immunosuppressants had better eGFR after 2 years, while proteinuria at the end of follow-up and IIgAN score improved with both supportive care and immunosuppression.



## 8. Popis literature

1. Kuzmanić D, Horvatić I, Galešić K. IgA nefropatija U: Galešić K i sur.,ur. Bolesti glomerula'primarne i sekundarne. Zagreb: Medicinska naklada; 2014. Str. 138-48.
2. Selvaskandan H, Cheung CK, Barratt J. IgA Nephropathy and IgA vasculitis U: Hall M, ur. Primer on Nephrology. 2.izd. London: Springer; 2022. 1. sv., Str. 451-64.
3. KDIGO Glomerular Diseases Work Group. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney Int.* 2021; 100(4):S1–276.
4. Kim JK, Kim JH, Lee SC, Kang EW, Chang TI, Moon SJ, i sur. Clinical features and outcomes of IgA nephropathy with nephrotic syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012;7(3):427-36.
5. Barratt J, Feehally J. IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16(7):2088-97.
6. Coppo R, D'Amico G. Factors predicting progression of IgA nephropathies. *J Nephrol.* 2005;18(5):503-512.
7. Chen T, Li X, Li Y, Xia E, Qin Y, Liang S, i sur. Prediction and Risk Stratification of Kidney Outcomes in IgA Nephropathy. *Am J Kidney Dis.* 2019;74(3):300-9.
8. Trimarchi H, Barratt J, Cattran DC, Cook HT, Coppo R, Haas M, i sur.. Oxford Classification of IgA nephropathy 2016: an update from the IgA Nephropathy Classification Working Group. *Kidney Int.* 2017; 91(5):1014–21.
9. Barbour SJ, Coppo R, Zhang H, Liu ZH, Suzuki Y, Matsuzaki K, i sur. International IgA Nephropathy Network. Evaluating a New International Risk-Prediction Tool in IgA Nephropathy. *JAMA Intern Med.* 2019;179(7):942-52.
10. Chen T, Li X, Li Y, Xia E, Qin Y, Liang S, i sur. Prediction and Risk Stratification of Kidney Outcomes in IgA Nephropathy. *Am J Kidney Dis.* 2019;74(3):300-9.
11. Zhang Y, Guo L, Wang Z, Trimarchi H, Lv J, Zhang H, i sur. External validation of the international risk-prediction models of IgA nephropathy in an Asian-Caucasian cohort. *Kidney Int Rep.* 2020;5(10):1753-63.
12. Barbour S, Coppo R, Zhang H, Liu ZH, Suzuki Y, Keiichi M, i sur. Application of the International IgA Nephropathy Prediction Tool one or two years post-biopsy. *Kidney Int.* 2022; 102 (1):160–72.
13. Nagayama Y, Nishiwaki H, Hasegawa T, Komukai D, Kawashima E, Takayasu M, i sur. Impact of the new risk stratification in the 2011 Japanese society of nephrology clinical guidelines for IgA nephropathy on incidence of early clinical remission with tonsillectomy plus steroid pulse therapy. *Clin Exp Nephrol.* 2015; 19:646–52.
14. Chang S, Li XK. The Role of Immune Modulation in Pathogenesis of IgA Nephropathy. *Front Med (Lausanne).* 2020;24(7):92.
15. Storrar J, Chinnadurai R, Sinha S, Kalra PA. The epidemiology and evolution of IgA nephropathy over two decades: A single centre experience. *PLoS One* [Internet]. 2022 Sep 1 [pristupljeno 7.10.2023.]; 17(9):e0268421. Dostupno na: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0268421>

16. Jarrick S, Lundberg S, Welander A, Carrero JJ, Höijer J, Bottai M, i sur. Mortality in IgA Nephropathy: A Nationwide Population-Based Cohort Study. *J Am Soc Nephrol.* 2019;30(5):866–76.
17. Russo E, Verzola D, Salvidio G, Bonino B, Picciotto D, Drovandi S, i sur. Long-term blood pressure behavior and progression to end-stage renal disease in patients with immunoglobulin A nephropathy: a single-center observational study in Italy. *J Hypertens.* 2020;38(5):925–35.
18. Pozzi C, Andrulli S, Del Vecchio L, Melis P, Fogazzi GB, Altieri P, i sur. Corticosteroid effectiveness in IgA nephropathy: long-term results of a randomized, controlled trial. *J Am Soc Nephrol.* 2004; 15(1):157-63.
19. Manno C, Torres DD, Rossini M, Pesce F, Schena FP. Randomized controlled clinical trial of corticosteroids plus ACE-inhibitors with long-term follow-up in proteinuric IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant.* 2009;24(12):3694-701.
20. Magistroni R, D'Agati VD, Appel GB, Kiryluk K. New developments in the genetics, pathogenesis, and therapy of IgA nephropathy. *Kidney Int.* 2015;88(5):974–89.
21. Saha MK, Julian BA, Novak J, Rizk DV. Secondary IgA nephropathy. *Kidney Int.* 2018; 94(4):674-81.
22. Trimarchi H, Haas M, Coppo R. Crescents and IgA Nephropathy: A Delicate Marriage. *Journal of Clinical Medicine.* 2022; 11(13):3569.
23. Itami S, Moriyama T, Miyabe Y, Karasawa K, Nitta K. A Novel Scoring System Based on Oxford Classification Indicating Steroid Therapy Use for IgA Nephropathy. *Kidney Int Rep.* 2021;7(1):99-107.
24. Cambier A, Troyanov S, Tesar V, Coppo R. Validation Study of Oxford Classification (VALIGA) Group. Indication for corticosteroids in IgA nephropathy: validation in the European VALIGA cohort of a treatment score based on the Oxford classification. *NDT.* 2022;37(6):1195-7.
25. Tesar V, Troyanov S, Bellur S, Verhave JC, Cook HT, Freehally J, i sur. Corticosteroids in IgA Nephropathy: A Retrospective Analysis from the VALIGA Study. *JASN.* 2015;26(9):2248-58.
26. Joh K, Nakazato T, Hashiguchi A, Shimizu A, Katafuchi R, Okonogi H, i sur. Structural modeling for Oxford histological classifications of immunoglobulin A nephropathy. *PLoS One.* [Internet] 2022 Sep 9 [pristupljeno 8.10.2023.].17(9):e0268731. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9462802/>
27. Shima Y, Nakanishi K, Hama T, Sato M, Mukaiyama H, Togawa H, i sur. Biopsy timing and Oxford classification variables in Childhood/Adolescent IgA nephropathy. *Pediatr. Nephrol.* 2015; 30:293–9.
28. Chen D, Liu J, Duan S, Chen P, Tang L, Zhang L, i sur. Clinicopathological Features to Predict Progression of IgA Nephropathy with Mild Proteinuria *Kidney Blood Press Res.* 2018; 43 (2): 318–28.
29. Shen XH, Liang SS, Chen HM, Le WB, Jiang S, Zeng CH, i sur. Reversal of active glomerular lesions after immunosuppressive therapy in patients with IgA nephropathy: a repeat-biopsy based observation. *J Nephrol.* 2015;28(4):441–9.
30. Park S, Baek CH, Park SK, Kang HG, Hyun HS, Park E, i sur. Clinical Significance of Crescent Formation in IgA Nephropathy - a Multicenter Validation Study. *Kidney Blood Press Res.* 2019;44(1):22-32.
31. Trimarchi H, Haas M, Coppo R. Crescents and IgA Nephropathy: A Delicate Marriage. *Journal of Clinical Medicine.* 2022; 11(13):3569.

32. Jia Q, Ma F, Yang X, Li L, Liu C, Sun R, i sur. Long-term outcomes of IgA nephropathy patients with less than 25% crescents and mild proteinuria. *Clin. Exp. Nephrol.* 2021; 26: 257–65.
33. Rauen T, Wied S, Fitzner C, Eitner F, Sommerer C, Zeier M, i sur. After ten years of follow-up, no difference between supportive care plus immunosuppression and supportive care alone in IgA nephropathy. *Kidney Int.* 2020;98(4):1044-1052.
34. Reich HN, Troyanov S, Scholey JW, Cattran DC. Toronto Glomerulonephritis Registry. Remission of proteinuria improves prognosis in IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2007;18(12):3177-83.
35. Rauen T, Eitner F, Fitzner C, Sommerer C, Zeier M, Otte B, i sur. Intensive Supportive Care plus Immunosuppression in IgA Nephropathy. *N Engl J Med.* 2015; 373:2225-36.
36. Lv J, Wong MG, Hladunewich MA, Jha V, Hooi LS, Monaghan H, i sur. Effect of Oral Methylprednisolone on Decline in Kidney Function or Kidney Failure in Patients With IgA Nephropathy: The TESTING Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2022;327(19):1888–98.
37. Yue-Miao Z, Ji-Cheng L, Wong MG, Zhang H, Perkovic V. Glucocorticoids for IgA nephropathy—pro. *Kidney int.* 2023;103(4): 666-9.
38. Yang H, Zhang W, Li Y, Li R. Neutrophil-to-lymphocyte ratio: An effective predictor of corticosteroid response in IgA nephropathy. *Int Immunopharmacol.* 2019; 74:105678.
39. Xie D, Zhao H, Xu X, Zhou Z, Su C, Xia N, i sur. Intensity of Macrophage Infiltration in Glomeruli Predicts Response to Immunosuppressive Therapy in Patients with IgA Nephropathy. *JASN.* 2021;32(12):3187-96.
40. Ballardie FW, Roberts IS. Controlled prospective trial of prednisolone and cytotoxics in progressive IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2002; 13: 142-8.
41. Jafar TH, Stark PC, Schmid CH, Landa M, Maschio G, De Jong PE, i sur. Progression of chronic kidney disease: The role of blood pressure control, proteinuria, and angiotensin-converting enzyme inhibition: A patient-level meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2003; 139 (4): 244 –52.
42. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Blood Pressure Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int.* 2012;2(5):S337-414.
43. KDIGO Blood pressure work group. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease, *Kidney Int.* 2021; 99(35):S1-276.
44. Mancia G, Kreutz R, Brunström M, Burnier M, Grassi G, Januszewicz A i sur. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). *J Hypertens.* 2023;41(12):1874-2071.

## 9. Kratki životopis autora

Rođena sam 1991. godine u Zagrebu. Pohađala sam zagrebačku V. Gimnaziju i potom od 2009. do 2015. Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu. Tijekom studija bila sam demonstrator patofiziologije i urednik rubrike „Znanost“ studentskog časopisa „Medicinar“. Godine 2012. dobila sam Dekanovu nagradu za najboljeg studenta 3. godine studija. Tijekom studija bila sam na studentskoj praksi iz kardiologije u St. Antonius Krankenhaus Kreis Kleve. Nakon završetka studija stažirala sam na KB Merkur, potom sam nekoliko mjeseci radila o ordinaciji obiteljske medicine u Zagrebu. Od 2016. godine predavač sam iz predmeta Prva pomoć za spasioce na otvorenim vodama u Hrvatskom Crvenom Križu te koautor priručnika za navedeni predmet. Godine 2016. započela sam specijalističko usavršavanje iz nefrologije za KB Sveti Duh. 2023. godine sam položila specijalistički ispit iz nefrologije. Član sam Hrvatskog društva za nefrologiju dijalizu i transplantaciju (HDNDT) i European Renal Association (ERA). Autor sam i koautor nekoliko znanstveno istraživačkih radova prikazanih na domaćim i stranim kongresima i stručnim skupovima.

## 10. Popis priloga

Ukupan broj biopsija bubrega koji odgovaraju IgA nefropatiji 1.1.2012. i 31.12.2021.

144 → 14 biopsija transplantiranog bubrega sa IgAN (11 pacijenata)



130 Biopsija nativnog bubrega sa IgAN → 21 rebiopsija bubrega (13 pacijenata)



109 Prvih biopsija nativnog bubrega na KB Merkur → 11 nedostaje MEST score zbog oskudnog uzorka



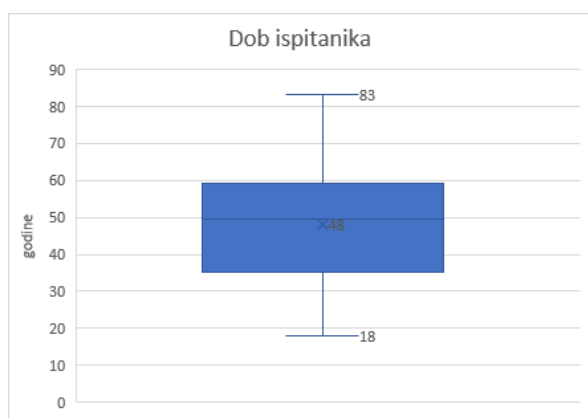
98 Biopsije dovoljnim bioptičkim uzorkom →



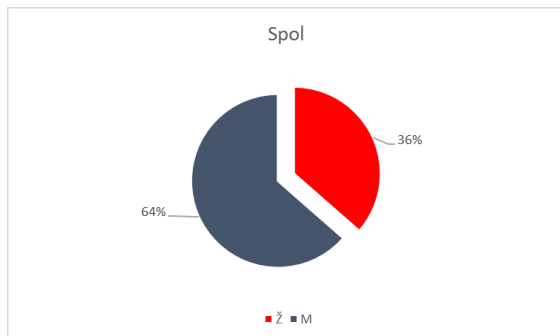
48 pacijenata uvrštenih u studiju

26 nema podataka u BIS-u
1 potencijalni donor bubrega
3 ranije poznata i liječena bolest u drugom centru
12 sekundarna IgA nefropatija
4 dominantna druga bubrežna bolest
4 stanja koja značajno mijenjaju eGFR

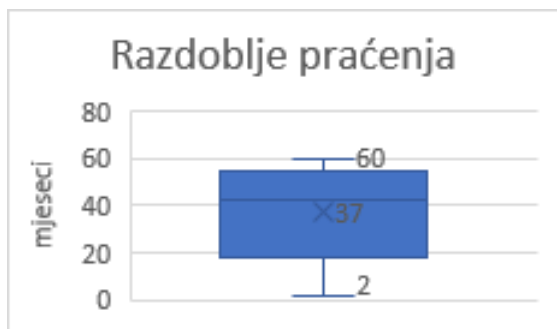
Slika 1. Dijagram tijeka uvrštavanja bolesnika u studiju



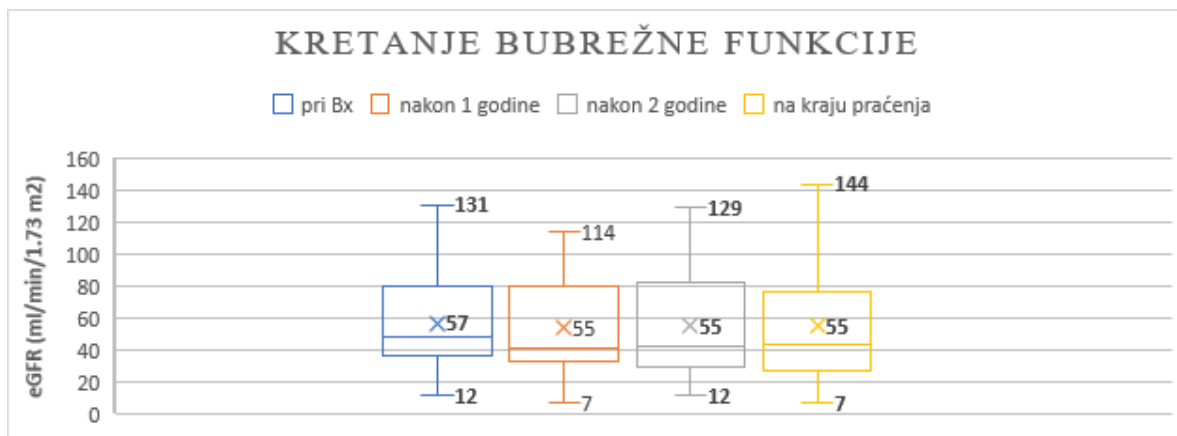
Slika 2. Raspodjela ispitanika po dobi prikazano kao medijan + interkvartilni raspon



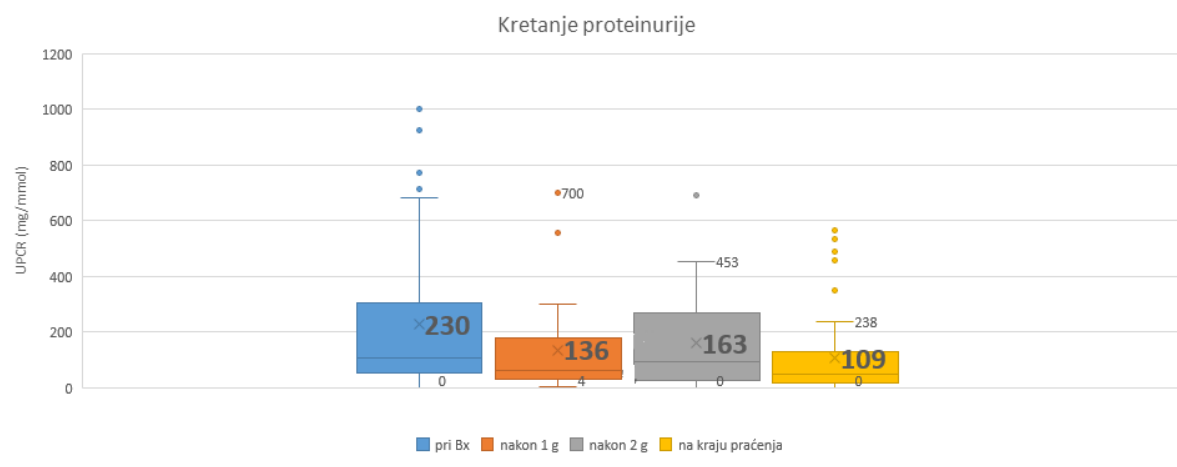
Slika 3. Raspodjela ispitanika po spolu



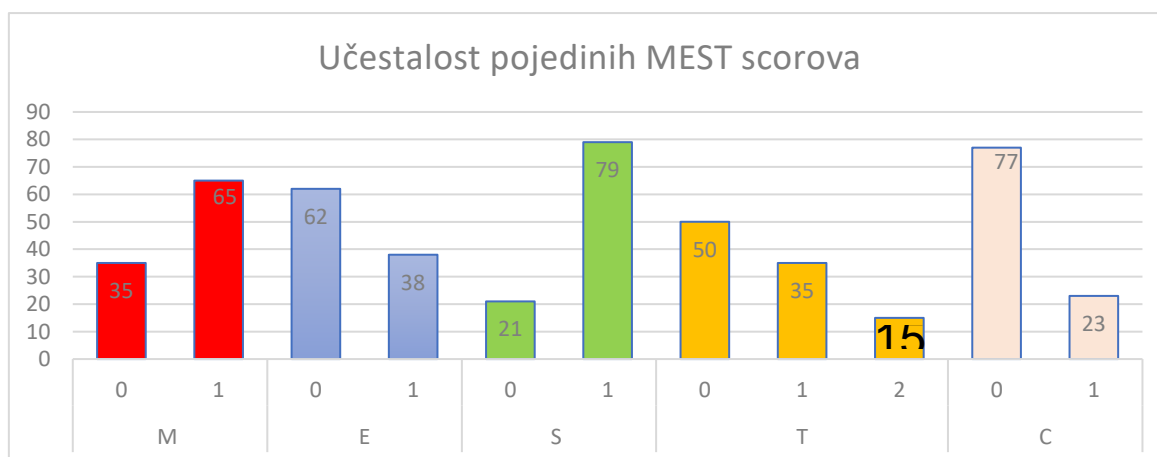
Slika 4. Razdoblje praćenja ispitanika prikazano kao medijan + interkvartilni raspon



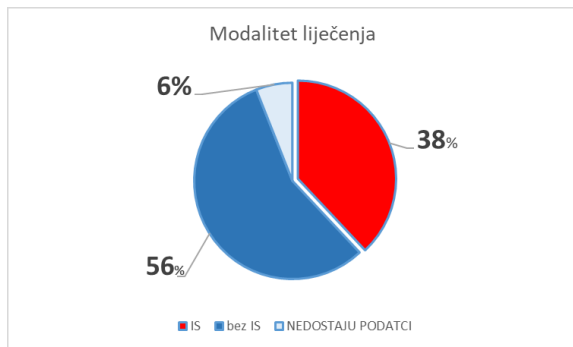
Slika 5. Kretanje bubrežne funkcije (izraženo kao eGFR) prikazano kao medijan + interkvartilni raspon – cjelokupna kohorta



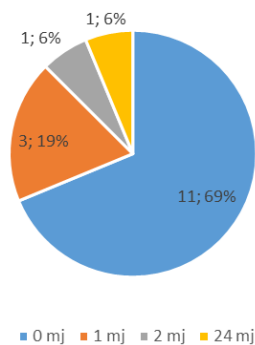
Slika 6. Kretanje proteinurije (izražene kao UPCCR) prikazano kao medijan + interkvartilni raspon - cjelokupna kohorta



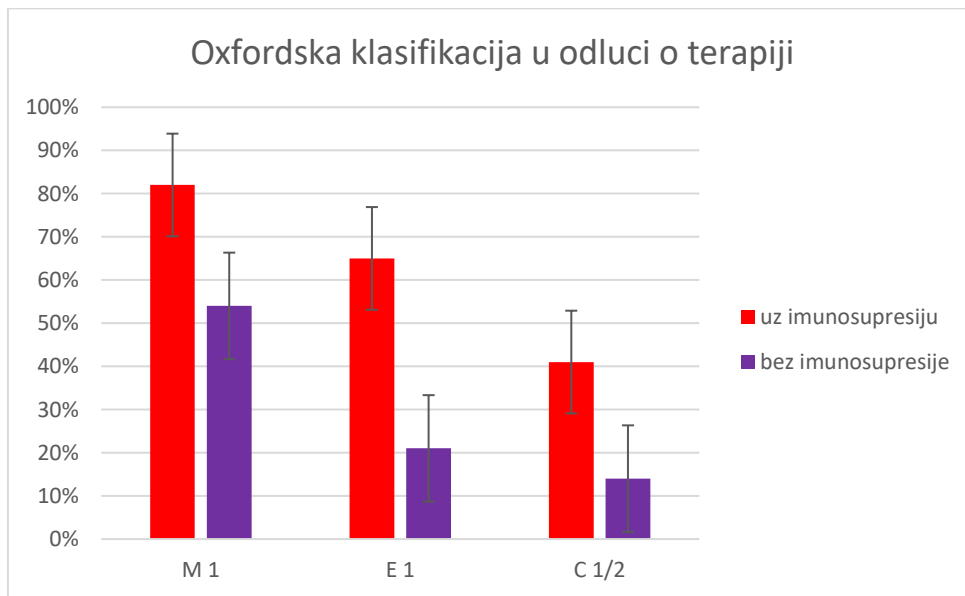
Slika 7. Učestalost pojedinih kategorija iz Oxfordske klasifikacije u cjelokupnoj kohorti



Slika 8. Udio ispitanika prema modalitetu liječenja

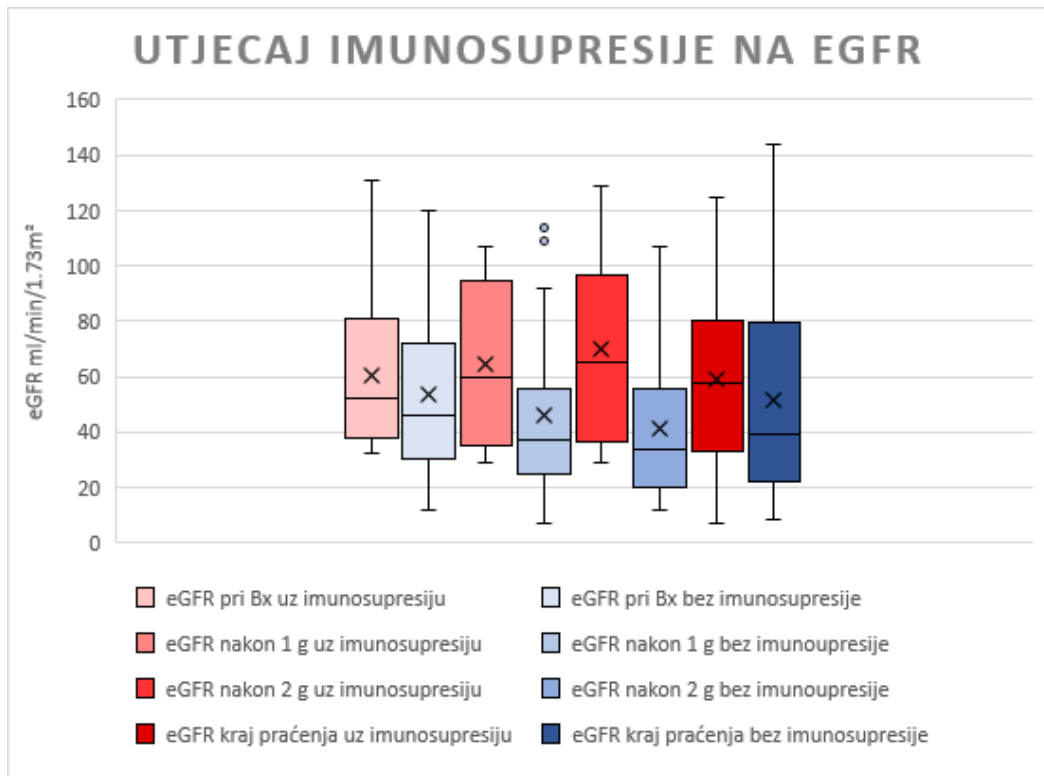


Slika 9. Trajanje suportivne terapije prije početka primjene imunosupresije

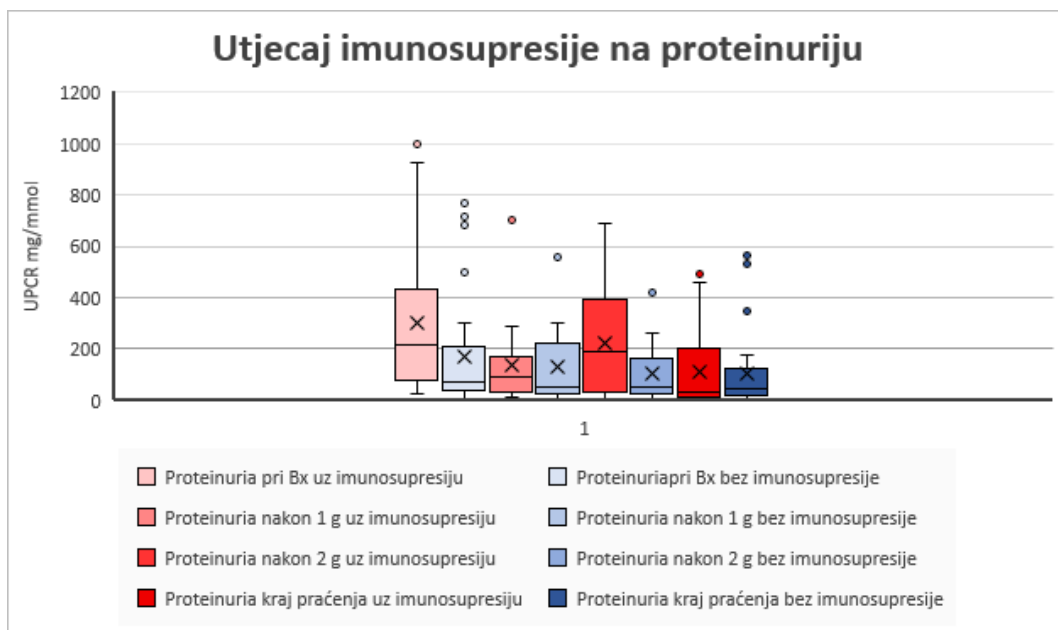


Slika 10. Raspodjela ispitanika koji su liječeni imunosupresivima i bez imunosupresiva prema aktivnim lezijama M, E i C

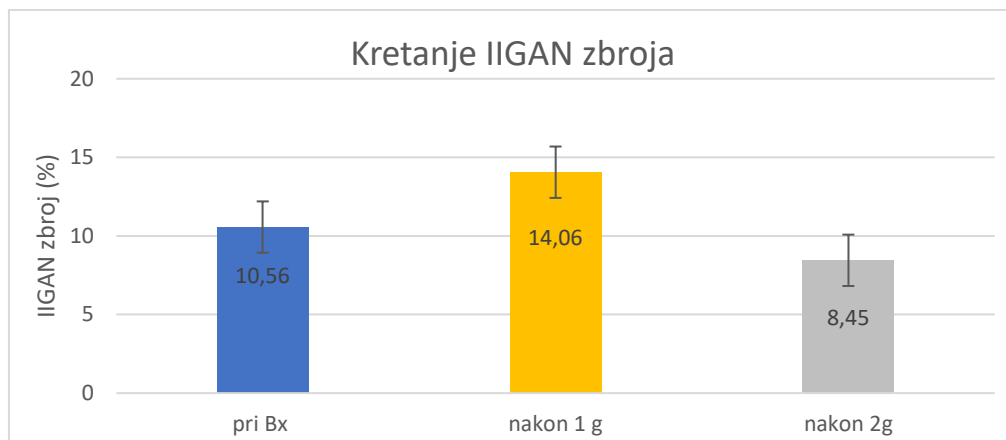




Slika 11. Kretanje bubrežne funkcije (izražene kao eGFR) prikazano kao medijan + interkvartilni raspon kod bolesnika liječenih imunosupresivima i bez imunosupresiva



Slika 12. Kretanje proteinurije (izražene kao UPCR) kod bolesnika liječenih imunosupresivima i bez imunosupresiva



Slika 13. Vrijednost International IgA nephropathy prediction (IIgAN) zbroja pri biopsiji, godinu i dvije godine nakon biopsije- cjelokupna kohorta

	u trenutku biopsije (n=48)	kraj praćenja (n=45)
ACE-i	75 %	87 %
Postignut RR <120/80 mmHg	15 %	29 %
<130/80 mmHg	28 %	45 %
Sistola (mmHg)	142±21	134±17
Dijastola (mmHg)	87±12	83±13
MAP (mmHg)	105±13	100±13

Tablica 1. Učestalost korištenja ACE-i te postignute vrijednosti arterijskog tlaka na početku i kraju praćenja

	uz imunosupresiju (n=17)	bez imunosupresije (n=28)
SPOL (m)	71 %	75 %
DOB (g)	46±14	51±16
praćenje (mj)	43±18	34±19

Tablica 2. Raspodjela bolesnika po spolu, dobi i vremenu praćenja u skupini bolesnika liječenih imunosupresivima i bez imunosupresiva

	uz imunosupresiju (n=13)	bez imunosupresije (n=22)
IlgAN pri Bx (%)	12±11	10±14
IlgAN nakon 1 g (%)	12±13	16±17
IlgAN nakon 2g (%)	5±6	11±11

Tablica 3. Vrijednost International IgA nephropathy prediction (IlgAN) zbroja pri biopsiji, godinu i dvije godine nakon biopsije kod bolesnika liječenih imunosupresivima i bez imunosupresiva