

Prognostički čimbenici vaskulitisa povezanih s antineutrofilnim citoplazmatskim protutijelima koji zahvaća bubreg

Crnogorac, Matija

Doctoral thesis / Disertacija

2020

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://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:610762>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-05-27**



Repository / Repozitorij:

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



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Matija Crnogorac

Prognostički imbenici vaskulitisa
povezanih s antineutrofilnim
citoplazmatskim protutijelima koji
zahvaćaju bubreg

DISERTACIJA



Zagreb, 2020.

**SVEU ILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Matija Crnogorac

Prognosti ki imbenici vaskulitisa
povezanih s antineutrofilnim
citoplazmatskim protutijelima koji
zahva a bubreg

DISERTACIJA

Zagreb, 2020.

Disertacija je izrađena na Zavodu za nefrologiju i dijalizu Kliničke bolnice "Dubrava"

Voditelj rada: prof. dr. sc. Krešimir Galeši

In omnibus glorificetur Deus

Zahvaljujem mojoj supruzi i kćerci, na strpljenju, potpori i ljubavi kojom su mi pomogle da završim ovaj rad.

Zahvaljujem svojim roditeljima na ljubavi, odgoju i obrazovanju te podršci koje sam primio, a mojoj sestri na podršci i ljubavi.

Zahvaljujem svom mentoru prof.dr.sc. Krešimiru Galeši u načinu, ohrabrenju i pomoći prilikom istraživanja.

Zahvaljujem svima u Zavodu za nefrologiju i dijalizu, na pomoći i tijekom učenja i tijekom provedenja istraživanja. Također, hvala i osobljivo Kliničkom zavodu za patologiju, bez njeg rada ne bi bilo moguće napraviti ovo istraživanje.

Ovu disertaciju posve ujem svojoj kerci Riti i supruzi Maji

SADRŽAJ

POKRATE

1. UVOD.....	1
1.1 Vaskulitisi.....	1
1.1.1 Vaskulitisi vezani uz ANCA protutijela (AAV).....	2
1.2. Klinički ishodi vaskulitisa i prognostički imbenici za pojedine ishode	15
1.2.1 Mortalitet.....	15
1.2.2 Terminalna faza kronične bubrežne bolesti (ESRD).....	17
1.2.3 Relaps.....	18
1.2.4 Biomarkeri kao prediktori ishoda bolesti.....	18
1.3. Važnost istraživanja AAV.....	19
2. HIPOTEZA ISTRAŽIVANJA.....	21
3. CILJEVI ISTRAŽIVANJA.....	22
4. ISPITANICI I METODE ISTRAŽIVANJA.....	23
5. REZULTATI.....	28
5.1. Osnovna klinička obilježja bolesnika.....	28
5.1.1 Osnovni laboratorijski pokazatelji bolesnika.....	29
5.1.2 Osnovna nefrološka obilježja bolesnika.....	31
5.1.3 Osnovna patohistološka obilježja bolesnika.....	32

5.1.4 Osnovni podaci o lije enju bolesnika.....	34
5.2. Osnovne klini ke, laboratorijske, nefrološke, patohistološke i terapijske karakteristike u bolesnika prema klini kom fenotipu.....	35
5.2.1 Osnovne klini ke varijable u bolesnika prema klini kom fenotipu.....	35
5.2.2 Laboratorijske varijable u bolesnika prema klini kom fenotipu.....	36
5.2.3 Nefrološke varijable u bolesnika prema klini kom fenotipu.....	38
5.2.4 Patohistološke varijable u bolesnika prema klini kom fenotipu.....	40
5.2.5 Inicijalno lije enje u bolesnika prema klini kom fenotipu.....	42
5.3. Osnovne klini ke, laboratorijske, nefrološke, patohistološke i terapijske karakteristike u bolesnika prema inicijalnoj potrebi za hemodijalizom.....	43
5.3.1 Osnovne klini ke varijable u bolesnika prema inicijalnoj potrebi za hemodijalizom.....	43
5.3.2 Osnovne laboratorijske varijable u bolesnika prema inicijalnoj potrebi za hemodijalizom.....	45
5.3.3 Osnovne nefrološke varijable u bolesnika prema inicijalnoj potrebi za hemodijalizom.....	47
5.3.4 Patohistološke varijable u bolesnika prema inicijalnoj potrebi za hemodijalizom.....	48
5.4 Osnovne klini ke, laboratorijske, nefrološke, patohistološke i terapijske karakteristike u bolesnika prema ANCA fenotipu.....	51
5.4.1 Osnovne klini ke karakteristike u bolesnika prema ANCA fenotipu.....	51

5.4.2 Osnovne laboratorijske karakteristike u bolesnika prema ANCA fenotipu....	52
5.4.3 Osnovne nefrološke karakteristike u bolesnika prema ANCA fenotipu.....	54
5.4.4 Osnovne patohistološke karakteristike u bolesnika prema ANCA fenotipu... 5.4.5 Osnovne terapijske karakteristike u bolesnika prema ANCA fenotipu.....	56
5.5 Osnovne klini ke, laboratorijske, nefrološke, patohistološke i terapijske karakteristike u bolesnika prema ANCA fenotipu II.....	59
5.5.1 Osnovne klini ke karakteristike u bolesnika prema ANCA fenotipu II.....	59
5.5.2 Osnovne laboratorijske karakteristike u bolesnika prema ANCA fenotipu II... 5.5.3 Osnovne nefrološke karakteristike u bolesnika prema ANCA fenotipu II.....	60
5.5.4 Osnovne patohistološke karakteristike u bolesnika prema ANCA fenotipu II.. 5.5.5 Osnovne terapijske karakteristike u bolesnika prema ANCA fenotipu II.....	63
5.6 Osnovne klini ke, laboratorijske, nefrološke, patohistološke i terapijske karakteristike u bolesnika prema patohistološkom razredu.....	66
5.6.1 Osnovne klini ke karakteristike u bolesnika prema patohistološkom razredu.....	66
5.6.2 Osnovne laboratorijske karakteristike u bolesnika prema patohistološkom razredu.....	67
5.6.3 Osnovne nefrološke karakteristike u bolesnika prema patohistološkom razredu	69
5.6.4 Osnovne patohistološke karakteristike u bolesnika prema patohistološkom razredu.....	71

5.6.5 Osnovne terapijske karakteristike u bolesnika prema patohistološkom razredu.....	73
5.7 Pravene, preživljjenje i ishodi.....	74
6. RASPRAVA.....	109
7. ZAKLJUCI.....	126
8. SAŽETAK.....	129
9. SUMMARY.....	131
10. POPIS LITERATURE.....	133
11. ŽIVOTOPIS.....	152

POKRATE

AAV – *ANCA associated vasculitis* – vaskulitisi vezani uz ANCA protutijela

ANCA – antineutrofilna citoplazmatska protutijela

ATO – akutno tubularno ošte enje

c-ANCA – citoplazmatska antineutrofilna citoplazmatska protutijela

D – *death* – smrtni ishod

eGFR - *estimated glomerular filtration rate* - procijenjena stopa glomerularne filtracije

EGPA – eozinofilna granulomatoza s poliangitisom

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

ESRDD - *end stage of renal disease* (završni stadij bubrežne bolesti) *and/or death* (smrtni ishod)

EUVAS (*European Vasculitis Society*) – Europsko društvo za vaskulitise

GN - glomerulonefritis

GPA – granulomatoza s poliangitisom

IFTA - intersticijska fibroza i tubularna atrofija

MPA – mikroskopski poliangitis

MPO - mijeloperoksidaza

PAN – nodozni poliarteritis

p-ANCA – perinuklearna antineutrofilna citoplazmatska protutijela

PR3 – proteinaza 3

RLV - *Renal limited vasculitis* – vaskulitis ograni en na bubreg

SCr – serumski kreatinin

SD - standardna devijacija

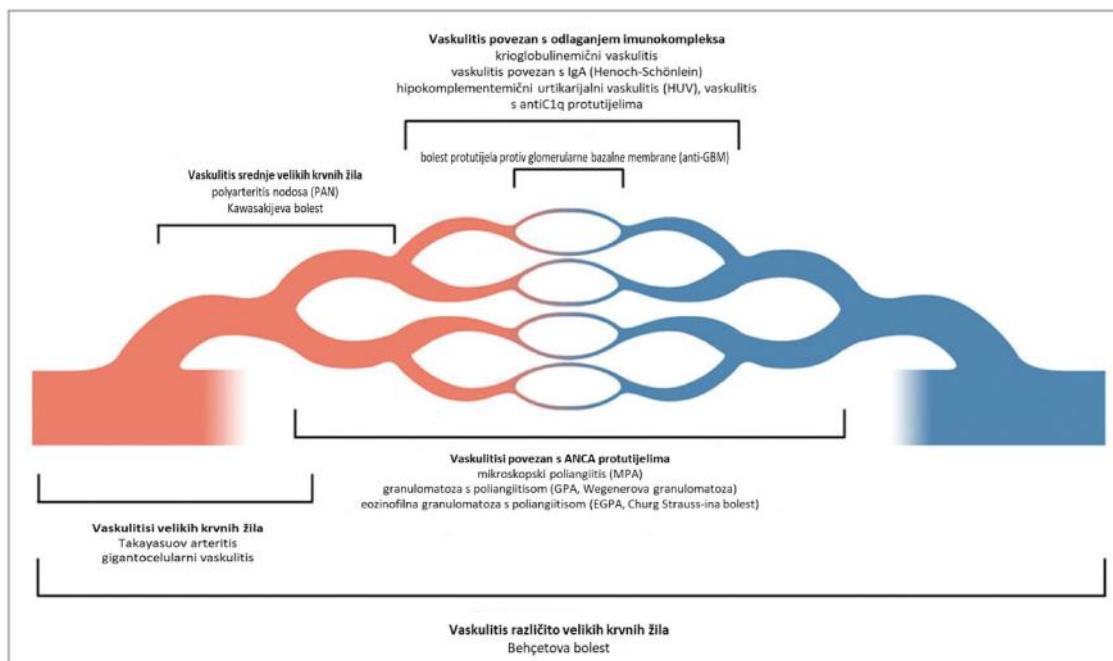
1. UVOD

1.1 Vaskulitisi

Vaskulitisi su po definiciji upalne bolesti krvnih žila ija je zajedni ka karakteristika upala stijenke krvne žile, bez obzira na uzrok upale. Pojedine vrste vaskulitisa mogu se razlikovati ovisno o etiologiji, patogenezi, vrsti zahva enih žila, vrsti upalne reakcije, zahva anju pojedinih organa, genetskoj predispoziciji i specifi nim demografskim karakteristikama. Op a etiološka podjela vaskulitisa je ona na vaskulitise uzrokovane infekcijom, koji su uzrokovani izravnom invazijom i proliferacijom patogena u stijenci krvne žile s posljedi nom upalom (npr. vaskulitisi uzrokovani rikecijama, sifilisom, aspergilusom) te neinfektivne vaskulitise, koji se prema veli ini krvnih žila koje zahva aju dijele na vaskulitise velikih, srednjih i malih krvnih žila, no vaskulitisi sve tri kategorije mogu zahva ati žile svih veli ina.

Nomenklaturna podjela vaskulitisa donesena je 2012. godine na Sveu ilištu Sjeverne Karoline u Chapel Hill-u (SAD), gdje je održana me unarodna konsenzus konferencija (CHCC 2012) (1). Vaskulitisi malih krvnih žila zahva aju dominatno male krvne žile i to male intraparenhimalne arterije, arteriole, kapilare i venule. Dijelimo ih na one posredovane imunokompleksima i na tzv. “pauci” imune vaskulitise posredovane anti-neutrofilnim citoplazmatskim protutijelima (ANCA) (Slika 1).

Slika 1. CHCC 2012 podjela vaskulitisa



CHCC 2012* - Chapell Hill Consensus Conference; slika prilago ena iz reference 1.

1.1.1 Vaskulitisi vezani uz ANCA protutijela (AAV, ANCA - vaskulitisi)

AAV su autoimune bolesti koje uzrokuju upalu malih do srednje velikih krvnih žila s posljednim oštećenjem ili gubitkom funkcije pojedinih organa. Histološki se vidi vaskularno oštećenje, a obično su promjene bez odlaganja imunih depozita (1).

A) Nomenklatura i klinička podjela

Vaskulitisi vezani uz ANCA definirani su specifičnim patološkim promjenama i povezanim autoimunim odgovorom koji proizvode protutijela ANCA. Nomenklatura vaskulitisa s konzensus konferencije u Chapel Hillu (1), definira ANCA - vaskulitise kao nekrotizirajuće vaskulitise s malo ili odsutstvom imunih depozita i predominantnim zahvatom malih krvnih žila (kapilare, venule, arteriole i male

arterije). ANCA - vaskulitisi povezani su sa specifi nim protutijelima na mijeloperoksidazu (tzv. MPO-ANCA) ili proteinazu 3 (tzv. PR3-ANCA).

Na temelju patoloških i klini kih karakteristika uz ANCA - vaskulitisi dijele se na mikroskopski poliangitis (MPA), granulomatozu s poliangitiom (GPA; ranije Wegenerova granulomatoza) i eozinofilnu granulomatozu s poliangitiom (EGPA; ranije Churg Straussina bolest) (Tablica 1), kao i na vaskulitis ograni en na bubrege (RLV) koji uklju uje tzv. "pauci" imuni nekrotiziraju i glomerulonefritis (GN) bez znakova sustavnog vaskulitisa (1). Za razliku od MPA, GPA ima ekstravaskularnu granulomatoznu upalu, naj eš e dišnog sustava. EGPA ima ekstravaskularnu granulomatoznu upalu, kao i krvnu eozinofiliju i astmu. Manji dio bolesnika sa klini kim i patološkim karakteristikama MPA, GPA, RLV i EGPA s nekrotiziraju im GN su ANCA negativni.

Tablica 1. Vaskulitisi vezani uz ANCA protutijela CHCC 2012.

CHCC 2012. naziv	CHCC 2012. definicija
Vaskulitisi vezani uz ANCA protutijela	Nekrotiziraju i vaskulitis, s malo ili bez imunih depozita, dominantno zahva a male krvne žile (kapilare, arteriole, venule i male arterije). Povezan s mijeloperoksidazom (MPO) i proteinazom 3 (PR3). Neki bolesnici su ANCA negativni.
Mikroskopski poliangiitis	Nekrotiziraju i vaskulitis s malo ili bez imunih depozita, dominantno zahva a male krvne žile (kapilare, arteriole, venule). Nekrotiziraju i arteritis može zahva ati male i srednje velike arterije. Nekrotiziraju i glomerulonefritis je vrlo est.
Granulomatoza s poliangiitism (Wegenerova bolest)	Nekrotiziraju a granulomatozna upala s naj eš e zahva anjem dišnog sustava, uz nekrotiziraju i vaskulitis malih do srednje velikih krvnih žila. Nekrotiziraju i glomerulonefritis je est.
Eozinofilna granulomatoza s poliangiitism (Churg Strauss bolest)	Eozinofilima bogata nekrotiziraju a granulomatozna upala s naj eš e zahva anjem dišnog sustava uz nekrotiziraju i vaskulitis malih do srednje velikih krvnih žila, povezan s astmom i eozinofilijom. ANCA su eš e pozitivna ako je prisutan GN.

GPA (ranije Wegener) uzrokuje upalu malih krvnih žila i karakterizirana je stvaranjem granuloma. U više od 70% bolesnika zahva a gornji dio dišnog sustava i može ostati ograni ena samo na ove organe. Me utim, kao multisistemska bolest, može zahvatiti i plu a s granulomatozom upalom i plu nom hemoragijom, uzrokovati bubrežno ošte enje ili zahva anje živaca ili kože uz druge rije e manifestacije (Tablica 2). Prvi ju je put opisao njema ki student Klinger 1931. godine (2) kao oblik

PAN-a, a kao zasebnu bolest definira je Wegener 1936. i 1939. godine (3). Nomenklatura je promijenjena 2012 (1). dijelom zbog želje za nekorištenjem eponima, a dijelom zbog kontroverze o povezanosti Wegenera sa vladaju om strankom u Njema koj 30-ih godina 20-og stolje a.

Mikroskopski poliangiitis prvo je opisan kao uzrok brzoprogresivnog glomerulonefritisa povezan sa sistemnom bolesti, torakalnim i abdominalnim simptomima i znacima. GN je identificiran prisutnoš u fibrinoidne nekroze i polumjese astih struktura u bubregu tijekom obdukcije u seriji slu ajeva 1948. godine, tada nazvan mikroskopski periarteritis (4). MPA se razlikuje od GPA histološki odsutstvom granuloma, a fenotipski (obi no) odsutstvom zahva anja gornjeg dišnog sustava (Tablica 2).

Churg Strauss-inu bolest opisali su prvi put 1951. godine patolozi Jacob Churg i Lotte Strauss na seriji od 13 bolesnika (5). Bolest su opisali kao "alergijsku granulomatozu". Bolest karakterizira eozinofilima bogata nekrotiziraju a granulomatozna upala s naj eš e zahva anjem dišnog sustava i nekrotiziraju i vaskulitis malih do srednje velikih žila, povezan sa astmom i eozinofilijom.

Kako su AAV složena i heterogena grupa bolesti sa brojnim mogu im klini kim prezentacijama postavljanje dijagnoze i klasificiranje bolesti može biti izazovno, osobito zbog zna ajnog preklapanja simptoma i znakova pojedinih klini kih oblika AAV.

Tablica 2. Usporedba triju kliničkih oblika AAV

	GPA	MPA	EGPA
Gornji dišni sustav	90-95%	Ne	50-60%
Parenhimska bolest pluća	54-85%	20%	30%
Alveolarno krvarenje	5-15%	10-50%	< 3%
Glomerulonefritis	51-80%	60-90%	10-25%
Gastrointestinalni sustav	< 5%	30%	30-50%
Oči	35-52%	< 5%	< 5%
Živčani sustav	20-50%	60-70%	70-80%
Srce	8-16%	10-15%	10-15%
Koža	33-46%	62%	50-60%
Eozinofilija	Rijetko	Rijetko	Da
Astma	Ne	Ne	Da
Granulomatozna upala	Da	Ne	Da
PR3-ANCA	70-90%	10-30%	< 2%
MPO-ANCA	5-10%	70-90%	30-70%

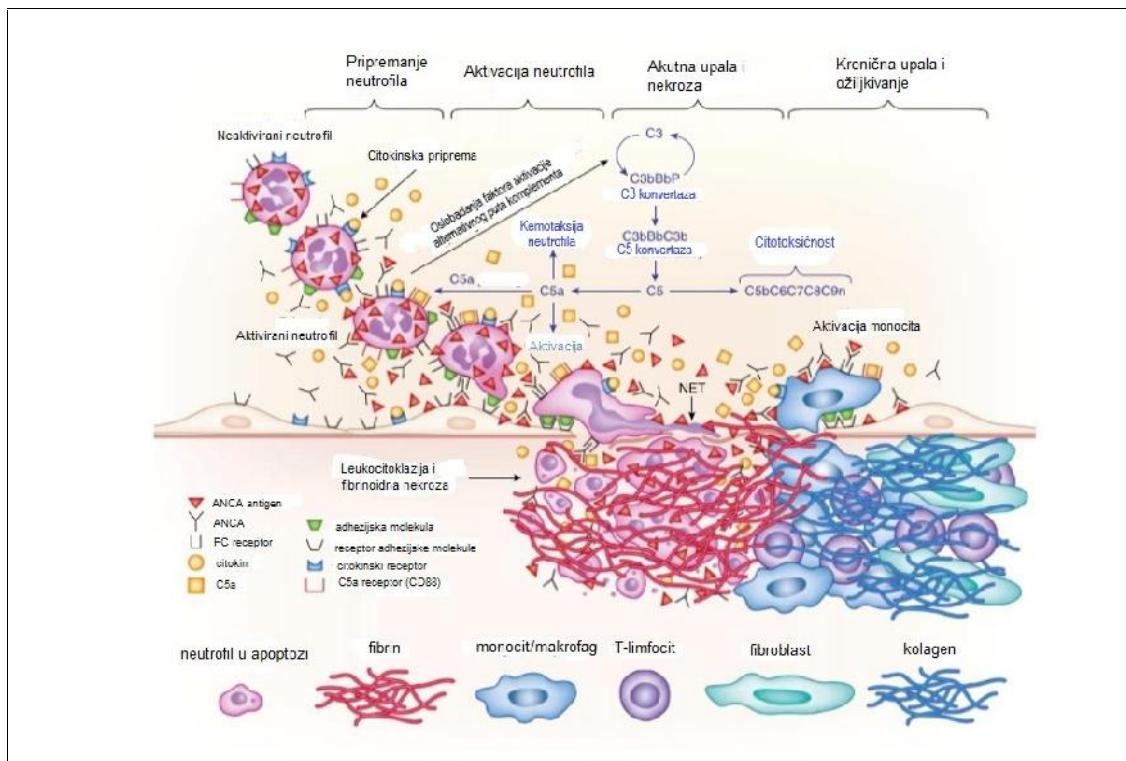
B) Patogeneza ANCA - vaskulitisa

Danas znamo da je patogeneza ovih vaskulitisa vezana uz stvaranje anti-neutrofilnih citoplazmatskih protutijela (ANCA). ANCA su prvi put opisana u vezi s glomerulonefritisom u seriji bolesnika iz Australije 1988. godine s kliničkom slikom stanja koje danas znamo kao ANCA - vaskulitise (6). Etiološki su protutijela u navedenom slučaju bila pretpostavljeno povezana s izlaganjem bolesnika "Ross river" virusu (arbovirus skupine A). Patogeni potencijal ANCA protutijela u izazivanju vaskularnog oštećenja prvi su opisali Falk i suradnici 1990. godine (7). Opisali su prisutnost ANCA u serumu 80% bolesnika sa "pauci" imunim vaskulitisom ili glomerulonefritisom. Autori su dokazali u *in vitro* uvjetima kako ANCA mogu aktivirati neutrofile s posljedičnim oslobađanjem reaktivnih kisikovih radikala i time su

prepostavili mehanizam ošte enja krvnih žila. Od tada su brojne studije pokazale patogenetski potencijal ANCA, uklju uju i i istraživanja na životinjskim modelima (8). Indirektnom imunofluorescencijom se ova protutijela klasificiraju ovisno o obrascu tj. distribuciji vezanih protutijela kao c-ANCA (citoplazmatska) ili p-ANCA (perinuklearna) (9). Danas se titar ANCA protutijela odre uju ELISA metodom, ovisno o afinitetu veznja za antigene ispoljene na membrani neutrofila; proteinazu 3 (PR3) i mijeloperoksidazu (MPO) (9). Ova antigen specifi na protutijela imaju specifi nu distribuciju prema klini kim fenotipovima. Granulomatoza s poliangitisom (GPA) je tako dominantno vezana uz PR3-ANCA (70%), dok je mikroskopski poliangitis (MPA) pak vezan uz MPO-ANCA (50%) (9). I PR3 i MPO su proteini koji se ispoljavaju na membrane neutrofila, no prvenstveno u ranijim razvojnim stadijima neutrofila: promijelocitima i mijeloblastima, u zdravoj populaciji. Pokazano je kako je razina ekspresije PR3 na membrane neutrofila genetski regulirana i da bolesnici s GPA imaju ve i postotak neutrofila koji ispoljavaju PR3 u odnosu na zdravu populaciju (10).

Danas se smatra kako u patogenezi ANCA vaskulitisa inicijalnu ulogu ima neki upalni stimulus, kao npr. infekcija, koji inducira neutrofile te oni posljedi no na membranama ispoljavaju MPO ili PR3. Limfociti B, tj. plazma stanice stvaraju ANCA razreda IgG na navedene antigene uz ko-stimulaciju prouparnih citokina i disregulaciju T limfocita. Vezanje ANCA na antigen na površini neutrofila dovodi do aktivacije neutrofila uz prethodnu "pripremu" odre enim prouparnim citokinima koji doprinose adheriranju i migraciji neutrofila kroz stijenke krvnih žila, aktivaciji reaktivnih kisikovih radikala i degranulaciji neutrofila uz osloba anje enzima (11). Ovi mehanizmi zajedno sa dodatnim mehanizmom ubrzanja i pove anja aktivacije alternativnog puta komplementa, dovode do ošte enja tkiva (11) (Slika 2).

Slika 2. Patogeneza ANCA - vaskulitisa



Preuzeto i prilagođeno iz Jennette JC i Nachman P; ANCA glomerulonephritis and Vasculitis; Clin J Am Soc Nephrol; 2017

Ulogu MPO u razvoju bolesti najbolje je proučena na životinjskim modelima Xiao i suradnika (8),ime je značajno unaprijeđeno razumijevanje patogeneze nastanka upalnog procesa u AAV. Upravo je na mišjem modelu MPO - vaskulitisa otkrivena uloga alternativnog puta komplementa u nastanku bolesti (12), što je za posljedicu imalo razvoj inhibitora receptora za C5a komponentu komplementa koji su sada u III fazi kliničkih ispitivanja u ANCA vezanim glomerulonefritisima (13). U osnovi, aktivacija neutrofila uzrokuje oslobođenje MPO iz azurofilnih granula u citoplazmi neutrofila i ispoljavanje na površini stanične membrane gdje se pripadaju a ANCA

vežu na antigen i uzrokuju degranulaciju neutrofila. Međutim poznato je da se MPO osloba uključuje i u međustanični prostor unutar neutrofilnih vanstaničnih zamki (prema eng. NET – neutrophil extracellular traps), a navode se i moguće MPO reaktivne T stanice kao i direktna toksičnost same MPO (14). Niski titar MPO nađen je i u serumu zdravih osoba, no čini se da su genetski epitopi ove MPO drugačiji od patološke MPO (15).

PR3 vezanu bolest je puno teže replicirati in vitro. Najuspješniji model uključuje stvaranje kimeri nog imunološkog sustava (ovjek-miš) s pasivnim prijenosom ljudskog IgG iz bolesnika s PR3 antigenom (16).

C) Epidemiologija AAV

AAV su rijetke bolesti s kombiniranom incidencijom od 13 do 20 na milijun stanovnika u Europi. (17) GPA je dominantan oblik u Sjevernoj Europi s godišnjom incidencijom, u jednoj od studija, od 11,3/milijun u odnosu na MPA sa 5,9/milijun (18). U južnoj Europi i jugoistočnoj Aziji dominira MPA (19). Ovaj obrazac raspodjele bolesti proizlazi iz dvije teorije: jedne o genetskoj predispoziciji za bolesti, druge o ulozi okolišnih imbenika u razvoju bolesti.

D) Genetika AAV

Prvi rad objavljen 1992. godine pokazao je snažnu povezanost između HLA DR1 i bolesti u bolesnika sa GPA u odnosu na zdrave kontrole (20). Novija istraživanja polimorfizama pojedinih nukleotida (single nucleotide polymorphisms - SNPs) u dvije velike GWAS (Genome Wide Association Study) studije pokazala su u Europi povezanost sa GPA za lokuse SERPINA1, MHC i PRTN3, ali ne i za MPA (21), a u Americi (US-GEAS) studiji povezanost lokusa SEMA6A sa GPA (22).

E) Okolišni imbenici

Izlaganje silikatima bilo kada tijekom života na eno je kao mogu i rizi ni imbenik razvoja AAV sa, prema jednoj meta-analizi, omjer šansi (OR) od 2,56 (23). Prepostavljeni mehanizam je odlaganje silikata u plu ima, tj. alveolama s posljedi nim sistemskim upalnim odgovorom posredovanim inicijalno kroz aktivaciju T stanica. Drugi mogu i imbenik jest rad ili život na farmi sa stokom kao mogu i rizi ni imbenik razvoja GPA (24).

F) "Pauci" imuni glomerulonefritis i patohistološka klasifikacija ANCA - vezanog glomerulonefritisa

"Pauci" imuni nekrotiziraju i i polumjese asti GN je tipi an obrazac glomerularnog ošte enja u svim oblicima ANCA vezanih vaskulitisa (9). ANCA vezani pauci imuni nekrotiziraju i i polumjese asti GN u odsutstvu sistemnog vaskulitisa klasificira se klini ki kao RLV. Karakteristi na akutna lezija u glomerulima, kao i drugim žilama u bubregu i drugdje u tijelu, je lokalizirana nekroza stijenke krvne žile sa otpuštanjem sastavnica plazme, uklju uju i faktore zgrušavanja u podru je nekroze gdje trombogeni imbenici, kao što je tkivni faktor, aktiviraju koagulacijsku kaskadu sa stvaranjem fibrina (9,11). Ova podru ja nekroze ispunjena fibrinom nazivaju se fibrinoidna nekroza. Za razliku od GN posredovanih imunokompleksima i polumjese astog GN posredovanog protutijelima na glomerulanu bazalnu membranu (anti-GBM), koji imaju izraženo odlaganje imunoglobulina u glomerulima, ANCA GN na imunofluorescentnom mikorskopskom prikazu imaju oskudno ili odsutno odlaganje imunoglobulina u glomerulima. Zbog toga i naziv "pauci imuni" od latinskog pridjeva *paucus* (malo, oskudno). Odsutstvo odlaganja imunokompleksa

tuma i se ulogom NETova koji poput svojevrsnih mreža "love" cirkuliraju e komplekse i zadržavaju u svojoj strukturi (9,11).

Patološka aktivnost i kroni ne promjene u ANCA GN mogu se klasificirati prema klasifikaciji koju je sastavila Berden sa suradnicima (25), koja ujedno povezuje pojedine ishode za svaki od patohistoloških razreda, na temelju zastupljenosti glomerularnih polumjeseca i skleroze te postotka urednih/normalnih glomerula na svjetlosnoj mikroskopiji. Fokalni razred definiran s 50% normalnih glomerula ima najmanju stopu progresije u ESRD, skleroti ni razred definiran s 50% skleroziranih glomerula ima najlošiju prognozu, a polumjese asti razred s 50% polumjese astih glomerula i miješoviti razred, u kojem su prisutne polumjese aste i skleroti ne lezije, ali niti jedan tip lezija ne dominira, imaju srednje izražen rizik progresije u ESRD. U bolesnika kod kojih je eGFR < 15 ml/min/1,73m² ova klasifikacija ne predvi a ishod.

G) Serološka klasifikacija ANCA - vaskulitisa

Serološka klasifikacija ANCA - vaskulitisa razlikuje etiri tipa: MPO-ANCA, PR3-ANCA, dvojno pozitivni MPO-ANCA+PR3-ANCA i ANCA - negativni. Ovakvo klasificiranje korisno je u karakteriziranju prirode i ishoda bolesti u bolesnika te za predvi anje prognoze i odgovora na terapiju. Titar ANCA - protutijela i vrsta, prema nekim radovima, ima ve u prediktivnost za ishod bubrežne bolesti nego ne-bubrežne bolesti. (26). Neki su, pak, autori pokazali kako su pozitivnost PR3-ANCA u granulomatozi s poliangitisom odnosno MPO-ANCA u mikroskopskom poliangitisu imbenici rizika za relaps bolesti (27-29). Postoje me utim i radovi u kojima se pozitivitet ili titar ANCA protutijela nije pokazao imbenikom rizika za relaps bolesti (30-33).

Klasificiranje bolesnika na osnovi razlikovanja PR3-ANCA pozitivnih od MPO-ANCA pozitivnih korelira s brojnim karakteristikama bolesti. PR3-ANCA vaskulitis u estaliji je, primjerice, u Sjevernoj Europi, sjevernom dijelu Sjeverne Amerike i Australiji dok je MPO-ANCA vaskulitis eš i u južnoj Europi, južnim dijelovima SADa i Aziji. (9,18,19) PR3-ANCA je povezan s genskim lokusom HLA-DP dok je MPO-ANCA vezan uz HLA-Dq (21). PR3-ANCA eš e se prezentira zahva anjem gornjeg dišnog sustava, dok MPO-ANCA vaskulitis više zahva a bubreg (9). PR3-ANCA vaskulitis ima izraženiju granulomatoznu upalu od MPO-ANCA vaskulitisa (9). U trenutku biopsije PR3- ANCA GN ima obi no više nekroze, dok MPO-ANCA GN ima više skleroze (9).

H) Lije enje

Lije enje AAV može se podijeliti u dvije faze: fazu indukcije i fazu održavanja. (Slika 3) Indukcijsko lije enje obično uklju uje visoke doze glukokoritkoida u dozi 1mg/kg tjelesne težine, uklju ju i i inicijalno tzv. intravenske pulseve steroida. Faza indukcije traje do postizanja remisije. Remisija se može definirati kao odsutnost aktivnosti bolesti mjereno nekim od bodovnih sustava, primjerice Birmingham Vasculitis activity score (BVAS ver 3) (34).

Uz lije enje steroidima u bolesnika s organ ili po život ugrožavaju im oblicima bolesti u induksijskoj fazi lije enja uz glukokortikoide, primjenjuje se, i ciklofosfamid (peroralno ili parenteralno u obliku pulseva) do postizanja remisije. CYCLOPS studija pokazala je prednost pulsног davanja ciklofosfamida zbog manjeg profila nuspojava, no ujedno ve u stopu relapsa u odnosu na peroralnu terapiju, iako ve a stopa relapsa nije bila povezana s ve im morbiditetom ili mortalitetom u pulsnoj skupini (35).

Kao dodatni oblik lije enja u bolesnika s teškim po organ ili po život ugrožavaju im oblicima bolesti može se primijeniti terapijska izmjena plazme (plazmafereza) ija je u inkovitost dokazana u studiji MEPEX (36) gdje je 7 plazmafereza u AAV bolesnika sa serumskim kreatininom $> 500 \mu\text{mol/l}$ dovelo do 24% smanjenja rizika progresije u terminalnu fazu kroni ne bubrežne bolesti (ESRD) u prvih 12 mjeseci, u usporedbi sa steroidima u monoterapiji. Dodatno su radovi Francuske skupine za vaskulitise (French Vasculitis Group – FVG) pokazali odre enu u inkovitost ak i za niže vrijednosti serumskog kreatinina (37). Nedavno provedena PEXIVAS studija, iji podaci nisu još uvijek objavljeni u trenutku pisanja ove disertacije i prikazani su samo kao usmena priop enja na nefrološkim i reumatološkim kongresima, nije još pokazala zna ajnu u inkovitost plazmafereza u odnosu na monoterapiju steroidima (38), uz napomenu da se studija doima donekle neadekvatno planirana, odnosno provedena.

Posljednih nekoliko godina boljim razumijevanjem patogeneze AAV pove ale su se i terapijske mogu nosti posebice na podru ju biološke terapije. Rituximab (monoklonsko anti CD20 protutijelo) pokazalo se jednako u inkovitim kao ciklofosfamid u postizanju remisije (studije RAVE i RITUXIVAS) (39,40). Daljnim proučenjem bolesnika iz europske studije RAVE na eno je da su bolesnici lije eni rituximabom imali bolje preživljjenje bez relapsa, a bez terapije održavanja, u odnosu na bolesnike koji su lije eni terapijom održavanja azatioprinom (41), a rezultati studije MAINRITSAN pokazali su da je Rituximab u inkovit i u terapiji održavanja remisije AAV (42), dok su rezultati studije MAINRITSAN 2 pokazali da nema razlike u fiksnom davanju rituximaba naspram individualnom ovisno o broju CD19⁺ limfocita ili titru ANCA – protutijela (43).

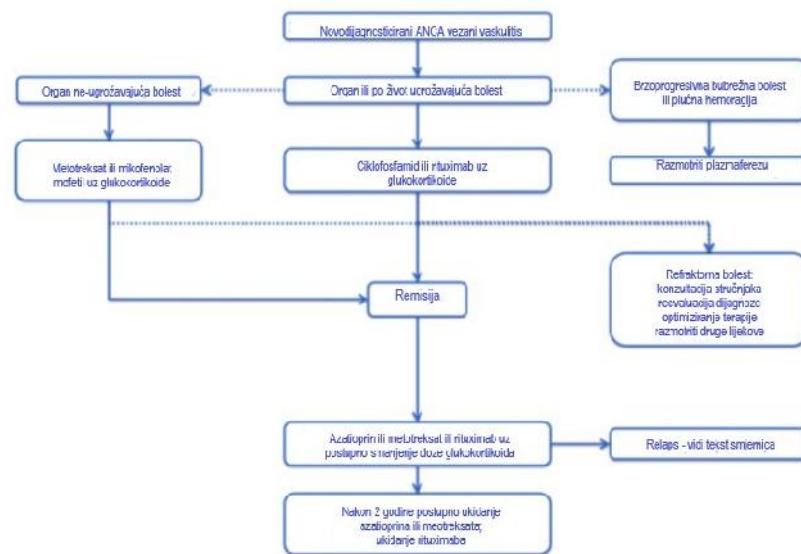
Od ostalih lijekova, trenutno se istražuju belimumab (studija BREVAS) kao inhibitor BAFF/Blys (44), potom, abatacept kao inhibitor kostimulacijskog signala akivacije T stanica (45), Avocapan, peroralni inhibitor C5a komponente komplementa koji je sada u fazi III kliničkih ispitivanja (13) i drugi.

U lakšim oblicima bolesti može se u terapiji indukcije koristiti i metotrexat ili pak mikofenolat-mofetil (MMF) ili ak monoterapija steroidima ovisno o kliničkoj slici.

Terapija održavanja provodi se najčešće azatioprinom (9) ili u novije vrijeme i rituksimabom.

Zajedničke smjernice za liječenje Evropskog društva na nefrologiju dijalizu i transplantaciju (ERA-EDTA) i Evropske lige za borbu protiv reumatizma (EULAR) izdane su 2016. godine (46).

Slika 3. ERA-EDTA/EULAR smjernice za liječenje AAV



Prilagođeno prema Yates M, Watts RA, Bajema IM i sur. Ann Rheum Dis 2016;

1.2. Klinički ishodi vaskulitisa i prognostički imbenici za pojedine ishode

1.2.1 Mortalitet

Prije razvoja modernih oblika liječenja, prosječno vrijeme do smrtnog ishoda za bolesnike sa AAV iznosilo je 5 mjeseci (47). S napretkom terapije prosječni mortalitet za 1 godinu iznosi 11% (48). No podaci su mahom extrapolirani iz podataka iz pojedinih kliničkih studija. Tek je posljednjih nekoliko godina porastao broj multicentričnih, međunarodnih istraživanja o ishodima za AAV, skupno ili za pojedine kliničke oblike.

Jedna od prvih takvih studija bila je ona u kojoj su analizirani podaci bolesnika iz sedam londonskih bolница, dijagnosticiranih u periodu od 1995. do 2000. godine. (49) Uključeno je 313 bolesnika, 120 (49%) s MPA i 82 (33%) s GPA. Jednogodišnje i petogodišnje preživljenje iznosili su 84% odnosno 76%. Prediktori mortaliteta u ovoj studiji bili su lošija bubrežna funkcija u trenutku postavljanja dijagnoze (ESRD u trenutku dijagnoze značila je 53% petogodišnje preživljenje, $p=0,01$) i dob starija od 60 godina ($p=0,0002$). Ova studija uključila je samo bolesnike sa zahvatom bubrega što je moralo imati u inak na ishode. Većina centara koristila je isti modalitet liječenja i to peroralnim ciklofosfamidom.

Slično gore navedenom, Francuska skupina za vaskulitise (FVG) analizirala je retrospektivno 595 bolesnika sa dijagnozama MPA, EGPA ili poliarteritis nodoza (PAN) liječenih u periodu od 1953. do 1999 (50). Deset posto bolesnika umrlo je u prvoj godini od postavljanja dijagnoze i to 33 pacijenta (55%) od posljedica samog vaskulitisa, a 27 (45%) od infektivnih komplikacija terapije. Starija dob, zahvat anđelom bubrega i središnjeg živčanog sustava bili su negativni prediktori mortaliteta.

Analizom istraživanja pokazano je kako su nakon 1990. godine razvojem novih metoda liječenja rezultati bili puno bolji u odnosu na period 1953-1990. godine.

Radna skupina za sistemne vaskulitise Europske lige protiv reumatizma (European league against rheumatism - EULAR) objavila je 2007. godine meta analizu o ishodima za AAV bolesnike iz 44 studije (51). Jednogodišnje preživljjenje za GPA se kretalo 85-97%, 82-92% za MPA i 93-94% za EGPA. Petogodišnje preživljjenje bilo je dostupno samo za GPA i iznosilo je 75-88%. Dob i bubrežna funkcija u trenutku postavljanja dijagnoze bili su značajni negativni prediktori mortaliteta.

Posljednjih godina Europsko društvo za vaskulitise (EUVAS) provelo je više randomiziranih kontroliranih istraživanja za pojedine oblike liječenja vaskulitisa: CYCLOPS, NORAM, CYCAZAREM, MEPEX i IMPROVE (35,36,52-54). Kombinirani podaci prve 4 prethodno navedene studije za 535 bolesnika i srednjim vremenom pružaju od 5,2 godine pokazali su da je vodeći i uzrok mortaliteta u prvoj godini bila infekcija (47,5%), potom aktivni vaskulitis (18,6%), a potom kardiovaskularne bolesti (15,3%). Nakon prve godine kardiovaskularne bolesti postaju vodeći i uzrok mortaliteta (25,7%), a potom malignomi (21,6%) i infekcije (20,3%). Značajni prediktori bili su dvojni pozititet za MPO i PR3 ANCA, dob veća od 75 godina i eGFR <15ml/min/1,73m² u trenutku postavljanja dijagnoze.

Podaci iz drugih istraživanja generalno pokazuju trend smanjenja mortaliteta u AAV bolesnika, primjerice u Njemačkoj kohorti kroz 36 godina pružaju standardizirani omjer (ratio) mortaliteta smanjio se sa 2,1 na 1,03 (55).

1.2.2 Terminalna faza kronične bubrežne bolesti (ESRD)

ESRD bitan je klinički ishod s obzirom da je bubreg jest ciljni organ u AAV. Veći broj studija pokazao je rizik progresije bubrežnog oštećenja u ESRD i to u rasponu od 10 do 26% (56-63), no razlike među pojedinim studijama mogu biti velike. U jednom je istraživanju sa srednjim vremenom pretečenja od 3,3 godine, 26% bolesnika sa AAV razvilo je ESRD (59). Od navedenih bolesnika u 51% je postizanje ESRD ovisilo o početnom oštećenju bubrega, 43% je razvilo ESRD unatoč remisiji bolesti, a 6% je postiglo ESRD u relapsu bolesti. Bolesnici koji su razvili ESRD imali su veću vrijednost serumskog kreatinina u trenutku dijagnoze bolesti od onih koji nisu postigli ESRD (610 mcmol/l vs 327 mcmol/l). Prva skupina bolesnika s višim početnim kreatininom imala je lošiji odgovor na induksijsko liječenje u odnosu na one s nižim kreatininom (56% vs 8%). U drugoj retrospektivnoj studiji stopa progresije do ESRD u drugoj i petoj godini pretečenja iznosile su 14%, odnosno 25%. Teško oštećenje bubrežne funkcije u trenutku postavljanja dijagnoze ne isključuje postizanje remisije bolesti ili makar djelomično poboljšanje bubrežne funkcije, ako već ne potpuni oporavak (9). U jednoj od studija je, primjerice, od ukupnog broja novodijagnosticiranih bolesnika remisija postignuta u 72% bolesnika sa eGFR <30 ml/min/1,73m², 68% onih sa eGFR <20 ml/min/1,73m² i 57% sa eGFR <10 ml/min/1,73m².(63) Bolesnici koji zahtijevaju liječenje pretečenja dijalizom u trenutku postavljanja dijagnoze mogu, ovisno o studiji, oporaviti bubrežnu funkciju u akutnim 55-90% slučajevima (58,63-67), a 40-70% ne treba dijalizu u naredne 3 ili više godina (67). Najteži i negativni prediktori za ESRD ishod bili su lošija bubrežna funkcija u trenutku dijagnoze, dob starija od 65 godina, izražene fibrozne promjene, kao što su intersticijska fibroza i glomeruloskleroza u biopsatu bubrega (57,58,63,68-70).

1.2.3 Relaps

Rizik za relaps bolesti u bolesnika s AAV je prema dostupnim literaturnim podacima varijabilan i može se kretati u rasponu od 10 do 60% (63,67,68-73). U jednom od radova prikazana je razlika u stopi relapsa tj. smanjenje stope relapsa (51,2% u periodu 1994-1998., u usporedbi sa 35,3% u periodu 1999-2002). S druge strane studija autora iz Chapell Hilla (74) nije pokazala razliku u petogodišnjoj stopi relapsa, koja je iznosila 35% bez obzira na period pra enja. Ova studija nije našla negativnih prediktora za relaps (uklju uju i ANCA fenotip ili trajanje terapije). Rezultati studije CYCLOPS (35) pokazali su da bolesnici s pulsnom intravenskom primjenom ciklofosfamida imaju ve u stopu relapsa (median pra enja 4,3 godine) u odnosu na skupinu lije enu peroralnim ciklofosfmaidom, iako bez zna ajnije promjene u stopi morbiditeta i mortaliteta. Druge studije pokazale su da zahva anje pojedinih organa predvi a rizik relapsa: zahva anje dišnog sustava, srca i klirens kreatinina >60ml/min zna ajni su prediktori rizika za relaps (51). Pozitivan nalaz PR3-ANCA esto je u studijama bio rizi ni faktor relapsa, napose u granulomatozi s poliangitisom (29,33), no sam titar ANCA nije za sada jasno doveden u vezu s pove anom stopom relapse (30-32). Kolonizacija nosa zlatnim stafilokokom (*Staphylococcus aureus*) povezana je sa ve om stopom relapsa (pogotovo za GPA) te kroni na terapija kotrimoksazolom zna ajno smanjuje stopu relapse (75,76).

1.2.4 Biomarkeri kao prediktori ishoda bolesti

Iako su ANCA - protutijela sastavni dio klasifikacije AAV, još uvijek su neprecizan pokazatelj aktivnosti bolesti kao i relapsa, pogotovo ako se uzme u obzir 5-10% (a u nekim studijama i do 30%) GPA/MPA ANCA negativnih bolesnika.(29-32,77) U

ANCA - pozitivnih bolesnika osjetljivost i pozitivna prediktivna vrijednost ANCA za stopu relapsa je jako varijabilna, a kreće se u rasponu od 20% pa do gotovo i 100% u nekim kohortama (78). Primjerice, u jednoj studiji u kojoj su analizirani bolesnici iz studije NORAM, pozitivan nalaz PR3 ANCA nije korelirao s aktivnosti bolesti ili stopom relapsa, kao što nije bilo razlike u titru između bolesnika s relapsom i bez relapse (79).

Dodatno istraživani marker je broj CD19⁺ stanica (80,81), koji porast nakon liječenja rituximabom prema nekim istraživanjima prethodi porastu titra ANCA protutijela odnosno kliničkoj sluci t.j. relapsu bolesti. Navedeno mjerjenje korišteno je i u recentnoj studiji MAINRITSAN 2 kao bilježenje odluke o trenutku ponavljanja terapije rituximabom (43).

U posljednje vrijeme izdvaja se i značajne anemije u trenutku dijagnoze kao prediktora ishoda u AAV bolesnika (82,83).

1.3. Važnost istraživanja AAV

Većina bolesnika u današnje vrijeme prezivaju inicijalnu epizodu bolesti. No to, međutim, značajno je da su uz ANCA protutijela vezani vaskulitisi od akutnih bolesti s visokim mortalitetom i morbiditetom postale kronične relapsirajuće bolesti koji je mortalitet postao manji, a do izražaja dolaze visoki morbiditet za pojedine organe i organske sisteme s posljedicama ograničenjem kvalitete života bolesnika. Zbog nedostatka prospektivnih podataka o rizičnim faktorima koji bi nedvosmisleno odredili koji su bolesnici izloženi većem riziku mortaliteta, morbiditeta i relapsa, svi bolesnici se liječe agresivno visokim dozama imunosupresiva. Tako da ne postoji

uvijek jasan konsenzus o modalitetima liječenja, kao ni o trajanju kako indukcijske tako niti terapije održavanja. Sve navedeno pridonosi progresivno povećanju morbiditeta vezanog uz imunosupresivnu terapiju, ali i mortaliteta zbog iste. Postoje i značajne razlike u pojedinim kohortama ispitanika ovisno o geografskoj lokalizaciji, etnicitetu i, još važnije, razlikama u kvaliteti medicinske skrbi. Stoga je svakako istraživanje o prediktorima pojedinih kliničkih ishoda korisno.

2. HIPOTEZA ISTRAŽIVANJA

Određeni klinički, laboratorijski i patohistološki parametri u bolesnika s ANCA - vaskulitisima određuju težinu i prognozu tijeka i ishoda bolesti.

3. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

A) GLAVNI CILJ ISTRAŽIVANJA: Istražiti kliničke, laboratorijske i patohistološke parametre koji utječu na ishod ANCA - vaskulitisa.

B) SPECIFIČNI CILJEVI ISTRAŽIVANJA:

1. Istražiti prognostički utjecaj kliničkih, laboratorijskih i patohistoloških parametara na kombinirani ishod bolesti – smrt bolesnika i/ili postizanje terminalne faze kronične bubrežne bolesti
2. Istražiti prognostički utjecaj kliničkih, laboratorijskih i patohistoloških parametara na pojedinačne ishode bolesti: smrt bolesnika, postizanje terminalne faze bubrežne bolesti i relaps bolesti.
3. Istražiti međusobne odnose kliničkih, laboratorijskih i patohistoloških parametara u trenutku dijagnoze
4. Istražiti utjecaj seroloških biljega (ANCA - protutijela) pojedinačno i u korelaciji s patohistološkim, kliničkim i laboratorijskim pokazateljima na težinu i ishode bolesti.

4. ISPITANICI I METODE ISTRAŽIVANJA

a) Bolesnici

U ovo retrospektivno prospektivno istraživanje uključeni su bolesnici kojima je u periodu od siječnja 2003. godine do prosinca 2016. godine biopsijom bubrega postavljena dijagnoza pauci-imunog glomerulonefritisa, u Klini koj bolnici Dubrava (KB Dubrava). "Pauci-imuni" je definirano intenzitetom 0 do 1 (raspon 0 do 3) glomerularnog pozitiviteta bojanja imunoglobulina direktnom imunofluorescencijom u rezovima tkiva bubrega. Bolesnici su uključeni ako je u biopštu bubrega bilo minimalno 10 glomerula te ako je u injeno određivanje ANCA protutijela u serumu bolesnika. Svi bolesnici zadovoljavali su klasifikacijske kriterije za ANCA vaskulitis prema konzensusu konferencije održanoj u Chapell Hill-u (1). Bolesnici sa sekundarnim vaskulitisima ili drugim primarnim ili sekundarnim bolestima glomerula (kao što su IgA nefropatija, membranski glomerulonephritis, fokalna segmentalna glomeruloskleroza, anti-GBM glomerulonephritis, lupus nefritis, dijabeti ka nefropatija) su bili isključeni iz istraživanja. Pređenje bolesnika trajalo je smrtnog ishoda, gubitka u pređenu ili do prosinca 2018. godine uz minimalno vrijeme pređenja od godinu dana.

Za svakog bolesnika prikupljeni su slijedeći klinički podaci u trenutku postavljanja dijagnoze: dob, spol, trajanje simptoma do trenutka postavljanja dijagnoze (opći simptomi, kožne promjene, ORL simptomi), simptomi i znakovi zahvataanja pluća (hemoptiza, hemoptoa, radiomorfološki znaci zahvatanosti pluća), prisutnost arterijske hipertenzije (sistolički, dijastolički i srednji arterijski tlak), potreba za lijevanje akutnom hemodijalizom. Laboratorijski podaci koji će se analizirati u trenutku postavljanja dijagnoze su bili: sediment urina, najviša vrijednost serumskog kreatinina u trenutku postavljanja dijagnoze, C reaktivni protein, leukociti i trombociti,

najviša 24 satna proteinurija, serumske vrijednosti C3 i C4 komponente komplementa, procijenjena glomerularna filtracija (eGFR; po CKD EPI formuli). Arterijska hipertenzija je definirana vrijednostima krvnog tlaka većim ili jednakim 140/90mmHg.

Indikacije za biopsiju bubrega su podijeljene u kliničke sindrome: nefrotski sindrom, definiran kao proteinurija $3.5\text{g}/1.73\text{m}^2/\text{dnevno}$, akutni nefriti koji sindrom definiran kao akutno smanjenje glomerularne filtracije (unutar nekoliko dana), hematurija, hipertenzija, edemi i proteinurija ne-nefrotskog ranga ($<3.5\text{g}/1.73\text{m}^2/\text{dnevno}$) i akutni brzoprogresivni nefriti koji sindrom definiran hematurijom, edemima, oligurijom i akutnim ili subakutnim smajenjem glomerularne filtracije (unutar nekoliko tjedana), kronični nefriti koji sindrom definiran permanentnim (6 mjeseci) smanjenjem eGFR ($<90\text{ml/minuti}$) uz ne-nefrotsku proteinuriju sa ili bez hematurije.

Perkutana biopsija bubrega u injetu je prema kliničkoj indikaciji, a u skladu s dobrom kliničkom praksom, nakon prethodno dobivenog informiranog pristanka bolesnika, koristeći uretrodu za biopsiju s iglom (16G) pod kontrolom ultrazvuka. Uzorci tkiva bubrega rutinski su obraćeni za svjetlosnu (hematoksilin i eosin, periodišni Schiff, Jones i Masson trikrom bojanje), imunofluorescentnu (IgG, IgM, IgA, C3, C1q, fibrinogen, albumin, kappa i lambda lanci) i elektronsku mikroskopiju.

Prema patohistološkim karakteristikama bolesnici su klasificirani u etiri fenotipa u skladu sa klasifikacijom koju su postavili Berden i suradnici (25): fenotip s polumjesecima, miješani, fokalni i sklerotični.

Bolesnici su bili klasificirani u etiri kliničke fenotipa: MPA, GPA, EGPA, RLV.

b) Odreditivanje ANCA - protutijela

U trenutku postavljanja dijagnoze određena je prisutnost anti-PR3 i anti-MPO protutijela u serumu bolesnika enzimskim testom (ELISA) s komercijalno dostupnim

testovima (Orgentec Diagnostika GmbH, Mainz, Germany). Vrijednosti anti-PR 3 i antiMPO veće od 5 U/ml smatraju se pozitivnim (referentni raspon 0 do 5 U/ml). Ako su anti-PR3 i anti-MPO protutijela bila negativna, bolesnici su okarakterizirani serološki kao ANCA -negativni vaskulitisi.

Bolesnici su klasificirani u 4 serološke podskupine ovisno o pozitivnosti pojedinih protutijela: anti-PR3 pozitivni, anti-MPO pozitivni, anti-PR3 i anti-MPO pozitivni te anti-PR3 i anti-MPO negativni.

Istraživanje je provodeno u skladu s Deklaracijom iz Helsinkijsa.

Lije enje bolesnika:

Svi bolesnici lijeeni su prema važećim smjernicama (KDIGO 2012). Indukcijska terapija uključuje glukokortikoidne i ciklofosfamid uz adjuvantno plazmaferezu i/ili dijalizne metode lijeenja, ovisno o bubrežnoj funkciji u trenutku postavljanja dijagnoze. Terapija održavanja uključuje azatioprin. U slučaju relapsne bolesti individualno je uz ranije navedene modalitete lijeenja razmatrana terapija rituximabom.

Definicija ishoda:

Primarni analizirani ishod je kombinirana smrtnost bolesnika ili progresija u terminalnu fazu kronične bubrežne bolesti. Terminalna faza bubrežne bolesti definirana je kao trajna (dulje od 3 mjeseca) potreba za bubrežnim nadomjesnim lijeenjem dijaliznim metodama ili trajno smanjenje glomerularne filtracije $<15\text{ml/minuti}$ (po CKD EPI formuli). Za bolesnike koji su ovisni o dijaliznim metodama lijeenja od trenutka postavljanja dijagnoze kroz period dulji od 3 mjeseca, smatra se da su postigli terminalnu fazu kronične bubrežne bolesti. Sekundarni analizirani ishodi su smrtnost bolesnika i progresija u terminalnu fazu bubrežne bolesti pojedinačno i relaps bolesti. Relaps bolesti definiran je kao

pogoršanje, ponovno aktiviranje ili pojava novih manifestacija vaskulitisa uz BVAS (Birmingham vasculitis score) ≥ 1 nakon postizanja remisije osnovne bolesti.

Statistička obrada podataka

Kontinuirane varijable prikazane su kao aritmetička sredina±standardna devijacija, medijan i interkvartilni (IQ, prema engl. interquartile) raspon te minimalna i maksimalna vrijednost. Kategoriskske varijable prikazane su brojem i postotkom.

Normalnost raspodjele varijabli ispitana je Kolmogorov-Smirnovljevim testom.

Normalno distribuirane kontinuirane varijable uspoređene su Studentovim t-testom (za usporedbu dvije skupine) i jednosmjernom analizom varijance (za više od dvije skupine). Neparametriske kontinuirane varijable uspoređene su Mann-Whitney U testom (dvije skupine) i Kruskal-Wallisovim H testom (više od dvije skupine).

Kategoriskske varijable uspoređene su χ^2 -testom ili Fisherovim egzaktnim testom.

Analiza preživljjenja ura ena je Kaplan-Meierovom analizom i log-rank (Mantel-Cox) testom.

Kontinuirane varijable, koje su se pokazale značajne za praveni ishod u univarijatnoj analizi u Coxovom regresijskom modelu proporcionalnih rizika (hazarda), pretvorene su u dvije kategoriskske za Kaplan-Meierovu analizu i log-rank test. U tu svrhu u injena je c-statistika i analiza površine ispod krivulje (AUC, area under the curve) te su na taj način za svaku kontinuiranu varijablu dobivene grani ne vrijednosti s najboljom diskriminacijom (odnosno omjerom senzitivnosti i specifičnosti). Tako dobivena grani na vrijednost korištena je za pretvorbu svake kontinuirane varijable u dvije kategorije.

Multivarijabilnim Coxovim regresijskim modelom proporcionalnih rizika (hazarda) određeno je postojanje nezavisnih prediktorskih varijabli povezanih s pravim ishodom. U svaki model uključene su varijable koje su u univarijatnoj analizi imale p

< 0,1 kao i dob i spol (ako nisu imali navedenu p vrijednost). Analiza je u injena po Backward Stepwise metodi.

Analiza je provedena pomo u raunalnih programa MedCalc 11.4.2.0. (MedCalc Software bvba). Za sve analize p vrijednost < 0,05 korištena je kao pokazatelj statistike znaajnosti.

5. REZULTATI

5.1. Osnovna klinička obilježja bolesnika

U istraživanje je ukupno uključeno 108 bolesnika, među kojima je bilo 60 žene (55,6%). Prosječna dob bolesnika bila je 58 godina. Medijan dobi bolesnika iznosio je 61 godinu, uz interkvartilni raspon (IQR) 51-70 te raspon vrijednosti od 16 do 83 godine.

Klinički su bolesnici grupirani u četiri kliničke entitete: mikroskopski poliangitis (MPA), granulomatozu sa poliangitisom (GPA, ranije Wegenerova bolest), vaskulitis ograničen na bubrege (RLV) i eozinofilnu granulomatozu sa poliangitisom (EGPA, ranije Churg Strauss-ina bolest). Raspored bolesnika po kliničkim tipovima bio je: 66 bolesnika (61,1%) sa MPA, 20 (18,5%) sa GPA, 20 (18,5%) sa RLV i 2 pacijenta sa EGPA (1,9%). Medijan vremena do postavljanja dijagnoze iznosio je 3 mjeseca (IQR 2-6). Ostala osnovna klinička obilježja bolesnika prikazana su u tablici 3. S obzirom na mali broj bolesnika sa EGPA, isti su isključeni iz analize, a prikazane su samo opće karakteristike.

Tablica 3. Osnovna klinička obilježja bolesnika (n=108)

Dob (god)	Minimum		16
	Maksimum		83
	Medijan (IQR)		61 (51-70)
	Srednja vrijednost (SD)		58 (19)
Spol (Ž/M)	Ž/M	Broj (%)	60(55,6)/48(44,4)
Klinički fenotip	MPA	Broj (%)	66 (61,1)
	GPA	Broj (%)	20 (18,5)

	RLV	Broj (%)	20 (18,5)
	EGPA	Broj (%)	2 (1,9)
Uho/grlo/nos (D, %)	DA	Broj (%)	27 (25,0)
Donji dišni sustav (D, %)	DA	Broj (%)	49 (45,4)
Koža (D, %)	DA	Broj (%)	25 (23,1)
Opći simptomi (D, %)	DA	Broj (%)	93 (86,1)
Vrijeme do dijagnoze (mj.)	Minimum		0,5
	Maksimum		60,0
	Medijan (IQR)		3,0 (2,0-6,0)
	Srednja vrijednost (SD)		6,2 (10,2)
BVAS	Minimum		7
	Maksimum		50
	Medijan (IQR)		17 (14-21)
	Srednja vrijednost (SD)		19 (7)
MSCT plućne promjene	NE	Broj (%)	79 (73,1)
	DA	Broj (%)	29 (26,9)

5.1.1 Osnovni laboratorijski pokazatelji bolesnika

U ovom odjeljku navedena su neka laboratorijska obilježja bolesnika izuzev parametara koji određuju bubrežnu funkciju, a koji su prikazani u zasebnom odjeljku.

Bolesnici su prema podvrsti ANCA protutijela podijeljeni u četiri serološka fenotipa/skupine: PR3-ANCA, MPO-ANCA, PR3-ANCA+MPO-ANCA i ANCA negativni. Distribucija bolesnika po pojedinim skupinama je bila: 14 (13%) bolesnika s pozitivnim PR3-ANCA, 57 (52,8%) MPO ANCA, 5 (4,6%) PR3-ANCA+MPO-ANCA i 32 (29,6%) ANCA negativnih. Za istaknuti su takođe i vrijednosti hemoglobina, iji

je medijan vrijednosti bio 98 (IQR 88-110) i razine serumske vrijednosti C3 komponente komplementa, koje su bile snižene u 11 (10,4%) bolesnika. Ostali laboratorijski pokazatelji detaljno su prikazani u tablici 4.

Tablica 4. Laboratorijski nalazi u bolesnika (n=106 za C3, n=94 za albumine; za ostale varijable n=108).

ANCA	PR-3-ANCA	Broj (%)	14 (13,0)
	MPO-ANCA	Broj (%)	57 (52,8)
	PR-3-ANCA + MPO-ANCA	Broj (%)	5 (4,6)
	ANCA neg	Broj (%)	32 (29,6)
ANCA pozitivni	DA	Broj (%)	76 (70,4)
CRP (mg/l)	Minimum	0,3	
	Maksimum	256,0	
	Medijan (IQR)	18,2 (4,2-77,6)	
	Srednja vrijednost (SD)	48,0 (58,1)	
Leukociti (krv, x10 ⁹ /ml)	Minimum	3,7	
	Maksimum	39,9	
	Medijan (IQR)	8,6 (6,4-12,7)	
	Srednja vrijednost (SD)	9,9 (5,1)	
Trombociti (krv, x10 ⁹ /ml)	Minimum	60,0	
	Maksimum	711,0	
	Medijan (IQR)	252,0 (196,0-373,0)	
	Srednja vrijednost (SD)	285,6 (132,0)	
Hemoglobin (krv, g/l)	Minimum	71,0	
	Maksimum	297,0	
	Medijan (IQR)	98,0 (88,0-110,0)	
	Srednja vrijednost (SD)	101,8 (25,7)	
C3 kategorija (normalni/sniženi)	normalan/ snižen	Broj (%)	95 (89,6)/ 11 (10,4)
ANA (pozitivna)	DA	Broj (%)	10 (9,3)
Albumini (serum, g/l)	Minimum	21,0	
	Maksimum	47,0	

	Medijan (IQR)	33,0 (28,0-38,0)
	Srednja vrijednost (SD)	33,4 (5,9)
Albumini kategorija	> 40 g/l	Broj (%)
	30-40 g/l	Broj (%)
	< 30 g/l	Broj (%)

5.1.2 Osnovna nefrološka obilježja bolesnika

Prema kliničkoj slici bubrežnog oštećenja u trenutku postavljanja dijagnoze bolesnici su grupirani u pet sindroma: asimptomatska proteinurija i/ili hematurija, N= 8 (7,4%) bolesnika; nefrotski sindrom, N= 11 (10,2%) bolesnika; akutni nefriti i sindrom, N= 21 (19,4%) pacijent; kronični nefriti i sindrom, N= 14 (13,0%) bolesnika te brzoprogresivni nefriti i sindrom, N= 54 (50,0%) pacijenta. Od osnovnih nefroloških pokazatelja (Tablica 5.) za istaknuti su vrijednosti serumskog kreatinina koji je medijan vrijednosti iznosio 316,5 umol/l (IQR 207,0-548,5), procijenjene glomerularne filtracije koji je medijan vrijednosti bio 14,8 ml/min/1,73m² (IQR 7,7-25,3) i 24 satne proteinurije koji je medijan vrijednosti iznosio 1,7g/24 sata (IQR 0,8-2,8).

Tablica 5. Nefrološka obilježja bolesnika (n=108).

Bubrežni sindrom	asimptomatska proteinurija i/ili hematurija	Broj (%)	8 (7,4)
	nefrotski sindrom	Broj (%)	11 (10,2)
	akutni nefriti i sindrom	Broj (%)	21 (19,4)
	kronični nefriti i sindrom	Broj (%)	14 (13,0)
	brzoprogresivni nefriti i sindrom	Broj (%)	54 (50,0)
Kreatinin (serum, µmol/l)	Minimum		68,0
	Maksimum		1402,0
	Medijan (IQR)		316,5 (207,0-548,5)

	Srednja vrijednost (SD)	401,5 (273,7)
eGFR (ml/minute)	Minimum	2,6
	Maksimum	116,3
	Medijan (IQR)	14,8 (7,7-25,3)
	Srednja vrijednost (SD)	22,4 (23,7)
24-satna proteinurija (g)	Minimum	0
	Maksimum	15,6
	Medijan (IQR)	1,7 (0,8-2,8)
	Srednja vrijednost (SD)	2,5 (2,7)
Hipertenzija (D, %)	DA	Broj (%)
Sistoli ki krvni tlak (mmHg)	Minimum	100,0
	Maksimum	190,0
	Medijan (IQR)	140,0 (130,0-160,0)
	Srednja vrijednost (SD)	141,5 (21,4)
Dijastoli ki krvni tlak (mmHg)	Minimum	60,0
	Maksimum	120,0
	Medijan (IQR)	80,0 (77,5-90,0)
	Srednja vrijednost (SD)	84,8 (12,4)
Srednji arterijski tlak (mmHg)	Minimum	73,3
	Maksimum	136,7
	Medijan (IQR)	103,3 (93,3-113,3)
	Srednja vrijednost (SD)	103,7 (14,5)

5.1.3 Osnovna patohistološka obilježja bolesnika

Svaki bioptat bubrega analiziran je svjetlosnom, imunofluorescentom i elektronskom mikroskopijom. Me u analiziranim pokazateljima (Tablica 6.) prvenstveno se izdvajaju postotak normalnih glomerula, kao i onih sa celularnim i fibrocelularnim polumjesecima te postotak skleroziranih glomerula. Na temelju ovih pokazatelja

razlikuju se etiri patohistološka razreda: s polumjesecima, kojeg je imalo 43 (39,8%) pacijenta, fokalni kojeg je imalo 19 (17,6%) bolesnika, miješani prisutan u 34 (31,5%) pacijenta te sklerotni u 12 (11,1%) bolesnika.

Tablica 6. Patohistološka obilježja u bolesnika (n=108).

Normalni glomeruli (%)	Minimum	0
	Maksimum	94,0
	Medijan (IQR)	25,0 (9,0-45,0)
	Srednja vrijednost (SD)	28,1 (24,1)
Glomeruli s C ¹ i FC ² polumjesecima (%)	Minimum	0
	Maksimum	100,0
	Medijan (IQR)	33,0 (12,5-61,0)
	Srednja vrijednost (SD)	37,8 (27,9)
Sklerozirani glomeruli (%)	Minimum	0
	Maksimum	93,0
	Medijan (IQR)	9,5 (0-25,0)
	Srednja vrijednost (SD)	15,6 (20,2)
Stupanj IFTA-e (0/1/2)	0-25%	Broj (%)
	26-50%	Broj (%)
	>50%	Broj (%)
IFTA (%)	Minimum	0
	Maksimum	95,0
	Medijan (IQR)	27,5 (10,0-50,0)
	Srednja vrijednost (SD)	30,4 (25,8)
Fibrinoidna nekroza (D, %)	DA	Broj (%)
Promjene arterija (0/1/2/3)	0	Broj (%)
	1	Broj (%)
	2	Broj (%)
	3	Broj (%)
Promjene arteriola (0/1/2/3)	0	Broj (%)
	1	Broj (%)
	2	Broj (%)

	3	Broj (%)	5 (4,6)
Patohistološki razred	Sklerotni	Broj (%)	12 (11,1)
	Fokalni	Broj (%)	19 (17,6)
	S polumjesecima	Broj (%)	43 (39,8)
	Miješani	Broj (%)	34 (31,5)
ATO (postojanje, %)	Da	Broj (%)	43 (39,8)
C3 glomerul (pozitivno, %)	pozitivno	Broj (%)	44 (40,7)
C3 žile (pozitivno, %)	pozitivno	Broj (%)	43 (39,8)
Depoziti na elektronskoj mikroskopiji (D, %)	Da	Broj (%)	12 (11,1)

SD = standardna devijacija; IFTA = intersticijska fibroza i tubularna atrofija; ¹ C= celularni; ² FC= fibrocelularni;

ATO= akutno tubularno oštećenje

5.1.4 Osnovni podaci o liječenju bolesnika

U tablici 7. prikazani su podaci prvenstveno o induksijskom liječenju bolesnika, pri čemu su većina tj. 102 pacijenta (94,4%) liječena kombinacijom glukokortikoida i ciklofosfamida, jedan je pacijent liječen samo glukokortikoidima (0,9%), dok 5 (4,6%) bolesnika nije primilo imunosupresivnu terapiju. Adjuvantni modaliteti liječenja uključivali su terapijske izmjene plazme – plazmaferezu koja je primjenjena kod 47 (43,5%) bolesnika te liječenje dijaliznim metodama u 36 (33,3%) bolesnika.

Tablica 7. Liječenje bolesnika (n=108).

Indukcijsko liječenje	bez ISTH	Broj (%)	5 (4,6)
	GK+CFS	Broj (%)	102 (94,4)
	samo GK	Broj (%)	1 (0,9)
Plazmafereza	DA	Broj (%)	47 (43,5)
Hemodializa	DA	Broj (%)	36 (33,3)

SD = standardna devijacija; ISTH = imunosupresivna terapija; GK = glukokortikoidi; CFS = ciklofosfamid;

5.2. Osnovne kliničke, laboratorijske, nefrološke, patohistološke i terapijske karakteristike u bolesnika prema kliničkom fenotipu

5.2.1 Osnovne kliničke varijable u bolesnika prema kliničkom fenotipu

Među kliničkim fenotipovima uključenim u analizu, nane su razlike u pojedinim kliničkim varijablama kako je detaljno prikazano u tablici 8. Postojala je naglašena tendencija za razliku u dobi prijevremenu su bolesnici sa RLV bili mlađi od onih s MPA i GPA ($p=0,058$). Nije bilo razlike po spolu, kao ni u vremenu do postavljanja dijagnoze. Zahvalnost uha/grla/nosa je bila veća u bolesnika s GPA ($p=0,001$), a donjeg dišnog sustava veća u MPA ($p=<0,001$). MPA i GPA su imali prosječno više vrijednosti BVASa ($p=0,001$), a post-hoc analizom nađeno se da i MPA skupina pojedinačno ima viši BVAS od RLV ($p=0,004$) kao i GPA skupina ($p=0,001$).

Tablica 8. Osnovne kliničke varijable u bolesnika prema kliničkom fenotipu (n=106).

			Klinički fenotip				
			Ukupno	MPA	GPA	RLV	p
Dob (god)	Minimum		16	16	17	19	0,058 ²
	Maksimum		83	83	79	76	
	Medijan (IQR)		61 (53-70)	65 (56-71)	60 (48-69)	55 (47-66)	
	Srednja vrijednost (SD)		59 (16)	61 (16)	56 (17)	54 (15)	
Spol (Ž/M)	Ž/M	Broj (%)	59(55,7)/47 (44,3)	33(50,0)/33 (50,0)	12(60,0)/8(40,0)	14(70,0)/6(30,0)	0,262 ⁴
Uho/grlo/nos (D, %)	D	Broj (%)	26 (24,5)	16 (24,2)	10 (50,0)	0 (0)	0,001 ¹
Donji dišni sustav (D, %)	D	Broj (%)	49 (46,2)	34 (51,5)	15 (75,0)	0 (0)	<0,001 ⁴
Koža (D, %)	D	Broj (%)	23 (21,7)	13 (19,7)	9 (45,0)	1 (5,0)	0,010 ¹
Opći simptomi (D, %)	D	Broj (%)	91 (85,8)	59 (89,4)	19 (95)	13 (65,0)	0,013 ¹
Vrijeme do dijagnoze (mj)	Minimum		0,5	0,5	1,0	0,5	0,236 ²
	Maksimum		60,0	60,0	48,0	36,0	

	Medijan (IQR)	3,0 (2,0-6,0)	2,5 (1,0-4,0)	3,0 (1,5-6,5)	3,0 (2,0-9,5)		
	Srednja vrijednost (SD)	5,9 (9,9)	5,1 (9,7)	7,2 (11,6)	7,4 (9,1)		
BVAS	Minimum	7	7	11	12	0,001 ² Post hoc 0,004 ³ za MPA> RLV 0,001 ³ za GPA> RLV	
	Maksimum	50	45	50	22		
	Medijan (IQR)	17 (14-21)	17 (14-21)	20 (16-26)	14 (12-17)		
	Srednja vrijednost (SD)	19 (7)	18 (7)	22 (9)	15 (3)		
MSCT plu ne promjene	DA	Broj (%)	28 (26,4)	20 (30,3)	8 (40,0)	0 (0)	0,008 ⁴

¹Fisher Exact test; ²Kruskal-Wallis test, ³Mann-Whitney U test; ⁴ Hi-kvadrat test

5.2.2 Laboratorijske varijable u bolesnika prema kliničkom fenotipu

Dijelom otkrivano većina bolesnika s MPA bili su MPO-ANCA pozitivni, dok su oni sa GPA bili većinom PR3-ANCA pozitivni, dvojno pozitivna ANCA načela su samo u bolesnika s MPA i GPA, dok je većina ANCA negativnih bolesnika bila u skupini RLV ($p<0,001$), ali i u MPA skupini. CRP bio je zbirno i pojedinačno u post-hoc analizi viši u skupinama MPA ($p<0,001$) i GPA ($p=0,005$) u odnosu na RLV. Takođe se izdvajaju i niže vrijednosti hemoglobina u skupini MPA u odnosu na RLV ($p=0,036$) kao i GPA u odnosu na RLV ($p=0,015$). Ostale vrijednosti su detaljno prikazane u tablici 9.

Tablica 9. Laboratorijske varijable u bolesnika prema klini kom fenotipu (n=92 za albumine, n=104 za C3 i 24-satnu proteinuriju, n=105 za CRP, n=106 za ostale varijable).

			Klini ki fenotip				
			SVI	MPA	GPA	RLV	p
ANCA	PR-3-ANCA	Broj (%)	13 (12.3)	2 (3.0)	11 (55.0)	0 (0)	<0,001 ¹
	MPO-ANCA	Broj (%)	56 (52.8)	49 (74.2)	5 (25.0)	2 (10,0)	
	PR-3-ANCA + MPO-ANCA	Broj (%)	5 (4.7)	3 (4.5)	2 (10,0)	0 (0)	
	ANCA neg.	Broj (%)	32 (30.2)	12 (18.2)	2 (10,0)	18 (90,0)	
ANCA pozitivni (%)	ANCA negativni	Broj (%)	32 (30.2)	12 (18.2)	2 (10,0)	18 (90,0)	0,000 ⁴
	ANCA pozitivni	Broj (%)	74 (69.8)	54 (81.8)	18 (90,0)	2 (10,0)	
CRP (mg/l)	Minimum		0.3	0.5	0.8	0.3	0,001 ² Posthoc 0,000 ³ za MPA> RLV 0,005 ³ za GPA> RLV
	Maksimum		256.0	256.0	188.5	67.0	
	Medijan (IQR)		18.2 (4.2-77.6)	32.1 (5.0-91.1)	47.8 (5.7-105.5)	4.6 (1.3-12.1)	
	Srednja vrijednost (SD)		48.7 (58.4)	56.6 (62.3)	59.8 (58.9)	11.5 (17.8)	
Leukociti (krv, x10 ⁹ /ml)	Minimum		3.7	3.7	4.0	4.6	0,262 ²
	Maksimum		39.9	39.9	22.9	17.4	
	Medijan (IQR)		8.6 (6.3-12.7)	9.3 (6.3-13.2)	8.7 (6.5-11.0)	7.7 (6.3-9.3)	
	Srednja vrijednost (SD)		9.9 (5.0)	10.5 (5.6)	9.4 (4.3)	8.3 (3.1)	
Trombociti (krv, x10 ⁹ /ml)	Minimum		60,0	60,0	83.0	132.0	0,501 ²
	Maksimum		711.0	711.0	554.0	386.0	
	Medijan (IQR)		251.0 (194.0-359.0)	248.0 (200.0-374.0)	277.5 (205.0-434.0)	243.5 (191.5-297.0)	
	Srednja vrijednost (SD)		283.2 (131.9)	287.4 (142.3)	304.2 (141.0)	248.2 (72.4)	
Hemoglobin (krv, g/l)	Minimum		71.0	74.0	71.0	76.0	0,036 ² Posthoc 0,036 ³ za MPA< RLV
	Maksimum		297.0	297.0	130,0	133.0	
	Medijan (IQR)		98.0 (88.0-110,0)	95.5 (88.0-107.0)	92.5 (85.0-100.5)	111.5 (93.0-125.5)	

	Srednja vrijednost (SD)		101.7 (25.8)	101.9 (29.4)	94.4 (15.8)	108.4 (18.9)	0,015 ³ za GPA< RLV
C3 kategorija (snizeni, %)	snizen	Broj (%)	11 (10.6)	9 (13.8)	1 (5.3)	1 (5.0)	0,471 ¹
ANA (pozitivna, (%)	DA	Broj (%)	10 (9.4)	8 (12.1)	0 (0)	2 (10,0)	0,387 ¹
Albumini (serum, g/l)	Minimum		21.0	24.0	25.0	21.0	0,500 ²
	Maksimum		47.0	46.0	46.0	47.0	
	Medijan (IQR)		33.0 (28.0- 37.5)	34.0 (28.0- 38.0)	32.0 (29.0- 36.0)	31.0 (27.0- 39.0)	
	Srednja vrijednost (SD)		33.3 (5.9)	33.8 (5.6)	32.6 (5.5)	32.4 (7.6)	
Albumini kategorija	> 40 g/l	Broj (%)	10 (10.9)	6 (10.2)	1(5.3)	3 (21.4)	0,369 ¹
	30-40 g/l	Broj (%)	53 (57.6)	36 (61.0)	12 (63.2)	5 (35.7)	
	< 30 g/l	Broj (%)	29 (31.5)	17 (28.8)	6 (31.6)	6 (42.9)	

¹Fisher Exact test; ²Kruskal-Wallis test, ³Mann-Whitney U test; ⁴ Hi-kvadrat test

5.2.3 Nefrološke varijable u bolesnika prema klini kom fenotipu

Bolesnici s MPA i GPA su se zna ajno eš e prezentirali slikom brzoprogresivnog nefriti kog sindroma i akutnog nefriti kog sindroma u odnosu na bolesnike sa RLV (p=0,014), koji su se eš e prezentirali nefrotskim sindromom. Nije bilo signifikantne razlike u razinama serumskog kreatinina i eGFR, iako je gledaju i medijane skupina bolesnika s RLV imala tendenciju niže vrijednosti SCr i višu eGFR u odnosu na bolesnike s MPA i GPA. Sli no vrijedi i za vrijednosti 24 satne proteinurije, iji je medijan vrijednosti u bolesnika s RLV bio ve i u odnosu na MPA i GPA, no bez statisti ke zna ajnosti. Detaljnije vrijednosti su prikazane u tablici 10.

Tablica 10. Nefrološke varijable u bolesnika prema kliničkom fenotipu (n=106).

			Klinički fenotip				
			SVI	MPA	GPA	RLV	p
Bubrežni sindrom	asimptomatska proteinurija i/ili hematurija	Broj (%)	8 (7,5)	5 (7,6)	0 (0)	3 (15,0)	0,014 ¹
	nefrotski sindrom	Broj (%)	10 (9,4)	4 (6,1)	0 (0)	6 (30,0)	
	akutni nefritički sindrom	Broj (%)	21 (19,8)	15 (22,7)	4 (20,0)	2 (10,0)	
	kronični nefritički sindrom	Broj (%)	13 (12,3)	9 (13,6)	1 (5,0)	3 (15,0)	
	brzoprogresivni nefritički sindrom	Broj (%)	54 (50,9)	33 (50,0)	15 (75,0)	6 (30,0)	
Kreatinin (serum, µmol/l)	Minimum		68,0	74,0	68,0	94,0	0,103 ²
	Maksimum		1402,0	1402,0	912,0	818,0	
	Medijan (IQR)		319,0 (209,0-563,0)	327,0 (213,0-581,0)	398,0 (243,0-555,5)	234,0 (168,0-376,5)	
	Srednja vrijednost (SD)		406,2 (273,9)	434,0 (301,7)	424,5 (225,6)	296,2 (190,8)	
eGFR (ml/minute)	Minimum		2,6	2,6	3,4	4,2	0,136 ²
	Maksimum		116,3	116,3	114,8	75,6	
	Medijan (IQR)		14,6 (7,7-25,1)	13,9 (6,8-25,1)	12,0 (7,8-20,7)	20,5 (11,5-43,6)	
	Srednja vrijednost (SD)		21,7 (22,8)	21,2 (23,3)	18,3 (23,7)	26,7 (19,9)	
24-satna proteinurija (g)	Minimum		0	0	0,1	0,2	0,152 ²
	Maksimum		15,6	15,6	2,8	10,7	
	Medijan (IQR)		1,7 (0,8-2,8)	1,6 (0,8-2,8)	1,8 (0,9-2,1)	3,3 (0,9-5,8)	
	Srednja vrijednost (SD)		2,4 (2,7)	2,3 (2,7)	1,6 (0,7)	3,7 (3,4)	
Hipertenzija (D, %)	DA	Broj (%)	65 (61,3)	46 (69,7)	8 (40,0)	11 (55,0)	0,047 ³
Sistolički krvni tlak (mmHg)	Minimum		100,0	100,0	105,0	100,0	0,131 ²
	Maksimum		190,0	190,0	180,0	190,0	
	Medijan (IQR)		140,0 (130,0-160,0)	140,0 (130,0-160,0)	130,0 (122,5-140,0)	145,0 (127,5-170,0)	

	Srednja vrijednost (SD)	142,2 (21,0)	142,7 (18,6)	134,9 (19,6)	147,5 (28,0)	
Dijastoli ki krvni tlak (mmHg)	Minimum	60,0	60,0	70,0	60,0	0,260 ²
	Maksimum	120,0	115,0	110,0	120,0	
	Medijan (IQR)	80,0 (80,0- 90,0)	85,0 (80,0- 90,0)	80,0 (70,5- 90,0)	82,5 (80,0- 100,0)	
	Srednja vrijednost (SD)	85,0 (12,4)	84,7 (11,1)	81,8 (11,1)	89,3 (16,8)	
Srednji arterijski tlak (mmHg)	Minimum	73,3	73,3	81,7	73,3	0,116 ²
	Maksimum	136,7	133,3	133,3	136,7	
	Medijan (IQR)	103,3 (93,3- 113,3)	106,7 (95,0- 113,3)	96,7 (90,8- 106,7)	108,3 (95,0- 125,8)	
	Srednja vrijednost (SD)	104,1 (14,4)	104,0 (12,6)	99,5 (13,5)	108,7 (19,3)	

¹Fisher Exact test; ²Kruskal-Wallis test ³ Hi-kvadrat test.

5.2.4 Patohistološke varijable u bolesnika prema klini kom fenotipu

Promatraju i razlike me u klini kim fenotipovima razvidno je da, iako nije postignuta statistika zna ajnost, bolesnici s GPA imaju tendenciju manjeg postotka normalnih i skleroziranih glomerula, a ve i postotak glomerula sa celularnim i fibrocelularnim polumjesecima u odnosu na bolesnike s MPA i RLV. Za medijan postotka IFTAe nije postignuta zna ajnost me u klini kim fenotipovima, iako je na ena tendencija da su bolesnici s RLV imali prosje no više vrijednosti IFTAe ($p=0,086$). Nakon podijele IFTA u tri kategorije (Tablica 11) razvidno je kako su bolesnici s RLV imali dominantno 25-50% IFTA, dok su oni s MPA imali u najve em broju do 25% IFTAe ($p=0,027$).

Tablica 11. Patohistološke varijable prema kliničkom fenotipu (n=106).

			Klinički fenotip				
			SVI	MPA	GPA	RLV	p
Normalni glomeruli (%)	Minimum		0,0	0,0	0,0	0,0	0,726 ²
	Maksimum		94,0	90,0	94,0	54,0	
	Medijan (IQR)		23,5 (9,0-45,0)	23,5 (7,0-46,7)	12,5 (9,0-44,0)	27,0 (13,0-41,0)	
	Srednja vrijednost (SD)		27,4 (23,8)	27,7 (24,8)	26,9 (27,8)	27,0 (16,0)	
Glomeruli s C i FC polumjesecima (%)	Minimum		0,0	0,0	0,0	5,0	0,105 ²
	Maksimum		100,0	100,0	88,0	83,3	
	Medijan (IQR)		34,0 (13,0-62,0)	32,0 (10,0-64,0)	55,0 (31,0-66,5)	32,0 (13,5-46,5)	
	Srednja vrijednost (SD)		38,4 (27,9)	36,9 (29,9)	49,5 (24,0)	32,1 (22,0)	
Sklerozirani glomeruli (%)	Minimum		0,0	0,0	0,0	0,0	0,128 ²
	Maksimum		93,0	93,0	35,0	50,0	
	Medijan (IQR)		9,5 (0,0-25,0)	10,0 (0,0-23,0)	0,0 (0,0-15,5)	15,9 (0,0-33,0)	
	Srednja vrijednost (SD)		15,6 (20,3)	17,5 (22,5)	7,8 (11,6)	17,4 (18,2)	
Stupanj IFTE (0/1/2)	0-25%	Broj (%)	48 (45,3)	32 (48,5)	12 (60)	4 (20,0)	0,027 ¹
	26-50%	Broj (%)	35 (33,0)	17 (25,8)	6 (30,0)	12 (60)	
	>50%	Broj (%)	23 (21,7)	17 (25,8)	2 (10,0)	4 (20,0)	
IFTA (%)	Minimum		0,0	0,0	0,0	0,0	0,086 ²
	Maksimum		95,0	95,0	70,0	70,0	
	Medijan (IQR)		27,5 (10,0-50,0)	22,5 (5,0-50,0)	17,5 (0,0-30,0)	32,5 (27,5-50,0)	
	Srednja vrijednost (SD)		30,3 (25,8)	30,8 (27,6)	21,5 (21,4)	37,3 (21,6)	
Fibrinoidna nekroza (D, %)	DA	Broj (%)	35 (33,0)	25 (37,9)	5 (25,0)	5 (25,0)	0,393 ³

Promjene arterija (0/1/2/3)	0	Broj (%)	58 (54,7)	37 (56,1)	9 (45,0)	12 (60)	0,904 ¹
	1	Broj (%)	26 (24,5)	17 (25,8)	5 (25,0)	4 (20,0)	
	2	Broj (%)	17 (16,0)	9 (13,6 %)	5 (25,0)	3 (15,0)	
	3	Broj (%)	5 (4,7)	3 (4,5)	1 (5,0)	1 (5,0)	
Promjene arteriola (0/1/2/3)	0	Broj (%)	42 (39,6)	24 (36,4)	6 (30,0)	12 (60)	0,498 ¹
	1	Broj (%)	40 (37,7)	25 (37,9)	10 (50)	5 (25,0)	
	2	Broj (%)	19 (17,9)	13 (19,7)	3 (15,0)	3 (15,0)	
	3	Broj (%)	5 (4,7)	4 (6,1)	1 (5,0)	0 (0)	
Patohistoloski razred	Skleroticni	Broj (%)	12 (11,3)	11 (16,7)	0 (0)	1 (5,0)	0,006 ¹
	Fokalni	Broj (%)	18 (17,0)	11 (16,7)	5 (25,0)	2 (10,0)	
	S polumjesecima	Broj (%)	43 (40,6)	25 (37,9)	13 (65)	5 (25,0)	
	Mijesani	Broj (%)	33 (31,1)	19 (28,8)	2 (10,0)	12 (60)	
ATO (stupanj)	0	Broj (%)	63 (59,4)	40 (60,6)	9 (45,0)	14 (70)	0,202 ¹
	1	Broj (%)	43 (40,6)	26 (39,4)	11 (55)	6 (30,0)	
C3 glomerul (pozitivno)	pozitivno	Broj (%)	44 (41,5)	32 (48,5)	5 (25,0)	7 (35,0)	0,141 ³
C3 žile (pozitivno)	pozitivno	Broj (%)	41 (38,7)	27 (40,9)	10 (50)	4 (20,0)	0,125 ³
Depoziti na elektronskoj mikroskopiji (D, %)	DA	Broj (%)	12 (11,3)	4 (6,1)	3 (15,0)	5 (25,0)	0,047 ¹

SD = standardna devijacija; IFTA= intersticijska fibroza i tubularna atrofija; ATO= akutno tubularno ošte enje;

¹Fisher Exact test; ²Kruskal-Wallis test; ³Hi-kvadrat test;

5.2.5 Inicijalno lije enje u bolesnika prema klini kom fenotipu

Me u klini kim fenotipovima na ena je zna ajna razlika u odnosu na primjenu plazmafereze, pri emu su bolesnici s GPA zna ajno eš e lije eni plazmaferezom u

odnosu na MPA, kod kojih je omjer bio otprilike podjednak i RLV. Nije bilo značajne razlike za induksijsko liječenje ili potrebu za akutnim liječenjem dijalizom.

Tablica 12. Inicijalno liječenje u bolesnika prema kliničkom fenotipu (n=106).

			Klinički fenotip				
			SVI	MPA	GPA	RLV	p
Indukcijsko liječenje	bez ISTH	Broj (%)	5 (4,7)	4 (6,1)	0(0)	1 (5,0)	0,887 ¹
	GK+CFS	Broj (%)	100 (94,3)	61 (92,4)	20 (100,0)	19 (95,0)	
	samo GK	Broj (%)	1 (0,9)	1 (1,5)	0(0)	0(0)	
Plazmafereza	DA	Broj (%)	47 (44,3)	30 (45,5)	14 (70,0)	3 (15,0)	0,002 ²
Hemodializa	DA	Broj (%)	36 (34,0)	23 (34,8)	9 (45,0)	4 (20,0)	0,241 ²

ISTH = imunosupresivna terapija; GK = glukokortikoidi; CFS = ciklofosfamid; ¹ Fisher Exact test; ² Hi-kvadrat test

5.3. Osnovne kliničke, laboratorijske, nefrološke, patohistološke i terapijske karakteristike u bolesnika prema inicijalnoj potrebi za hemodializom

5.3.1 Osnovne kliničke varijable u bolesnika prema inicijalnoj potrebi za hemodializom

Bolesnici koji je kliničko stanje zahtijevalo liječenje hemodializom imali su tendenciju biti prosječno stariji od onih kod kojih nije bilo potrebe za dijaliznim liječenjem ($p=0,055$). K tome su dijalizirani bolesnici imali krajevne vrijeme do postavljanja dijagnoze vjerojatno uslijed pojave simptoma bubrežnog oštećenja ($p=0,001$), dok za ostale pokazatelje izuzev zahvata enosi dišnog sustava nije bilo značajnih razlika, kako je prikazano u tablici 13.

Tablica 13. Osnovne kliničke varijable u bolesnika prema inicijalnoj potrebi za hemodializom (n=106).

			Hemodializa				
			SVI	NE	DA	p	
Dob (god)		Minimum	16	16	42	0,055 ²	
		Maksimum	83	83	79		
		Medijan (IQR)	61 (53-70)	61 (48-68)	65 (59-73)		
		Srednja vrijednost (SD)	59 (16)	56 (18)	64 (10)		
Spol (Ž/M)		Ž/M	Broj (%)	59(55,7)/47(44,3)	42(60,0)/28(40,0)	0,210 ³	
Uho/grlo/nos (D, %)		D	Broj (%)	26 (24,5)	16 (22,9)	10 (27,8)	0,577 ³
Donji dišni sustav (D, %)		D	Broj (%)	49 (46,2)	27 (38,6)	22 (61,1)	0,028 ³
Koža (D, %)		D	Broj (%)	23 (21,7)	12 (17,1)	11 (30,6)	0,113 ³
Opći simptomi (D, %)		D	Broj (%)	91 (85,8)	61 (87,1)	30 (83,3)	0,594 ³
Klinički fenotip		MPA	Broj (%)	66 (62,3)	43 (61,4)	23 (63,9)	0,241 ³
		GPA	Broj (%)	20 (18,9)	11 (15,7)	9 (25,0)	
		RLV	Broj (%)	20 (18,9)	16 (22,9)	4 (11,1)	
Vrijeme do dijagnoze (mj)		Minimum	0,5	1,0	0,5	0,001 ²	
		Maksimum	60,0	60,0	48,0		
		Medijan (IQR)	3,0 (2,0-6,0)	3,0 (2,0-6,0)	2,0 (1,0-3,0)		
		Srednja vrijednost (SD)	5,9 (9,9)	7,0 (10,7)	3,8 (7,9)		
BVAS		Minimum	7	8	7	0,907 ²	
		Maksimum	50	50	45		
		Medijan (IQR)	17 (14-21)	17 (14-21)	18 (15-21)		
		Srednja vrijednost (SD)	19 (7)	18 (7)	19 (7)		
MSCT plusne promjene	DA	Broj (%)	28 (26,4)	18 (25,7)	10 (27,8)	0,819 ¹	

SD = standardna devijacija; BVAS= Birmingham Vasculitis Activity Score; ¹Fisher Exact test ²Mann-Whitney U test; ³Hausman kvadrat test

5.3.2 Osnovne laboratorijske varijable u bolesnika prema inicijalnoj potrebi za hemodijalizom

Dijalizirani bolesnici eš e su bili MPO-ANCA pozitivni ($p=0,04$) uz izraženiji stupanj anemije ($p=0,001$), imali su više vrijednosti CRPa i prosje no niže vrijednosti serumskih albumina ($p=0,003$), pri emu su u odnosu na nedijalizirane bolesnike imali izraženiji stupanj hipoalbuminemije (serumski albumin $<30\text{g/l}$; $p=0,006$). Za ostale parametre nije bilo zna ajne razlike me u skupinama, kako je prikazano u tablici 14.

Tablica 14. Laboratorijske varijable prema inicijalnoj potrebi za hemodijalizom (n=92 za albumine, n=104 za C3 i 24satnu proteinuriju, n=105 za CRP, n=106 za ostale varijable).

			Hemodijaliza			
			SVI	NE	DA	p
ANCA	PR-3-ANCA	Broj (%)	13 (12.3)	6 (8.6)	7 (19.4)	0,040 ¹
	MPO-ANCA	Broj (%)	56 (52.8)	41 (58.6)	15 (41.7)	
	PR-3-ANCA + MPO-ANCA	Broj (%)	5 (4.7)	1 (1.4)	4 (11.1)	
	ANCA neg.	Broj (%)	32 (30.2)	22 (31.4)	10 (27.8)	
ANCA pozitivni (, %)	ANCA negativni	Broj (%)	32 (30.2)	22 (31.4)	10 (27.8)	0,698 ³
	ANCA pozitivni	Broj (%)	74 (69.8)	48 (68.6)	26 (72.2)	
CRP (mg/l)	Minimum		0.3	0.3	2.5	<0,001 ²
	Maksimum		256.0	211.5	256.0	
	Medijan (IQR)		18.2 (4.2-77.6)	8.1 (1.9-67.9)	67.0 (18.4-103.0)	
	Srednja vrijednost (SD)		48.7 (58.4)	36.7 (51.4)	72.6 (64.8)	
Leukociti (krv, $\times 10^9/\text{ml}$)	Minimum		3.7	3.7	4.1	0,046 ²
	Maksimum		39.9	22.9	39.9	

	Medijan (IQR)	8.6 (6.3-12.7)	8.2 (6.3-11.5)	10.5 (6.4-13.8)		
	Srednja vrijednost (SD)	9.9 (5.0)	9.0 (3.7)	11.5 (6.7)		
Trombociti (krv, x10 ⁹ /ml)	Minimum	60,0	122.0	60,0	0,180 ²	
	Maksimum	711.0	711.0	620,0		
	Medijan (IQR)	251.0 (194.0-359.0)	252.0 (220.0-359.0)	234.5 (144.0-364.0)		
	Srednja vrijednost (SD)	283.2 (131.9)	290.9 (118.6)	268.1 (155.4)		
Hemoglobin (krv, g/l)	Minimum	71.0	71.0	71.0	0,001 ²	
	Maksimum	297.0	297.0	116.0		
	Medijan (IQR)	98.0 (88.0-110,0)	100.5 (92.0-117.0)	91.0 (83.5-99.0)		
	Srednja vrijednost (SD)	101.7 (25.8)	106.6 (29.5)	92.2 (11.8)		
C3 kategorija (snizeni)	snižen	Broj (%)	11 (10.6)	6 (8.8)	5 (13.9)	0,507 ¹
ANA (pozitivna, %)	DA	Broj (%)	10 (9.4)	8 (11.4)	2 (5.6)	0,489 ¹
Albumini (serum, g/l)	Minimum	21.0	21.0	24.0	0,003 ²	
	Maksimum	47.0	47.0	40,0		
	Medijan (IQR)	33.0 (28.0-37.5)	35.0 (30.0-39.0)	30,0 (27.0-34.0)		
	Srednja vrijednost (SD)	33.3 (5.9)	34.7 (6.2)	30.7 (4.3)		
Albumini kategorija	> 40 g/l	Broj (%)	10 (10.9)	10 (16.4)	0 (0)	0,006 ¹
	30-40 g/l	Broj (%)	53 (57.6)	37 (60.7)	16 (51.6)	
	< 30 g/l	Broj (%)	29 (31.5)	14 (23.0)	15 (48.4)	

¹Fisher Exact test; ²Mann-Whitney U test; ³Hi-kvadrat test

5.3.3 Osnovne nefrološke varijable u bolesnika prema inicijalnoj potrebi za hemodijalizom

Dijalizirani bolesnici su se najčešće prezentirali klinički brzoprogresivnim nefriti kime sindromom u odnosu na nedijalizirane bolesnike, što je i očekivano ($p<0,001$). Iz navedenog je razumljiva i znatna razlika u vrijednostima serumskog kreatinina ($p=<0,001$) i eGFR ($p<0,001$) u odnosu na nedijalizirane bolesnike. Za ostale parametre, kako je prikazano u tablici 15, nije bilo znatne razlike među skupinama.

Tablica 15. Nefrološke varijable u bolesnika prema inicijalnoj potrebi za hemodijalizom (n=106).

			Hemodijaliza			
			SVI	NE	DA	p
Bubrežni sindrom	asimptomatska proteinurija i/ili hematurija	Broj (%)	8 (7,5)	8 (11,4)	0 (0)	<0,001 ¹
	nefrotski sindrom	Broj (%)	10 (9,4)	9 (12,9)	1 (2,8)	
	akutni nefriticki sindrom	Broj (%)	21 (19,8)	19 (27,1)	2 (5,6)	
	kronični nefriticki sindrom	Broj (%)	13 (12,3)	12 (17,1)	1 (2,8)	
	brzoprogresivni nefriticki sindrom	Broj (%)	54 (50,9)	22 (31,4)	32 (88,9)	
Kreatinin (serum, µmol/l)	Minimum		68,0	68,0	389,0	<0,001 ²
	Maksimum		1402,0	581,0	1402,0	
	Medijan (IQR)		319,0 (209,0- 563,0)	231,5 (174,0- 317,0)	633,0 (526,5- 833,0)	
	Srednja vrijednost (SD)		406,2 (273,9)	254,6 (124,0)	701,0 (243,6)	
eGFR (ml/minute)	Minimum		2,6	6,4	2,6	<0,001 ²
	Maksimum		116,3	116,3	12,4	
	Medijan (IQR)		14,6 (7,7- 25,1)	20,4 (14,7- 32,0)	6,3 (4,9- 7,8)	
	Srednja vrijednost (SD)		21,7 (22,8)	29,5 (24,6)	6,5 (2,4)	

24-satna proteinurija (g)	Minimum	0	0,1	0	0,271 ²	
	Maksimum	15,6	10,2	15,6		
	Medijan (IQR)	1,7 (0,8- 2,8)	1,3 (0,8- 2,8)	1,9 (1,0- 2,8)		
	Srednja vrijednost (SD)	2,4 (2,7)	2,3 (2,3)	2,8 (3,3)		
Hipertenzija (D, %)	DA	Broj (%)	65 (61,3)	41 (58,6)	24 (66,7)	0,418 ³
Sistoli ki krvni tlak (mmHg)	Minimum	100,0	100,0	100,0	0,511 ²	
	Maksimum	190,0	190,0	190,0		
	Medijan (IQR)	140,0 (130,0- 160,0)	140,0 (125,0- 160,0)	140,0 (130,0- 160,0)		
	Srednja vrijednost (SD)	142,2 (21,0)	141,2 (21,7)	144,0 (19,7)		
Dijastoli ki krvni tlak (mmHg)	Minimum	60,0	60,0	70,0	0,358 ²	
	Maksimum	120,0	120,0	115,0		
	Medijan (IQR)	80,0 (80,0- 90,0)	80,0 (75,0- 90,0)	90,0 (80,0- 90,0)		
	Srednja vrijednost (SD)	85,0 (12,4)	84,3 (12,9)	86,4 (11,4)		
Srednji arterijski tlak (mmHg)	Minimum	73,3	73,3	80,0	0,329 ²	
	Maksimum	136,7	136,7	133,3		
	Medijan (IQR)	103,3 (93,3- 113,3)	101,7 (93,3- 113,3)	106,7 (96,7- 114,2)		
	Srednja vrijednost (SD)	104,1 (14,4)	103,3 (15,0)	105,6 (13,1)		

SD = standardna devijacija; ¹Fisher Exact test, ²Mann-WhitneD U test; ³Hi-kvadrat test.

5.3.4 Patohistološke varijable u bolesnika prema inicijalnoj potrebi za hemodializom

Kao što je vidljivo u tablici 16, dijalizirani bolesnici imali su u odnosu na nedijalizirane manji postotak normalnih glomerula ($p<0,001$) te zna ajno ve i udio glomerula sa celularnim i fibrocelularnim polumjesecima ($p<0,001$). Zna ajna razlika vidljiva je i u patohistološkom razredu, pri emu je u dijaliziranoj skupini prevladavao tip s polumjesecima, a u nedijaliziranoj skupini fokalni tip ($p<0,001$). Za spomenuti je i

ve i udio ATO u dijализiranoj skupini ($p=0,007$). Zanimljiv je i podatak kako je u dijализiranoj skupini više bolesnika imalo trend većeg postotka pozitivnih depozita C3 u glomerulima, iako nije postignuta apsolutna statistička značajnost ($p=0,09$).

Tablica 16. Patohistološke varijable u bolesnika prema inicijalnoj potrebi za hemodijalizom (n=106).

		Hemodijaliza			
		SVI	NE	DA	p
Normalni glomeruli (%)	Minimum	0	0	0	<0,001 ²
	Maksimum	94,0	94,0	76,0	
	Medijan (IQR)	23,5 (9,0-45,0)	29,0 (14,0-50,0)	9,5 (0-16,0)	
	Srednja vrijednost (SD)	27,4 (23,8)	33,4 (23,8)	16,0 (19,5)	
Glomeruli s ^4C i ^5FC polumjesecima (%)	Minimum	0	0	1,0	<0,001 ²
	Maksimum	100,0	100,0	96,0	
	Medijan (IQR)	34,0 (13,0-62,0)	24,5 (7,0-45,0)	57,5 (36,5-70,0)	
	Srednja vrijednost (SD)	38,4 (27,9)	30,0 (25,1)	54,7 (26,0)	
Sklerozirani glomeruli (%)	Minimum	0	0	0	0,445 ²
	Maksimum	93,0	75,0	93,0	
	Medijan (IQR)	9,5 (0-25,0)	10,0 (0-25)	4,0 (0-23,5)	
	Srednja vrijednost (SD)	15,6 (20,3)	15,9 (18,9)	15,1 (23,1)	
Stupanj IFTE (0/1/2)	0-25%	Broj (N %)	48 (45,3)	27 (38,6)	0,129 ³
	26-50%	Broj (N %)	35 (33,0)	27 (38,6)	
	>50%	Broj (N %)	23 (21,7)	16 (22,9)	
IFTA (%)	Minimum		0	0	0,152 ²
	Maksimum		95,0	95,0	

	Medijan (IQR)		27,5 (10,0-50,0)	30,0 (10,0-50,0)	17,5 (5,0-40,0)	
	Srednja vrijednost (SD)		30,3 (25,8)	32,6 (25,8)	25,8 (25,4)	
Fibrinoidna nekroza (D, %)	DA	Broj (%)	35 (33,0)	22 (31,4)	13 (36,1)	0,627 ³
Promjene arterija (0/1/2/3)	0	Broj (%)	58 (54,7)	43 (61,4)	15 (41,7)	0,177 ¹
	1	Broj (%)	26 (24,5)	16 (22,9)	10 (27,8)	
	2	Broj (%)	17 (16,0)	9 (12,9)	8 (22,2)	
	3	Broj (%)	5 (4,7)	2 (2,9)	3 (8,3)	
Promjene arteriola (0/1/2/3)	0	Broj (%)	42 (39,6)	31 (44,3)	11 (30,6)	0,575 ¹
	1	Broj (%)	40 (37,7)	24 (34,3)	16 (44,4)	
	2	Broj (%)	19 (17,9)	12 (17,1)	7 (19,4)	
	3	Broj (%)	5 (4,7)	3 (4,3)	2 (5,6)	
Patohistoloski razred	Skleroticni	Broj (%)	12 (11,3)	9 (12,9)	3 (8,3)	<0,001 ¹
	Fokalni	Broj (%)	18 (17,0)	14 (20,0)	4 (11,1)	
	S polumjesecima	Broj (%)	43 (40,6)	17 (24,3)	26 (72,2)	
	Mijesani	Broj (%)	33 (31,1)	30 (42,9)	3 (8,3)	
ATO (stupanj)	0	Broj (%)	63 (59,4)	49 (70,0)	14 (38,9)	0,007 ¹
	1	Broj (%)	43 (40,6)	21 (30)	22 (61,1)	
C3 glomerul (pozitivno)	pozitivno	Broj (%)	44 (41,5)	25 (35,7)	19 (52,8)	0,091 ³
C3 žile (pozitivno)	pozitivno	Broj (%)	41 (38,7)	30 (42,9)	11 (30,6)	0,218 ³
Depoziti na elektronskoj mikroskopiji (D, %)	DA	Broj (%)	12 (11,3)	10 (14,3)	2 (5,6)	0,215 ¹

SD = standardna devijacija; ⁴C= celularni; ⁵FC= fibrocelularni; ATO= akutno tubularno ošte enje; IFTA=

intersticijska fibroza i tubularna atrofija; ¹Fisher Exact test, ²Mann-Whitney U test; ³Hi-kvadrat test

5.4 Osnovne kliničke, laboratorijske, nefrološke, patohistološke i terapijske karakteristike u bolesnika prema ANCA fenotipu

5.4.1 Osnovne kliničke karakteristike u bolesnika prema ANCA fenotipu

Kako je prikazano u tablici 17, postoji znatna razlika među skupinama u dobi, pri čemu je posebno naznata razlika između MPO-ANCA pozitivnih i ANCA negativnih bolesnika ($p=0,009$). Takođe je za istaknuti da su, dijelom o ekivano, većina MPO-ANCA bolesnika imali MPA, dok je većina PR3-ANCA bolesnika imala GPA, a znatna većina ANCA negativnih bolesnika RLV oblik ($p<0,001$). Uzveši u obzir procjenu težine bolesti BVAS bodovnim sustavom i PR3-ANCA ($p=0,021$) i MPO-ANCA ($p=0,009$) pozitivni su imali znatno veći BVAS indeks u odnosu na ANCA negativne bolesnike. Zanimljivo je da niti jedan ANCA - negativan pacijent nije imao MSCTom dokazivo oštećenje plu nog parenhima ($p<0,001$), za razliku od ostalih skupina u kojima je barem dio bolesnika imao navedene promjene.

Tablica 17. Osnovne kliničke varijable u bolesnika prema ANCA fenotipu (n=106);

		ANCA						p
		SVI	PR-3-ANCA	MPO-ANCA	PR-3-ANCA + MPO-ANCA	ANCA neg.		
Dob (god)	Minimum	16	17	16	48	18	0,042 ² Posthoc 0,009 ³ za MPO> ANCA neg	
	Maksimum	83	79	83	68	79		
	Medijan (IQR)	61 (53-70)	58 (47-61)	66 (56-73)	67 (66-67)	56 (49-65)		
	Srednja vrijednost (SD)	59 (16)	56 (16)	61 (16)	63 (9)	54 (15)		
Spol (Ž/M)	Broj (%)	59(55,7)/47 (44,3)	5(38,5)/8 (61,5)	34(60,7)/22 (39,3)	2(40,0)/3 (60,0)	18(56,3)/14 (43,8)	0,465 ¹	
Uho/grlo/nos (D,%)	D	Broj (%)	26 (24,5)	7 (53,8)	15 (26,8)	3 (60,0)	1 (3,1)	<0,001 ¹
Donji dišni sustav (D, %)	D	Broj (%)	49 (46,2)	7 (53,8)	33 (58,9)	5 (100,0)	4 (12,5)	<0,001 ¹

Koža (D, %)	D	Broj (%)	23 (21,7)	8 (61,5)	6 (10,7)	1 (20,0)	8 (25,0)	0,001 ¹
Opci simptomi (D, %)	D	Broj (%)	91 (85,8)	13 (100,0)	51 (91,1)	4 (80,0)	23 (71,9)	0,031 ¹
Klinički fenotip	MPA	Broj (%)	66 (62,3)	2 (15,4)	49 (87,5)	3 (60,0)	12 (37,5)	<0,001 ¹
	GPA	Broj (%)	20 (18,9)	11 (84,6)	5 (8,9)	2 (40,0)	2 (6,3)	
	RLV	Broj (%)	20 (18,9)	0 (0)	2 (3,6)	0 (0)	18 (56,3)	
Vrijeme do dijagnoze (mj)	Minimum		0,5	1,0	0,5	2,0	0,5	0,313 ²
	Maksimum		60,0	48,0	60,0	2,0	36,0	
	Medijan (IQR)		3,0 (2,0-6,0)	5,0 (2,0-8,0)	3,0 (1,0-5,0)	2,0 (2,0-2)	2,0 (2,0-5,5)	
	Srednja vrijednost (SD)		5,9 (9,9)	9,8 (13,8)	5,5 (10,3)	2,0 (0,0)	5,7 (7,8)	
BVAS	Minimum		7	11	7	16	12	0,024 ² Posthoc 0,021 ³ za PR3>ANC Aneg 0,009 ³ za MPO>AN CAneg
	Maksimum		50	35	50	33	22	
	Medijan (IQR)		17 (14-21)	21 (15-26)	18 (15-22)	18 (16-18)	15 (13-18)	
	Srednja vrijednost (SD)		19 (7)	22 (8)	19 (8)	20 (7)	16 (3)	
MSCT plu ne promjene	N	Broj (N %)	78 (73,6)	8 (61,5)	34 (60,7)	4 (80,0)	32 (100,0)	<0,001 ¹
	D	Broj (N %)	28 (26,4)	5 (38,5)	22 (39,3)	1 (20,0)	0 (0)	

SD = standardna devijacija BVAS= Birmingham Vasculitis Activity Score; ¹Fisher Exact test; ²Kruskal-Wallis test,

³Mann-Whitney U test;

5.4.2 Osnovne laboratorijske karakteristike u bolesnika prema ANCA fenotipu

Nije nađena statistička razlika među skupinama izuzev za vrijednosti CRPa koji je bio znatno povišen i u PR3-ANCA skupini ($p=0,007$) i u MPO-ANCA skupini ($p=0,003$) u odnosu na ANCA negativnu skupinu. (tablica 18)

Tablica 18. Laboratorijske varijable u bolesnika prema ANCA fenotipu (n=92 za albumine, n=104 za C3 i 24 satnu proteinuriju, n=105 za CRP, n=106 za ostale varijable)

		ANCA						
		SVI	PR-3-ANCA	MPO-ANCA	PR-3-ANCA + MPO-ANCA	ANCA neg.	p	
CRP (mg/l)	Minimum	0,3	0,9	0,5	11,9	0,3	0,007 ¹ Posthoc 0,007 ² za PR3>AN CA neg 0,003 ² za MPO>A NCA neg	
	Maksimum	256,0	188,5	254,0	256,0	96,0		
	Medijan (IQR)	18,2 (4,2-77,6)	70,7 (7,0-101,0)	43,1 (4,7-103,0)	16,5 (14,6-41,5)	6,1 (1,9-25,7)		
	Srednja vrijednost (SD)	48,7 (58,4)	73,2 (60,2)	58,7 (61,2)	68,1 (105,7)	18,4 (25,3)		
Leukociti (krv, x10 ⁹ /ml)	Minimum	3,7	4,0	3,7	5,5	4,6	0,126 ¹	
	Maksimum	39,9	22,9	39,9	12,8	19,3		
	Medijan (IQR)	8,6 (6,3-12,7)	10,5 (9,0-13,7)	9,2 (6,4-13,1)	6,2 (5,9-6,8)	8,2 (6,3-9,8)		
	Srednja vrijednost (SD)	9,9 (5,0)	11,3 (4,8)	10,5 (5,9)	7,4 (3,0)	8,6 (3,3)		
Trombociti (krv, x10 ⁹ /ml)	Minimum	60,0	126,0	60,0	126,0	112,0	0,637 ¹	
	Maksimum	711,0	554,0	711,0	436,0	620,0		
	Medijan (IQR)	251,0 (194,0-359,0)	269,0 (167,0-432,0)	263,0 (210,5-398,0)	229,0 (186,0-276,0)	234,5 (196,0-300,0)		
	Srednja vrijednost (SD)	283,2 (131,9)	298,8 (146,8)	295,6 (143,4)	250,6 (117,5)	260,2 (106,0)		
Hemoglobin (krv, g/l)	Minimum	71,0	71,0	74,0	71,0	76,0	0,436 ¹	
	Maksimum	297,0	130,0	297,0	112,0	154,0		
	Medijan (IQR)	98,0 (88,0-110,0)	92,0 (88,0-107,0)	98,0 (89,0-106,0)	92,0 (83,0-98,0)	100,0 (85,5-120,5)		
	Srednja vrijednost (SD)	101,7 (25,8)	97,2 (17,7)	102,0 (30,2)	91,2 (15,4)	104,6 (21,2)		
C3 kategorija (normalni/sniženi)	normalan	Broj (%)	93 (89,4)	12 (92,3)	47 (87,0)	4 (80,0)	0,586 ³	
	snižen	Broj (%)	11 (10,6)	1 (7,7)	7 (13,0)	1 (20,0)		
ANA (pozitivna, %)	pozitivna	Broj (%)	10 (9,4)	0 (0)	8 (14,3)	0 (0)	2 (6,3)	0,417 ³
Albumini (serum,	Minimum		21,0	25,0	24,0	28,0	21,0	0,125 ¹

g/l)	Maksimum	47,0	38,0	46,0	40,0	47,0	0,584 ³
	Medijan (IQR)	33,0 (28,0-37,5)	30,0 (29,0-34,0)	35,5 (28,0-39,0)	38,0 (32,0-40,0)	32,0 (28,0-34,0)	
	Srednja vrijednost (SD)	33,3 (5,9)	30,8 (3,7)	34,3 (5,9)	36,0 (5,7)	32,4 (6,4)	
Albumini kategorija	> 40 g/l	Broj (N %)	10 (10,9)	0 (0)	6 (12,0)	0 (0)	0,584 ³
	30-40 g/l	Broj (N %)	53 (57,6)	8 (61,5)	31 (62,0)	3 (75,0)	
	< 30 g/l	Broj (N %)	29 (31,5)	5 (38,5)	13 (26,0)	1 (25,0)	

SD = standardna devijacija; ¹Kruskal-Wallis test, ³Fisher Exact test, ²Mann-Whitney U test

5.4.3 Osnovne nefrološke karakteristike u bolesnika prema ANCA fenotipu

Među nefrološkim varijablama, kako je prikazano u tablici 19., značajna razlika među skupinama na ena je za 24 satnu proteinuriju, pri čemu je u post-hoc analizi ANCA negativna skupina imala veću proteinuriju u odnosu na MPO-ANCA ($p=0,001$), a na eno je da je većina bolesnika s arterijskom hipertenzijom bila u MPO-ANCA skupini ($p=0,021$) iako dodatnom analizom nije bilo znatne razlike u prosječnim vrijednostima sistoličnog i dijastoličnog krvnog tlaka.

Tablica 19. Nefrološke varijable u bolesnika prema ANCA fenotipu (n=106).

			ANCA					
			SVI	PR-3-ANCA	MPO-ANCA	PR-3-ANCA + MPO-ANCA	ANCA neg.	p
Bubrežni sindrom	asimptomatska proteinurija i/ili hematurija	Broj (%)	8 (7,5)	0 (0)	4 (7,1)	0 (0)	4 (12,5)	0,118 ¹
	nefrotski sindrom	Broj (%)	10 (9,4)	0 (0)	2 (3,6)	1 (20,0)	7 (21,9)	
	akutni nefritički sindrom	Broj (%)	21 (19,8)	2 (15,4)	15 (26,8)	0 (0)	4 (12,5)	
	kronični nefritički sindrom	Broj (%)	13 (12,3)	1 (7,7)	8 (14,3)	0 (0)	4 (12,5)	

	brzoprogresivni nefriticki sindrom	Broj (%)	54 (50,9)	10 (76,9)	27 (48,2)	4 (80,0)	13 (40,6)	
Kreatinin (serum, $\mu\text{mol/l}$)	Minimum		68,0	68,0	74,0	174,0	94,0	0,286 ²
	Maksimum		1402,0	848,0	1402,0	870,0	1320,0	
	Medijan (IQR)		319,0 (209,0-563,0)	436,0 (283,0-581,0)	304,0 (207,0-522,5)	581,0 (526,0-683,0)	274,5 (197,5-520,0)	
	Srednja vrijednost (SD)		406,2 (273,9)	440,0 (210,0)	402,8 (289,4)	566,8 (255,7)	373,4 (272,4)	
eGFR (ml/minute)	Minimum		2,6	5,3	2,6	5,6	3,1	0,409 ²
	Maksimum		116,3	114,8	116,3	25,9	77,4	
	Medijan (IQR)		14,6 (7,7-25,1)	11,8 (7,9-17,5)	15,7 (7,5-25,2)	6,8 (6,5-8,1)	18,3 (7,8-33,2)	
	Srednja vrijednost (SD)		21,7 (22,8)	20,0 (29,0)	21,8 (23,4)	10,6 (8,6)	24,0 (20,6)	
24-satna proteinurija (g)	Minimum		0,0	0,1	0,0	0,8	0,3	0,011 ² Posthoc 0,001 ³ za MPO< ANCA neg
	Maksimum		15,6	15,6	7,7	4,3	11,0	
	Medijan (IQR)		1,7 (0,8-2,8)	1,5 (0,9-2,2)	1,1 (0,6-2,0)	2,0 (1,8-2,0)	2,5 (1,2-5,4)	
	Srednja vrijednost (SD)		2,4 (2,7)	2,6 (4,0)	1,7 (1,7)	2,2 (1,3)	3,6 (3,2)	
Hipertenzija (D, %)	DA	Broj (%)	65 (61,3)	4 (30,8)	41 (73,2)	3 (60,0)	17 (53,1)	0,021 ¹
Sistolički krvni tlak (mmHg)	Minimum		100,0	105,0	100,0	130,0	100,0	0,101 ²
	Maksimum		190,0	150,0	190,0	180,0	190,0	
	Medijan (IQR)		140,0 (130,0-160,0)	130,0 (130,0-140,0)	140,0 (130,0-160,0)	150,0 (150,0-180,0)	137,5 (127,5-170,0)	
	Srednja vrijednost (SD)		142,2 (21,0)	131,5 (11,6)	142,9 (19,2)	158,0 (21,7)	142,8 (25,3)	
Dijastolički krvni tlak (mmHg)	Minimum		60,0	70,0	60,0	70,0	60,0	0,232 ²
	Maksimum		120,0	90,0	100,0	110,0	120,0	
	Medijan (IQR)		80,0 (80,0-90,0)	80,0 (70,0-90,0)	80,0 (77,5-90,0)	100,0 (80,0-100,0)	82,5 (80,0-100,0)	
	Srednja vrijednost (SD)		85,0 (12,4)	80,0 (8,2)	83,9 (10,8)	92,0 (16,4)	87,8 (15,0)	
Srednji arterijski tlak (mmHg)	Minimum		73,3	81,7	73,3	90,0	73,3	0,133 ²
	Maksimum		136,7	110,0	130,0	133,3	136,7	
	Medijan (IQR)		103,3 (93,3-113,3)	96,7 (93,3-105,0)	106,7 (93,3-113,3)	116,7 (103,3-126,7)	100,8 (95,0-120,0)	

	Srednja vrijednost (SD)	104,1 (14,4)	97,2 (8,4)	103,6 (12,8)	114,0 (17,5)	106,1 (17,3)	
--	-------------------------	-----------------	------------	-----------------	-----------------	-----------------	--

SD = standardna devijacija; eGFR = estimated glomerular filtration rate – procijenjena glomerularna filtracija;

¹Fisher Exact test; ²Kruskal-Wallis test, ³Mann-Whitney U test

5.4.4 Osnovne patohistološke karakteristike u bolesnika prema ANCA fenotipu

U tablici 20. prikazane su patohistološke varijable prema ANCA fenotipu. Iako za nijednu varijablu nije na ena statisti ka zna ajnost, ipak je postojao trend postizanju zna ajne razlike u dvije kategorije i to za postotak glomerula s celularnim i fibrocelularnim polumjesecima, pri emu su MPO-ANCA i ANCA negativna skupina imale trend manjeg medijana za ovu kategoriju nego preostale dvije skupine ($p=0,092$). Sli no se našlo i za stupnjeve akutnog tubularnog ošte enja, koje je tako er bilo izraženije u MPO-ANCA i ANCA negativnoj skupini u odnosu na preostale dvije skupine ($p=0,087$).

Tablica 20. Patohistološke varijable prema ANCA fenotipu (n=106);

		ANCA					
		SVI	PR-3-ANCA	MPO-ANCA	PR-3-ANCA + MPO-ANCA	ANCA neg.	p
Normalni glomeruli (%)	Minimum	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,735 ²
	Maksimum	94,0	94,0	90,0	70,0	65,0	
	Medijan (IQR)	23,5 (9,0-45,0)	10,0 (7,0-30,0)	25,0 (9,5-45,9)	32,0 (14,0-40,0)	22,5 (10,0-43,5)	
	Srednja vrijednost (SD)	27,4 (23,8)	24,7 (30,8)	28,4 (24,4)	31,2 (26,7)	26,2 (19,8)	
Glomeruli s C i FC polumjesecima (%)	Minimum	0,0	6,0	0,0	15,0	5,0	0,092 ²
	Maksimum	100,0	93,0	100,0	67,0	83,3	
	Medijan (IQR)	34,0 (13,0-62,0)	55,0 (46,0-68,0)	23,5 (6,0-58,5)	50,0 (30,0-53,0)	34,0 (21,5-60,0)	

	Srednja vrijednost (SD)	38,4 (27,9)	53,8 (25,2)	33,9 (30,8)	43,0 (20,5)	39,1 (22,5)		
Sklerozirani glomeruli (%)	Minimum	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,123 ²	
	Maksimum	93,0	35,0	93,0	38,0	77,0		
	Medijan (IQR)	9,5 (0,0-25,0)	0,0 (0,0-4,0)	10,5 (0,0-24,0)	7,0 (3,0-10,0)	12,0 (0,0-26,0)		
	Srednja vrijednost (SD)	15,6 (20,3)	5,4 (11,6)	18,1 (22,7)	11,6 (15,2)	16,1 (18,5)		
Stupanj IFTE (0/1/2)	0-25%	Broj (N %)	48 (45,3)	9 (69,2)	25 (44,6)	3 (60,0)	11 (34,4)	
	26-50%	Broj (N %)	35 (33,0)	3 (23,1)	17 (30,4)	1 (20,0)	14 (43,8)	
	>50%	Broj (N %)	23 (21,7)	1 (7,7)	14 (25,0)	1 (20,0)	7 (21,9)	
IFTA (%)	Minimum	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,380 ²	
	Maksimum	95,0	70,0	95,0	70,0	80,0		
	Medijan (IQR)	27,5 (10,0-50,0)	20,0 (0,0-30,0)	27,5 (5,0-50,0)	20,0 (5,0-25,0)	30,0 (12,5-50,0)		
	Srednja vrijednost (SD)	30,3 (25,8)	21,2 (20,9)	31,0 (27,8)	24,0 (27,7)	33,8 (23,7)		
Fibrinoidna nekroza (D, %)	DA	Broj (%)	35 (33,0)	4 (30,8)	19 (33,9)	1 (20,0)	11 (34,4)	0,999 ¹
Promjene arterija (0/1/2/3)	0	Broj (%)	58 (54,7)	7 (53,8)	29 (51,8)	2 (40,0)	20 (62,5)	0,291 ¹
	1	Broj (%)	26 (24,5)	3 (23,1)	17 (30,4)	2 (40,0)	4 (12,5)	
	2	Broj (%)	17 (16,0)	2 (15,4)	6 (10,7)	1 (20,0)	8 (25,0)	
	3	Broj (%)	5 (4,7)	1 (7,7)	4 (7,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Promjene arteriola (0/1/2/3)	0	Broj (%)	42 (39,6)	5 (38,5)	17 (30,4)	2 (40,0)	18 (56,3)	0,558 ¹
	1	Broj (%)	40 (37,7)	6 (46,2)	24 (42,9)	2 (40,0)	8 (25,0)	
	2	Broj (%)	19 (17,9)	2 (15,4)	12 (21,4)	1 (20,0)	4 (12,5)	
	3	Broj (%)	5 (4,7)	0 (0,0)	3 (5,4)	0 (0,0)	2 (6,3)	
Patohistoloski razred	Sklerotični	Broj (%)	12 (11,3)	0 (0,0)	10 (17,9)	0 (0,0)	2 (6,3)	0,145 ¹
	Fokalni	Broj (%)	18 (17,0)	3 (23,1)	10 (17,9)	1 (20,0)	4 (12,5)	
	S polumje secima	Broj (%)	43 (40,6)	9 (69,2)	19 (33,9)	3 (60,0)	12 (37,5)	
	Mijesani	Broj (%)	33 (31,1)	1 (7,7)	17 (30,4)	1 (20,0)	14 (43,8)	
ATO (stupanj)	0	Broj (%)	63 (59,4)	3 (23,1)	38 (67,9)	3 (60,0)	19 (59,4)	0,087 ¹

	1	Broj (%)	36 (34,0)	9 (69,2)	14 (25,0)	2 (40,0)	11 (34,4)	
	2	Broj (%)	7 (6,6)	1 (7,7)	4 (7,1)	0 (0,0)	2 (6,3)	
C3 glomerul (pozitivno)	pozitivno	Broj (%)	44 (41,5)	4 (30,8)	24 (42,9)	1 (20,0)	15 (46,9)	0,617 ⁴
C3 žile (pozitivno)	pozitivno	Broj (%)	41 (38,7)	5 (38,5)	25 (44,6)	2 (40,0)	9 (28,1)	0,478 ¹
Depoziti na elektronskoj mikroskopiji (D, %)	D	Broj (%)	12 (11,3)	3 (23,1)	3 (5,4)	0 (0,0)	6 (18,8)	0,088 ¹

SD = standardna devijacija; IFTA= intersticijska fibroza i tubularna atrofija; ATO= akutno tubularno ošte enje;

¹Fisher Exact test; ²Kruskal-Wallis test, ³Mann-Whitney U test; ⁴Hi-kvadrat test;

5.4.5 Osnovne terapijske karakteristike u bolesnika prema ANCA fenotipu

Uspore uju i skupine prema inicijalnom lije enju (Tablica 21.), u skupini lije enoj plazmaferezom zna ajno je najve i broj bio iz MPO-ANCA skupine ($p=0,042$), a isto vrijedi i za skupinu bolesnika koja je zahtijevala lije enje dijaliznim metodama ($p=0,04$).

Tablica 21. Inicijalno lije enje u bolesnika prema ANCA fenotipu (n=106).

			ANCA						p
			SVI	PR-3-ANCA	MPO-ANCA	PR-3-ANCA + MPO-ANCA	ANCA neg.		
Indukcijsko lijecenje	bez ISTH	Broj (%)	5 (4,7)	0 (0)	4 (7,1)	0 (0)	1 (3,1)	0,929 ¹	
	GK+CFS	Broj (%)	100 (94,3)	13 (100,0)	51 (91,1)	5 (100,0)	31 (96,9)		
	samo GK	Broj (%)	1 (0,9)	0 (0)	1 (1,8)	0 (0)	0 (0)		
Plazmafereza	DA	Broj (%)	47 (44,3)	9 (69,2)	24 (42,9)	4 (80,0)	10 (31,3)	0,042 ¹	
Hemodializa	DA	Broj (%)	36 (34,0)	7 (53,8)	15 (26,8)	4 (80,0)	10 (31,3)	0,040 ¹	

ISTH = imunosupresivna terapija; GK = glukokortikoidi; CFS = ciklofosfamid; ¹Fisher Exact testom;

5.5 Osnovne kliničke, laboratorijske, nefrološke, patohistološke i terapijske karakteristike u bolesnika prema ANCA fenotipu II

Kako je prikazano u slijedećih nekoliko tablica ispitanici su podijeljeni u dvije skupine: ANCA - pozitivni i ANCA - negativni. (ANCA fenotip II)

5.5.1 Osnovne kliničke karakteristike u bolesnika prema ANCA fenotipu II

Među osnovnim kliničkim varijablama treba istaknuti nekoliko značajnih razlika između tih dviju skupina (Tablica 22). Prema dobi ANCA - pozitivni bolesnici bili su stariji ($p=0,02$). Prema kliničkom fenotipu većina ANCA - pozitivnih bolesnika prezentirali su se kao MPA, dok se većina ANCA – negativnih bolesnika prezentirala kao RLV ($p<0,001$). Zanimljivo je kako su ANCA - pozitivni bolesnici imali veće vrijednosti BVAS indeksa ($p=0,003$) te je jedino ta skupina ispitanika imala MSCTom dokazane plućne promjene.

Tablica 22. Osnovne kliničke varijable u bolesnika prema ANCA fenotipu 2 (pozitivni vs. negativni) (n=106).

			ANCA fenotip II			
			SVI	ANCA negativni	ANCA pozitivni	p
Dob (god)	Minimum		16	18	16	0,020 ³
	Maksimum		83	79	83	
	Medijan (IQR)		61 (53-70)	56 (49-65)	65 (56-71)	
	Srednja vrijednost (SD)		59 (16)	54 (15)	61 (16)	
Spol (Ž/M)	Ž/M	Broj (%)	59(55,7)/47 (44,3)	18(56,3)/14 (43,8)	41(55,4)/33 (44,6)	0,936 ⁴
Uho/grlo/nos (D, %)	D	Broj (%)	26 (24,5)	1 (3,1)	25 (33,8)	0,001 ⁴
Donji dišni sustav (D, %)	D	Broj (%)	49 (46,2)	4 (12,5)	45 (60,8)	<0,001 ⁴
Koža (D, %)	D	Broj (%)	23 (21,7)	8 (25,0)	15 (20,3)	0,588 ⁴

Opći simptomi (D, %)	D	Broj (%)	91 (85,8)	23 (71,9)	68 (91,9)	0,013 ¹
Klinički fenotip	MPA	Broj (%)	66 (62,3)	12 (37,5)	54 (73,0)	<0,001 ⁴
	GPA	Broj (%)	20 (18,9)	2 (6,3)	18 (24,3)	
	RLV	Broj (%)	20 (18,9)	18 (56,3)	2 (2,7)	
Vrijeme do dijagnoze (mj)	Minimum		0,5	0,5	0,5	0,961 ³
	Maksimum		60,0	36,0	60,0	
	Medijan (IQR)		3,0 (2,0-6,0)	2,0 (2,0-5,5)	3,0 (1,0-6,0)	
	Srednja vrijednost (SD)		5,9 (9,9)	5,7 (7,8)	6,0 (10,7)	
BVAS	Minimum		7	12	7	0,003 ⁴
	Maksimum		50	22	50	
	Medijan (IQR)		17 (14-21)	15 (13-18)	18 (15-22)	
	Srednja vrijednost (SD)		19 (7)	16 (3)	20 (8)	
MSCT plusne promjene	N	Broj (%)	78 (73,6)	32 (100,0)	46 (62,2)	<0,001 ⁴
	D	Broj (%)	28 (26,4)	0 (0,0)	28 (37,8)	

SD = standardna devijacija; BVAS= Birmingham Vasculitis Activity Score; ¹Fisher Exact test; ²Kruskal-Wallis test,

³Mann-Whitney U test; ⁴Hi-kvadrat test

5.5.2 Osnovne laboratorijske karakteristike u bolesnika prema ANCA fenotipu II

U tablici 23. prikazane su osnovne laboratorijske karakteristike u bolesnika prema ANCA fenotipu II. Nije nađena statistički značajna razlika u parametrima među skupinama, izuzev za vrijednosti CRPa koji je bio značajno povišen u ANCA pozitivnoj skupini u odnosu na ANCA – negativne bolesnike ($p=0,001$).

Tablica 23. Laboratorijske varijable prema ANCA fenotipu II (pozitivni vs. negativni) (n=92 za albumine, n=104 za C3 i 24satnu proteinuriju, n=105 za CRP, n=106 za ostale varijable)

		ANCA fenotip II			
		SVI	ANCA negativni	ANCA pozitivni	p
CRP (mg/l)	Minimum	0,3	0,3	0,5	0,001 ²
	Maksimum	256,0	96,0	256,0	
	Medijan (IQR)	18,2 (4,2-77,6)	6,1 (1,9-25,7)	49,5 (5,1-101,0)	
	Srednja vrijednost (SD)	48,7 (58,4)	18,4 (25,3)	61,9 (63,8)	
Leukociti (krv, x10 ⁹ /ml)	Minimum	3,7	4,6	3,7	0,121 ²
	Maksimum	39,9	19,3	39,9	
	Medijan (IQR)	8,6 (6,3-12,7)	8,2 (6,3-9,8)	9,5 (6,3-13,0)	
	Srednja vrijednost (SD)	9,9 (5,0)	8,6 (3,3)	10,4 (5,6)	
Trombociti (krv, x10 ⁹ /ml)	Minimum	60,0	112,0	60,0	0,283 ²
	Maksimum	711,0	620,0	711,0	
	Medijan (IQR)	251,0 (194,0-359,0)	234,5 (196,0-300,0)	263,0 (192,0-402,0)	
	Srednja vrijednost (SD)	283,2 (131,9)	260,2 (106,0)	293,1 (141,2)	
Hemoglobin (krv, g/l)	Minimum	71,0	76,0	71,0	0,184 ²
	Maksimum	297,0	154,0	297,0	
	Medijan (IQR)	98,0 (88,0-110,0)	100 (85,5-120,5)	94,5 (88,0-106,0)	
	Srednja vrijednost (SD)	101,7 (25,8)	104,6 (21,2)	100,4 (27,6)	
C3 kategorija (normalni/sniženi)	normalan	Broj (%)	93 (89,4)	30 (93,8)	0,496 ¹
	snižen	Broj (%)	11 (10,6)	2 (6,3)	
ANA (pozitivna, %)	pozitivna	Broj (%)	10 (9,4)	2 (6,3)	0,720 ¹
Albumini (serum, g/l)	Minimum	21,0	21,0	24,0	0,262 ²
	Maksimum	47,0	47,0	46,0	
	Medijan (IQR)	33,0 (28,0-37,5)	32,0 (28,0-34,0)	34,0 (28,0-38,0)	
	Srednja vrijednost (SD)	33,3 (5,9)	32,4 (6,4)	33,7 (5,7)	
Albumini kategorija	> 40 g/l	Broj (%)	10 (10,9)	4 (16,0)	0,245 ¹
	30-40 g/l	Broj (%)	53 (57,6)	11 (44,0)	
	< 30 g/l	Broj (%)	29 (31,5)	10 (40,0)	

SD = standardna devijacija; ¹Fisher Exact test, ²Mann-Whitney U test;

5.5.3 Osnovne nefrološke karakteristike u bolesnika prema ANCA fenotipu II

Kako je prikazano u tablici 24., na ena je statisti ki zna ajna razlika za dvije nefrološke varijable. ANCA - pozitivni bolesnici zna ajno su se više klini ki prezentirali kao brzoprogresivni nefriti ki sindrom ili akutni nefriti ki sindrom, dok su se ANCA negativni bolesnici zna ajno eš e prezentirali kao nefrotski sindrom. Vrijednosti 24 satne proteinurije bile su zna ajno ve e u skupini ANCA - negativnih bolesnika ($p=0,003$).

Tablica 24. Nefrološke varijable u bolesnika prema ANCA fenotipu II (pozitivni vs. negativni) (n=106).

			ANCA fenotip II			
			SVI	ANCA negativni	ANCA pozitivni	p
Bubrežni sindrom	asimptomatska proteinurija i/ili hematurija	Broj (%)	8 (7,5%)	4 (12,5%)	4 (5,4%)	0,027 ¹
	nefrotski sindrom	Broj (%)	10 (9,4%)	7 (21,9%)	3 (4,1%)	
	akutni nefriticki sindrom	Broj (%)	21 (19,8%)	4 (12,5%)	17 (23,0%)	
	kronicni nefriticki sindrom	Broj (%)	13 (12,3%)	4 (12,5%)	9 (12,2%)	
	brzoprogresivni nefriticki sindrom	Broj (%)	54 (50,9%)	13 (40,6%)	41 (55,4%)	
Kreatinin (serum, $\mu\text{mol/l}$)	Minimum		68,0	94,0	68,0	0,358 ²
	Maksimum		1402,0	1320,0	1402,0	
	Medijan (IQR)		319,0 (209,0-563,0)	274,5 (197,5-520,0)	366,0 (210,0-581,0)	
	Srednja vrijednost (SD)		406,2 (273,9)	373,4 (272,4)	420,4 (275,2)	
eGFR (ml/minute)	Minimum		2,6	3,1	2,6	0,299 ²
	Maksimum		116,3	77,4	116,3	
	Medijan (IQR)		14,6 (7,7-25,1)	18,3 (7,8-33,2)	12,5 (7,6-22,8)	
	Srednja vrijednost (SD)		21,7 (22,8)	24,0 (20,6)	20,7 (23,7)	
24-satna proteinurija (g)	Minimum		0,0	0,3	0,0	0,003 ²
	Maksimum		15,6	11,0	15,6	
	Medijan (IQR)		1,7 (0,8-2,8)	2,5 (1,2-5,4)	1,2 (0,7-2,1)	

	Srednja vrijednost (SD)		2,4 (2,7)	3,6 (3,2)	1,9 (2,3)	
Hipertenzija (D, %)	DA	Broj (%)	65 (61,3)	17 (53,1)	48 (64,9)	0,255 ³
Sistoli ki krvni tlak (mmHg)	Minimum		100,0	100,0	100,0	0,906 ²
	Maksimum		190,0	190,0	190,0	
	Medijan (IQR)		140,0 (130,0-160,0)	137,5 (127,5-170,0)	140,0 (130,0-150,0)	
	Srednja vrijednost (SD)		142,2 (21,0)	142,8 (25,3)	141,9 (19,0)	
Dijastoli ki krvni tlak (mmHg)	Minimum		60,0	60,0	60,0	0,277 ²
	Maksimum		120,0	120,0	110,0	
	Medijan (IQR)		80,0 (80,0-90,0)	82,5 (80,0-100,0)	80,0 (75,0-90,0)	
	Srednja vrijednost (SD)		85,0 (12,4)	87,8 (15,0)	83,8 (11,0)	
Srednji arterijski tlak (mmHg)	Minimum		73,3	73,3	73,3	0,428 ²
	Maksimum		136,7	136,7	133,3	
	Medijan (IQR)		103,3 (93,3-113,3)	100,8 (95,0-120,0)	103,3 (93,3-113,3)	
	Srednja vrijednost (SD)		104,1 (14,4)	106,1 (17,3)	103,2 (12,9)	

SD = standardna devijacija; ¹Fisher Exact test, ²Mann-Whitney U test; ³Hi-kvadrat test

5.5.4 Osnovne patohistološke karakteristike u bolesnika prema ANCA fenotipu II

Usporedbom ANCA - negativnih i ANCA - pozitivnih bolesnika nije nađeno znatanih razlika za patohistološke varijable (tablica 25).

Tablica 25. Patohistološke varijable prema ANCA fenotipu 2 (pozitivni vs. negativni) (n=106).

		ANCA fenotip II			
		SVI	ANCA negativni	ANCA pozitivni	p
Normalni glomeruli (%)	Minimum	0,0	0,0	0,0	0,896 ²
	Maksimum	94,0	65,0	94,0	
	Medijan (IQR)	23,5 (9,0-45,0)	22,5 (10,0-43,5)	23,5 (8,0-45,0)	

	Srednja vrijednost (SD)	27,4 (23,8)	26,2 (19,8)	28,0 (25,5)		
Glomeruli s C i FC polumjesecima (%)	Minimum	0,0	5,0	0,0	0,594 ²	
	Maksimum	100,0	83,3	100,0		
	Medijan (IQR)	34,0 (13,0-62,0)	34,0 (21,5-60,0)	34,0 (10,0-62,0)		
	Srednja vrijednost (SD)	38,4 (27,9)	39,1 (22,5)	38,0 (30,1)		
Sklerozirani glomeruli (%)	Minimum	0,0	0,0	0,0	0,622 ²	
	Maksimum	93,0	77,0	93,0		
	Medijan (IQR)	9,5 (0,0-25,0)	12,0 (0,0-26,0)	7,0 (0,0-22,0)		
	Srednja vrijednost (SD)	15,6 (20,3)	16,1 (18,5)	15,5 (21,1)		
Stupanj IFTE (0/1/2)	0-25%	Broj (%)	48 (45,3)	11 (34,4)	37 (50,0)	0,246 ³
	26-50%	Broj (%)	35 (33,0)	14 (43,8)	21 (28,4)	
	>50%	Broj (%)	23 (21,7)	7 (21,9)	16 (21,6)	
IFTA (%)	Minimum	0,0	0,0	0,0	0,215 ²	
	Maksimum	95,0	80,0	95,0		
	Medijan (IQR)	27,5 (10,0-50,0)	30,0 (12,5-50,0)	20,0 (5,0-50,0)		
	Srednja vrijednost (SD)	30,3 (25,8)	33,8 (23,7)	28,8 (26,6)		
Fibrinoidna nekroza (D, %)	DA	Broj (%)	35 (33,0)	11 (34,4)	24 (32,4)	0,845 ³
Promjene arterija (0/1/2/3)	0	Broj (%)	58 (54,7)	20 (62,5)	38 (51,4)	0,055 ¹
	1	Broj (%)	26 (24,5)	4 (12,5)	22 (29,7)	
	2	Broj (%)	17 (16,0)	8 (25,0)	9 (12,2)	
	3	Broj (%)	5 (4,7)	0 (0,0)	5 (6,8)	
Promjene arteriola (0/1/2/3)	0	Broj (%)	42 (39,6)	18 (56,3)	24 (32,4)	0,099 ¹
	1	Broj (%)	40 (37,7)	8 (25,0)	32 (43,2)	
	2	Broj (%)	19 (17,9)	4 (12,5)	15 (20,3)	
	3	Broj (%)	5 (4,7)	2 (6,3)	3 (4,1)	
Patohistološki razred	Sklerotični	Broj (%)	12 (11,3)	2 (6,3)	10 (13,5)	0,301 ¹
	Fokalni	Broj (%)	18 (17,0)	4 (12,5)	14 (18,9)	
	S polumjesecima	Broj (%)	43 (40,6)	12 (37,5)	31 (41,9)	
	Mijesani	Broj (%)	33 (31,1)	14 (43,8)	19 (25,7)	
ATO (stupanj)	0	Broj (%)	63 (59,4)	19 (59,4)	44 (59,5)	0,999 ¹
	1	Broj (%)	36 (34,0)	11 (34,4)	25 (33,8)	

	2	Broj (%)	7 (6,6)	2 (6,3)	5 (6,8)	
C3 glomerul (pozitivno)	pozitivno	Broj (%)	44 (41,5)	15 (46,9)	29 (39,2)	0,461 ³
C3 žile (pozitivno)	pozitivno	Broj (%)	41 (38,7)	9 (28,1)	32 (43,2)	0,142 ³
Depoziti na elektronskoj mikroskopiji (D, %)	D	Broj (%)	12 (11,3)	6 (18,8)	6 (8,1)	0,178 ¹

SD = standardna devijacija; C= celularni; FC= fibrocelularni; ATO= akutno tubularno oštećenje, ¹Fisher Exact test

²Mann-Whitney U test; ³Hi-kvadrat test;

5.5.5 Osnovne terapijske karakteristike u bolesnika prema ANCA fenotipu II

Usporednom ANCA - negativnih i ANCA - pozitivnih bolesnika nije nađeno znatanih razlika za varijable inicijalnog liječenja (Tablica 26) no postojala je tendencija postizanja znatanosti za liječenje plazmaferezom, pri čemu je veći broj ANCA - pozitivnih bolesnika liječeni plazmaferezom u odnosu na ANCA - negativne bolesnike ($p=0,074$).

Tablica 26. Inicijalno liječenje u bolesnika prema ANCA fenotipu 2 (pozitivni vs. negativni) (n=106).

			ANCA fenotip II			
			SVI	ANCA negativni	ANCA pozitivni	p
Indukcijsko liječenje	bez ISTH	Broj (%)	5 (4,7)	1 (3,1)	4 (5,4)	0,999 ¹
	GK+CFS	Broj (%)	100 (94,3)	31 (96,9)	69 (93,2)	
	samo GK	Broj (%)	1 (0,9)	0 (0,0)	1 (1,4)	
Plazmafereza	DA	Broj (%)	47 (44,3)	10 (31,3)	37 (50,0)	0,074 ²
Hemodializa	DA	Broj (%)	36 (34,0)	10 (31,3)	26 (35,1)	0,698 ²

ISTH = imunosupresivna terapija; GK = glukokortikoidi; CFS = ciklofosfamid; ¹Fisher Exact test; ²Hi-kvadrat test

5.6 Osnovne kliničke, laboratorijske, nefrološke, patohistološke i terapijske karakteristike u bolesnika prema patohistološkom razredu

5.6.1 Osnovne kliničke karakteristike u bolesnika prema patohistološkom razredu

Među patohistološkim razredima (Tablica 27) razred s polumjesecima značajno je bio dominanat u muškaraca ($p=0,027$), dok su u žena podjednako bili prisutni miješani i razred s polumjesecima. Značajna je razlika na ena za vrijeme potrebno za postavljanje dijagnoze pri čemu su u post-hoc analizi sklerotini razred ($p=0,018$) i miješoviti razred ($p=0,004$) imali značajno dulje vrijeme do postavljanja dijagnoze u odnosu na razred s polumjesecima.

Tablica 27. Osnovne kliničke varijable u bolesnika prema patohistološkom fenotipu ($n=106$).

		Patohistološki razred						
		SVI	Sklerotini	Fokalni	S polumjesecima	Miješani	p	
Dob (god)	Minimum	16	21	17	18	16	0,476 ²	
	Maksimum	83	79	76	79	83		
	Medijan (IQR)	61 (53-70)	67 (56-74)	63 (56-70)	62 (51-69)	57 (51-67)		
	Srednja vrijednost (SD)	59 (16)	62 (17)	59 (18)	60 (13)	55 (18)		
Spol (Ž/M)	Ž/M	Broj (%)	59(55,7)/47 (44,3)	11(91,7)/1 (8,3)	9(50,0)/9 (50,0)	19(44,2)/24 (55,8)	20(60,6)/13 (39,4)	0,027 ⁴
Uho/grlo/nos (D, %)	D	Broj (%)	26 (24,5)	1 (8,3)	7 (38,9)	11 (25,6)	7 (21,2)	0,294 ¹
Donji disni sustav (D, %)	D	Broj (%)	49 (46,2)	6 (50,0)	7 (38,9)	26 (60,5)	10 (30,3)	0,062 ⁴
Koza (D, %)	D	Broj (%)	23 (21,7)	0 (0%)	4 (22,2)	14 (32,6)	5 (15,2)	0,060 ¹
Opci simptomi (D, %)	D	Broj (%)	91 (85,8)	9 (75,0)	15(83,3)	38 (88,4)	29 (87,9)	0,609 ¹
Klinički fenotip	MP A	Broj (%)	66 (62,3)	11 (91,7)	11 (61,1)	25 (58,1)	19 (57,6)	0,006 ¹

	GPA	Broj (%)	20 (18,9)	0 (0%)	5 (27,8)	13 (30,2)	2 (6,1)	
	RLV	Broj (%)	20 (18,9)	1 (8,3)	2 (11,1)	5 (11,6)	12 (36,4)	
Vrijeme do dijagnoze (mj)	Minimum		0,5	1,0	0,5	0,5	1,0	0,012 ² Poshoc 0,018 ³ za sklerot> polumj; 0,004 ³ mijes>p olumjes
	Maksimum		60,0	12,0	30,0	48,0	60,0	
	Medijan (IQR)		3,0 (2,0-6,0)	3,5 (2,5-6,0)	3,0 (2,0-7,0)	2,0 (1,0-4,0)	3,0 (2,0-12,0)	
	Srednja vrijednost (SD)		5,9 (9,9)	4,5 (3,0)	5,5 (6,9)	3,6 (7,2)	9,7 (14,2)	
BVAS	Minimum		7	12	11	7	8	0,366 ²
	Maksimum		50	26	35	50	37	
	Medijan (IQR)		17 (14-21)	18 (13-23)	16 (14-21)	18 (15-22)	16 (14-18)	
	Srednja vrijednost (SD)		19 (7)	18 (5)	17 (6)	20 (9)	17 (5)	
MSCT plu ne promjene	NE	Broj (%)	78 (73,6)	8 (66,7)	13 (72,2)	28 (65,1)	29 (87,9)	0,130 ¹
	DA	Broj (%)	28 (26,4)	4 (33,3)	5 (27,8)	15 (34,9)	4 (12,1)	

¹Fisher Exact test; ²Kruskal-Wallis test, ³Mann-Whitney U test; ⁴Hi-kvadrat test

5.6.2 Osnovne laboratorijske karakteristike u bolesnika prema patohistološkom razredu

U tablici 28. izdvajaju se dvije varijable kod kojih je postignuta značajna razlika među pojedinim patohistološkim razredima. Razred s polumjesecima imao je značajno veće vrijednosti CRPa u odnosu na sklerozirajući razred ($p=0,009$), fokalni razred ($p=0,001$) i na miješoviti razred ($p<0,001$). Takođe, razred s polumjesecima imao je značajno niže vrijednosti serumskih albumina u odnosu na sklerozirajući razred ($p=0,007$), fokalni razred ($p=0,006$) i na miješoviti razred ($p=0,014$).

Tablica 28. Laboratorijske varijable u bolesnika prema patohistološkom fenotipu (n=92 za albumine, n=104 za C3 i 24satnu proteinuriju, n=105 za CRP, n=106 za ostale varijable).

			Patohistoloski razred					
			SVI	Sklerotični	Fokalni	S polumjesećima	Mjesani	p
ANCA	PR-3-ANCA	Broj (%)	13 (12,3)	0 (0%)	3 (16,7)	9 (20,9)	1 (3,0)	0,301 ¹
	MPO-ANCA	Broj (%)	56 (52,8)	10 (83,3)	10 (55,6)	19 (44,2)	17 (51,5)	
	PR-3-ANCA + MPO-ANCA	Broj (%)	5 (4,7)	0 (0%)	1 (5,6)	3 (7,0)	1 (3,0)	
	ANCA neg.	Broj (%)	32 (30,2)	2 (16,7)	4 (22,2)	12 (27,9)	14 (42,4)	
ANCA pozitivni (%)	ANCA negativni	Broj (%)	32 (30,2)	2 (16,7)	4 (22,2)	12 (27,9)	14 (42,4)	0,145 ¹
	ANCA pozitivni	Broj (%)	74 (69,8)	10 (83,3)	14 (77,8)	31 (72,1)	19 (57,6)	
CRP (mg/l)	Minimum		0,3	0,5	0,5	0,8	0,3	<0,001 ² 0,009 ³ za S<P; 0,001 ³ za F<P; <0,001 ³ za P>M
	Maksimum		256,0	148,8	188,5	256,0	103,0	
	Medijan (IQR)		18,2 (4,2-77,6)	7,5 (2,6-47,5)	6,1 (3,3-32,2)	76,2 (26,7-128,0)	5,5 (1,5-19,9)	
	Srednja vrijednost (SD)		48,7 (58,4)	34,1 (52,5)	29,6 (49,6)	82,6 (64,5)	21,1 (30,3)	
Leukociti (krv, x10 ⁹ /ml)	Minimum		3,7	3,9	4,0	4,7	3,7	0,196 ²
	Maksimum		39,9	14,8	17,4	39,9	15,4	
	Medijan (IQR)		8,6 (6,3-12,7)	6,3 (5,3-12,1)	9,4 (6,2-14,3)	9,5 (7,6-12,8)	8,4 (6,5-10,6)	
	Srednja vrijednost (SD)		9,9 (5,0)	8,3 (3,9)	9,9 (4,5)	11,2 (6,3)	8,7 (3,2)	
Trombociti (krv, x10 ⁹ /ml)	Minimum		60,0	125,0	83,0	60,0	130,0	0,814 ²
	Maksimum		711,0	711,0	520,0	620,0	603,0	
	Medijan (IQR)		251,0 (194,0-359,0)	260,0 (219,5-431,0)	251,0 (149,0-291,0)	258,0 (186,0-432,0)	246,0 (217,0-372,0)	

	Srednja vrijednost (SD)	283,2 (131,9)	317,6 (162,0)	248,1 (111,9)	290,6 (146,4)	280,1 (109,9)		
Hemoglobin (krv, g/l)	Minimum	71,0	83,0	71,0	71,0	74,0	0,057 ²	
	Maksimum	297,0	126,0	297,0	154,0	144,0		
	Medijan (IQR)	98,0 (88,0- 110,0)	91,0 (86,5- 99,0)	99,5 (91,0- 113,0)	93,0 (84,0- 106,0)	102,0 (93,0- 117,0)		
	Srednja vrijednost (SD)	101,7 (25,8)	94,8 (12,7)	112,3 (49,7)	96,3 (16,5)	105,4 (18,0)		
C3 kategorija (normalni/sni zeni)	normalan	Broj (%)	93 (89,4)	10 (90,9)	15 (83,3)	38 (90,5)	30 (90,9)	0,874 ¹
	snizen	Broj (%)	11 (10,6)	1 (9,1)	3 (16,7)	4 (9,5)	3 (9,1)	
ANA (poz,)	pozitivna	Broj (%)	10 (9,4)	3 (25,0)	1 (5,6)	4 (9,3)	2 (6,1)	0,302 ¹
Albumini (serum, g/l)	Minimum	21,0	30,0	26,0	24,0	21,0	0,005 ² 0,007 ³ za S>P; 0,006 ³ za F>P; 0,014 ³ za M>P	
	Maksimum	47,0	46,0	44,0	46,0	47,0		
	Medijan (IQR)	33,0 (28,0- 37,5)	35,0 (32,0- 39,0)	37,0 (30,0- 40,5)	29,0 (27,0- 34,0)	34,0 (31,0- 39,0)		
	Srednja vrijednost (SD)	33,3 (5,9)	35,7 (4,6)	35,6 (5,9)	30,9 (5,3)	34,4 (6,2)		
Albumini kategorija	> 40 g/l	Broj (%)	10 (10,9)	1 (9,1)	4 (25,0)	2 (5,3)	3 (11,1)	0,002 ¹
	30-40 g/l	Broj (%)	53 (57,6)	10 (90,9)	8 (50,0)	16 (42,4)	19 (70,4)	
	< 30 g/l	Broj (%)	29 (31,5)	0 (0%)	4 (25,0)	20 (52,6)	5 (18,5)	

¹Fisher Exact test; ²Kruskal-Wallis test, ³Mann-Whitney U test;

5.6.3 Osnovne nefrološke karakteristike u bolesnika prema patohistološkom razredu

Kako je prikazano u tablici 29, razred s polumjesecima imao je značajno veće vrijednosti serumskog kreatinina u odnosu na sklerozirajući razred ($p=0,01$), fokalni razred ($p=0,001$) i na miješoviti razred ($p<0,001$). Izgleda proizlazi i značajno niže eGFR u odnosu na sklerozirajući razred ($p=0,046$), fokalni razred ($p=0,002$) i na miješoviti razred ($p<0,001$). Za istaknuti je i razliku u 24 satnoj proteinuriji gdje fokalni razred ima značajno niže vrijednosti proteinurije u odnosu na razred s

polumjesecima ($p<0,001$), sklerozirajući razred ($p=0,046$) i miješoviti razred ($p=0,005$).

Tablica 29. Nefrološke varijable u bolesnika prema patohistološkom fenotipu ($n=106$).

			Patohistoloski razred					
			SVI	Skleroti cni	Fokalni	S polumjes ecima	Mjesani	p
Bubrežni sindrom	asimptomatska proteinurija i/ili hematurija	Broj (%)	8 (7,5)	1 (8,3)	3 (16,7)	1 (2,3)	3 (9,1)	N/a
	nefrotski sindrom	Broj (%)	10 (9,4)	2 (16,7)	0 (0)	1 (2,3)	7 (21,2)	
	akutni nefritički sindrom	Broj (%)	21 (19,8)	2 (16,7)	7 (38,9)	7 (16,3)	5 (15,2)	
	kronični nefritički sindrom	Broj (%)	13 (12,3)	3 (25,0)	1 (5,6)	0 (0)	9 (27,3)	
	brzoprogresivni nefritički sindrom	Broj (%)	54 (50,9)	4 (33,3)	7 (38,9)	34 (79,1)	9 (27,3)	
Kreatinin (serum, $\mu\text{mol/l}$)	Minimum		68,0	74,0	68,0	111,0	81,0	$<0,001^2$ Posthoc $0,010^3$ za S<P; $0,003^3$ za F<P; $<0,001^3$ za M>P
	Maksimum		1402,0	723,0	912,0	1402,0	1035,0	
	Medijan (IQR)		319,0 (209,0- 563,0)	242,5 (151,5- 487,5)	260,5 (125,0- 422,0)	519,0 (317,0- 683,0)	225,0 (197,0- 406,0)	
	Srednja vrijednost (SD)		406,2 (273,9)	320,8 (218,3)	325,6 (253,9)	543,7 (292,5)	302,2 (200,7)	
eGFR (ml/minute)	Minimum		2,6	4,4	3,4	2,6	4,5	$<0,001^2$ Posthoc $0,046^3$ za S<P; $0,002^3$ za F<P; $<0,001^3$ za M>P
	Maksimum		116,3	98,2	116,3	77,4	93,6	
	Medijan (IQR)		14,6 (7,7- 25,1)	17,8 (7,4- 34,7)	21,1 (11,8- 41,8)	8,0 (5,6- 14,7)	19,2 (12,7- 28,1)	
	Srednja vrijednost (SD)		21,7 (22,8)	25,9 (26,6)	32,4 (34,1)	12,7 (13,3)	25,9 (20,3)	
24-satna proteinurija (g)	Minimum		0	0,3	0,1	0	0,2	$0,004^2$ Posthoc $0,035^3$ za S>F; $<0,001^3$
	Maksimum		15,6	5,0	1,9	15,6	10,2	
	Medijan (IQR)		1,7 (0,8- 2,8)	1,8 (0,8- 3,6)	0,8 (0,4- 1,3)	2,0 (1,0- 2,8)	1,7 (1,0- 3,9)	

	Srednja vrijednost (SD)		2,4 (2,7)	2,2 (1,7)	0,9 (0,6)	2,8 (3,1)	3,0 (2,9)	za F<P; 0,005 ³ za F<M
Hipertenzija (D, %)	DA	Broj (%)	65 (61,3)	9 (75,0)	10 (55,6)	25 (58,1)	21 (63,6)	0,721 ¹
Sistolicki krvni tlak (mmHg)	Minimum		100,0	120,0	110,0	100,0	100,0	0,340 ²
	Maksimum		190,0	190,0	180,0	190,0	190,0	
	Medijan (IQR)		140,0 (130,0-160,0)	145,0 (140,0-170,0)	140,0 (130,0-160,0)	140,0 (125,0-155,0)	140,0 (130,0-160,0)	
	Srednja vrijednost (SD)		142,2 (21,0)	152,1 (20,8)	141,7 (19,7)	139,0 (21,3)	142,9 (21,1)	
Dijastolicki krvni tlak (mmHg)	Minimum		60,0	70,0	70,0	60,0	60,0	0,192 ²
	Maksimum		120,0	100,0	105,0	115,0	120,0	
	Medijan (IQR)		80,0 (80,0-90,0)	90,0 (85,0-100,0)	80,0 (70,0-90,0)	80,0 (80,0-90,0)	90,0 (80,0-90,0)	
	Srednja vrijednost (SD)		85,0 (12,4)	90,0 (9,5)	82,2 (11,3)	83,7 (11,4)	86,4 (14,8)	
Srednji arterijski tlak (mmHg)	Minimum		73,3	86,7	83,3	73,3	73,3	0,244 ²
	Maksimum		136,7	130,0	126,7	133,3	136,7	
	Medijan (IQR)		103,3 (93,3-113,3)	110,0 (105,0-120,0)	96,7 (93,3-110,0)	100,0 (93,3-113,3)	106,7 (93,3-115,0)	
	Srednja vrijednost (SD)		104,1 (14,4)	110,7 (12,3)	102,0 (13,5)	102,2 (13,5)	105,2 (16,2)	

¹Fisher Exact test; ²Kruskal-Wallis test, ³Mann-Whitney U test;

5.6.4 Osnovne patohistološke karakteristike u bolesnika prema patohistološkom razredu

Značajne razlike među patohistološkim razredima nisu značajne za nekoliko varijabli (Tablica 30). Razred s polumjesecima imao je u odnosu na druge razrede najmanji stupanj IFTAe ($p<0,001$), a ako se razmatra ukupni postotak IFTAe, onda razred s polumjesecima i fokalni razred imaju znacajno manje vrijednosti u odnosu na

preostala dva razreda ($p<0,001$). Razred s polumjesecima imao je u usporedbi s preostalim razredima značajno više fibrinoidne nekroze ($p<0,001$), kao i ješće prisutno akutno tubularno oštećenje ($p=0,005$). Iako nije postignuta značajnost, za napomenuti je tendenciju većeg broja pozitivnog bojanja depozita C3 u glomerulima kod razreda s polumjesecima u odnosu na druge razrede ($p=0,076$).

Tablica 30. Patohistološke varijable u bolesnika prema patohistološkom fenotipu (n=106).

			Patohistološki razred					
			SVI	Sklerotični	Fokalni	S polumjesecima	Mješani	p
Stupanj IFTE (0/1/2)	0-25%	Broj (%)	48 (45,3)	2 (16,7)	12 (66,7)	30 (69,8)	4 (12,1)	<0,001 ¹
	26-50%	Broj (%)	35 (33,0)	4 (33,3)	5 (27,8)	11 (25,6)	15 (45,5)	
	>50%	Broj (%)	23 (21,7)	6 (50,0)	1 (5,6)	2 (4,7)	14 (42,4)	
IFTA (%)	Minimum		0,0	0,0	0,0	0,0	10,0	<0,001 ²
	Maksimum		95,0	90,0	50,0	70,0	95,0	
	Medijan (IQR)		27,5 (10,0-50,0)	50,0 (17,5-75,0)	15,0 (0,0-30,0)	15,0 (0,0-25,0)	50,0 (30,0-70,0)	
	Srednja vrijednost (SD)		30,3 (25,8)	48,3 (32,7)	17,5 (15,0)	16,6 (17,3)	48,5 (22,2)	
Fibrinoidna nekroza (D, %)	DA	Broj (%)	35 (33,0)	4 (33,3)	6 (33,3)	25 (58,1)	0 (0)	<0,001 ¹
Promjene arterija (0/1/2/3)	0	Broj (%)	58 (54,7)	5 (41,7)	11 (61,1)	22 (51,2)	20 (60,6)	0,930 ¹
	1	Broj (%)	26 (24,5)	4 (33,3)	5 (27,8)	11 (25,6)	6 (18,2)	
	2	Broj (%)	17 (16,0)	2 (16,7)	2 (11,1)	8 (18,6)	5 (15,2)	
	3	Broj (%)	5 (4,7)	1 (8,3)	0 (0)	2 (4,7)	2 (6,1)	
Promjene arteriola (0/1/2/3)	0	Broj (%)	42 (39,6)	3 (25,0)	8 (44,4)	13 (30,2)	18 (54,5)	0,141 ¹
	1	Broj (%)	40 (37,7)	6 (50,0)	9 (50,0)	19 (44,2)	6 (18,2)	

	2	Broj (%)	19 (17,9)	2 (16,7)	1 (5,6)	9 (20,9)	7 (21,2)	
	3	Broj (%)	5 (4,7)	1 (8,3)	0 (0)	2 (4,7)	2 (6,1)	
ATO (stupanj)	0	Broj (%)	63 (59,4)	9 (75,0)	10 (55,6)	17 (39,5)	27 (81,8)	0,005 ¹
	1	Broj (%)	43 (40,6)	3 (25)	8 (44,5)	26 (60,4)	6 (18,2)	
C3 glomerul (pozitivno)	pozitivno	Broj (%)	44 (41,5)	6 (50,0)	3 (16,7)	22 (51,2)	13 (39,4)	0,076 ³
C3 žile (pozitivno)	pozitivno	Broj (%)	41 (38,7)	4 (33,3)	9 (50,0)	19 (44,2)	9 (27,3)	0,316 ¹
Depoziti na elektronskoj mikroskopiji (D, %)	D	Broj (%)	12 (11,3)	0 (0)	2 (11,1)	1 (2,3)	9 (27,3)	0,004 ¹

¹Fisher Exact test; ²Kruskal-Wallis test, ³Hi-kvadrat test

5.6.5 Osnovne terapijske karakteristike u bolesnika prema patohistološkom razredu

Analiziraju i modalitete inicijalnog lije enja na eno je da su bolesnici s razredom s polumjesecima zna ajno eš e u odnosu na one sa drugim razredima bili lije eni plazmaferezom ($p<0,001$) i hemodializom ($p<0,001$).

Tablica 31. Inicijalno lije enje u bolesnika prema patohistološkom fenotipu (n=106).

			Patohistološki razred					
			SVI	Sklerotini	Fokalni	S polumjesecima	Miješani	p
Indukcijsko lije enje	bez ISTH	Broj (%)	5 (4.7)	2 (16.7)	1 (5.6)	1 (2.3)	1 (3.0)	0,311 ¹
	GK+C FS	Broj (%)	100 (94.3)	10 (83.3)	17 (94.4)	41 (95.3)	32 (97.0)	
	samo GK	Broj (%)	1 (0.9)	0 (0)	0 (0)	1 (2.3)	0 (0)	
Plazmafereza	DA	Broj (%)	47 (44.3)	2 (16.7)	6 (33.3)	36 (83.7)	3 (9.1)	<0,001 ²
Hemodializa	DA	Broj (%)	36 (34.0)	3 (25.0)	4 (22.2)	26 (60.5)	3 (9.1)	<0,001 ¹

¹Fisher Exact test; ²Hi-kvadrat test;

5.7 Pra enje, preživljenje i ishodi

Duljina pra enja bolesnika bila je od 1 mjesec do 127 mjeseca, s medijanom od 21 mjeseca (IQR = 7 - 44) i srednjim vremenom pra enja od 28,6 mjeseci (SD = 26,6).

Ishodi su prikazani u tablici 32.

Tablica 32. Deskriptivna statistika bolesnika prema ishodima.

Ishod	Broj bolesnika			
	Svi (n = 106)	Žene (n = 59)	Muškarci (n = 47)	
ESRDD	DA	36 (34,0)	20 (33,9)	16 (34,0)
	NE	70 (66,0)	39 (66,1)	31 (66,0)
Smrt	DA	21 (19,8)	13 (22,0)	8 (17,0)
	NE	85 (80,2)	46 (78,0)	39 (83,0)
ESRD	DA	26 (24,5)	12 (20,3)	14 (29,8)
	NE	80 (75,5)	47 (79,7)	33 (70,2)
Relaps	DA	10 (9,4)	5 (8,5)	5 (10,6)
	NE	96 (90,6)	54 (91,5)	42 (89,4)

Tijekom pra enja kombinirani ishod ESRDD nastupio je u 36 (34%) bolesnika, smrtni ishod u 21og (19,8%) pacijenta, ESRD u 26 (24,5%) bolesnika, a relaps u 10 (9,4%) bolesnika. U Tablici 33 prikazane su srednje vrijednosti vremena preživljivanja do pojedinih ishoda.

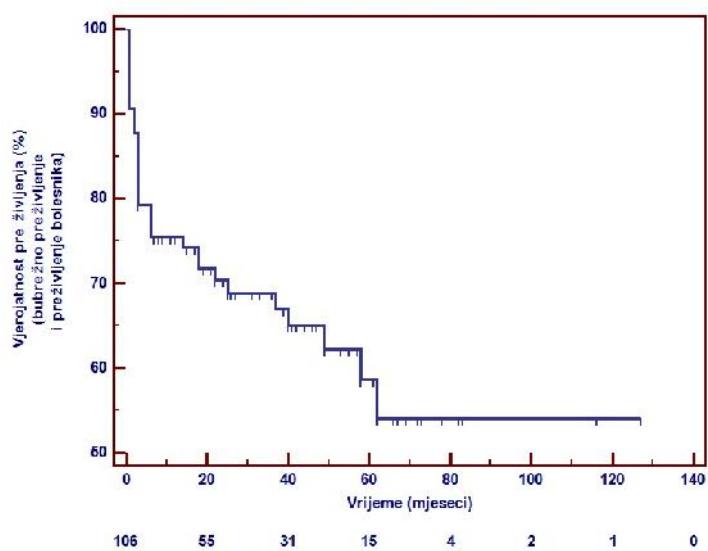
Tablica 33. Srednje vrijednosti vremena preživljivanja do ishoda sa standardnom pogreškom i 95%-tним intervalom pouzdanosti (u mjesecima).

Ishod	Srednja vrijednost vremena preživljivanja do ishoda (mj)	Standardna pogreška (mj)	95%-tni interval pouzdanosti (mj)
ESRDD	78,4	6,7	65,2-91,5
Smrt	99,0	5,7	87,8-110,2
ESRD	90,3	6,6	77,4-103,2
Relaps	106,8	6,5	94,1-119,5

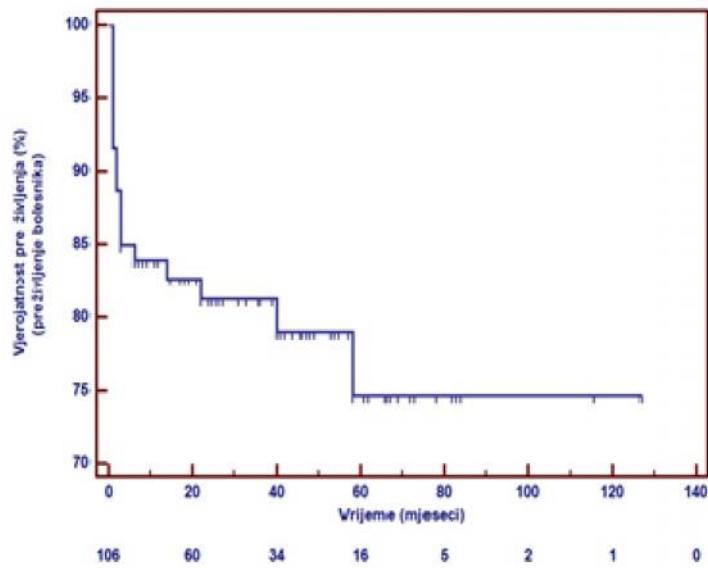
U tablici 34. te na slikama 4-7. prikazano je preživljjenje bolesnika do pojedinog ishoda.

Tablica 34. Udio preživljjenja bolesnika do pojedinog ishoda (srednja vrijednost sa standardnom pogreškom za 12, 24, 36 i 60 mjeseci)

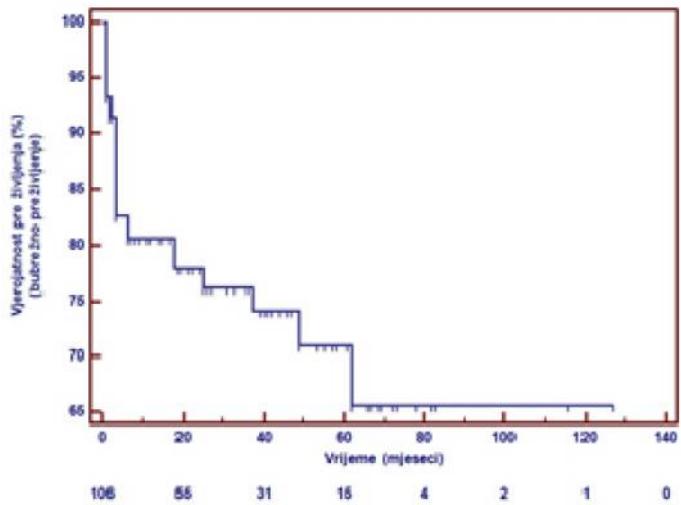
Ishod	Vrijeme (mj)	Srednja vrijednost proporcije preživljjenja do ishoda (%)	Standardna pogreška (%)
ESRDD	12	75,4	4,2
	24	70,4	4,6
	36	68,8	4,8
	60	58,6	6,4
Smrt	12	83,9	3,6
	24	81,2	3,9
	36	79,0	4,4
	60	74,7	5,9
ESRD	12	80,6	3,9
	24	77,9	4,2
	36	76,1	4,5
	60	71,0	5,5
Relaps	12	95,3	2,3
	24	88,4	9,9
	36	88,4	9,9
	60	85,0	5,1



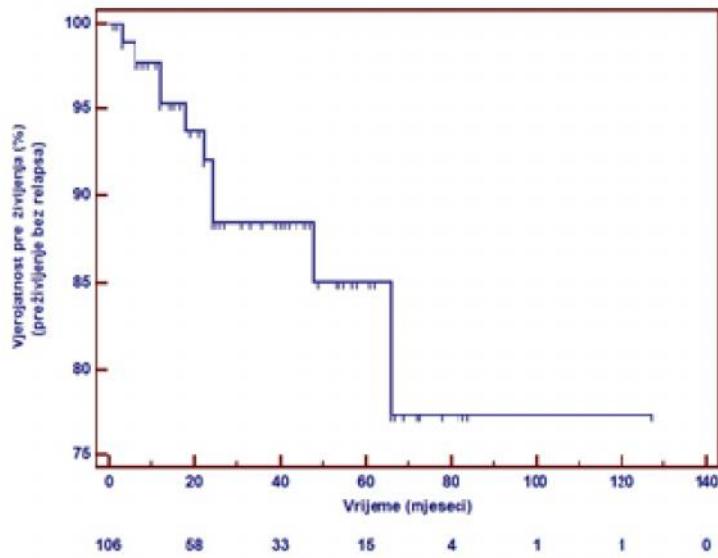
Slika 4. Krivulja bubrežnog preživljavanja i preživljavanja bolesnika (bez ESRDD) prema Kaplan-Meierovoj analizi. Okomite crtice na krivulji označavaju bolesnike cenzurirane za navedeni ishod. Ispod krivulje naveden je broj bolesnika izloženih riziku navedenog ishoda



Slika 5. Krivulja preživljavanja bolesnika (bez D) prema Kaplan-Meierovoj analizi. Okomite crtice na krivulji označavaju bolesnike cenzurirane za navedeni ishod. Ispod krivulje naveden je broj bolesnika izloženih riziku navedenog ishoda

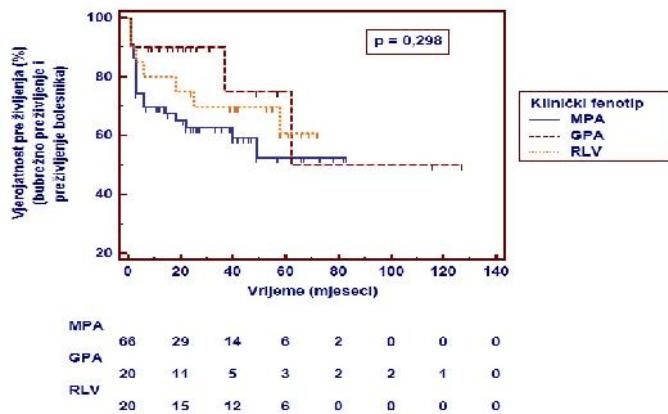


Slika 6. Krivulja bubrežnog preživljjenja bolesnika (bez ESRD) prema Kaplan-Meierovoj analizi. Okomite crtice na krivulji označavaju bolesnike cenzurirane za navedeni ishod. Ispod krivulje naveden je broj bolesnika izloženih riziku navedenog ishoda



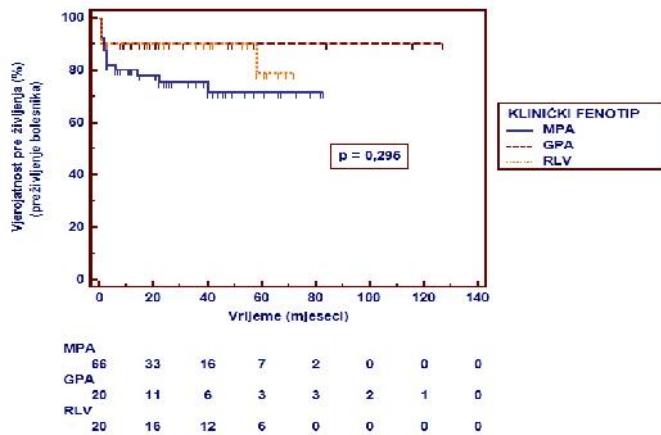
Slika 7. Krivulja preživljjenja bolesnika bez relapsa prema Kaplan-Meierovoj analizi. Okomite crtice na krivulji označavaju bolesnike cenzurirane za navedeni ishod. Ispod krivulje naveden je broj bolesnika izloženih riziku navedenog ishoda

I) Univariatna analiza razlike pojedinih po etnih varijabli u ciljnim ishodima



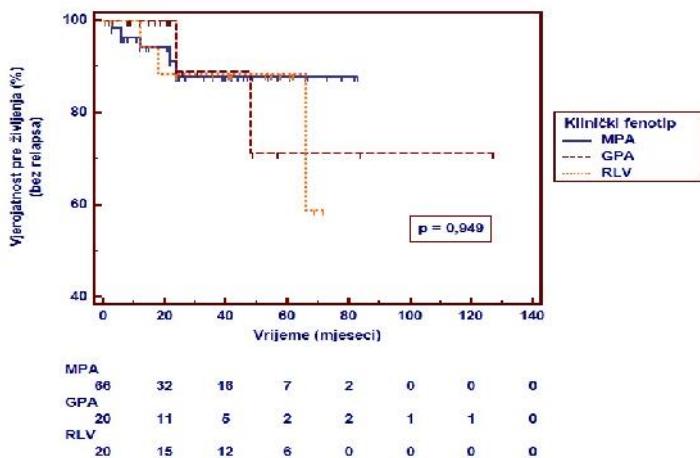
Slika 8. Krivulje bubrežnog preživljivanja i preživljivanja bolesnika (bez ishoda ESRDD) prema kliničkom fenotipu. Okomite crtice na krivulji označavaju bolesnike cenzurirane za navedeni ishod. Ispod krivulje naveden je broj bolesnika izloženih riziku navedenog ishoda)

Na slici 8. prikazane su krivulje bubrežnog preživljivanja i preživljivanja bolesnika (bez ishoda ESRDD) prema kliničkom fenotipu. Nije bilo značajne razlike u navedenom ishodu među kliničkim fenotipovima ($p=0,298$). Usprkos tome što navedena p-vrijednost nije značajna u ukupnom trajanju preživljavanja, u prvih 60 mjeseci je razvidno bolje preživljivanje bolesnika s GPA u odnosu na RLV i napose MPA no kasnije se ta razlika gubi.



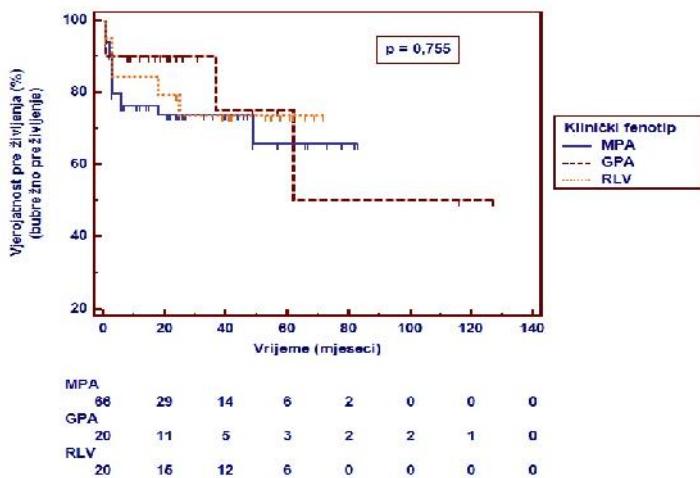
Slika 9. Krivulje preživljivanja bolesnika (bez ishoda D) prema kliničkom fenotipu. Okomite crtice na krivulji označavaju bolesnike cenzurirane za navedeni ishod. Ispod krivulje naveden je broj bolesnika izloženih riziku navedenog ishoda.

Na slici 9. prikazane su krivulje preživljivanja bolesnika (bez ishoda D) prema kliničkom fenotipu. Nije bilo značajne razlike u navedenom ishodu među kliničkim fenotipovima ($p=0,295$). Iako nije postignuta statistička značajnost, krivulje pokazuju nešto lošije preživljivanje za bolesnike s MPA u odnosu na GPA i RLV.



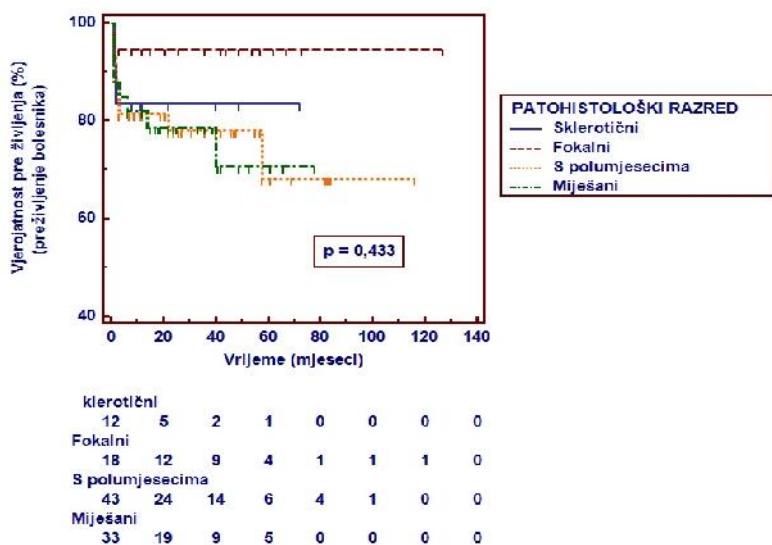
Slika 10. Krivulje preživljivanja bez relapsa (ishod: bez relapsa) prema kliničkom fenotipu. Okomite crte na krivulji označavaju bolesnike cenzurirane za navedeni ishod. Ispod krivulje naveden je broj bolesnika izloženih riziku navedenog ishoda.

Na slici 10. prikazane su krivulje preživljivanja bez relapsa (ishod: bez relapsa) prema kliničkom fenotipu. Nije bilo znatanje razlike u navedenom ishodu među kliničkim fenotipovima ($p=0,494$).



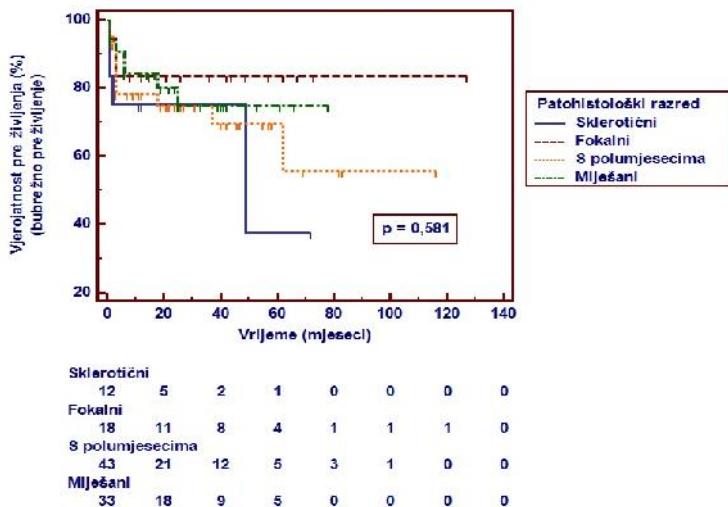
Slika 11. Krivulje bubrežnog preživljivanja (bez ESRD) prema kliničkom fenotipu. Okomite crte na krivulji označavaju bolesnike cenzurirane za navedeni ishod. Ispod krivulje naveden je broj bolesnika izloženih riziku navedenog ishoda.

Na slici 11. prikazane su krivulje bubrežnog preživljivanja (bez ESRD) prema kliničkom fenotipu. Nije bilo znatanje razlike u navedenom ishodu među kliničkim fenotipovima ($p=0,755$) tijekom ukupnog pranja. Ono što se može zamjetiti je da tijekom prvih 60 mjeseci bolesnici sa GPA imaju bolje bubrežno preživljivanje u odnosu na MPA i RLV no nakon 60 mjeseci ono postaje lošije u odnosu na preostala dva fenotipa.



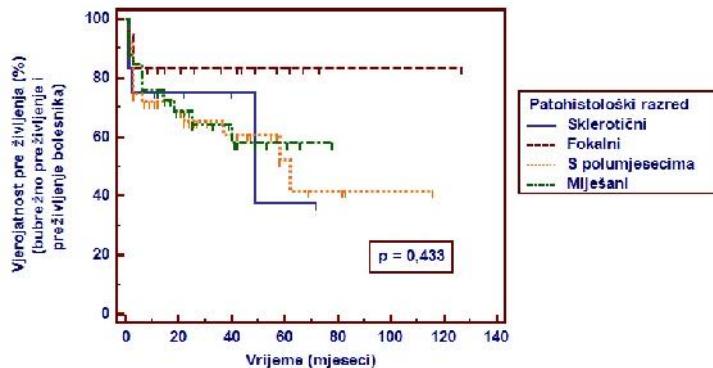
Slika 12. Krivulje preživljivanja bolesnika (bez ishoda D) prema patohistološkom razredu. Okomite crticice na krivulji označavaju bolesnike cenzuirirane za navedeni ishod. Ispod krivulje naveden je broj bolesnika izloženih riziku navedenog ishoda.

Na slici 12. prikazane su krivulje preživljivanja bolesnika (bez ishoda D) prema patohistološkom razredu. Nije bilo znatne razlike u navedenom ishodu među kliničkim fenotipovima ($p=0,433$), iako fokalni razred u ukupnom pravilu ima bolje preživljivanje.



Slika 13. Krivulje bubrežnog preživljivanja (bez ishoda ESRD) prema patohistološkom razredu. Okomite crticice na krivulji označavaju bolesnike cenzuirirane za navedeni ishod. Ispod krivulje naveden je broj bolesnika izloženih riziku navedenog ishoda.

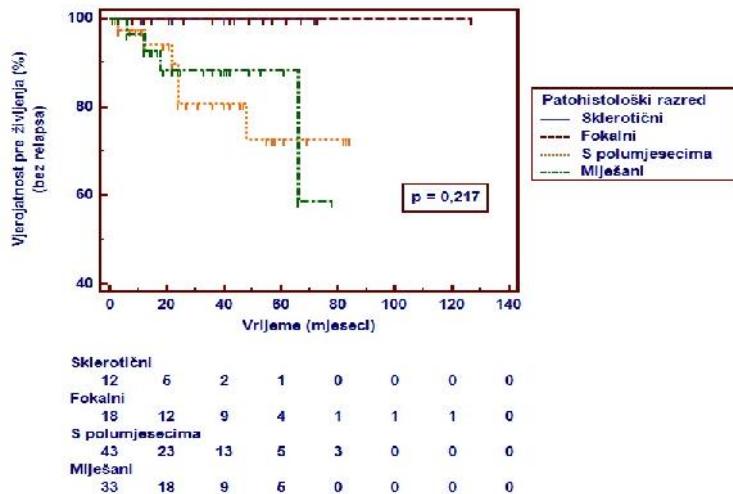
Na slići 13. prikazane su krivulje bubrežnog preživljivanja (bez ishoda ESRD) prema patohistološkom razredu. Nije bilo znatne razlike u navedenom ishodu među kliničkim fenotipovima ($p=0,581$). Međutim tijekom pravila ipak je razvidan trend znatno lošijeg ishoda bubrežnog preživljivanja za sklerotični razred.



	Sklerotični	Fokalni	S polumjesećima	Miješani
12	12	5	2	1
5		11	8	4
2			1	1
1				1
0				0
0				0
0				0
0				0

Slika 14. Krivulje bubrežnog preživljivanja i preživljivanja bolesnika (bez ishoda ESRDD) prema patohistološkom razredu. Okomite crte na krivulji označavaju bolesnike cenzurirane za navedeni ishod. Ispod krivulje naveden je broj bolesnika izloženih riziku navedenog ishoda.

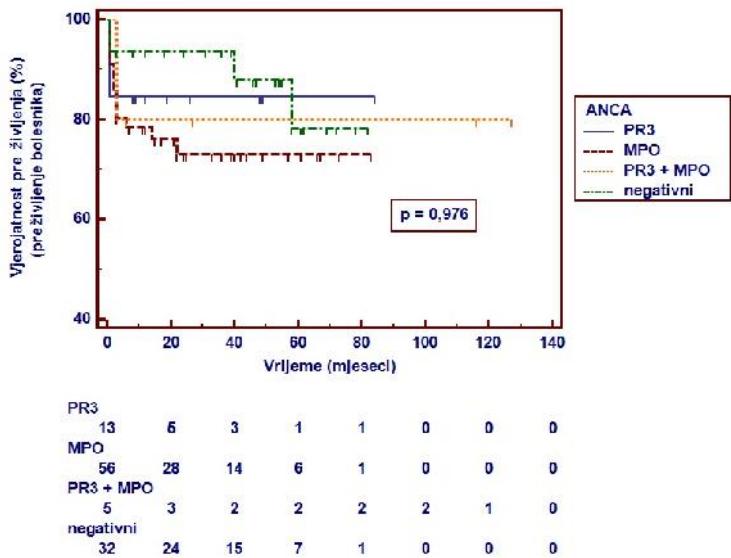
Na slici 14. prikazane su krivulje bubrežnog preživljivanja i preživljivanja bolesnika (bez ishoda ESRDD) prema patohistološkom razredu. Nije bilo značajne razlike u navedenom ishodu među kliničkim fenotipovima ($p=0,433$).



	Sklerotični	Fokalni	S polumjesećima	Miješani
12	12	6	2	1
5		12	9	4
2			1	1
1				1
0				0
0				0
0				0
0				0

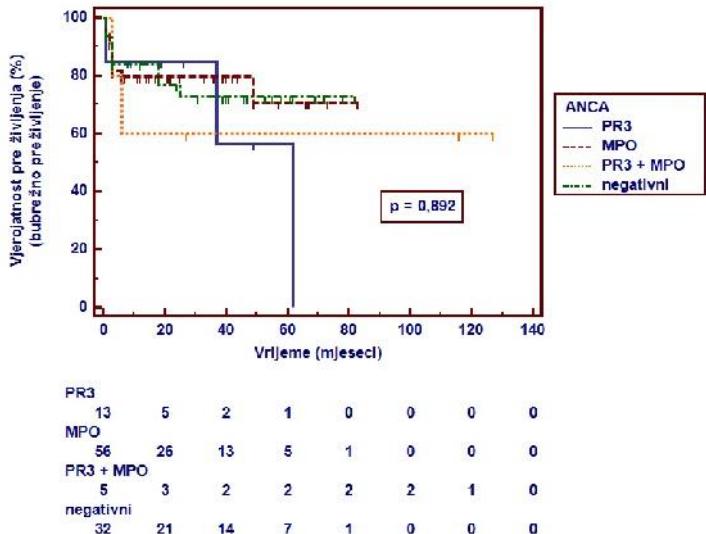
Slika 15. Krivulje preživljivanja bez relapsa prema patohistološkom razredu. Okomite crte na krivulji označavaju bolesnike cenzurirane za navedeni ishod. Ispod krivulje naveden je broj bolesnika izloženih riziku navedenog ishoda.

Na slici 15. prikazane su krivulje preživljivanja bez relapsa prema patohistološkom razredu. Nije bilo značajne razlike u navedenom ishodu među kliničkim fenotipovima ($p=0,217$).



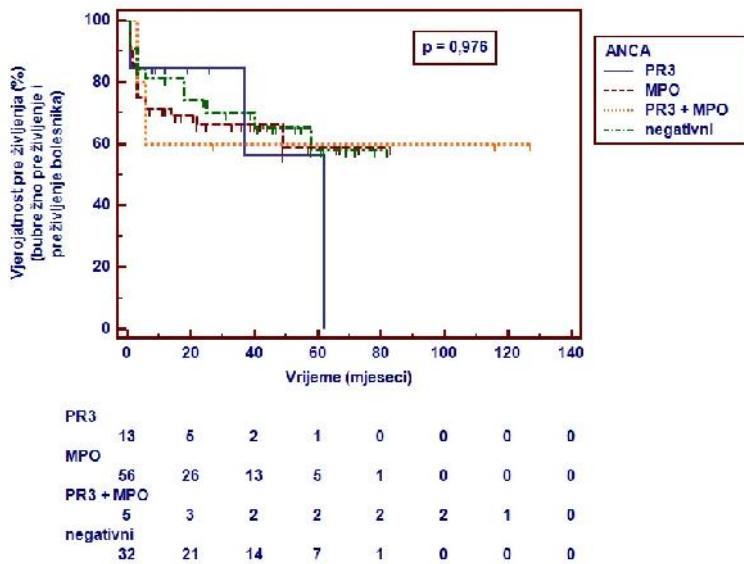
Slika 16. Krivulje preživljjenja bolesnika (bez ishoda D) prema ANCA I fenotipu. Okomite crtice na krivulji označavaju bolesnike cenzurirane za navedeni ishod. Ispod krivulje naveden je broj bolesnika izloženih riziku navedenog ishoda.

Na slici 16. prikazane su krivulje preživljivanja bolesnika (bez ishoda D) prema ANCA I fenotipu. Nije bilo značajne razlike u navedenom ishodu među kliničkim fenotipovima ($p=0,976$).



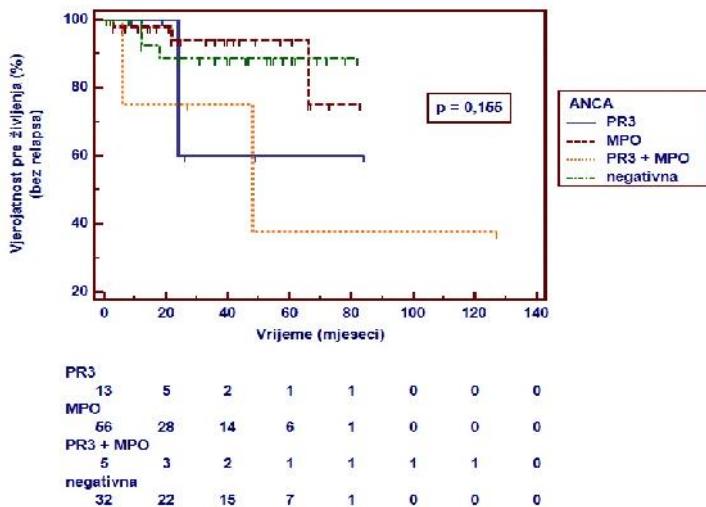
Slika 17. Krivulje bubrežnog preživljivanja (bez ishoda ESRD) prema ANCA I fenotipu. Okomite crtice na krivulji označavaju bolesnike cenzurirane za navedeni ishod. Ispod krivulje naveden je broj bolesnika izloženih riziku navedeno ishoda.

Na slici 17. prikazane su krivulje bubrežnog preživljenja (bez ishoda ESRD) prema ANCA I fenotipu. Nije bilo značajne razlike u navedenom ishodu među kliničkim fenotipovima ($p=0,892$).



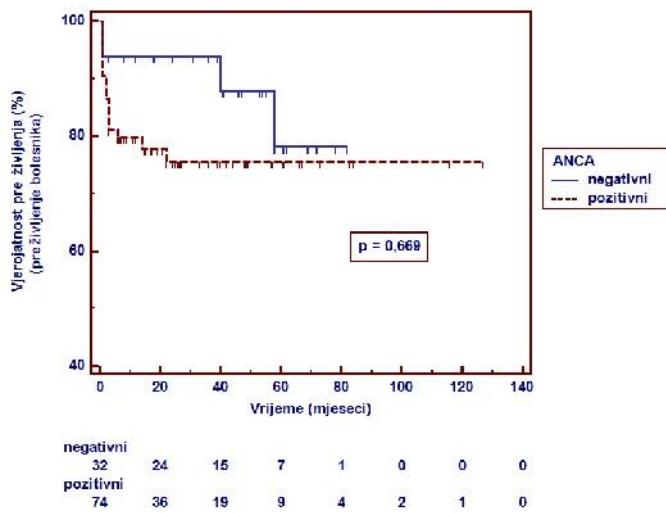
Slika 18. Krivulje bubrežnog preživljivanja i preživljivanja bolesnika (bez ishoda ESRDD) prema ANCA i fenotipu. Okomite crticice na krivulji označavaju bolesnike cenzurirane za navedeni ishod. Ispod krivulje naveden je broj bolesnika izloženih riziku navedenog ishoda.

Na slici 18. prikazane su krivulje bubrežnog preživljivanja i preživljivanja bolesnika (bez ishoda ESRDD) prema ANCA i fenotipu. Nije bilo značajne razlike u navedenom ishodu među kliničkim fenotipovima ($p=0,976$).



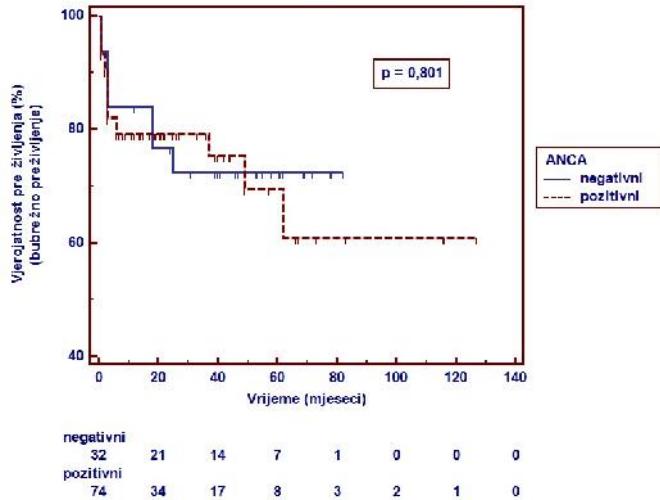
Slika 19. Krivulje preživljivanja bez relapsa (bez ishoda relapsa) prema ANCA i fenotipu. Okomite crticice na krivulji označavaju bolesnike cenzurirane za navedeni ishod. Ispod krivulje naveden je broj bolesnika izloženih riziku navedenog ishoda.

Na slici 19. prikazane su krivulje preživljivanja bez relapsa (bez ishoda relapsa) prema ANCA i fenotipu. Nije bilo značajne razlike u navedenom ishodu među kliničkim fenotipovima ($p=0,155$), no prateći krivulje uočava se tendencija da MPO i ANCA negativni bolesnici imaju veću stopu preživljivanja bez relapsa u odnosu na preostala dva fenotipa.



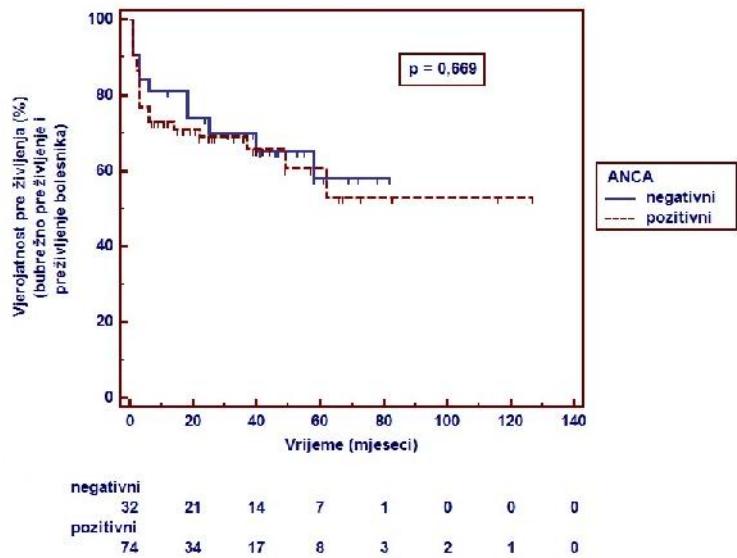
Slika 20. Krivulje preživljavanja bolesnika (bez ishoda D) prema ANCA II fenotipu. Okomite crtice na krivulji označavaju bolesnike cenzurirane za navedeni ishod. Ispod krivulje naveden je broj bolesnika izloženih riziku navedenog ishoda.

Na slici 20. prikazane su krivulje preživljavanja bolesnika (bez ishoda D) prema ANCA II fenotipu. Nije bilo znatanje razlike u navedenom ishodu među kliničkim fenotipovima ($p=0,669$). Na samoj slici vidi se da je preživljavanje ANCA negativnih bolesnika u prvih 60 mjeseci pravljeno bolje, no razlika se u dalnjem tijeku gubi.



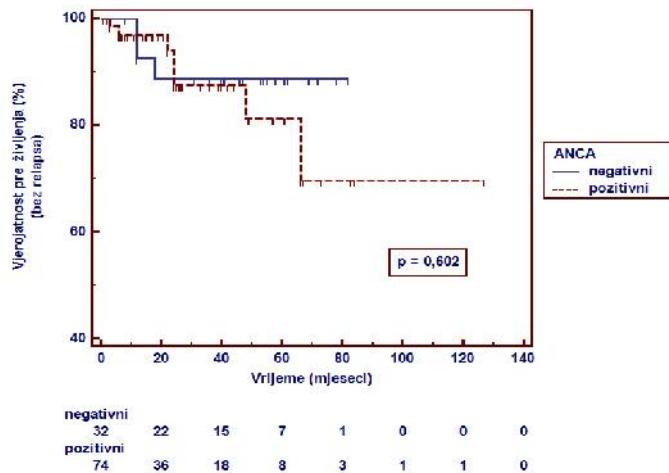
Slika 21. Krivulje bubrežnog preživljavanja (bez ishoda ESRD) prema ANCA II fenotipu. Okomite crtice na krivulji označavaju bolesnike cenzurirane za navedeni ishod. Ispod krivulje naveden je broj bolesnika izloženih riziku navedenog ishoda.

Na slici 21. prikazane su krivulje bubrežnog preživljavanja (bez ishoda ESRD) prema ANCA II fenotipu. Nije bilo znatanje razlike u navedenom ishodu među kliničkim fenotipovima ($p=0,801$).



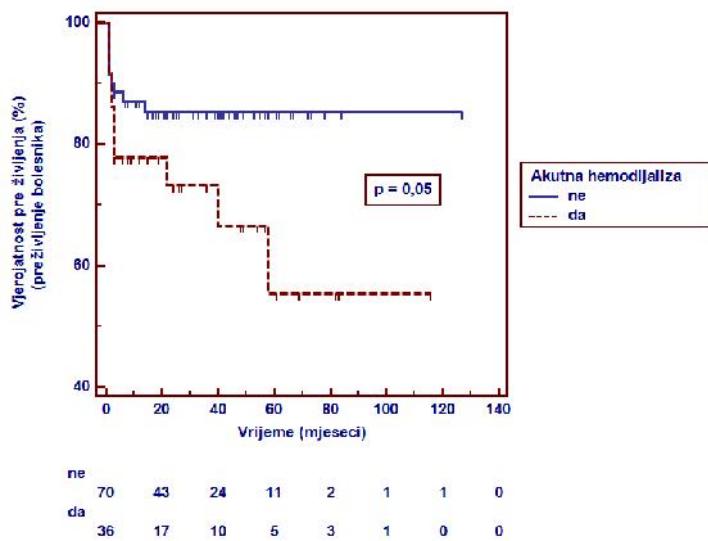
Slika 22. Krivulje bubrežnog preživljivanja i preživljivanja bolesnika (bez ishoda ESRDD) prema ANCA II fenotipu. Okomite crte na krivulji označavaju bolesnike cenzurirane za navedeni ishod. Ispod krivulje naveden je broj bolesnika izloženih riziku navedenog ishoda.

Na slici 22. prikazane su krivulje bubrežnog preživljivanja i preživljivanja bolesnika (bez ishoda ESRDD) prema ANCA II fenotipu. Nije bilo znatanje razlike u navedenom ishodu među kliničkim fenotipovima ($p=0,669$).



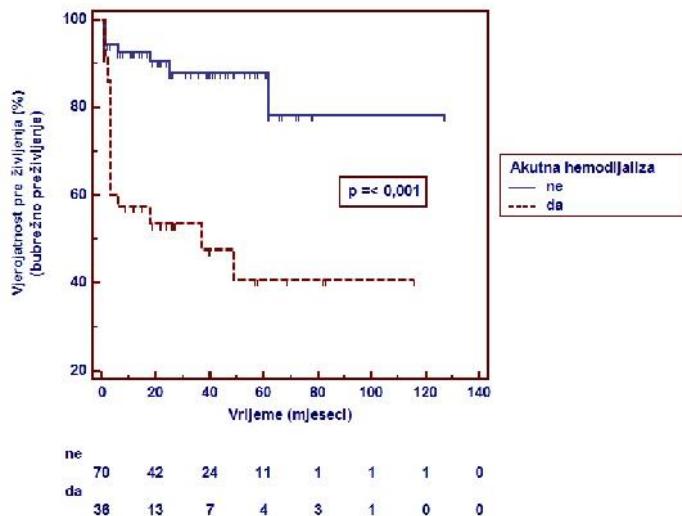
Slika 23. Krivulje preživljivanja bez relapsa (bez ishoda relapsa) prema ANCA II fenotipu. Okomite crte na krivulji označavaju bolesnike cenzurirane za navedeni ishod. Ispod krivulje naveden je broj bolesnika izloženih riziku navedenog ishoda.

Na slici 23. prikazane su krivulje preživljivanja bez relapsa (bez ishoda relapsa) prema ANCA II fenotipu. Nije bilo znatanje razlike u navedenom ishodu među kliničkim fenotipovima ($p=0,602$). Međutim, kao i za druge ishode nakon 60 mjeseci pravilno ANCA negativni bolesnici imaju manju stopu relapsa.



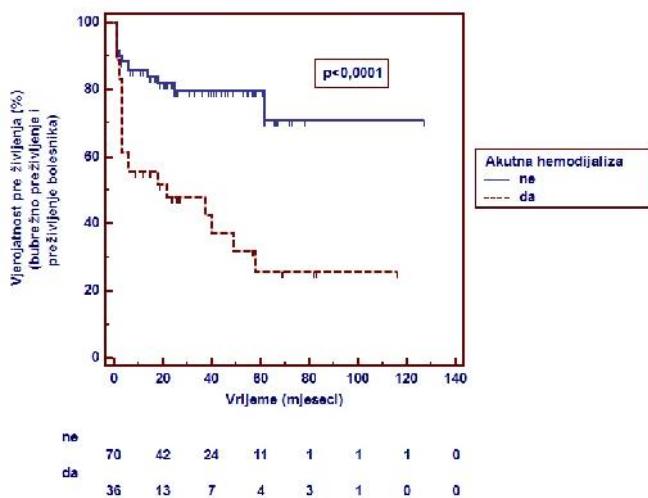
Slika 24. Krivulje preživljjenja bolesnika (bez ishoda D) prema potrebi za akutnom hemodijalizom. Okomite crtice na krivulji označavaju bolesnike cenzurirane za navedeni ishod. Ispod krivulje naveden je broj bolesnika izloženih riziku navedenog ishoda.

Na slici 24. prikazane su krivulje preživljjenja bolesnika (bez ishoda D) prema potrebi za liječenjem hemodializom fenotipu. Bolesnici kod kojih je bilo potrebno liječenje hemodializom imali su značajnu tendenciju lošijeg preživljjenja ($p=0,05$).



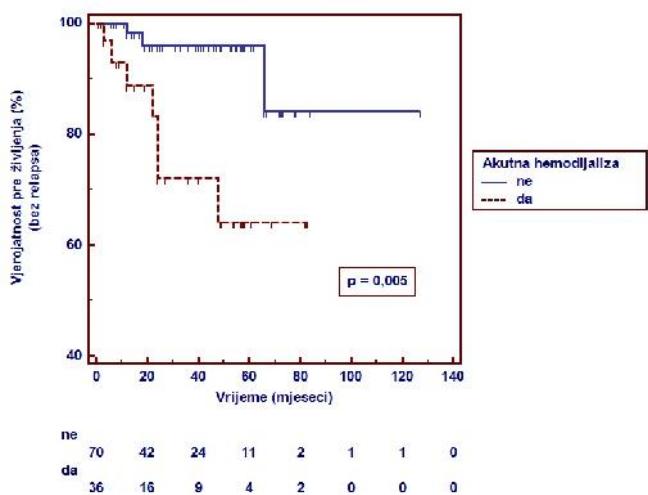
Slika 25. Krivulje bubrežnog preživljjenja (bez ishoda ESRD) prema potrebi za akutnom hemodijalizom. Okomite crtice na krivulji označavaju bolesnike cenzurirane za navedeni ishod. Ispod krivulje naveden je broj bolesnika izloženih riziku navedenog ishoda.

Na slici 25. prikazane su krivulje bubrežnog preživljjenja (bez ishoda ESRD) prema potrebi za liječenjem hemodializom. Bolesnici kod kojih je bilo potrebno liječenje hemodializom imali su značajno lošije bubrežno preživljavanje ($p<0,001$).



Slika 26. Krivulje bubrežnog preživljivanja i preživljivanja bolesnika (bez ishoda ESRDD) prema potrebi za akutnom hemodijalizom. Okomite crticice na krivulji označavaju bolesnike cenzurirane za navedeni ishod. Ispod krivulje naveden je broj bolesnika izloženih riziku navedenog ishoda.

Na slici 26. prikazane su krivulje bubrežnog preživljivanja i preživljivanja bolesnika (bez ishoda ESRDD) prema potrebi za liječenjem hemodijalizom. Bolesnici kod kojih je bilo potrebno liječenje hemodijalizom imali su značajno lošije preživljivanje za ovaj kombinirani ishod ($p<0,0001$).



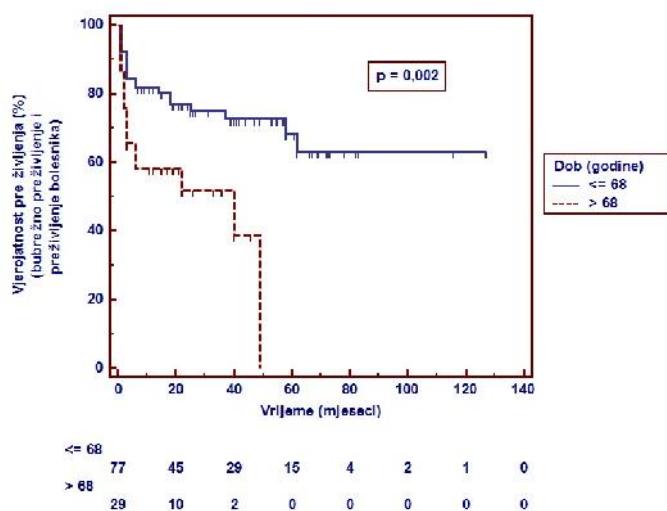
Slika 27. Krivulje preživljivanja bez relapsa (bez ishoda relaps) prema potrebi za akutnom hemodijalizom. Okomite crticice na krivulji označavaju bolesnike cenzurirane za navedeni ishod. Ispod krivulje naveden je broj bolesnika izloženih riziku navedenog ishoda.

Na slici 27. prikazane su preživljivanja bez relapsa (bez ishoda relaps) prema potrebi za liječenjem hemodijalizom. Bolesnici kod kojih je bilo potrebno liječenje hemodijalizom imali su značajno veće vjerojatnost relapsa ($p=0,005$).

II) Univarijantna analiza preživljjenja prema pojedinima varijablama koje su bile značajni prediktori za pojedini od ishoda u univarijatnom Coxovom regresijskom modelu proporcionalnih rizika (hazarda).

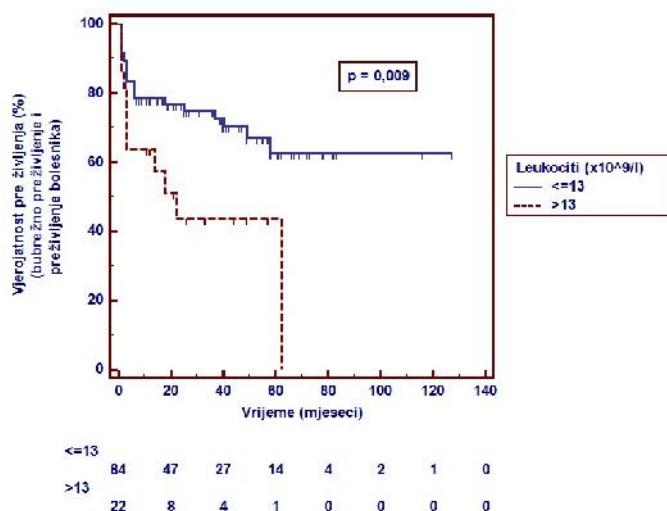
Kontinuirane varijable, koje su se pokazale značajne za pravilen ishod u univarijatnoj analizi u Coxovom regresijskom modelu proporcionalnih rizika (hazarda; tablica 35-38), pretvorene su u dvije kategorije za Kaplan-Meierovu analizu i log-rank test. U tu svrhu u injena je c-statistika i analiza površine ispod krivulje (AUC) te su na taj način za svaku kontinuiranu varijablu dobivene grane na vrijednosti s najboljom diskriminacijom (odnosno omjerom senzitivnosti i specifičnosti). Tako dobivena grana na vrijednost korištena je za pretvorbu svake kontinuirane varijable u dvije kategorije.

I) Preživljjenje bez ishoda ESRDD



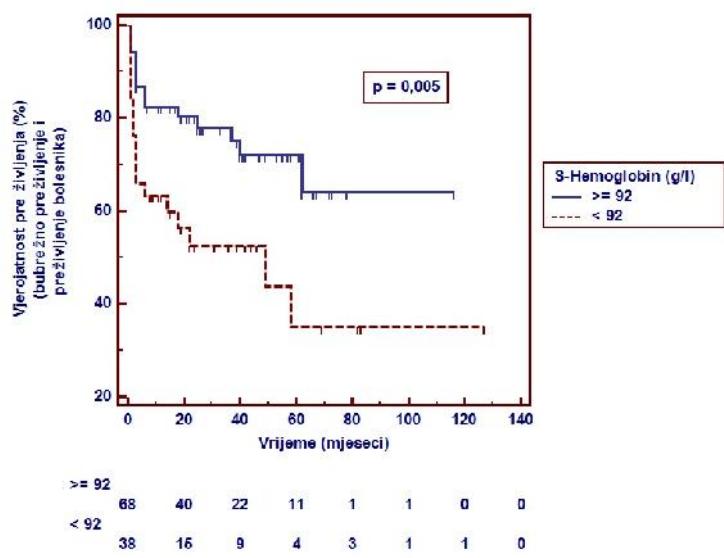
Slika 28. Krivulje bubrežnog preživljjenja i preživljjenja bolesnika (bez ishoda ESRDD) prema dobnim kategorijama. Okomite crtice na krivulji označavaju bolesnike cenzurirane za navedeni ishod. Ispod krivulje naveden je broj bolesnika izloženih riziku navedenog ishoda.

Na slici 28. prikazane su krivulje bubrežnog preživljjenja i preživljjenja bolesnika (bez ishoda ESRDD) prema dobnim kategorijama. Bolesnici stariji od 68 godina imali su značajno lošije preživljjenje bez ovog ishoda ($p=0,002$).



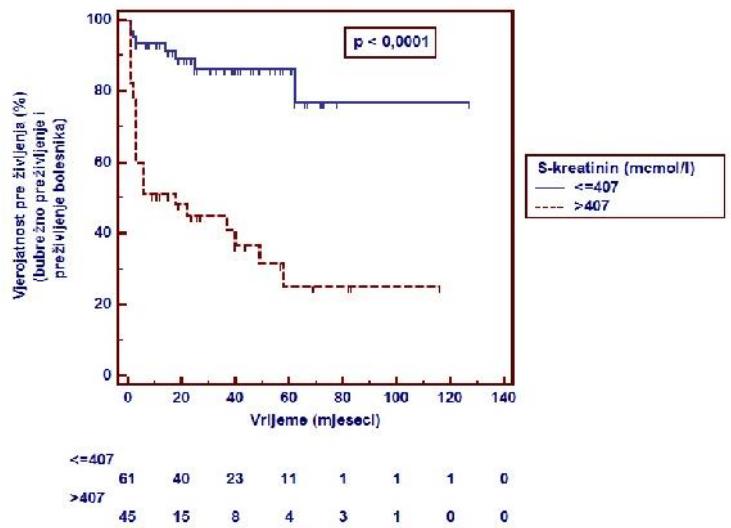
Slika 29. Krivulje bubrežnog preživljjenja i preživljjenja bolesnika (bez ishoda ESRDD) prema broju leukocita u krvi. Okomite crtice na krivulji označavaju bolesnike cenzurirane za navedeni ishod. Ispod krivulje naveden je broj bolesnika izloženih riziku navedenog ishoda.

Na slici 29. prikazane su krivulje bubrežnog preživljjenja i preživljjenja bolesnika (bez ishoda ESRDD) prema broju leukocita. Bolesnici sa brojem leukocita $> 13 \times 10^9/l$ imali su značajno lošije preživljjenje bez ovog ishoda ($p=0,009$).



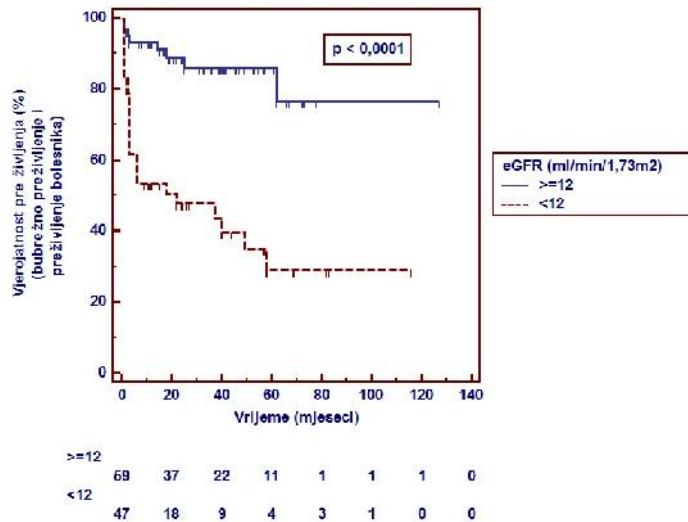
Slika 30. Krivulje bubrežnog preživljivanja i preživljivanja bolesnika (bez ishoda ESRDD) prema vrijednostima hemoglobina. Okomite crtice na krivulji označavaju bolesnike cenzurirane za navedeni ishod. Ispod krivulje naveden je broj bolesnika izloženih riziku navedenog ishoda.

Na slici 30. prikazane su krivulje bubrežnog preživljivanja i preživljivanja bolesnika (bez ishoda ESRDD) prema vrijednostima hemoglobina. Bolesnici s vrijednostima hemoglobina < 92 g/l imali su značajno lošije preživljivanje bez ovog ishoda ($p=0,005$).



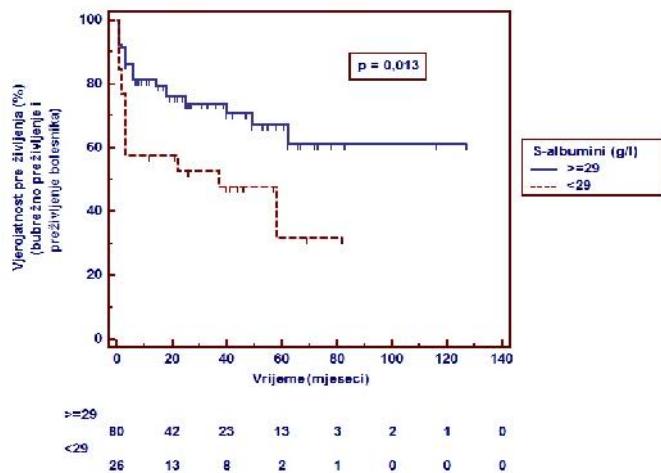
Slika 31. Krivulje bubrežnog preživljivanja i preživljivanja bolesnika (bez ishoda ESRDD) prema vrijednostima serumskog kreatinina. Okomite crtice na krivulji označavaju bolesnike cenzurirane za navedeni ishod. Ispod krivulje naveden je broj bolesnika izloženih riziku navedenog ishoda.

Na slici 31. prikazane su krivulje bubrežnog preživljivanja i preživljivanja bolesnika (bez ishoda ESRDD) prema vrijednostima serumskog kreatinina. Bolesnici s vrijednostima kreatinina većim od 407 umol/l imali su značajno lošije preživljivanje bez ovog ishoda ($p<0,0001$).



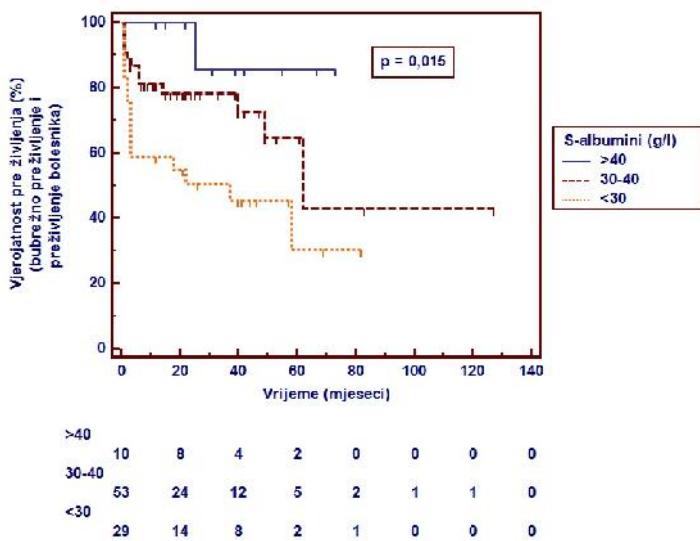
Slika 32. Krivulje bubrežnog preživljivanja i preživljivanja bolesnika (bez ishoda ESRDD) prema vrijednostima eGFR. Okomite crticice na krivulji označavaju bolesnike cenzurirane za navedeni ishod. Ispod krivulje naveden je broj bolesnika izloženih riziku navedenog ishoda.

Na slici 32. prikazane su krivulje bubrežnog preživljivanja i preživljivanja bolesnika (bez ishoda ESRDD) prema vrijednostima eGFR. Shodno ranije prikazanim krivuljama preživljivanja za vrijednosti kreatinina, bolesnici sa eGFR < 12 ml/min/1,73m² imali su značajno lošije preživljivanje bez ovog ishoda ($p=0,0001$).



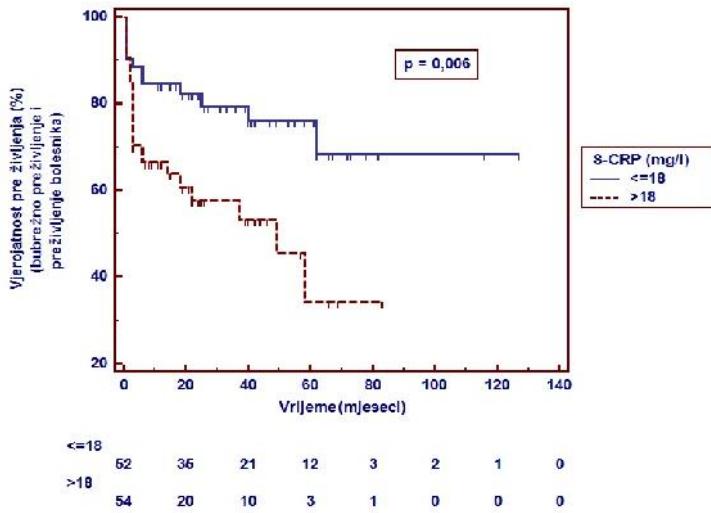
Slika 33. Krivulje bubrežnog preživljivanja i preživljivanja bolesnika (bez ishoda ESRDD) prema vrijednostima serumskih albumina. Okomite crticice na krivulji označavaju bolesnike cenzurirane za navedeni ishod. Ispod krivulje naveden je broj bolesnika izloženih riziku navedenog ishoda.

Na slici 33. prikazane su krivulje bubrežnog preživljivanja i preživljivanja bolesnika (bez ishoda ESRDD) prema vrijednostima serumskih albumina. Bolesnici s vrijednostima serumskih albumina manjim od 29 g/l imali su značajno lošije preživljivanje bez ovog ishoda ($p=0,013$).



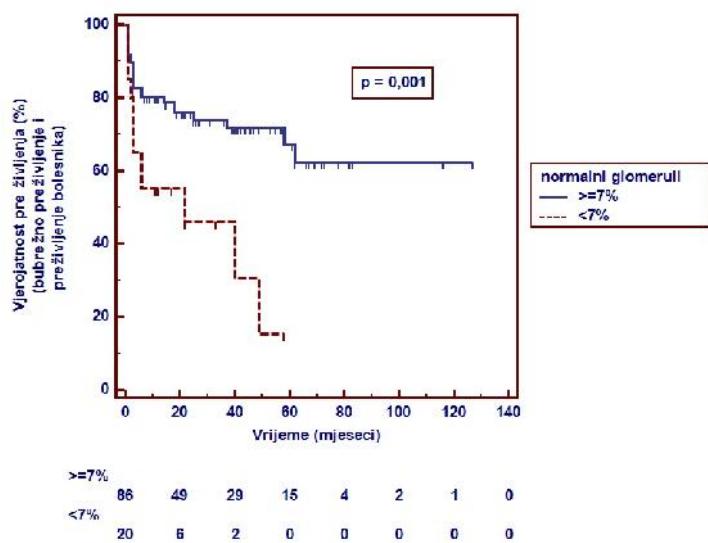
Slika 34. Krivulje bubrežnog preživljivanja i preživljivanja bolesnika (bez ishoda ESRDD) prema vrijednostima serumskih albumina (prema kategorijama). Okomite crtice na krivulji označavaju bolesnike cenzurirane za navedeni ishod. Ispod krivulje naveden je broj bolesnika izloženih riziku navedenog ishoda.

Na slici 34. prikazane su krivulje bubrežnog preživljivanja i preživljivanja bolesnika (bez ishoda ESRDD) prema kategorijama vrijednosti serumskih albumina. Bolesnici koji su imali vrijednosti serumskih kretinina <30 g/l imali su znatno lošije preživljivanje u odnosu na one sa serumskim albuminima >40 g/l ($p=0,015$).



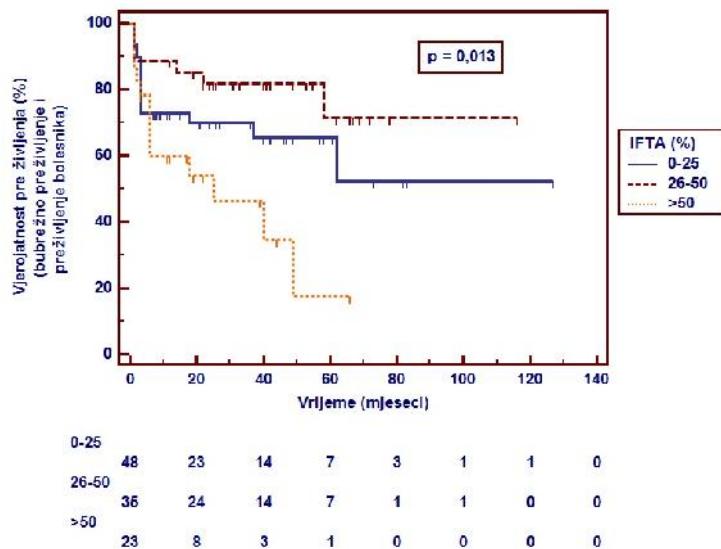
Slika 35. Krivulje bubrežnog preživljivanja i preživljivanja bolesnika (bez ishoda ESRDD) prema vrijednostima CRPa. Okomite crtice na krivulji označavaju bolesnike cenzurirane za navedeni ishod. Ispod krivulje naveden je broj bolesnika izloženih riziku navedenog ishoda.

Na slici 35. prikazane su krivulje bubrežnog preživljivanja i preživljivanja bolesnika (bez ishoda ESRDD) prema dobnim kategorijama. Bolesnici s vrijednostima CRPa > 18 mg/l imali su znatno lošije preživljivanje bez ovog ishoda ($p=0,006$).



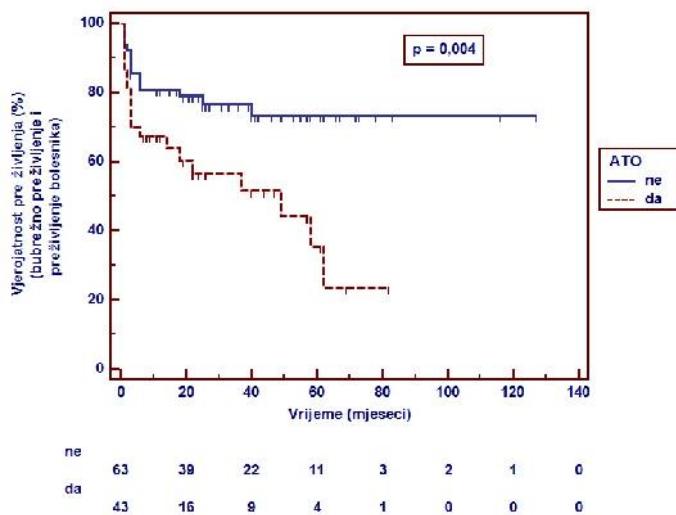
Slika 36. Krivulje bubrežnog preživljivanja i preživljivanja bolesnika (bez ishoda ESRDD) prema postotku normalnih glomerula u bioptatu bubrega. Okomite crtice na krivulji označavaju bolesnike cenzurirane za navedeni ishod. Ispod krivulje naveden je broj bolesnika izloženih riziku navedenog ishoda.

Na slici 36. prikazane su krivulje bubrežnog preživljivanja i preživljivanja bolesnika (bez ishoda ESRDD) prema postotku normalnih glomerula u bioptatu bubrega. Bolesnici sa manje od 7% normalnih glomerula u bioptatu bubrega imali su znatno lošije preživljivanje bez ovog ishoda ($p=0,001$).



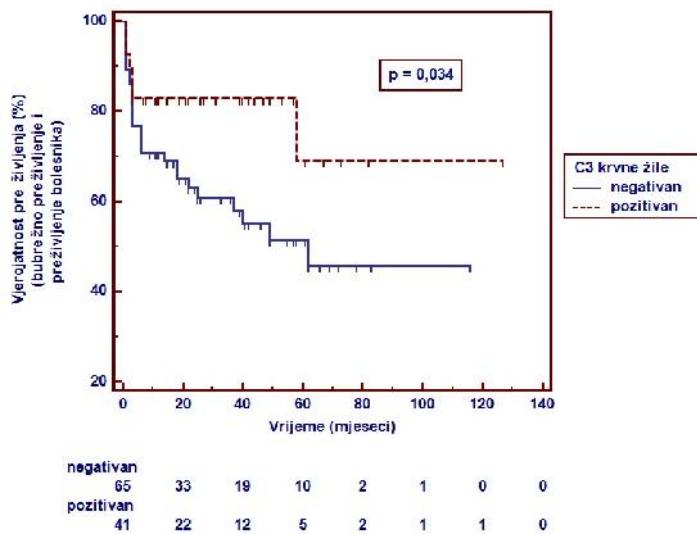
Slika 37. Krivulje bubrežnog preživljivanja i preživljivanja bolesnika (bez ishoda ESRDD) prema stupnju IFTA u bioptatu bubrega. Okomite crtice na krivulji označavaju bolesnike cenzurirane za navedeni ishod. Ispod krivulje naveden je broj bolesnika izloženih riziku navedenog ishoda.

Na slici 37. prikazane su krivulje bubrežnog preživljivanja i preživljivanja bolesnika (bez ishoda ESRDD) prema stupnju IFTA u bioptatu bubrega. Bolesnici sa IFTAom većim od 50% imali su znatno lošije preživljivanje u odnosu na one sa IFTAom 25-50% i manje od 25% ($p=0,013$).



Slika 38. Krivulje bubrežnog preživljivanja i preživljivanja bolesnika (i bez ishoda ESRDD) prema prisutnosti ATOa u bioptatu bubrega. Okomite crtice na krivulji označavaju bolesnike cenzurirane za navedeni ishod. Ispod krivulje naveden je broj bolesnika izloženih riziku navedenog ishoda.

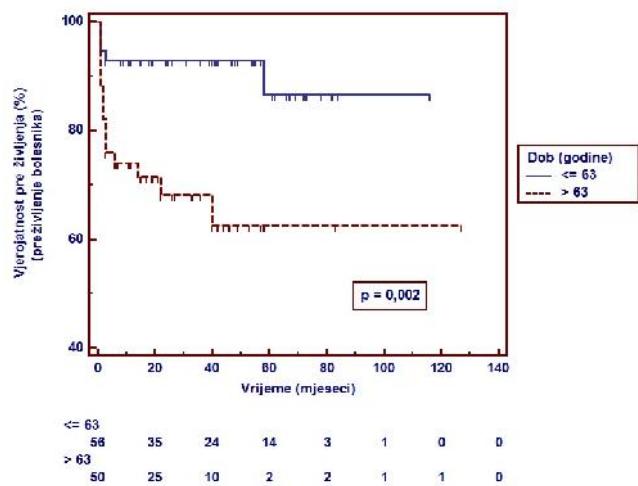
Na slici 38. prikazane su krivulje bubrežnog preživljivanja i preživljivanja bolesnika (bez ishoda ESRDD) prema prisutnosti ATOa u bioptatu bubrega. Bolesnici koji su imali znake ATOa imali su značajno lošije preživljivanje od onih bez ATOa ($p=0,004$).



Slika 39. Krivulje bubrežnog preživljivanja i preživljivanja bolesnika (bez ishoda ESRDD) prema pozitivitetu C3 u krvnim žilama u bioptatu bubrega. Okomite crtice na krivulji označavaju bolesnike cenzurirane za navedeni ishod. Ispod krivulje naveden je broj bolesnika izloženih riziku navedenog ishoda.

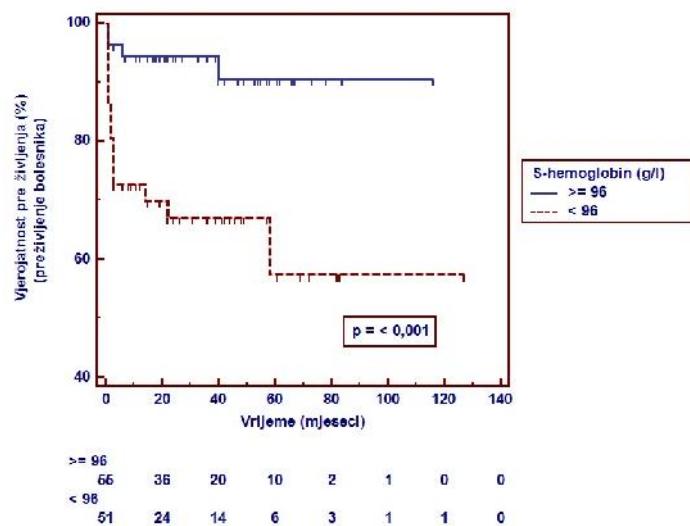
Na slici 39. prikazane su krivulje bubrežnog preživljivanja i preživljivanja bolesnika (bez ishoda ESRDD) prema dobnim kategorijama. Bolesnici sa negativnim bojanjem C3 u krvnim žilama u bioptatu bubrega imali su značajno lošije preživljivanje u odnosu na one sa pozitivnim C3 bojanjem u žilama ($p=0,034$).

II) Preživljjenje bolesnika bez ishoda D



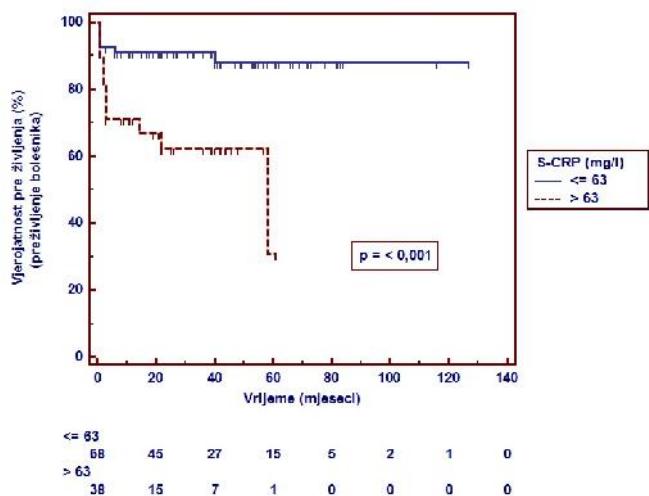
Slika 40. Krivulje preživljjenja bolesnika (bez ishoda D) prema dobним kategorijama. Okomite crte na krivulji označavaju bolesnike cenzurirane za navedeni ishod. Ispod krivulje naveden je broj bolesnika izloženih riziku navedenog ishoda.

Na slici 40. prikazane su krivulje preživljjenja bolesnika (bez ishoda D) prema dobним kategorijama. Bolesnici stariji od 68 godina imali su značajno lošije preživljjenje bez ovog ishoda ($p=0,002$).



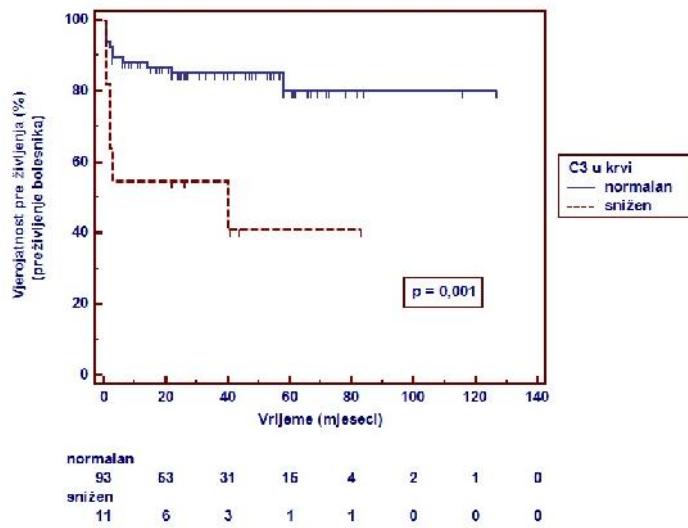
Slika 41. Krivulje preživljjenja bolesnika (bez ishoda D) prema vrijednostima serumskog hemoglobina. Okomite crte na krivulji označavaju bolesnike cenzurirane za navedeni ishod. Ispod krivulje naveden je broj bolesnika izloženih riziku navedenog ishoda.

Na slici 41. prikazane su krivulje bubrežnog preživljjenja i preživljjenja bolesnika (bez ishoda D) prema vrijednostima hemoglobina. Bolesnici s vrijednostima hemoglobina < 96 g/l imali su značajno lošije preživljjenje. ($p<0,001$).



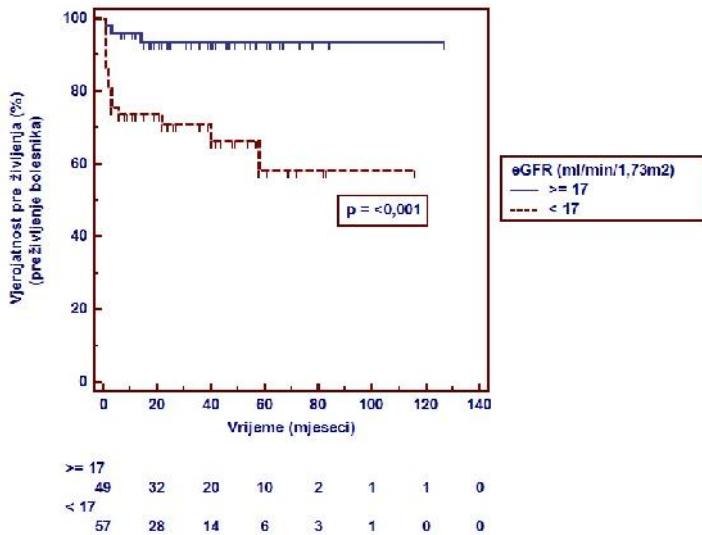
Slika 42. Krivulje preživljivanja bolesnika (bez ishoda D) prema vrijednostima CRPa. Okomite crte na krivulji označavaju bolesnike cenzurirane za navedeni ishod. Ispod krivulje naveden je broj bolesnika izloženih riziku navedenog ishoda.

Na sliki 42. prikazane su krivulje preživljivanja bolesnika (bez ishoda D) prema vrijednostima CRPa. Bolesnici s vrijednostima CRPa > 63 mg/l imali su značajno lošije preživljivanje ($p < 0,001$).



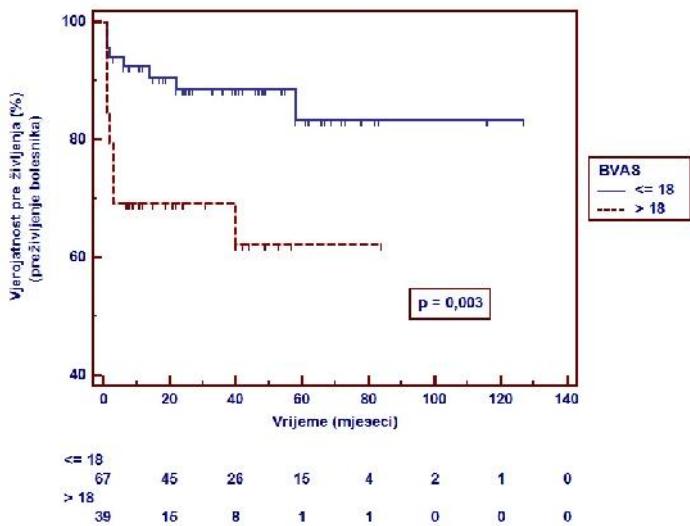
Slika 43. Krivulje preživljivanja bolesnika (bez ishoda D) prema serumskim vrijednostima C3 komponente komplementa. Okomite crte na krivulji označavaju bolesnike cenzurirane za navedeni ishod. Ispod krivulje naveden je broj bolesnika izloženih riziku navedenog ishoda.

Na sliki 43. prikazane su krivulje preživljivanja bolesnika (bez ishoda D) prema serumskim vrijednostima C3 komponente komplementa. Bolesnici sa sniženim serumskim C3 imali su značajno lošije preživljivanje u odnosu na one sa normalnim C3. ($p=0,001$).



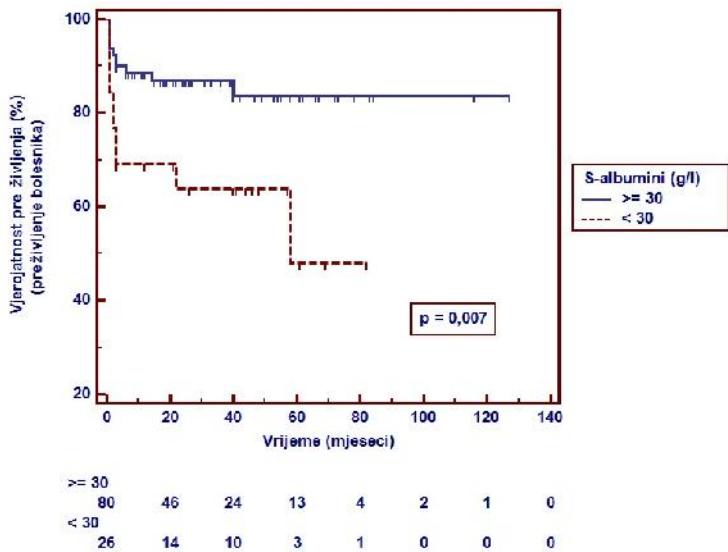
Slika 44. Krivulje preživljivanja bolesnika (bez ishoda D) prema vrijednostima eGFR. Okomite crtice na krivulji označavaju bolesnike cenzurirane za navedeni ishod. Ispod krivulje naveden je broj bolesnika izloženih riziku navedenog ishoda.

Na slici 44. prikazane su krivulje preživljivanja bolesnika (bez ishoda D) prema vrijednostima eGFR. Bolesnici s vrijednostima eGFR < 17ml/min/1,73m² imali su znatno lošije preživljivanje ($p<0,001$).



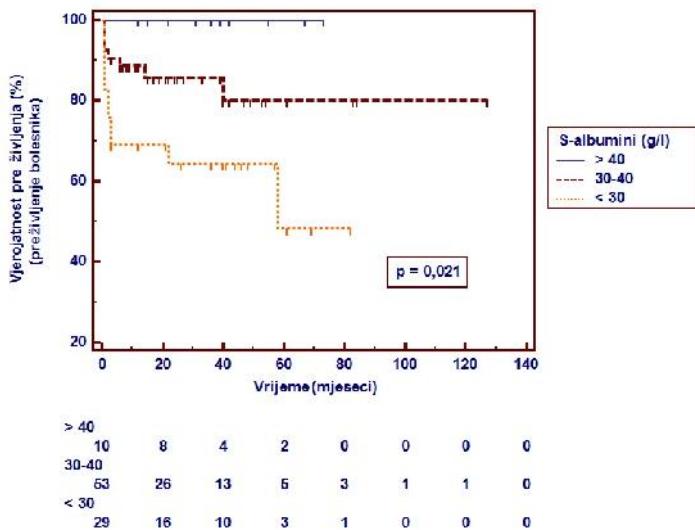
Slika 45. Krivulje preživljivanja bolesnika (bez ishoda D) prema vrijednostima BVASa. Okomite crtice na krivulji označavaju bolesnike cenzurirane za navedeni ishod. Ispod krivulje naveden je broj bolesnika izloženih riziku navedenog ishoda.

Na slici 45. prikazane su krivulje preživljivanja bolesnika (bez ishoda D) prema vrijednosti BVASa. Bolesnici s vrijednostima BVASa >18 imali su znatno lošije preživljivanje ($p=0,003$).



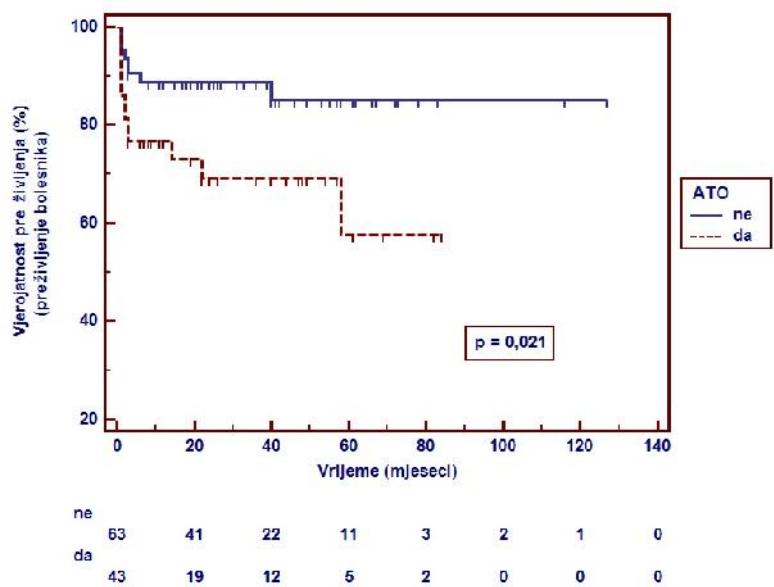
Slika 46. Krivulje preživljjenja bolesnika (bez ishoda D) prema vrijednostima serumskih albumina. Okomite crtice na krivulji označavaju bolesnike cenzurirane za navedeni ishod. Ispod krivulje naveden je broj bolesnika izloženih riziku navedenog ishoda.

Na slići 46. prikazane su krivulje preživljjenja bolesnika (bez ishoda D) prema vrijednostima serumskih albumina. Bolesnici sa albuminima < 30 g/l imali su značajno lošije preživljjenje bez ovog ishoda ($p=0,007$).



Slika 47. Krivulje preživljjenja bolesnika (bez ishoda D) prema vrijednostima serumskih albumina (prema kategorijama). Okomite crtice na krivulji označavaju bolesnike cenzurirane za navedeni ishod. Ispod krivulje naveden je broj bolesnika izloženih riziku navedenog ishoda.

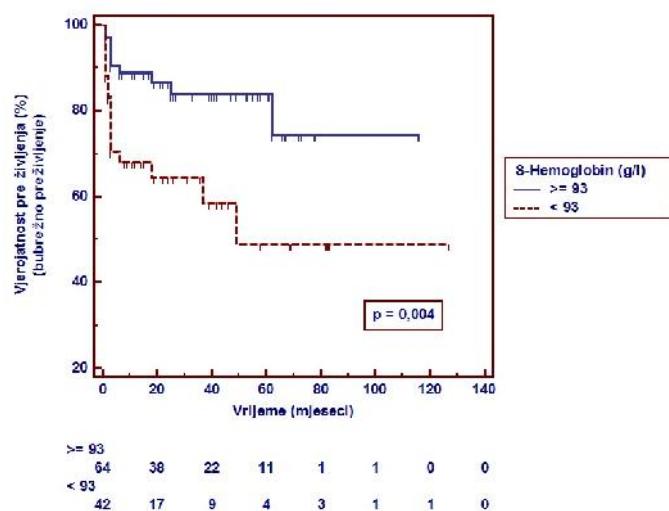
Na slići 47. prikazane su krivulje preživljjenja bolesnika (bez ishoda D) prema vrijednostima serumskih albumina podijeljenih u kategorije. Bolesnici sa albuminima < 30 g/l imali su značajno lošije preživljjenje i od onih sa albuminima 30-40 g/l i od onih s albuminima > 40 g/l ($p=0,021$).



Slika 48. Krivulje preživljavanja bolesnika (bez ishoda D) prema postojanju ATO u bioptatu bubrega. Okomite crtice na krivulji označavaju bolesnike cenzurirane za navedeni ishod. Ispod krivulje naveden je broj bolesnika izloženih riziku navedenog ishoda.

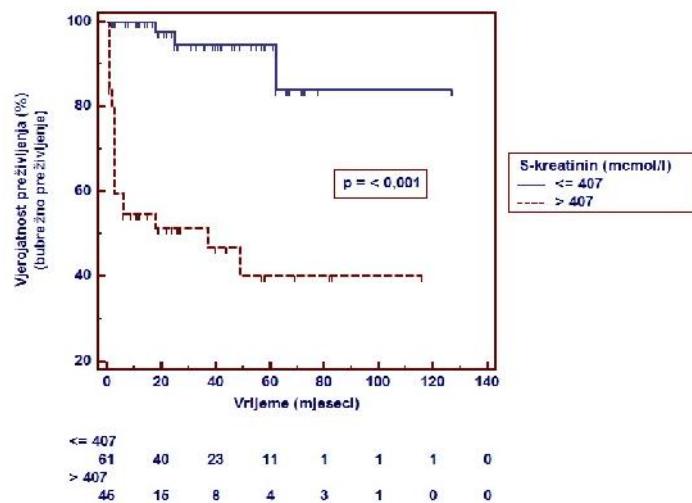
Na slici 48. prikazane su krivulje preživljavanja bolesnika (bez ishoda D) prema postojanju ATO. Bolesnici s ATO u bioptatu bubrega imali su znatno lošije preživljavanje u odnosu na one bez ATO ($p=0,021$).

III) Preživljenje bolesnika bez ishoda ESRD



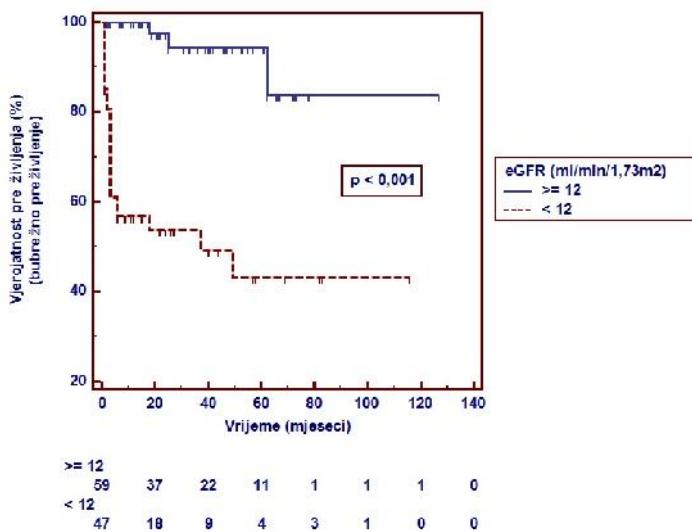
Slika 49. Krivulje bubrežnog preživljivanja (bez ishoda ESRD) prema vrijednostima hemoglobina. Okomite crticice na krivulji označavaju bolesnike cenzurirane za navedeni ishod. Ispod krivulje naveden je broj bolesnika izloženih riziku navedenog ishoda.

Na slici 49. prikazane su krivulje bubrežnog preživljivanja (bez ishoda ESRD) prema vrijednostima hemoglobina. Bolesnici s hemoglobinom $< 93\text{g/l}$ imali su značajno lošije preživljivanje za ovaj ishod ($p=0,004$).



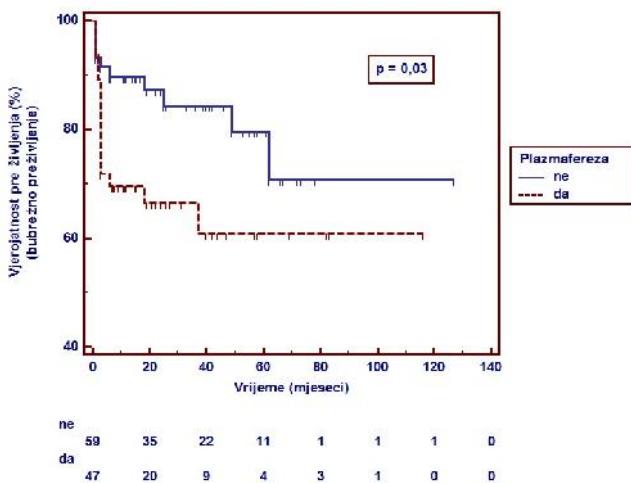
Slika 50. Krivulje bubrežnog preživljivanja (bez ishoda ESRD) prema vrijednostima serumskog kreatinina. Okomite crticice na krivulji označavaju bolesnike cenzurirane za navedeni ishod. Ispod krivulje naveden je broj bolesnika izloženih riziku navedenog ishoda.

Na slici 50. prikazane su krivulje bubrežnog preživljivanja (bez ishoda ESRD) prema vrijednostima serumskog kreatinina. O ekivanici bolesnici s kreatininom $> 407\text{umol/l}$ imali su značajno lošije preživljivanje za ovaj ishod. ($p<0,001$).



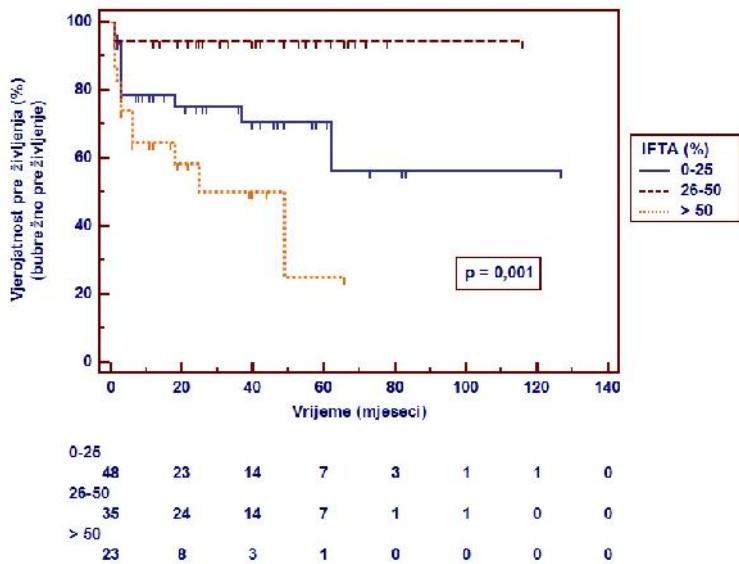
Slika 51. Krivulje bubrežnog preživljivanja (bez ishoda ESRD) prema vrijednostima eGFR. Okomite crticice na krivulji označavaju bolesnike cenzurirane za navedeni ishod. Ispod krivulje naveden je broj bolesnika izloženih riziku navedenog ishoda.

Na slici 51. prikazane su krivulje bubrežnog (bez ishoda ESRD) prema vrijednosti eGFR. U skladu sa krivuljom bubrežnog preživljivanja prema vrijednosti kreatinina, otkrivano, bolesnici sa eGFR < 12ml/min/1,73m² imali su značajno lošije preživljivanje za ovaj ishod ($p<0,001$).



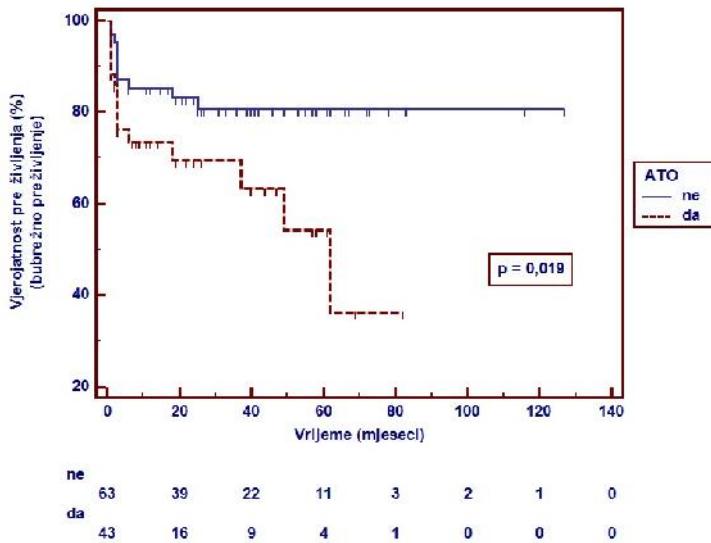
Slika 52. Krivulje bubrežnog preživljivanja (bez ishoda ESRD) prema potrebi za lije enjem plazmaferezom. Okomite crticice na krivulji označavaju bolesnike cenzurirane za navedeni ishod. Ispod krivulje naveden je broj bolesnika izloženih riziku navedenog ishoda.

Na slici 52. prikazane su krivulje bubrežnog (bez ishoda ESRD) prema potrebi za lije enjem plazmaferezom. Bolesnici lije eni plazmaferezom imali su značajno lošije preživljivanje za ovaj ishod u odnosu na one koji nisu zahtijevali lije enje terapijskim izmjenama plazme ($p=0,03$).



Slika 53. Krivulje bubrežnog preživljenja (bez ishoda ESRD) prema postotku IFTAe u bioptatu bubrega. Okomite crtice na krivulji označavaju bolesnike cenzurirane za navedeni ishod. Ispod krivulje naveden je broj bolesnika izloženih riziku navedenog ishoda.

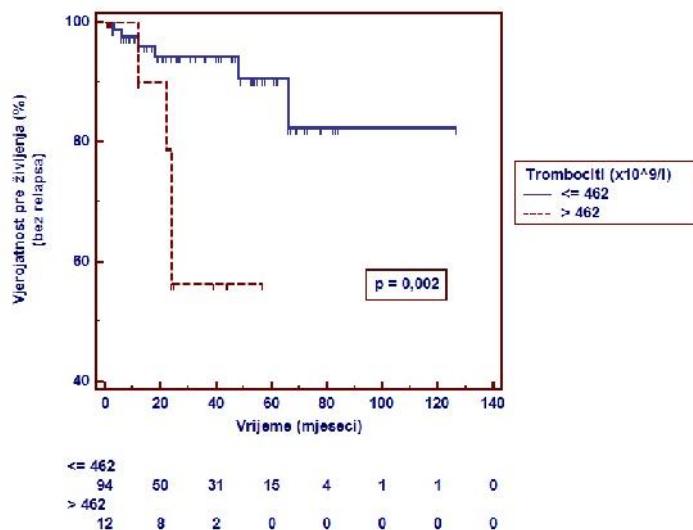
Na slici 53. prikazane su krivulje bubrežnog preživljenja (bez ishoda ESRD) prema postotku IFTAe. Bolesnici s IFTAom većim od 50% imali su znatno lošije preživljivanje u odnosu na one s IFTAom 25-50% i manje od 25% za ovaj ishod ($p=0,001$).



Slika 54. Krivulje bubrežnog preživljenja (bez ishoda ESRD) prema postojanju ATO u bioptatu bubrega. Okomite crtice na krivulji označavaju bolesnike cenzurirane za navedeni ishod. Ispod krivulje naveden je broj bolesnika izloženih riziku navedenog ishoda.

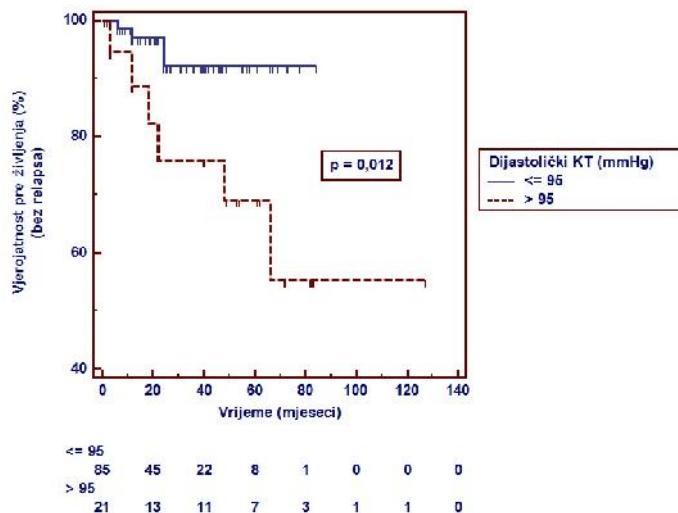
Na slici 54. prikazane su krivulje bubrežnog preživljenja (bez ishoda ESRD) prema postojanju ATO. Bolesnici s ATO u bioptatu bubrega imali su znatno lošije preživljivanje za ovaj ishod ($p=0,019$).

IV) Preživljjenje bolesnika bez ishoda relaps



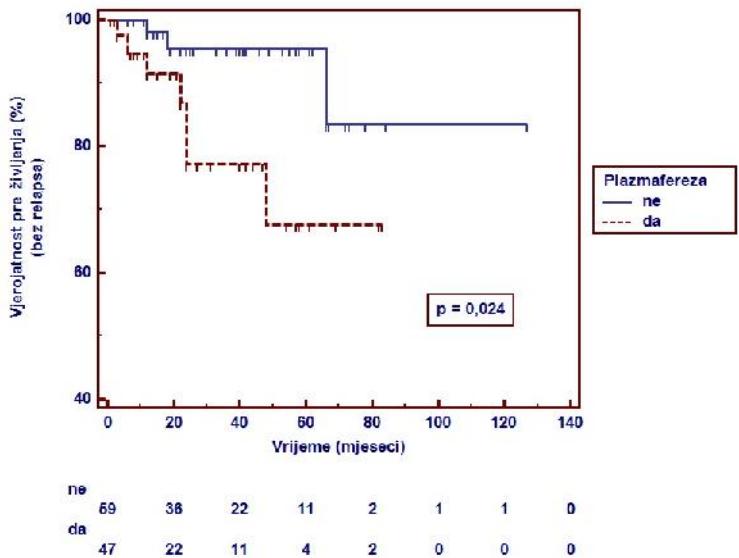
Slika 55. Krivulje preživljjenja bez relapsa (bez ishoda relaps) prema broju trombocita. Okomite crtice na krivulji označavaju bolesnike cenzurirane za navedeni ishod. Ispod krivulje naveden je broj bolesnika izloženih riziku navedenog ishoda.

Na slici 55. prikazane su krivulje preživljjenja bez relapsa (bez ishoda relaps) prema broju trombocita. Bolesnici s brojem trombocita >462 imali su znatno veću stopu relapsa ($p=0,002$).



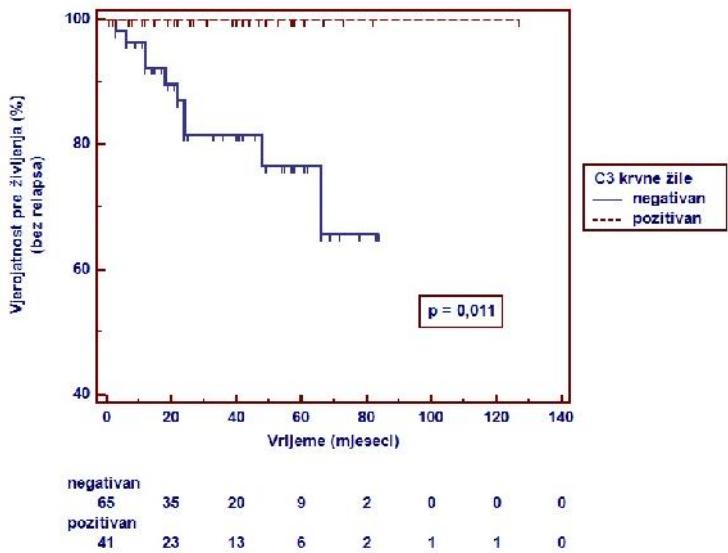
Slika 56. Krivulje preživljjenja bez relapsa (bez ishoda relaps) prema vrijednostima dijastoličkog krvnog tlaka. Okomite crtice na krivulji označavaju bolesnike cenzurirane za navedeni ishod. Ispod krivulje naveden je broj bolesnika izloženih riziku navedenog ishoda.

Na slici 56. prikazane su krivulje preživljjenja bez relapsa (bez ishoda relaps) prema vrijednostima dijastoličkog krvnog tlaka. Bolesnici s dijastoličkim krvnim tlakom > 95 mmHg imali su znatno lošije preživljjenje bez ovog ishoda ($p=0,012$).



Slika 57. Krivulje preživljivanja bez relapsa (bez ishoda relaps) prema potrebi za lije enjem plazmaferezom. Okomite crticice na krivulji označavaju bolesnike cenzurirane za navedeni ishod. Ispod krivulje naveden je broj bolesnika izloženih riziku navedenog ishoda.

Na slici 57. prikazane su krivulje preživljivanja bez relapsa (bez ishoda relaps) prema potrebi za lije enjem plazmaferezom. Bolesnici lije eni plazmaferezom imali su značajno lošije preživljivanje bez ovog ishoda ($p=0,024$).



Slika 58. Krivulje preživljivanja bez relapsa (bez ishoda relaps) prema pozitivitetu C3 u krvnim žilama u bioptatu bubrega. Okomite crticice na krivulji označavaju bolesnike cenzurirane za navedeni ishod. Ispod krivulje naveden je broj bolesnika izloženih riziku navedenog ishoda.

Na slici 58. prikazane su krivulje preživljivanja bez relapsa (bez ishoda relaps) pozitivitetu C3 u krvnim žilama u bioptatu bubrega. Bolesnici s negativnim C3 u krvnim žilama u bioptatu bubrega imali su značajno veću stopu relapsa ($p=0,011$).

III) Analiza preživljjenja Coxovim regresijskim modelom proporcionalnih rizika (hazarda)

a) Cox regresijska analiza za ishod ESRDD

U tablici 35. prikazane su značajne prediktorske varijable za ishod ESRDD. U multivarijabilnoj analizi kao nezavisni nepovoljni prediktori ovog ishoda na eni su smanjena koncentracija hemoglobina u krvi (HR = 0,969, 95% interval pouzdanosti =0,943-0,996; p = 0,022), povišeni broj leukocita u krvi (HR = 1,070, 95% interval pouzdanosti =1,004-1,140; p = 0,038), negativan C3 u krvnim žilama (HR = 2,885, 95% interval pouzdanosti =1,206-6,903; p = 0,017) i stupanj IFTA-e 2 prema stupnju 0 (HR = 2,964, 95% interval pouzdanosti =1,223-7,182; p = 0,016).

Tablica 35. Prediktori za ishod ESRDD prema rezultatima Coxova modela proporcionalnih rizika (hazarda)

Prediktor	Univariatna analiza		Multivarijabilna analiza	
	HR (95% CI)	p	HR (95% CI)	p
Dob (po godini)	1,028 (1,001-1,056)	0,044		
Spol (muški prema ženskome)	1,010 (0,522-1,952)	0,977		
Serumski kreatinin (po 1 µmol/l)	1,001 (1,000-1,002)	0,005		
CRP (po 1 mg/l)	1,006 (1,001-1,011)	0,016		
Hemoglobin (po 1g/l)	0,969 (0,949-0,990)	0,004	0,969 (0,943-0,996)	0,022
Leukociti (po 1x10 ⁹ /l)	1,071 (1,015-1,130)	0,012	1,070 (1,004-1,140)	0,038
albumin u serumu (po 1g/l)	0,932 (0,874-0,994)	0,031		
plazmafereza (+ prema -)	1,853 (0,956-3,592)	0,068		
akutna hemodializa (+ prema -)	3,613 (1,844-7,079)	<0,001		
% normalnih glomerula	0,979 (0,962-0,996)	0,017		
C3 žile (- prema +)	2,239 (1,020-4,913)	0,045	2,885 (1,206-6,903)	0,017
stupanj IFTE	0	ref.		
	1	0,524 (0,215-1,277)	0,155	0,914 (0,356-2,343)
	2	1,949 (0,933-4,068)	0,076	2,964 (1,223-7,182)
ATO (+ prema -)	2,522 (1,295-4,911)	0,070		

b) Cox regresijska analiza za ishod D

U tablici 36. prikazane su značajne prediktorske varijable za smrtni ishod. U multivarijabilnoj analizi kao nezavisni nepovoljni prediktori ovog ishoda na eni su dob (HR = 1,059, 95% interval pouzdanosti =1,001-1,120; p = 0,046), smanjena koncentracija hemoglobina u krvi (HR = 0,952, 95% interval pouzdanosti =0,908-0,998; p = 0,040) i BVAS (HR = 1,093, 95% interval pouzdanosti =1,030-1,159; p = 0,003).

Tablica 36. Prediktori za ishod D prema rezultatima Coxova modela proporcionalnih rizika (hazarda)

Prediktor	Univarijatna analiza		Multivarijabilna analiza	
	HR (95% CI)	p	HR (95% CI)	p
Dob (po godini)	1,071 (1,022-1,124)	0,004	1,059 (1,001-1,120)	0,046
Spol (muški)	0,785 (0,325-1,895)	0,390		
Serumski kreatinin (po 1 µmol/l)	1,001 (1,000-1,002)	0,082		
CRP (po 1 mg/l)	1,008 (1,002-1,014)	0,006		
Hemoglobin (po 1g/l)	0,951 (0,919-0,983)	0,003	0,952 (0,908-0,998)	0,040
albumin u serumu (po 1g/l)	0,898 (0,822-0,982)	0,018		
BVAS	1,060 (1,015-1,107)	0,009	1,093 (1,030-1,159)	0,003
akutna hemodializa (+ prema -)	2,254 (0,956-5,311)	0,063		
ATO (+ prema -)	2,659 (1,100-6,426)	0,030		
C3 žile (+ prema -)	4,218 (1,615-11,016)	0,003		

c) Cox regresijska analiza za ishod ESRD

U tablici 37. prikazani su značajne prediktorske varijable za ishod ESRD. U multivarijabilnoj analizi kao nezavisni nepovoljni prediktori ovog ishoda na eni su potreba za akutnom hemodijalizom (HR = 4,674, 95% interval pouzdanosti =1,996-10,946; p = < 0,001), i stupanj IFTA-e 2 prema stupnju 0 (HR = 2,652, 95% interval pouzdanosti =1,157-6,081; p = 0,021).

Tablica 37. Prediktori za ishod ESRD prema rezultatima Coxova modela proporcionalnih rizika (hazarda)

Prediktor	Univarijatna analiza		Multivarijabilna analiza	
	HR (95% CI)	p	HR (95% CI)	p
Dob (po godini)	1,014 (0,986-1,042)	0,330		
Spol (muški prema ženskome)	1,437 (0,663-3,112)	0,358		
Serumski kreatinin (po 1 µmol/l)	1,002 (1,001-1,003)	0,002		
CRP (po 1 mg/l)	1,005 (0,999-1,011)	0,077		
Hemoglobin (po 1g/l)	0,970 (0,946-0,995)	0,017		
Plazmafereza (+ prema -)	2,309 (1,042-5,114)	0,039		
akutna hemodijaliza (+ prema -)	5,064 (2,197-11,677)	<0,001	4,674 (1,996-10,946)	<0,001
% normalnih glomerula	0,980 (0,961-1,000)	0,053		
stupanj IFTE	0	ref.		ref.
	1	0,187 (0,042-0,831)	0,028	0,260 (0,058-1,175)
	2	2,009 (0,896-4,502)	0,090	2,652 (1,157-6,081)
ATO (+ prema -)	2,421 (1,107-5,295)	0,027		

d) Cox regresijska analiza za ishod relaps

U tablici 38. prikazane su značajne prediktorske varijable za ishod RELAPS. U multivarijabilnoj analizi kao nezavisni nepovoljni prediktori ovog ishoda na eni su niža dob (HR = 0,924, 95% interval pouzdanosti = 0,870-0,981; p = 0,010), niži serumski kreatinin (HR = 0,996, 95% interval pouzdanosti = 0,992-1,000; p = 0,033), viši dijastolički krvni tlak (HR = 1,110, 95% interval pouzdanosti = 1,033-1,194; p = 0,004) i potreba za akutnom hemodijalizom (HR = 59,545, 95% interval pouzdanosti = 3,467-1022,665; p = 0,005).

Tablica 38. Prediktori za ishod relaps prema rezultatima Coxova modela proporcionalnih rizika (hazarda)

Prediktor	Univariatna analiza		Multivarijabilna analiza	
	HR (95% CI)	p	HR (95% CI)	p
Dob (po godini)	0,986 (0,952-1,021)	0,421	0,924 (0,870-0,981)	0,010
Spol (muški)	1,326 (0,382-4,604)	0,657		
Serumski kreatinin (po 1 µmol/l)	1,001 (1,000-1,003)	0,098	0,996 (0,992-1,000)	0,033
CRP (po 1 mg/l)	1,008 (0,999-1,018)	0,086		
trombociti (po 1x10 ⁹ /l)	1,005 (1,000-1,009)	0,044		
Dijastolički krvni tlak (po mmHg)	1,046 (1,001-1,093)	0,043	1,110 (1,033-1,194)	0,004
% normalnih glomerula	0,962 (0,925-1,001)	0,056		
akutna hemodijaliza (+ prema -)	5,585 (1,442-21,629)	0,013	59,545 (3,467-1022,665)	0,005
plazmafereza (+ prema -)	4,207 (1,082-16,353)	0,038		

6. RASPRAVA

U istraživanoj kohorti bolesnika prosje na dob iznosila je 61 godinu, što je u skladu sa sli nim kohortama (49,74,84-87), iako je u nekim istraživanjima prosje na dob bila manja (83,88-90). Ve ina bolesnika bile su žene (55,6%) što je u skladu s nekim istraživanjima (84,85,90,91) dok je pak u drugima bilo više muškaraca (74,86,87,90,92,93).

Klini ki je najve i broj bolesnika imao MPA (61,1%) što je dijelom o ekivano s obzirom na distribuciju klini kih fenotipova vaskulitisa vezanih uz ANCA protutijela (AAV) (9) iako su rezultati epidemioloških karakteristika bolesnika iz DCVAS studije (94) ukazali na gotovo podjednaku incidenciju MPA i GPA u južnoj Europi i u bjela koj populaciji Sjeverne Amerike. U usporedbi s ovim istraživanjem sli nu dominantnu prevalenciju MPA imale su primjerice Španjolska kohorta Marca i suradnika (84) iz Barcelone, a jednako iznena uju e bila je i dominacija MPA u kohortama iz Finske (95) ili pak Ujedinjenog Kraljevstva Velike Britanije (49) i USA (74), dok je GPA bio dominantan u kohorti europskog dijela Turske (92), eške (90) i sjeverozapadne Francuske (93).

Median BVAS-a iznosio je 17 što je bilo sli no ostalim studijama (83,85,93,95).

Zanimljiv parameter je vrijeme od po etka simptoma AAV do postavljanja dijagnoze. U ovoj studiji prosje no vrijeme do dijagnoze iznosilo je 3 mjeseca (interkvartilni raspon 2 do 6 mjeseci), što bi se moglo interpretirati kao pozitivan pokazatelj eš eg pravovremenog postavljanja sumnje na sistemne vaskulitise u pojedinih bolesnika.

Sli ne je rezultate pokazala Stangou (84) i Corodova Sanchez (91), dok je Solans Laque (83) u svojem istraživanju prikazala razliku u vremenima u rasponu od 3 do

ak 12 mjeseci ovisno dijelom i o vode oj simptomatologiji, a zanimljivo je da se u velikom broju studija ovaj parameter ne navodi (74,84,85,86,90,93,95). To ukazuje da je vrijeme od po etka simptoma do postavljanja dijagnoze bitan parameter koji, što je kra i, ukazuje na ve u svijest o AAV, a ujedno omogu ava pravovremenu dijagnostiku obradu i po etak lije enja. S druge strane što je to vrijeme duže, to je ve a mogu nost nepovratnog ošte enja organa upalnim procesom (9).

Serološki je ve ina bolesnika imala MPO-ANCA fenotip što je u skladu s ranijim podacima o geografskom distribucijom bolesti u Europi (9), iako je recentna studija o epidemiološkim podacima iz DCVAS studije Pearce FA i suradnika ukazala na mogu e i podjednaku distribuciju MPO- i PR3-ANCA u južnoj Europi, ali i bjela koj populaciji u Sjevernoj Americi (74).

U sli nim studijama, primjerice onoj Marca i suradnika iz Barcelone (84) i Andreianu iz Rumunske (85) serološki je dominirao MPO, ali uvezši u obzir geografsku distribuciju iznena uju e je ve i broj bolesnika sa PR3-ANCA u kohortama iz Gr ke (88) i juga Španjolske (83). Tako er, u suprotnosti s dosadašnjim poimanjem distribucije pojedinih seroloških fenotipova, u studijama iz Finske (95), Ujedinjenog Kraljevstva Velike Britanije (49) i Sjedinjenih Ameri kih Država (74) bilo je više MPO+ ANCA bolesnika.

U ovoj studiji izdvaja se i postotak ANCA negativnih bolesnika koji iznosi 29,6%. Postotak ANCA negativnih bolesnika varijabilan je u ve ini istraživanja i varira u rasponu od 10% (91) pa i do 30% (77). Rezultati su bili donekle neujedna eni u ostalim istraživanjima (96-100).

Nedavno objavljeni detaljni rezultati analize podataka iz velike me unarodne DCVAS studije (74) ukazuju na u estalost ANCA negativnih AAV bolesnika u Sjevernoj

Europi od 14,2%, u Južnoj Europi 22,2%, u bjela koj populaciji u Sjevernoj Americi 25,3%, sve do Kine s 33,3%. Ovi su rezultati zanimljivi jer potvrđuju podatke brojnih ranijih studija (77) koji su nerijetko dovezeni u pitanje uzevši u obzir visoke postotke ANCA - negativnih bolesnika.

Važno je ovdje posebno istaknuti kvalitetno dijagnosticiranje ANCA - negativnih AAV bolesnika s bubrežnim zahvatom pri čemu najveću važnost, vjerojatno, ima elektronska mikroskopija bioptata bubrega.

Većina bolesnika se prema bubrežnom sindromu prezentirala slikom BPNS-a i ANSA, što je u skladu sa većinom dosadašnjih, prethodno navedenih studija. No zanimljivi su bolesnici koji su se prezentirali slikom APH i KNS, a koje bi se moglo smatrati tzv. sporim progresorima bolesti. Ovaj noviji pojam opisuje bolesnike s indolentnim tijekom bolesti i to uglavnom na razini pojedinačnih prikaza slučajeva (101,102). Navedeno bi podrazumijevalo da je aktivnost bolesti u bubregu bila zanemarivo mala te nije ugrozila ekskrecijsku funkciju bubrega u kratkom vremenskom periodu.

Prosječne vrijednosti serumskog kreatinina iznosile su $316,5 \text{ } \mu\text{mol/l}$ s prosječnom eGFR $14,8 \text{ ml/min}/1,73\text{m}^2$. Slike ne vrijednosti parametara bubrežne funkcije imali su bolesnici iz studija Marca i suradnika (SCr $352 \text{ } \mu\text{mol/l}$), Wester i suradnika (SCr $341 \text{ } \mu\text{mol/l}$), dok su primjerice bolesnici iz studija Andreiane i suradnika (SCr $503 \text{ } \mu\text{mol/l}$) Stangou i suradnika ($583 \text{ } \mu\text{mol/l}$) imali lošije parametre bubrežne funkcije (84,85,88,89). U većem broju studija prosječne vrijednosti SCr su se kretale u rasponu do najviše $300 \text{ } \mu\text{mol/l}$ (86,87,90,95), dok je prosječna proteinurija iznosila $1,7 \text{ g}$ u 24 satnom urinu, što je u skladu i s većinom dosadašnjih studija (84-95).

Prema patohistološkoj podjeli po Berden i suradnicima (25), većina bolesnika u ovoj studiji imala je dominantno razred s polumjesecima (39,8%), te miješoviti razred (31,5%), uz značajno manji postotak (11,1%) onih sa sklerotom nim ili pak fokalnim razredom (17,6%) što je pokazatelj aktivnosti bubrežne bolesti, ali i samim time posredno ranog ili pravovremenog dijagnosticiranja bubrežne bolesti. U sличnim studijama postoji razlikvit spektar prevalencije pojedinih patohistoloških razreda, pa tako primjerice rezultate slijede ne našima imaju Andreiana i suradnici, Naidu i suradnici, Kristensen i suradnici, Nohr i suradnici te Tanna i suradnici (85,103-106). Miješoviti razred prevladavao je u kohortama Sanchez Cordove i suradnika, Ellisa i suradnika, Quintane i suradnika (91,86,107). Fokalni je razred dominirao u radovima Salmele i suradnika, Togashia i suradnika, Musoa i suradnika te Iwakiria i suradnika (95,108-110). Zanimljivo je da je jedino kohorta Sanchez Cordove (91) imala visok postotak sklerot u nogu razreda (43,6%), dok su sve ostale navedene studije imale manje od 20% sklerot u nogu razreda. Tako er je zanimljivo kako su ona istraživanja iji su rezultati bili sukladni ovoj studiji iznosili argumente za nedostatnost postojeće patohistološke klasifikacije (103,104,105,106).

Od ukupnog broja bolesnika u ovom istraživanju, u njih 43,5% korištena je plazmafereza u induksijskom liječenju dok je 33,3% liječeno dijaliznim metodama. U sличnim studijama postotak bolesnika liječenih plazmaferezom bio je prosječno manji i to u rasponu 20-30% (91,93), a u nekim je postotak bio i manji (84,95,111). Navedeno može biti odraz razlika u indikacijama za potrebu liječenja plazmaferezama (36,37,112), ili pak u razlici u težini kliničke slike u trenutku postavljanja dijagnoze (9). Naime, prema važećim preporukama iz KDIGO smjernica iz 2012 (112) plazmafereza se preporučuje u bolesnika s vrijednostima SCr >500 µmol/l ili sa znacima krvarenja u plućnom parenhimu. Navedeni rezultati se dobrij

dijelom temelje na rezultatima MEPEX studije (36) koja je, me utim uklju ivala bolesnike s po etno lošijom bubrežnom funkcijom. Rad de Luna i suradnika iz Francuske skupine za vaskulitise (37) pokazao je me utim korist lije enja plazamferezoma i za znatno niže vrijednosti SCr, emu je i autor ovog rada sklon. Postotak bolesnika lije enih dijализnim metodama u sli nim studijama Rihove i suradnika (32,8%), Stangou i suradnika (36%) ili Marca i suradnika (29%) bio je sukladan podacima u ovom radu. (84,88,90) Broj bolesnika lije enih dijализnim metodama bio je zna ajno ve i u radovima Harisa i suradnika (53%) i Sanchez Cordova i suradnika (48%) (91,113).

Me u klini kim fenotipovima uklju enim u analizu, na ene su razlike u pojedinim klini kim varijablama kako je detaljno prikazano u tablici 8. Postojala je tendencija za razliku u dobi, pri emu se bolesnici sa RLV bili mla i od onih sa MPA i GPA ($p=0,058$). Iako nije bilo statisti ke razlike u spolu ukupno gledaju i bolesnici s GPA i RLV su eš e bile žene po emu se naša kohorta razlikuje od drugih, primjerice Marca i suradnika, Deshayesa i suradnika, Rhee i suradnika, Salmele i suradnika i Rihove i suradnika (74,84,93,95). Rezultati ovog istraživanja sli ni su onima Sanchez Cordove i suradnika, Andreiana i suradnika te Wester i suradnika (85,89,91). Zahva enost pojedinih organskih sustava (kako je prikazano u tablici 8) u skladu je s osnovnim klini kim karakteristikama pojedinih oblika vaskulitisa (9). MPA i GPA su se dominantno prezentirali slikom RPGN-a te su imali prosje no više vrijednosti SCr u odnosu na RLV. RLV se prezentirao slikom RPGN-a, ali i NS. Bolesnici s RLV su imali prosje no niže vrijednosti SCr, što je u nesrazmjeru sa ranijim studijama u kojima su bolesnici sa RLV imali lošiju bubrežnu funkciju (49,69,90) dok je Weidner sa suradnicima, pak, opisao u svom radu RLV kao vaskulitis benignog tijeka i dobrog ishoda (60). Težina bolesti, izražena zbrojem

BVAS o ekivano je već u bolesnika sa MPA i GPA ukupno kao i pojedinačno u odnosu na bolesnike s RLV zbog same kliničke naravi RLV-a. Median BVAS je u skladu sa dosadašnjim sljedećim studijama (83-95). Vrijedi spomenuti kako su bolesnici s MPA već imali pluće promjene dokazane MSCT-om pluće a. Valja istaknuti posebnu vrijednost MSCT-a pluće a visoke rezolucije u dijagnostici pluće ne bolesti u bolesnika sa AAV jer su nerijetko radiomorfološke promjene širokog spektra i bez znajuće simptomatologije, kao što je u svom recentnom radu prikazao Mohammad sa suradnicima.(114)

Promatrajući laboratorijske varijable u pojedinim kliničkim fenotipovima, otkrivano je da u MPA su MPO-ANCA pozitivni, dok su GPS PR3-pozitivni. RLV su, međutim, u znajuće većini u odnosu na druge kliničke fenotipove ANCA - negativni, što se podudara s dijelom literaturnih podataka (91) ali ne sa svima, pa su tako u studiji Bootha i suradnika te Rhee i suradnika bolesnici s RLV većinom MPO - pozitivni (49,74). Uz to je i 18,2% MPA bolesnika ANCA - negativno što je u skladu s dosadašnjim istraživanjima (49,84,91). Takođe, otkrivano je CRP znajuće većina u MPA i GPA u odnosu na RLV kao odraz sistemne upale (9,85). Slijedeće podatke pokazali su Marco sa suradnicima i Pamuk sa suradnicima (84,92). Ono što valja istaknuti je i stupanj anemije tj. razina hemoglobina koja je znajuće niža u MPA i GPA u odnosu na RLV dok je, iako nema znajuće ajnosti, razina hemoglobina nešto niža u GPA u odnosu na MPA. Iako se vrijednosti hemoglobina iznose u brojnim studijama kao dio kliničke prezentacije AAV (84,85,90,91,95) najveće su se ne komentiraju posebno u tekstu nego su samo navedene u tablicama.

Patohistološki su bolesnici s GPA imali dominantno razred s polumjesecima, bolesnici s MPA su imali podjednako zastupljen razred s polumjesecima i miješoviti razred iako je nešto već broj bio s polumjesecima dok je znajuće većina bolesnika

s RLV imala miješoviti razred. U dosadašnjim istraživanjima nalaz se različiti podaci, od onih sličnih ovoj studiji (84) do primjerice onih Salmele i suradnika (95) u kojoj su bolesnici s MPA imali dominantno sklerotni razred uz podjednako zastupljene fokalni i miješoviti razred. Može se pretpostaviti kako je, s obzirom na ograničenost bolesti na bubreg i manje izraženu simptomatologiju, veća šansa neprimjetne progresije bubrežnog oštećenja u bolesnika sa RLV (101,102). Bolesnici s RLV imali su već u tendenciju k razlici u postotku IFTAe u odnosu na one s MPA i GPA opet zbog ranije navedenih razloga.

U liječenju je znatna razlika na tenu u korištenju plazmafereze, koja se koristila u otprilike polovici broja MPA bolesnika, dok je veći postotak bolesnika sa GPA liječen plazmaferezama u odnosu na tenu RLV koji nisu liječeni plazmaferezama, što proizlazi iz još uvijek važećih indikacija za liječenje plazmaferezom te dilemama o korisnosti tj. u inklinaciju plazmafereze na pojedine ishode (36,37,115).

Skupina bolesnika liječena hemodializom bila je mlađa, iako je znatnost granična ($p=0,055$) što je vjerojatno odraz toga da su teži oblici bubrežne bolesti bili prisutni u mlađih bolesnika. Dijalizirani bolesnici imali su znatno više i zahvata anđeljeg dišnog sustava, ali i kraljevskog vrijeme do dijagnoze što je vjerojatno posljedica ranijeg kliničkog manifestiranja bolesti u ovoj skupini prvenstveno zbog znakova bubrežnog oštećenja (9).

Dijalizirani bolesnici su više bili MPO-ANCA pozitivni, dok su naspram toga nedijalizirani bolesnici više imali pozitivan nalaz PR3-ANCA. Podaci u sличnim studijama su varijabilni (83-96).

U nefrološkim parametrima, dijalizirani bolesnici su se ostekivano u većini slučajeva klinički prezentirali brzoprogresivnim nefriti kom sindromom, s posljedično znatnoj

ve im vrijednostima serumskog kreatinina i nižom eGFR-om kako je opisano i u drugim studijama (84,85,90).

Prema patohistološkim karakteristikama dijalizirani bolesnici su donekle o ekivano imali zna ajno manji postotka normalnih glomerula, što je u skladu s rezultatima sli nih istraživanja (84,85,91), odnosno zna ajno ve i postotak celularnih i fibrocelularnih glomerula kao odraz aktivnosti i težine bubrežnog ošte enja. Zanimljivo je da nije bilo zna ajne razlike izme u dijaliziranih i nedijaliziranih bolesnika u postotku IFTAe ukupno i po stupnjevima. Tako er je zanimljivo da su dijalizirani bolesnici imali zna ajno izraženije akutno tubularno ošte enje, što je parametar koji se zasad ne koristi u klasifikaciji ili kao prognostički imbenik, iako se u nekim radovima (70) upravo taj segment razmatrao. Važnost ATO-a i IFTA-e naveden je i u radu Berti-ja i suradnika (116), kao i Kronbichlera i suradnika (117), što je pokrenulo raspravu o eventualnom pridruživanju svojevrsnog indeksa kroniciteta klasifikaciji po Berden.

Recentna klasifikacija Berden i suradnika olakšala je podjelu AAV prema patohistološkim fenotipovima (25). U odnosu na kliničke fenotipove, kako je ranije spomenuto, zna ajno je najviše bolesnika s MPA i GPA imalo razred s polumjesecima, dok je većina bolesnika s RLV imala miješoviti razred (49,74,91). Zanimljiv je odnos pojedinih patohistoloških tipova u odnosu na vrijeme do postavljanja dijagnoze. Medijan vremena do postavljanja dijagnoze je bio zna ajno kra i za razred s polumjesecima u odnosu na miješoviti razred, ali i u odnosu na skleroti ni razred. O ekivano je da razred s polumjesecima ima kraće vrijeme do dijagnoze jer velik postotak celularnih polumjeseca ukazuje na akutno aktivnu bolest s vrlo teškim ošte enjem bubrežne funkcije (84,85,90,91). Zanimljivo je da skleroti ni

razred ima dulje vrijeme do dijagnoze. Za otkivati bi bilo da razred s dominiranjem fibroznih promjena u parenhimu bubrega podrazumijeva ili uznapredovalu kronične bubrežne bolesti ili jako aktivnu bolest s gubitkom nefrona. Takvi bolesnici mogu se morati dodatno istraživati u kontekstu postojanja indolentnih oblika bolesti ili makar klinički neizražene bubrežne bolesti u sklopu AAV (101,102). Također je postojala tendencija da razred s polumjesecima ima veću zahvalu enost donjeg dišnog sustava ($p=0,06$) što je za otkivati jer je većina bolesnika s GPA i MPA imala upravo ovaj patohistološki razred.

Zanimljivo je kako su bolesnici s razredom s polumjesecima imali najviše odlaganja C3 u glomerulima što je opet moguće znati kao pokazatelj patogenetskog mehanizma AAV, tj. intenziteta aktivacije alternativnog puta komplementa.(118) Postavlja se pitanje je li aktivacija alternativnog puta komplementa odlična svih AAV ili se isti selektivno aktivira u pojedinih bolesnika. Znajućnost pronalaska imunih depozita na elektronskoj mikroskopiji postojala je samo za miješoviti razred. Takvi se depoziti mogu povremeno naći u bolesnika s AAV kako je u svojoj studiji pokazao Haas (119), no klinička implikacija ovakovog nalaza nije jasna.

Ukupno preživljenje bolesnika za kombinirani ishod ESRDD iznosilo je nakon 1 godine 75,4%, a 58,6% nakon 5 godina. Ukupno preživljenje bolesnika iznosilo je nakon 1 godine 83,9%, a nakon 5 godina 74,7% što je u skladu sa rezultatima sličnih studija (61,74,84,91,95), dok su rezultati ukupnog preživljivanja bolesnika bolji od nekih sličnih studija napose nakon 5 godina (58,85,90,120,121). Ukupno bubrežno preživljenje iznosilo je 80,6% nakon 1 godine i 71% nakon 5 godina što je slično sa rezultatima Saleme i suradnika (95) i Sanchez Cordove i suradnika (91). Slični podaci o bubrežnom preživljenju nakon jedne godine objavljeni su u nekoliko drugih

studija (74,84,85). Bubrežno preživljenje bolesnika nakon 5 godina u ovoj studiji značajno je bolje od onih u više sličnih studija (74,84,85,90,121,122). Ukupno preživljenje bez relapsa nakon 1 godine iznosilo je u ovoj studiji 95,3%, a 85% nakon 5 godina, što je izuzetno dobar rezultat u odnosu na većinu drugih studija (74,90,95), izuzev studije Marca i suradnika koji su postigli slične rezultate (84). Zanimljivo je i spomenuti analizu Pagnoux-a i suradnika (123) u kojoj su analizirane razlike između bolesnika u opažajnim kohortama i onih regrutiranih u kliničkim ispitivanjima. Iznijeti su podaci za petogodišnje ukupno preživljenje bolesnika iz opažajnih kohorti koje je iznosilo 96,8% u odnosu na one iz randomiziranih kliničkih ispitivanja koje je iznosilo 83,1%. Slično tome, preživljenje bez relapse iznosilo je za bolesnike iz opažajnih kohorti 39,1%, a 47% za one iz randomiziranih kliničkih ispitivanja.

Za ishod ESRDD u ukupnom pravilju nije bilo znatanosti za pojedine kliničke fenotipove, iako je u prvoj godini i u prvih pet godina za ovaj ishod razvidna tendencija boljeg preživljenje bolesnika sa GPA u odnosu na one sa MPA i RLV. Tako da, nije bilo znatanosti za ovaj ishod u serološkim fenotipovima ili patohistološkim razredima.

U ovoj studiji su znatanosti prediktorni imbenici u univarijantnoj analizi bili dob, SCr, CRP, hemoglobin, broj leukocita u serumu, albumin u serumu, potreba za akutnom hemodializom, postotak normalnih glomerula u biptatu bubrega, pozitivno bojanje C3 u krvnim žilama biptata bubrega, IFTA>50%.

Coxovom regresijskom analizom za ishod ESRDD u multivarijantnoj analizi (Tablica 35) kao nezavisni nepovoljni prediktori ovog ishoda na eni su smanjena koncentracija hemoglobina, broj leukocita, pozitivno bojanje C3 u krvnim žilama biptata bubrega te IFTA>50%.

Pretraživanjem baza podataka, rijetke su studije koje su koristile ovaj kombinirani klinički ishod. Isti je se ona Rhee i suradnika (74) koja je u univarijantnoj analizi našla dob i SCr kao prediktivne imbenike za ovaj ishod, no u multivarijantnoj analizi jedino je SCr ostao značajan prediktivni imbenik.

Anemija tj. koncentracija hemoglobina se takođe navodi u studijama (84,85,95,91). Kawamura i suradnici (124) su pokazali da je anemija značajna komplikacija AAV, Kim i suradnici (82) pokazali su među odnos RDW eritrocita s kliničkim karakteristikama i težinom bolesti u bolesnika sa GPA, no nije nađena studija koja bi analizirala hemoglobin kao prediktor ishoda u AAV. Leukocitoza je značajna vjerojatno kao odraz upalnog procesa, makar se niti ona ne spominje u drugim studijama kao imbenik ishoda. Pozitivan nalaz C3 u žilama biopsata bubrega ukazuje na aktivaciju alternativnog puta komplementa (118) i odlaganje istog pokazano je u nekoliko studija (125-127), no za sada se taj parametar nije razmatrao kao prediktivni imbenik ishoda. Stupanj IFTA-e je pokazan kao značajan prediktivni imbenik u malom broju studija (86) i to prvenstveno za razvoj ESRD-a zbog čega je i nađena značajnost za kombinirani ishod.

Za ishod preživljjenja bolesnika nije bilo značajne razlike u odnosu na kliničke i serološke fenotipove kao i u odnosu na patohistološke razrede što je u skladu sa rezultatima sličnih studija (49,84,87,91,93) iako je u studiji Salmele i suradnika (95) MPA bio negativni prediktivni faktor za ovaj ishod, a u radu Solans Laque i suradnika (83) pozitivan nalaz MPO-ANCA bio je negativni prediktor za ovaj ishod.

U univarijantnoj analizi za ovaj ishod značajnim su se pokazali dob, CRP, hemoglobin serumski albumin, BVAS, ATO i pozitivno bojanje C3 u žilama biopsata bubrega.

Za smrtni ishod u multivariantnoj analizi značajima su se pokazali dob, vrijednosti hemoglobina te BVAS bodovni zbroj.

Brojne su studije u kojima su analizirani imbenici ishoda preživljenja bolesnika s AAV (83-96), no nije se da ne postoje imbenici koji bi bili identični u svim studijama, a pogotovo ne u multivariantnoj analizi. Sukladno rezultatima ove studije, dob je kao negativan prediktor mortaliteta način u više studija, od kojih su neke observacijske kohorte (49,83,92,91,95,121), neke meta analize (51), a neke su analize podataka iz randomiziranih kliničkih ispitivanja (35,36,52-54).

Međutim, i među studijama u kojima je dob bio značajni prediktivni imbenik mortaliteta postoje razlike. U radu Salmele i suradnika (95) dob >58 godina je značaj prediktivni imbenik, u istraživanju Whatmougha i suradnika je to dob>75 godina (121), kao i u analizi EUVAS-ovih studija (56). U studiji Bootha i suradnika (49) prijelomna vrijednost za dob bila je 60 godina dok se u drugima ne navodi odredenja dob (83,91,92). Prednost ove studije je što je u multivariantnoj analizi izračunat omjer rizika (hazard ratio-HR) za svaku godinu pređenju od trenutka postavljanja dijagnoze bolesti.

Kako je već navedeno i u raspravi za kombinirani ESRDD ishod, vrijednosti hemoglobina nisu zasebno istraživane kao prediktivni imbenik ishoda. U većini studija anemija je prisutna i obično su vrijednosti hemoglobina <100 g/l (84,85,95,91), a pokazano je i da je anemija značajna komplikacija AAV (124). Ako i u bolesnika s težim oblicima bolesti nije način anemija kao značaj prediktor ishoda (128). Stoga je ova studija, koliko je poznato, prva u kojoj je u multivariantnoj analizi koncentracija hemoglobina bila značajna prediktivni imbenik mortaliteta.

Bodovni sustav procjene težine bolesti (BVAS) nije se u ranijim studijama pokazao kao značajni prediktor mortaliteta (56,61,128). Slično podacima u ovom istraživanju, u studiji Andreiana i suradnika (85) BVAS je takođe bio značajni prediktivni imbenik mortaliteta, no vjerojatno to dijelom proizlazi iz težine bolesti tj. pojedinih sastavnica zbroja BVAS.

Za ishod postizanja ESRD bolesnika nije bilo znatne razlike u odnosu na kliničke i serološke fenotipove kao i u odnosu na patohistološke razrede što je u skladu s rezultatima sličnih studija (49,57,58,59,63,68-70,74,85,89,90). Posebno ovdje valja istaknuti velike razlike u opservacijskim i validacijskim studijama za patohistološke razrede bubrežnog oštećenja u AAV. (25) Naime prema izvornom radu Berden i suradnika pojedini patohistološki razredi predviđaju težinu oštećenja bubrežne funkcije tijekom prednjaka. (25) Dio validacijskih studija potvrdio je ovaj zaključak (77,86), dio je studija pokazao korist samo za prvu godinu prednjaka kao primjerice ona Ellisa i suradnika (107) ili Iwakiria i suradnika (110). U ovoj studiji nije nađena korelacija patohistoloških razreda s ishodom ESRD što je u skladu s rezultatima sličnih studija (85,91,106,108,109). Navedene studije ukazale su na potrebu nadopunjavanja ove klasifikacije dodatnim parametrima (106,109,129,130). Moguće objašnjenje bi moglo biti i učinkovitost EUVAS-ova kohorta bolesnika prvenstveno sastavljena od ispitanika iz više kliničkih ispitivanja (35,36,52-54) te postoji određena pristranost (*bias*) u odabiru bolesnika stoga je opravdanje prikloniti se analizama opservacijskih, ali i validacijskih istraživanja.

Za ishod ESRD-a u univarijantnoj analizi znatni negativni prediktori bili su SCr, hemoglobin, lijećenje plazmaferezom, potreba za lijećenjem akutnom hemodializom u trenutku postavljanja dijagnoze, postotak IFTAe i akutno tubularno oštećenje.

U multivariantnoj analizi zna ajni negativni prediktori ostali su potreba za lije enjem akutnom hemodijalizom i IFTA >50%. Lije enje akutnom hemodijalizom u trenutku dijagnoze bio je zna ajan prediktor za ESRD i u drugim sli nim studijama (84,85,91) dok se u drugim studijama više navodi ili parameter serumskog kreatinina u trenutku dijagnoze (49,74,89) ili pak eGFR (86,95) koja se izra unava iz vrijednosti serumskog kreatinina, no niti u tim studijama prijelomne vrijednosti za razinu serumskog kreatinina ili eGFR nisu ujedna ene. IFTA-u kao prognosti ki imbenik za ishod ESRD-a dokazali su u svojim studijama i Quintana i suradnici na uzorku od 136 bolesnika (86), Stangou i suradnici (88) kao i drugi autori (57,58,63,68-70), no potrebno je naglasiti kako se i u nekim validacijskim studijama Berdenine patohistološke klasifikacije IFTA pokazala kao zna ajan prognosti ki imbenik kao npr. u studiji Tanna i suradnika (106) na uzorku od 104 pacijenta te Forda i suradnika na uzorku od 120 bolesnika (130).

Za ishod postizanja relapsa nije bilo zna ajne razlike u odnosu na klini ke i serološke fenotipove kao i u odnosu na patohistološke razrede, što je u skladu s rezultatima sli nih studija (49,74,87,89). U nekim studijama na ena je ve a stopa relapsa u bolesnika s PR3-ANCA (29,33,83,84,91) ili pak samo za klini ki fenotip GPA (93,95) neovisno o tome radi li se o PR3-pozitivnom ili MPO-pozitivnom GPA.

U univariantnoj analizi zna ajni negativni imbenici za ishod relapse bili su dob, muški spol, serumski kreatinin, CRP, broj trombocita, dijastoli ki krvni tlak, postotak normalnih glomerula u bioptatu bubrega, potreba za lije enjem akutnom hemodijalizom u trenutku postavljanja dijagnoze te lije enje plazmaferezom.

U multivarijantnoj analizi kao zna ajni negativni imbenici za ishod relapsa bili su dob, serumski kreatinin, dijastoli ki kvni tlak te potreba za lije enje akutnom dijalizom u trenutku postavljanja dijagnoze.

Za napomenuti je kako je veliki broj studija, randomiziranih klini kih ispitivanja pojedinih terapijskih modaliteta, operacijskih kohorti, populacijskih studija pokušao dati odgovor o prediktivnim imbenicima za relaps AAV, no rezultati su vrlo heterogeni kao i prou avane populacije (28,29,33,83,84,91,131,132,133).

Dob je kao prediktivni imbenik relapsa u skladu s recentnim istraživanjima Dessimignia i suradnika (28) te Kolndingsnes i suradnika (132). Serumski kreatinin je u dijelu studija eš e prikazan kao pozitivan prediktivni imbenik relapsa (133,134), no u radu Desellingnia i suradnika (28) se kao negativan prediktivni imbenik navodi eGFR <30 ml/min/1,73m² što je, ako se uzme u obzir da se eGFR ra una iz koncentracije SCr, u skladu s rezultatima ovog istraživanja. Dijastoli ki arterijski tlak je u ovoj studiji zna ajan prediktor relapse što može biti samo statisti ka slu ajnost, Može se, me utim, iznijeti argument kako je dijastoli ki tlak odraz oše enja bubrega i kardiovaskularnog sustava, a što je zna ajan prediktor relapsa u više studija (9,28,132).

Potrebno je istaknuti i nekoliko parametara koji su bili zna ajni prediktori za više ishoda u univarijantnoj analizi, a koji nisu zadržali zna ajnost u multivarijantnoj analizi, ali su bitni s obzirom na rezultate sli nih istraživanja.

Zanimljivo je da je ATO u univarijantnoj analizi za ESRDD, D i ESRD pokazao zna ajnost ili jaku tendenciju zna ajnosti kao negativni prediktivni imbenik, što je u skladu sa radovima više studija (70,106,130), a pogotovo ako se kombinira s IFTA-om (116) što e vjerojatno biti predmetom dodatnih istraživanja (117).

Treba istaknuti i vrijednost serumskih albumina koji su u univarijantnoj analizi bili značajni negativni prediktor i za kombinirani ishod (ESRDD) i za smrtni ishod. Hipoalbuminemija je sastavni dio kliničke slike AAV ako je suditi po kliničkim podacima velikog broja studija (49,83,84,85,87,90,91,95). Recentna studija Xu PC i suradnika na uzorku od 117 bolesnika (135) pokazala je da su bolesnici s hipoalbuminemijom imali veću u incidenciju infekcija, veću u incidenciju ESRD i veću ukupnu smrtnost tijekom liječenja u odnosu na bolesnike sa normalnim ili tek blago sniženim albuminima u serumu. Utjecaj vrijednosti serumskih albumina u procjeni težine bolesti morat će se dodatno istražiti kako bi se eventualno mogao uključiti u alate za procjenu težine bolesti.

Mogući nedostatci ovog istraživanja proizlaze iz retrospektivne naravi istraživanja te učinkovitosti da je usporedba među skupinama bila slabija za detektiranje nekih razlika među skupinama, prvenstveno zbog razlike u broju bolesnika i broju ishoda.

Prednosti ovog istraživanja su dugotrajno praćenje bolesnika, korištenje jasnih kliničkih ishoda, kao što su kombinirani ishod preživljivanja bolesnika i bubreg (ESRDD), multivarijantna analiza podataka kao i detaljni klinički, laboratorijski i napose patohistološki podaci (uključujući i nalaz elektronske mikroskopije u svih bolesnika). Dodatna prednost ovog istraživanja je učinkovitica da je velika većina bolesnika liječena uniformno, kako u fazi indukcije liječenja, tako i u terapiji održavanja.

Važnost ovoga istraživanja proizlazi iz učinkovitice da se, koliko je poznato iz dostupne literature, radi o prvoj relativno velikoj kohorti AAV bolesnika u području jugoistočne Europe, kao i učinkovitici da se radi o vrlo homogenoj populaciji. Kako ne postoji mnogo studija, a pogotovo ne s ovako velikim brojem bolesnika u jugoistočnoj Europi i

budu i da ne postoje referentni podaci usporedba se može u initi jedino sa istraživanjima iz ostatka Europe pri emu je nerijetko rije o nehomogenim populacijama. Ako se u obzir uzmu otkrija GWAS i WGET skupina o genetskim predispozicijama pojedinih bolesnika, možda i u tome leži uzrok tolikih razlika. Primjerice naša kohorta pokazuje većih sličnosti s drugim mediteranskim kohortama, napose s onima iz Španjolske.

7. ZAKLJU CI

Ovim istraživanjem potvrđena hipoteza i dokazano da su pojedini klinički, laboratorijski i patohistološki varijable parametri imbenici za kliničke ishode i to za kombinirani ESRDD ishod, kao i za pojedine ne ishode (ESRD, smrtnost, relaps).

Kao nezavisni negativni prediktivni imbenici za ishod ESRDD dokazani su smanjena koncentracija hemoglobina, broj leukocita u krvi, depoziti C3 komponentne komplementa u stijenkama krvnih žila bubrega te visok stupanj IFTA-e (>50%).

Kao nezavisni negativni prediktivni imbenici smrtnog ishoda dokazani su dob bolesnika, smanjenu koncentraciju hemoglobina te vrijednost zbroja BVAS. Dodatna je prednost ovoga istraživanja izračunom mjera rizika za smrtni ishod za svaku godinu starenja pacijenta od trenutka postavljanja dijagnoze bolesti.

Pokazano je da su potreba za liječenjem hemodializom u vremenu postavljanja dijagnoze i IFTA nezavisni negativni prediktivni imbenici za ishod postizanja terminalne faze kronične bubrežne bolesti.

Nadalje su u ovoj istraživanoj populaciji kao nezavisni negativni prediktivni imbenici za relaps bolesti pokazani dob, koncentracija serumskog kreatinina, vrijednost dijastoličkog krvnog tlaka te potreba za liječenjem hemodializom u vremenu postavljanja dijagnoze bolesti.

Za istaknuti je i parametar vremena od početka simptoma pripisivima AAV do postavljanja dijagnoze bolesti. U ovom je istraživanju prosjekno vrijeme do dijagnoze iznosilo 3 mjeseca (interkvartilni raspon 2 do 6 mjeseci) što je ne samo usporedivo s drugim istraživanjima nego je u većem broju slučajeva ono kraće, nego u sличnim evropskim istraživanjima. Navedeni pokazatelj ukazuje bolje

prepoznavanje i ranije postavljanje klini ke sumnje na razvoj AAV, a ujedno omogu ava pravovremenu dijagnostiku obradu i po etak lije enja.

U ovom istraživanju izdvojena je i specifi na skupina ANCA - negativnih bolesnika.

Prednost podataka u ovom radu proizlazi iz kvalitetnog dijagnosticiranja ANCA - negativnih AAV bolesnika s bubrežnim zahva anjem pri emu najve u važnost, vjerojatno, ima podatak da se svaki bioptat bubrega analizira i elektronskom mikroskopijom, a što nije slu aj u ve ini europskih zemalja. Valja promisliti o eventualnom izdvajanju ove skupine bolesnika kao zasebnog klini kog entiteta.

Analizirano je ukupno preživljenje bolesnika, preživljenje bez postizanja terminalne faze kroni ne bubrežne bolesti i preživljenje bez relapsa. Jednogodišnje ukupno preživljenje i preživljenje bez postizanja ESRD je sli no kao u ostalim europskim istraživanjima, no petogodišnje preživljenje je zna ajno bolje u odnosu na brojne istraživane skupine u Europi, a posebno se isti e visok postotak preživljenja bez relapsa, kako jednogodišnje tako i petogodišnje. U usporedbi sa ve inom europskih skupina, bolesnici u ovom istraživanju imali su zna ajno manju stopu relapsa.

Ovo je istraživanje me u rijetkima ili me u prvima dokazalo da koncentracija hemoglobina nije samo dio klini ke slike AAV i da je neovisno o bubrežnom ošte enju nezavisni prediktivni imbenik za klini ke ishode u bolesnika s AAV.

Rezultati ovog istraživanja ukazali su na manjkavost do sada korištene histopatološke klasifikacije bubrežnih promjena u AAV. Pokazano je da je visok stupanj IFTA-e iznad 50% nezavisni negativni prediktivni imbenik za klini ke ishode ESRDD i ESRD te da je uz to i akutno tubularno ošte enje u univarijantnoj analizi zna ajan prediktivni imbenik za ishode ESRDD, smrtni ishod i ESRD. Navedeni

rezultati ukazuju na potrebu modificiranja histopatološke klasifikacije uvažavaju i pokazatelje kroni nog ošte enja bubrežnog tkiva.

Treba istaknuti i zna ajno snižene vrijednosti serumskih albumina kao negativni prediktivni imbenik za kombinirani ishod ESRDD i smrtni ishod. Ovaj rezultat važan je i zbog malog broja studija koje su analizirale u inak vrijednosti serumskih albumina na klini ke ishode. Ovaj parametara e se morati dodatno istraživati kako bi se ovaj nalaz dodatno potvrdio.

Dijagnosticiranje i lije enje bolesnika s ANCA – vaskulitisima s bubrežnim zahva anjem zahtijevno je i izazovno i valja ga u initi u što kra em vremenu kako bi se izbjegao zna ajni mortalitet i morbiditet bolesnika. Rezultatima ovog istraživanja potvrdili smo hipotezu, ali i pokazali važnost sveobuhvatnog i detaljnog klini kog multidisciplinarnog pristupa bolesnicima, detaljne laboratorijske obrade te korelaciye klini kih i laboratorijskih parametara s patohistološkim nalazima.

8. SAŽETAK

Klju ne rije i: ANCA, vaskulitis, ishod

Uvod: ANCA - vaskulitisi s bubrežnim zahva anjem heterogena su skupina bolesti. Odre eni klini ki, laboratorijski i patohistološki parametri u bolesnika s ANCA - vaskulitisima odre uju težinu i prognozu tijeka i ishoda bolesti.

Ispitanici i metode: U istraživanje su uklju eni bolesnici ($n=108$) kojima je u periodu od sije nja 2003 godine do prosinca 2016. godine biopsijom bubrega postavljena dijagnoza pauci-imunog glomerulonefritisa. Svi bolesnici zadovoljavali su klasifikacijske kriterije za ANCA - vaskulitis konzensus konferencije iz Chapell Hill-a. Pra enje bolesnika trajalo je smrtnog ishoda, gubitka u pra enju ili do prosinca 2018 godine uz minimalno vrijeme pra enja od godinu dana. Prikupljeni su klini ki, laboratorijski i patohistološki parametri na temelju kojih su bolesnici podijeljeni u klini ke, serološke i patohistološke fenotipove. Odre ivani su prediktivni imbenici za ishode: kombinirana smrtnost bolesnika ili progresija u terminalnu fazu kroni ne bubrežne bolesti (ESRDD), potom smrtnost bolesnika, progresija u terminalnu fazu kroni ne bubrežne bolesti (ESRD) i imbenici relapse.

Rezultati: Coxovom regresijskom analizom za ishod ESRDD u multivariatnoj analizi kao nezavisni nepovoljni prediktori ovog ishoda na eni su smanjena koncentracija hemoglobina, broj leukocita, pozitivan C3 u krvnim žilama bioptata bubrega te IFTA $>50\%$. Za smrtni ishod u multivariatnoj analizi zna ajnima su se pokazali dob, vrijednosti hemoglobina te BVAS bodovni zbroj. U multivariatnoj analizi zna ajni negativni prediktori ostali su potreba za lije enjem akutnom hemodializom i IFTA $>50\%$. U multivariatnoj analizi kao zna ajni negativni imbenici za ishod relapsa bili su dob, serumski kreatinin, dijastoli ki kvni tlak te potreba za lije enje akutnom dijalizom u trenutku postavljanja dijagnoze. Zanimljivo je da je ATO u univariatnoj analizi pokazao zna ajnost ili jaku tendenciju zna ajnosti kao negativni prediktivni imbnik za sve ishode osim relapsa bolesti.

Zaklju ak: Rezultatima ovog istraživanja potvr ena je hipoteza, ali i pokazana važnost sveobuhvatnog i detaljnog klini kog multidisciplinarnog pristupa

bolesnicima, detaljne laboratorijske obrade te korelacije kliničkih i laboratorijskih parametara s patohistološkim nalazima. Ovo je istraživanje među rijetkima ili među prvima pokazalo da koncentracija hemoglobina nije samo dio kliničke slike AAV i da je neovisno o bubrežnom oštećenju nezavisni prediktivni imbenik za kliničke ishode u bolesnika s AAV. Rezultati ovog istraživanja ukazali su na manjkavost do sada korištene histopatološke klasifikacije bubrežnih promjena u AAV. Nadalje pokazano je da je visok stupanj IFTA-e iznad 50% nezavisni negativni prediktivni imbenik za kliničke ishode ESRDD i ESRD te da je uz to i akutno tubularno oštećenje u univariantnoj analizi značajan prediktivni imbenik za ishode ESRDD, smrtni ishod i ESRD. Navedeni rezultati ukazuju na potrebu modificiranja histopatološke klasifikacije uvažavajući i pokazatelje kroničnog oštećenja bubrežnog tkiva.

9. SUMMARY

Prognostic factors in antineutrophyllic cytoplasmatic antibodies associated vasculitis with kidney involvement

Matija Crnogorac, 2020.

Key words: ANCA, vasculitis, outcomes

Introduction: ANCA associated vasculitis with renal involvement are heterogeneous diseases. Some clinical, laboratory and pathohistological parameters determine severity as well as prognosis and outcomes of the disease.

Patients and methods: This study included 108 patients diagnosed with pauci-immune glomerulonephritis between 2003 and 2016. All the patients met the Chapel Hill consensus conference criteria for ANCA associated vasculitis. Patient follow up was minimum one year, until death or loss in follow up or until December 2018. Patients were categorized in clinical, serological and histopathological phenotypes based on gathered clinical, laboratory and pathohistological data. We determined predictors for combined ESRD and mortality outcome (ESRDD) as well as individual, mortality, ESRD and relapse rates.

Results: Using Cox regression analysis we found lower hemoglobin levels, leukocyte number, C3 staining in blood vessels and IFTA >50% to be independent negative predictors for ESRDD. We found age, hemoglobin levels and BVAS score to be significant negative predictors for death. Significant negative predictors for ESRD in multivariate analysis were a need for renal replacement therapy and IFTA >50%. Negative predictors of relapse were age, serum creatinine levels, diastolic blood pressure and a need for renal replacement therapy. Interestingly ATO was shown to be or had a strong tendency to be a significant negative predictor in univariate analysis for all the outcome except for relapse.

Conclusion: The results of this research proved our hypothesis and showed the importance of detailed multidisciplinary approach to AAV patients, detailed laboratory work-up and correlations of laboratory and clinical findings with pathohistological findings. This study was among few or even the first to show hemoglobin

concentrations to be not only clinical aspect of AAV but also the independent predictor of outcomes. Results of our study also pointed out to the need to modify current histopathological classification of AAV associated renal damage to include IFTA since we have shown IFTA >50% to be an independent negative predictor for ESRDD, ESRD. We have also shown that the acute tubular damage is significant negative predictor for all the outcomes except for the relapse, in univariate analysis.

10. POPIS LITERATURE

1. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, Basu N, Cid MC, Ferrario F, i sur. 2012 revised international chapel hill consensus conference nomenclature of vasculitides. *Arthritis & Rheumatism*. 2013;65(1):1-1.
2. Klinger H. Grenzformen der periarteritis nodosa. *Frankfurt Z Path*. 1931;29:455-80.
3. Wegener F. Über eine eigenartige rhinogene Guranulomatose mit besonderer beteiligung des Arteriensystems under der Nieren. *Beitr Pathol Anat*. 1939;102:36-68.
4. Zeek PM, Smith CC, Weeter JC. Studies on periarteritis nodosa: III. The differentiation between the vascular lesions of periarteritis nodosa and of hypersensitivity. *The American journal of pathology*. 1948;24(4):889.
5. Churg J, Strauss L. Allergic granulomatosis, allergic angiitis, and periarteritis nodosa. *The American journal of pathology*. 1951;27(2):277.
6. Fraser JRE, Cunningham AL, Muller HK, Sinclair RA, Standish HG. Glomerulonephritis in the acute phase of Ross River virus disease (epidemic polyarthritis). *Clin Nephrol* 1988;29:149-52
7. Falk RJ, Terrell RS, Charles LA, Jennette JC. Anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies induce neutrophils to degranulate and produce oxygen radicals in vitro. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1990;87(11):4115-9.
8. Xiao H, Heeringa P, Hu P, Liu Z, Zhao M, Aratani Y, i sur. Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies specific for myeloperoxidase cause glomerulonephritis and vasculitis in mice. *J Clin Invest* 2002; 110: 955-63.
9. Johnson, Feehally, Floege, Comprehensive clinical nephrology, 5th edition, Elsevier Saunders
10. Van Rossum AP, Huitema MG, Stegeman CA, , Bijl M, de Leeuw K, Van Leeuwen MA, i sur. Standardised assessment of membrane proteinase 3

expression. Analysis in ANCA-associated vasculitis and controls. *Ann Rheum Dis* 2007;66:1350-5.

11. Jennette JC, Nachman PH. ANCA glomerulonephritis and vasculitis. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2017;12(10):1680-91.
12. Xiao, H., Schreiber, A., Heeringa, P., Falk, RJ, Jennette JC. Alternative complement pathway in the pathogenesis of disease mediated by anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies. *Am J Pathol*. 2007;170:52–64
13. Jayne DR, Bruchfeld AN, Harper L, Schaier M, Venning MC, Hamilton P, i sur. Randomized trial of C5a receptor inhibitor avacopan in ANCA-associated vasculitis. *J Am Soc Nephrol* 2017;28(9):2756-67.
14. Couser WG, Johnson RJ. What is myeloperoxidase doing in ANCA-associated glomerulonephritis? *Kidney Int*. 2015;8:938–40
15. Roth AJ, Ooi JD, Hess JJ, van Timmeren MM, Berg EA, Poulton CE, i sur. Epitope specificity determines pathogenicity and detectability in ANCA-associated vasculitis. *J Clin Invest*. 2013;23:1773–83
16. Little MA, Al-Ani B, Ren S, Al-Nuaimi H, Leite Jr M, Alperset CE, i sur. Anti-Proteinase 3 Anti-Neutrophil Cytoplasm Autoantibodies Recapitulate Systemic Vasculitis in Mice with a Humanized Immune System. *PLoS One* 2012;7:1–11
17. Watts RA et al. Classification, epidemiology and clinical subgrouping of antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA) -associated vasculitis. *Nephrol Dial Transpl* 2015;30:i14–i22
18. Watts RA, Mooney J, Skinner J, Scott DGI, Macgregor AJ. The contrasting epidemiology of granulomatosis with polyangiitis (Wegener's) and microscopic polyangiitis. *Rheumatology (Oxford)* 2012;51:926–31.
19. Ntatsaki E, Watts RA, Scott DGI. Epidemiology of ANCA-associated vasculitis. *Rheum Dis Clin North Am* 2010;36:447–61.
20. Papiha SS, Murty GE, Ad'Hia A, Mains BT, Venning M. Association of Wegener's granulomatosis with HLA antigens and other genetic markers. *Ann Rheum Dis* 1992;51:246–8.

21. Lyons PA, Rayner TF, Trivedi S, Holle JU, Watts RA, Jayne DR, i sur. Genetically distinct subsets within ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2012;367(3):214-23.
22. Xie G, Roshandel D, Sherva R, Monach PA, Lu EY, Kung T, i sur. Association of granulomatosis with polyangiitis (Wegener's) with HLA-DPB1* 04 and SEMA6A gene variants: evidence from genome-wide analysis. *Arthritis Rheum* 2013;65(9):2457-68.
23. Gomez-Puerta JA, Gedmintas L, Costenbader KH. The association between silica exposure and development of ANCA-associated vasculitis: Systematic review and meta-analysis. *Autoimmun Rev* 2013;12:1129–35.
24. Willeke P et al. Farm Exposure as a Differential Risk Factor in ANCA-Associated Vasculitis. *PLoS One* 2015;10:e0137196
25. Berden AE, Ferrario F, Hagen EC, Jayne DR, Jennette JC, Joh K, i sur. Histopathologic classification of ANCA-associated glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 2010;21(10):1628-36.
26. Kemna MJ, Damoiseaux J, Austen J, Winkens B, Peters J, van Paassen P, Tervaert JW. ANCA as a predictor of relapse: useful in patients with renal involvement but not in patients with nonrenal disease. *J Am Soc Nephrol* 2015;26(3):537-42.
27. Walsh M, Flossmann O, Berden A, Westman K, Höglund P, Stegeman C, i sur. Risk factors for relapse of antineutrophil cytoplasmic antibody–associated vasculitis. *Arthritis Rheum* 2012;64(2):542-8.
28. Pierrot-Deseilligny Despujol C, Pouchot J, Pagnoux C, Coste J, Guillemin L. Predictors at diagnosis of a first Wegener's granulomatosis relapse after obtaining complete remission. *Rheumatology* 2010;49:2181–90.
29. Pagnoux C, Hogan SL, Chin H, Jennette JC, Falk RJ, Guillemin L, Nachman PH. Predictors of treatment resistance and relapse in antineutrophil cytoplasmic antibody–associated small-vessel vasculitis: comparison of two independent cohorts. *Arthritis Rheum* 2008;58(9):2908-18.

30. Jayne DR, Gaskin G, Pusey CD, Lockwood CM. ANCA and predicting relapse in systemic vasculitis. *QJM: An Int J Med* 1995;88(2):127-33.
31. Kyndt X, Reumaux D, Bridoux F, Tribout B, Bataille P, Hachulla E, i sur. Serial measurements of antineutrophil cytoplasmic autoantibodies in patients with systemic vasculitis. *Am J Med* 1999;106(5):527-33.
32. Russell KA, Fass DN, Specks U. Antineutrophil cytoplasmic antibodies reacting with the pro form of proteinase 3 and disease activity in patients with Wegener's granulomatosis and microscopic polyangiitis. *Arthritis Rheum* 2001;44(2):463-8.
33. Boomsma MM, Stegeman CA, Van Der Leij MJ, Oost W, Hermans J, Kallenberg CG, i sur. Prediction of relapses in Wegener's granulomatosis by measurement of antineutrophil cytoplasmic antibody levels: a prospective study. *Arthritis Rheum* 2000;43(9):2025-33.
34. Mukhtyar C, Lee R, Brown D, Carruthers D, Dasgupta B, Dubey S, i sur. Modification and validation of the Birmingham Vasculitis Activity Score (version 3). *Ann Rheum Dis* 2009;68(12):1827-32.
35. de Groot K, Harper L, Jayne DR, Suarez LF, Gregorini G, Gross WL, i sur. Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a randomized trial. *Ann Int Med* 2009;150(10):670-80.
36. Jayne DR, Gaskin G, Rasmussen N, Abramowicz D, Ferrario F, Guillevin L, i sur. Randomized trial of plasma exchange or high-dosage methylprednisolone as adjunctive therapy for severe renal vasculitis. *J Am Soc Nephrol* 2007;18(7):2180-8.
37. de Luna G, Chauveau D, Aniort J, Carron PL, Gobert P, Karras A, i sur. Plasma exchanges for the treatment of severe systemic necrotizing vasculitides in clinical daily practice: Data from the French Vasculitis Study Group. *J Autoimmun* 2015;65:49-55.
38. Walsh M, Merkel PA, Jayne D. The Effects of Plasma Exchange and Reduced-Dose Glucocorticoids during Remission-Induction for Treatment of Severe ANCA-Associated Vasculitis [abstract]. *Arthritis Rheumatol*. 2018; 70 (suppl 10).

39. Stone JH, Merkel PA, Spiera R, Seo P, Langford CA, Hoffman GS, i sur. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *New Engl J Med* 2010;363(3):221-32.
40. Jones RB, Cohen Tervaert JW, Hauser T, Luqmani R, Morgan MD, Peh CA, i sur. Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis. *New Engl J Med* 2010;363(3):211-20.
41. Specks U, Merkel PA, Seo P, Spiera R, Langford CA, Hoffman GS, i sur. Efficacy of remission-induction regimens for ANCA-associated vasculitis. *New Engl J Med* 2013;369(5):417-27.
42. Guillevin L, Pagnoux C, Karras A, Khouatra C, Aumaître O, Cohen P, i sur. Rituximab versus azathioprine for maintenance in ANCA-associated vasculitis. *New Engl J Med* 2014;371(19):1771-80.
43. Charles P, Terrier B, Perrodeau É, Cohen P, Faguer S, Huart A, i sur. Comparison of individually tailored versus fixed-schedule rituximab regimen to maintain ANCA-associated vasculitis remission: results of a multicentre, randomised controlled, phase III trial (MAINRITSAN2). *Ann Rheum Dis* 2018;77(8):1143-9.
44. BREVAS clinical trial NCT01663623
45. ABROGATE clinical trial NCT02108860
46. Yates M, Watts RA, Bajema IM, Cid MC, Crestani B, Hauser T, i sur. EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2016;75(9):1583-94.
47. Walton EW. Giant-cell granuloma of the respiratory tract (Wegener's granulomatosis). *British Medical Journal*. 1958;2(5091):265.
48. Little MA, Nightingale P, Verburgh CA, Hauser T, De Groot K, Savage C, i sur. Early mortality in systemic vasculitis: relative contribution of adverse events and active vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2010;69(6):1036-43.
49. Booth AD, Almond MK, Burns A, Ellis P, Gaskin G, Neild GH, i sur. Outcome of ANCA-associated renal vasculitis: a 5-year retrospective study. *Am J Kid Dis* 2003;41(4):776-84.

50. Bourgarit A, Le Toumelin P, Pagnoux C, Cohen P, Mahr A, Le Guern V, i sur. Deaths occurring during the first year after treatment onset for polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis, and Churg-Strauss syndrome: a retrospective analysis of causes and factors predictive of mortality based on 595 patients. *Medicine* 2005;84(5):323-30.
51. Mukhtyar C, Flossmann O, Hellmich B, Bacon P, Cid M, Cohen-Tervaert JW, i sur. Outcomes from studies of antineutrophil cytoplasm antibody associated vasculitis: a systematic review by the European League Against Rheumatism systemic vasculitis task force. *Ann Rheum Dis* 2008;67(7):1004-10.
52. De Groot K, Rasmussen N, Bacon PA, Tervaert JW, Feighery C, Gregorini G, i sur. Randomized trial of cyclophosphamide versus methotrexate for induction of remission in early systemic antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum* 2005;52(8):2461-9.
53. Jayne D, Rasmussen N, Andrassy K, Bacon P. A Randomized Trial of Maintenance Therapy for Vasculitis Associated with Antineutrophil Cytoplasmic Autoantibodies. *N Engl J Med* 2003;349:36-44.
54. Hiemstra TF, Walsh M, Mahr A, Savage CO, De Groot K, i sur. Mycophenolate mofetil vs azathioprine for remission maintenance in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: A randomized controlled trial. *JAMA* 2010;304:2381-8.
55. Holle JU, Gross WL, Latza U, Nölle B, Ambrosch P, Heller M, i sur. Improved outcome in 445 patients with Wegener's granulomatosis in a German vasculitis center over four decades. *Arthritis Rheum* 2011;63(1):257-66.
56. Robson J, Doll H, Suppiah R, Flossmann O, Harper L, Höglund P, i sur. Damage in the anca-associated vasculitides: long-term data from the European vasculitis study group (EUVAS) therapeutic trials. *Ann Rheum Dis* 2015;74(1):177-84.
57. Hoffman GS, Kerr GS, Leavitt RY, Hallahan CW, Lebovics RS, Travis WD, i sur. Wegener granulomatosis: an analysis of 158 patients. *Ann Int Med* 1992;116(6):488-98.

58. Slot MC, Tervaert JW, Franssen CF, Stegeman CA. Renal survival and prognostic factors in patients with PR3-ANCA associated vasculitis with renal involvement. *Kidney Int* 2003;63(2):670-7.
59. Lionaki S, Hogan SL, Jennette CE, Hu Y, Hamra JB, Jennette JC, i sur. The clinical course of ANCA small-vessel vasculitis on chronic dialysis. *Kidney Int* 2009;76:644-51.
60. Weidner S, Geuss S, Hafezi-Rachti S, Wonka A, Rupprecht HD. ANCA-associated vasculitis with renal involvement: an outcome analysis. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19(6):1403-11.
61. Aasarød K, Iversen BM, Hammerstrøm J, Bostad L, Vatten L, Jørstad S. Wegener's granulomatosis: clinical course in 108 patients with renal involvement. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15(5):611-8.
62. Aasarød K, Bostad L, Hammerstrøm J, Jørstad S, Iversen BM. Renal histopathology and clinical course in 94 patients with Wegener's granulomatosis. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16(5):953-60.
63. Hogan SL, Falk RJ, Chin H, Cai J, Jennette CE, Jennette JC, i sur. Predictors of relapse and treatment resistance in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated small-vessel vasculitis. *Ann Int Med* 2005;143(9):621-31.
64. Mekhail TM, Hoffman GS. Longterm outcome of Wegener's granulomatosis in patients with renal disease requiring dialysis. *J Rheum* 2000;27(5):1237-40.
65. Glasscock RJ. Intensive plasma exchange in crescentic glomerulonephritis: help or no help? *Am J Kid Dis* 1992;20(3):270-5.
66. Cole E, Cattran D, Magil A, Greenwood C, Churchill D, Sutton D, i sur. A prospective randomized trial of plasma exchange as additive therapy in idiopathic crescentic glomerulonephritis. *Am J Kid Dis* 1992;20(3):261-9.
67. Nachman PH, Hogan SL, Jennette JC, Falk RJ. Treatment response and relapse in antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated microscopic polyangiitis and glomerulonephritis. *J Am S Nephrol* 1996;7(1):33-9.

68. Hauer HA, Bajema IM, Van Houwelingen HC, Ferrario F, Noël LH, Waldherr R, i sur. Determinants of outcome in ANCA-associated glomerulonephritis: a prospective clinico-histopathological analysis of 96 patients. *Kidney Int* 2002;62(5):1732-42.
69. Neumann I, Kain R, Regele H, Soleiman A, Kandutsch S, Meisl FT. Histological and clinical predictors of early and late renal outcome in ANCA-associated vasculitis. *Nephrol Dial Transplant* 2004;20(1):96-104.
70. Berden AE, Jones RB, Erasmus DD, Walsh M, Noël LH, Ferrario F, i sur. Tubular lesions predict renal outcome in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated glomerulonephritis after rituximab therapy. *J Am Soc Nephrol* 2012;23(2):313-21.
71. Chen M, Yu F, Zhao MH. Relapses in patients with antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated vasculitis: likely to begin with the same organ as initial onset. *J Rheum* 2008;35(3):448-50.
72. Wegener's Granulomatosis Etanercept Trial (WGET) Research Group. Etanercept plus standard therapy for Wegener's granulomatosis. *New Engl J Med* 2005;352:351-61.
73. Reinhold-Keller E, Fink CO, Herlyn K, Gross WL, de Groot K. High rate of renal relapse in 71 patients with Wegener's granulomatosis under maintenance of remission with low-dose methotrexate. *Arthritis Care & Research*. 2002;47(3):326-32.
74. Rhee RL, Hogan SL, Poulton CJ, McGregor JA, Richard Landis J, Falk RJ, i sur. Trends in long-term outcomes among patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis with renal disease. *Arthritis Rheum* 2016;68(7):1711-20.
75. Stegeman CA, Tervaert JW, Sluiter WJ, Manson WL, de Jong PE, Kallenberg CG. Association of chronic nasal carriage of *Staphylococcus aureus* and higher relapse rates in Wegener granulomatosis. *Ann Int Med* 1994;120(1):12-7.
76. Stegeman CA, Tervaert JW, de Jong PE, Kallenberg CG. Trimethoprim-sulfamethoxazole (co-trimoxazole) for the prevention of relapses of Wegener's granulomatosis. Dutch Co-Trimoxazole Wegener Study Group. *N Engl J Med* 1996;335:16-20.

77. Diaz-Crespo F, Villacorta J, Acevedo M, Cavero T, Guerrero C, Díaz EG et al. The predictive value of kidney biopsy in renal vasculitis: a multicenter cohort study. *Human pathology* 2016;52:119-27.
78. Stegeman CA. Predictive value of antineutrophil cytoplasmic antibodies in small vessel vasculitis: is the glass half full or half empty? *J Rheumatol* 2005;32:2075-7.
79. Rasmussen N, Salmela A, Ekstrand A, de Groot K, Gregorini G, Tervaert JC i sur. Changes in proteinase 3 anti-neutrophil cytoplasm autoantibody levels in early systemic granulomatosis with polyangiitis (Wegener's) may reflect treatment rather than disease activity. *Clin Exp Rheumatol*. 2013;31(75):S38-44.
80. Thiel J, Rizzi M, Engesser M, Dufner AK, Troilo A, Lorenzetti R i sur. B cell repopulation kinetics after rituximab treatment in ANCA-associated vasculitides compared to rheumatoid arthritis, and connective tissue diseases: a longitudinal observational study on 120 patients. *Arthritis Res Ter* 2017;19(1):101.
81. Venhoff N, Niessen L, Kreuzaler M, Rolink AG, Hässler F, Rizzi M i sur. Reconstitution of the peripheral B lymphocyte compartment in patients with ANCA-associated vasculitides treated with rituximab for relapsing or refractory disease. *Autoimmunity* 2014;47(6):401-8.
82. Kim HJ, Yoo J, Jung SM, Song JJ, Park YB, Lee SW. Red Blood Cell Distribution Width Can Predict Vasculitis Activity and Poor Prognosis in Granulomatosis with Polyangiitis. *Yonsei medical journal*. 2018;59(2):294-302.
83. Solans-Laqué R, Fraile G, Rodriguez-Carballeira M, Caminal L, Castillo MJ, Martínez-Valle F i sur. Clinical characteristics and outcome of Spanish patients with ANCA-associated vasculitides: Impact of the vasculitis type, ANCA specificity, and treatment on mortality and morbidity. *Medicine* 2017;96(8).
84. Stangou M, Asimaki A, Bamichas G, Christidou F, Zoumbaridis N, Natse T i sur. Factors influencing patient survival and renal function outcome in pulmonary-renal syndrome associated with ANCA (+) vasculitis: a single-center experience. *J Nephrol*. 2005;18(1):35-44.
85. Córdova-Sánchez BM, Mejía-Vilet JM, Morales-Buenrostro LE, Loyola-Rodríguez G, Uribe-Uribe NO, Correa-Rotter R. Clinical presentation and outcome

prediction of clinical, serological, and histopathological classification schemes in ANCA-associated vasculitis with renal involvement. *Clin Rheumatology* 2016;35(7):1805-16.

86. Rihova Z, Jancova E, Merta M, Rysava R, Reiterova J, Zabka J i sur. Long-term outcome of patients with antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated vasculitis with renal involvement. *Kidney Blood Press Res* 2005;28:144–52.
87. Hilhorst M, Wilde B, van Breda Vriesman P, van Paassen P, Cohen Tervaert JW, Limburg Renal Registry. Estimating renal survival using the ANCA-associated GN classification. *J Am Soc Nephrol* 2013;24:1371–75 .
88. Muso E, Endo T, Itabashi M, Kakita H, Iwasaki Y, Tateishi Y i sur. Evaluation of the newly proposed simplified histological classification in Japanese cohorts of myeloperoxidase-antineutrophil cytoplasmic antibody-associated glomerulonephritis in comparison with other Asian and European cohorts. *Clin Exp Nephrol* 2013;17:659–62.
89. Iwakiri T, Fujimoto S, Kitagawa K, Furuichi K, Yamahana J, Matsuura Y i sur. Validation of a newly proposed histopathological classification in Japanese patients with anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated glomerulonephritis. *BMC Nephrol* 2013;14:125–33.
90. Ford S, Polkinghome K, Longano A, Dowling J, Dayan S, Kerr PG i sur. Histopathologic and clinical predictors of kidney outcomes in ANCA-associated vasculitis. *Am J Kidney Dis* 2014;63(2):227–35.
91. Ellis CL, Manno RL, Havill JP, Racusen LC, Geetha D. Validation of the new classification of pauci-immune glomerulonephritis in a United States cohort and its correlation with renal outcome. *BMC Nephrol* 2013;14:210
92. Quintana LF, Pérez NS, De Sousa E, Rodas LM, Griffiths MH, Solé M i sur. ANCA serotype and histopathological classification for the prediction of renal outcome in ANCA-associated glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant* 2014;29:1764–9
93. Marco H, Draibe J, Villacorta J, Quintana LF, Martin N, Garcia-Osuna R i sur. Determinants of renal and patient outcomes in a Spanish cohort of patients with

ANCA-associated vasculitis and renal involvement. Clinical rheumatology. 2018;37(4):1065-74.

94. Franssen CF, Stegeman CA, Kallenberg CG, Gans RO, De Jong PE, Hoornje SJ i sur. Antiproteinase 3-and antimyeloperoxidase-associated vasculitis. Kidney Int 2000;57(6):2195-206.
95. Mohammad AJ, Segelmark M. A population-based study showing better renal prognosis for proteinase 3 antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated nephritis versus myeloperoxidase ANCA-associated nephritis. J Rheumatol 2014;41(7): 1366–73.
96. Franssen C, Gans R, Kallenberg C, Hageluken C, Hoornje S. Disease spectrum of patients with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies of defined specificity: distinct differences between patients with anti-proteinase3 and anti-myeloperoxidase autoantibodies. J Intern Med 1998;244(3):209–16.
97. Pamuk ÖN, Dönmez S, Calayır GB, Pamuk GE. The epidemiology of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis in northwestern Turkey. Clin Rheumatol 2016;35(8):2063-71.
98. Flossmann O, Berden A, de Groot K, Hagen C, Harper L, Heijl C i sur. Long-term patient survival in ANCA associated vasculitis. Ann Rheum Dis. 2011;70(3):488–94.
99. Andreiana I, Stancu S, Avram A, Taran L, Mircescu G. ANCA positive crescentic glomerulonephritis outcome in a central east European cohort: a retrospective study. BMC Nephrol. 2015;16:90.
100. Pu L, Li GS, Zou YR, Zhang P, Wang L. Clinical predictors of outcome in patients with anti-neutrophil Cytoplasmic autoantibody-related renal Vasculitis: experiences from a single-center. Chin Med J. 2017;130(8): 899–905.
101. Rhee RL, Hogan SL, Poulton CJ, McGregor JA, Richard Landis J, Falk RJ i sur. Trends in long-term outcomes among patients with antineutrophil cytoplasmic antibody–associated vasculitis with renal disease. Arthritis Rheumatol 2016;68(7):1711-20.

102. van Wijngaarden RA, Hauer HA, Wolterbeek R, Jayne DR, Gaskin G, Rasmussen N i sur. Clinical and histologic determinants of renal outcome in ANCA-associated vasculitis: a prospective analysis of 100 patients with severe renal involvement. *J Am Soc Nephrol* 2006;17(8):2264-74.
103. Pierrot-Deseilligny Despujol C, Pouchot J, Pagnoux C, Coste J, Guillemin L. Predictors at diagnosis of a first Wegener's granulomatosis relapse after obtaining complete remission. *Rheumatology* 2010;49(11):2181–90.
104. Flossmann O. Risks of treatments and long-term outcomes of systemic ANCA-associated vasculitis. *La Presse Médicale* 2015;44(6):e251-7.
105. Kawamura T, Usui J, Kaneko S, Tsunoda R, Imai E, Kai H i sur. Anaemia is an essential complication of ANCA-associated renal vasculitis: a single center cohort study. *BMC nephrology*. 2017;18(1):337-44.
106. Pearce FA, Craven A, Merkel PA, Luqmani RA, Watts RA. Global ethnic and geographic differences in the clinical presentations of anti-neutrophil cytoplasm antibody–associated vasculitis. *Rheumatology*. 2017;56(11):1962-9.
107. Deshayes S, Martin Silva N, Khoy K, Yameogo S, Mariotte D, Lobbedez T i sur. Clinical impact of subgrouping ANCA-associated vasculitis according to antibody specificity beyond the clinicopathological classification. *Rheumatology*. 2019 Feb 25.
108. Pagnoux C, Carette S, Khalidi NA, Walsh M, Hiemstra TF, Cuthbertson D i sur. Comparability of patients with ANCA-associated vasculitis enrolled in clinical trials or in observational cohorts. *Clin Exp Rheumatol* 2015;33(2 0 89):S.
109. Furuta S, Chaudhry AN, Hamano Y, Fujimoto S, Nagafuchi H, Makino H i sur. Comparison of phenotype and outcome in microscopic polyangiitis between Europe and Japan. *J Rheumatol* 2014;41(2):325-33.
110. Furuta S, Chaudhry AN, Arimura Y, Dobashi H, Fujimoto S, Homma S i sur. Comparison of the phenotype and outcome of granulomatosis with polyangiitis between UK and Japanese cohorts. *J Rheumatol* 2017;44(2):216-22.
111. Bulanov NM, Makarov EA, Shchegoleva EM, Zykova AS, Vinogradova ES, Novikov PI i sur. Relationship between serologic profile (ANCA type) and clinical

- features of renal involvement in ANCA-associated vasculitides. *Terapevticheskii arkhiv.* 2018;90(6):15-21.
112. Shchegoleva EM, Bulanov NM, Novikov PI, Moiseev SV. Clinical features of kidney involvement in microscopic polyangiitis. *Terapevticheskii arkhiv.* 2018;90(6):55-8.
113. Xu PC, Tong ZY, Chen T, Gao S, Hu SY, Yang XW i sur. Hypoalbuminaemia in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: incidence and significance. *Clin Exp Rheumatol* 2018;36(4):603-11.
114. Whatmough S, Fernandez S, Sweeney N, Howell L, Dhaygude A. Comparing outcomes of biopsy-proven anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody-associated glomerulonephritis patients treated with cyclophosphamide in the 20th and 21st centuries: a 23-year study. *Clin Kidney J* 2018;12(1):42-8.
115. Tan JA, Dehghan N, Chen W, Xie H, Esdaile JM, Avina-Zubieta JA. Mortality in ANCA-associated vasculitis: a meta-analysis of observational studies. *Ann Rheumatic Dis* 2017;76(9):1566-74.
116. Wester Trejo MA, Floßmann O, Westman KW, Höglund P, Hagen EC, Walsh M i sur. Renal relapse in antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated vasculitis: unpredictable, but predictive of renal outcome. *Rheumatology* 2018;58(1):103-9.
117. Kronbichler A, Jayne DR. ANCA Renal Risk Score: is prediction of end-stage renal disease at baseline possible?. *Kidney Int* 2018;94(6):1045-7.
118. Gatenby PA. Unusually indolent MPO-ANCA: associated vasculitis—report of two cases. *CEN case reports.* 2013;2(2):131-3.
119. Maeda S, Yabuuchi J, Ono S, Makiishi T, Hirose K. Chronically Elevated Myeloperoxidase Antineutrophil Cytoplasmic Antibody Levels in an Asymptomatic 91-year-old Patient. *General Medicine.* 2014;15(1):59-62.
120. Haris Á, Polner K, Arányi J, Braunitzer H, Kaszás I, Mucsi I. Clinical outcomes of ANCA-associated vasculitis in elderly patients. *Int Urol Nephrol* 2014;46(8):1595-600.

121. Petelytska L, Iaremenko O. FRI0379 Survival Analysis in Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis. *Ann Rheumatic Dis* 2016;75:571-572.
122. Ristovska V, Grcevska L, Dzikova S, Popovska M, Pavleska S, Polenakovic M. Different Outcome of the Renal and Pulmonary Disease in Wegener's Granulomatosis. *BANTAO*. 2004.
123. Salmela A, Törnroth T, Poussa T, Ekstrand A. Prognostic Factors for Survival and Relapse in ANCA-Associated Vasculitis with Renal Involvement: A Clinical Long-Term Follow-Up Study. *Int J Nephrol* 2018;2018.
124. Hogan SL, Nachman PH, Wilkman AS, Jennette JC, Falk RJ. Prognostic markers in patients with antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated microscopic polyangiitis and glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 1996;7(1):23-32.
125. Geffraud-Ricouard C, Noel LH, Chauveau D, Houhou S, Grünfeld JP, Lesavre P. Clinical spectrum associated with ANCA of defined antigen specificities in 98 selected patients. *Clin Nephrol* 1993;39(3):125-36.
126. Westman KW, Bygren PG, Olsson H, Ranstam J, Wieslander J. Relapse rate, renal survival, and cancer morbidity in patients with Wegener's granulomatosis or microscopic polyangiitis with renal involvement. *J Am Soc Nephrol* 1998;9(5):842-52.
127. de Joode AA, Sanders JS, Stegeman CA. Renal survival in proteinase 3 and myeloperoxidase ANCA-associated systemic vasculitis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013;8(10):1709-17.
128. Vizjak A, Rott T, Koselj-Kajtna M, Rozman B, Kaplan-Pavlov i S, Ferluga D. Histologic and immunohistologic study and clinical presentation of ANCA-associated glomerulonephritis with correlation to ANCA antigen specificity. *Am J Kid Dis* 2003;41(3):539-49.
129. Lionaki S, Blyth ER, Hogan SL, Hu Y, Senior BA, Jennette CE i sur. Classification of antineutrophil cytoplasmic antibody vasculitides: the role of antineutrophil cytoplasmic antibody specificity for myeloperoxidase or proteinase 3 in disease recognition and prognosis. *Arthritis Rheum* 2012;64(10):3452-62.

130. Hauer HA, Bajema IM, Van Houwelingen HC, Ferrario F, Noël LH, Waldherr R i sur. Determinants of outcome in ANCA-associated glomerulonephritis: a prospective clinico-histopathological analysis of 96 patients. *Kid Int* 2002;62(5):1732-42.
131. Pavone L, Grasselli C, Chierici E, Maggiore U, Garini G, Ronda N i sur. Outcome and prognostic factors during the course of primary small-vessel vasculitides. *J Rheumatol* 2006;33(7):1299-306.
132. Jayne D, Rasmussen N, Andrassy K, Bacon P, Tervaert JW, Dadoniené J i sur. A randomized trial of maintenance therapy for vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies. *N Engl J Med* 2003;349(1):36-44.
133. Haas M, Eustace JA. Immune complex deposits in ANCA-associated crescentic glomerulonephritis: a study of 126 cases. *Kid Int* 2004;65(6):2145-52.
134. Solar-Cafaggi D, Atisha-Fregoso Y, Hinojosa-Azaola A. Plasmapheresis therapy in ANCA-associated vasculitides: A single-center retrospective analysis of renal outcome and mortality. *Journal of clinical apheresis*. 2016;31(5):411-8.
135. Ellis CL, Manno RL, Havill JP, Racusen LC, Geetha D. Validation of the new classification of pauci-immune glomerulonephritis in a United States cohort and its correlation with renal outcome. *BMC nephrology*. 2013;14(1):210.
136. Iwakiri T, Fujimoto S, Kitagawa K, Furuichi K, Yamahana J, Matsuura Y i sur. Validation of a newly proposed histopathological classification in Japanese patients with anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated glomerulonephritis. *BMC nephrology*. 2013;14(1):125.
137. Nohr E, Girard L, James M, Benediktsson H. Validation of a histopathologic classification scheme for antineutrophil cytoplasmic antibody-associated glomerulonephritis. *Human Pathology* 2014;45(7):1423-9.
138. Togashi M, Komatsuda A, Nara M, Omokawa A, Okuyama S, Sawada K i sur. Validation of the 2010 histopathological classification of ANCA-associated glomerulonephritis in a Japanese single-center cohort. *Mod Rheumatol* 2014;24:300-3.

139. Unlu M, Kiremitci S, Ensari A, Ozluk Y, Kilicaslan I, Ozdemir BH i sur. Pauci-immune necrotizing crescentic glomerulonephritis with crescentic and full moon extracapillary proliferation: clinico-pathologic correlation and follow-up study. *Pathology Res Pract* 2013;209(2):75-82.
140. Muso E, Endo T, Itabashi M, Kakita H, Iwasaki Y, Tateishi Y i sur. Evaluation of the newly proposed simplified histological classification in Japanese cohorts of myeloperoxidase-anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated glomerulonephritis in comparison with other Asian and European cohorts. *Clin Exp Nephrol* 2013;17:659-62.
141. Tanna A, Guarino L, Tam FW, Rodriguez-Cubillo B, Levy JB, Cairns TD i sur. Long-term outcome of anti-neutrophil cytoplasm antibody-associated glomerulonephritis: evaluation of the international histological classification and other prognostic factors. *Nephrol Dial Transplant* 2014;30(7):1185-92.
142. Naidu GS, Sharma A, Nada R, Kohli HS, Jha V, Gupta KL i sur. Histopathological classification of pauci-immune glomerulonephritis and its impact on outcome. *Rheumatol Int* 2014;34(12):1721-7.
143. Kristensen T, Gregersen JW, Krag SR, Ivarsen P. The relation between histopathological classification and renal outcome, ANCA subtype and treatment regimens in ANCA-associated vasculitis. *Clin Exp Rheumatol* 2016;34(3):S105-10.
144. Ford SL, Polkinghorne KR, Longano A, Dowling J, Dayan S, Kerr PG i sur. Histopathologic and clinical predictors of kidney outcomes in ANCA-associated vasculitis. *Am J Kid Dis* 2014;63(2):227-35.
145. Hinojosa-Azaola A, Jiménez-González A. Histopathologic classification of anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated glomerulonephritis: achievements, limitations, and perspectives. *Clin Rheumatol* 2017;36(9):1949-57.
146. Cattran DC, Feehally J, Cook HT, Liu ZH, Fervenza FC, Mezzano SA i sur. Kidney disease: improving global outcomes (KDIGO) glomerulonephritis work group. KDIGO clinical practice guideline for glomerulonephritis. *Kidney Int Suppl* 2012;2(2):139-274.

147. Rup i V, Jaki M, Rup i V, Vizjak V, Fija ko M. Clinical course and outcome predictors in pauci-immune ANCA-positive renal-limited vasculitis. *Acta Clin Croat* 2011;50(4):475-82.
148. Westman KW, Selga D, Isberg PE, Bladström A, Olsson H. High proteinase 3-anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA) level measured by the capture enzyme-linked immunosorbent assay method is associated with decreased patient survival in ANCA-associated vasculitis with renal involvement. *J Am Soc Nephrol* 2003;14(11):2926-33.
149. Whatmough S, Fernandez S, Sweeney N, Howell L, Dhaygude A. Comparing outcomes of biopsy-proven anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody-associated glomerulonephritis patients treated with cyclophosphamide in the 20th and 21st centuries: a 23-year study. *Clin Kidney J* 2018;12(1):42-8.
150. Frausová D, Hrušková Z, Lánská V, Lachmanová J, Tesa V. Long-term outcome of patients with ANCA-associated vasculitis treated with plasma exchange: a retrospective, single-centre study. *Arthritis Res Ter* 2016;18(1):168.
151. Hilhorst M, van Paassen P, van Rie H, Bijnens N, Heerings-Rewinkel P, van Breda Vriesman P i sur. Complement in ANCA-associated glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant* 2015;32(8):1302-13.
152. Slot MC, Tervaert JW, Franssen CF, Stegeman CA. Renal survival and prognostic factors in patients with PR3-ANCA associated vasculitis with renal involvement. *Kidney Int* 2003;63(2):670-7.
153. Little MA, Nazar L, Farrington K. Outcome in glomerulonephritis due to systemic small vessel vasculitis: effect of functional status and non-vasculitic co-morbidity. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19(2):356-64.
154. Aasarød K, Iversen BM, Hammerstrøm J, Bostad L, Vatten L, Jørstad S. Wegener's granulomatosis: clinical course in 108 patients with renal involvement. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15(5):611-8.
155. Pagnoux C, Carette S, Khalidi NA, Walsh M, Hiemstra TF, Cuthbertson D i sur. Comparability of patients with ANCA-associated vasculitis enrolled in clinical trials or in observational cohorts. *Clin Exp Rheumatol* 2015;33(2 0 89):S.

156. Kim HJ, Yoo J, Jung SM, Song JJ, Park YB, Lee SW. Red Blood Cell Distribution Width Can Predict Vasculitis Activity and Poor Prognosis in Granulomatosis with Polyangiitis. *Yonsei medical journal*. 2018;59(2):294-302.
157. Brouwer E, Huitema MG, Mulder AL, Heeringa P, van Goor H, Tervaert JW i sur. Neutrophil activation in vitro and in vivo in Wegener's granulomatosis. *Kidney Int* 1994;45(4):1120-31.
158. Pinching AJ, Lockwood CM, Pussell BA, Rees AJ, Sweny P, Evans DJ i sur. Wegener's granulomatosis: observations on 18 patients with severe renal disease. *QJM: Int J Med* 1983;52(4):435-60.
159. Arimura Y, Kawashima S, Yoshihara K, Komagata Y, Kaname S, Yamada A. The role of myeloperoxidase and myeloperoxidase–antineutrophil cytoplasmic antibodies (MPO-ANCA) in the pathogenesis of human MPO-ANCA-associated glomerulonephritis. *Clin Exp Nephrol* 2013;17(5):634-7.
160. Frausova D, Brejnikova M, Hruskova Z, Rihova Z, Tesar V. Outcome of thirty patients with ANCA-associated renal vasculitis admitted to the intensive care unit. *Renal failure*. 2008;30(9):890-5.
161. Ahn JK, Hwang JW, Lee J, Jeon CH, Cha HS, Koh EM. Clinical features and outcome of microscopic polyangiitis under a new consensus algorithm of ANCA-associated vasculitides in Korea. *Rheumatol Int* 2012;32(10):2979-86.
162. Holguin F, Ramadan B, Gal AA, Roman J. Prognostic factors for hospital mortality and ICU admission in patients with ANCA-related pulmonary vasculitis. *Am J Med Sci* 2008;336(4):321-6.
163. Phillip R, Luqmani R. Mortality in systemic vasculitis: a systematic review. *Clin Exp Rheumatol* 2008;26(5):S94.
164. Pierrot-Deseilligny Despujol C, Pouchot J, Pagnoux C, Coste J, Guillemin L. Predictors at diagnosis of a first Wegener's granulomatosis relapse after obtaining complete remission. *Rheumatology* 2010;49(11):2181-90.

165. Westman KW, Bygren PG, Olsson H, Ranstam J, Wieslander J. Relapse rate, renal survival, and cancer morbidity in patients with Wegener's granulomatosis or microscopic polyangiitis with renal involvement. *J Am Soc Nephrol* 1998;9(5):842-52.
166. Koldingsnes W, Nossent JC. Baseline features and initial treatment as predictors of remission and relapse in Wegener's granulomatosis. *J Rheumatol* 2003;30(1):80-8.
167. Specks U. Accurate Relapse Prediction in ANCA-Associated Vasculitis—the Search for the Holy Grail *JASN* 2015;26(3):505-7.
168. Göçero lu A, Berden AE, Fiocco M, Floßmann O, Westman KW, Ferrario F i sur. ANCA-associated glomerulonephritis: risk factors for renal relapse. *PLoS one*. 2016;11(12):e0165402.
169. Pavone L, Grasselli C, Chierici E, Maggiore U, Garini G, Ronda N i sur. Outcome and prognostic factors during the course of primary small-vessel vasculitides. *J Rheumatol* 2006;33(7):1299-306.
170. Kim HJ, Yoo J, Jung SM, Song JJ, Park YB, Lee SW. Red Blood Cell Distribution Width Can Predict Vasculitis Activity and Poor Prognosis in Granulomatosis with Polyangiitis. *Yonsei medical journal*. 2018;59(2):294-302.

11. ŽIVOTOPIS

Rođen sam u Zadru 3. travnja 1983. godine, živio sam u Biogradu na Moru gdje sam završio osnovnu školu "Marije Eškinje" i upisao gimnaziju. Medicinski fakultet u Zagrebu upisao sam 2001. godine, a diplomirao 2007. Pripravni ki staž odradio sam u narednoj godini za KB Sestara Milosrdnica. Nakon položenog državnog ispita, u Klinici koj bolnici Dubrava sam započeo specijalizaciju iz interne medicine. Specijalisti ki ispit iz interne medicine položio sam 2013 godine, a ispit iz uže specijalizacije iz nefrologije položio sam 2016 godine.

Odslušao sam Doktorski poslijediplomski studij Biomedicina i zdravstvo Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu. Sudjelovao sam na više domaćih i međunarodnih tečajeva edukacije iz područja nefrologije, posebno iz područja glomerularnih bolesti i vaskulitisa. Sudjelovao sam u objavi više znanstvenih radova i kongresnih sažetaka. Iam sam Hrvatske ljevičke komore, Hrvatskog društva za nefrologiju, dijalizu i transplantaciju, European Renal Association – European association for Dialysis and Transplantation i Europskog društva za vaskulitise - EUVAS. Govorim engleski i njemački jezik te u manjoj mjeri francuski. Oženjen sam, ponosan otac male Rite i veliki ljubitelj putovanja, knjiga, kuhanja i vina (ne nužno ovim redoslijedom).