

**Prva Škola iz nefrologije i
transplantacije od 03.- 05. 11. 2006.**

Šta je novo u tretmanu glomerulonefritisa ?

Prim. mr. med. sci. Snežana Unčanin

Fokalna segmentna glomeruloskleroza (Glomerulosclerosis focalis et segmentalis)

Fokalno segmentna glomerulokleroza (FSGS) je klinički i patomorfološki entitet koji se morfološki odlikuje fokalnom i segmentnom glomerulskom sklerozom i hijalinozom, a klinički najčešće nefrotskim sindromom često rezistentnim na liječenje steroidima i progresivnog toka.

Fokalno segmentna glomerulokleroza, je bolest **nepovoljnog i progresivnog toka**. Kod odraslih sa fokalnom segmentnom glomerusklerozom i kliničkom slikom nefrotskog sindroma desetogodišnje preživljavanje bubrega je od 5-25%.

Liječenje FSGS

Kortikosteroidi

- ***Prolongirani tretman sa kortikosteroidima*** je prva terapijska opcija kod svih odraslih pacijenata sa simptomatologijom primarnog idiopatskog FSGS, ukoliko nemaju kontraindikacija za terapiju. U rezistentnim slučajevima primjenjuju se citotoksični lijekovi, cyclosporin, tacrolimus, mycophenolate mofetil (MMF), plasmapheresis ili LDL–apheresis sa različitim rezultatima.

Liječenje FSGS

Kortikosteroidi

- **Chun, MJ, et al.**, J Am Soc Nephrol 2004; 15: 2169.,
Meyrier, A., Nephrol Dial Transplant 2004 ; 19:243.,
Korbet ,SM et al., Kidney Int 2002; 62:2301.,
- u svojim radovima navode da je **50-60%** pacijenta koji su tretirani kortikosteroidima **5-8 mjeseci** imalo kompletnu remisiju.
- **Rydell, JJ, et al.**, Am J Kidney Dis 1995 ; 25:534., je i svom istraživanju tretirao pacijente prosječno **9 mjeseci**.

Liječenje FSGS

Kortikosteroidi

Studija	Broj pacijenata	Trajanje	Remisija	Relaps
Aggarwall, 1993	38	6 mjeseci	31%	
Rydel, 1995	30	5.5 mjeseci	33%	67%
Cattran, 1998	17	5-6 mjeseci	47%	25%
Ponticelli, 1999	28	6 mjeseci	40%	40%
Chitalia, 1999	28	3 mjeseca	21%	

Liječenje FSGS

Kortikosteroidi

- Terapijski protokoli preporučuju dnevnu dozu od **1mg/kg tj. težine** dnevno inicijalno ili 2 mg/kg tj. težine dnevno (max. 120 mg svaki drugi dan).
- Preporučljivo je nastaviti sa terapijom u **istoj dozi 1-2 sedmice poslije postizanja remisije** i vrlo sporo smanjivati dozu. Prolongirana terapija pokazala se značajnom za indukciju i trajanje remisije.

Liječenje FSGS

Kortikosteroidi

Ukoliko u toku liječenju kortikosteroidima , u vremenskom periodu od **8 sedmica za djecu i 16 sedmica za odrasle**, nema smanjena proteinurije indikativno je postojanje steroidne rezistencije. Odrasli pacijenti trebaju biti **tretirani 4-6 mjeseci** prije nego što se prihvati rezistencija na prednison.

Liječenje FSGS

Kortikosteroidi

Koji faktori su odgovorni da su pacijenti steroid-rezistenti?

- **signifikantna tubulointersticijalna oštećenja** potvrđena na renalnoj biopsiji
(povećana proteinurija proteina male molekulske težine- beta2 i alfa1 mikroglobulin , imunoglobulin G)
- **povećana vrijednost serumskog kreatinina**
- **masivna proteinurija** (>10 gr / dnevno), povećava izgled za loš ishod liječenja nego kod onih sa proteinurijom od 3do 10 gr/dnevno.
- **Genetski faktori**
 familijarnoj formi FGS
 Afiko amerikanci- collapsing FSGS

Liječenje FSGS

Cyclosporin

- Prvi izvještaji o upotrebi Cyclosporina u liječenju idiopatskog nefrotskog sindroma publikovani su 1986 godine. Poslije 20 godina iskustva jasno je da je ovo lijek koji se pokazao potrebnim u liječenju obe forme FSGS **steroid- ovisnih i steroid-rezistentnih** oblika bolesti.
- Upotreba CyA kao inicijalne terapije opravdana je kod onih koji ne mogu primiti kortikosteroide uključujući pacijente sa visokim rizikom za razvoj steroidnih sporednih efekata.

Liječenje FSGS

Cyclosporin

- cyclosporin u dozi od 5 mg/kg /dnevno per os,
- koncentracija ciklosporina u krvi između 125-225 ug/l što aproksimativno znači dozu od 3,5 mg /kg dnevno (2x 100 mg)
- i male doze prednisolona 0,15 mg/kg dnevno-max. 15 mg/dnevno

Liječenje FSGS Cyclosporin

Cattran et al., *Kidney Int.*, 1999, 56:2220-2226., je 49 pacijenata rezistentnih na terapiju prednisolonom i predhodno tretiranih 8 sedmica,

- liječio terapijom CyA i malim dozama steroida u trajanju od 26 sedmica postigao kod 70% pacijenata parcijalnu i kompletnu remisiju .

Liječenje FSGS

Cyclosporin

- Ova studija *Cattran et al.*, *Kidney Int.*, 1999, 56:2220-2226., je pokazala i određene nedostatke ovog protokola a to su:
 - **veliki broj relapsa** (52 sedmice 40%), (78 sedmica 60% pacijenta),
 - **Optimalno trajanje terapije** uz titriranje doze zbog povećanog rizika nefrotoksičnog djelovanja lijeka je **12 mjeseci** bez rizika od razvoja ciklosporinske ovisnosti, uz monitoriranje koncentracije lijeka u krvi, serumskog kreatinina i krvnog tlaka i time reducirati rizik.

Liječenje FSGS

Citotoksična terapija

Cyclophosphamid

Upotrebu ciklofosfamida u liječenju FSGS indiciraju česti relapsi poslije terapije ili steroidna ovisnost

Terapijski protokol

- 2 mg / kg dnevno, peroralno + male doze steroida.
- Pulsna mjesečna terapija ciklofosfamidom 500-750 mg/ m² i male doze prednisolona

Liječenje FSGS

Citotoksična terapija

Cyclophosphamid

- *Banfi, G, Moriggi, M et al., Clin Nephrol 1991; 36: 53.,*
- **ciklofosfamid** sa malim dozama prednizolona peroralno, 1 – 2 godine kod 32 pacijenta
- ili 6 mjeseci **pulsna mjesečna terapija ciklofasfamidom**(500-750 mg/m²) i male doze prednisolona,
- remisija kod 60% pacijenata, i samo je jedan pacijent od 32 razvio malignu bolest koja je mogla biti u vezi sa imunosupresivnom terapijom.

Liječenje FSGS

Citotoksična terapija - Cyclophosphamid

- Studija *Korbet, SM, et al.*, Am J Kidney Dis 2004 ; 23:773., je pokazala malu korist od ciklofosfamida u kraćoj primjeni 8-12 sedmica.
- kod pacijenata koji su **steroid rezistentni**, (manje od 25% potpunih i parcijalnih remisija)
- kod **steroid ovisnih** mnogo bolji efekat čak do 75% imalo je kompletnu ili parcijalnu remisiju.

Liječenje FSGS

Citotoksična terapija - chlorambucil

Heering, P, Braun ,N, et al., Am J Kidney Dis 2004 ; 43:10., u randomiziranoj studiji su upoređivali

- efikasnost **cyclosporina i kortikosteroida (23 pts)**
- **chlorambucila i kortikosteroida (34 pts)**
- Grupa koja je primala chlorambucil nakon **6 mjeseci** je prešla na cyclosporin.
- Nije nađena prednost u liječenju chlorambucilom u kraćem vremenu u odnosu na cyclosporin.
- Poslije 4 godine nije bilo signifikantne razlike između koncentracije serumskog kreatinina, proteinuriji, postotku remisija, i incidenci krajnje bubrežne slabosti.

Liječenje FSGS Tacrolimus

Postoje ograničena iskustva sa **takrolimusom (FK 506)** u liječenju FSGS.

- Najveća retrospektivna studija je bila **Segarra A, et al.**, *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 655-662.
- 25 pacijenata sa prosječnom proteinurijom od 10,2 gr/dnevno,
- koncentracijom plazma kreatinina 106umol/l.
- Svi su bili rezistentni ili ovisni, na **cyclosporin i kortikosteroide**, a primali su **tacrolimus sa prednisolonom 6 mjeseci**

Liječenje FSGS

Tacrolimus- terapijski protokol

- Tacrolimus 0,15 mg / kg u dvije podijeljene doze sa interevalom od 12 sati i održavana koncentracija u krvi 5-10 ng/ml.
- prednisolon 1 mg/kg dnevno per os, max 60 mg/dnevno 4 sedmice
- prednisolon 1 mg/kg na II dan, max 60 mg do 8 sedmice
- prednisolon postepeno smanjen do 24 sedmice do 0,05 mg/kg/dnevno

Liječenje FSGS

Tacrolimus- rezultati studije

Segarra A, et al., Nephrol Dial Transplant 2002; 17: 655-662.

- Proteinurija je pala kod 17 pacijenata (68%),
- kompletna remisija 10 (40%) i
- parcijalna remisija 2 (8%)
- 5 (20%) pacijenata sa proteinurijom do 3 gr/24 sata.
- relaps je imalo 13/17 (76%) poslije prekida tacrolimusa te ponovno uvođenje tacrolimusa u terapiju ponovno je dalo kompletne 5 (38,4%) i parcijalne remisije 4 (30,74%) do godinu dana praćenja.
- Odgovor na tacrolimus bio je najbolji kod onih pacijenata koji su predhodno reagovali na cyclosporin i prednison.

Liječenje FSGS

Tacrolimus- rezultati studije

Segarra A, et al., Nephrol Dial Transplant 2002; 17: 655-662.

- Blaga akutna nefrotoksičnost registrovana je kod 40% pacijenata i bila je posljedica neprikladno visoke startne doze.
- Nema randomiziranih kliničkih studija za dugotrajno praćenje hronične toksičnosti
- Početna doza od **0,08 mg/kg** dnevno je dovoljna za održavanje koncentracije tacrolimusa 5-12 mg/ml i može inducirati remisiju kod najvećeg broja pacijenata.
- Doza od **0,06 mg/kg** dnevno, kod pacijenata sa perzistirajućom bubrežnom slabošću dovoljna za koncentraciju od 5-10 ng/ml.

Liječenje FSGS

Tacrolimus- zaključci

Segarra A, et al., Nephrol Dial Transplant 2002; 17: 655-662.

- Upotreba tacrolimusa je opravdana kod pacijenata koji su pokazali rezistenciju na predhodnu terapiju cyclosporin-om
- Kod pacijenata koji su cyclosporin ovisni tacrolimus nema nikakve prednosti jer kod najvećeg broja ovakvih pacijenata evidentan je relaps kad se isključi terapija i zahtijeva prolongiranu terapiju za održavanje remisije.
- Respektabilni su rezultati kod 28% i 48%, pacijenata sa prvobitnom rezistencijom na cyclosporin **6-12 mjeseci** poslije kombinovane terapije cyclosporinom i steroidima.

Liječenje FSGS

Mycophenolate mofetil (MMF)

- MMF je efektivan imunomodulator u transplantaciji solidnih rgana i uspješan agens za kontrolu mezangijalne proliferacije i oštećenja nastalih medijatorima upale kod različitih oblika glomerularnih bolesti.
- U više nekontrolisanih studija potvrđena je korist od tretmana MMF, koji je bio sporadično korišten kod tretmana steroid rezistentnih FSGS.

Liječenje FSGS

Mycophenolate mofetil (MMF)

U retrospektivnoj studiji *Choi, MJ, et al.*, *Kidney Int* 2002; 61: 1098.,

- 18 pacijenata sa FSGS i kortikosteroidnom rezistencijom, kortikosteroidnom zavisnosti sa ili bez cyclosporina i /ili progresivnom bubrežnom disfunkcijom
- je primalo mycophenolat mofetil (sa ili bez kortikosterida)
- u različitim dozama (500 mg-2,0 gr) u periodu od 4 do 24 mjeseca,
- kompletnom (2) i parcijalnom remisijom (6) pacijenata,
- sa značajnim padom proteinurije 4,7 gr/24 h -2,2 gr/24h
- stabilnom bubrežnom funkcijom pre i post plazmatske koncentracije kreatinina (203- 221 umol/l).

Liječenje FSGS

Mycophenolate mofetil (MMF)

U retrospektivnoj studiji *Cattran, DC, et al.*, Clin Nephrol 2004 ; 62: 405

- 18 pacijenata sa FSGS i nefrotskom proteinurijom svi rezistentni na kortikosteroide i 75% na citotoksične agense i /ili kalcineurinske inhibitore
- mycophenolat mofetil (sa ili bez kortikosterda) prosječno 8 mjeseci.
- Redukcija proteinurije za 50% bila je evidentna kod 8 pacijenata (44%)
- Trajno poboljšanje je bilo kod 4/8 pacijenta poslije 1 godine
- **Nije bilo pacijenata sa kompletnom remisijom**
- Nije bilo pogoršanja renalne funkcije

Liječenje FSGS

Plasmapheresis et LDL apheresis

- Primjena plazmafereze i LDL afereze u nekonrolisanim studijama istraživanjima ima različite rezultate kod pacijenata sa refraktarnim primarnim FSGS.
- **Mitwalli, AH.**, Nephrol Dial Transplant 1998; 32:230., navodi kod 11 pacijenata sa biopsijom potvrđenom FSGS i bez adekvatnog odgovora na kortikosteroidnu i citotoksičnu terapiju bili su podvrgnuti 17 sesija plazmafereza u trajanju oko 22 sedmice.
- Prema ovim rezultatima kompletnu remisiju je imalo 6 pacijenata i parcijalnu 2 pacijenta.



Liječenje FSGS

Plasmapheresis LDL apheresis

- Za razliku od ove, novija nekontrolisana studija *Matalon, A, et al.*, Semin Nephrol 2000; 20:309 navodi loš terapijski odgovor na plazmaferezu sa svega 2 od 8 pacijenata, koji su imali tranzitorno poboljšanje proteinurije.
- U toku 2 mjeseca proteinurija se vraća na pretretmanske vrijednosti.

Primarna imunoglobulin A nefropatija (IgA nephropathia)

- Primarna IgA nefropatija je najrasprostranjenija glomerularna bolest koju odlikuje **rekurentna makroskopska hematurija** ili **mikrohaturija**, sa **IgA i C3** depozitima u mezangijumu sa ili bez proteinurije i normalnom bubrežnom funkcijom. Poznato nam je da ju je Berger nazvao **benigna rekurentna hematurija**;

Primarna imunoglobulin A nefropatija (IgA nephropathia)

- *D Amico, G.*, Am J Kidney Dis 1992; 20: 315.,
- *Almertine, E, et al.* Am J Kidney Dis 1991; 18: 12.,
- *Johnston , PA et al .*, Q J Med 1992; 84:619.,
Istraživanja na velikom broju pacijenata (253 pts) pokazala su da je ovo najčešća **sporo progresivna bolest** koja se kod 15 % slučajeva za 10 godina i 20% slučajeva tokom 20 godina završava terminalnom insuficijencijom bubrega.

Primarna imunoglobulin A nefropatija (IgA nephropathia)

- Pacijenti koji imaju samo rekurentne epizode masivne hematurije, manje su rizični od pacijenata sa perzistentnom mikroskopskom hematurijom i proteinurijom.
- **Pacijenti sa izolovanom hematurijom bez proteinurije/ili sa malom proteinurijom kroz duži vremenski period praćenja ne moraju imati benignan tok bolesti.**

Primarna imunoglobulin A nefropatija (IgA nephropathia)

- **Szeto, CC Lai, F et al.**, Am J Med 2001; 110:434., je potvrdio da veliki procenat ovakvih pacijenata ima progresivnu bubrežnu bolest i da kod oko polovine bolesnika praćenih prosječno 7 godina razvija se proteinurija veća od 1gr/dnevno, hipertenzija i/ili slabljenje bubrežne funkcije sa porastom azotnih materija u krvi > 120 umol/L.

Primarna imunoglobulin A nefropatija

Liječenje

- Tretman IgA nefropatije ovisi od kliničkog toka, vrijednosti proteinurije i stepena bubrežnog oštećenja. Kada započeti liječenje kortikosteroidima i da li liječiti malim ili većim dozama kortikosteroida je kontraverzno.
- Ako je proteinurija $<1,0$ gr/dnevno, normalan serumski kreatinin, u terapiju je neophodno uključiti **ACE inhibitore i/ili blokatore angiotentin II receptora ARBs**, jednako kod normotenzivnih kao i kod hipertenzivnih pacijenata zbog dodatnog antiproteinuričnog efekta i usporavanja hronične renalne insuficijencije. *Kim, MJ, et al Yonsei Med J, 2003;44:453-72*

Primarna imunoglobulin A nefropatija

Liječenje-kortikosteroidi

- U prospektivnoj studiji *Pozzi,C, at all., J AM Soc Nephrol 2004;15:157.*,
- 86 pacijenata sa proteinurijom (1-3.5 gr/dnevno) i vrijednostima serumskog kreatinina <133umol/l
- randomizirani samo na suportivnoj terapiji ili kortikosteroidima (1,0 gr/i.v. methyprednisolona tri uzastopna dana na početku 1, 3, i 5 mjeseca, u kombinaciji sa 0,5mg/kg oralno prednisolona alternativno svaki drugi dan 6 mjeseci)
- Nakon 6 godina pacijenti na kortikosteridnoj terapiji imali su značajno manju incidencu terminalne insuficijencije i nastavljeno je desetogodišnje praćenje.

Primarna imunoglobulin A nefropatija

Liječenje-kortikosteroidi

- ***Katafuchi R, et al., Am J Kidney Dis,2003;41:972-83.,*** kontroliranom studijom procjenjivani efekti steroidne terapije kod pacijenata sa proteinurijom (0,5-2,0gr/dnevno) nakon 5 godina observacije pacijenata na malim dozama steroida (20mg do 5 mg).
- Rezultat ovakve doze steroida je bila reducirana proteinurija, ali bez efekata na zaustavljanje propadanja bubrežne funkcije. Autori zaključuju da su obavezne veće doze kortikosteroida u liječenju ovog entiteta

Primarna imunoglobulin A nefropatija

Liječenje-citotoksičnim lijekovima

- **Tumlin JA, Lohavichan, V, et al.,** Nephrol Dial Transplant 2003; 18: 1321.,
- Prolongirana imunosupresivna terapija evaluirana je kod 12 pacijenata sa IgA nefropatija **rapidno progresivnog toka sa histološki difuznim polumjesečastim ekstarkapilarnim promjenama.**
- **pulsne doze methylprednisolona (15mg/kgdnevno tri dana),**
- **oralno prednisolon (1mg/kg dnevno) 60 dana,**
- **potom smanjiti dozu na (0,6 mg /kg dnevno) narednih 60 dana,**
- **nastaviti sa (0,3 mg/kgdnevno) 60 dana,**
- **sa dozom održavanja od (10 mg /dnevno) do ponovne biopsije,**
- **mjesečno intravenski cyclophosphamid (0,5 g/m²) 6 mjeseci,**
- u komparaciji sa ne tretiranim pacijentima incidenca potpunog gubitka bubrežne funkcije za 3 godine praćenja je bila signifikantno manja 1/12 na prema 5/12 (42%).

Primarna imunoglobulin A nefropatija

Liječenje-citotoksičnim lijekovima

- **Rasche, FM.**, Nephron Clin Pract, 2003; 93:131-6., objavio je slične rezultate
- kod progresivne IgA nefropatije sa porastom kreatina za 25% u posljednja 3 mjeseca i kreatininom >2 mg/dl (170 umol/l)

Terapijski protokol:

- liječenje sa **pulsnim dozama cyclophospamida (750 mg /m2mjesečno 6 mjeseci)**
- **malim dozama prednizolona**
- Ovim tretmanom je reduciran gubitak bubrežne funkcije sa 16% na 4% i smanjena proteinurija

Primarna imunoglobulin A nefropatija

Liječenje-citotoksičnim lijekovima

Ballardie, FW., J Am Soc Nephrol 2002; 13:142.,

- randomizirana studija 38 pacijenata sa IgA nefropatijom i inicijalnim vrijednostima kreatina (130-250 $\mu\text{mol/L}$) provodila je liječenje
- neimunosupresivnom terapijom (kontrolna grupa)
- i **cyclophosphamidom oralno prva tri mjeseca,**
- sa nastavkom liječenja **azathioprinom minimalno 2 godine**
- Doza oba lijeka je bila 1,5 mg/kg dnevno per os
- Neki pacijenti su uzimali azathioprin do 6 godina.
- U poređenju sa kontrolnom grupom **signifikantno veće** je bilo preživljavanje bubrega u tretiranoj grupi i to : dvije godine (82/68 %), tri godine (82/47 %), četiri godine(72/26 %), i pet godina(72/6 %).

Primarna imunoglobulin A nefropatija

Liječenje-cyclosporinom

- **Cattran , DC.**, Clin Nephrol 1991; 35 Suppl1: S43., je objavio rezultate liječenja Cyclosporinom IgA nefropatije i potvrdio da CyA reducira proteinuriju i smanjuje nivo cirkulirajućeg imunoglobulina IgA, ali povećava nivo kreatinina u krvi, koji je značajno viši u odnosu na netretirane pacijente

Primarna imunoglobulin A nefropatija

Liječenje - mycophenolate mofetil

- Nekoliko randomiziranih studija se razlikuje prema rezultatima liječenja IgA nefropatije ovim lijekom.
- ***Maes, BD, et al., Kidney Int 2004;65:1842.,***
- ***Frisch, g, et al., Nephrol Dial Transplant 2005;***
nisu našli posebne prednosti u liječenju Mycophenolate mofetilom IgA nefropatije.
- ***Chen, X, et al., Zhonghua Yi Xue Za Zhi 2002;82:796***
- ***Thang, S, et al., Kidney Int 2005:802.,***
navode benefite u liječenju Mycophenolate mofetilom u redukciji proteinurije.

Primarna imunoglobulin A nefropatija

Liječenje -IVIG

Intravenska upotreba visokih doza imunoglobulina opravdana je u liječenju Ig A nefropatije sa teškom proteinurijom relativno rapidnim gubitkom bubrežne funkcije.

- **Rostoker, G, et al., Ann Intern Med 1994;120:476**
Jedanaest pacijenata sa IgA nefropatijom i 2 sa Henoch-Schonlein purpustom je tretirano sa 1,0 gr/kg dva dana u mjesecu, tri mjeseca uzastopno. Rezultati ovog liječenja **redukcija proteinurije**(5,2 -2,3 gr/dnevno),
- **prevencija daljeg gubitka bubrežne funkcije** (pad GF 3,8 ml/min mjesečno, nije se mijenjao poslije terapije) i
- **smanjenje inflamatornih aktivnosti** i odlaganje IgA depozita na ponovljenoj biopsiji. IVIG mogu parcijalno korigovati IgG deficit, i tako smanjiti predispoziciju ovih bolesnika infekcijama.

Primarna imunoglobulin A nefropatija

Liječenje - tonsilectomia

- Bilo je mnogo diskusija u literaturi oko potrebe tonzilektomije u IgA nefropatiji. Rezultati retrospektivnih istraživanja su nekonzistentni.
- **Hotta, O, et al.**, Am J Kidney Dis 2001; 38: 736-743., ističe produženje trajanja kliničke remisije kada je tonzilektomija kombinovana sa kortikosteroidima, ali bez efekata na dugoročni ishod
- **Sato, M, et al.**, Nephron Clin Pract, 2003;93:137-45. navodi benefit u smanjenu progresije hronične renalne insuficijencije u petogodišnjem praćenju pacijenata sa redukcijom glomerularne filtracije (kreatinin > 130 $\mu\text{mol/l}$) i kombinovanom terapijom pulsni dozama methylprednisolona i tonzilektomije .

Primarna imunoglobulin A nefropatija

Liječenje –omega 3 masna kiselina

U dvjema kontrolisanim prospektivnim dvostruko slijepim studijama u dvogodišnjem praćenju

Benett, WM, et al., Clin Nephrol 1989; 31:128., i
Pettersson, EE et al., Clin Nephrol 1994; 41:183.,
omega-3 nije se pokazala djelotvornom.

Donaldio, JV, et al., J Am Soc Nephrol 2001; 12: 791.,
sa 106 pacijenata i **visokim dozama (1,8 gr dnevno)**
eicosapentaenoična kiseline u trajanju od 2 godine,
pokazala je mnogo manju incidencu porasta plazma
kreatinina u odnosu na placebo grupu (6/33%)
manju incidencu smrti ili terminalne renalne
insuficijencije u toku 4 godine (10/ 40%).

nije bilo razlike u ekskreciji proteina i krvnom tlaku.

Primarna imunoglobulin A nefropatija

Liječenje – dijetna modifikacija

- Kako se vjeruje da je kod nekih bolesnika Ig A nefropatija posljedica imune reakcije mukoze na određene dijetetske proizvode i izbjegavanje tih namirnica može imati povoljan efekat na tok bolesti.

Primarna imunoglobulin A nefropatija

Liječenje – dijetna modifikacija

- U studiji u Italiji **Copp, R, et al.**, Clin Nephrol 1990; 33:72-86., **nisko antigenska dijeta** korištena je kod 51 pacijenta sa IgA nefropatijom. Dijeta je bila ograničavajuća za više vrsta mesa, jaja, mliječnih proizvoda i gluteina.
- U grupi 21 pacijenta sa proteinurijom >1gr/dnevno, njih 12 je imalo značajan pad proteinurije, a naknadna biopsija je pokazala redukciju depozita u mezangiju imunoglobulinskih i C3 depozita i fibrina.
- U nekim drugim nekontrolisanim studijama objavljeni su slični rezultati sa glutein-free dijetama što dalje treba istraživati.

Membranska nefropatija

Nephropathia membranosa

- Uprkos intenzivnim istraživanjima unazad 20 godina još uvijek smo daleko od optimalne sheme liječenja ovog tipa glomerulonephritisa i rezultati su kontraverzni.
- **Perna et al.**, Am J Kidney Dis; 2004, 44:358-401., dao je jedan sistematičan prikaz rezultata liječenja sa više terapijskih protokola, u trajanju od 6 mjeseci u kojim su korišteni kortikosteroidi sami, alkilirajući agensi, calcineurin inhibitori, i antiproliferativni agensi.

Membranska nefropatija

Nephropathia membranosa

- Liječenje samim kortikosteroidima nije pokazalo da značajno utiče niti na proteinuriju niti na progresiju insuficijencije bubrega. Primjenjeni kao monoterapija i citotoksični lijekovi nisu pokazali posebno značajno dejstvo na tok membranozne nefropatije.

Membranska nefropatija

Nephropathia membranosa

- U liječenju idiopatskog membranoznog glomerulonefritisa dobre rezultate dala je **kombinovana terapija kortikosteroidima i citotoksičnim lijekovima**
- *Cattran, D, et al., J Am Soc Nephrol 2005, 16: 1188-1194* u svojoj studiji dao je algoritam liječenja pacijenata sa membranoznim glomerulonefritisom.

Membranska nefropatija

Nephropathia membranosa

Pacijenti sa malim rizikom

- sa <5% rizika za progresiju bolesti unutar 5godina.
- normalna bubrežna funkcija
- i proteinurija < 4gr/dnevno u periodu od 6 mjeseci
- Tretman suportivnu terapija sa monitoriranjem krvnog tlaka i održavanjem vrijednosti < 130/80 mmmHg, upotreba ACE inhibitora + ARBs, i monitoriranje bubrežne funkcije i proteinurije.

Membranska nefropatija

Nephropathia membranosa

Pacijenti sa umjerenim rizikom

- normalna bubrežna funkcija,
- **perzistentnom proteinurijom** između 4-8 gr/dnevno, u toku 6 mjeseci observacije
- Ova grupa pacijenata treba biti liječena kombinovanom terapijom kortikosteroida i citotoksičnih lijekova.

Membranska nefropatija

Nephropathia membranosa

Pacijenti sa umjerenim rizikom
protokol po Ponticelli-u

- kombinovano liječenje steroidima i hlorambucilom 6 mjeseci
- pulsne doze methyprednisolona prva tri dana svakog mjeseca 1,0 gr i.v. u infuziji /dnevno,
- jednog mjeseca 0,5 mg/kg prednisolona per os svakog dana do kraja mjeseca,
- sljedeći mjesec poslije pulsnih doza methylprednisolona 0,2mg/kg hlorambucila.
- **Destogodišnje preživljavanje bubrega povećano je sa 62% u kontrolnoj grupi na u tretiranoj grupi na 92% .**

Membranska nefropatija

Nephropathia membranosa

Pacijenti sa umjerenim rizikom

Ponticelli, C, et al., J Am Soc Nephrol 1998;9:444-450.,

- pulsne doze methyprednisolona prva tri dana svakog mjeseca (1,0 gr i.v.) u infuziji /dnevno,
- prednisolon (0,5 gr / kg) peroralno na 48 sati 6 mjeseci, 1 , 3 i 5 mjeseca ,
- Cyclophosphamid (1,5 do 2,0 mg /kg) oralno dnevno 6 mjeseci, u mjesecima 2, 4 i 6.

Membranska nefropatija

Nephropathia membranosa

Cyclosporin

- Cyclosporin se pokazao efikasnim u liječenju pacijenata sa umjereno izraženim rizikom za progresiju. U randomiziranoj, kontroliranoj studiji *Cattran DC, et al., Kidney Int 2001, 59:1484-1490.*
- **Cyclosporin** je ordiniran u dnevnoj dozi od **3-4 mg/kg** u dvije podijeljene doze, u trajanju od **6 mjeseci**
- U trajanju od 6 mjeseci tretmana aproksimativno je 70% pacijenata postiglo kompletnu ili parcijalnu remisiju u odnosu na 23% u placebo grupi.
- **Relaps** je imalo 30-40% pacijenta unutar 2 godine od isključenja medikamenta u obje grupe (43% pacijenata tretiranih CyA i 40% pacijenata tretiranih placebom).

Membranska nefropatija

Nephropathia membranosa

Pacijenti sa visokim rizikom

- perzistentno visoka vrijednost proteinurije >10 gr/dnevno, u toku 6 mjeseci.
- Sa ili bez pogoršanja bubrežne funkcije.
- Ovi pacijenti čine malu proporciju pacijenata sa IMGN (10-15 %).
- Rapidno pogoršanje ovih parametara, posebno kod predhodno stabilnih pacijenata može da ukaže na nove komplikacije kao što je renalna venska tromboza, intersticijalni nefritis uzrokova diureticima i drugim medikamentima, ili promjena u patologiji

Membranska nefropatija

Nephropathia membranosa

Pacijenti sa visokim rizikom

Terapijski protokol :

- **Cyclosporin** je ordiniran u dnevnoj dozi od **3-4 mg/kg** u dvije podijeljene doze, u trajanju od **6 mjeseci**
- **Modificirani Ponticelli** (methylprednisolon i.v., prednisolon per os, i cyclophosphamid

Membranska nefropatija

Novi terapijski modaliteti

- **Mycophenolate mofetil (MMF)** se koristi u transplantaciji solidnih organa više od 10 godina. Pokazao je redukciju akutne rejekcije, i mnogo je savremeniji u prolongiranju preživljavanja grafta. Manje je toksičan za koštanu srž od drugih antagonista purina kao što je azathioprine.

Membranska nefropatija

Novi terapijski modaliteti

- Najbolja studija koja je koristila MMF u liječenju pacijenata sa membranskim glomerulonefritisom je *Miller, G, et al.*, Am J Kidney Dis 2000; 36 : 250 -256.,
- Svih 16 pacijenata u ovom projektu su tretirani od 6 do 16 mjeseci sa MMF dozi od 500 do 2,0 gr dnevno. Svi ovi pacijenti su predhodno bili tretirani različitim varijetetima imunosupresivne terapije. Za vrijeme studije 6 pacijenata je imalo 50% i više pada proteinurije, 2 su imala minornu redukciju proteinurije, 4 su bili bez promjene, 3 su odstuli zbog signifikantnih sporednih efekata i jedan je samoincijativno odustao prije 6 mjeseci.
- MMF je **signifikantno superiorniji** u poređenju sa inhibitorima kalcineurina, i nije nefrotoksičan. Efekat na koštanu srž je manje izražen u poređenju sa drugim lijekovima iste klase, i infektivne komplikacije su reducirane. Ima potentan i ponekad limitirajući gastrointestinalni sporedni efekat.

Membranska nefropatija

Novi terapijski modaliteti -Rituximab

- Rituximab je monoklonalno antitijelo protiv CD20 epitopa B ćelija. Koristi se uspješno nekoliko godina u tretmanu non Hodgkin-ov limfoma, koji ide udružen sa CD20-pozitivnom B ćelijskom proliferacijom.
- Teorija za primjenu ovog lijeka je da autoreaktivni klon koji je odgovoran za formiranje imunih kompleksa je iscrpljen sa rituximabom i na taj način rituximab prevenira stvaranje imunih kompleksa.

Membranska nefropatija

Novi terapijski modaliteti -Rituximab

- U maloj studiji *Ruggenenti, P, et al., J Am Soc Nephrol 2003;14: 1851-1857*
- **8 pacijenata** IMGN i perzistentnom nefrotskom proteinurijom, bili su tretirani **mjesec dana, sedmičnim intravenskim injekcijama** ovog lijeka. Ovaj vid tretmana je doveo da je **5 od 8 pacijenata** je imalo **spori ali progresivan pad proteinurije** prema subnefrotskim vrijednostima, prvih 6 mjeseci, dok su ostala 3 pacijenta imala manji pad proteinurije. Proteinurija je bila niža nakon 1 godine poslije tretmana. Kod dva pacijenta bili su izraženi sporedni efekti lijeka (temperatura i drhtavica) i jedan pacijent je imao anafilaktičku reakciju.

Membranska nefropatija

Novi terapijski modaliteti - Eculizumab

- Eculizumab (C5 inhibitor) je novi agens koji je monoklonalno antitijelo koje sprječava cijepanje C5 komponente komplementa do terminalne komponente C5b-9 koja čini membranski atak na glomerularnu membranu oštećujući sintezu komponenti filtracione barijere.
- **Appel, G, et al.,** J Am Soc Nephrol 2002; 13:668A u studiji sa 200 pacijenata nije imao značajnog efekta na proteinuriju ili renalnu funkciju u poređenju sa pacijentima koji su bili na placebo. Lijek se ordinira intravenski u dvije doze i moguće da su bile doze male koje su ordinirane i nedovoljne za adekvatnu inhibiciju komplementa

Hvala na pažnji!

