

MEMBRANSKI GLOMERULONEFRITIS – NOVOSTI U PATOGENEZI I LIJEČENJU

MEMBRANOUS GLOMERULONEPHRITIS – RECENT ADVANCES IN PATHOGENESIS AND TREATMENT

IVICA HORVATIĆ, KREŠIMIR GALEŠIĆ*

Deskriptori: Membranski glomerulonefritis – imunologija, farmakoterapija; Autoantigeni – imunologija; Autoantijela – imunologija; Podociti – imunologija; Receptori za fosfolipazu A₂ – imunologija; Imunosupresivni lijekovi – terapijska primjena

Sažetak. Membranski glomerulonefritis jedan je od najčešćih uzroka nefrotskog sindroma u odraslih osoba. Obilježen je varijabilnim kliničkim tijekom, u kojem se u nekih bolesnika sporo razvija zatajenje bubrega, dok drugi ulaze u spontanu remisiju. Cilj je ovoga preglednog članka osvrt na novosti koje su posljednjih godina nađene u patogenezi i liječenju ove bolesti u ljudi. Posljednjih godina otkriveni su ciljni podocitni autoantigeni koji su odgovorni za stvaranje autoprotutijela i imunih kompleksa *in situ*: neutralna endopeptidaza, M-tip receptora za fosfolipazu A₂, superoksid-dismutaza 2, aldoza-reduktaza i α -enolaza. Pretpostavlja se da će otkrića ovih antigena pomoći u razlikovanju primarnog od sekundarnoga membranskoga glomerulonefritisa, predviđanju remisije i/ili relapsa bolesti, kao i specifičnijem liječenju bolesti. Posljednjih godina u liječenju bolesti provedene su pilot-studije u kojima su prvi put pokazani pozitivni terapijski učinci ACTH, rituksimaba i takrolimusa.

Descriptors: Glomerulonephritis, membranous – immunology, drug therapy; Autoantigens – immunology; Autoantibodies – immunology; Podocytes – immunology; Receptors, phospholipase A₂ – immunology; Immunosuppressive agents – therapeutic use

Summary. Membranous glomerulonephritis is one of the leading causes of nephrotic syndrome in adults. It may have very variable course, with some patients slowly progressing to renal failure and some entering spontaneous remission. The aim of this article is to review recent advances in the pathogenesis and treatment of the disease in recent years. In recent years, first human podocyte autoantigens, responsible for autoantibodies and *in situ* immune complexes formation, were discovered: neutral endopeptidase, m-type phospholipase A₂ receptor, superoxide-dismutase 2, aldose-reductase, α -enolase. It is postulated that these discoveries will help in differentiation between primary and secondary membranous glomerulonephritis, in predicting remission and/or relapse and also in determining more specific therapy. There have been also some pilot studies recently, in which new drugs have been introduced in the treatment of membranous glomerulonephritis: ACTH, rituximab and tacrolimus.

Liječ Vjesn 2012;134:328–339

Membranski glomerulonefritis (MGN) definiran je svojim patološko-histološkim obilježjima: zadebljanjem glomerularne bazalne membrane (GBM) zbog odlaganja imunih kompleksa na subepitelnoj strani GBM-a, koji se sastoje pretežno od imunoglobulina G te izostankom veće proliferacije stanica u glomerulu. Najpotpuniji opis i patološko-histološku klasifikaciju MGN-a u četiri stadija, koja se i danas rabi, dali su Churg i Ehrenreich.^{1,2} U kliničkopatološkoj korelaciji razlikujemo primarni ili idiopatski i sekundarni MGN. Primarni je MGN organospecifična autoimunosna bolest nepoznate etiologije, podocitopatija, koja nastaje zbog stvaranja imunih kompleksa *in situ*, a koji se sastoje od cirkulirajućih autoprotutijela i njihovih ciljnih antigena na podocitima,^{3–5} posljedično čemu nastaje primarna ozljeda podocita. Sekundarni MGN bubrežna je bolest s istim patološko-histološkim obilježjima kao i primarni, ali koja se javlja uzrokovana različitim poznatim čimbenicima (lijekovi, kemijske tvari) ili u sklopu sustavnih i malignih bolesti,⁶ (tablica 1). U odraslih bolesnika sekundarni MGN čini od 15 do 30% MGN-a.^{6–9} Primarni MGN vrsta je primarnoga glomerulonefritisa oko kojeg vjerojatno postoji najviše pri-

jepora u pogledu liječenja, ishoda i prognostičkih čimbenika te je slijedom toga njegovo istraživanje izrazito opsežno i posljednjih su godina otkrivene nove važne spoznaje o ovoj bolesti, koje su predmet ovoga preglednog članka, ali i dalje ostaje mnogo toga nerazjašnjeno.

Epidemiologija

Općenito, epidemiološki su podaci o primarnim glomerulonefritisima oskudni, a ondje gdje postoje vrlo su varijabilni zbog različitih indikacija i dostupnosti bubrežne biopsije. Tako su i podaci za primarni MGN relativno oskudni. U najnovijem sustavnom preglednom članku o incidenciji primarnih glomerulonefritisa McGrogan A i sur.¹⁰ procje-

* Odjel nefrologije, Klinika za unutrašnje bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, KB Dubrava (dr. sc. Ivica Horvatić, dr. med.; prof. dr. sc. Krešimir Galešić, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Dr. sc. I. Horvatić, Klinika za unutrašnje bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, KB Dubrava, Avenija Gojka Šuška 6, Zagreb, e-mail: ivica.horvatic@yahoo.com

Primljeno 2. rujna 2011., prihvaćeno 25. siječnja 2012.

Tablica 1. Stanja i bolesti povezani sa sekundarnim membranskim glomerulonefritom (prema Glassock R.J. *Secondary membranous glomerulonephritis. Nephrol Dial Transplant* 1992;7:64–76)Table 1. Diseases and conditions related to secondary membranous glomerulonephritis (according to Glassock R.J. *Secondary membranous glomerulonephritis. Nephrol Dial Transplant* 1992;7:64–76)

<i>Sustavne bolesti vezivnog tkiva / Systemic connective tissue diseases</i>		
Sistemski eritematozni lupus	Ankilozirajući spondilitis	Bulozni pemfigoid
Reumatoidni artritis	Sistemska skleroza	Miastenija gravis
Miješana bolest vezivnog tkiva	Dermatomiozitis	Hashimotov tireoiditis
Sjogrenov sindrom	Temporalni arteritis	/ Bullous pemphigoid
/ Systemic lupus erythematosus	/ Ankylosing spondylitis	Myasthenia gravis
Rheumatoid arthritis	Systemic sclerosis	Hashimoto thyreoiditis
Mixed connective tissue disease	Dermatomyositis	
Sjogren's syndrome	Temporal arteritis	
<i>Infektivne bolesti / Infectious diseases</i>		
Hepatitis B i C	Malaria	Shistosomijaza
Filarijaza; Sifilis	Lepra	Hidatidoza
/ Hepatitis B and C	/ Malaria	/ Schistosomiasis
Filariasis; Syphilis	Leprosy	Hydatosis
<i>Tumorske bolesti / Tumors</i>		
<i>Karcinomi</i>		
Pluća, dojka, kolorektalni, želudac, jednjak, m. mjehur, grlo maternice, bubreg, jajnik, prostata, ždrijelo	<i>Ostale</i>	Kronična limfatična leukemija, švanom, feokromocitom, neuroblastom / Chronic lymphatic leukemia
/ <i>Carcinomas</i>	Hodgkinova bolest	Schwannoma, Pheochromocytoma, Neuroblastoma
Lung, breast, colorectal, stomach, oesophagus, gall bladder, cervix, kidney, ovary, prostate, pharynx	Ne-Hodgkinovi limfomi	
	Sarkomi, mezoteliom	
	/ <i>Others</i>	
	Hodgkin's disease	
	NonHodgkin's lymphoma	
	Sarcoma, Mesotelioma	
<i>Lijekovi i kemijske tvari / Drugs and chemicals</i>		
Živa (organska, anorganska, elementarna), soli zlata, bucilamin, kaptopril, litij / Mercury (organic, anorganic, elementary), Gold salts, Bucilamine, Captopril, Lithium	Probenecid, penicilamin trimetadion, diklofenak / Probenecide, Penicillamine, Trimethadione, Diclofenac	Fenoprofen, ketoprofen sulindak, formaldehid / Fenoprofen, Ketoprofen Sulindac, Formaldehyde
<i>Ostalo / Other</i>		
Dermatitis herpetiformis, Crohnova bolest, multipla skleroza, Guillain-Barréov sindrom / Dermatitis herpetiformis Crohn's disease, Multiple sclerosis, Guillain-Barré's syndrome	Primarna bilijarna ciroza Sarkoidoza / Primary biliary cirrhosis Sarcoidosis	Šećerna bolest Srpa anemia / Diabetes mellitus Sickle cell anemia

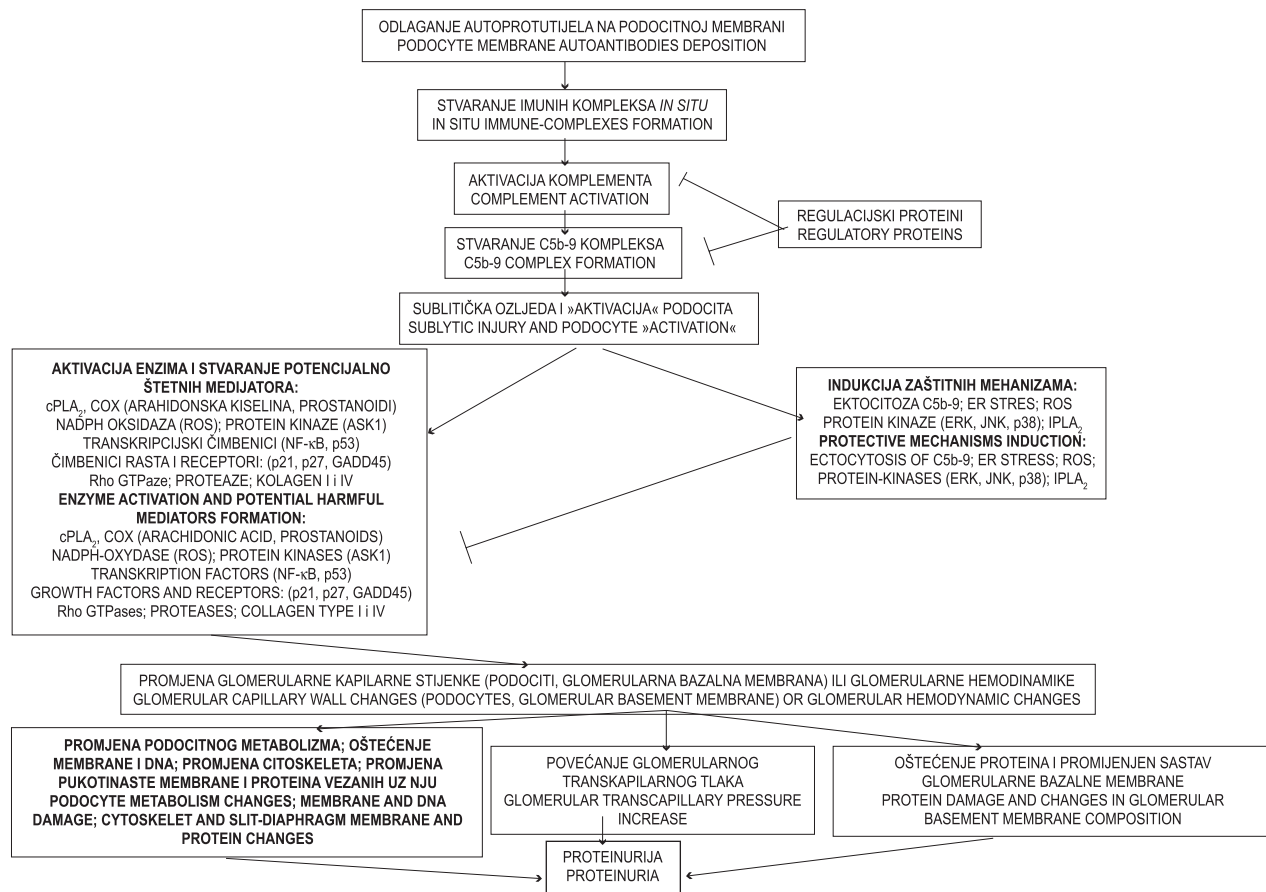
njuju srednju incidenciju primarnog MGN-a na 12 na milijun stanovnika na godinu uz raspon od 2 do 13 na milijun na godinu. Što se tiče učestalosti primarnog MGN-a među primarnim glomerulonefritisima, prema podacima iz različitih registara i kohorti bolesnika, on je među najčešćim primarnim glomerulonefritisima te zauzima od drugog mjesta po učestalosti (nakon IgA-glomerulonefritisa)^{11–13} do 5. mjesta¹⁴ po učestalosti od svih glomerulonefritisa.

Većina radova i članaka o primarnome MGN-u počinje sličnom rečenicom: »Primarni MGN najčešći je uzrok nefrotskog sindroma u odraslih osoba.« Gledajući prethodno navedene podatke o učestalosti MGN-a među svim glomerulonefritisima, to bi trebalo biti točno, jer se MGN daleko najčešće prezentira nefrotskim sindromom. Posljednjih godina međutim raste broj prikaza kohorti bolesnika i izvješća iz registara biopsija bubrega u kojima raste učestalost fokalne segmentalne glomeruloskleroze (FSGS), koja se također najčešće prezentira nefrotskim sindromom.^{11,15,16} S obzirom na to da je učestalost FSGS-a veća u crnoj rasi i da su ove skupine bolesnika uglavnom iz područja Sjeverne Amerike s većim udjelom crne rase, postavlja se pitanje o stvarnom porastu FSGS-a ukupne populacije. U radovima McQuarrie i sur.¹⁷ i Hanko i sur.¹¹ pokazano je da nema porasta učestalosti FSGS-a u dominantno bjelačkoj populaciji sjeverne i zapadne Europe. Hanko i sur.¹¹ našli su u epidemiološkom istraživanju da su dvije najčešće dijagnoze među primarnim glomerulonefritisima IgA-glomerulonefritis i MGN, da se njihova učestalost (gledajući zajedno) nije pro-

mijenila u posljednjim dekadama, ali između te dvije bolesti raste učestalost IgA-glomerulonefritisa, a pada učestalost MGN-a (mogući razlog jesu »liberalnije« indikacije za biopsiju bubrega, odnosno biopsija i u sindromu asimptomatske proteinurije i hematurije, kakvim se najčešće prezentira IgA-glomerulonefritis). U podacima iz registra bubrežnih biopsija KB Dubrava MGN je bio treća po učestalosti dijagnoza s 9,2% nakon IgA-glomerulonefritisa i FSGS-a (neobjavljeni podaci). Zaključno možemo reći, s obzirom na početnu rečenicu ovog potpoglavlja, da je vjerojatno točno da je MGN najčešći uzrok nefrotskog sindroma u Bijelaca.

Patogeneza

Većinu patofizioloških i patogenetskih spoznaja o bolesti znamo iz štakorskog modela bolesti – Heymannova nefritisa, koji je razvio Walter Heymann 1959. godine.¹⁸ Znamo da je riječ o podocitopatiji, u kojoj dolazi do stvaranja cirkulirajućih autoprotutijela na podocitni antigen te posljedično tomu do stvaranja imunih kompleksa *in situ*, subepitelno, koji započinju primarnu glomerularnu ozljedu.^{3,19,20} Posljedično primarnoj ozljedi uzrokovanoj imunim kompleksima nastalim *in situ* dolazi do aktivacije komplementa sa stvaranjem konačnog produkta aktivacije, C5b-9-kompleksa, koji pak uzrokuje tzv. sublitličku ozljedu (oštećenje) podocita i brojne promjene na subcelularnoj razini^{5,21} (slika 1). To su aktivacija i prekomjerno stvaranje patogenih molekula (slobodni kisikovi radikali, proteaze, prostanoidi,



Slika 1. Patogeneza eksperimentalnoga membranskoga glomerulonefritisa (adaptirano prema Cybulsky AV. Membranous nephropathy. Contrib Nephrol 2011; 169: 107–25)

Figure 1. Experimental membranous glomerulonephritis pathogenesis (adapted according to Cybulsky AV. Membranous nephropathy. Contrib Nephrol 2011; 169: 107–25).

komponente izvanstaničnog matriksa, citokini – TGF β , PGF, SPARC, transkripcijski čimbenici: NF- κ B, p53, faktori rasta i receptori: p21, p27, Rho GTPaze), posljedično čemu dolazi do promjena u glomerularnoj kapilarnoj stijenci (podocitima i GBM-u) i glomerularnoj hemodinamici, povišenoga transkapilarnog tlaka, promjena u metabolizmu podocita, oštećenja membrane podocita i DNA, oštećenja citoskeletnih proteina pukotinaste membrane, kao i promjene sastava proteina pukotinaste membrane, što pak u konačnici uzrokuje proteinuriju i podocitopeniju.^{5,21} Ključna nepoznanica i problem kod ekstrapolacije rezultata eksperimenata modela Heymannova nefritisa bila je činjenica da dokazani ciljani podocitni antigen u Heymannovu nefritisu, megalin, nije uopće eksprimiran na ljudskim podocitima, a identifikacija ciljnoga podocitnog antigena ključna je za početak razjašnjenja patogeneze. Tu su posljednjih godina napravljeni veliki rezultati i otkriveni ciljani podocitni antigeni za stvaranje autoprotutijela u ljudskome primarnom MGN-u.

Prvo su 20 godina nakon otkrića megalina, 2002. godine, Debiec i sur. otkrili neutralnu endopeptidazu (NEP), kao ciljani antigen u primarnom MGN-u u novorođenčadi, a za koji su dokazali da nastaje aloimunizacijom NEP-a majke s deficitom.^{22,23} Beck i sur.²⁴ dokazali su 2009. godine u serumima 70% ispitivanih bolesnika s primarnim MGN-om protutijela na M-tip receptora za fosfolipazu A₂ (PLPA₂) te

njihovu kolokalizaciju u glomerulima s autoprotutijelima u imunim depozitima, čime je dokazano da je autoantigen M-tip receptora za PLPA₂. Kasnije su Debiec i Ronco²⁵ u sličnom ispitivanju našli da je osjetljivost serumskog testa 57%, a biopsijskog testa 74%.

Prunotto i sur.²⁶ nedavno su dokazali kao ciljani antigen aldoza-reduktazu i superoksid-dismutazu 2 (SOD2), također na osnovi nalaza autoprotutijela u serumu, pozitivnog nalaza kolokalizacije ovih protutijela i antigena u glomerularnim depozitima, a Bruschi i sur.²⁷ pokazali su slično za α -enolazu. Nalaz ovih ciljnih antigena u primarnome ljudskom MGN-u veliko je otkriće u patogenezi, ali otvara niz novih pitanja. Ovi su autoantigeni funkcionalno vrlo različiti, a i njihova lokalizacija u podocitima također je različita. PLPA₂R pripada porodici manoznih receptora, nalazi se na staničnoj membrani, njegova se točna funkcija u podocitima ne zna, ali vjerojatno sudjeluje u klirensu serumske PLPA₂. Aldoza-reduktaza je enzim koji sudjeluje u redukciji alifatskih i aromatskih aldehida i ketona, pretvorbi glukoze u sorbitol i regulaciji tkivnog toniciteta i osmolalnosti. U bubregu se normalno nalazi u tubularnim epitelnim stanicama medule i u normalnim ga uvjetima nema u glomerulu.²⁶ Prunotto i sur. u svojem su radu pokazali da postoji *de novo* ekspresija aldoza-reduktaze u citoplazmi podocita u primarnom MGN-u.

SOD2 je dio antioksidacijskoga staničnog sustava i u bubregu je dominantno eksprimirana u mitohondrijima tubu-

larnih kortikalnih epitelnih stanica i nema je u glomerulu. U svom radu Prunotto i sur. također su pokazali *de novo* ekspresiju SOD2 u citoplazmi podocita u primarnom MGN-u.²⁶ α -enolaza je citoplazmatski enzim, koji je ekspresiran u tubularnim epitelnim stanicama, gdje regulira glikolizu. Moguće je da su mehanizmi stvaranja autoprotutijela protiv membranskih proteina-antigena (PLPA₂R) različiti od onih protiv unutarstaničnih proteina-antigena (SOD2 u mitohondriju, aldoza-reduktaza i α -enolaza u citosolu). Pitanje je postoji li tzv. hijerarhija stvaranja protutijela pa bi na taj način aktivacija i stvaranje primarnih autoprotutijela (naprimjer protiv PLPA₂R) inducirali ekspresiju drugih proteina-autoantigena na mjestima gdje normalno nisu ekspresirani te tzv. druge linije autoprotutijela.²⁷ I dalje ostaje nepoznanica što okida (trigerira) imunوسي odgovor: određeni posebni uvjeti koji uzrokuju izloženost epitopa, molekularna mimikrija s bakterijskim ili drugim egzogenim antigenom, delokalizacija unutarstaničnih proteina na membranu?²⁴ Postoji li tzv. širenje epitopa (engl. *epitope spreading*), dokazano u nekim autoimunim bolestima, odnosno stanje kada se primarni imunوسي odgovor na dominantni početni epitop širi na druge epitope unutar istih ili različitih molekula?

Dodatni mogući mehanizam nastanka bolesti i potencijalni antigen našli su 2011. godine ponovno Debiec i sur.²⁸ Oni su u dijela djece s primarnim MGN-om, kao mogući antigen našli kationski goveđi serumski albumin, ekstrinzični antigen, a mogući potencijalni mehanizam nastanka bolesti bio bi usađivanje tog antigena subepitelno te dalje ponovno stvaranje imunih kompleksa protutijela na taj antigen i antigena *in situ*.

Također postoje nepoznanice u odgovoru podocita na primarnu ozljedu, one ponajprije proizlaze iz činjenice da je nedavno pokazano da i u štakora s deficitom komplementa može doći do razvoja bolesti,²⁹ što pak znači da u patogenezi bolesti postoje i mehanizmi neovisni o komplementu (možda direktni utjecaj imunih kompleksa na podocite? blokada normalne funkcije proteina potencijalnih ciljnih antigena, kao što je endocitoza, klirens serumske PLPA₂? učinak vezanja autoprotutijela na autoantigene kao liganda?). Također je nerazjašnjeno pitanje zašto se bolest očituje samo u bubregu, iako se nađeni ciljni autoantigeni se nalaze i u drugim organima i tkivima.

Sažetak patogeneze

Velik napredak u razumijevanju etiopatogeneze ljudsoga primarnog MGN-a jest otkriće nekoliko ciljnih antigena na podocitima te njihovih autoprotutijela u krvi koji su odgovorni za stvaranje imunih kompleksa *in situ*, čime započinje primarna glomerularna ozljeda u ovoj bolesti. To su: neutralna endopeptidaza, M-tip receptora za PLPA₂, aldoza-reduktaza, superoksid-dismutaza 2 i α -enolaza. Među njima u većine bolesnika, te se time čini i najvažniji, jest M-tip receptora za PLPA₂. Daljnja istraživanja i praćenja koncentracije autoprotutijela u krvi na ovaj antigen, kao i imunohistokemijsko određivanje antigena unutar imunih kompleksa u tkivu bubrega dat će nove podatke o njegovoj prognostičkoj ulozi te ulozi u praćenju bolesnika.

Tijek bolesti

Prirodni, neizmijenjeni tijek primarnog MGN-a vrlo je raznolik i varijabilan. U literaturi postoji veći broj prikaza skupina bolesnika s vrlo različitim rezultatima. Vrlo pojednostavnjen prikaz ishoda bolesti, nazvan »pravilom trećina« govori da oko 1/3 bolesnika ulazi u spontanu remisiju, 1/3

ima trajnu proteinuriju koja fluktuiraju između nefrotske i subnefrotske razine bez razvoja zatajenja bubrega, a preostala približno trećina bolesnika prijeđe u završni stadij kronične bubrežne bolesti (ESRD).³⁰ Procjena prognoze i ishoda bolesti vrlo je otežana zbog različitosti u skupinama bolesnika (njihovih ishodišnih osobina, pogotovo postotka bolesnika s nefrotskim sindromom), različito definiranih uključivih kriterija, ali i ciljnih ishoda (definicije remisije bolesti, parcijalne i kompletne, definicije zatajenja bubrega) te također i različitog vremena praćenja bolesnika. Posljednjih godina, kao dodatni čimbenik koji bi možda mogao promijeniti prirodni tijek bolesti, jest primjena lijekova koji inhibiraju renin-angiotenzin-aldosteronski sustav (anti-RAS-liječkovi).

Javljanje spontane remisije bolesti dobro je poznato obilježje primarnog MGN-a. U ranijim prikazima skupina bolesnika učestalost spontane remisije vrlo je varijabilna i iznosi od 30³¹ do 66%.³² Učestalost razvoja zatajenja bubrega također je vrlo varijabilna i ona iznosi od 19³³ do 52%,³⁴ ali se podaci o tome također teško uspoređuju zbog različitih definicija ciljnih ishoda zatajenja bubrega te također različitog vremena praćenja bolesnika. Učestalost razvoja ESRD-a iznosi od 5³⁵ do 29%.³⁴ U većini ranijih prikaza skupina bolesnika zajedno su praćeni i bolesnici koji su se prezentirali nefrotskim sindromom i asimptomatskom proteinurijom.

U posljednjim se dekadama u sklopu nespecifičnog, simptomatskog liječenja bolesti primjenjuju i anti-RAS-liječkovi, za koje je dokazana učinkovitost usporavanja progresije kronične bubrežne bolesti,³⁶ a koji nisu upotrebljavani u ranijim istraživanjima. Postavlja se opravdano pitanje je li redovita primjena anti-RAS-liječkova promijenila prirodni tijek primarnog MGN-a.

Novo istraživanje, već prozvano ključnom studijom, Polanco i sur.³⁷ iz Španjolske skupine za istraživanje glomerularnih bolesti (GLOSEN) pratilo je prirodni tijek u bolesnika s primarnim MGN-om samo s nefrotskim sindromom i uz simptomatsku primjenu anti-RAS-liječkova. U istraživanje je uključeno 328 bolesnika, od toga je anti-RAS-liječkove dobivalo 67% bolesnika (nerandomizirano). Praćeni su 91 mjesec (oni sa spontanom remisijom), odnosno 69 mjeseci (oni bez spontane remisije). Spontana remisija nastupila je u 104 (31,7%) bolesnika, od toga u polovice kompletne remisija, a u polovice parcijalna remisija, većinom unutar 2 godine (raspon je bio od 1 do 66 mjeseci za parcijalnu remisiju, a 4–120 mjeseci za kompletu remisiju). Većina bolesnika imala je spontani kontinuirani pad proteinurije, a čak 21,5% bolesnika s proteinurijom >12 g/dan imalo je spontanu remisiju bolesti. Relaps bolesti imalo je 5,7% bolesnika. 2 (1,9%) bolesnika od onih sa spontanom remisijom umrlo je (prema 24 (10,7%) onih bez spontane remisije), a 11 bolesnika imalo je porast kreatinina za >50% od početnih vrijednosti i nitko od bolesnika za vrijeme praćenja nije dobio ESRD (prema 18,7% bolesnika bez spontane remisije). Treba reći da je većina bolesnika bez spontane remisije na kraju dobila imunosupresivnu terapiju.

U sažetku, na osnovi najnovijih istraživanja i praćenja prirodnog tijeka primarnog MGN-a možemo reći da se prirodni tijek bolesti (pojava spontanih remisija i relapsa bolesti, odnosno tijek bubrežne funkcije) nije značajnije promijenio posljednjih godina unatoč primjeni novih lijekova u simptomatskom liječenju (ponajprije anti-RAS-liječkovima).

Liječenje

Na temelju dobro utemeljene pretpostavljene patogeneze bolesti izbor specifičnog liječenja jesu imunosupresivi. U

Tablica 2. Terapijske mogućnosti u liječenju primarnoga membranskoga glomerulonefritisa, a prema pretpostavljenoj patogenezi bolesti (prema Cybulsky AV. Membranous nephropathy. Contrib Nephrol 2011;169:107–25)

Table 2. Potential therapeutic options in primary membranous glomerulonephritis treatment according to assumed pathogenesis (adapted from Cybulsky AV. Membranous nephropathy. Contrib Nephrol 2011; 169:107–25)

Etiopatogenetski čimbenik Etiopathogenic factor	Potencijalni lijek Potential drug
(Auto)imunski odgovor / (Auto)immune response	glukokortikoidi citotoksični lijekovi kalcineurinski inhibitori rituksimab (anti-CD20-protutijelo) / glucocorticoids cytotoxic drugs calcineurin inhibitors rituximab (anti-CD20 antibody)
Aktivacija komplementa / Complement activation	solubilni receptor za komplement (CR) 1 anti-C5-protutijelo intravenski imunoglobulin / soluble complement receptor (CR) 1 anti-C5 antibody intravenous immunoglobulin
Ozljeda podocita C5b-9-kompleksom inducirana / Podocyte injury induced by C5b-9 complex	inhibitori ciklooksigenaze riblje ulje (omega 3 masne kiseline) antioksidansi modulatori signalnih putova u stanici aktiviranih stresom inhibitori/aktivatori protein kinaza glukokortikoidi kalcineurinski inhibitori / cyclooxygenase inhibitors fish oil (omega-3 fatty acids) antioxidants modulators of stress-activated cellular signal pathways protein kinases inhibitors/activators glucocorticoids calcineurin inhibitors
Proteinurija / Proteinuria	anti-RAS-lijekovi anti-RAS drugs

tablici 2. prikazane su terapijske mogućnosti ovisno o patogenezi.

Postoji li na temelju dosadašnjih istraživanja, ponajprije randomiziranih, kontroliranih studija dokazano učinkovito imunosupresivno liječenje u smislu medicine temeljene na dokazima?

Glukokortikoidi

Na temelju istraživanja može se reći da monoterapija glukokortikoidima nema dokazanu učinkovitost u liječenju primarnog MGN-a. Ovaj zaključak osnovan je na rezultatima triju randomiziranih, kontroliranih studija^{34,35,39} te na metaanalizi randomiziranih studija.⁴⁰

Kombinacija glukokortikoida i citotoksičnih (alkilirajućih) lijekova

Na temelju triju velikih randomiziranih kontroliranih studija^{41–43} nedvojbeno je pokazana učinkovitost kombinacije glukokortikoida i alkilirajućih agensa u liječenju primarnog MGN-a, i to i u indukciji remisije i u očuvanju bubrežne funkcije (tablica 3). Ove su studije bile u bolesnika s očuvanom bubrežnom funkcijom. Rezultati u bolesnika s oslabljenom bubrežnom funkcijom nisu tako konzistentni i prikazani su također u tablici 3. (prema^{44–46}). Najveće rezerve glede primjene alkilirajućih lijekova proizlaze iz potencijalnih teških nuspojava ovih lijekova (mijelosupresija i malignitet). Rezultati o incidenciji malignoma u bolesnika

liječenih klorambucilom⁴² pokazali su jednaku učestalost kao u općoj bjelačkoj populaciji. Nađeno je da su bolesnici liječeni klorambucilom imali češće nuspojave od onih liječenih ciklofosfamidom.

Kombinacija ciklosporina i glukokortikoida

Učinkovitost ove kombinacije, ali samo u induciranju remisije bolesti (ne i na bubrežno preživljenje) pokazana je u randomiziranoj kliničkoj studiji Cattrana i sur.,⁴⁷ u kojoj su bolesnici prethodno rezistentni na glukokortikoide s pretežno urednom bubrežnom funkcijom, randomizirani na liječenje ciklosporinom A u dozi od 3,5 mg/kg/dan (uz prilagođavanje prema ciljnoj koncentraciji u krvi od 125 do 225 mcg/l) 26 tjedana te postupno ukidanje tijekom 4 tjedna uz prednizon 0,15 mg/kg/dan i na placebo + prednizon. U tom istraživanju pokazan je povoljan učinak na postizanje remisije, ali uz visoku stopu relapsa (48%) i bez razlike u bubrežnoj funkciji nakon praćenja od 78 tjedana. Također je pokazana učinkovitost ciklosporina A i u bolesnika s oslabljenom bubrežnom funkcijom, ali u nerandomiziranoj studiji Cattrana i sur.⁴⁸ i to i na remisiju bolesti i na usporavanje progresije zatajenja bubrega, a prema simptomatskoj terapiji.

S obzirom na to da postoji samo jedna randomizirana kontrolirana klinička studija s ciklosporinom, treba još utvrditi optimalnu dozu i trajanje liječenja ciklosporinom A. Radna skupina za liječenje ciklosporinom idiopatskih glomerularnih bolesti s nefrotskim sindromom preporučila je 2007. godine početi liječenje u dozi od 3 do 4 mg/kg/dan (davanje dva puta na dan) uz ciljnu koncentraciju Co 125–175 mcg/ml te najmanje 6 mjeseci i uz postupno sniženje na najnižu učinkovitu dozu.⁴⁹

Nemamo randomiziranih kliničkih studija usporedbe alkilirajućih lijekova i ciklosporina A. Postoji retrospektivno istraživanje Goumenosa i sur.,⁵⁰ u kojem je liječenje ciklosporinom A bilo povezano s češćim remisijama, s manje nuspojava, ali i češćim relapsima u odnosu prema liječenju alkilirajućim lijekovima.

Antimetaboliti

Od ostalih etabliranih imunosupresiva u malim serijama prikaza slučajeva nađen je povoljan učinak azatioprina u bolesnika sa zatajenjem bubrega, ali veća retrospektivna metaanaliza⁵¹ nije našla korist od njegove primjene, tako da Waldman i sur.⁵² navode da se azatioprin vjerojatno više neće testirati u liječenju bolesnika s primarnim MGN-om. Zatim su ispitivane soli mikofenolne kiseline (mikofenolat-mofetil i Na-mikofenolat). Rezultati su varijabilni i nekonzistentni. Uglavnom se u azijskih bolesnika⁵³ vidio povoljan učinak kombinacije soli mikofenolne kiseline i glukokortikoida, dok se u bjelačkih bolesnika nije ta terapija pokazala učinkovito.^{52,54,55} Također postoji velika stopa relapsa. Potrebne su randomizirane, kontrolirane studije o procjeni učinkovitosti soli mikofenolne kiseline.

Takrolimus

U multicentričnoj randomiziranoj španjolskoj studiji Prague i sur.⁵⁶ uspoređivani su bolesnici s pretežno urednom bubrežnom funkcijom i nefrotskom proteinurijom koji su dobivali takrolimus u monoterapiji (0,05 mg/kg/dan) 12 mjeseci i uz 6-mjesečno postupno ukidanje prema simptomatskoj terapiji. Učestalost remisija u takrolimusnoj grupi bila je značajno veća (76% prema 26%), ali su se također javili relapsi u 47% bolesnika, tako da je na kraju praćenja bio jednak postotak bolesnika u remisiji u obje grupe.

Tablica 3. Izabrane randomizirane, kontrolirane studije s alkilirajućim lijekovima u bolesnika s primarnim membranskim glomerulonefritom
Table 3. Selected randomized controlled studies with alkylating drugs in patients with primary membranous glomerulonephritis

Studija Study	Uspoređivane vrste liječenja (lijevi stupac prema desnomu) Treatments compared (left column vs. right)	Rezultati Results
<i>U BOLESNIKA S PRETEŽNO NORMALNOM BUBREŽNOM FUNKCIJOM IN PATIENTS WITH MAINLY NORMAL RENAL FUNCTION</i>		
Ponticelli C i sur. (1995.) ⁴¹	1, 3, 5. mjesec metilprednizolon 1 g/d iv./3 dana →prednizon 0,5mg/kg/d p.o. 27 dana	značajno dulje preživljenje bez ESRD i značajno veća stopa remisija uz imunosupresivno liječenje; significantly longer renal survival without ESRD and significantly bigger remission rate with immunosuppressive treatment
Ponticelli C et al. (1995.) ⁴¹	2, 4, 6. mjesec klorambucil 0,2 mg/kg/d po. (»ORIGINALNI PONTICELLIJEV PROTOKOL«) 1., 3., 5. month methylprednisolone 1g/d i.v. for 3 days →prednisone 0,5mg/kg/d p.o. for 27 days 2., 4., 6. month chlorambucil 0,2mg/kg/d p.o. (»ORIGINAL PONTICELLI PROTOCOL«)	
Ponticelli C i sur. (1998.) ⁴²	ORIGINALNI vs 1, 3, 5. mjesec metilprednizolon 1 g/d i.v./3 dana PONTICELLIJEV →prednizon 0,5mg/kg/d po. 27 dana	bez razlike u bubrežnom preživljenju i postizanju remisije; veća stopa nuspojava uz klorambucil; without significant difference in renal survival and remission rate; more side-effects with chlorambucil
Ponticelli C et al. (1998.) ⁴²	PROTOKOL vs 2, 4, 6. mjesec ciklofosfamid 2,5 mg/kg/d po. ORIGINAL (»MODIFICIRANI PONTICELLIJEV PROTOKOL«) PONTICELLI 1., 3., 5. month methylprednisolone 1g/d i.v. for 3 days PROTOKOL →prednisone 0,5mg/kg/d p.o. for 27 days 2., 4., 6. month cyclophosphamide 2,5mg/kg/d p.o. (»MODIFIED PONTICELLI PROTOCOL«)	
Jha V i sur. (2007.) ⁴³	»MODIFICIRANI vs Simptomatska PONTICELLIJEV PROTOKOL« terapija	značajno bolje bubrežno preživljavanje i preživljenje bolesnika te veća stopa remisija uz imunosupresivno liječenje; significantly better renal and patient survival as well as bigger remission rate with immunosuppressive treatment
Jha V et al. (2007.) ⁴³	»MODIFIED vs Simptomatska PONTICELLI PROTOKOL« terapija	
<i>U BOLESNIKA S OSLABLJENOM BUBREŽNOM FUNKCIJOM IN PATIENTS WITH DECREASED RENAL FUNCTION</i>		
Falk RJ i sur. (1992.) ⁴⁴	ciklofosfamid 0,5–1,0 g/m ² iv. 1x na mjesec/ 6 mjeseci+metilprednizolon 1 g iv.→prednizon	bez razlike u učinku na preživljenje bubrega; no difference in renal survival
Falk RJ et al. (1992.) ⁴⁴	1 mg/kg/d/ 2 mjeseca te postupno sniženje cyclophosphamide 0,5–1,0g/m ² i.v. monthly/ 6 months+methylprednisolone 1 g i.v.→ prednisone 1 mg/kg/d/2months then taper	
Reichert LJ i sur. (1994.) ⁴⁵	ORIGINALNI PONTICELLIJEV vs 1, 3, 5. mjesec metilprednizolon 1 g iv./d/ PROTOKOL 3 dana + ciklofosfamid 750 mg/m ² i.v. 1x na (klorambucil 0,15 mg/kg/d) mjesec / 6 mjeseci	originalni Ponticellijev protokol bio je bolji u učinku na bubrežnu ekskrecijsku funkciju; ori ginal Ponticelli protocol better in improving renal function
Reichert LJ et al. (1994.) ⁴⁵	ORIGINAL PONTICELLI PROTOKOL vs 1., 3., 5. month methylprednisolone 1g i.v./d (chlorambucil 0,15mg/kg/d) for 3 days + cyclophosphamide 750mg/m ² i.v. monthly for 6 months	
Branten AJ i sur. (1998.) ⁴⁶	ORIGINALNI PONTICELLIJEV vs ciklofosfamid 1,5–2 mg/kg/d/12 mjeseci PROTOKOL + prednizon 0,5 mg/kg/d po. (klorambucil 0,15 mg/kg/d) cyclophosphamide 1,5–2 mg/kg/d 12 months ORIGINAL PONTICELLI PROTOKOL + prednisone 0,5 mg/kg/d p.o. (chlorambucil 0,15mg/kg/d)	veća stopa remisija, bolji učinak na bubrežnu funkciju te manje nuspojava uz ciklofosfamid; bigger remission rate, better renal survival and less side-effects with cyclophosphamide
Branten AJ et al. (1998.) ⁴⁶	partly randomized	

Sintetski adrenokortikotropni hormon (sACTH)

Pretpostavljeni mehanizmi djelovanja uključuju aktivaciju melanokortinskih receptora (MCR1) u podocitima, što dovodi do smanjenog oksidativnog stresa i proteinurije,⁵⁷ odnosno poboljšane funkcije podocita, stabilizacije aktinskih filamenata, zatim preko modifikacije apolipoproteinskog metabolizma (sACTH obnavlja glomerularnu ekspresiju apolipoproteina J, koji se natječe s C5b-9-kompleksom na podocitima ili putem bolje saturacije glukokortikoidnih receptora na podocitima, odnosno boljeg učinka endogenog kortizola oslobođenog pod utjecajem sACTH).⁵⁵ U malim nerandomiziranim kliničkim studijama pokazan je učinak sACTH na postizanje remisije bolesti.^{58,59} Postoje dvije, istina malene, randomizirane, kontrolirane studije, jedna Ponticellija i sur., u kojoj je ispitivan učinak sACTH (davan je u dozi od 1 mg dvaput na tjedan im. tijekom 12 mjeseci) prema standardnom protokolu kombinacije glukokortikoida i alkilirajućih lijekova, uz praćenje tijekom 21 mjeseca i gdje nije nađena značajna razlika u postizanju remisije, kao ni u relapsima između ova dva načina liječenja.⁶⁰ U drugoj studiji Arnadottir i sur.,⁶¹ uspoređivana je terapija sACTH-om

prema samo simptomatskoj terapiji i gdje se terapija sACTH pokazala učinkovitijom u induciranju remisije, ali i na poboljšanje bubrežne ekskrecijske funkcije. Nađene nuspojavae bile su najčešće hipertenzija, pretilost i hiperglikemija.

Rituksimab

U posljednjoj dekadi sve se češće upotrebljava rituksimab u liječenju primarnog MGN-a i samim time je i više iskustava, međutim nema randomiziranih, kontroliranih studija. U tablici 4. prikazani su rezultati malih pilot-studija s rituksimabom u kojima je pokazana učinkovitost u induciranju remisije.^{62–65} Uglavnom je doza rituksimaba bila 375 mg/m² jedanput na tjedan tijekom 4 tjedna (kao za ne-Hodgkinov limfom), odnosno 1 g dva puta s razmakom od 15 dana (kao u reumatoidnom artritisu). Bomback i sur.⁶⁶ u svojoj metaanalizi 21 istraživanja (prikazi slučajeva ili samo serije bolesnika bez kontrola) našli su da je postizanje kompletne remisije bilo 15–20%, a parcijalne 35–40%, bez težih nuspojava. U malom, nerandomiziranom istraživanju Segarre i sur.⁶⁵ s 13 bolesnika pokazano je da dodavanje rituksimaba u terapiju u bolesnika koji su bili ovisni o kalcineu-

Tablica 4. Izabrane pilot-studije o liječenju primarnoga membranskoga glomerulonefritisa rituksimabom
 Table 4. Selected pilot studies of primary membranous glomerulonephritis treatment with rituximab

Studija Study	Vrste liječenja Treatment	Rezultati Results
Remuzzi G i sur. (2002). ⁶²	375 mg/m ² iv. 1x/tjedan / 4 tjedna	pad proteinurije za 66%
Ruggenenti P i sur. (2003). ⁶³	375 mg/m ² i.v. weekly / 4 weeks	decrease in proteinuria by 66%
Remuzzi G et al. (2002). ⁶²		
Ruggenenti P et al. (2003). ⁶³		
Fervenza FC i sur. (2008). ⁶⁴	1 g iv. 1. i 15. dan uz ponavljanje nakon 6 mjeseci ako je proteinurija bila >3 g/24 sata	pad proteinurije za 48%
Fervenza FC et al. (2008). ⁶⁴	1 g i.v. on day 1 and 15 and repeating after 6 months if proteinuria >3 g/24 hours	decrease in proteinuria by 48%
Segarra A i sur. (2009). ⁶⁵	375 mg/m ² iv. 1x/tjedan / 4 tj. u »ovisnih o	značajan pad proteinurije, bez relapsa i uz poboljšanje bubrežne ekskrecijske funkcije;
Segarra A et al. (2009). ⁶⁵	kalcineurinskim inhibitorima« 375mg/m ² i.v. weekly / 4 weeks in »calcineurin inhibitor dependent patients«	significant decrease in proteinuria without relapse and with improvement in renal function

rinskim inhibitorima (ciklosporin A ili takrolimus) dovodi do trajne remisije bolesti.

Ekulizumab

Jedna randomizirana, kontrolirana studija Appela i sur. prikazana samo sažetkom⁶⁷ nije pokazala korist ovog lijeka prema placebo.

Rezultati rada Schieppati i sur.⁶⁸ unijeli su relativno veliku pomutnju u pogledu primjene imunosupresivnog liječenja ukupno gledajući u primarnom MGN-u. Naime u tom radu u metaanalizi 18 randomiziranih i kvazi-randomiziranih studija u kojem je uspoređivano bilo kakvo imunosupresivno liječenje prema simptomatskomu nije nađen povoljan dugoročni učinak imunosupresivnog liječenja ukupno na preživljenje bubrega ili bolesnika. Jedino je nađen povoljan učinak alkilirajućih lijekova na postizanje kompletne remisije (ne i parcijalne remisije, odnosno remisije ukupno). Ciklofosfamid je prema klorambucilu imao manje nuspojava, dok nikakvih pozitivnih učinaka za ciklosporin nije nađeno, a za antimetabolite (soli mikofenolne kiseline, azatioprin) nije bilo dovoljno podataka. Donekle suprotne rezultate dala je posljednja studija Catrana i sur.,³⁸ koja je istraživala moguću promjenu ishoda bolesti u posljednjoj dekadi u svjetlu primjene anti-RAS-lijekova, ali i imunosupresivnog liječenja. U tom istraživanju koje je uspoređivalo bolesnike u tri dekade (1. od 1975. do 1985. godine, 2. od 1985. do 1995. godine i 3. od 1995. do 2005. godine) pokazano je da je značajno porasla primjena anti-RAS-lijekova (0, 27 i 90% u tri dekade), kao i da se povećala učestalost primjene imunosupresivnog liječenja u posljednje dvije dekade. Gledajući trendove u ishodu bolesti, nađeno je da su bolesnici u 2. dekadi imali najlošije bubrežno preživljenje i stopu remisije, a to se među bolesnicima prve i treće dekade nije razlikovalo. Uspoređujući ishode u izdvojenih bolesnika (visokorizični, s nefrotskim sindromom) koji su liječeni imunosupresivima u skladu s preporučenim smjernica-

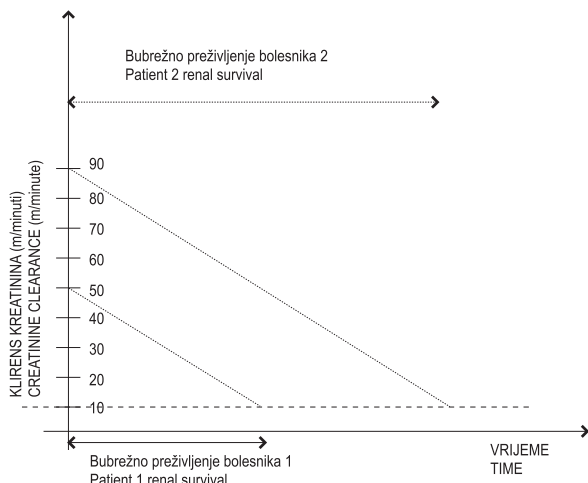
ma prema onima liječenima samo simptomatski, nađeno je značajno veće postizanje remisije bolesti u imunosupresivnoj grupi (79% prema 44%), a također bubrežno preživljenje bilo je bolje u bolesnika liječenih imunosupresivima (HR 0,10). Istraživači zaključuju da se značajno promijenio način liječenja bolesti i da su aktualne terapijske smjernice za liječenje poboljšale prognozu bolesti.

Možda je i najvažnije pitanje u liječenju idiopatskog MGN-a: koje bolesnike liječiti specifično, imunosupresivima?

S obzirom na navedeno u prirodnom tijeku bolesti te mogućnost spontane remisije, prvi djelomični odgovor na gornje pitanje jest da liječiti imunosupresivima treba samo neke bolesnike s ovom bolesti. Odgovor na pitanje koje trebala bi dati istraživanja o prognostičkim čimbenicima bolesti. Rezultati ranijih istraživanja o prognostičkim čimbenicima u primarnom MGN-u, iako relativno brojni, vrlo su varijabilni. Prvo počevši od kriterija za uključivanje bolesnika, različitih definiranja potencijalnih prognostičkih ispitivanih varijabli (na primjer hipertenzije ili bubrežne ekskrecijske funkcije) pa do rezultata samih istraživanja. Posljedica toga je vjerojatno i činjenica da za praktično svaki ispitivani prognostički čimbenik postoje radovi koji govore za njegovu značajnost i oni koji govore protiv nje, odnosno većina ispitivanih prognostičkih čimbenika (dob, spol, hipertenzija, veličina početne proteinurije, serumska koncentracija lipida, albumina, patološkohistološka obilježja biopata bubrega) pokazuje relativno nisku specifičnost i osjetljivost.

Što se tiče rase, relativno bolju prognozu u istraživanjima imala je žuta rasa,^{69,70} ali u toj populaciji veći je udio bolesnika koji se prezentiraju sindromom asimptomatske proteinurije. U pogledu spola također postoje neke dileme, iako se većina istraživača slaže da je ženski spol bolji prognostički čimbenik. To je nađeno i u metaanalizi Catrana i sur.⁷¹ Veličina proteinurije na početku bolesti ne smatra se dovoljno specifičnim i osjetljivim prognostičkim čimbenikom, vrlo je varijabilna, a u prilog tomu govore i rezultati posljednjeg rada Polanco i sur.,³⁷ gdje je nađen relativno veliki postotak bolesnika s masivnom proteinurijom (>12 g/24 sata) koji su imali spontanu remisiju.

Oslabljena bubrežna ekskrecijska funkcija (mjerena koncentracijom kreatinina u krvi i/ili procijenjenom glomerularnom filtracijom na temelju klirensa kreatinina) smatra se lošim prognostičkim čimbenikom, međutim tu treba imati na umu dvije činjenice. Prvo, moguće je da je kod nalaza smanjenog klirensa kreatinina u početku bolesti riječ o reverzibilnom stanju, uzrokovanom nekom od akutnih komplikacija nefrotskog sindroma i/ili terapije, a ne samom bolešću. S druge strane nađena povezanost između početno kronično oslabljene bubrežne ekskrecijske funkcije (trajno nižim klirensom kreatinina zbog bolesti, odnosno kroniciteta bolesti) ne znači da se u tih bolesnika brže smanjuje bubrežna ekskrecijska funkcija, već da oni imaju veći rizik od pogoršanja bubrežne ekskrecijske funkcije i postizanja ESRD-a zbog nižih početnih vrijednosti klirensa kreatinina, a ne zbog same bolesti, i da je zapravo brzina smanjenja bubrežne ekskrecijske funkcije, koja ovisi o bolesti, jednaka. To su pokazali Zent i sur.⁷² i Trojanov i sur.⁷³ (slika 2). Ranije navedeni pozitivni nalazi o učinkovitosti imunosupresiva kod bolesnika s već razvijenim kroničnim zatajenjem bubrega ipak nisu bez ograničenja. Odnosno, postavlja se pitanje je li ona učinkovita bez obzira na vrijednost klirensa kreatinina ili pak postoji granica ispod koje liječenje imunosupresivima više nije učinkovito, odnosno može više štetiti nego koristiti, postoji li tzv. *point of no return*, kada je



Slika 2. Ilustracija kraćega bubrežnog preživljenja bolesnika s manjim početnim klirensom kreatinina uz jednak stupanj slabljenja bubrežne ekskrecijske funkcije zbog bolesti (adaptirano prema Troyanov S, Roasio L, Pandes M, Herzenberg AM, Cattran DC. Renal pathology in idiopathic membranous nephropathy: a new perspective. *Kidney Int* 2006; 69:1641–8)

Figure 2. Schematic presentation of shorter renal survival of the patient with lower starting creatinine clearance with equal decrease in renal excretory function due to the disease (adapted according to Troyanov S, Roasio L, Pandes M, Herzenberg AM, Cattran DC. Renal pathology in idiopathic membranous nephropathy: a new perspective. *Kidney Int* 2006; 69:1641–8)

prekasno za imunosupresivno liječenje. Nema definitivnog odgovora na to pitanje. Ponticelli i sur.⁵⁵ navode da kod vrijednosti kreatinina iznad 400 $\mu\text{mol/l}$ i difuzne intersticijske fibroze i tubularne atrofije vjerojatno više neće biti koristi od imunosupresivnog liječenja. Na posljednjem Američkom nefrološkom skupu Renal Week 2010. preporuka Jha V i skupine KDIGO bila je da se imunosupresivi ne daju ako postoji trajna izražena kronična bubrežna bolest sa serumskim kreatininom $>312 \mu\text{mol/l}$.

Od ostalih istraživanih prognostičkih čimbenika prihvaćeno je da je povoljan prediktor prezentacija bolesti sindromom asimptomatske proteinurije. U ranijim radovima ovi su bolesnici imali 10-godišnje bubrežno preživljenje (bez zatajenja bubrega) 90–100%.⁷⁰ U radu Hladunewich i sur.,⁷⁴ u kojem je praćeno 108 bolesnika s idiopatskim MGN-om i subnephrotskom proteinurijom, nađeno je da su oni koji su trajno imali subnephrotsku proteinuriju (40%) imali značajno manji gubitak bubrežne ekskrecijske funkcije ($-0,93 \text{ ml/min/god.}$ prema $-3,52 \text{ ml/min/god.}$ u onih u kojih se razvila nephrotska proteinurija, a taj se pak nije značajno razlikovao od gubitka funkcije onih koji su u početku imali nephrotsku proteinuriju, $-4,76 \text{ ml/min/god.}$). Prihvaćeno je da se bolesnici koji se prezentiraju sindromom asimptomatske subnephrotske proteinurije ne liječe imunosupresivima, ali uz striktno praćenje, s obzirom na mogućnost prijelaza u nephrotsku proteinuriju (60% u radu Hladunewich i sur., i to uglavnom unutar prve godine praćenja).

Također općenito je prihvaćeno da je spontana remisija bolesti vrlo povoljan prognostički čimbenik. To proizlazi i iz rada Polanco i sur.,³⁷ gdje nijedan bolesnik sa spontanom remisijom nije dobio ESRD, a i preživljenje bolesnika značajno se razlikovalo prema onima koji nisu imali spontanu remisiju. Također je stupanj relapsa bio malen, 5,7%.

Što se tiče patološkohistoloških prognostičkih čimbenika, općenito je prihvaćeno da stadij bolesti, stupanj odlaganja

imunih depozita i komplementa nisu značajni prediktori progresije bolesti. Većina autora slaže se da su definitivne kronične promjene, ponajprije intersticijska fibroza i tubularna atrofija, najvažniji patološkohistološki prognostički čimbenik, što je nađeno i u multivarijabilnoj analizi.^{69,70,75} Od novijih radova jedino u studiji Troyanova i sur.⁷³ nije nađeno da su intersticijska fibroza i tubularna atrofija nezavisni prognostički čimbenik. U posljednjoj dekadi u nekim se radovima pojavljuju novi ispitivani patološkohistološki prognostički čimbenici, i to postojanje homogenih prema heterogenim imunim depozitima,⁷⁵ te morfometrijski parametri, posebno kvantitativno izmjeren postotak intersticijske fibroze i tubularne atrofije,⁷⁶ međutim definitivni zaključci glede toga ne mogu se još dati bez novih istraživanja. Također postojanje sekundarnog FSGS-a nije nedvojbeno utvrđeno kao nepovoljan prognostički čimbenik, pogotovo nakon istraživanja Heeringe i sur.⁷⁷

Od novijih nađenih prognostičkih parametara ističu se radovi Nizozemske skupine Branten i sur., koja je ispitivala vrstu proteinurije kao prognostičkog čimbenika, u smislu selektivnosti glomerularne proteinurije (izlučivanje IgG kao marker neselektivne proteinurije) te tubularne proteinurije (marker je izlučivanje β_2 -mikroglobulina). Oni su našli da visina izlučenog IgG i β_2 -mikroglobulina u urinu ima visoku specifičnost (88%) i osjetljivost (88%) u prognozi i ocjeni rizika bolesnika.⁷⁸ Kada su to kombinirali sa serumskom koncentracijom albumina, osjetljivost i specifičnost bile su blizu 100%. Granične vrijednosti bile su za β_2 -mikroglobulin 0,5 $\mu\text{g/minutu}$, za IgG 250 mg/dan, a za albumin 22 g/l.

Na kraju, postavlja se pitanje početka imunosupresivnog liječenja, u smislu ranog početka (odmah nakon dijagnostičiranja bolesti) ili kasnijeg, odgođenog početka liječenja (kad bubrežna ekskrecijska funkcija počinje padati). Malo je radova koji su pokušali odgovoriti na ovo pitanje. U posljednjem radu Hofstra i sur.,⁷⁹ randomiziranoj, kontroliranoj studiji s 26 bolesnika s normalnom bubrežnom ekskrecijskom funkcijom i visokim rizikom od progresije u ESRD, pokazano je da rano imunosupresivno liječenje rezultira bržom remisijom bolesti, ali na kraju praćenja (prosječno 72 mjeseca) nije bilo razlike u stopi remisija ili bubrežnoj ekskrecijskoj funkciji. Na temelju jedne studije teško je dati odgovor o početku imunosupresivnog liječenja, tako da postoje i dalje velike dileme među nefrolozima glede toga. Argumenti u prilog odgođenom početku imunosupresivnog liječenja (misli se u početku pada bubrežne ekskrecijske funkcije, ako ne dođe do spontane remisije bolesti) jesu mogućnost spontane remisije bolesti i u bolesnika s većim rizikom od razvoja zatajenja bubrega i na taj način njihove poštede od potencijalnih težih nuspojava imunosupresivnog liječenja. S druge strane, argumenti za rano počinjanje imunosupresivnog liječenja jesu rizici od produžene izloženosti proteinurije i nephrotskom sindromu i njihovim komplikacijama. Naime, poznato je da je proteinurija sama po sebi rizični čimbenik za nastanak i progresiju kronične bubrežne bolesti,⁸⁰ zatim su tu rizici od teških tromboembolijskih, kardiovaskularnih i infektivnih komplikacija nephrotskog sindroma; na kraju još činjenica da bolesnici s oslabljenom bubrežnom ekskrecijskom funkcijom lošije podnose imunosupresivno liječenje.

Preporuke za terapijski pristup bolesniku

Sve bolesnike treba liječiti simptomatskom terapijom (anti-RAS-liijekovi prije svega).

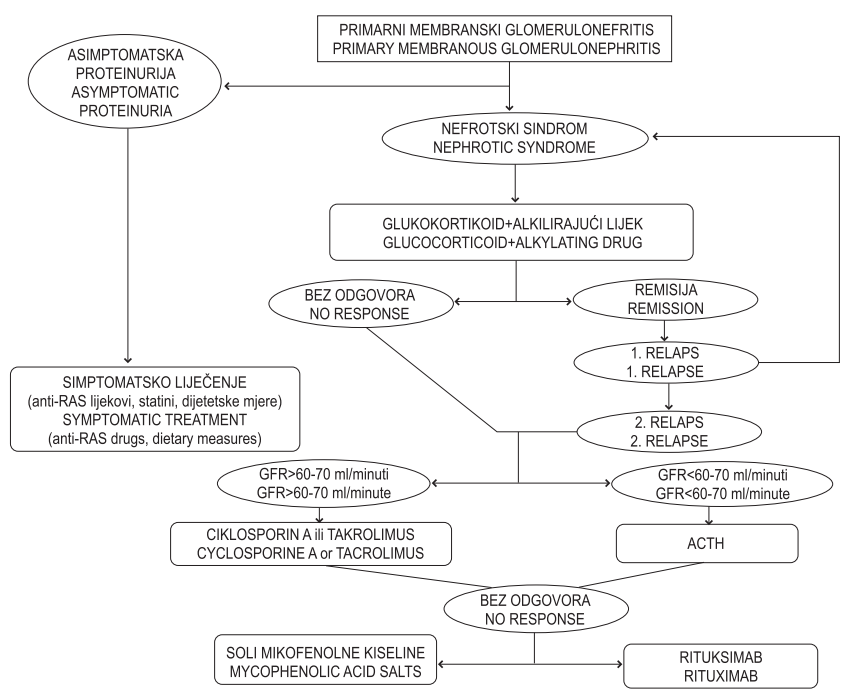
Prihvaćeno je da bolesnike sa sindromom asimptomatske subnephrotske proteinurije ne treba liječiti imunosupresivima.

Što se tiče imunosupresivnog liječenja možemo reći da u grubo postoje dva modela, dva pristupa liječenju. Prvi, koji više dominira u zapadnoj Europi i Sjevernoj Americi (anglosanski) i u kojem se preferira prvo temeljita procjena rizika od razvoja zatajenja bubrega, a posljednjih godina i odgođeni početak imunosupresivnog liječenja tek kod početka pada bubrežne ekskrecijske funkcije. S druge strane, postoji pristup liječenju koji preferira talijanska skupina oko drugoga najvećeg istraživača MGN-a, Carla Ponticellija, koja preferira rani početak liječenja u svih bolesnika s nefrotskim sindromom. I jedni i drugi ipak i dalje naglašavaju individualni pristup i procjenu u svakoga pojedinog bolesnika.

1. Procjena rizika

Dva su najšire prihvaćena modela procjene rizika od razvoja zatajenja bubrega. Jedan je kanadski model Catrana

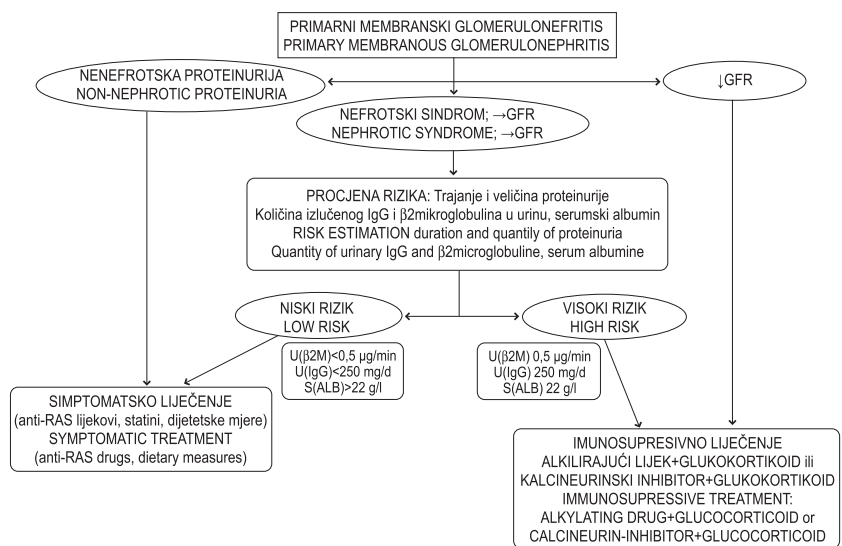
i sur.^{81,82} Oni su u istraživanju Registra glomerulonefritisa u Torontu razvili model računanja rizika od razvoja kroničnoga bubrežnog zatajenja uporabom intervalnih vrijednosti visine dnevne proteinurije u razmacima od 6 mjeseci. Uključili su razinu proteinurije tijekom 6-mjesečnog razdoblja u kojem je ona bila najviša, kao i serumski kreatinin na početku i kraju tog razdoblja te promjenu klirensa kreatinina tijekom tog razdoblja. Našli su da je u bolesnika s tako dobivenom razinom proteinurije <4 g/dan rizik od progresije u kronično zatajenje bubrega 26%, u onih s visinom proteinurije >4 g/dan tijekom najmanje 18 mjeseci rizik je 47%, u onih s proteinurijom >6 g/dan najmanje 9 mjeseci iznosi 55%, a u onih s proteinurijom >8 g/dan tijekom najmanje 6 mjeseci rizik iznosi 66%. Taj model vrednovan je u tri velike skupine bolesnika s primarnim MGN-om te osjetljivost tog modela u ove tri skupine bolesnika iznosi 58–77%, a specifičnost 89–93%.⁸³ Drugi je model nizo-



(RAS = renin-angiotenzin-aldosteronski sustav / renin-angiotensin-aldosterone system; GFR = glomerularna filtracija / glomerular filtration rate)

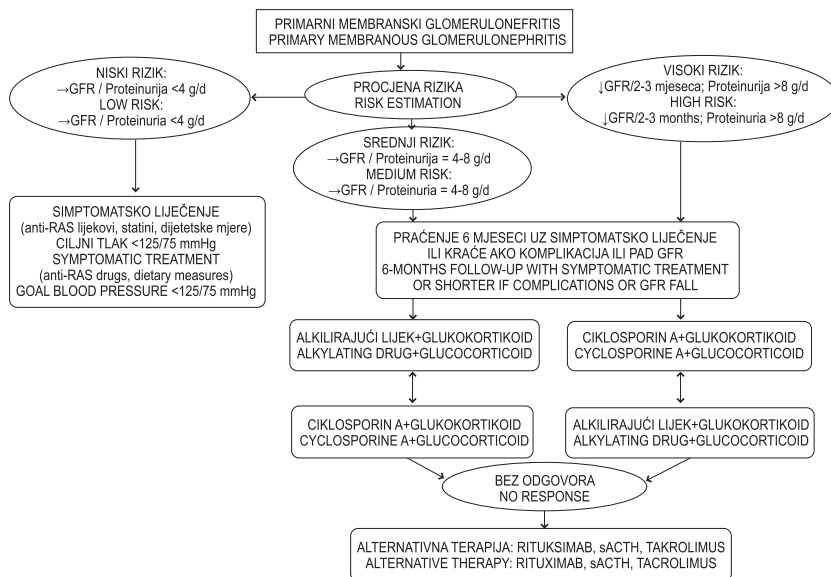
Slika 3. Predloženi algoritam liječenja bolesnika s idiopatskim membranskim glomerulonefritsom prema Ponticelliju i sur. (Ponticelli C, Passerini P. Management of idiopathic membranous nephropathy. Expert Opin Pharmacother 2010; 11: 2163–75)

Figure 3. Primary membranous glomerulonephritis treatment algorithm according to Ponticelli C et al. (Ponticelli C, Passerini P. Management of idiopathic membranous nephropathy. Expert Opin Pharmacother 2010; 11:2163–75)



Slika 4. Predloženi algoritam liječenja bolesnika s idiopatskim membranskim glomerulonefritsom prema Nizozemskoj skupini (Hofstra JM, Wetzels JFM. Management of patients with membranous nephropathy. Nephrol Dial Transplant 2011; 0–4 [Epub ahead of print])

Figure 4. Primary membranous glomerulonephritis treatment algorithm according to Dutch Group (Hofstra JM, Wetzels JFM. Management of patients with membranous nephropathy. Nephrol Dial Transplant 2011; 0–4 [Epub ahead of print])



Slika 5. Predloženi algoritam liječenja bolesnika s idiopatskim membranskim glomerulonefritom prema Cattranu i sur: (Cattran D. Management of membranous nephropathy: when and what for treatment. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:1188–94)
 Figure 5. Primary membranous glomerulonephritis treatment algorithm according to Cattran DC et al. (Cattran D. Management of membranous nephropathy: when and what for treatment. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:1188–94)

Tablica 5. Preporučeni načini liječenja i doze imunosupresivnih lijekova u primarnome membranskom glomerulonefritisu
 Table 5. Recommended treatment protocols and immunosuppressant dose in primary membranous glomerulonephritis

ALKILIRAJUĆI LJEKovi + GLUKOKORTIKOID / ALKYLATING DRUGS+GLUCOCORTICOID		
ORIGINALNI PONTICELLIJEV PROTOKOL ORIGINAL PONTICELLI PROTOCOL	1, 3, 5. mjesec metilprednizolon 1 g/d iv./3 dana →prednizon 0,5mg/kg/d p.o. 27 dana 2, 4, 6. mjesec klorambucil 0,2 mg/kg/d po. 1., 3., 5. month methylprednisolone 1g/d i.v. for 3 days →prednisone 0,5mg/kg/d p.o. 27 days 2., 4., 6. month chlorambucil 0,2mg/kg/d p.o.	KONTROLA KKS (u slučaju L<5000/μl sniziti dozu alkilirajućeg lijeka za 50%, a ako su L<3000/μl, ukinuti) KONTROLA URINA CITOLOŠKI CONTROL WBC (if <5000/μl lower dose of alkylating drug by 50%, if<3000/μl discontinue)
MODIFICIRANI PONTICELLIJEV PROTOKOL MODIFIED PONTICELLI PROTOCOL	1, 3, 5. mjesec metilprednizolon 1 g/d iv./3 dana →prednizon 0,5mg/kg/d p.o. 27 dana 2, 4, 6. mjesec ciklofosfamid 2,5 mg/kg/d po. 1., 3., 5. month methylprednisolone 1g/d i.v. for 3 days →prednisone 0,5 mg/kg/d p.o. 27 days 2., 4., 6. month cyclophosphamide 0,5 mg/kg/d p.o.	CONTROL URINE CYTOLOGY
NIZOZEMSKA SKUPINA HOFSTRA/WETZELS/BRANTEN/DUBUF VEREIJKEN DUTCH GROUP HOFSTRA/WETZELS/BRANTEN/DUBUF VEREIJKEN	prednizon 0,5mg/kg/svaki drugi dan p.o. 5 mjeseci te potom postupno sniženje doze do ukidanja + metilprednizolon 1 g/d iv. 3 dana na početku 1., 3. i 5. mjeseca liječenja + ciklofosfamid 1,5 mg/kg/d po. 6 mjeseci Prednisone 0,5 mg/kg/d p.o. for 5 months then taper + methylprednisolone 1 g/d i.v. for 3 days in the beginning of months 1, 3 and 5 + cyclophosphamide 1,5 mg/kg/d p.o. for 6 months	
KALCINEURINSKI INHIBITORI +/- GLUKOKORTIKOID / CALCINEURIN INHIBITORS +/- GLUCOCORTICOID		
CIKLOSPORIN A CICLOSPORIN A	ciklosporin A 3,5 mg/kg/d po. (u dvije dnevne doze) s ciljnom terapijskom koncentracijom Co 125–225 μg/l 6 mjeseci → sniženje doze za 25%/mjesec s ciljem 50%-tne redukcije doze nakon 12 mjeseci te potom na najnižu učinkovitu dozu + prednizon 0,15 mg/kg/d po. 6 mjeseci uz potom postupno sniženje doze do ukidanja Cyclosporin A 3,5mg/kg/d p.o. (b.i.d.) with target concentration Co 125–225 μg/l for 6 months → taper the dose by 25% per month with target dose reduction of 50% in 12 months and then to the lowest effective dose + prednisone 0,15 mg/kg/d p.o. 6 months then taper till discontinuation	KONTROLA KREATININA Izostaviti kod ireverzibilnog porasta ili refrakterne hipertenzije CREATININE CONTROL Discontinue if irreversible increase or refractory hypertension
TAKROLIMUS TACROLIMUS	takrolimus 0,05 μg/kg/d po. 12 mjeseci potom sniženje na najnižu učinkovitu dozu s ciljnom terapijskom koncentracijom 7–9 ng/l prva 3 mjeseca i 5–9 ng/l sljedeća tri mjeseca+prednizon 0,15 mg/kg/d p.o. (maks. 15 mg) Tacrolimus 0,05 μg/kg/d p.o 12 months then taper to the lowest effective dose with concentration 7–9 ng/l for first 3 months and 5–9 ng/l for the next 3 months+ prednisone 0,15 mg/kg/d p.o. (max 15 mg)	
SOLI MIKOFENOLNE KISELINE / MYCOPHENOLIC ACID SALTS		
MIKOFENOLAT MOFETIL MYCOPHENOLATE-MOFETIL	2 g/d po. 12 mjeseci + prednizon po. svaki drugi dan + intermitentno iv. pulsovi metilprednizona 2 g/d p.o. 12 months+prednisone p.o. qod +intermittent i.v. methylprednisolone pulses	
Na-MIKOFENOLAT SODIUM MYCOPHENOLATE	1,44 g/d + glukokortikoidi kao gore 1,44 g/d + glucocorticoids as above	
RITUKSIMAB / RITUXIMAB		
375 mg/m ² iv. 1x tjedan / 4 tjedna 375 mg/m ² i.v. weekly / 4 weeks		
1 g iv. 1. i 15. dan uz ponavljanje nakon 6 mjeseci ako je proteinurija bila >3 g/24 sata 1g i.v. on day 1 and 15 and repeating after 6 months if proteinuria >3 g/24 hours		

zemski model, ranije naveden kod prognostičkih čimbenika, i u njemu su visokorizični bolesnici oni s izlučivanjem β_2 -mikroglobulina $>0,5 \mu\text{g}/\text{minutu}$, IgG $>250 \text{ mg}/\text{dan}$ i serumskom koncentracijom albumina $<22 \text{ g}/\text{l}$.⁷⁸

Tri postojeća algoritma pristupa bolesnicima i liječenju prikazana su na slikama 3, 4. i 5. Preporučene doze lijekova navedene su u tablici 5.

Budućnost/perspektive

Razlikovanje idiopatskog od sekundarnog MGN na osnovi dokaza autoprotutijela i praćenje aktivnosti bolesti s pomoću titra dokazanih autoprotutijela/predviđanje remisija i relapsa.

Beck i sur. te Hofstra i sur. u svom su radu uočili da postoji povezanost prisutnosti i titra anti-PLA₂R autoprotutijela s aktivnosti bolesti,^{24,86} te u drugom radu iste skupine⁸⁷ našli značajan pad u titru anti-PLA₂R-autoprotutijela, koji je bio povezan s kliničkim odgovorom na rituksimab. Naravno s obzirom na potencijalne nove nađene autoantigene i autoprotutijela prvo će trebati odrediti o kojem je antigenu i protutijelu riječ i onda slične rezultate dokazati i za njih.

Imunosupresivno liječenje za specifično antigen.

Ovakav tip liječenja trebao bi biti princip u liječenju autoimunskih bolesti uopće. Ovakva terapija mora dovesti do specifične tolerancije auto-reaktivnih stanica imunskog sustava, a bez promjene imunološkog odgovora prema vanjskim antigenima, ponajprije mikroorganizmima. Princip je da se precizno identificira epitop odgovoran za autoimunost te da se njegov rekombinantni oblik primijeni u domaćina i na taj način inducira tolerancija.⁴

Zaključak

Primarni MGN jedan je od najintragantnijih i najviše istraživanih glomerulonefritisa, čiji je prirodni tijek obilježen spontanom remisijama i relapsima, ali i razvojem kroničnog zatajenja bubrega i za sada nedovoljno dobro definiranim prognostičkim čimbenicima bolesti. Najvažnije novo otkriće u patogenezi bolesti u ljudi jest otkriće ciljnih antigena na podocitima koji sudjeluju u primarnoj ozljedi. Najvažniji antigen, koji je nađen u većine bolesnika, jest M-tip receptora za PLPA₂. Čini se da će on, odnosno serumska protutijela na taj antigen imati važnu ulogu i u razlikovanju primarnog od sekundarnog MGN-a, kao i u praćenju aktivnosti bolesti. Naime, rezultati početnih istraživanja s ovim ciljnim antigenom i njegovim serumskim autoprotutijelima pozitivni su u tom smislu. Rezultati novijih istraživanja pokazuju da se prirodni tijek bolesti posljednjih godina nije značajnije promijenio. Što se tiče prognostičkih čimbenika, koji će nam pomoći u određivanju liječenja, najviše se očekuje od istraživanja prognostičke uloge novootkrivenih ciljnih podocitnih antigena / serumskih autoprotutijela. U imunosupresivnom liječenju primarnog MGN-a, s obzirom na nove dostupne imunosupresivne lijekove (sintetski ACTH, takrolimus, rituksimab), a koji su u manjim studijama ispitivani u ovoj bolesti, bit će potrebni veći randomizirani klinički pokusi dovoljno dugog trajanja da bi se potvrdila njihova učinkovitost u liječenju ove bolesti, ponajprije u usporedbi sa standardnim protokolima liječenja.

LITERATURA

- Churg J, Grishman E, Golstein MH, Yunis SL, Porush JG. Idiopathic nephrotic syndrome in adults: a study and classification based on renal biopsies. *N Engl J Med* 1965;272:165–74.
- Ehrenreich T, Churg J. Pathology of membranous nephropathy. U: Sommers SC (ur.). *Pathology annual*. New York: Appleton-Century-Crofts; 1968, str. 145–86.
- Beck LH Jr, Salant DJ. Membranous nephropathy: recent travels and new roads ahead. *Kidney Int* 2010;77:765–70.
- Ronco P, Debiec H. Membranous glomerulopathy: the evolving story. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2010;19:254–59.
- Cybulsky AV. Membranous nephropathy. *Contrib Nephrol* 2011;169:107–25.
- Glasscock RJ. Secondary membranous glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant* 1992;7:64–76.
- Glasscock RJ. Diagnosis and natural course of membranous nephropathy. *Semin Nephrol* 2003;23:324–32.
- Ponticelli C. Membranous nephropathy. *J Nephrol* 2007;20:268–87.
- Reich H, Cattran D. Membranous nephropathy. U: Davison AM i sur., ur. *Oxford textbook of clinical nephrology*. London: Oxford University Press; 2005, str. 503–22.
- McGrogan A, Franssen FM, de Vries CS. The incidence of primary glomerulonephritis worldwide: a systematic review of the literature. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26:414–30.
- Hanko JB, Mullan RN, O'Rourke DM, McNamee PT, Maxwell AP, Courtney AE. The changing pattern of adult primary glomerular disease. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:3050–54.
- Panichi V, Pasquariello A, Innocenti M i sur. The Pisa experience of renal biopsies, 1977–2005. *J Nephrol* 2007;20:329–35.
- Schena FP and the Italian Group of Renal Immunopathology. Survey of the Italian Registry of Renal Biopsies. Frequency of the renal diseases for 7 consecutive years. *Nephrol Dial Transplant* 1997;12:418–26.
- Briganti EM, Dowling J, Finlay M i sur. The incidence of biopsy-proven primary glomerulonephritis in Australia. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16:1364–7.
- Braden GL, Mulhern JG, O'Shea MH, Nash SV, Ucci AA Jr, Germain MJ. Changing incidence of glomerular disease in adults. *Am J Kidney Dis* 2000;35:878–83.
- Dragovic D, Rosenstock JL, Wahl SJ, Panagopoulos D, DeVita MV, Michelis MF. Increasing incidence of focal segmental glomerulosclerosis and an examination of demographic patterns. *Clin Nephrol* 2005;63:1–7.
- McQuarrie EP, Mackinnon B, Stewart GA, Geddes CC. Membranous nephropathy remains the commonest primary cause of nephrotic syndrome in a northern European Caucasian population. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25:1009–10.
- Heymann W, Hackel DB, Harwood S, Wilson SG, Hunter JL. Production of nephrotic syndrome in rats by Freund's adjuvants and rat kidney suspensions. *Proc Soc Exp Biol Med* 1959;100:660–4.
- Jefferson JA, Pippin JW, Shankland SJ. Experimental models of membranous nephropathy. *Drug Discov Today Dis Models* 2010;7:27–33.
- Couser WG. Membranous nephropathy: a long road but well traveled. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:1184–7.
- Nangaku M, Shankland SJ, Couser WG. Cellular response to injury in membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:1195–204.
- Debiec H, Guigonis V, Mougnot M i sur. Antenatal membranous glomerulonephritis due to anti-neutral endopeptidase antibodies. *N Engl J Med* 2002;346:2053–60.
- Debiec H, Nauta J, Coulet F i sur. Role of truncating mutations in MME gene in fetomaternal alloimmunisation and antenatal glomerulopathies. *Lancet* 2004;364:1252–9.
- Beck LH, Bonogio RGB, Lambeau G i sur. M-Type Phospholipase A2 receptor as target antigen in idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med* 2009;361:11–21.
- Debiec H, Ronco P. PLPA₂R autoantibodies and PLPA₂R glomerular deposits in membranous nephropathy. *N Engl J Med* 2011;364:689–90.
- Prunotto M, Carnevali ML, Candiano G i sur. Autoimmunity in membranous nephropathy targets aldose reductase and SOD2. *J Am Soc Nephrol* 2010;21:507–19.
- Bruschi M, Carnevali ML, Murtas C i sur. Direct characterization of target podocyte antigens and auto-antibodies in human membranous glomerulonephritis: Alfa-enolase and borderline antigens. *J Proteomics* May 2011;74:2008–17.
- Debiec H, Lefeu F, Kemper MJ i sur. Early-childhood membranous nephropathy due to cationic bovine serum albumin. *N Engl J Med* 2011;364:2101–10.
- Spicer ST, Tran GT, Killingsworth MC i sur. Induction of passive Heymann nephritis in complement component 6-deficient PVG rats. *J Immunol* 2007;179:172–8.
- Cattran DC. Idiopathic membranous glomerulonephritis. *Kidney Int* 2001;59:1983–94.
- MacTier R, Boulton-Jones JM, Payton CD, McLay A. The natural history of membranous nephropathy in the West of Scotland. *Q J Med* 1986;60:793–802.
- Schieppati A, Mosconi L, Perna A i sur. Prognosis of untreated patients with idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med* 1993;329:85–9.
- Noel LH, Zanetti M, Droz D, Barbanel C. Long-term prognosis of idiopathic membranous glomerulonephritis. *Am J Med* 1979;66:82–90.
- Cameron JS, Healy MJR, Adu D. The Medical Research Council Trial of short-term high-dose alternate day prednisolone in idiopathic mem-

- branous nephropathy with nephrotic syndrome in adults. *Q J Med* 1990;274:133–56.
35. *Cattran DC, Delmore T, Roscoe J i sur.* A randomized controlled trial of prednisone in patients with idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med* 1989;320:210–5.
 36. *Jafar TH, Schmid CH, Landa M i sur.* Angiotensin-converting enzyme inhibitors and progression of nondiabetic renal disease. A meta-analysis of patient-level data. *Ann Intern Med* 2001;135:73–87.
 37. *Polanco N, Gutiérrez E, Covarsi A i sur.* Spontaneous remission of nephrotic syndrome in idiopathic membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2010;21:697–704.
 38. *Cattran DC, Reich HN, Kim SJ, Troyanov S.* Have we changed the outcome in membranous nephropathy? A propensity study on the role of immunosuppressive therapy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6:1591–8.
 39. *Black DAK, Rose G, Brewer DB.* Controlled trial of prednisone in adult patients with nephrotic syndrome. *Br Med J* 1970;3:421–6.
 40. *Hogan SL, Müller KE, Jennette JC, Falk RJ.* A review of therapeutic studies of idiopathic membranous glomerulopathy. *Am J Kidney Dis* 1995;25:862–75.
 41. *Ponticelli C, Zucchelli P, Passerini P i sur.* A 10-year follow up of a randomized study with methylprednisolone and chlorambucil in membranous nephropathy. *Kidney Int* 1995;48:1600–4.
 42. *Ponticelli C, Altieri P, Scolari F i sur.* A randomized study comparing methylprednisolone plus chlorambucil versus methylprednisolone plus cyclophosphamide in idiopathic membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 1998;9:444–50.
 43. *Jha V, Ganguli A, Saha TK i sur.* A randomized, controlled trial of steroids and cyclophosphamide in adults with nephrotic syndrome caused by idiopathic membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:1899–904.
 44. *Falk RJ, Hogan SL, Müller KE, Jennette JC.* Treatment of progressive membranous glomerulopathy. A randomized trial comparing cyclophosphamide and corticosteroids with corticosteroids alone. The Glomerular Disease Collaborative Network. *Ann Intern Med* 1992;116:438–45.
 45. *Reichert LJ, Huysmans FT, Assmann K, Koene RA, Wetzels JF.* Preserving renal function in patients with membranous nephropathy: daily oral chlorambucil compared with intermittent monthly pulses of cyclophosphamide. *Ann Intern Med* 1994;121:328–33.
 46. *Branten AJ, Reichert LJ, Koene RA, Wetzels JF.* Oral cyclophosphamide versus chlorambucil in the treatment of patients with membranous nephropathy and renal insufficiency. *Q J Med* 1998;91:359–66.
 47. *Cattran DC, Appel GB, Hebert LA i sur.* Cyclosporine in patients with steroid-resistant membranous nephropathy: a randomized trial. *Kidney Int* 2001;59:1484–90.
 48. *Cattran DC, Greenwood C, Ritchie S i sur.* A controlled trial of cyclosporine in patients with progressive membranous nephropathy. Canadian Glomerulonephritis Study Group. *Kidney Int* 1995;47:1130–5.
 49. *Cattran DC, Alexopoulos E, Heering P i sur.* Cyclosporin in idiopathic glomerular disease associated with the nephrotic syndrome: workshop recommendations. *Kidney Int* 2007;72:1429–47.
 50. *Goumenos DS, Katopodis KP, Passadakis P i sur.* Corticosteroids and ciclosporin A in idiopathic membranous nephropathy: higher remission rates of nephrotic syndrome and less adverse reactions than after traditional treatment with cytotoxic drugs. *Am J Nephrol* 2007;27:226–31.
 51. *Perna A, Schieppati A, Zamora J, Giuliano GA, Braun N, Remuzzi G.* Immunosuppressive treatment for idiopathic membranous nephropathy: a systematic review. *Am J Kidney Dis* 2004;44:385–401.
 52. *Waldman M, Austin HA III.* Controversies in the treatment of idiopathic membranous nephropathy. *Nat Rev Nephrol* 2009;5:469–79.
 53. *Chan TM, Lin AW, Tang SC i sur.* Prospective controlled study on mycophenolate mofetil and prednisolone in the treatment of membranous nephropathy with nephrotic syndrome. *Nephrology (Carlton)* 2007;12:576–81.
 54. *Dussol B, Morange S, Burtsey S i sur.* Mycophenolate mofetil monotherapy in membranous nephropathy: a 1-year randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis* 2008;52:699–705.
 55. *Ponticelli C, Passerini P.* Management of idiopathic membranous nephropathy. *Expert Opin Pharmacother* 2010;11:2163–75.
 56. *Praga M, Barrio V, Juárez GF, Luño J, Grupo Español de Estudio de la Nefropatía Membranosa.* Tacrolimus monotherapy in membranous nephropathy: a randomized controlled trial. *Kidney Int* 2007;71:924–30.
 57. *Lindskog A, Ebfors K, Johansson ME i sur.* Melanocortin 1 receptor agonists reduce proteinuria. *J Am Soc Nephrol* 2010;21:1290–8.
 58. *Berg AL, Arnadottir M.* ACTH-induced improvement in the nephrotic syndrome in patients with a variety of diagnoses. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:1305–7.
 59. *Rauen T, Michaelis A, Floege J, Mertens PR.* Case series of idiopathic membranous nephropathy with long-term beneficial effects of ACTH peptide 1–24. *Clin Nephrol* 2009;71:637–42.
 60. *Ponticelli C, Passerini P, Salvadori M i sur.* A randomized pilot trial comparing methylprednisolone plus a cytotoxic agent versus synthetic adrenocorticotropic hormone in idiopathic membranous nephropathy. *Am J Kidney Dis* 2006;47:233–40.
 61. *Arnadottir M, Stefansson B, Berg AL.* A randomized study on treatment with adrenocorticotropic hormone in idiopathic membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:571A.
 62. *Remuzzi G, Chiurciu C, Abbate M, Brusegan V, Bontempelli M, Ruggenenti P.* Rituximab for idiopathic membranous nephropathy. *Lancet* 2002;360:923–4.
 63. *Ruggenenti P, Chiurciu C, Brusegan V i sur.* Rituximab in idiopathic membranous nephropathy: a one-year prospective study. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:1851–7.
 64. *Fervenza FC, Cosio FG, Erickson SB i sur.* Rituximab treatment of idiopathic membranous nephropathy. *Kidney Int* 2008;73:117–25.
 65. *Segarra A, Praga M, Ramos N i sur.* Successful treatment of membranous glomerulonephritis with rituximab in calcineurin inhibitor-dependent patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4:1083–8.
 66. *Bomback AS, Derebail VK, McGregor JG, Kshirsagar AV, Falk RJ, Nachman PH.* Rituximab therapy for membranous nephropathy: a systematic review. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4:734–44.
 67. *Appel G, Nachman P, Hogan S.* Eculizumab (C5 complement inhibitor) in the treatment of idiopathic membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:A68.
 68. *Schieppati A, Perna A, Zamora J, Giuliano GA, Braun N, Remuzzi G.* Immunosuppressive treatment for idiopathic membranous nephropathy in adults with nephrotic syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;18:CD004293.
 69. *Shiiki H, Saito T, Nishitani Y i sur.* Prognosis and risk factors for idiopathic membranous nephropathy with nephrotic syndrome in Japan. *Kidney Int* 2004;65:1400–7.
 70. *Ponticelli C, Passerini P.* Can prognostic factors assist therapeutic decisions in idiopathic membranous nephropathy? *J Nephrol* 2010;23:156–63.
 71. *Cattran DC, Reich HN, Beanlands HJ i sur.* The impact of sex in primary glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:2247–53.
 72. *Zent R, Nagai R, Cattran DC.* Idiopathic membranous nephropathy in the elderly: a comparative study. *Am J Kidney Dis* 1997;29:200–6.
 73. *Troyanov S, Roasio L, Pandes M, Herzenberg AM, Cattran DC.* Renal pathology in idiopathic membranous nephropathy: a new perspective. *Kidney Int* 2006;69:1641–8.
 74. *Hladunewich MA, Troyanov S, Calafati J, Cattran DC.* Metropolitan Toronto Glomerulonephritis Registry. The natural history of the non-nephrotic membranous nephropathy patient. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4:1417–22.
 75. *Yoshimoto K, Yokoyama H, Wada T i sur.* Pathologic findings of initial biopsies reflect the outcomes of membranous nephropathy. *Kidney Int* 2004;65:148–53.
 76. *Horvatić I.* Prognostički čimbenici membranskog glomerulonefritisa (disertacija). Zagreb: Sveučilište u Zagrebu, Prirodoslovno-matematički fakultet; 2011.
 77. *Heeringa SF, Branten AJW, Deegens JKJ, Steenbergen E, Wetzels JFM.* Focal segmental glomerulosclerosis is not a sufficient predictor of renal outcome in patients with membranous nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:2201–7.
 78. *Branten AJW, du Buf-Vereijken PWG, Klasen IS i sur.* Urinary excretion of β_2 -microglobulin and IgG predict prognosis in idiopathic membranous nephropathy: a validation study. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:169–74.
 79. *Hofstra JM, Branten AJ, Wirtz JJ, Noordzij TC, du Buf-Vereijken PW, Wetzels JF.* Early versus late start of immunosuppressive therapy in idiopathic membranous nephropathy: a randomized controlled trial. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25:129–36.
 80. *Remuzzi G, Bertani T.* Pathophysiology of progressive nephropathies. *N Engl J Med* 1998;339:1448–56.
 81. *Cattran DC, Pei Y, Greenwood C.* Predicting progression in membranous glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant* 1992;7(Suppl 1):48–52.
 82. *Pei Y, Cattran D, Greenwood C.* Predicting chronic renal insufficiency in idiopathic membranous glomerulonephritis. *Kidney Int* 1992;42:960–6.
 83. *Cattran DC, Pei Y, Greenwood CMT, Ponticelli C, Passerini P, Honkanen E.* Validation of a predictive model of idiopathic membranous nephropathy: its clinical and research implications. *Kidney Int* 1997;51:901–7.
 84. *Hofstra JM, Wetzels JFM.* Management of patients with membranous nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2011;(0): 1–4 [Epub ahead of print].
 85. *Cattran D.* Management of membranous nephropathy: when and what for treatment. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:1188–94.
 86. *Hofstra JM, Beck LH Jr, Beck DM, Wetzels JF, Salant DJ.* Anti-phospholipase A₂ receptor antibodies correlate with clinical status in idiopathic membranous nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6:1286–91.
 87. *Beck LH Jr, Fervenza FC, Beck DM, i sur.* Rituximab-Induced Depletion of Anti-PLA2R Autoantibodies Predicts Response in Membranous Nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2011;22:1543–50.