




# Kalcijneurinski inhibitori u liječenju membranske nefropatije – dugoročni ishodi praćenja bubrežne funkcije

## Calcineurin inhibitors in treatment of membranous nephropathy – kidney function long term outcomes

Bojana Šimunov<sup>1</sup> , Iva Canjuga Sever<sup>1</sup>, Bojana Maksimović<sup>1,2</sup>, Željka Jureković<sup>1</sup>, Lada Zibar<sup>1,3</sup>, Branislav Čingel<sup>1</sup>, Ivan Margeta<sup>1</sup>, Snježana Šulc<sup>1</sup>, Ksenija Vučur Šimić<sup>1</sup>, Mladen Knotek<sup>4</sup>, Mario Laganović<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Klinička bolnica Merkur, Zagreb

<sup>2</sup> Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb

<sup>3</sup> Medicinski fakultet Sveučilišta Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Osijek

<sup>4</sup> Tree Top Hospital, Dhumburi Magu Hulhumale', Republic of Maldives

### Deskriptori

MEMBRANSKA NEFROPATIJA – farmakoterapija, komplikacije;  
NEFROTSKI SINDROM – etiologija, farmakoterapija;  
INHIBITORI KALCINEURINA – terapijska uporaba;  
RITUKSIMAB – terapijska uporaba;  
CIKLOFOSFAMID – terapijska uporaba;  
RECEPTORI FOSFOLIPAZE A2 – imunologija;  
AUTOPROTUTIJELA; GLOMERULSKA FILTRACIJA;  
PROTEINURIJA; ISHOD LIJEČENJA

### Descriptors

GLOMERULONEPHRITIS, MEMBRANOUS – complications, drug therapy;  
NEPHROTIC SYNDROME – drug therapy, etiology;  
CALCINEURIN INHIBITORS – therapeutic use;  
RITUXIMAB – therapeutic use;  
CYCLOPHOSPHAMIDE – therapeutic use;  
RECEPTORS, PHOSPHOLIPASE A2 – immunology;  
AUTOANTIBODIES;  
GLOMERULAR FILTRATION RATE, PROTEINURIA;  
TREATMENT OUTCOME

**SAŽETAK.** *Cilj:* Kalcijneurinski inhibitori (CNI) temelj su liječenja membranske nefropatije (MN). Nefrotoksičnost CNI-ja neželjeni je učinak koji ograničava njihovu primjenu. Željeli smo istražiti dugoročne ishode i bubrežnu funkciju u bolesnika liječenih CNI-jem samostalno ili u kombinaciji s rituksimabom, u usporedbi s drugim protokolima liječenja. *Ispitanici i metode:* U retrospektivno kohortno istraživanje uključeni su svi bolesnici s MN-om liječeni u KB Merkur koji su imali barem jednu godinu praćenja. Usporedili smo one liječene s CNI-jem najmanje dva mjeseca s bolesnicima liječenima samo ciklofosfamidom ili rituksimabom bez CNI-ja. *Rezultati:* Ukupno je bilo 27 bolesnika, 78,8% muškaraca, medijana dobi 54 godine (IQR 43,5 – 59,5). Njih 75,8% imali su nefrotski sindrom. Medijan vremena praćenja bio je 75 mjeseci (IQR 20,5 – 121,5). U CNI skupini bilo je 19 bolesnika, medijana dobi 48 godina (IQR 39 – 55,5), 71,4% muškaraca. U skupini koja nije liječena CNI-jem bilo je 8 bolesnika, medijana dobi 60 godina (IQR 57 – 66), 75% muškaraca. Nije bilo značajne razlike u postotku pozitivnih na protutijela na receptor za fosfolipazu A2 između skupina, 76,5% naspram 50%,  $P=0,359$ . Nije nađena značajna razlika u promjeni procijenjene stope glomerulske filtracije (eGFR) nakon jedne godine,  $P=0,186$ . Nije bilo značajne razlike u proteinuriji nakon jedne godine. U skupini CNI 89,5% je bilo u kompletnoj remisiji na kraju prve godine prema 87,5% u skupini bez CNI,  $P=0,663$ . Prosječni eGFR na posljednjoj kontroli bio je  $74,1 \pm 22,8$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> u skupini CNI, a  $72,3 \pm 18,1$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> u skupini bez CNI ( $P=0,84$ ) i do tada niti jedan bolesnik u obje skupine nije razvio završni stupanj bubrežne bolesti. *Zaključak:* CNI predstavljaju sigurnu i učinkovitu terapiju MN-a, sami ili u kombinaciji s drugim lijekovima. Potrebna su istraživanja s većim brojem ispitanika kako bi se potvrdili naši rezultati.

**SUMMARY.** *Aim:* Calcineurin inhibitors (CNI) are the mainstay treatment of membranous nephropathy (MN). Nephrotoxicity of CNI remains a concern and limits their use. We aimed to evaluate long-term outcomes of patients with MN treated with CNI alone or in combination with rituximab (RTX) compared to other regimens. *Methods:* We retrospectively reviewed patients with MN treated with CNI for at least two months and who had at least one year of follow-up. We compared them to patients treated with cyclophosphamide (CYC) or RTX alone without CNI. *Results:* There were in total 27 patients, 78,8% male, median age 54 years (IQR 43,5 – 59,5). At presentation 75,8% had nephrotic syndrome. Median follow-up time was 75 months (IQR 20,5 – 121,5). There were 19 patients in the CNI group, median age 48 years (IQR 39 – 55,5), 71,4% male, and eight patients who didn't receive CNIs, median age 60 years (IQR 57 – 66), 75% male. There was no significant difference in aPLA2R positivity, 76,5% vs 50% respectively,  $p=0,359$ . No significant difference in change of eGFR at one year was detected,  $p=0,186$ . There was no significant difference in proteinuria at one year,  $p=0,275$ . At one year 89,5% patients were in full remission in the CNI group, vs 87,5% in the other group ( $p=0,663$ ). Mean eGFR at last follow-up was  $74,1 \pm 22,8$  mL/min/1,73m<sup>2</sup> in the CNI group, and  $72,3 \pm 18,1$  mL/min/1,73m<sup>2</sup> in the group who hadn't received CNIs ( $p=0,840$ ). None of the patients in both groups had ESKD at last follow-up. *Conclusion:* CNIs present a safe and effective treatment of MN, both alone and as a part of combination regimens. Larger studies on long-term outcomes are needed to further evaluate our findings.

### ✉ Adresa za dopisivanje:

Dr. sc. Bojana Šimunov, dr. med., <https://orcid.org/0000-0002-1768-2277>, Klinička bolnica Merkur, Zajčeva 19, 10000 Zagreb, e-pošta: bojana.simunov@gmail.com

Primijeno 13. ožujka 2024., prihvaćeno 28. svibnja 2024.

Membranska nefropatija (MN) jedan je od najčešćih uzroka nefrotskog sindroma u odraslih. Uslijed niza otkrića u posljednja dva desetljeća danas znamo da nije riječ o jednoj bolesti, već o patohistološkom obrascu (engl. *pattern of injury*) u kojem dolazi do nakupljanja kompleksa autoprotutijela i antigena u glomerulskoj bazalnoj membrani.<sup>1</sup> Većina bolesnika se prezentira očuvanom bubrežnom funkcijom, ali su rana istraživanja prirodnog tijeka bolesti pokazala značajan rizik napredovanja do završnog stadija bubrežne bolesti, posebno u bolesnika s nefrotskom proteinurijom.<sup>2</sup> Inicijalno, liječenje MN-a uključivalo je glukokortikoida i alkilirajuće agense poput ciklofosfamida (CYC)<sup>3</sup>, ali danas su rituksimab (RTX) i kalcijneurinski inhibitori (CNI) temelj liječenja<sup>4</sup>. CNI su prema recentnim smjernicama KDIGO (engl. *Kidney Disease Improving Global Outcomes*), lijek izbora za bolesnike s niskim rizikom i umjerenim rizikom, sami ili u kombinaciji s rituksimabom.<sup>4</sup> Međutim, nefrotoksičnost CNI-ja i strah od dugoročnih učinaka na bubrežnu funkciju ograničavaju njihovu primjenu. Iako su prva klinička istraživanja liječenja MN-a CNI-jem stara skoro 30 godina<sup>5</sup>, dugoročni ishodi u literaturi nisu brojni. Jedan je od ograničavajućih čimbenika primjene CNI-ja i to što se radi o lijekovima uske terapijske širine koji zahtijevaju praćenje koncentracije i česte kontrole.<sup>6</sup> Cilj ovoga retrospektivnog istraživanja bio je pokazati dugoročne ishode i bubrežnu funkciju u bolesnika s MN-om liječenih CNI-jem, samostalno ili u kombinaciji s RTX-om, u usporedbi s drugim terapijskim protokolima.

### Ispitanici i metode

U retrospektivno kohortno istraživanje bili su uključeni svi pacijenti s MN-om liječeni u Kliničkoj bolnici Merkur od 2010. do 2022. godine. Dijagnoza MN-a postavljena je na temelju patohistološkog nalaza biopsije bubrega i patohistološke dijagnoze. Bolesnici s membranskim oblikom lupusa nefritisa nisu bili uključeni u ovo istraživanje. Bolesnike koji su liječeni CNI-jem (takrolimusom ili ciklosporinom) najmanje dva mjeseca usporedili smo s liječenima samo ciklofosfamidom (CYC-om) ili samo RTX-om bez CNI-ja. Svi bolesnici uključeni u ispitivanje bili su praćeni barem godinu dana. Prikupljeni su podaci o dobi, spolu, bubrežnoj funkciji i proteinuriji u trenutku dijagnoze i nakon godinu dana te na kraju praćenja. Protutijela na receptor za fosfolipazu A2 (aPLA2R) određena su tijekom rutinske dijagnostičke obrade. Pozitivnima za aPLA2R smatrani su i bolesnici dijagnosticirani pri prezentaciji (kada u nekih još nije bila dostupna takva dijagnostika), i pri relapsu (nakon dostupnosti metode). Za procjenu bubrežne funkcije (eGFR prema engl. *estimated glomerular filtration rate*) korištena je formula CKD EPI (engl. *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*).<sup>7</sup> Potpuna i parci-

jalna remisija definirane su sukladno smjernicama KDIGO iz 2022. godine kao smanjenje proteinurije u dnevnom urinu na manje od 0,3 g (za potpunu remisiju) ili na više od 0,3 g, a manje od 3,5 ili smanjenje veće od 50% (za parcijalnu).<sup>4</sup> U istraživanje su uključeni podaci o primjeni CYC-a, RTX-a i glukokortikoida. Završni stupanj bubrežne bolesti definiran je kao eGFR manji od 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> ili nadomještanje bubrežne funkcije hemodijalizom, peritonejskom dijalizom ili transplantacijom na posljednjoj kontroli. Svi su bolesnici dali informirani pristanak za biopsiju bubrega i za korištenje podataka u istraživačke svrhe. U istraživanju su analizirani retrospektivno podaci iz rutinske prakse (engl. *standard of care*) te nije bilo potrebno odobrenje Etičkog povjerenstva Kliničke bolnice Merkur. Brojčani podaci opisani su aritmetičkom sredinom i standardnom devijacijom za numeričke varijable normalne raspodjele, a medijanima i interkvartilnim rasponima (IQR) u slučaju asimetrične raspodjele. Normalnost raspodjele promatranih numeričkih varijabli testirana je Kolmogorov-Smirnovljevim testom. Kategorijske varijable opisane su apsolutnim i relativnim frekvencijama. Za utvrđivanje razlika u kategorijskim varijablama upotrijebljen je  $\chi^2$  – test ili Fisherov egzaktan test. Za testiranje razlika u numeričkim varijablama normalne raspodjele između dvije nezavisne skupine upotrijebljen je Studentov t-test, a u slučaju asimetrične raspodjele Mann-Whitneyev U-test. Za testiranje razlike između dviju zavisnih skupina u varijabli normalne raspodjele korišten je t-test za parne uzorke, a u slučaju asimetrične raspodjele Wilcoxonov test. Za ocjenu značajnosti dobivenih rezultata odabrana je razina značajnosti uz  $P < 0,05$ . Statistička obrada podataka napravljena je koristeći program JASP (Version 0.18. 2, JASP Team, Nizozemska).

### Rezultati

U istraživanje je bilo uključeno 27 bolesnika, većinom muškog spola (78,8%). Medijan dobi bio je 54 godine (IQR 43,5 – 59,5). Većina bolesnika (75,8%) imala je nefrotski sindrom pri prezentaciji i bila pozitivna na aPLA2R (84%). Svi su bolesnici bili na blokadi reninsko-angiotenzinskog sustava. Svi su dobivali antimikrobnu profilaksu sulfametoksazolom/trimetoprimom i aciklovirom. Obilježja ispitanika su prikazana u tablici 1. Medijan vremena praćenja bio je 75 mjeseci (IQR 20,5 – 121,5). U skupini CNI bilo je 19 bolesnika, medijana dobi 48 godina (IQR 39 – 55,5), 71,4% muškaraca. Svi su liječeni CNI-jem barem šest mjeseci. Tri bolesnika liječena su takrolimusom, ostali ciklosporinom A. Takrolimus je doziran 0,05 mg/kg dva puta dnevno inicijalno, a zatim uz prilagodbu po ciljnoj koncentraciji, kao i ciklosporin A, 3,5 mg/kg podijeljeno u dvije dnevne doze uz prilagodbe po ciljnoj koncentraciji. Koncentracije CNI-ja kontrolirale su se ini-

TABLICA 1. DEMOGRAFSKA I KLINIČKA OBILJEŽJA BOLESNIKA S MEMBRANSKOM NEFROPATIJOM (N = 27)

TABLE 1. DEMOGRAPHIC AND CLINICAL CHARACTERISTICS OF PATIENTS WITH MEMBRANOUS NEPHROPATHY (N = 27)

	CNI n = 19	RTX / CYC n = 8	P
Dob (godine) / Age (years)	48 (IQR 39 – 55,5)	60 (IQR 57 – 66)	0,014
Muški spol (broj, %) / Male gender (number, %)	15 (71,4%)	6 (75%)	0,822
Nefrotski sindrom (broj, %) / Nephrotic syndrome (number, %)	17 (89,5%)	5 (62,5%)	0,136
aPLA2R pozitivni (broj, %) / aPLA2R positive (number, %)	13 (76,5%)	4 (50%)	0,359
RTX (broj,%) / RTX (number, %)	13(68,4%)	2(25%)	0,124
Praćenje (mjeseci) / Follow-up (months)	84,7 ± 62,6	74,1 ± 53,1	0,559
eGFR pri dijagnozi /at diagnosis (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	94,9 ± 14,9	84,4 ± 25,1	0,246
eGFR nakon 1 godine / at 1 year (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	76,1 ± 19,8	83,2 ± 21,1	0,501
Δ eGFR nakon 1 godine / at 1 year (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	-11 (IQR -22,75 – 3,35), n=14	-2 (IQR -9 – 14,5), n=5	0,86
Ishod nakon 1 godine (broj, %) / Outcome at 1 year (number, %)			
remisija / remission	17 (89,5%)	7 (87,5%)	0,663
parcijalna remisija / partial remission	1 (5,3%)	1 (12,5%)	
Omjer protein/kreatinin nakon 1 godine / Protein to creatinine ratio at 1 year (g/g)	0,689	1,046	0,275
eGFR na zadnjoj kontroli / at last-follow-up (mL/min/1.73 m <sup>2</sup> )	74,1 ± 22,8	72,3 ± 18,1	0,84
Ishod na posljednjoj kontroli (broj,%) / Outcome at last-follow-up (number, %)			
remisija / remission	11 (57,9%)	7 (87,5%)	0,288
djelomična remisija / partial remission	5 (26,2%)	1 (12,5%)	
ESKD na posljednjoj kontroli (broj, %) / ESKD at last follow-up (number, %)	0	0	

CNI – kalcijneurinski inhibitor / calcineurin inhibitor; RTX – rituksimab / rituximab; CYC – ciklofosamid / cyclophosphamide; IQR – interkvartilni raspon / interquartile range; aPLA2R – protutijelo na receptor za fosfolipazu A2 / antiphospholipase A2 receptor; eGFR – procijenjena glomerulska filtracija / estimated glomerular filtration rate; ESKD – završni stupanj kronične bubrežne bolesti / end stage kidney disease

cijalno dva puta tjedno, a zatim ovisno o dinamici kontrola, ne rjeđe od jednom mjesečno. Svi su dobivali glukokortikoide u maloj dozi, većina 5 mg prednizona nakon drugog mjeseca. U skupini koja nije liječena CNI-jem bilo je osam bolesnika, medijana dobi 60 godina (IQR 57 – 66), 75% muškaraca. Pet ih je liječeno CYC-om uz glukokortikoide, a tri samo RTX-om bez inicijalne terapije CNI-jem uz malu dozu glukokortikoida. Rituksimab je primijenjen uz glukokortikoide, u maloj dozi, većina 5 mg prednizona nakon drugog mjeseca. Nije bilo značajne razlike u učestalosti bolesnika pozitivnih na aPLA2R između skupina, 76,5% u CNI vs 50% u ne-CNI,  $P = 0,359$ . Nije nađena značajna razlika u promjeni eGFR-a nakon jedne godine, u skupini CNI -11 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (IQR -22,75 – 3,35), a u skupini bez CNI-a -2 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (IQR -9 – 14,5),  $P = 0,186$ . Nije bilo značajne razlike u proteinuriji nakon jedne godine,  $P = 0,275$ . Srednji omjer proteina/kreatinina u skupini CNI-ja bio je 0,6 g/g, a u skupini bez CNI-ja 1,1 g/g. U skupini CNI-ja 89,5% bolesnika bilo je u kompletnoj remisiji na kraju prve godine, dok je u skupini bez CNI-ja 87,5% postiglo remisiju,  $P = 0,663$ . Prosječni eGFR na posljednjoj kontroli bio je 74,1 ± 22,8 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> u skupini CNI, a 72,3 ±

18,1 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> u skupini koja nije liječena CNI-jem ( $P = 0,84$ ). Niti jedan od bolesnika u obje skupine nije razvio završni stupanj bubrežne bolesti prema posljednjem praćenju. Niti jedan bolesnik nije imao smrtni ishod od infektivnih komplikacija tijekom praćenja.

## Rasprava

Ovo istraživanje donosi uvid u dugoročnu učinkovitost i sigurnost upotrebe CNI-ja u liječenju MN-a. Otprije je poznato da se radi o učinkovitim antiproteiničkim lijekovima<sup>8</sup>, ali je njihovu upotrebu ograničavao strah od dugoročne nefrotoksičnosti. U našem istraživanju nije potvrđena značajno lošija bubrežna funkcija u odnosu na skupinu koja nije liječena CNI-jem. Iako se ne radi o velikom broju bolesnika, prednost istraživanja je relativno dugo vrijeme praćenja, medijan praćenja 75 mjeseci bez gubitaka bolesnika iz praćenja, što je značajno duže od većine randomiziranih istraživanja.<sup>9–11</sup> Također, u naših bolesnika liječenih CNI-jem nije bilo prekida terapije zbog nefrotoksičnosti.

U usporedbi naših rezultata s podacima iz literature ističe se veći postotak bolesnika u remisiji nakon godi-

nu dana, 89,5%, nego u prospektivnom istraživanju MENTOR<sup>9</sup>, gdje je samo 52% bolesnika randomiziranih u skupinu liječenu CNI-jem bilo u remisiji nakon godinu dana. Uzrok tomu možemo tražiti u činjenici da su svi bolesnici u našem istraživanju dobivali prednizon u maloj dozi uz CNI, a većina je sekvencionalno dobila i RTX (68,4%) te bi bolja bila usporedba s randomiziranim kliničkim istraživanjem STARMEN<sup>10</sup>, u kojemu je 58,1% bolesnika u skupni liječenih sekvencionalno CNI-jem i RTX-om bilo u remisiji nakon 24 mjeseca. Naši rezultati ukazuju na veći postotak bolesnika s remisijom bolesti u obje skupine bolesnika, kako nakon godine dana, tako i na kraju praćenja. Moguće je da se radi o aditivnom učinku niske doze glukokortikoida i dugotrajnom uzimanju CNI-ja uz imunosnu kontrolu bolesti RTX-om.

Kako su randomizirana istraživanja pokazala, CNI slabije postižu imunološku remisiju i imaju višu stopu relapsa nakon prekida terapije<sup>12,13</sup>, te se iz tih razloga preporučuju u bolesnika umjerenog i niskog rizika<sup>4</sup>. Iako im nedostaje imunološka potentnost alkilirajućih agenasa, CNI uslijed mehanicističkog učinka na proteinuriju brže postižu parcijalnu remisiju i prije mogućnosti postizanja imunološke remisije potentnijim agensima. Nedavna metaanaliza na 1.724 bolesnika Chena i suradnika potvrđuje da je nakon šest mjeseci terapije kombinacija CNI-ja i glukokortikoida najpotentnija kombinacija, s 92% bolesnika u remisiji.<sup>1</sup> Ono što se do sada činilo kao glavni ograničavajući čimbenik u liječenju MN-a CNI-jem, da pri prekidu terapije dolazi do relapsa, u svjetlu novih spoznaja o patogenezu MN-a<sup>1</sup> moglo bi postati i njihova prednost u liječenju točno određenih patogenetski različitih oblika u kojima možda neće ni biti nužna dugotrajna imunosupresija, već kratkotrajna mehanicistička kontrola proteinurije bez dugotrajnije imunosupresije, a koja karakterizira i RTX i CYC.

Vrijedna je i informacija da niti jedan bolesnik (u obje skupine) nije razvio završni stupanj kronične bubrežne bolesti. Mogući razlog dobro očuvane bubrežne funkcije unatoč dugotrajnoj primjeni CNI-ja leži u čestim kontrolama terapijske koncentracije CNI-ja, posebno u početku liječenja. Poznato je da se radi o lijekovima s uskom terapijskom širinom. Uslijed čestih kontrola, ne dolazi do dugotrajno previsokih koncentracija CNI-ja koje nose najveći rizik nefrotoksičnosti. Noviji pripadnik skupine voklosporin odlikuje se boljim farmakokinetičkim svojstvima.<sup>15</sup> Iako za sada ima indikaciju samo za lupus nefritis<sup>16</sup>, može se očekivati da će naći mjesto u i u liječenju MN-a, posebno u centrima koji nemaju mogućnost određivanja koncentracije CNI-ja spektrometrijskim metodama te se još uvijek oslanjaju na manje precizne imunokemijske metode.

U promatranim razdobljima, osim što nije bilo razvoja završnog stupnja kronične bubrežne bolesti niti u jednog bolesnika, nije bilo ni zabilježenih smrti od

infektivnih komplikacija niti u jednoj skupini. Anti-mikrobna profilaksa u liječenju glomerulskih bolesti nije standardizirana te je u najnovijim smjernicama KDIGO navedena samo kao preporuka profilakse *Pneumocystis jir.* pneumonije u bolesnika s većim dozama glukokortikoida (ekvivalent prednizona  $\geq 0,5$  mg/kg/dan), RTX-om ili CYC-om<sup>4</sup>. Ipak, bolesnici s nefrotskim sindromom predstavljaju skupinu pod rizikom te u recentnim istraživanjima čine značajan udio bolesnika s *Pneumocystis jir.* pneumonijom koji nemaju HIV.<sup>17</sup> U našem istraživanju, prema protokolu centra svi su bolesnici imali profilaksu *Pneumocystis jir.* pneumonije sulfometoksazolom/trimetoprimom kao i profilaksu aciklovirom. Mogući manjak infektivnih komplikacija u odnosu na objavljene serije<sup>6</sup> možemo pokušati objasniti i tom univerzalnom profilaksom.

Glavna su ograničenja ovog istraživanja retrospektivni ustroj i relativno mali broj ispitanika. Stoga rezultati zahtijevaju oprez u interpretaciji i za konačne zaključke potrebno je provesti dodatna prospektivna istraživanja s većim brojem ispitanika kako bi se utvrdila dugoročna sigurnost i učinkovitost CNI-ja u liječenju MN-a. Dodatno ograničenje za procjenu učinkovitosti CNI-ja jest i kombinirana primjena s RTX-om u velikog broja bolesnika, većina (68,4%) ih je liječena kombinacijom RTX-a i CNI-ja. Ono što je značajan doprinos istraživanja jest izostanak nefrotoksičnosti i pogoršanja kronične bubrežne bolesti unatoč dugom vremenu liječenja CNI-jem i trajanju praćenja.

## Zaključak

Na temelju naših podataka CNI predstavljaju sigurnu i učinkovitu terapiju MN-a, sami ili u kombinaciji s drugim lijekovima, bez značajnoga negativnog utjecaja na dugoročnu bubrežnu funkciju. Ovo istraživanje pruža vrijedan doprinos razumijevanju potencijala CNI-ja u liječenju MN-a. Potrebna su prospektivna istraživanja s većim brojem ispitanika kako bi se potvrdili naši rezultati.

## INFORMACIJE O SUKOBU INTERESA

Autori nisu deklarirali sukob interesa relevantan za ovaj rad.

## INFORMACIJA O FINANCIRANJU

Za ovaj članak nisu primljena financijska sredstva.

## DOPRINOS AUTORA

KONCEPCIJA ILI NACRT RADA: BŠ, ICS

PRIKUPLJANJE, ANALIZA I INTERPRETACIJA PODATAKA: BŠ, ICS, BM, ŽJ, LZ, BČ, IM, SŠ, KVŠ, MK, ML

PISANJE PRVE VERZIJE RADA: BŠ

KRITIČKA REVIZIJA: BŠ, LZ

## LITERATURA

1. Sethi S, Beck LH, Glassock RJ, Haas M, De Vriese AS, Caza TN *i sur.* Mayo Clinic Consensus Report on Membranous Nephropathy: Proposal for a Novel Classification. *Kidney Int.* 2023;104(6):1092–102.
2. Hogan SL, Muller KE, Jennette JC, Falk RJ. Review of Therapeutic Studies on Idiopathic Membranous Glomerulopathy. *Am J Kidney Dis.* 1995;25(6):862–75.
3. Ponticelli C, Zucchelli P, Passerini P, Cesana B. Methylprednisolone plus chlorambucil versus methylprednisolone alone for treatment of idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med.* 1992;327(9):599–603.
4. Rovin BH, Adler SG, Barratt J, Bridoux F, Burdge KA, Chan TM *i sur.* KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney Int.* 2021;100(4 Suppl):S1–S276.
5. Cattran DC, Greenwood C, Ritchie S, Bernstein K, Churchill DN, Clark WF *i sur.* Controlled trial of cyclosporine in patients with progressive membranous nephropathy. *Kidney Int.* 1995;47(4):1130–5.
6. Scolari F, Alberici F, Mescia F, Delbarba E, Trujillo H, Praga M *i sur.* Therapeutic approaches to membranous nephropathy: Old and new paradigms. *Front Immunol.* 2022;13:789.
7. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF III, Feldman HI *i sur.* A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med.* 2009;150(9):604–12.
8. Bensman A, Niaudet P. Non-immunological mechanisms of calcineurin inhibitors explain their antiproteinuric effects in genetic glomerulopathies. *Pediatr Nephrol.* 2010;25(7):1197–9.
9. Fervenza FC, Appel GB, Barbour SJ, Rovin BH, Lafayette RA, Aslam N *i sur.* Rituximab or cyclosporine in the treatment of membranous nephropathy. *N Engl J Med.* 2019;381(1):36–46.
10. Fernández-Juárez G, Rojas-Rivera J, Logt AV, Justino J, Sevilano A, Caravaca-Fontán F *i sur.* The STARMEN trial indicates that alternating treatment with corticosteroids and cyclophosphamide is superior to sequential treatment with tacrolimus and rituximab for primary membranous nephropathy. *Kidney Int.* 2021;99(4):986–98.
11. Rojas-Rivera JE, Ortiz A, Fervenza FC. Novel treatment paradigms for membranous nephropathy. *Kidney Int Rep.* 2023;8(3):419–31.
12. Praga M, Barrio V, Juárez GF, Luño J. Tacrolimus monotherapy in the treatment of membranous nephropathy: A randomized controlled trial. *Kidney Int.* 2007;71(9):924–30.
13. Ramachandran R, Hn HK, Kumar V, Nada R, Yadav AK, Goyal A *i sur.* Tacrolimus combined with corticosteroids versus the modified Ponticelli regimen in the treatment of idiopathic membranous nephropathy: A randomized controlled trial. *Nephrology (Carlton).* 2016;21(2):139–46.
14. Chen M, Zhang X, Xiong Y, Xu G. Efficacy of low and heavy rituximab-based protocols compared to seven regimens for idiopathic membranous nephropathy: A systematic review and network meta-analysis. *Int Urol Nephrol.* 2022;55(3):641–51.
15. Abdel-Kahaar E, Keller F. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of voclosporin. *Clin Pharmacokinet.* 2023;62(5):693–703.
16. Rovin BH, Teng YKO, Ginzler EM, Arriens C, Caster DJ, Romero-Diaz J *i sur.* Efficacy and safety of voclosporin versus placebo for lupus nephritis (AURORA 1): a double-blind, randomized, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2021;397(10289):2070–80.
17. Liu Y, Zheng K, Liu Y, Zhu H. Pneumocystis jirovecii pneumonia in patients with nephrotic syndrome: Application of lymphocyte subset analysis to predict clinical outcomes. *Can J Infect Dis Med Microbiol.* 2020;2020:1–8.