




# Ishod bolesnika s IgA-nefropatijom ovisno o modalitetu liječenja

## Outcomes of patients with IgA nephropathy according to treatment modality

Ines Bosnić Kovačić<sup>1</sup> , Bojana Maksimović<sup>2,8</sup>, Željka Jureković<sup>2</sup>, Lada Zibar<sup>2,6</sup>, Bojana Šimunov<sup>2</sup>, Branislav Čingel<sup>2</sup>, Snježana Šulc<sup>2</sup>, Ivan Margeta<sup>2</sup>, Ksenija Vučur Šimić<sup>2</sup>, Danica Galešić Ljubanović<sup>3,7</sup>, Petar Šenjug<sup>3</sup>, Vanja Ivković<sup>4,7</sup>, Mladen Knotek<sup>5</sup>, Mario Laganović<sup>2,8</sup>

<sup>1</sup>Klinička bolnica Sveti Duh, Zagreb

<sup>2</sup>Klinička bolnica Merkur, Zagreb

<sup>3</sup>Klinička bolnica Dubrava, Zagreb

<sup>4</sup>Klinički bolnički centar Zagreb, Zagreb

<sup>5</sup>Tree Top Hospital, Dhumburi Magu Hulhumale', Republika Maldivi

<sup>6</sup>Medicinski fakultet Sveučilišta Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Osijek

<sup>7</sup>Medicinski fakultet u Rijeci, Rijeka

<sup>8</sup>Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb

### Deskriptori

IGA NEFROPATIJA – farmakoterapija, patologija;

BUBREG – patologija;

KRONIČNA BUBREŽNA BOLEST – etiologija, patologija;

PROTEINURIJA; KREATININ – u urinu;

GLOMERULSKA FILTRACIJA;

IMUNOSUPRESIVNA TERAPIJA;

KORTIKOSTEROIDI – terapijska uporaba; BIOPSIJA;

PROGRESIJA BOLESTI

### Descriptors

GLOMERULONEPHRITIS, IGA – drug therapy, pathology;

KIDNEY – pathology;

RENAL INSUFFICIENCY, CHRONIC – etiology, pathology;

PROTEINURIA; CREATININE – urine;

GLOMERULAR FILTRATION RATE;

IMMUNOSUPPRESSION THERAPY;

ADRENAL CORTEX HORMONES – therapeutic use;

BIOPSY; DISEASE PROGRESSION

**SAŽETAK.** Uvod: IgA-nefropatija (IgAN) ima varijabilnu prezentaciju i prognozu. Međunarodni alat za predviđanje rizika u IgAN-u (IgAN-PT, od engl. *International IgA Nephropathy Prediction Tool*) predviđa napredovanje bubrežne bolesti do završnog stupnja ili smanjenje procijenjene glomerulske filtracije (eGFR) za 50%. Preporučuje se optimalna suportivna terapija najmanje tri mjeseca, praćena šestomjesečnom primjenom glukokortikoida samo u bolesnika s velikim rizikom napredovanja. Cilj: Istražiti koji su bolesnici imali veću vjerojatnost primiti imunosupresivnu terapiju (IS) te ishode liječenih IS-om. Ispitanici i metode: Retrospektivno kohortno istraživanje 48 bolesnika (33 muškarca), medijana dobi 50 godina (interkvartilni raspon, IQR, od engl. *interquartile range* 35 – 59), medijana praćenja 43 mjeseca (IQR 18 – 54), liječenih u Kliničkoj bolnici Merkur s novodijagnosticiranim idiopatskim IgAN-om u razdoblju od 2012. do 2021. godine. Rezultati: Imunosupresiju je primilo 17 bolesnika i oni su češće imali mezangijsku (M) (82% prema 54%,  $p=0,05$ ), endokapilarnu hipercelularnost (E) (65% prema 21%,  $p=0,004$ ) i polumjesece (C) (41% prema 14%,  $p=0,04$ ). U odnosu na one bez IS-a nije bilo značajne razlike u eGFR-u kod biopsije (52 [IQR 38 – 81] prema 46 [IQR 30 – 72] ml/min/1,73 m<sup>2</sup>,  $p<0,05$ ), ali su liječeni IS-om imali veću eGFR nakon dvije godine praćenja (66 [IQR 37 – 97] prema 34 [IQR 20 – 56] ml/min/1,73 m<sup>2</sup>,  $p=0,02$ ). Omjer proteina prema kreatininu u urinu (uPCR) smanjio se nakon liječenja (kod biopsije, 106 [IQR 50 – 317] prema završnom 47 [IQR 20 – 129] mg/mmol), a nije bilo razlike u početnom i završnom uPCR između onih koji jesu i nisu primali IS. Zbroj IgAN se smanjio nakon liječenja (10,56% ± 12,66% prema 8,45% ± 9,22%,  $p=0,01$ ), bez razlike u smanjenju između liječenih i neliječenih IS-om. Zaključci: Bolesnici s većim M, E i C su bili češće liječeni IS-om i oni su imali bolju eGFR nakon dvije godine; uPCR i zbroj IgAN na kraju praćenja bili su manji neovisno o IS-u.

**SUMMARY.** Introduction: IgA nephropathy (IgAN) exhibits variable clinical course and prognosis. To assess prognosis International IgAN Prediction (IgAN-PT) score was developed, and predicts the risk of a 50 % decline in estimated glomerular filtration rate (eGFR) or end-stage renal disease after biopsy. Only patients with a high risk of progression despite three months of optimized supportive care are considered for a six-month course of glucocorticoid therapy. Aim: of this study was to investigate which patients were more likely to receive immunosuppressive therapy (IS) and renal outcomes in patients treated with IS. Patients and methods: The retrospective cohort study included 48 patients (33 male), median age 50 years (interquartile range IQR 35–59), median follow-up 43 months (IQR 18–54), treated at Clinical Hospital Merkur for a newly diagnosed idiopathic IgAN from 2012 to 2021. Results: Seventeen patients were treated with IS. They had more frequently mesangial lesions (M) (82 % vs. 54 %,  $p=0.05$ ), endocapillary hypercellularity (E) (65 % vs. 21 %,  $p=0.004$ ) and crescents (C) (41 % vs. 14 %,  $p=0.04$ ). There was no difference in eGFR at biopsy (52 [IQR 38–81] vs. 46 [IQR 30–72] mL/min/1.73 m<sup>2</sup>,  $p<0.05$ ), but patients treated with IS had better eGFR after 2-year follow-up (66 [IQR 37–97] vs. 34 [IQR 20–56] mL/min/1.73 m<sup>2</sup>,  $p=0.02$ ). Urinary protein to creatinine ratio (uPCR) decreased after the treatment (at biopsy vs. end of follow-up, 106 [IQR 50–317] vs. 47 [IQR 20–129] mg/mmol). Still, there was no difference in baseline or end of follow-up uPCR between patients receiving IS and not. IgAN score decreased after the treatment (at biopsy vs. at 2-year

Ustanova u kojoj je rad napravljen:  
Klinička bolnica Merkur

### Adresa za dopisivanje:

Ines Bosnić Kovačić, dr. med., <https://orcid.org/0009-0003-5483-9100>, Anina ulica 83, 10000 Zagreb,  
e-pošta: [inesbosnic@gmail.com](mailto:inesbosnic@gmail.com)

Primljeno 14. ožujka 2024., prihvaćeno 9. svibnja 2024.

follow-up ( $10.56\% \pm 12.66\%$  vs.  $8.45\% \pm 9.22\%$ ,  $p=0.01$ ) without difference between those treated with IS and not. *Conclusion:* Patients with higher M, E and C score were more likely to be treated with IS, and had better eGFR after 2-year follow-up. uPCR and IgAN score improved irrespective of the treatment modality.

IgA-nefropatija (IgAN) najčešći je primarni glomerulonefritis u svijetu.<sup>1–3</sup> Epidemiologija, klinička prezentacija, progresija i dugoročni ishodi vrlo su varijabilni među različitim etničkim populacijama.<sup>3</sup> Kod nekih bolesnika bubrežna je funkcija kroz godine stabilna, dok se kod oko 30% u razdoblju od 20 godina nakon dijagnoze prati postupna progresija bubrežne bolesti do završnog stupnja (ESRD, od engl. *end stage renal disease*).<sup>1–5</sup> Značajke patohistološkog nalaza koje koreliraju s kliničkim ishodom objedinjene su u zbroj MEST C, koji izvještava postoji li mezangijska (M) i endokapilarna (E) hipercelularnost, segmentalna glomeruloskleroza (S), tubularna atrofija i intersticijska fibroza (T) te prisutnost polumjeseca (C).<sup>6</sup> Godine 2019. razvijen je Međunarodni alat za predviđanje rizika u IgAN-u (IgAN-PT, od engl. *International IgA Nephropathy Prediction Tool*) koji na osnovi procijenjene glomerulske filtracije (GF), sistoličkog i dijastoličkog arterijskog tlaka i proteinurije pri biopsiji, dobi, rase, uporabe inhibitora angiotenzin-konvertirajućeg enzima (ACE-i) ili blokatora receptora za angiotenzin II (ARB), imunosupresije u trenutku biopsije i zbroja MEST predviđa u maksimalnom razdoblju od 80 mjeseci (6,7 godina) progresiju bubrežne bolesti do završnog stupnja ili smanjenje GF-a za 50%.<sup>7</sup> Novije inačice ovog alata omogućuju predviđanje rizika godinu i dvije nakon biopsije, koristeći kliničke podatke dobivene godinu ili dvije nakon biopsije i patohistološke podatke iz inicijalne biopsije.<sup>8</sup> Smjernice KDIGO (engl. *Kidney Disease: Improving Global Outcomes*) za dijagnozu i liječenje glomerularnih bolesti<sup>3</sup>, objavljene 2021. godine, preporučuju prvenstveno suportivnu terapiju idiopatske IgAN temeljenu na rigoroznoj kontroli krvnog tlaka uz optimalnu blokadu renin-angiotenzin-aldosteronskog (RAAS) sustava, te na modifikaciji životnog stila. Primjena glukokortikoida preporučuje se samo u bolesnika s visokim rizikom progresije bolesti, tj. onih koji imaju proteinuriju veću od 1 g/dU (u dnevnom urinu) unatoč optimalnoj suportivnoj terapiji tijekom minimalno tri mjeseca. Preporučeno trajanje steroidne terapije jest šest mjeseci. Ostala imunosupresivna terapija (IS) uključujući ciklofosamid (CF), inhibitore kalcineurina, azatioprin (AZA), rituksimab i mikofenolat mofetil (MMF) (u bijelaca) nije preporučljiva.<sup>3</sup> Zbroj IgAN ne može se koristiti u predviđanju odgovora na određenu terapiju.<sup>3</sup>

Cilj rada je istražiti koji je optimalni modalitet liječenja IgAN ovisno o osobinama bolesnika, tj. koji bolesnici ostvaruju dobrobit od dodatka glukokortikoida i/ili drugih vrsta imunosupresiva povrh optimalne suportivne terapije.

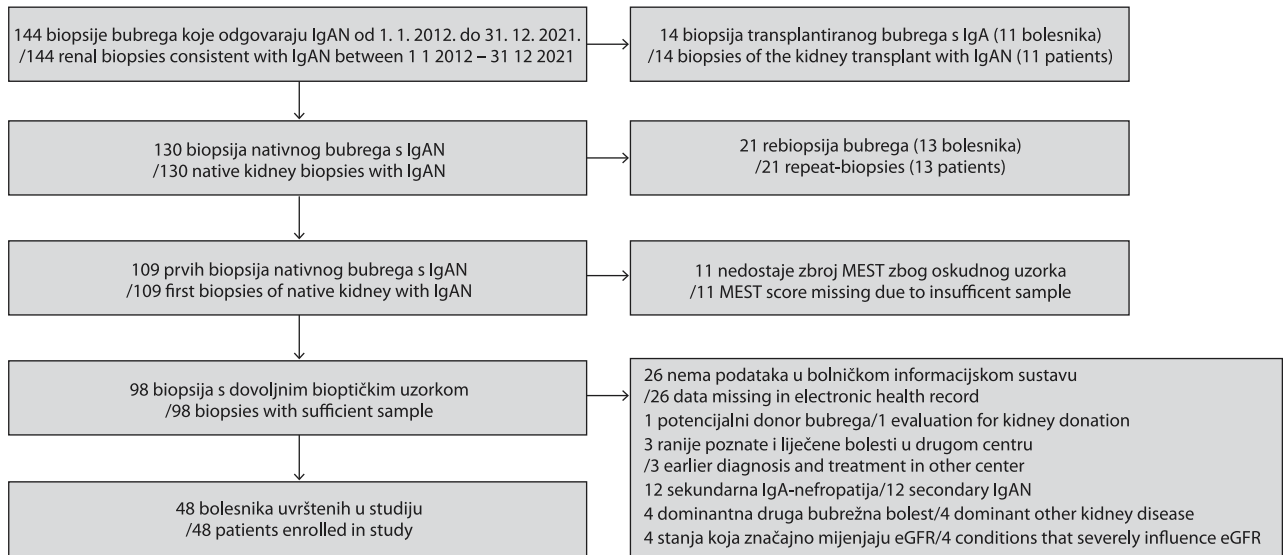
## Postupci (metode)

Provedeno je retrospektivno opservacijsko istraživanje u koje su uključeni svi bolesnici s idiopatskom IgAN dijagnosticiranom biopsijom bubrega prema registru biopsija bubrega Zavoda za nefrologiju Kliničke bolnice (KB) Merkur u razdoblju od 1. siječnja 2012. do 31. prosinca 2021. godine. Dijagram tijeka s ključnim i isključnim kriterijima prikazan je na slici 1. Istraživanje je provedeno uz pristanak etičkog povjerenstva Kliničke bolnice Merkur. Za kraj razdoblja praćenja određen je zadnji pregled zabilježen u bolničkom informacijskom sustavu ili zadnji pregled u razdoblju do 6,7 godina nakon biopsije ako je bolesnik imao dulje ukupno razdoblje praćenja, smrt bolesnika ili početak nadomještanja bubrežne funkcije. Zabilježeni su podatci o dobi, spolu, arterijskom tlaku, vrijednostima GF-a, proteinuriji, zbroju MEST-C bolesnika te terapiji imunosupresivima, RAAS blokatorima i njihovom trajanju. Bubrežna funkcija izražena je kao eGFR prema CKD EPI (engl. *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*) jednadžbi, a proteinurija kao omjer proteina i kreatinina (uPCR, od engl. *urine protein-creatinine ratio*) u jedinicama mg/mmol. Podatci su statistički analizirani u programu SPSS. Kontinuirane neparametrijske varijable prikazane su kao medijan (interkvartilni raspon, IQR od engl. *interquartile range*). Mann-Whitneyev U-test korišten je kako bi se provjerila statistička značajnost. Kategorijske varijable su prikazane kao postotci i Chi-kvadrat test je korišten kako bi se provjerila statistička značajnost. P vrijednost  $<0,05$  smatrana je statistički značajnom.

## Rezultati

Analizirano je 48 bolesnika s primarnom IgAN (slika 1). Medijan dobi je 50 godina (IQR 35 – 59), 33 muškarca (69%). Medijan praćenja 43 mjeseca (IQR 18 – 54). eGFR prema CKD-EPI formuli pri inicijalnoj biopsiji iznosio je 48 (IQR 37–80) ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (slika 2), s uPCR 106 (IQR 50 – 316) mg/mmol (slika 3). Ukupno 36 (75%) bolesnika je koristilo ACE-i u trenutku biopsije, a sedam (15%) je imalo dobro regulirani krvni tlak (definiran kao  $<120/80$  mmHg), odnosno 13 (27%) (definiran kao  $<130/80$  mmHg). Sistolički arterijski tlak pri biopsiji iznosio je 130 (IQR 120 – 144) mmHg, dijastolički 85 (IQR 80 – 95) mmHg, srednji arterijski tlak (MAP, od engl. *mean arterial pressure*) 103 (IQR 97 – 113) mmHg (tablica 1).

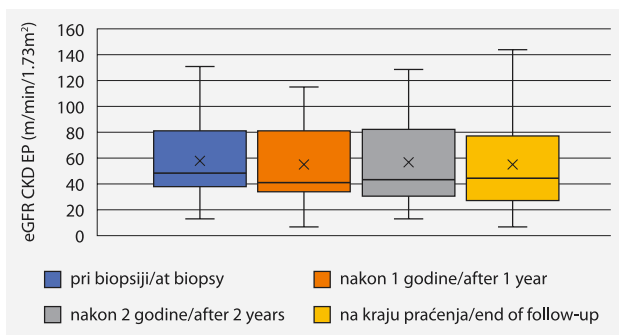
Prema nalazu zbroja MEST-C u našoj populaciji 37 bolesnika je imalo M1 (65%), 18 E1 (38%), 38 S1 (79%), 17 T1 (35%), 7 T2 (15%), 11 C1 (23%).



IgAN – IgA nefropatija / IgA nephropathy; eGFR – procijenjena glomerulska filtracija / estimated glomerular filtration rate

SLIKA 1. DIJAGRAM TIJEKA UVRŠTAVANJA BOLESNIKA U STUDIJU

FIGURE 1. PATIENT ENROLLMENT IN THE STUDY



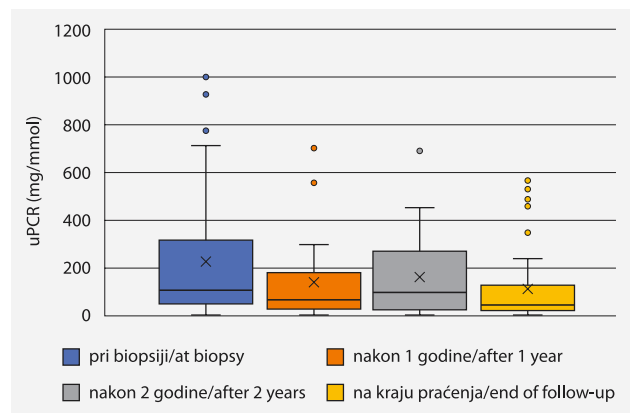
eGFR – procijenjena glomerulska filtracija / estimated glomerular filtration rate  
 CKD EPI – Suradnja u epidemiologiji kronične bubrežne bolesti / Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration

SLIKA 2. KRETANJE BUBREŽNE FUNKCIJE (IZRAŽENO eGFR) PRIKAZANO KAO MEDIJAN + INTERKVARTILNI RASPON – CJELOKUPNA KOHORTA (N=48)

FIGURE 2. CHANGE IN RENAL FUNCTION (EXPRESSED AS eGFR) OVER TIME SHOWN AS MEDIAN + INTERQUARTILE RANGE – WHOLE COHORT (N=48)

Godinu dana nakon biopsije eGFR je iznosila 41 (IQR 34 – 81) ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (slika 2), s uPCR 62 (IQR 29 – 180) mg/mmol (slika 3). Dvije godine nakon biopsije eGFR je iznosila 43 (IQR 30 – 82) ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (slika 2), s uPCR 96 (IQR 25 – 271) mg/mmol (slika 3).

U vremenu praćenja nije bilo dinamike u eGFR, te je na kraju praćenja iznosila 44 (IQR 27 – 77) ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (p=0,17) (slika 2). uPCR na kraju razdoblja praćenja značajno je smanjen i iznosio je 47 (IQR 20 – 129) mg/mmol (p=0,02) (slika 3). Ukupno 39 (87%) bolesnika u terapiji je na kraju razdoblja pra-



uPCR – omjer proteina i kreatinina u urinu / urinary protein to creatinine ratio

SLIKA 3. KRETANJE OMJERA PROTEINA I KREATININA U URINU (uPCR) PRIKAZANO KAO MEDIJAN + INTERKVARTILNI RASPON – CJELOKUPNA KOHORTA (N=48)

FIGURE 3. CHANGE IN URINARY PROTEIN TO CREATININE RATIO (uPCR) OVER TIME SHOWN AS MEDIAN + INTERQUARTILE RANGE – WHOLE COHORT (N=48)

ćenja imalo ACE-i ili ARB, a 12 (29%) je postiglo ciljne vrijednosti arterijskog tlaka (<120/80 mmHg), odnosno 19 (45%) (<130/80 mmHg) (tablica 1). Arterijski tlak na kraju praćenja iznosio je sistolički 130 (IQR 120 – 144) mmHg, dijastolički 80 (IQR 73 – 90) mmHg, MAP 97 (IQR 90 – 107) mmHg (tablica 1).

Nakon razdoblja praćenja zbirni ishod sniženja eGFR-a za 50% i pojave ESRD-a doseglo je osam (17%) bolesnika.

IS-om je liječeno 17 (38%) bolesnika. Nije bilo razlike u dobi i spolu između bolesnika liječenih IS-om i bolesnika liječenih suportivno (tablica 2). Od bole-

TABLICA 1. UČESTALOST KORIŠTENJA ACE-I/ARB TE POSTIGNUTE VRIJEDNOSTI ARTERIJSKOG TLAKA NA POČETKU I KRAJU PRAĆENJA (N=48)

TABLE 1. USE OF ACE-I/ARB AND ARTERIAL PRESSURE AT THE BEGINNING AND AT THE END OF FOLLOW UP (N=48)

	U trenutku biopsije / At biopsy (n=48)	Kraj praćenja / End of follow up (n=45)
Broj bolesnika na terapiji ACE-i <sup>1</sup> or ARB <sup>2</sup> / Number of patients receiving ACE-i or ARB (N)	36	39
Postignuta vrijednost arterijskog tlaka / Achieved blood pressure (N)		
<120/80 mmHg	7	12
<130/80 mmHg	13	19
Sistolički tlak / Systolic pressure (mmHg)	140 (IQR 115 – 170)	130 (IQR 120 – 144)
Dijastolički tlak / Diastolic pressure (mmHg)	85 (IQR 80 – 95)	80 (IQR 73 – 90)
MAP <sup>3</sup> (mmHg)	103 (97 – 113)	97 (IQR 90 – 107)

<sup>1</sup>ACE-i – inhibitor angiotenzin-konvertirajućeg enzima / angiotensin-converting enzyme inhibitor

<sup>2</sup>ARB – blokatori receptora za angiotenzin II / angiotensin II receptor blockers

<sup>3</sup>MAP – srednji arterijski tlak / mean arterial pressure

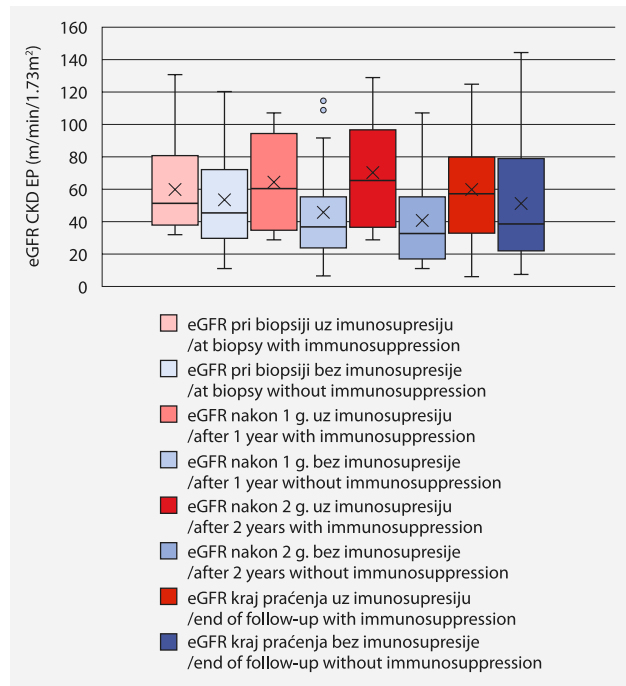
TABLICA 2. RASPODJELA BOLESNIKA PO SPOLU, DOBI I VREMENU PRAĆENJA U SKUPINI BOLESNIKA LIJEČENIH IMUNOSUPRESIVIMA I BEZ IMUNOSUPRESIVA (N=45)

TABLE 2. DIFFERENCE IN SEX, AGE AND FOLLOW UP IN PATIENTS TREATED WITH AND WITHOUT IMMUNOSUPPRESSION (N=45)

	Uz imunosupresiju / With immunosuppression (n=17)	Bez imunosupresije / Without immunosuppression (n=28)
Spol / gender (muški / male)	12	21
Dob / Age (godine / years)	49 (IQR 39 – 58)	54 (IQR 35 – 65)
Praćenje / Follow up (mjeseci / months)	48 (IQR 28 – 60)	36 (IQR 16 – 53)

snika liječenih IS-om svi su primali glukokortikoide. Prevladavala je primjena glukokortikoida po Pozzije-vom protokolu. Jedan je bolesnik nakon primijenjene sustavne glukokortikoidne terapije primao lokalnu terapiju glukokortikoidima (budesonidom). Od ostalih imunosupresivnih lijekova četiri (9%) bolesnika liječeno je CF-om, tri (7%) AZA-om i jedan (2%) MMF-om.

Jedanaest (69%) bolesnika započelo je IS unutar mjesec dana od biopsije, tri (19%) jedan mjesec nakon



eGFR – procijenjena glomerulska filtracija / estimated glomerular filtration rate

CKD EPI – Suradnja u epidemiologiji kronične bubrežne bolesti / Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration

SLIKA 4. KRETANJE BUBREŽNE FUNKCIJE (IZRAŽENE KAO eGFR) PRIKAZANO KAO MEDIJAN + INTERKVARTILNI RASPON KOD BOLESNIKA LIJEČENIH IMUNOSUPRESIVIMA I BEZ IMUNOSUPRESIVA (N=46)

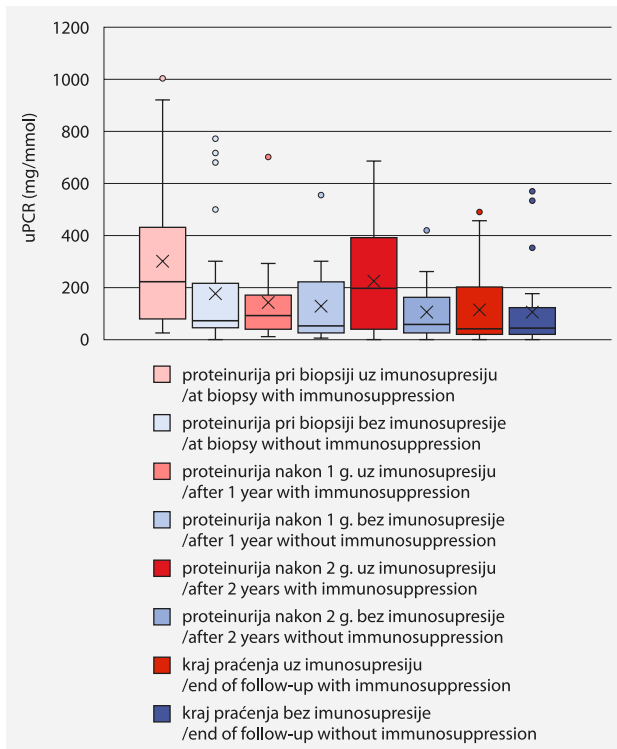
FIGURE 4. CHANGE IN RENAL FUNCTION (EXPRESSED AS eGFR) OVER TIME SHOWN AS MEDIAN + INTERQUARTILE RANGE IN PATIENTS TREATED WITH AND WITHOUT IMMUNOSUPPRESSION (N=46)

biopsije, a po jedan bolesnik (6%) dva mjeseca i 24 mjeseca nakon biopsije. Medijan trajanja glukokortikoidne terapije bio je 12 mjeseci (IQR 8 – 19).

Bolesnici koji su liječeni IS-om češće su imali mezangijske lezije (M) (82% naprema 54%,  $p=0,05$ ), endokapilarni hiper celularitet (E) (65% naprema 21%,  $p=0,004$ ) i polumjesec (C) (41% naprema 14%,  $p=0,04$ ).

Nije bilo razlike u eGFR-u pri biopsiji (52 [IQR 38 – 81] naprema 46 [IQR 30 – 72] ml/min/1,73 m<sup>2</sup>,  $p<0,05$ ) između bolesnika liječenih IS-om i suportivno (slika 4). Bolesnici liječeni IS-om imali su više vrijednosti eGFR-a nakon dvije godine praćenja u usporedbi s onima koji su liječeni suportivno (66 [IQR 37 – 97] naprema 34 [IQR 20 – 56] ml/min/1,73 m<sup>2</sup>,  $p=0,02$ ). Na kraju razdoblja praćenja nije bilo razlike u eGFR-u između liječenih IS-om i suportivno (53 [IQR 33 – 80] naprema 39 [IQR 22 – 79] ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).

Nije bilo razlike pri biopsiji u uPCR između bolesnika koji su primali IS i liječenih suportivno: 218 (IQR 76 – 434) naprema 71 (IQR 40 – 212) mg/mmol, jednu godinu nakon biopsije 89 (IQR 35 – 170) naprema 52



SLIKA 5. KRETANJE OMJERA PROTEINA I KREATININA (uPCR) IZRAŽENO KAO MEDIJAN + INERKVARTILNI RASPON KOD BOLESNIKA LIJEČENIH IMUNOSUPRESIVIMA I BEZ IMUNOSUPRESIVA (N=46)

FIGURE 5. CHANGE IN URINARY PROTEIN TO CREATININE RATIO (uPCR) OVER TIME SHOWN AS MEDIAN + INTERQUARTILE RANGE IN PATIENTS TREATED WITH AND WITHOUT IMMUNOSUPPRESSION (N=46)

(IQR 22 – 223) mg/mmol i dvije godine nakon biopsije 192 (IQR 84 – 893) naprema 54 (IQR 23 – 162) mg/mmol te na kraju razdoblja praćenja 34 (IQR 14 – 202) naprema 46 (IQR 19 – 123) mg/mmol) (slika 5).

Zbirni bubrežni ishod dostiglo je ukupno osam (17%) bolesnika, jedan (6%) bolesnik liječen IS-om i sedam (25%) bolesnika liječenih suportivno. Srednji arterijski tlak nije bio značajno različit kod bolesnika liječenih IS-om i onih liječenih suportivno na početku praćenja (103 [IQR 94 – 113] mmHg naprema 103 [IQR 97 – 117] mmHg) i na kraju praćenja (95 [IQR 85 – 116] mmHg naprema 97 [IQR 93 – 103] mmHg). Bolesnici liječeni suportivno u 25% slučajeva su postigli ciljne vrijednosti tlaka, a u skupini liječenoj IS-om u 35% (definirano kao <120/80 mmHg).

Zbroj IIgAN se statistički značajno snizio nakon liječenja, pri biopsiji je iznosio  $10,56\% \pm 12,66\%$ , a dvije godine nakon inicijalne biopsije  $8,45\% \pm 9,22\%$ ,  $p=0,01$ . Nije bilo razlike u zbroju IIgAN između bolesnika koji su bili liječeni IS-om i onih koji su bili liječeni suportivno: pri biopsiji (7% [IQR 3 – 22] naprema 2% [1 – 14]), nakon godinu dana 6% [IQR 2 – 18] naprema 8% [IQR 1 – 27]) i dvije godine nakon biopsije (2% [IQR 1 – 12] naprema 8% [IQR 1 – 22]) (tablica 3).

TABLICA 3. VRIJEDNOST INTERNATIONAL IGA NEPHROPATHY PREDICTION (IIgAN) ZBROJA PRI BIOPSIJI, GODINU I DVIJE GODINE NAKON BIOPSIIJE KOD BOLESNIKA LIJEČENIH IMUNOSUPRESIVIMA I BEZ IMUNOSUPRESIVA (N=35)

TABLE 3. INTERNATIONAL IGA NEPHROPATHY PREDICTION SCORE AT BIOPSY, AND ONE AND TWO YEARS AFTER BIOPSY IN PATIENTS TREATED WITH AND WITHOUT IMMUNOSUPPRESSION (N=35)

	Uz imunosupresiju / With immunosuppression (n=13)	Bez imunosupresije / Without immunosuppression (n=22)
IIgAN <sup>1</sup> pri biopsiji / at biopsy (%)	7 (IQR 3 – 22)	2 (IQR 1 – 14)
IIgAN <sup>1</sup> nakon 1 godine / after 1 year (%)	6 (IQR 2 – 18)	8 (IQR 1 – 27)
IIgAN <sup>1</sup> nakon 2 godine / after 2 years (%)	2 (IQR 1 – 12)	8 (IQR 1 – 22)

IgAN – zbroj dobiven Međunarodnim alatom za predviđanje rizika u IgA nefropatiji / International IgA Nephropathy Prediction Tool

## Rasprava

Provedena je retrospektivna opservacijska studija unutar jednoga terciarnog centra koja je obuhvatila sve bolesnike kojima je u desetogodišnjem razdoblju dijagnosticirana idiopatska IgAN prema dijagramu uključena na slici 1. Studija pruža uvid u kliničke podatke i patohistološke karakteristike bioptata bubrega, primijenjenu terapiju te u ishode njihova liječenja.

Medijan dobi naših ispitanika bio je 50 godina (IQR 35 – 59), nešto viši nego u podacima iz literature. Prema Storrarovoj studiji u Ujedinjenom Kraljevstvu medijan dobi bio je 45 godina<sup>9</sup>, dok je u Pozzijevoj<sup>10</sup> i Mannovoj<sup>11</sup> studiji bio između 30 i 40 godina. S obzirom na višu dob ispitanika, možemo očekivati i nešto lošiju bubrežnu funkciju te nešto lošije bubrežne ishode nego u drugim studijama.<sup>12</sup> U našoj populaciji 69% bolesnika bilo je muškoga spola, sukladno literaturnim podacima prema kojima je udio muškarci : žene u Europi 3:1, dok je u istočnoj Aziji 1:1.<sup>13</sup>

Od ukupno 98 bolesnika njih 12 (12%) je imalo sekundarnu IgAN. Sekundarna IgAN javlja se najčešće kao posljedica infekcija, autoimunih bolesti, bolesti jetre i neoplazmi.<sup>14</sup> Točnu učestalost sekundarne IgAN teško je odrediti jer ovisi o promatranoj populaciji i podležem stanju. U našoj je populaciji nešto viša no uobičajeno, budući da je u Kliničkoj bolnici Merkur vrlo aktivan transplantacijski program, te je određen broj sekundarnih IgAN-a otkriven u sklopu procjene bolesnika za eventualnu simultanu transplantaciju jetre i bubrega.

Promatramo li učestalost pojedinih kategorija zbroja MEST C, većina naših bolesnika ima pozitivne zbrojeve M i S. Čak 50% bolesnika ima T1 ili T2 lezije, koje

ukazuju na dulje trajanje bolesti. To su ujedno i bolesnici koji zbog kroničnih promjena imaju brži pad eGFR-a i ne reagiraju na terapiju glukokortikoidima. Među našim bolesnicima svi sa zbrojem T2 razvili su u vremenu praćenja ESRD. Polumjeseci su bili prisutni u 20% biopsija. To se slaže s podacima da je u bjelačkoj populaciji oko 26% biopsija s polumjesecima, dok je u kineskoj i japanskoj taj postotak viši: 66% i 46%.<sup>15</sup>

Smjernice KDIGO za liječenje glomerularnih bolesti iz 2021.<sup>3</sup> navode da nema dovoljno dokaza da bi Oxfordski zbroj MEST-C trebalo koristiti pri odluci o početku terapije glukokortikoidima. Također nema dovoljno dokaza o tome treba li na temelju prisutnosti polumjeseca u bioptičkom materijalu započeti IS. Navode da prisutnost i relativni broj polumjeseca ne određuju prognozu bolesti niti mogu služiti za odabir terapije, pa čak ni ako su prisutni u >50% glomerula u kontekstu očuvane bubrežne funkcije. Nasuprot smjernicama KDIGO velik je broj studija koje apostrofiraju ulogu pojedinih kategorija zbroja MEST C u prognozi bolesti i predviđanju odgovora na terapiju. Patohistološke karakteristike kliničarima su bitne u odluci o uvođenju imunosupresivne terapije.<sup>9</sup> Kliničari se češće odlučuju za imunosupresivnu terapiju uz viši zbroj E i C te ukupni zbroj MEST C (dobiven kao zbroj pojedinih bodova). Itami i suradnici<sup>16</sup> su bolesnike s M1, E1, S1, C1 ili C2 ovisno o zbroju pojedinih karakteristika svrstali u skupinu niskog (0), srednjeg (1 i 2) i visokog zbroja (3 i 4). Skupine visokog zbroja uz T0 predviđale su dobar odgovor na terapiju glukokortikoidima. Nadalje, u kohorti bolesnika iz studije VALIGA bolesnici sa srednjim zbrojem i T0 imali su manji godišnji pad eGFR-a i nižu proteinuriju kada su glukokortikoidi dodani suportivnoj terapiji.<sup>17</sup> Strukturnim modeliranjem Joh i suradnici<sup>19</sup> pokazali su da zbroj T ima direktan utjecaj na brži pad bubrežne funkcije. Kod pozitivnog zbroja E i C pad eGFR-a je sporiji ako je primijenjena glukokortikoidna terapija. Zbroj M indirektno utječe na pad eGFR-a preko više proteinurije. Pozitivni zbroj T i S doprinose bržem zatajenju bubrega indirektnim učinkom na eGFR i MAP pri biopsiji, no na te čimbenike nije moguće utjecati specifičnom imunosupresivnom terapijom.

Polumjeseci su aktivne lezije čija prisutnost izrazito varira ovisno o trenutku kada je učinjena biopsija i je li u tijeku imunosupresivna terapija. Adhezije kapilarne petlje značajnije su od polumjeseca jer sugeriraju prisutnost ranije nekroze.<sup>4</sup> Nekroze i upalna infiltracija glomerula karakteristike su koje nisu uključene u zbroj MEST, a često su prisutne istovremeno s polumjesecima te otežavaju određivanje njihovog značaja.<sup>15</sup> Prediktivno značenje polumjeseca teško je odrediti budući da je u brojnim studijama koje uspoređuju glukokortikoidnu i suportivnu terapiju većina bolesnika s polumjesecima ipak liječena glukokortikoidima.<sup>7</sup> Kod

IgA nefropatije, za razliku od drugih glomerularnih bolesti, monociti i makrofagi nemaju ulogu u nastanku polumjeseca.<sup>20</sup> S obzirom na razliku u patogenezi moguće je da je kliničko značenje polumjeseca drugačije nego u ostalim glomerularnim bolestima. Prediktivna vrijednost polumjeseca najveća je kod bolesnika koji nisu liječeni IS-om. Primjena glukokortikoida i prisutnost S1 lezija smanjuje dugoročnu prediktivnu vrijednost polumjeseca.<sup>21</sup> Lošiju prognozu imaju bolesnici koji i na ponovljenoj biopsiji imaju polumjesec.<sup>15</sup> U studiji VALIGA nađena je povezanost polumjeseca s godišnjim padom eGFR-a, ali ne zbirnim ishodišta 50% pada eGFR-a i ESRD-a.<sup>18</sup> Liječenje glukokortikoidima kod bolesnika s lezijama C1 i proteinurijom <1g/dU može usporiti pad bubrežne funkcije.<sup>22</sup> Lezije M1, T 1/2 i C 1/2 kod bolesnika na suportivnoj terapiji povezane su s većom učestalosti ESRD-a unutar tri godine praćenja.<sup>23</sup>

Udio bolesnika u retrospektivnim studijama liječenih imunosupresivima varira. U našoj studiji 38% bolesnika primilo je imunosupresivnu terapiju, u Storarovoj studiji 20%,<sup>9</sup> a u studiji VALIGA 43%.<sup>18</sup> Prema našim rezultatima imunosupresija je bila povezana s višim vrijednostima eGFR-a dvije godine nakon biopsije, a proteinurija je na kraju razdoblja praćenja bila niža bez obzira na modalitet liječenja. Proteinurija je najvažniji prediktor brzine pada eGFR-a. Bolesnici s inicijalno visokom proteinurijom (3 g/dU) koji postignu parcijalnu remisiju (<1 g/dU) imaju jednak klinički tijek kao bolesnici koji cijelo vrijeme imaju proteinuriju ≤1 g/dU.<sup>24</sup> Jedina velika randomizirana klinička studija koja je pokazala korist od glukokortikoidne terapije navedeni je učinak pokazala pri proteinuriji višoj od 2,4 g/dU.<sup>3</sup> U našem je istraživanju medijan proteinurije pri biopsiji bio oko 1,1 g/dU, uz pokazanu korist steroidne terapije. Brojne studije pokazale su izraženiji utjecaj imunosupresije na poboljšanje proteinurije, ali ne i na redukciju potrebe za bubrežnom nadomjesnom terapijom ili mortaliteta.<sup>9</sup> Metaanaliza studija u kojima su uspoređivani zaštitni učinci glukokortikoida na bubrežnu funkciju u odnosu na placebo pokazala je da glukokortikoidi dovode do 53% smanjenja rizika za velike bubrežne ishode neovisno o dozi.<sup>25</sup>

Dugoročno praćenje bolesnika iz Pozzijeva istraživanja u kojem su bolesnici primali glukokortikoide intravenski, a potom peroralno kroz šest mjeseci, pokazalo je utjecaj glukokortikoida na smanjenje proteinurije i posredno na dugoročne bubrežne ishode.<sup>10</sup> Desetogodišnje bubrežno preživljenje bilo je dvostruko češće u bolesnika liječenih imunosupresivima. Glukokortikoidi su bili učinkoviti kod svih histoloških razreda.<sup>10</sup> Ograničenja ove studije su doze glukokortikoida koje mnogi kliničari smatraju toksičnim i malen broj bolesnika s blokadom RAAS, a ciljne vrijednosti tlaka bile su više od danas preporučenih.<sup>7</sup>

U Mannovoj studiji uspoređivana je šestomjesečna primjena peroralnih glukokortikoida kod bolesnika s proteinurijom  $>1$  g/dU i eGFR  $>50$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> sa suportivnom terapijom. Nakon osam godina praćenja bolesnici liječeni glukokortikoidima rjeđe su imali udvostručenje kreatinina ili ESRD-a. Godišnji pad eGFR-a bio je niži u grupi liječenoj IS-om u usporedbi s neimunosupresivnom terapijom i proteinurija je bila niža tijekom prve dvije godine.<sup>11</sup>

Trogodišnja primjena peroralnih glukokortikoida kod bolesnika s perzistentnom proteinurijom  $>0,75$  mg/dU unatoč suportivnoj terapiji povezana je prema STOP-IgAN studiji s višom stopom kliničke remisije (uPCR  $<0,2$  g/g).<sup>25</sup> Smanjenje proteinurije nije imalo utjecaja na pad bubrežne funkcije, te nakon deset godina nije bilo razlike u učestalosti ESRD-a ili 40% pada eGFR-a među bolesnicima koji su liječeni glukokortikoidima i onih koji nisu. Polovina bolesnika koji su liječeni samo optimalnom suportivnom terapijom razvilo je zbirni bubrežni ishod nakon osam godina praćenja<sup>26</sup>, što znači da optimalna suportivna terapija nije dovoljna i da je potrebna nova terapijska opcija u cilju poboljšanja ishoda IgAN-a.

U studiji TESTING bolesnici s proteinurijom  $>1$  g/dU uz eGFR 20 – 120 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> nakon optimalne suportivne terapije primali su metilprednizolon (MP) u dozi 0,8 mg/kg/dan dva mjeseca, uz smanjenje doze kroz šest do osam mjeseci. S obzirom na povećanu incidenciju nuspojava, u studiji TESTING 2 primijenjena je doza MP 0,4 – 0,6 mg/kg/dan kroz dva mjeseca, uz smanjenje doze kroz šest do devet mjeseci. Maksimalan efekt sniženja proteinurije zabilježen je nakon šest mjeseci glukokortikoidne terapije, zadržao se nakon prve godine i nestao tri godine nakon početka terapije. Primjena glukokortikoida smanjila je pad eGFR-a, a uz glukokortikoidnu terapiju zabilježano je gotovo 50% smanjenja pojave ESRD-a, 40% sniženja eGFR-a ili bubrežne bolesti kao uzroka smrti u odnosu na placebo. Porast eGFR-a u grupi liječenoj IS-om uslijedio je nakon šest mjeseci, bez daljnjeg porasta, i gubitak učinka nakon pet godina praćenja. Obje doze imale su usporediv utjecaj na pad proteinurije i smanjenje pada eGFR-a. Znatno je povećana incidencija nuspojava kod bolesnika liječenih glukokortikoidima, osobito u skupini liječenih višom dozom.<sup>27</sup>

U studiji VALIGA IS terapija je primijenjena u bolesnika s višom proteinurijom i patohistološkim nalazom povezanim s većim rizikom progresije. Nakon uparivanja bolesnika prema sličnim karakteristikama (engl. „propensity score“) dodatak IS-a u odnosu na blokadu RAAS doveo je do pada proteinurije, smanjenja brzine pada eGFR-a i boljeg je bubrežnog preživljenja. Korist je zabilježena i u bolesnika s eGFR-om  $<50$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> te višom proteinurijom.<sup>18</sup>

Nova obećavajuća terapijska opcija s utjecajem na tijek bolesti jest *Nefecon*<sup>®</sup>, oralni pripravak budesonida

s ciljnim otpuštanjem i djelovanjem na mukozu crijeva. U studiji NefIgArd bolesnici s održanim eGFR-om (35 – 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) i perzistentnom proteinurijom  $>1$ g/dU nakon optimizacije suportivne terapije primali su *Nefecon* devet mjeseci. Nakon 15 mjeseci imali su višu eGFR u odnosu na skupinu liječenu placebo, uz smanjenu brzinu pada eGFR-a.<sup>29</sup>

U terapiji IgAN u studijama su najčešće korišteni glukokortikoidi, glukokortikoidi s CF-om ili s MMF-om.<sup>9</sup> Ranije je prema protokolu Ballardie za visokorizične bolesnike primjenjivan CF, nakon kojega je slijedio AZA s visokom dozom glukokortikoida.<sup>4,28</sup> Isti su imunosupresivi korišteni i u našem centru. Glukokortikoidi su najčešće primjenjivani prema Pozzijevo protokolu, u skladu s činjenicom da je velik broj bolesnika liječenje započeo prije desetak godina. Kako je relativno mali broj bolesnika liječen ostalim imunosupresivima, teško je donositi daljnje zaključke vezane uz ishode pojedine terapije. Unatoč trenutnim preporukama o primjeni optimalne suportivne terapije u trajanju od minimalno tri mjeseca prije odluke o uvođenju IS-a, većina pacijenata započela je terapiju IS-om odmah po biopsiji ili mjesec dana nakon biopsije. Također je znatno duže trajanje IS-a u odnosu na preporučenih šest mjeseci prema smjernicama KDIGO.<sup>3</sup> Razlog produljenog trajanja IS terapije jest u načinu izračuna. Prilikom izračuna nije uključeno samo trajanje glukokortikoidne terapije, nego i terapije održavanja MMF-om ili AZA-om te lokalne terapije budesonidom, koje su trajale nekoliko godina.

Unazad dvije godine pomoću IgAN-PT može se unosenjem kliničkih podataka godinu ili dvije nakon biopsije i zbroja MEST iz inicijalne biopsije izračunati rizik progresije bolesti. S obzirom na to da su proteinurija i arterijska hipertenzija važni čimbenici u prognozi bolesti smatrali smo da će alat biti precizniji u predviđanju ishoda godinu i dvije nakon biopsije, ovisno o tome je li bolesnik odgovorio na terapiju padom proteinurije i regulacijom vrijednosti arterijskog tlaka. Rezultat zbroja IIgAN smanjio se kada je izračunat nakon jedne i dvije godine od inicijalne biopsije i to neovisno o modalitetu terapije. Ovo smanjenje vrijednosti zbroja IIgAN može odražavati pad proteinurije i visine arterijskog tlaka koji se javio neovisno o modalitetu terapije. Međutim, alat predviđa hoće li u točno određenom vremenski zadanom trenu bolesnik razviti ESRD ili smanjenje eGFR-a za 50%<sup>9</sup>, što znači da je zbroj IIgAN proporcionalan duljini vremenskog perioda u kojem predviđamo ishod. Priroda ove bolesti je takva da s vremenom raste šansa za bubrežno zatajenje, oko 1,5% godišnje.<sup>5</sup> Zbroj IIgAN računali smo predviđajući ishod na kraju praćenja. Kako je dulje vrijeme od biopsije do kraja praćenja u odnosu na dvije godine nakon biopsije do kraja praćenja, tako je zbroj IIgAN viši pri biopsiji od onoga nakon jedne i dvije godine nakon biopsije.

Uspješna kontrola arterijskog tlaka jedan je od temelja liječenja IgA nefropatije. Prilikom interpretacije vrijednosti tlaka valja upozoriti da su ciljne vrijednosti tlaka različite ovisno o smjernicama. Nove smjernice KDIGO<sup>30</sup> iz 2021. o zbrinjavanju krvnog tlaka kod kronične bubrežne bolesti u cilju kardioprotekcije, ukupnog preživljenja i kognitivnih benefita preporučuju sistolički krvni tlak <120 mmHg, no bez renoprotektivne uloge. Renoprotektivna uloga očituje se kroz smanjenje proteinurije u dugoročnom praćenju. Smjernice KDIGO za liječenje glomerularnih bolesti preporučuju primjenu ACE-i/ARB kod svih bolesnika s proteinurijom iznad 0,5 g/dan, neovisno o arterijskoj hipertenziji.<sup>3</sup> U studiji SPRINT provedeno je standardizirano mjerenje krvnog tlaka. Međutim, u retrospektivnim podacima često nije dostupan podatak radi li se o uvidu u dnevnik tlaka ili ambulatno mjerenom arterijskom tlaku, te radi li se doista o standardiziranom mjerenju. Uzmemo li za odsječnu vrijednost između dobro reguliranog i nereguliranog arterijskog tlaka 120/80 mmHg, tada je 15% bolesnika imalo reguliran krvni tlak pri biopsiji, a 28% na kraju razdoblja praćenja. Uzmemo li za odsječnu vrijednost 130/80 mmHg, tada je 28% bolesnika pri biopsiji imalo regulirane vrijednosti arterijskog tlaka, a na kraju razdoblja praćenja 45%. Navedeno upućuje da bismo više pažnje trebali posvetiti i suportivnim mjerama liječenja uz inzistiranje na strožoj regulaciji arterijskog tlaka i ažurnijem praćenju kretanja vrijednosti arterijskog tlaka, koje će pridonijeti i adherenciji bolesnika. Na kraju razdoblja praćenja 75% bolesnika u terapiji ima blokadu RAAS, kod ostalih je bolesnika hiperkalijemija uslijed ESRD-a uvjetovala prekid terapije.

### Zaključak

Tijekom razdoblja praćenja osam (17%) bolesnika razvilo je smanjenje eGFR-a za 50% ili pojavu ESRD-a.

Bolesnici liječeni IS-om nisu se razlikovali po eGFR-u ili uPCR-u od bolesnika liječenih suportivno, ali su češće imali viši zbroj M, E i C, što ukazuje na važnost patohistološkog nalaza u odluci kliničara o započinjanju imunosupresivne terapije.

IS je primilo 17 (38%) bolesnika. Najčešće su liječeni glukokortikoidima sistemski, po Pozzijevom protokolu, uz medijan trajanja imunosupresivne terapije 12 mjeseci (IQR 8 – 19). Od ostalih agensa najčešće je korišten ciklofosamid.

Sve skupine nakon liječenja imale su niži uPCR nego pri biopsiji. Bolesnici liječeni IS-om nakon dvije godine praćenja imali su višu vrijednost eGFR-a nego pri biopsiji, ali ta se razlika izgubila na kraju razdoblja praćenja. Nije bilo razlike u proteinuriji među skupinama liječenim IS-om i suportivno.

Supportivno liječenje u 75% slučajeva uključuje blokadu RAAS sustava, uz postizanje ciljnih vrijednosti

tlaka (<130/80 mmHg) u 45% slučajeva, što ukazuje na nužnost strože regulacije arterijskog tlaka.

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

### INFORMACIJE O SUKOBU INTERESA

Autori nisu deklarirali sukob interesa relevantan za ovaj rad. Ovo je istraživanje bilo predmet stručnoga specijalističkog rada I. Bosnić Kovačić na poslijediplomskom studiju Nefrologija na Medicinskom fakultetu u Zagrebu, pod mentorstvom prof. dr. sc. M. Laganovića.

### INFORMACIJA O FINANCIRANJU

Za ovaj članak nisu primljena financijska sredstva.

### DOPRINOS AUTORA

KONCEPCIJA ILI NACRT RADA: IBK, ML

PRIKUPLJANJE, ANALIZA I INTERPRETACIJA PODATAKA: IBK, BM, ŽJ, LZ, BŠ, BČ, SŠ, IM, KVŠ, DGLJ, PŠ, VI, MK, ML

PISANJE PRVE VERZIJE RADA: IBK

KRITIČKA REVIZIJA: LZ, KVŠ, MK, ML

### LITERATURA

1. Kuzmanić D, Horvatić I, Galešić K. IgA nefropatija. U: Galešić K i sur., ur. Bolesti glomerula primarne i sekundarne. Zagreb: Medicinska naklada; 2014, str. 138–48.
2. Selvaskandan H, Cheung CK, Barratt J. IgA Nephropathy and IgA vasculitis U: Hall M, ur. Primer on Nephrology. 1. sv., 2. izd. London: Springer; 2022, str. 451–64.
3. KDIGO Glomerular Diseases Work Group. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney Int.* 2021;100(4):S1–276.
4. Coppo R, D'Amico G. Factors predicting progression of IgA nephropathies. *J Nephrol.* 2005;18(5):503–12.
5. Barratt J, Feehally J. IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16(7):2088–97.
6. Trimarchi H, Barratt J, Cattran DC, Cook HT, Coppo R, Haas M i sur. Oxford Classification of IgA nephropathy 2016: an update from the IgA Nephropathy Classification Working Group. *Kidney Int.* 2017;91(5):1014–21.
7. Barbour SJ, Coppo R, Zhang H, Liu ZH, Suzuki Y, Matsuzaki K i sur. International IgA Nephropathy Network. Evaluating a New International Risk-Prediction Tool in IgA Nephropathy. *JAMA Intern Med.* 2019;179(7):942–52.
8. Barbour S, Coppo R, Zhang H, Liu ZH, Suzuki Y, Keiichi M i sur. Application of the International IgA Nephropathy Prediction Tool one or two years post-biopsy. *Kidney Int.* 2022; 102(1):160–72.



9. Storrar J, Chinnadurai R, Sinha S, Kalra PA. The epidemiology and evolution of IgA nephropathy over two decades: A single centre experience. *PLoS One*. 2022;17(9):e0268421.
10. Pozzi C, Andrulli S, Del Vecchio L, Melis P, Fogazzi GB, Altieri P i sur. Corticosteroid effectiveness in IgA nephropathy: long-term results of a randomized, controlled trial. *J Am Soc Nephrol*. 2004;15(1):157–63.
11. Manno C, Torres DD, Rossini M, Pesce F, Schena FP. Randomized controlled clinical trial of corticosteroids plus ACE-inhibitors with long-term follow-up in proteinuric IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant*. 2009;24(12):3694–701.
12. Weinstein JR, Anderson S. The aging kidney: physiological changes. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2010;17(4):302–7.
13. Magistri R, D'Agati VD, Appel GB, Kiryluk K. New developments in the genetics, pathogenesis, and therapy of IgA nephropathy. *Kidney Int*. 2015;88(5):974–89.
14. Saha MK, Julian BA, Novak J, Rizk DV. Secondary IgA nephropathy. *Kidney Int*. 2018;94(4):674–81.
15. Trimarchi H, Haas M, Coppo R. Crescents and IgA Nephropathy: A Delicate Marriage. *J Clin Med*. 2022;11(13):3569.
16. Itami S, Moriyama T, Miyabe Y, Karasawa K, Nitta K. A Novel Scoring System Based on Oxford Classification Indicating Steroid Therapy Use for IgA Nephropathy. *Kidney Int Rep*. 2021;7(1):99–107.
17. Cambier A, Troyanov S, Tesar V, Coppo R. Validation Study of Oxford Classification (VALIGA) Group. Indication for corticosteroids in IgA nephropathy: validation in the European VALIGA cohort of a treatment score based on the Oxford classification. *Nephrol Dial Transplant*. 2022;37(6):1195–7.
18. Tesar V, Troyanov S, Bellur S, Verhave JC, Cook HT, Freehally J i sur. Corticosteroids in IgA Nephropathy: A Retrospective Analysis from the VALIGA Study. *J Am Soc Nephrol*. 2015; 26(9):2248–58.
19. Joh K, Nakazato T, Hashiguchi A, Shimizu A, Katafuchi R, Okonogi H i sur. Structural modeling for Oxford histological classifications of immunoglobulin A nephropathy. *PLoS One*. 2022;17(9):e0268731.
20. Chen D, Liu J, Duan S, Chen P, Tang L, Zhang L i sur. Clinicopathological Features to Predict Progression of IgA Nephropathy with Mild Proteinuria. *Kidney Blood Press Res*. 2018;43 (2):318–28.
21. Trimarchi H, Haas M, Coppo R. Crescents and IgA Nephropathy: A Delicate Marriage. *J Clin Med*. 2022;11(13):3569.
22. Jia Q, Ma F, Yang X, Li L, Liu C, Sun R i sur. Long-term outcomes of IgA nephropathy patients with less than 25% crescents and mild proteinuria. *Clin Exp Nephrol*. 2021;26: 257–65.
23. Rauen T, Wied S, Fitzner C, Eitner F, Sommerer C, Zeier M i sur. After ten years of follow-up, no difference between supportive care plus immunosuppression and supportive care alone in IgA nephropathy. *Kidney Int*. 2020;98(4):1044–52.
24. Reich HN, Troyanov S, Scholey JW, Cattran DC. Toronto Glomerulonephritis Registry. Remission of proteinuria improves prognosis in IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2007;18 (12):3177–83.
25. Yue-Miao Z, Ji-Cheng L, Wong MG, Zhang H, Perkovic V. Glucocorticoids for IgA nephropathy – pro. *Kidney int*. 2023; 103(4):666–9.
26. Rauen T, Eitner F, Fitzner C, Sommerer C, Zeier M, Otte B i sur. Intensive Supportive Care plus Immunosuppression in IgA Nephropathy. *N Engl J Med*. 2015;373:2225–36.
27. Lv J, Wong MG, Hladunewich MA, Jha V, Hooi LS, Monaghan H i sur. Effect of Oral Methylprednisolone on Decline in Kidney Function or Kidney Failure in Patients With IgA Nephropathy: The TESTING Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2022;327(19):1888–98.
28. Ballardie FW, Roberts IS. Controlled prospective trial of prednisolone and cytotoxics in progressive IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2002;13:142–8.
29. Lafayette R, Kristensen J, Stone A, Floege J, Tesar V, Trimarchi H i sur. Efficacy and safety of a targeted-release formulation of budesonide in patients with primary IgA nephropathy (NeflgArd): 2-year results from a randomised phase 3 trial. *Lancet*. 2023;402(10405):859–70.
30. KDIGO Blood pressure work group. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int*. 2021;99(35):S1–276.

