Prognostički čimbenici vaskulitisa povezanih s antineutrofilnim citoplazmatskim protutijelima koji zahvaća bubreg

Crnogorac, Matija

Doctoral thesis / Disertacija

2020

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:610762

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-28**

Repository / Repozitorij:

Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository

DIGITALNI AKADEMSKI ARHIVI I REPOZITORIJI

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Matija Crnogorac

Prognostički čimbenici vaskulitisa povezanih s antineutrofilnim citoplazmatskim protutijelima koji zahvaća bubreg

DISERTACIJA

Zagreb, 2020.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Matija Crnogorac

Prognostički čimbenici vaskulitisa povezanih s antineutrofilnim citoplazmatskim protutijelima koji zahvaća bubreg

DISERTACIJA

Zagreb, 2020.

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

Voditelj rada: prof. dr. sc. Krešimir Galešić

In omnibus glorificetur Deus

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

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

Zahvaljujem svom mentoru prof.dr.sc. Krešimiru Galešiću na mogućnosti, ohrabrenju i pomoći prilikom istraživanja.

Zahvaljujem svima u Zavodu za nefrologiju i dijalizu, na pomoći tijekom učenja i tijekom provođenja istraživanja. Također, hvala i osoblju Kliničkog zavoda za patologiju, bez čijeg rada ne bi bilo moguće napraviti ovo istraživanje.

Ovu disertaciju posvećujem svojoj kćerci Riti i supruzi Maji

SADRŽAJ

POKRATE

1. UVOD……1

1.1 Vaskulitisi……1

1.1.1 Vaskulitisi vezani uz ANCA protutijela (AAV)……..2

1.2. Klinički ishodi vaskulitisa i prognostički čimbenici za pojedine ishode ……..15

1.2.1 Mortalitet……15

1.2.2 Terminalna faza kronične bubrežne bolesti (ESRD)……17

1.2.3 Relaps……18

1.2.4 Biomarkeri kao prediktori ishoda bolesti……18

1.3. Važnost istraživanja AAV……19

2. HIPOTEZA ISTRAŽIVANJA.....21

3. **CILJEVI ISTRAŽIVANJA**.....22

4. ISPITANICI I METODE ISTRAŽIVANJA.....23

5. REZULTATI……..28

5.1. Osnovna klinička obilježja bolesnika……28

5.1.1 Osnovni laboratorijski pokazatelji bolesnika……29

5.1.2 Osnovna nefrološka obilježja bolesnika……31

5.1.3 Osnovna patohistološka obilježja bolesnika……32

5.1.4 Osnovni podaci o liječenju bolesnika……34

5.2. Osnovne kliničke, laboratorijske, nefrološke, patohistološke i terapijske karakteristike u bolesnika prema kliničkom fenotipu……35

5.2.1 Osnovne kliničke varijable u bolesnika prema kliničkom fenotipu……35

5.2.2 Laboratorijske varijable u bolesnika prema kliničkom fenotipu……36

5.2.3 Nefrološke varijable u bolesnika prema kliničkom fenotipu……38

5.2.4 Patohistološke varijable u bolesnika prema kliničkom fenotipu……40

5.2.5 Inicijalno liječenje u bolesnika prema kliničkom fenotipu……42

5.3. Osnovne kliničke, laboratorijske, nefrološke, patohistološke i terapijske karakteristike u bolesnika prema inicijalnoj potrebi za hemodijalizom…….43

5.3.1 Osnovne kliničke varijable u bolesnika prema inicijalnoj potrebi za hemodijalizom……43

5.3.2 Osnovne laboratorijske varijable u bolesnika prema inicijalnoj potrebi za hemodijalizom……45

5.3.3 Osnovne nefrološke varijable u bolesnika prema inicijalnoj potrebi za hemodijalizom……47

5.3.4 Patohistološke varijable u bolesnika prema inicijalnoj potrebi za hemodijalizom……48

5.4 Osnovne kliničke, laboratorijske, nefrološke, patohistološke i terapijske karakteristike u bolesnika prema ANCA fenotipu……51

5.4.1 Osnovne kliničke karakteristike u bolesnika prema ANCA fenotipu……51

5.4.2 Osnovne laboratorijske karakteristike u bolesnika prema ANCA fenotipu….52

5.4.3 Osnovne nefrološke karakteristike u bolesnika prema ANCA fenotipu……54

5.4.4 Osnovne patohistološke karakteristike u bolesnika prema ANCA fenotipu…56

5.4.5 Osnovne terapijske karakteristike u bolesnika prema ANCA fenotipu…….58

5.5 Osnovne kliničke, laboratorijske, nefrološke, patohistološke i terapijske karakteristike u bolesnika prema ANCA fenotipu II……..……59

5.5.1 Osnovne kliničke karakteristike u bolesnika prema ANCA fenotipu II……59

5.5.2 Osnovne laboratorijske karakteristike u bolesnika prema ANCA fenotipu II…60

5.5.3 Osnovne nefrološke karakteristike u bolesnika prema ANCA fenotipu II…….62

5.5.4 Osnovne patohistološke karakteristike u bolesnika prema ANCA fenotipu II..63

5.5.5 Osnovne terapijske karakteristike u bolesnika prema ANCA fenotipu II……65

5.6 Osnovne kliničke, laboratorijske, nefrološke, patohistološke i terapijske karakteristike u bolesnika prema patohistološkom razredu……66

5.6.1 Osnovne kliničke karakteristike u bolesnika prema patohistološkom razredu……..……66

5.6.2 Osnovne laboratorijske karakteristike u bolesnika prema patohistološkom razredu……..……67

5.6.3 Osnovne nefrološke karakteristike u bolesnika prema patohistološkom razredu ……69

5.6.4 Osnovne patohistološke karakteristike u bolesnika prema patohistološkom razredu……..71

5.6.5 Osnovne terapijske karakteristike u bolesnika prema patohistološkom razredu……73

5.7 Praćenje, preživljenje i ishodi……..……74

6. RASPRAVA……..…109

7. ZAKLJUČCI……..126

8. SAŽETAK……..…129

9. SUMMARY……131

10. POPIS LITERATURE……133

11. ŽIVOTOPIS……152

POKRATE

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

ANCA – antineutrofilna citoplazmatska protutijela

ATO – akutno tubularno oštećenje

c-ANCA – citoplazmatska antineutrofilna citoplazmatska protutijela

D – *death* – smrtni ishod

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

EGPA – eozinofilna granulomatoza s poliangitisom

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

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

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

GN - glomerulonefritis

GPA – granulomatoza s poliangitisom

IFTA - intersticijska fibroza i tubularna atrofija

MPA – mikroskopski poliangitis

MPO - mijeloperoksidaza

PAN – nodozni poliarteritis

p-ANCA – perinuklearna antineutrofilna citoplazmatska protutijela

PR3 – proteinaza 3

RLV -*Renal limited vasculitis* – vaskulitis ograničen na bubreg

SCr – serumski kreatinin

SD - standardna devijacija

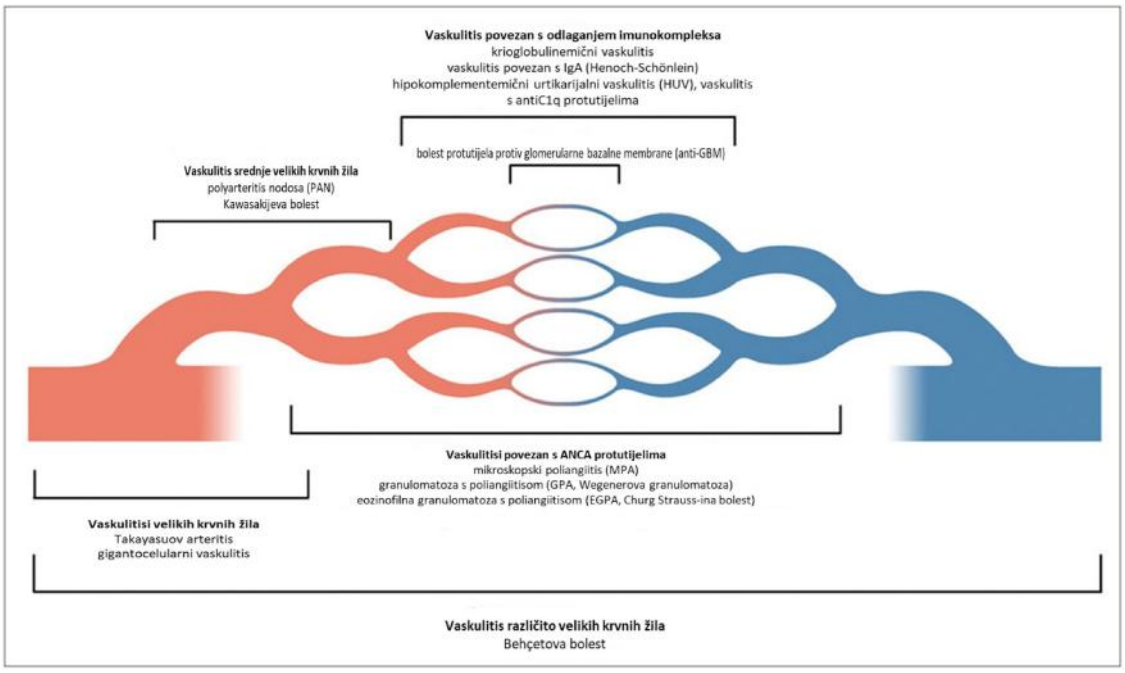
1. UVOD

1.1 Vaskulitisi

Vaskulitisi su po definiciji upalne bolesti krvnih žila čija je zajednička karakteristika upala stijenke krvne žile, bez obzira na uzrok upale. Pojedine vrste vaskulitisa mogu se razlikovati ovisno o etiologiji, patogenezi, vrsti zahvaćenih žila, vrsti upalne reakcije, zahvaćanju pojedinih organa, genetskoj predispoziciji i specifičnim demografskim karakteristikama. Opća etiološka podjela vaskulitisa je ona na vaskulitise uzrokovane infekcijom, koji su uzrokovani izravnom invazijom i proliferacijom patogena u stijenci krvne žile s posljedičnom upalom (npr. vaskulitisi uzrokovani rikecijama, sifilisom, aspergilusom) te neinfektivne vaskulitise, koji se prema veličini krvnih žila koje zahvaćaju dijele na vaskulitise velikih, srednjih i malih krvnih žila, no vaskulitisi sve tri kategorije mogu zahvaćati žile svih veličina.

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

Slika 1. CHCC 2012 podjela vaskulitisa



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

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

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

A) Nomenklatura i klinička podjela

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

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

Na temelju patoloških i kliničkih karakteristika uz ANCA - vaskulitisi dijele se na mikroskopski poliangitis (MPA), granulomatozu s poliangiitisom (GPA; ranije Wegenerova granulomatoza) i eozinofilnu granulomatozu s poliangiitisom (EGPA; ranije Churg Straussina bolest) (Tablica 1), kao i na vaskulitis ograničen na bubrege (RLV) koji uključuje tzv. “pauci” imuni nekrotizirajući glomerulonefritis (GN) bez znakova sustavnog vaskulitisa (1). Za razliku od MPA, GPA ima ekstravaskularnu granulomatoznu upalu, najčešće dišnog sustava. EGPA ima ekstravaskularnu granulomatoznu upalu, kao i krvnu eozinofiliju i astmu. Manji dio bolesnika sa kliničkim i patološkim karakteristikama MPA, GPA, RLV i EGPA s nekrotizirajućim GN su ANCA negativni.

Tablica 1. Vaskulitisi vezani uz ANCA protutijela CHCC 2012.

CHCC 2012. naziv	CHCC 2012. definicija
Vaskulitisi vezani uz ANCA protutijela	Nekrotizirajući vaskulitis, s malo ili bez imunih depozita, dominantno zahvaća male krvne žile (kapilare, arteriole, venule i male arterije). Povezan s mijeloperoksidazom (MPO) i proteinazom 3 (PR3). Neki bolesnici su ANCA negativni.
Mikroskopski poliangiitis	Nekrotizirajući vaskulitis s malo ili bez imunih depozita, dominantno zahvaća male krvne žile (kapilare, arteriole, venule). Nekrotizirajući arteritis može zahvaćati male i srednje velike arterije. Nekrotizirajući glomerulonefritis je vrlo čest.
Granulomatoza s poliangiitisom (Wegenerova bolest)	Nekrotizirajuća granulomatozna upala s najčešće zahvaćanjem dišnog sustava, uz nekrotizirajući vaskulitis malih do srednje velikih krvnih žila. Nekrotizirajući glomerulonefritis je čest.
Eozinofilna granulomatoza s poliangiitisom (Churg Strauss bolest)	Eozinofilima bogata nekrotizirajuća granulomatozna upala s najčešće zahvaćanjem dišnog sustava uz nekrotizirajući vaskulitis malih do srednje velikih krvnih žila, povezan s astmom i eozinofilijom. ANCA su češće pozitivna ako je prisutan GN.

GPA (ranije Wegener) uzrokuje upalu malih krvnih žila i karakterizirana je stvaranjem granuloma. U više od 70% bolesnika zahvaća gornji dio dišnog sustava i može ostati ograničena samo na ove organe. Međutim, kao multisistemska bolest, može zahvatiti i pluća s granulomatozom upalom i plućnom hemoragijom, uzrokovati bubrežno oštećenje ili zahvaćanje živaca ili kože uz druge rijeđe manifestacije (Tablica 2). Prvi ju je put opisao njemački student Klinger 1931. godine (2) kao oblik

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

Mikroskopski poliangiitis prvo je opisan kao uzrok brzoprogresivnog glomerulonefritisa povezan sa sistemnom bolesti, torakalnim i abdominalnim simptomima i znacima. GN je identificiran prisutnošću fibrinoidne nekroze i polumjesečastih struktura u bubregu tijekom obdukcije u seriji slučajeva 1948. godine, tada nazvan mikroskopski periarteritis (4). MPA se razlikuje od GPA histološki odsutstvom granuloma, a fenotipski (obično) odsutstvom zahvaćanja gornjeg dišnog sustava (Tablica 2).

Churg Strauss-inu bolest opisali su prvi put 1951. godine patolozi Jacob Churg i Lotte Strauss na seriji od 13 bolesnika (5). Bolest su opisali kao “alergijsku granulomatozu”. Bolest karakterizira eozinofilima bogata nekrotizirajuća granulomatozna upala s najčešće zahvaćanjem dišnog sustava i nekrotizirajući vaskulitis malih do srednje velikih žila, povezan sa astmom i eozinofilijom.

Kako su AAV složena i heterogena grupa bolesti sa brojnim mogućim kliničkim prezentacijama postavljanje dijagnoze i klasificiranje bolesti može biti izazovno, osobito zbog značajnog preklapanja simptoma i znakova pojedinih kliničkih oblika AAV.

Tablica 2. Usporedba triju kliničkih oblika AAV

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

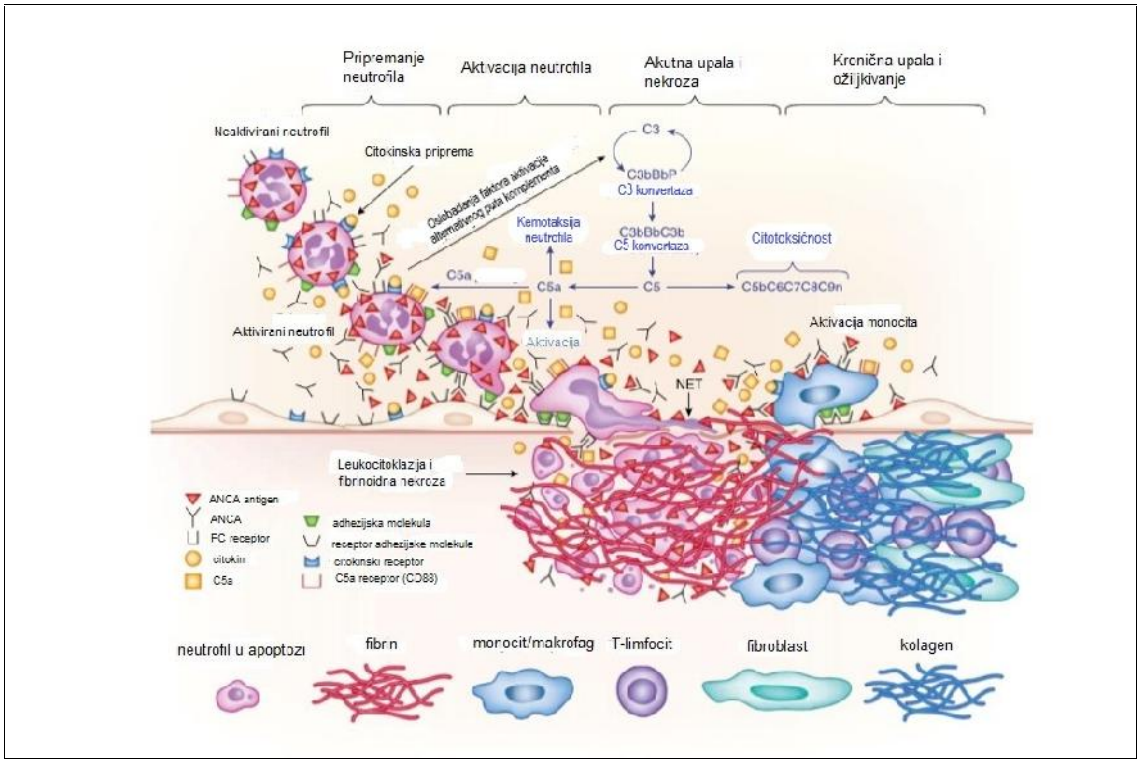
B) Patogeneza ANCA - vaskulitisa

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

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

Danas se smatra kako u patogenezi ANCA vaskulitisa inicijalnu ulogu ima neki upalni stimulus, kao npr. infekcija, koji inducira neutrofile te oni posljedično na membranama ispoljavaju MPO ili PR3. Limfociti B, tj. plazma stanice stvaraju ANCA razreda IgG na navedene antigene uz ko-stimulaciju proupalnih citokina i disregulaciju T limfocita. Vezanje ANCA na antigen na površini neutrofila dovodi do aktivacije neutrofila uz prethodnu “pripremu” određenim proupalnim citokinima koji doprinose adheriranju i migraciji neutrofila kroz stijenke krvnih žila, aktivaciji reaktivnih kisikovih radikala i degranulaciji neutrofila uz oslobađanje enzima (11). Ovi mehanizmi zajedno sa dodatnim mehanizmom ubrzanja i povećanja aktivacije alternativnog puta komplementa, dovode do oštećenja tkiva (11) (Slika 2).

Slika 2. Patogeneza ANCA - vaskulitisa



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

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

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

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

C) Epidemiologija AAV

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

D) Genetika AAV

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

E) Okolišni čimbenici

Izlaganje silikatima bilo kada tijekom života nađeno je kao mogući rizični čimbenik razvoja AAV sa, prema jednoj meta-analizi, omjer šansi (OR) od 2,56 (23). Pretpostavljeni mehanizam je odlaganje silikata u plućima, tj. alveolama s posljedičnim sistemskim upalnim odgovorom posredovanim inicijalno kroz aktivaciju T stanica. Drugi mogući čimbenik jest rad ili život na farmi sa stokom kao mogući rizični čimbenik razvoja GPA (24).

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

“Pauci” imuni nekrotizirajući i polumjesečasti GN je tipičan obrazac glomerularnog oštećenja u svim oblicima ANCA vezanih vaskulitisa (9). ANCA vezani pauci imuni nekrotizirajući i polumjesečasti GN u odsutstvu sistemnog vaskulitisa klasificira se klinički kao RLV. Karakteristična akutna lezija u glomerulima, kao i drugim žilama u bubregu i drugdje u tijelu, je lokalizirana nekroza stijenke krvne žile sa otpuštanjem sastavnica plazme, uključujući faktore zgrušavanja u područje nekroze gdje trombogeni čimbenici, kao što je tkivni faktor, aktiviraju koagulacijsku kaskadu sa stvaranjem fibrina (9,11). Ova područja nekroze ispunjena fibrinom nazivaju se fibrinoidna nekroza. Za razliku od GN posredovanih imunokompleksima i polumjesečastog GN posredovanog protutijelima na glomerulanu bazalnu membranu (anti-GBM), koji imaju izraženo odlaganje imunoglobulina u glomerulima, ANCA GN na imunofluorescentnom mikorskopskom prikazu imaju oskudno ili odsutno odlaganje imunoglobulina u glomerulima. Zbog toga i naziv “pauci imuni” od latinskog pridjeva *paucus* (malo, oskudno). Odsutstvo odlaganja imunokompleksa

tumači se ulogom NETova koji poput svojevrsnih mreža “love” cirkulirajuće komplekse i zadržavaju u svojoj strukturi (9,11).

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

G) Serološka klasifikacija ANCA - vaskulitisa

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

Klasificiranje bolesnika na osnovi razlikovanja PR3-ANCA pozitivnih od MPO-ANCA pozitivnih korelira s brojnim karakteristikama bolesti. PR3-ANCA vaskulitis učestaliji je, primjerice, u Sjevernoj Europi, sjevernom dijelu Sjeverne Amerike i Australiji dok je MPO-ANCA vaskulitis češći u južnoj Europi, južnim dijelovima SADa i Aziji. (9,18,19) PR3-ANCA je povezan s genskim lokusom HLA-DP dok je MPO-ANCA vezan uz HLA-Dq (21). PR3-ANCA češće se prezentira zahvaćanjem gornjeg dišnog sustava, dok MPO-ANCA vaskulitis više zahvaća bubreg (9). PR3-ANCA vaskulitis ima izraženiju granulomatoznu upalu od MPO-ANCA vaskulitisa (9). U trenutku biopsije PR3- ANCA GN ima obično više nekroze, dok MPO-ANCA GN ima više skleroze (9).

H) Liječenje

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

Uz liječenje steroidima u bolesnika s organ ili po život ugrožavajućim oblicima bolesti u indukcijskoj fazi liječenja uz glukokortikoide, primjenjuje se, i ciklofosfamid (peroralno ili parenteralno u obliku pulseva) do postizanja remisije. CYCLOPS studija pokazala je prednost pulsnog davanja ciklofosfamida zbog manjeg profila nuspojava, no ujedno veću stopu relapsa u odnosu na peroralnu terapiju, iako veća stopa relapsa nije bila povezana s većim morbiditetom ili mortalitetom u pulsnoj skupini (35).

Kao dodatni oblik liječenja u bolesnika s teškim po organ ili po život ugrožavajućim oblicima bolesti može se primijeniti terapijska izmjena plazme (plazmafereza) čija je učinkovitost dokazana u studiji MEPEX (36) gdje je 7 plazmafereza u AAV bolesnika sa serumskim kreatininom > 500μmol/l dovelo do 24% smanjenja rizika progresije u terminalnu fazu kronične bubrežne bolesti (ESRD) u prvih 12 mjeseci, u usporedbi sa steroidima u monoterapiji. Dodatno su radovi Francuske skupine za vaskulitise (French Vasculitis Group – FVG) pokazali određenu učinkovitost čak i za niže vrijednosti serumskog kreatinina (37). Nedavno provedena PEXIVAS studija, čiji podaci nisu još uvijek objavljen u trenutku pisanja ove disertacije i prikazani su samo kao usmena priopćenja na nefrološkim i reumatološkim kongresima, nije još pokazala značajnu učinkovitost plazmafereza u odnosu na monoterapiju steroidima (38), uz napomenu da se studija doima donekle neadekvatno planirana, odnosno provedena.

Posljednih nekoliko godina boljim razumijevanjem patogneze AAV povećale su se i terapijske mogućnosti posebice na području biološke terapije. Rituximab (monoklonsko anti CD20 protutijelo) pokazalo se jednako učinkovitim kao ciklofosfamid u postizanju remisije (studije RAVE i RITUXIVAS) (39,40). Daljnim praćenjem bolesnika iz europske studije RAVE nađeno je da su bolesnici liječeni rituximabom imali bolje preživljenje bez relapsa, a bez terapije održavanja, u odnosu na bolesnike koji su liječeni terapijom održavanja azatioprinom (41), a rezultati studije MAINRITSAN pokazali su da je Rituximab učinkovit i u terapiji održavanja remisije AAV (42), dok su rezultati studije MAINRITSAN 2 pokazali da nema razlike u fiksnom davanju rituximaba naspram individualnom ovisno o broju $CD19^+$ limfocita ili titru ANCA – protutijela (43).

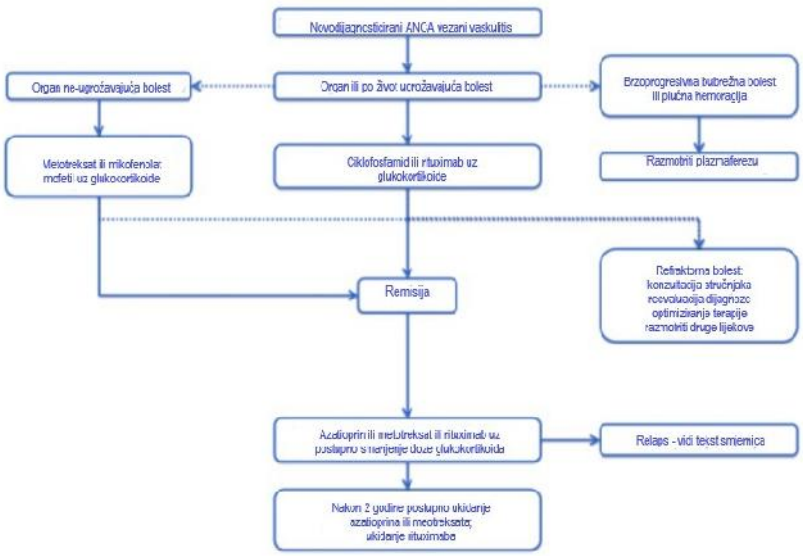
Od ostalih lijekova, trenutno se istražuju belimumab (studija BREVAS) kao inhibitor BAFF/Blys (44), potom, abatacept kao inhibitor kostimulacijskog signala akivacije T stanica (45), Avocapan, peroralni inhibitor C5a komponente komplementa koji je sada u fazi III kliničkih ispitivanja (13) i drugi.

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

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

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

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



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

1.2. Klinički ishodi vaskulitisa i prognostički čimbenici za pojedine ishode

1.2.1 Mortalitet

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

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

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

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

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

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

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

1.2.2 Terminalna faza kronične bubrežne bolesti (ESRD)

ESRD bitan je klinički ishod s obzirom da je bubreg često ciljni organ u AAV. Veći broj studija pokazao je rizik progresije bubrežnog oštećenja u ESRD i to u rasponu od 10 do 26% (56-63), no razlike među pojedinim studijama mogu biti velike. U jednom je istraživanju sa srednjim vremenom praćenja od 3,3 godine, 26% bolesnika sa AAV razvilo je ESRD (59). Od navedenih bolesnika u 51% je postizanje ESRD ovisilo o početnom oštećenju bubrega, 43% je razvilo ESRD unatoč remisiji bolesti, a 6% je postiglo ESRD u relapsu bolesti. Bolesnici koji su razvili ESRD imali su veću vrijednost serumskog kreatinina u trenutku dijagnoze bolesti od onih koji nisu postigli ESRD (610 mcmol/l vs 327 mcmol/l). Prva skupina bolesnika s višim početnim kreatininom imala je lošiji odgovor na indukcijsko liječnje u odnosu na one s nižim kreatininom (56% vs 8%). U drugoj retrospektivnoj studiji stopa progresije do ESRD u drugoj i petoj godini praćenja iznosile su 14%, odnosno 25%. Teško oštećenje bubrežne funkcije u trenutku postavljanja dijagnoze ne isključuje postizanje remisije bolesti ili makar djelomično poboljšanje bubrežne funkcije, ako već ne potpuni oporavak (9). U jednoj od studija je, primjerice, od ukupnog broja novodijagnosticiranih bolesnika remisija postignuta u 72% bolesnika sa eGFR <30 ml/min/1,73m^2, 68% onih sa eGFR <20 ml/min/1,73m^2 i 57% sa eGFR <10 ml/min/1,73m^2.(63) Bolesnici koji zahtijevaju liječenje dijalizom u trenutku postavljanja dijagnoze mogu, ovisno o studiji, oporaviti bubrežnu funkciju u čak 55-90% slučajeva (58,63-67), a 40-70% ne treba dijalizu u naredne 3 ili više godina (67). Najčešći negativni prediktori za ESRD ishod bili su lošija bubrežna funkcija u trenutku dijagnoze, dob starija od 65 godina, izražene fibrozne promjene, kao što su intersticijska fibroza i glomeruloskleroza u bioptatu bubrega (57,58,63,68-70).

1.2.3 Relaps

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

1.2.4 Biomarkeri kao prediktori ishoda bolesti

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

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

Dodatno istraživani marker je broj $CD19^+$ stanica (80,81), čiji porast nakon liječenja rituximabom prema nekim istraživanjima prethodi porastu titra ANCA protutijela odnosno kliničkoj slici tj. relapsu bolesti. Navedeno mjerenje korišteno je i u recentnoj studiji MAINRITSAN 2 kao biljeg odluke o trenutku ponavljanja terapije rituximabom (43).

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

1.3. Važnost istraživanja AAV

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

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

2. HIPOTEZA ISTRAŽIVANJA

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

3. **CILJEVI ISTRAŽIVANJA**

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

B) SPECIFIČNI CILJEVI ISTRAŽIVANJA:

1. Istražiti prognostički utjecaj kliničkih, laboratorijskih i patohistoloških parametara na kombinirani ishod bolesti – smrt bolesnika i/ili postizanje terminalne faze kronične bubrežne bolesti

2. Istražiti prognostički utjecaj kliničkih, laboratorijskih i patohistoloških parametara na pojedinačne ishode bolesti: smrt bolesnika, postizanje terminalne faze bubrežne bolesti i relaps bolesti.

3. Istražiti međusobne odnose kliničkih, laboratorijskih i patohistoloških parametara u trenutku dijagnoze

4. Istražiti utjecaj seroloških biljega (ANCA - protutijela) pojedinačno i u korelaciji s patohistološkim, kliničkim i laboratorijskim pokazateljima na težinu i ishode bolesti.

4. ISPITANICI I METODE ISTRAŽIVANJA

a) Bolesnici

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

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

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

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

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

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

Bolesnici su bili klasificirani u četiri klinička fenotipa: MPA, GPA, EGPA, RLV.

b) Određivanje ANCA - protutijela

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

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

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

Istraživanje je provodeno u skladu s Deklaracijom iz Helsinkija.

Liječenje bolesnika:

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

Definicija ishoda:

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

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

Statistička obrada podataka

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

Normalnost raspodjele varijabli ispitana je Kolmogorov-Smirnovljevim testom. Normalno distribuirane kontinuirane varijable uspoređene su Studentovim t-testom (za usporedbu dvije skupine) i jednosmjernom analizom varijance (za više od dvije skupine). Neparametrijske kontinuirane varijable uspoređene su Mann-Whitney U testom (dvije skupine) i Kruskal-Wallisovim H testom (više od dvije skupine). Kategorijske varijable uspoređene su χ^2-testom ili Fisherovim egzaktnim testom.

Analiza preživljenja urađena je Kaplan-Meierovom analizom i log-rank (Mantel-Cox) testom.

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

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

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

Analiza je provedena pomoću računalnih programa MedCalc 11.4.2.0. (MedCalc Software bvba). Za sve analize p vrijednost < 0,05 korištena je kao pokazatelj statističke značajnosti.

5. REZULTATI

5.1. Osnovna klinička obilježja bolesnika

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

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

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

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

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

5.1.1 Osnovni laboratorijski pokazatelji bolesnika

U ovom odjeljku navedena su neka laboratorijska obilježja bolesnika izuzev parametara koji određuju bubrežnu funkciju, a koji su prikazani u zasebnom odjeljku. Bolesnici su prema podvrsti ANCA protutijela podijeljeni u četiri serološka fenotipa/skupine: PR3-ANCA, MPO-ANCA, PR3-ANCA+MPO-ANCA i ANCA negativni. Distribucija bolesnika po pojedinim skupinama je bila: 14 (13%) bolesnika s pozitivnim PR3-ANCA, 57 (52,8%) MPO ANCA, 5 (4,6%) PR3-ANCA+MPO-ANCA i 32 (29,6%) ANCA negativnih. Za istaknuti su također i vrijednosti hemoglobina, čiji

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

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

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

	Medijan (IQR)		33,0 (28,0-38,0)
	Srednja vrijednost (SD)		33,4 (5,9)
Albumini kategorija	> 40 g/l	Broj (%)	11 (11,7)
	30-40 g/l	Broj (%)	54 (57,4)
	< 30 g/l	Broj (%)	29 (30,9)

5.1.2 Osnovna nefrološka obilježja bolesnika

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

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

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

	Srednja vrijednost (SD)		401,5 (273,7)
eGFR (ml/minute)	Minimum		2,6
	Maksimum		116,3
	Medijan (IQR)		14,8 (7,7-25,3)
	Srednja vrijednost (SD)		22,4 (23,7)
24-satna proteinurija (g)	Minimum		0
	Maksimum		15,6
	Medijan (IQR)		1,7 (0,8-2,8)
	Srednja vrijednost (SD)		2,5 (2,7)
Hipertenzija (D, %)	DA	Broj (%)	65 (60,2)
Sistolički krvni tlak (mmHg)	Minimum		100,0
	Maksimum		190,0
	Medijan (IQR)		140,0 (130,0-160,0)
	Srednja vrijednost (SD)		141,5 (21,4)
Dijastolički krvni tlak (mmHg)	Minimum		60,0
	Maksimum		120,0
	Medijan (IQR)		80,0 (77,5-90,0)
	Srednja vrijednost (SD)		84,8 (12,4)
Srednji arterijski tlak (mmHg)	Minimum		73,3
	Maksimum		136,7
	Medijan (IQR)		103,3 (93,3-113,3)
	Srednja vrijednost (SD)		103,7 (14,5)

5.1.3 Osnovna patohistološka obilježja bolesnika

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

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

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

Normalni glomeruli (%)	Minimum		0
	Maksimum		94,0
	Medijan (IQR)		25,0 (9,0-45,0)
	Srednja vrijednost (SD)		28,1 (24,1)
Glomeruli s C^1 i FC^2 polumjesecima (%)	Minimum		0
	Maksimum		100,0
	Medijan (IQR)		33,0 (12,5-61,0)
	Srednja vrijednost (SD)		37,8 (27,9)
Sklerozirani glomeruli (%)	Minimum		0
	Maksimum		93,0
	Medijan (IQR)		9,5 (0-25,0)
	Srednja vrijednost (SD)		15,6 (20,2)
Stupanj IFTA-e (0/1/2)	0-25%	Broj (%)	49 (45,4)
	26-50%	Broj (%)	35 (32,4)
	>50%	Broj (%)	24 (22,2)
IFTA (%)	Minimum		0
	Maksimum		95,0
	Medijan (IQR)		27,5 (10,0-50,0)
	Srednja vrijednost (SD)		30,4 (25,8)
Fibrinoidna nekroza (D, %)	DA	Broj (%)	35 (32,4)
Promjene arterija (0/1/2/3)	0	Broj (%)	58 (53,7)
	1	Broj (%)	27 (25,0)
	2	Broj (%)	18 (16,7)
	3	Broj (%)	5 (4,6)
Promjene arteriola (0/1/2/3)	0	Broj (%)	43 (39,8)
	1	Broj (%)	41 (38,0)
	2	Broj (%)	19 (17,6)

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

SD = standardna devijacija; IFTA = intersticijska fibroza i tubularna atrofija; [1] C= celularni; [2] FC= fibrocelularni; ATO= akutno tubularno oštećenje

5.1.4 Osnovni podaci o liječenju bolesnika

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

Tablica 7. Liječenje bolesnika (n=108).

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

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

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

5.2.1 Osnovne kliničke varijable u bolesnika prema kliničkom fenotipu

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

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

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

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

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

5.2.2 Laboratorijske varijable u bolesnika prema kliničkom fenotipu

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

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

			Klinički fenotip				
			SVI	MPA	GPA	RLV	p
ANCA	PR-3-ANCA	Broj (%)	13 (12.3)	2 (3.0)	11 (55.0)	0 (0)	<0,001[1]
	MPO-ANCA	Broj (%)	56 (52.8)	49 (74.2)	5 (25.0)	2 (10,0)	
	PR-3-ANCA + MPO-ANCA	Broj (%)	5 (4.7)	3 (4.5)	2 (10,0)	0 (0)	
	ANCA neg.	Broj (%)	32 (30.2)	12 (18.2)	2 (10,0)	18 (90,0)	
ANCA pozitivni (%)	ANCA negativni	Broj (%)	32 (30.2)	12 (18.2)	2 (10,0)	18 (90,0)	0,000[4]
	ANCA pozitivni	Broj (%)	74 (69.8)	54 (81.8)	18 (90,0)	2 (10,0)	
CRP (mg/l)	Minimum		0.3	0.5	0.8	0.3	0,001[2] Posthoc 0,000[3] za MPA> RLV 0,005[3] za GPA> RLV
	Maksimum		256.0	256.0	188.5	67.0	
	Medijan (IQR)		18.2 (4.2-77.6)	32.1 (5.0-91.1)	47.8 (5.7-105.5)	4.6 (1.3-12.1)	
	Srednja vrijednost (SD)		48.7 (58.4)	56.6 (62.3)	59.8 (58.9)	11.5 (17.8)	
Leukociti (krv, x10°9/ml)	Minimum		3.7	3.7	4.0	4.6	0,262[2]
	Maksimum		39.9	39.9	22.9	17.4	
	Medijan (IQR)		8.6 (6.3-12.7)	9.3 (6.3-13.2)	8.7 (6.5-11.0)	7.7 (6.3-9.3)	
	Srednja vrijednost (SD)		9.9 (5.0)	10.5 (5.6)	9.4 (4.3)	8.3 (3.1)	
Trombociti (krv, x10°9/ml)	Minimum		60,0	60,0	83.0	132.0	0,501[2]
	Maksimum		711.0	711.0	554.0	386.0	
	Medijan (IQR)		251.0 (194.0-359.0)	248.0 (200,0-374.0)	277.5 (205.0-434.0)	243.5 (191.5-297.0)	
	Srednja vrijednost (SD)		283.2 (131.9)	287.4 (142.3)	304.2 (141.0)	248.2 (72.4)	
Hemoglobin (krv, g/l)	Minimum		71.0	74.0	71.0	76.0	0,036[2] Posthoc 0,036[3] za MPA< RLV
	Maksimum		297.0	297.0	130,0	133.0	
	Medijan (IQR)		98.0 (88.0-110,0)	95.5 (88.0-107.0)	92.5 (85.0-100.5)	111.5 (93.0-125.5)	

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

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

5.2.3 Nefrološke varijable u bolesnika prema kliničkom fenotipu

Bolesnici s MPA i GPA su se značajno češće prezentirali slikom brzoprogresivnog nefritičkog sindroma i akutnog nefritičkog sindroma u odnosu na bolesnike sa RLV (p=0,014), koji su se češće prezentirali nefrotskim sindromom. Nije bilo signifikantne razlike u razinama serumskog kreatinina i eGFR, iako je gledajući medijane skupina bolesnika s RLV imala tendenciju niže vrijednosti SCr i višu eGFR u odnosu na bolesnike s MPA i GPA. Slično vrijedi i za vrijednosti 24 satne proteinurije, čiji je medijan vrijednosti u bolesnika s RLV bio veći u odnosu na MPA i GPA, no bez statističke značajnosti. Detaljnije vrijednosti su prikazane u tablici 10.

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

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

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

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

5.2.4 Patohistološke varijable u bolesnika prema kliničkom fenotipu

Promatrajući razlike među kliničkim fenotipovima razvidno je da, iako nije postignuta statistička značajnost, bolesnici s GPA imaju tendenciju manjeg postotka normalnih i skleroziranih glomerula, a veći postotak glomerula sa celularnim i fibrocelularnim polumjesecima u odnosu na bolesnike s MPA i RLV. Za medijan postotka IFTAe nije postignuta značajnost među kliničkim fenotipovima, iako je nađena tendencija da su bolesnici s RLV imali prosječno više vrijednosti IFTAe (p=0,086). Nakon podijele IFTA u tri kategorije (Tablica 11) razvidno je kako su bolesnici s RLV imali dominantno 25-50% IFTA, dok su oni s MPA imali u najvećem broju do 25% IFTAe (p=0,027).

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

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

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

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

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

5.2.5 Inicijalno liječenje u bolesnika prema kliničkom fenotipu

Među kliničkim fenotipovima nađena je značajna razlika u odnosu na primjenu plazmafereze, pri čemu su bolesnici s GPA značajno češće liječeni plazmaferezom u

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

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

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

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

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

5.3.1 Osnovne kliničke varijable u bolesnika prema inicijalnoj potrebi za hemodijalizom

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

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

			Hemodijaliza			
			SVI	NE	DA	p
Dob (god)	Minimum		16	16	42	0,055[2]
	Maksimum		83	83	79	
	Medijan (IQR)		61 (53-70)	61 (48-68)	65 (59-73)	
	Srednja vrijednost (SD)		59 (16)	56 (18)	64 (10)	
Spol (Ž/M)	Ž/M	Broj (%)	59(55,7)/ 47(44,3)	42(60,0)/ 28(40,0)	17(47,2)/ 19(52,8)	0,210[3]
Uho/grlo/nos (D, %)	D	Broj (%)	26 (24,5)	16 (22,9)	10 (27,8)	0,577[3]
Donji dišni sustav (D, %)	D	Broj (%)	49 (46,2)	27 (38,6)	22 (61,1)	0,028[3]
Koža (D, %)	D	Broj (%)	23 (21,7)	12 (17,1)	11 (30,6)	0,113[3]
Opći simptomi (D, %)	D	Broj (%)	91 (85,8)	61 (87,1)	30 (83,3)	0,594[3]
Klinički fenotip	MPA	Broj (%)	66 (62,3)	43 (61,4)	23 (63,9)	0,241[3]
	GPA	Broj (%)	20 (18,9)	11 (15,7)	9 (25,0)	
	RLV	Broj (%)	20 (18,9)	16 (22,9)	4 (11,1)	
Vrijeme do dijagnoze (mj)	Minimum		0,5	1,0	0,5	0,001[2]
	Maksimum		60,0	60,0	48,0	
	Medijan (IQR)		3,0 (2,0-6,0)	3,0 (2,0-6,0)	2,0 (1,0-3,0)	
	Srednja vrijednost (SD)		5,9 (9,9)	7,0 (10,7)	3,8 (7,9)	
BVAS	Minimum		7	8	7	0,907[2]
	Maksimum		50	50	45	
	Medijan (IQR)		17 (14-21)	17 (14-21)	18 (15-21)	
	Srednja vrijednost (SD)		19 (7)	18 (7)	19 (7)	
MSCT plućne promjene	DA	Broj (%)	28 (26,4)	18 (25,7)	10 (27,8)	0,819[1]

SD = standardna devijacija; BVAS= Birmingham Vasculitis Activity Score; [1]Fisher Exact test [2]Mann-WhitneD U test; [3]Hi-kvadrat test

5.3.2 Osnovne laboratorijske varijable u bolesnika prema inicijalnoj potrebi za hemodijalizom

Dijalizirani bolesnici češće su bili MPO-ANCA pozitivni (p=0,04) uz izraženiji stupanj anemije (p=0,001),imali su više vrijednosti CRPa i prosječno niže vrijednosti serumskih albumina (p=0,003), pri čemu su u odnosu na nedijalizirane bolesnike imali izraženiji stupanj hipoalbuminemije (serumski albumin <30g/l; p=0,006). Za ostale parametre nije bilo značajne razlike među skupinama, kako je prikazano u tablici 14.

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

			Hemodijaliza			
			SVI	NE	DA	p
ANCA	PR-3-ANCA	Broj (%)	13 (12.3)	6 (8.6)	7 (19.4)	0,040[1]
	MPO-ANCA	Broj (%)	56 (52.8)	41 (58.6)	15 (41.7)	
	PR-3-ANCA + MPO-ANCA	Broj (%)	5 (4.7)	1 (1.4)	4 (11.1)	
	ANCA neg.	Broj (%)	32 (30.2)	22 (31.4)	10 (27.8)	
ANCA pozitivni (, %)	ANCA negativni	Broj (%)	32 (30.2)	22 (31.4)	10 (27.8)	0,698[3]
	ANCA pozitivni	Broj (%)	74 (69.8)	48 (68.6)	26 (72.2)	
CRP (mg/l)	Minimum		0.3	0.3	2.5	<0,001[2]
	Maksimum		256.0	211.5	256.0	
	Medijan (IQR)		18.2 (4.2-77.6)	8.1 (1.9-67.9)	67.0 (18.4-103.0)	
	Srednja vrijednost (SD)		48.7 (58.4)	36.7 (51.4)	72.6 (64.8)	
Leukociti (krv, x10°9/ml)	Minimum		3.7	3.7	4.1	0,046[2]
	Maksimum		39.9	22.9	39.9	

	Medijan (IQR)		8.6 (6.3-12.7)	8.2 (6.3-11.5)	10.5 (6.4-13.8)	
	Srednja vrijednost (SD)		9.9 (5.0)	9.0 (3.7)	11.5 (6.7)	
Trombociti (krv, x10°9/ml)	Minimum		60,0	122.0	60,0	0,180[2]
	Maksimum		711.0	711.0	620,0	
	Medijan (IQR)		251.0 (194.0-359.0)	252.0 (220,0-359.0)	234.5 (144.0-364.0)	
	Srednja vrijednost (SD)		283.2 (131.9)	290.9 (118.6)	268.1 (155.4)	
Hemoglobin (krv, g/l)	Minimum		71.0	71.0	71.0	0,001[2]
	Maksimum		297.0	297.0	116.0	
	Medijan (IQR)		98.0 (88.0-110,0)	100.5 (92.0-117.0)	91.0 (83.5-99.0)	
	Srednja vrijednost (SD)		101.7 (25.8)	106.6 (29.5)	92.2 (11.8)	
C3 kategorija (snizeni)	snižen	Broj (%)	11 (10.6)	6 (8.8)	5 (13.9)	0,507[1]
ANA (pozitivna, %)	DA	Broj (%)	10 (9.4)	8 (11.4)	2 (5.6)	0,489[1]
Albumini (serum, g/l)	Minimum		21.0	21.0	24.0	0,003[2]
	Maksimum		47.0	47.0	40,0	
	Medijan (IQR)		33.0 (28.0-37.5)	35.0 (30,0-39.0)	30,0 (27.0-34.0)	
	Srednja vrijednost (SD)		33.3 (5.9)	34.7 (6.2)	30.7 (4.3)	
Albumini kategorija	> 40 g/l	Broj (%)	10 (10.9)	10 (16.4)	0 (0)	0,006[1]
	30-40 g/l	Broj (%)	53 (57.6)	37 (60.7)	16 (51.6)	
	< 30 g/l	Broj (%)	29 (31.5)	14 (23.0)	15 (48.4)	

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

5.3.3 Osnovne nefrološke varijable u bolesnika prema inicijalnoj potrebi za hemodijalizom

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

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

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

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

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

5.3.4 Patohistološke varijable u bolesnika prema inicijalnoj potrebi za hemodijalizom

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

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

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

			Hemodijaliza			
			SVI	NE	DA	p
Normalni glomeruli (%)	Minimum		0	0	0	<0,001[2]
	Maksimum		94,0	94,0	76,0	
	Medijan (IQR)		23,5 (9,0-45,0)	29,0 (14,0-50,0)	9,5 (0-16,0)	
	Srednja vrijednost (SD)		27,4 (23,8)	33,4 (23,8)	16,0 (19,5)	
Glomeruli s ^{4}C i^{5} FC polumjesecima (%)	Minimum		0	0	1,0	<0,001[2]
	Maksimum		100,0	100,0	96,0	
	Medijan (IQR)		34,0 (13,0-62,0)	24,5 (7,0-45,0)	57,5 (36,5-70,0)	
	Srednja vrijednost (SD)		38,4 (27,9)	30,0 (25,1)	54,7 (26,0)	
Sklerozirani glomeruli (%)	Minimum		0	0	0	0,445[2]
	Maksimum		93,0	75,0	93,0	
	Medijan (IQR)		9,5 (0-25,0)	10,0 (0-25)	4,0 (0-23,5)	
	Srednja vrijednost (SD)		15,6 (20,3)	15,9 (18,9)	15,1 (23,1)	
Stupanj IFTE (0/1/2)	0-25%	Broj (N %)	48 (45,3)	27 (38,6)	21 (58,3)	0,129[3]
	26-50%	Broj (N %)	35 (33,0)	27 (38,6)	8 (22,2)	
	>50%	Broj (N %)	23 (21,7)	16 (22,9)	7 (19,4)	
IFTA (%)	Minimum		0	0	0	0,152[2]
	Maksimum		95,0	95,0	80,0	

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

SD = standardna devijacija; [4]C= celularni; [5]FC= fibrocelularni; ATO= akutno tubularno oštećenje; IFTA= intersticijska fibroza i tubularna atrofija; [1]Fisher Exact test, [2]Mann-Whitney U test; [3]Hi-kvadrat test

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

5.4.1 Osnovne kliničke karakteristike u bolesnika prema ANCA fenotipu

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

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

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

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

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

[3]Mann-Whitney U test;

5.4.2 Osnovne laboratorijske karakteristike u bolesnika prema ANCA fenotipu

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

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

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

g/l)	Maksimum		47,0	38,0	46,0	40,0	47,0	
	Medijan (IQR)		33,0 (28,0-37,5)	30,0 (29,0-34,0)	35,5 (28,0-39,0)	38,0 (32,0-40,0)	32,0 (28,0-34,0)	
	Srednja vrijednost (SD)		33,3 (5,9)	30,8 (3,7)	34,3 (5,9)	36,0 (5,7)	32,4 (6,4)	
Albumini kategorija	> 40 g/l	Broj (N %)	10 (10,9)	0 (0)	6 (12,0)	0 (0)	4 (16,0)	0,584[3]
	30-40 g/l	Broj (N %)	53 (57,6)	8 (61,5)	31 (62,0)	3 (75,0)	11 (44,0)	
	< 30 g/l	Broj (N %)	29 (31,5)	5 (38,5)	13 (26,0)	1 (25,0)	10 (40,0)	

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

5.4.3 Osnovne nefrološke karakteristike u bolesnika prema ANCA fenotipu

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

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

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

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

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

SD = standardna devijacija; eGFR = estimated glomerular filtration rate – procijenjena glomerularna filtracija; [1]Fisher Exact test; [2]Kruskal-Wallis test, [3]Mann-Whitney U test

5.4.4 Osnovne patohistološke karakteristike u bolesnika prema ANCA fenotipu

U tablici 20. prikazane su patohistološke varijable prema ANCA fenotipu. Iako za nijednu varijablu nije nađena statistička značajnost, ipak je postojao trend postizanju značajne razlike u dvije kategorije i to za postotak glomerula s celularnim i fibrocelularnim polumjesecima, pri čemu su MPO-ANCA i ANCA negativna skupina imale trend manjeg medijana za ovu kategoriju nego preostale dvije skupine (p=0,092). Slično se našlo i za stupnjeve akutnog tubularnog oštećenja, koje je također bilo izraženije u MPO-ANCA i ANCA negativnoj skupini u odnosu na preostale dvije skupine (p=0,087).

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

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

	Srednja vrijednost (SD)		38,4 (27,9)	53,8 (25,2)	33,9 (30,8)	43,0 (20,5)	39,1 (22,5)	
Sklerozirani glomeruli (%)	Minimum		0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,123[2]
	Maksimum		93,0	35,0	93,0	38,0	77,0	
	Medijan (IQR)		9,5 (0,0-25,0)	0,0 (0,0-4,0)	10,5 (0,0-24,0)	7,0 (3,0-10,0)	12,0 (0,0-26,0)	
	Srednja vrijednost (SD)		15,6 (20,3)	5,4 (11,6)	18,1 (22,7)	11,6 (15,2)	16,1 (18,5)	
Stupanj IFTE (0/1/2)	0-25%	Broj (N %)	48 (45,3)	9 (69,2)	25 (44,6)	3 (60,0)	11 (34,4)	0,450[1]
	26-50%	Broj (N %)	35 (33,0)	3 (23,1)	17 (30,4)	1 (20,0)	14 (43,8)	
	>50%	Broj (N %)	23 (21,7)	1 (7,7)	14 (25,0)	1 (20,0)	7 (21,9)	
IFTA (%)	Minimum		0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,380[2]
	Maksimum		95,0	70,0	95,0	70,0	80,0	
	Medijan (IQR)		27,5 (10,0-50,0)	20,0 (0,0-30,0)	27,5 (5,0-50,0)	20,0 (5,0-25,0)	30,0 (12,5-50,0)	
	Srednja vrijednost (SD)		30,3 (25,8)	21,2 (20,9)	31,0 (27,8)	24,0 (27,7)	33,8 (23,7)	
Fibrinoidna nekroza (D, %)	DA	Broj (%)	35 (33,0)	4 (30,8)	19 (33,9)	1 (20,0)	11 (34,4)	0,999[1]
Promjene arterija (0/1/2/3)	0	Broj (%)	58 (54,7)	7 (53,8)	29 (51,8)	2 (40,0)	20 (62,5)	0,291[1]
	1	Broj (%)	26 (24,5)	3 (23,1)	17 (30,4)	2 (40,0)	4 (12,5)	
	2	Broj (%)	17 (16,0)	2 (15,4)	6 (10,7)	1 (20,0)	8 (25,0)	
	3	Broj (%)	5 (4,7)	1 (7,7)	4 (7,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Promjene arteriola (0/1/2/3)	0	Broj (%)	42 (39,6)	5 (38,5)	17 (30,4)	2 (40,0)	18 (56,3)	0,558[1]
	1	Broj (%)	40 (37,7)	6 (46,2)	24 (42,9)	2 (40,0)	8 (25,0)	
	2	Broj (%)	19 (17,9)	2 (15,4)	12 (21,4)	1 (20,0)	4 (12,5)	
	3	Broj (%)	5 (4,7)	0 (0,0)	3 (5,4)	0 (0,0)	2 (6,3)	
Patohistoloski razred	Sklerotični	Broj (%)	12 (11,3)	0 (0,0)	10 (17,9)	0 (0,0)	2 (6,3)	0,145[1]
	Fokalni	Broj (%)	18 (17,0)	3 (23,1)	10 (17,9)	1 (20,0)	4 (12,5)	
	S polumjesecima	Broj (%)	43 (40,6)	9 (69,2)	19 (33,9)	3 (60,0)	12 (37,5)	
	Mijesani	Broj (%)	33 (31,1)	1 (7,7)	17 (30,4)	1 (20,0)	14 (43,8)	
ATO (stupanj)	0	Broj (%)	63 (59,4)	3 (23,1)	38 (67,9)	3 (60,0)	19 (59,4)	0,087[1]

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

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

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

5.4.5 Osnovne terapijske karakteristike u bolesnika prema ANCA fenotipu

Uspoređujući skupine prema inicijalnom liječenju (Tablica 21.), u skupini liječenoj plazmaferezom značajno je najveći broj bio iz MPO-ANCA skupine (p=0,042), a isto vrijedi i za skupinu bolesnika koja je zahtijevala liječenje dijaliznim metodama (p=0,04).

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

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

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

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

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

5.5.1 Osnovne kliničke karakteristike u bolesnika prema ANCA fenotipu II

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

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

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

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

SD = standardna devijacija; BVAS= Birmingham Vasculitis Activity Score; [1]Fisher Exact test; [2]Kruskal-Wallis test, [3]Mann-Whitney U test; [4]Hi-kvadrat test

5.5.2 Osnovne laboratorijske karakteristike u bolesnika prema ANCA fenotipu II

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

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

			ANCA fenotip II			
			SVI	ANCA negativni	ANCA pozitivni	p
CRP (mg/l)	Minimum		0,3	0,3	0,5	0,001[2]
	Maksimum		256,0	96,0	256,0	
	Medijan (IQR)		18,2 (4,2-77,6)	6,1 (1,9-25,7)	49,5 (5,1-101,0)	
	Srednja vrijednost (SD)		48,7 (58,4)	18,4 (25,3)	61,9 (63,8)	
Leukociti (krv, x10°9/ml)	Minimum		3,7	4,6	3,7	0,121[2]
	Maksimum		39,9	19,3	39,9	
	Medijan (IQR)		8,6 (6,3-12,7)	8,2 (6,3-9,8)	9,5 (6,3-13,0)	
	Srednja vrijednost (SD)		9,9 (5,0)	8,6 (3,3)	10,4 (5,6)	
Trombociti (krv, x10°9/ml)	Minimum		60,0	112,0	60,0	0,283[2]
	Maksimum		711,0	620,0	711,0	
	Medijan (IQR)		251,0 (194,0-359,0)	234,5 (196,0-300,0)	263,0 (192,0-402,0)	
	Srednja vrijednost (SD)		283,2 (131,9)	260,2 (106,0)	293,1 (141,2)	
Hemoglobin (krv, g/l)	Minimum		71,0	76,0	71,0	0,184[2]
	Maksimum		297,0	154,0	297,0	
	Medijan (IQR)		98,0 (88,0-110,0)	100 (85,5-120,5)	94,5 (88,0-106,0)	
	Srednja vrijednost (SD)		101,7 (25,8)	104,6 (21,2)	100,4 (27,6)	
C3 kategorija (normalni/sniženi)	normalan	Broj (%)	93 (89,4)	30 (93,8)	63 (87,5)	0,496[1]
	snižen	Broj (%)	11 (10,6)	2 (6,3)	9 (12,5)	
ANA (pozitivna, %)	pozitivna	Broj (%)	10 (9,4)	2 (6,3)	8 (10,8)	0,720[1]
Albumini (serum, g/l)	Minimum		21,0	21,0	24,0	0,262[2]
	Maksimum		47,0	47,0	46,0	
	Medijan (IQR)		33,0 (28,0-37,5)	32,0 (28,0-34,0)	34,0 (28,0-38,0)	
	Srednja vrijednost (SD)		33,3 (5,9)	32,4 (6,4)	33,7 (5,7)	
Albumini kategorija	> 40 g/l	Broj (%)	10 (10,9)	4 (16,0)	6 (9,0)	0,245[1]
	30-40 g/l	Broj (%)	53 (57,6)	11 (44,0)	42 (62,7)	
	< 30 g/l	Broj (%)	29 (31,5)	10 (40,0)	19 (28,4)	

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

5.5.3 Osnovne nefrološke karakteristike u bolesnika prema ANCA fenotipu II

Kako je prikazano u tablici 24., nađena je statistički značajna razlika za dvije nefrološke varijable. ANCA - pozitivni bolesnici značajno su se više klinički prezentirali kao brzoprogresivni nefritički sindrom ili akutni nefritički sindrom, dok su se ANCA negativni bolesnici značajno češće prezentirali kao nefrotski sindrom. Vrijednosti 24 satne proteinurije bile su značajno veće u skupini ANCA - negativnih bolesnika (p=0,003).

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

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

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

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

5.5.4 Osnovne patohistološke karakteristike u bolesnika prema ANCA fenotipu II

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

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

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

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

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

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

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

5.5.5 Osnovne terapijske karakteristike u bolesnika prema ANCA fenotipu II

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

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

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

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

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

5.6.1 Osnovne kliničke karakteristike u bolesnika prema patohistološkom razredu

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

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

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

	GPA	Broj (%)	20 (18,9)	0 (0%)	5 (27,8)	13 (30,2)	2 (6,1)	
	RLV	Broj (%)	20 (18,9)	1 (8,3)	2 (11,1)	5 (11,6)	12 (36,4)	
Vrijeme do dijagnoze (mj)	Minimum		0.5	1,0	0,5	0,5	1,0	0,012[2] Poshoc 0,018[3] za sklerot> polumj; 0,004[3] mijes>polumjes
	Maksimum		60,0	12,0	30,0	48,0	60,0	
	Medijan (IQR)		3.0 (2.0-6.0)	3,5 (2,5-6,0)	3,0 (2,0-7,0)	2,0 (1,0-4,0)	3,0 (2,0-12,0)	
	Srednja vrijednost (SD)		5.9 (9.9)	4,5 (3,0)	5,5 (6,9)	3,6 (7,2)	9,7 (14,2)	
BVAS	Minimum		7	12	11	7	8	0,366[2]
	Maksimum		50	26	35	50	37	
	Medijan (IQR)		17 (14-21)	18 (13-23)	16 (14-21)	18 (15-22)	16 (14-18)	
	Srednja vrijednost (SD)		19 (7)	18 (5)	17 (6)	20 (9)	17 (5)	
MSCT plućne promjene	NE	Broj (%)	78 (73,6)	8 (66,7)	13 (72,2)	28 (65,1)	29 (87,9)	0,130[1]
	DA	Broj (%)	28 (26,4)	4 (33,3)	5 (27,8)	15 (34,9)	4 (12,1)	

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

5.6.2 Osnovne laboratorijske karakteristike u bolesnika prema patohistološkom razredu

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

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

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

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

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

5.6.3 Osnovne nefrološke karakteristike u bolesnika prema patohistološkom razredu

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

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

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

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

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

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

5.6.4 Osnovne patohistološke karakteristike u bolesnika prema patohistološkom razredu

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

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

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

			Patohistološki razred					
			SVI	Sklerotični	Fokalni	S polumjesecima	Mješani	p
Stupanj IFTE (0/1/2)	0-25%	Broj (%)	48 (45,3)	2 (16,7)	12 (66,7)	30 (69,8)	4 (12,1)	<0,001[1]
	26-50%	Broj (%)	35 (33,0)	4 (33,3)	5 (27,8)	11 (25,6)	15 (45,5)	
	>50%	Broj (%)	23 (21,7)	6 (50,0)	1 (5,6)	2 (4,7)	14 (42,4)	
IFTA (%)	Minimum		0,0	0,0	0,0	0,0	10,0	<0,001[2]
	Maksimum		95.0	90,0	50,0	70,0	95,0	
	Medijan (IQR)		27.5 (10,0-50,0)	50,0 (17,5-75,0)	15,0 (0,0-30,0)	15,0 (0,0-25,0)	50,0 (30,0-70,0)	
	Srednja vrijednost (SD)		30.3 (25.8)	48,3 (32,7)	17,5 (15,0)	16,6 (17,3)	48,5 (22,2)	
Fibrinoidna nekroza (D, %)	DA	Broj (%)	35 (33,0)	4 (33,3)	6 (33,3)	25 (58,1)	0 (0)	<0,001[1]
Promjene arterija (0/1/2/3)	0	Broj (%)	58 (54,7)	5 (41,7)	11 (61,1)	22 (51,2)	20 (60,6)	0,930[1]
	1	Broj (%)	26 (24,5)	4 (33,3)	5 (27,8)	11 (25,6)	6 (18,2)	
	2	Broj (%)	17 (16,0)	2 (16,7)	2 (11,1)	8 (18,6)	5 (15,2)	
	3	Broj (%)	5 (4,7)	1 (8,3)	0 (0)	2 (4,7)	2 (6,1)	
Promjene arteriola (0/1/2/3)	0	Broj (%)	42 (39,6)	3 (25,0)	8 (44,4)	13 (30,2)	18 (54,5)	0,141[1]
	1	Broj (%)	40 (37,7)	6 (50,0)	9 (50,0)	19 (44,2)	6 (18,2)	

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

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

5.6.5 Osnovne terapijske karakteristike u bolesnika prema patohistološkom razredu

Analizirajući modalitete inicijalnog liječenja nađeno je da su bolesnici s razredom s polumjesecima značajno češće u odnosu na one sa drugim razredima bili liječeni plazmaferezom (p<0,001) i hemodijalizom (p<0,001).

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

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

[1]Fisher Exact test; [2]Hi-kvadrat test;

5.7 Praćenje, preživljenje i ishodi

Duljina praćenja bolesnika bila je od 1 mjesec do 127 mjeseca, s medijanom od 21 mjeseca (IQR = 7 - 44) i srednjim vremenom praćenja od 28,6 mjeseci (SD = 26,6). Ishodi su prikazani u tablici 32.

Tablica 32. Deskriptivna statistika bolesnika prema ishodima.

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

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

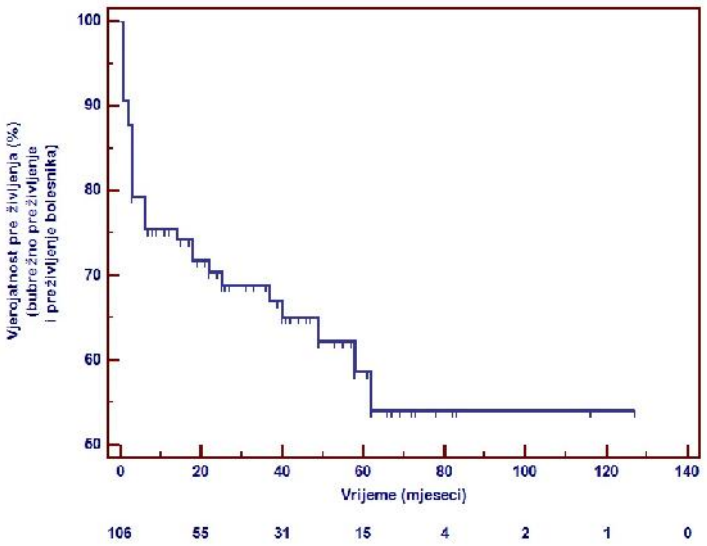
Tablica 33. Srednje vrijednosti vremena preživljenja do ishoda sa standardnom pogreškom i 95%-tnim intervalom pouzdanosti (u mjesecima).

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

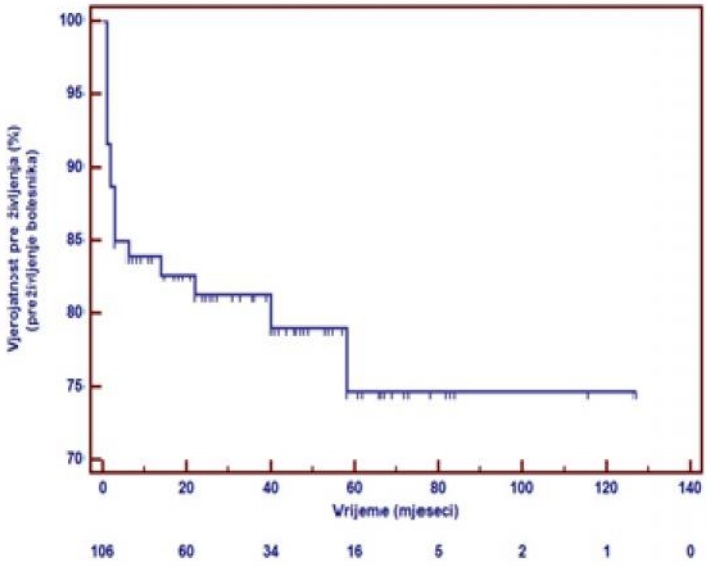
U tablici 34. te na slikama 4-7. prikazano je preživljenje bolesnika do pojedinog ishoda.

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

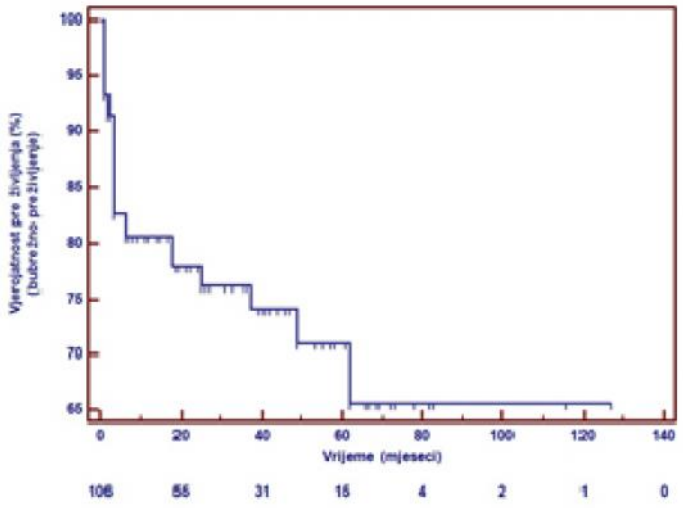
Ishod	Vrijeme (mj)	Srednja vrijednost proporcije preživljenja do ishoda (%)	Standardna pogreška (%)
ESRDD	12	75,4	4,2
	24	70,4	4,6
	36	68,8	4,8
	60	58,6	6,4
Smrt	12	83,9	3,6
	24	81,2	3,9
	36	79,0	4,4
	60	74,7	5,9
ESRD	12	80,6	3,9
	24	77,9	4,2
	36	76,1	4,5
	60	71,0	5,5
Relaps	12	95,3	2,3
	24	88,4	9,9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



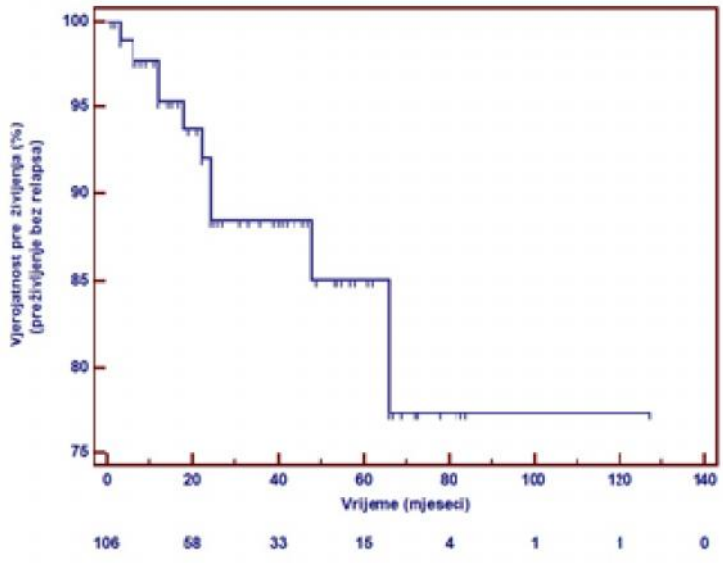
Slika 4. Krivulja bubrežnog preživljenja i preživljenja bolesnika (bez ESRDD) prema Kaplan-Meierovoj analizi. Okomite crtice na krivulji označavaju bolesnike cenzurirane za navedeni ishod. Ispod krivulje naveden je broj bolesnika izloženih riziku navedenog ishoda



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

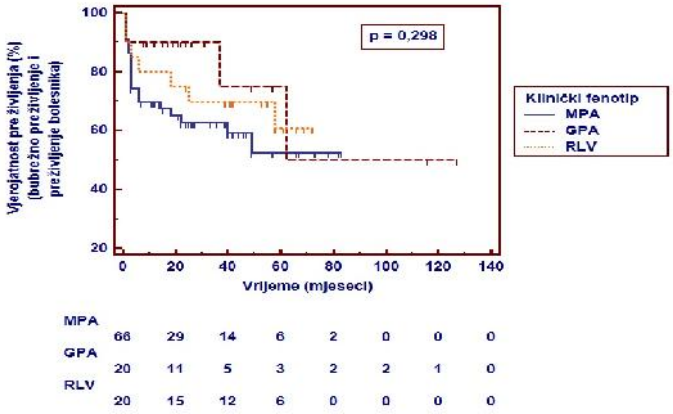


Slika 6. Krivulja bubrežnog preživljenja bolesnika (bez ESRD) prema Kaplan-Meierovoj analizi. Okomite crtice na krivulji označavaju bolesnike cenzurirane za navedeni ishod. Ispod krivulje naveden je broj bolesnika izloženih riziku navedenog ishoda



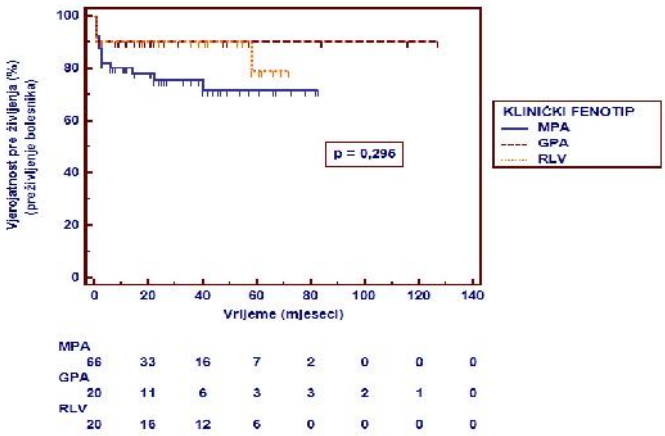
Slika 7. Krivulja preživljenja bolesnika bez relapsa prema Kaplan-Meierovoj analizi. Okomite crtice na krivulji označavaju bolesnike cenzurirane za navedeni ishod. Ispod krivulje naveden je broj bolesnika izloženih riziku navedenog ishoda

I) Univarijatna analiza razlike pojedinih početnih varijabli u ciljnim ishodima



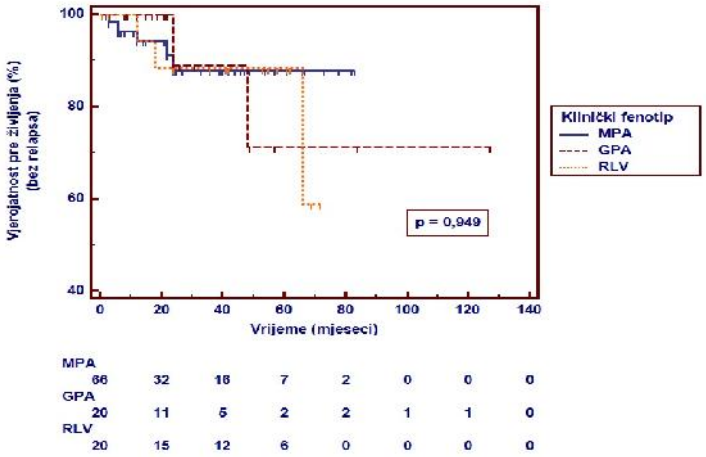
Slika 8. Krivulje bubrežnog preživljenja i preživljenja bolesnika (bez ishoda ESRDD) prema kliničkom fenotipu. Okomite crtice na krivulji označavaju bolesnike cenzurirane za navedeni ishod. Ispod krivulje naveden je broj bolesnika izloženih riziku navedenog ishoda)

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



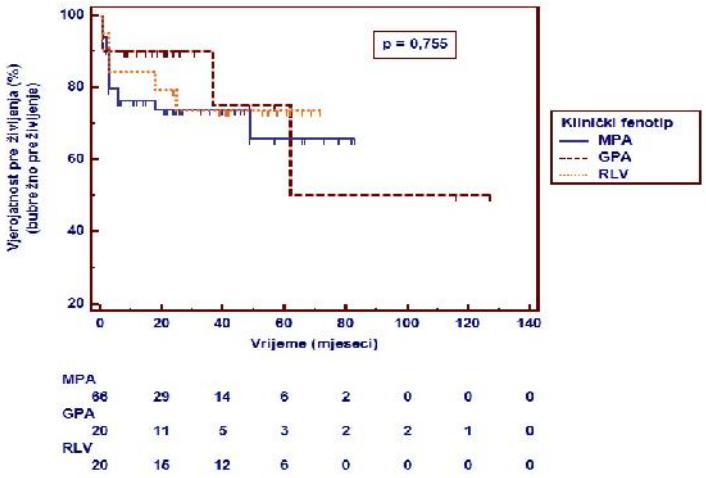
Slika 9. Krivulje preživljenja bolesnika (bez ishoda D) prema kliničkom fenotipu. Okomite crtice na krivulji označavaju bolesnike cenzurirane za navedeni ishod. Ispod krivulje naveden je broj bolesnika izloženih riziku navedenog ishoda.

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



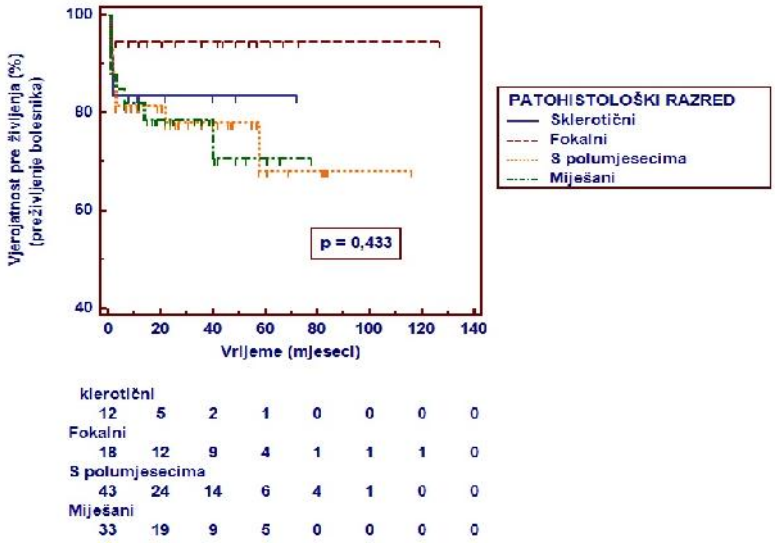
Slika 10. Krivulje preživljenja bez relapsa (ishod: bez relapsa) prema kliničkom fenotipu. Okomite crtice na krivulji označavaju bolesnike cenzurirane za navedeni ishod. Ispod krivulje naveden je broj bolesnika izloženih riziku navedenog ishoda.

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



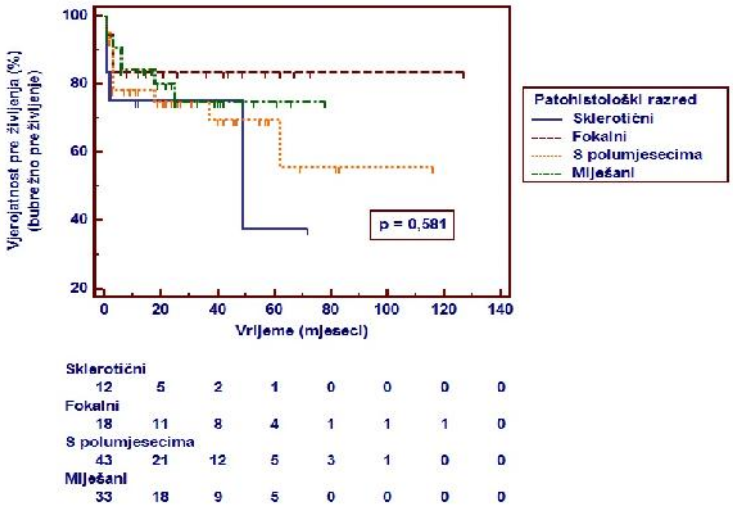
Slika 11. Krivulje bubrežnog preživljenja (bez ishoda ESRD) prema kliničkom fenotipu. Okomite crtice na krivulji označavaju bolesnike cenzurirane za navedeni ishod. Ispod krivulje naveden je broj bolesnika izloženih riziku navedenog ishoda.

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



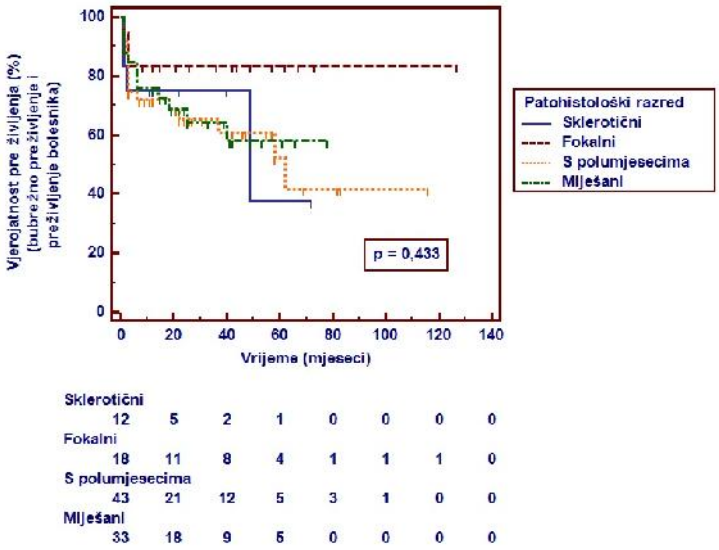
Slika 12. Krivulje preživljenja bolesnika (bez ishoda D) prema patohistološkom razredu. Okomite crtice na krivulji označavaju bolesnike cenzurirane za navedeni ishod. Ispod krivulje naveden je broj bolesnika izloženih riziku navedenog ishoda.

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



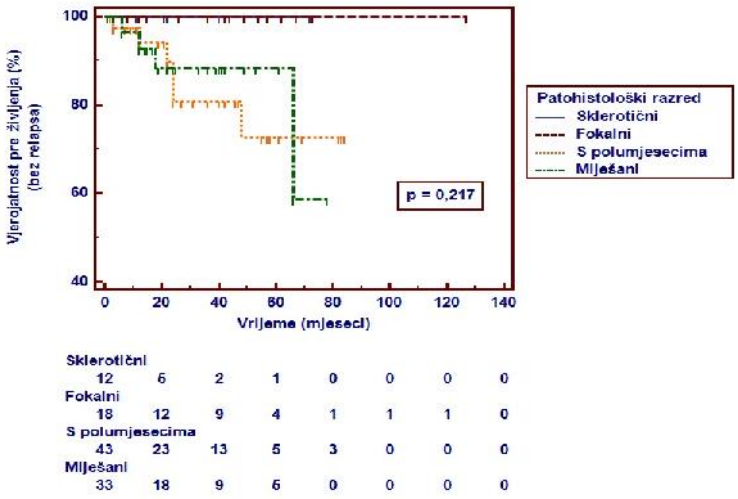
Slika 13. Krivulje bubrežnog preživljenja (bez ishoda ESRD) prema patohistološkom razredu. Okomite crtice na krivulji označavaju bolesnike cenzurirane za navedeni ishod. Ispod krivulje naveden je broj bolesnika izloženih riziku navedenog ishoda.

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



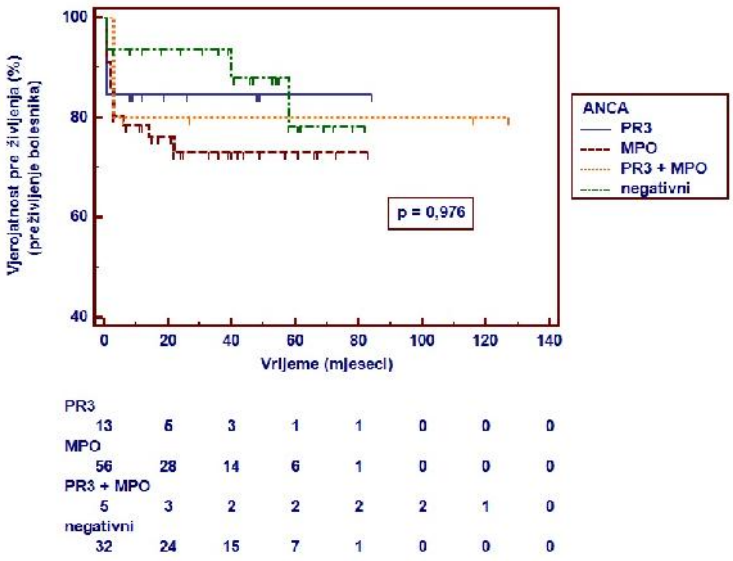
Slika 14. Krivulje bubrežnog preživljenja i preživljenja bolesnika (bez ishoda ESRDD) prema patohistološkom razredu. Okomite crtice na krivulji označavaju bolesnike cenzurirane za navedeni ishod. Ispod krivulje naveden je broj bolesnika izloženih riziku navedenog ishoda.

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



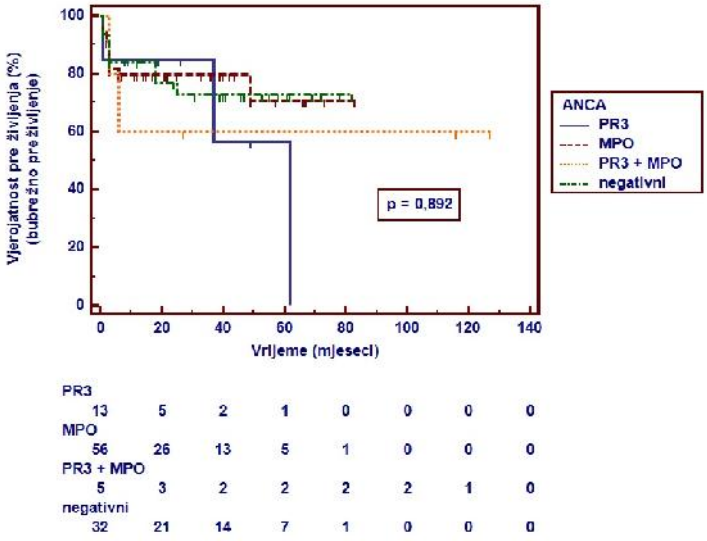
Slika 15. Krivulje preživljenja bez relapsa prema patohistološkom razredu. Okomite crtice na krivulji označavaju bolesnike cenzurirane za navedeni ishod. Ispod krivulje naveden je broj bolesnika izloženih riziku navedenog ishoda.

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



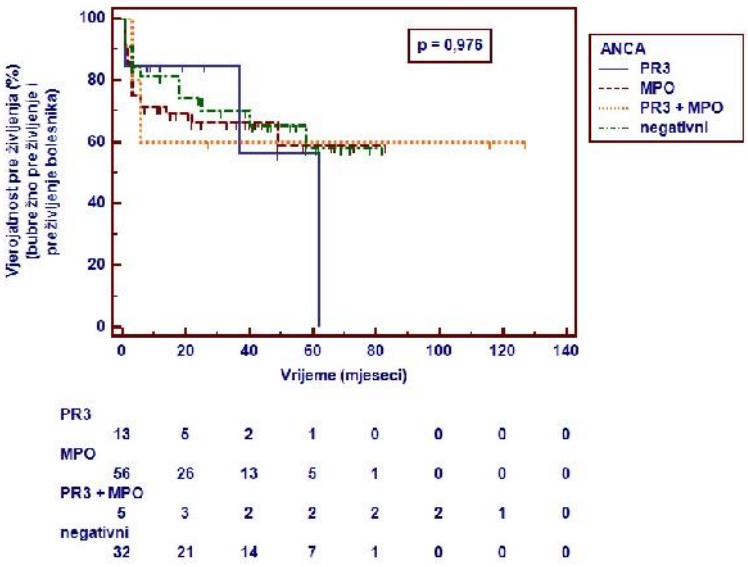
Slika 16. Krivulje preživljenja bolesnika (bez ishoda D) prema ANCA I fenotipu. Okomite crtice na krivulji označavaju bolesnike cenzurirane za navedeni ishod. Ispod krivulje naveden je broj bolesnika izloženih riziku navedenog ishoda.

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



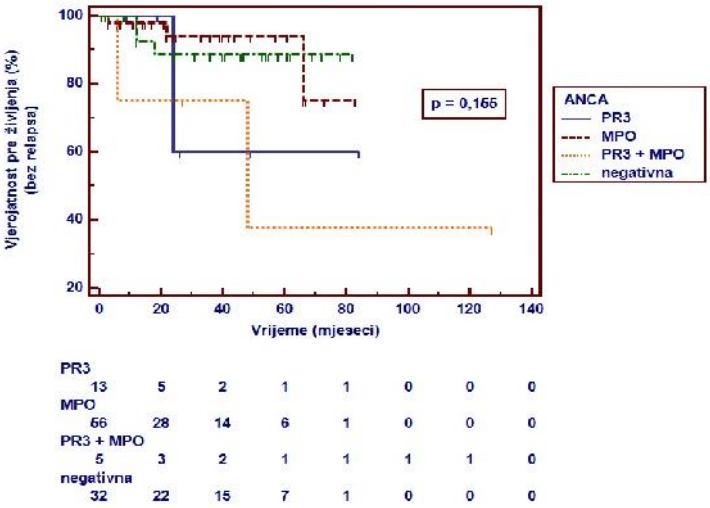
Slika 17. Krivulje bubrežnog preživljenja (bez ishoda ESRD) prema ANCA I fenotipu. Okomite crtice na krivulji označavaju bolesnike cenzurirane za navedeni ishod. Ispod krivulje naveden je broj bolesnika izloženih riziku navedenog ishoda.

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



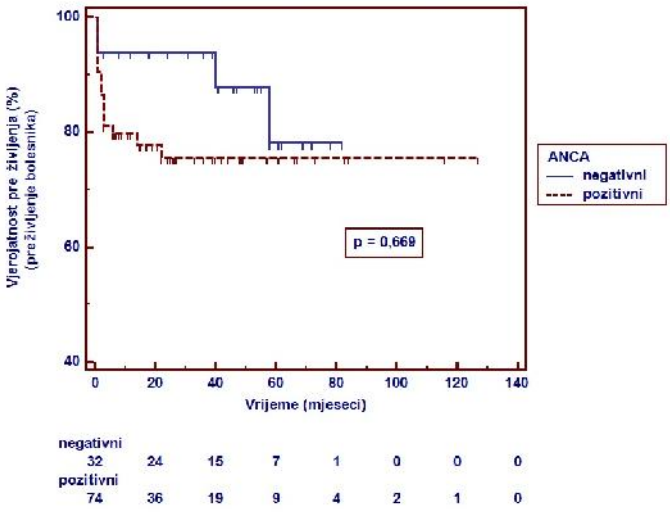
Slika 18. Krivulje bubrežnog preživljenja i preživljenja bolesnika (bez ishoda ESRDD) prema ANCA I fenotipu. Okomite crtice na krivulji označavaju bolesnike cenzurirane za navedeni ishod. Ispod krivulje naveden je broj bolesnika izloženih riziku navedenog ishoda.

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



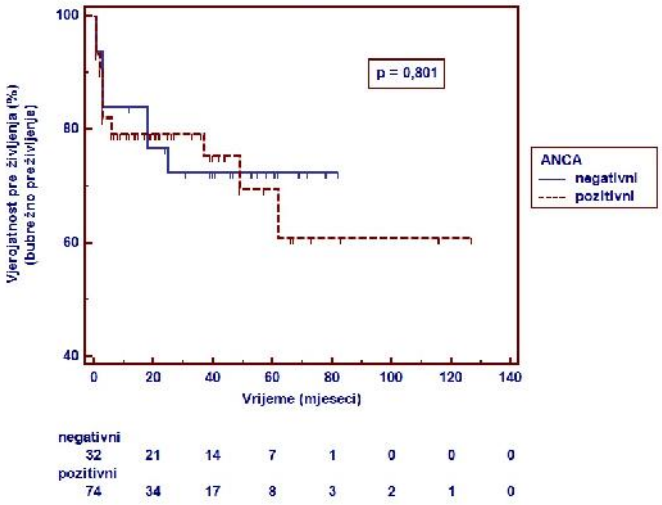
Slika 19. Krivulje preživljenja bez relapsa (bez ishoda relaps) prema ANCA I fenotipu. Okomite crtice na krivulji označavaju bolesnike cenzurirane za navedeni ishod. Ispod krivulje naveden je broj bolesnika izloženih riziku navedenog ishoda.

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



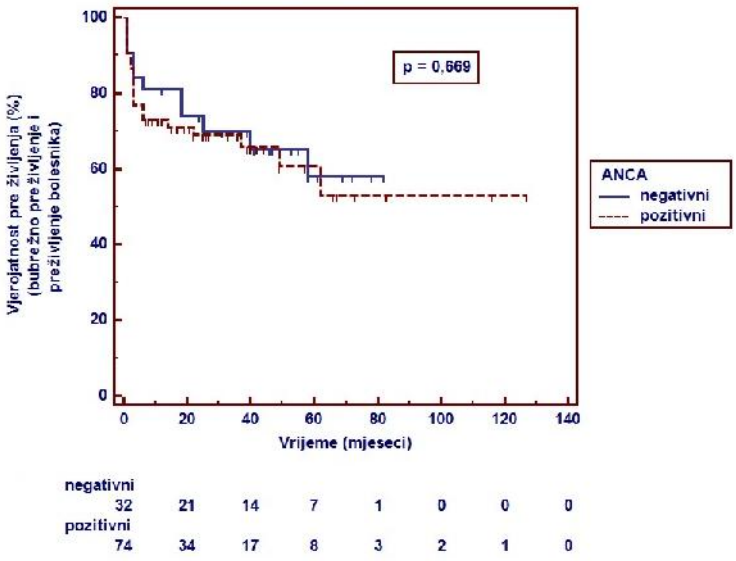
Slika 20. Krivulje preživljenja bolesnika (bez ishoda D) prema ANCA II fenotipu. Okomite crtice na krivulji označavaju bolesnike cenzurirane za navedeni ishod. Ispod krivulje naveden je broj bolesnika izloženih riziku navedenog ishoda.

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



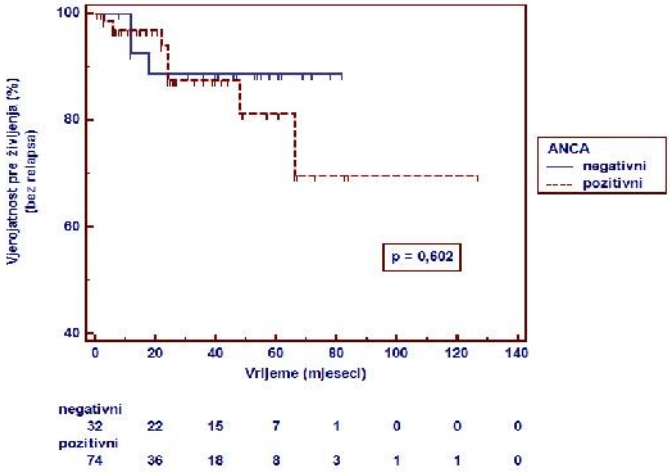
Slika 21. Krivulje bubrežnog preživljenja (bez ishoda ESRD) prema ANCA II fenotipu. Okomite crtice na krivulji označavaju bolesnike cenzurirane za navedeni ishod. Ispod krivulje naveden je broj bolesnika izloženih riziku navedenog ishoda.

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



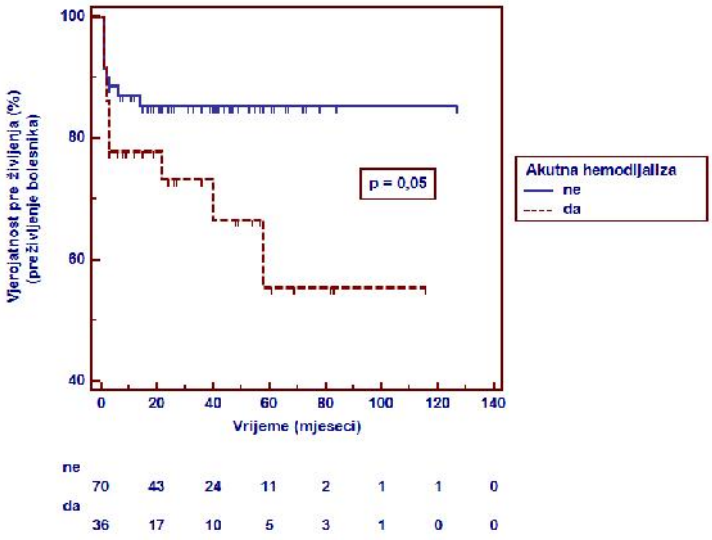
Slika 22. Krivulje bubrežnog preživljenja i preživljenja bolesnika (bez ishoda ESRDD) prema ANCA II fenotipu. Okomite crtice na krivulji označavaju bolesnike cenzurirane za navedeni ishod. Ispod krivulje naveden je broj bolesnika izloženih riziku navedenog ishoda.

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



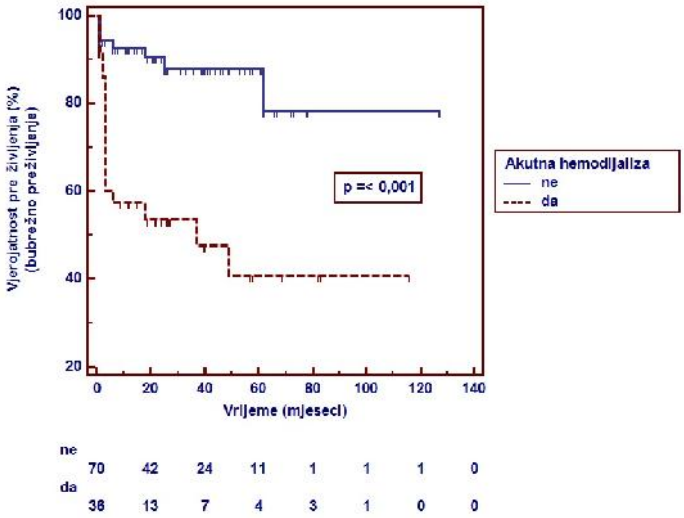
Slika 23. Krivulje preživljenja bez relapsa (bez ishoda relaps) prema ANCA II fenotipu. Okomite crtice na krivulji označavaju bolesnike cenzurirane za navedeni ishod. Ispod krivulje naveden je broj bolesnika izloženih riziku navedenog ishoda.

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



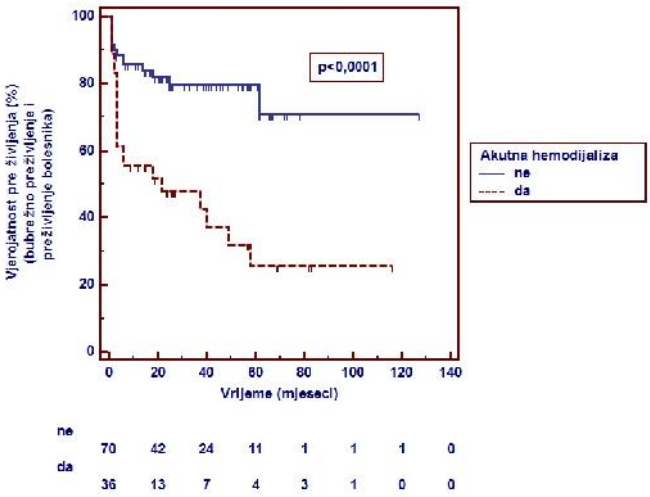
Slika 24. Krivulje preživljenja bolesnika (bez ishoda D) prema potrebi za akutnom hemodijalizom. Okomite crtice na krivulji označavaju bolesnike cenzurirane za navedeni ishod. Ispod krivulje naveden je broj bolesnika izloženih riziku navedenog ishoda.

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



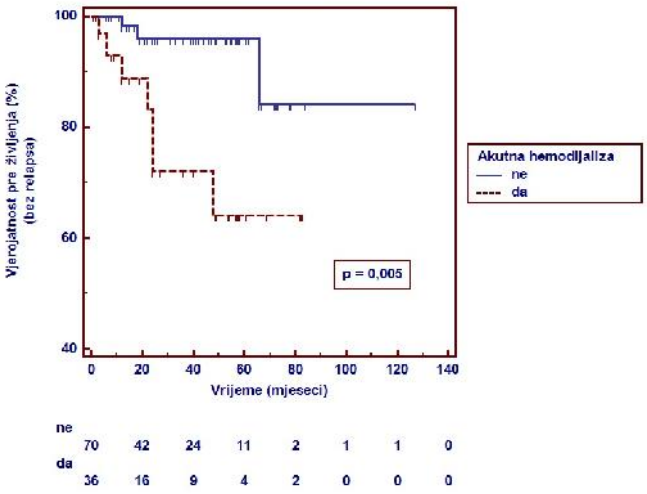
Slika 25. Krivulje bubrežnog preživljenja (bez ishoda ESRD) prema potrebi za akutnom hemodijalizom. Okomite crtice na krivulji označavaju bolesnike cenzurirane za navedeni ishod. Ispod krivulje naveden je broj bolesnika izloženih riziku navedenog ishoda.

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



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

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



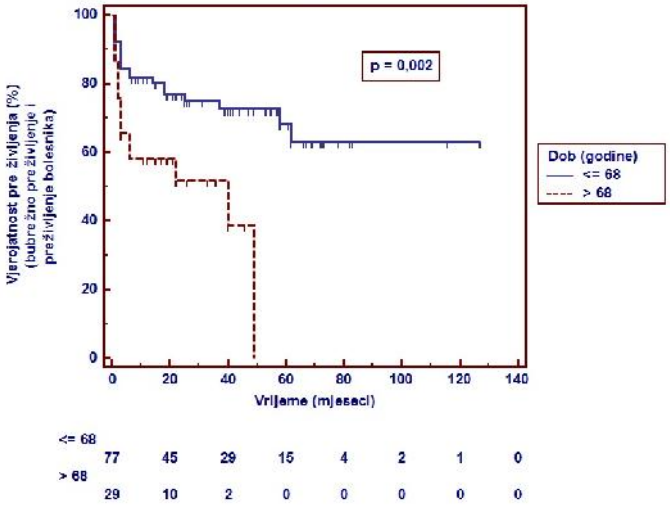
Slika 27. Krivulje preživljenja bez relapsa (bez ishoda relaps) prema potrebi za akutnom hemodijalizom. Okomite crtice na krivulji označavaju bolesnike cenzurirane za navedeni ishod. Ispod krivulje naveden je broj bolesnika izloženih riziku navedenog ishoda.

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

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

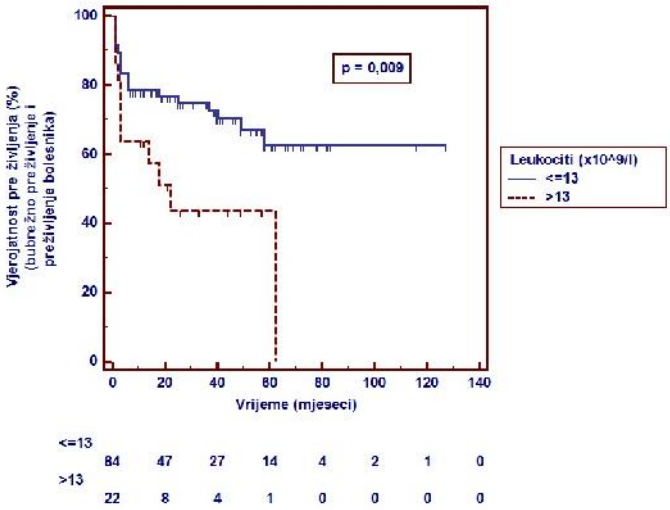
Kontinuirane varijable, koje su se pokazale značajne za praćeni ishod u univarijatnoj analizi u Coxovom regresijskom modelu proporcionalnih rizika (hazarda; tablica 35-38), pretvorene su u dvije kategorije za Kaplan-Meierovu analizu i log-rank test. U tu svrhu učinjena je c-statistika i analiza površine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

I)Preživljenje bez ishoda ESRDD



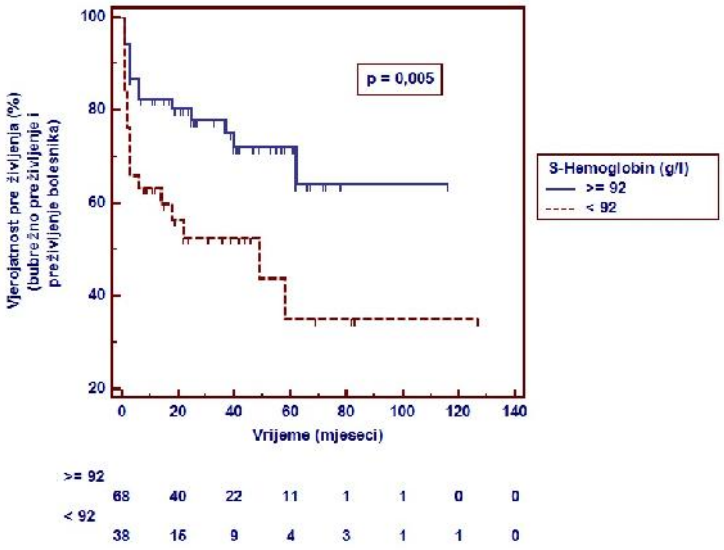
Slika 28. Krivulje bubrežnog preživljenja i preživljenja bolesnika (bez ishoda ESRDD) prema dobnim kategoijama. Okomite crtice na krivulji označavaju bolesnike cenzurirane za navedeni ishod. Ispod krivulje naveden je broj bolesnika izloženih riziku navedenog ishoda.

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



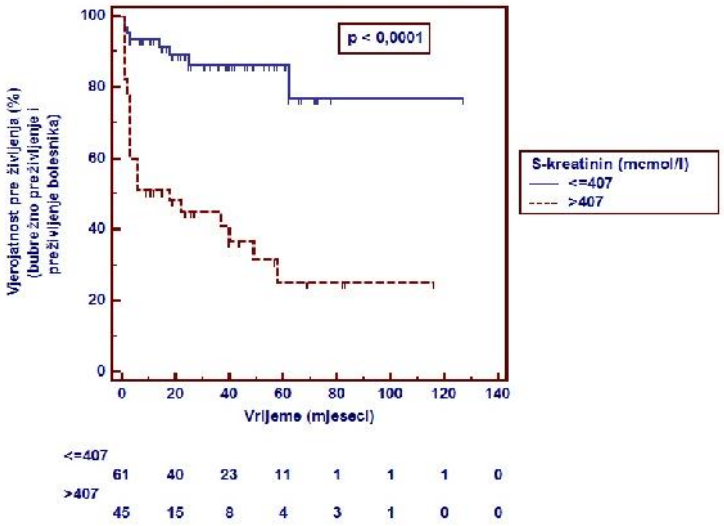
Slika 29. Krivulje bubrežnog preživljenja i preživljenja bolesnika (bez ishoda ESRDD) prema broju leukocita u krvi. Okomite crtice na krivulji označavaju bolesnike cenzurirane za navedeni ishod. Ispod krivulje naveden je broj bolesnika izloženih riziku navedenog ishoda.

Na slici 29. prikazane su krivulje bubrežnog preživljenja i preživljenja bolesnika (bez ishoda ESRDD) prema broju leukocita. Bolesnici sa brojem leukocita > $13x10^9$ imali su značajno lošije preživljenje bez ovog ishoda (p=0,009).



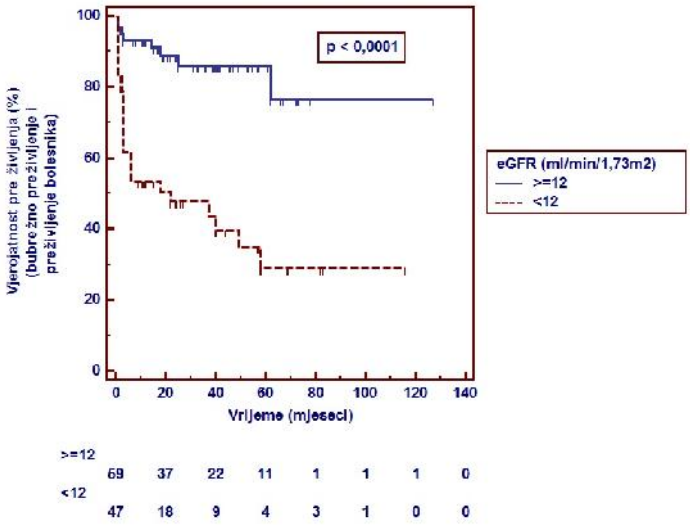
Slika 30. Krivulje bubrežnog preživljenja i preživljenja bolesnika (bez ishoda ESRDD) prema vrijednostima hemoglobina. Okomite crtice na krivulji označavaju bolesnike cenzurirane za navedeni ishod. Ispod krivulje naveden je broj bolesnika izloženih riziku navedenog ishoda.

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



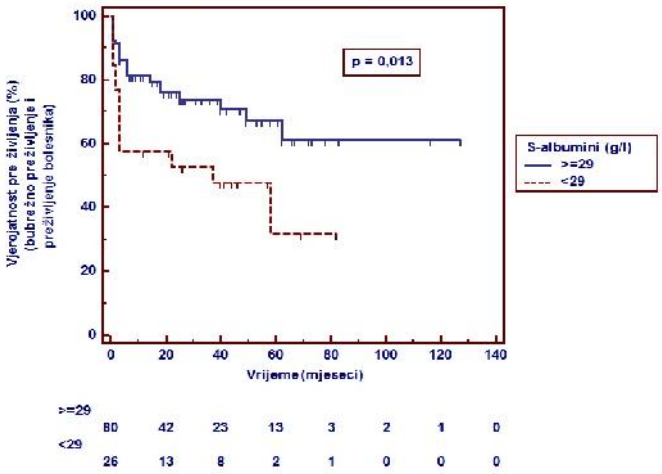
Slika 31. Krivulje bubrežnog preživljenja i preživljenja bolesnika (bez ishoda ESRDD) prema vrijednostima serumskog kreatinina. Okomite crtice na krivulji označavaju bolesnike cenzurirane za navedeni ishod. Ispod krivulje naveden je broj bolesnika izloženih riziku navedenog ishoda.

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



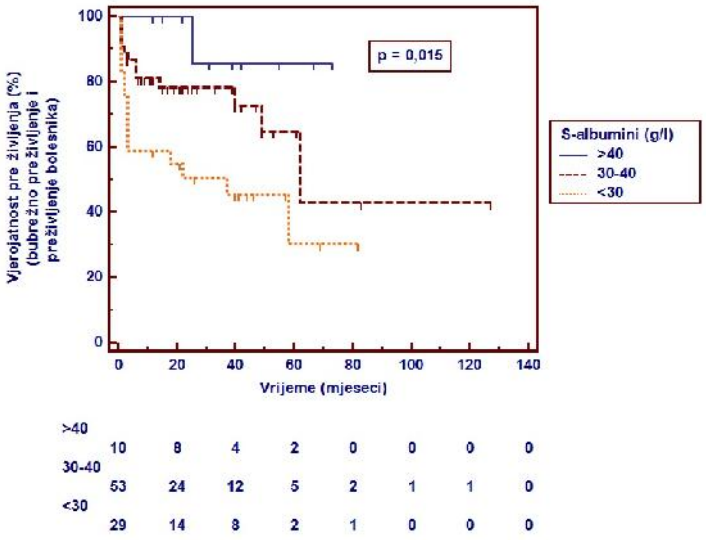
Slika 32. Krivulje bubrežnog preživljenja i preživljenja bolesnika (bez ishoda ESRDD) prema vrijednostima eGFR. Okomite crtice na krivulji označavaju bolesnike cenzurirane za navedeni ishod. Ispod krivulje naveden je broj bolesnika izloženih riziku navedenog ishoda.

Na slici 32. prikazane su krivulje bubrežnog preživljenja i preživljenja bolesnika (bez ishoda ESRDD) prema vrijednostima eGFR. Shodno ranije prikazanim krivuljama preživljenja za vrijednosti kreatinina, bolesnici sa eGFR <12 ml/min/1,73m^2 imali su značajno lošije preživljenje bez ovog ishoda (p=0,0001).



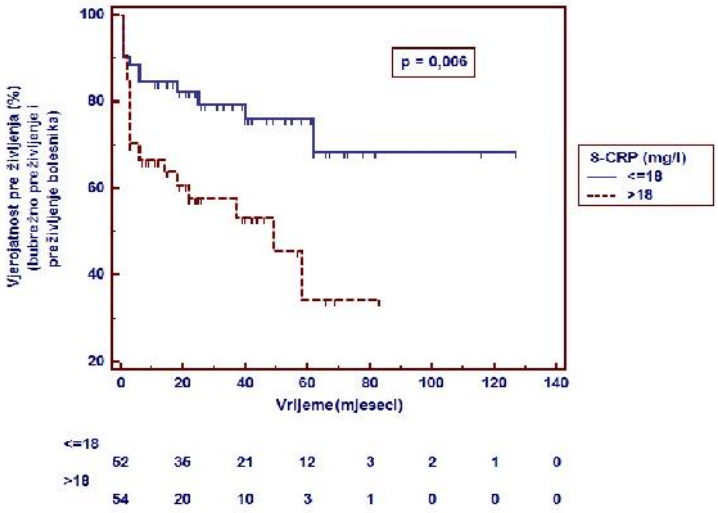
Slika 33. Krivulje bubrežnog preživljenja i preživljenja bolesnika (bez ishoda ESRDD) prema vrijednostima serumskih albumina. Okomite crtice na krivulji označavaju bolesnike cenzurirane za navedeni ishod. Ispod krivulje naveden je broj bolesnika izloženih riziku navedenog ishoda.

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



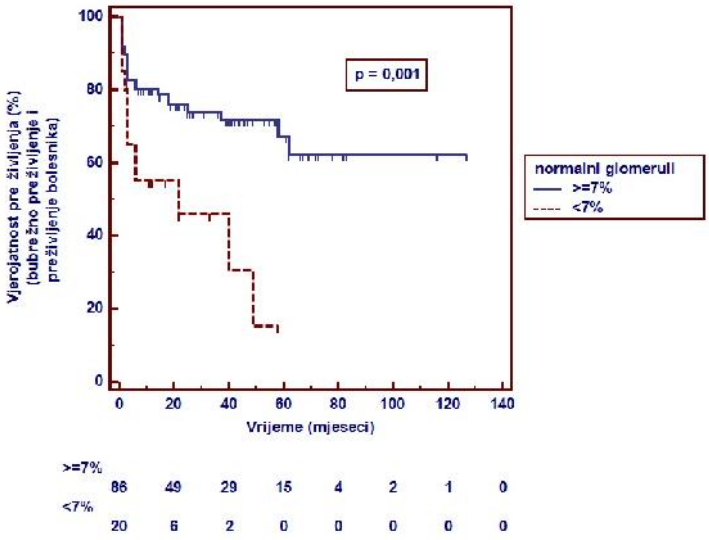
Slika 34. Krivulje bubrežnog preživljenja i preživljenja bolesnika (bez ishoda ESRDD) prema vrijednostima serumskih albumina (prema kategorijama). Okomite crtice na krivulji označavaju bolesnike cenzurirane za navedeni ishod. Ispod krivulje naveden je broj bolesnika izloženih riziku navedenog ishoda.

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



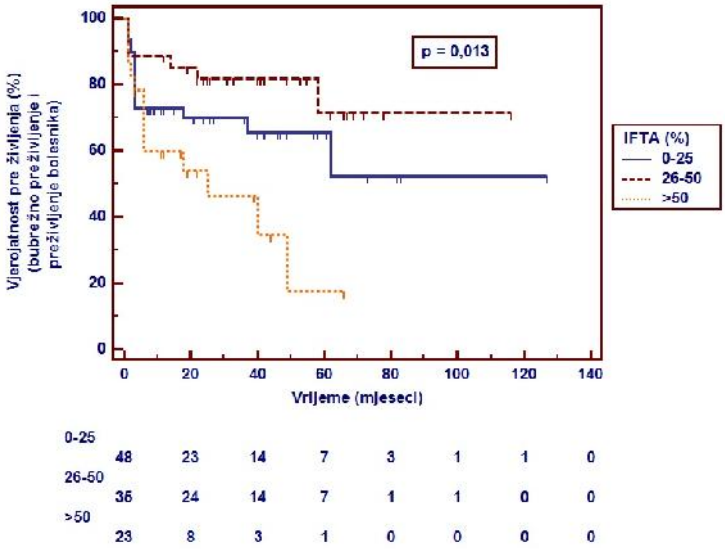
Slika 35. Krivulje bubrežnog preživljenja i preživljenja bolesnika (bez ishoda ESRDD) prema vrijednostima CRPa. Okomite crtice na krivulji označavaju bolesnike cenzurirane za navedeni ishod. Ispod krivulje naveden je broj bolesnika izloženih riziku navedenog ishoda.

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



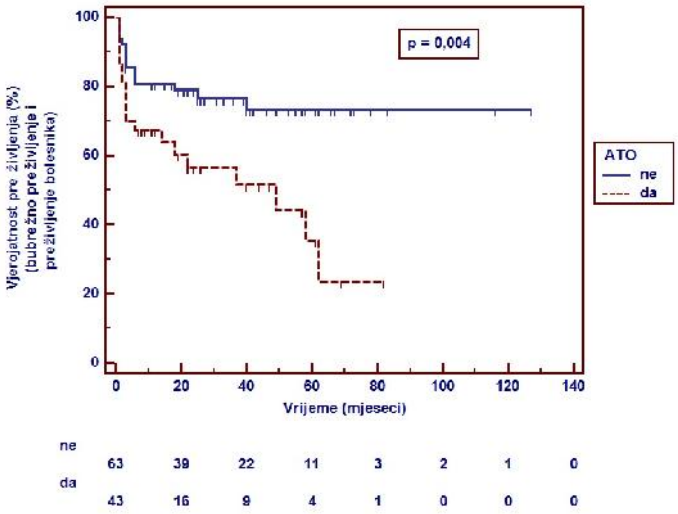
Slika 36. Krivulje bubrežnog preživljenja i preživljenja bolesnika (bez ishoda ESRDD) prema postotku normalnih glomerula u bioptatu bubrega. Okomite crtice na krivulji označavaju bolesnike cenzurirane za navedeni ishod. Ispod krivulje naveden je broj bolesnika izloženih riziku navedenog ishoda.

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



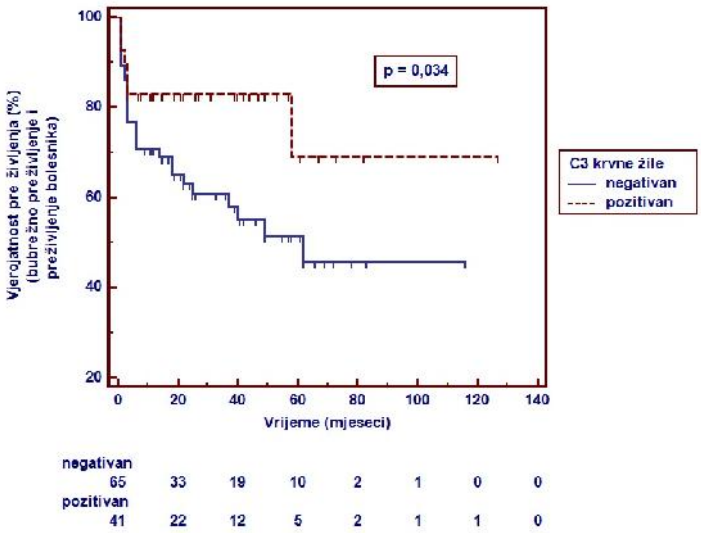
Slika 37. Krivulje bubrežnog preživljenja i preživljenja bolesnika (bez ishoda ESRDD) prema stupnju IFTAe u bioptatu bubrega. Okomite crtice na krivulji označavaju bolesnike cenzurirane za navedeni ishod. Ispod krivulje naveden je broj bolesnika izloženih riziku navedenog ishoda.

Na slici 37. prikazane su krivulje bubrežnog preživljenja i preživljenja bolesnika (bez ishoda ESRDD) prema stupnju IFTAe u bioptatu bubrega. Bolesnici sa IFTAom većom od 50% imali su značajno lošije preživljenje u odnosu na one sa IFTAom 25-50% i manje od 25% (p=0,013).



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

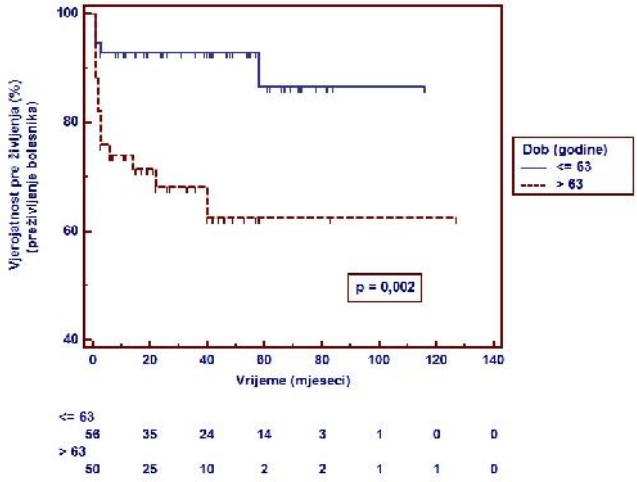
Na slici 38. prikazane su krivulje bubrežnog preživljenja i preživljenja bolesnika (bez ishoda ESRDD) prema prisutnosti ATOa u bioptatu bubrega. Bolesnici koji su imali znake ATOa imali su značajno lošije preživljenje od onih bez ATOa (p=0,004).



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

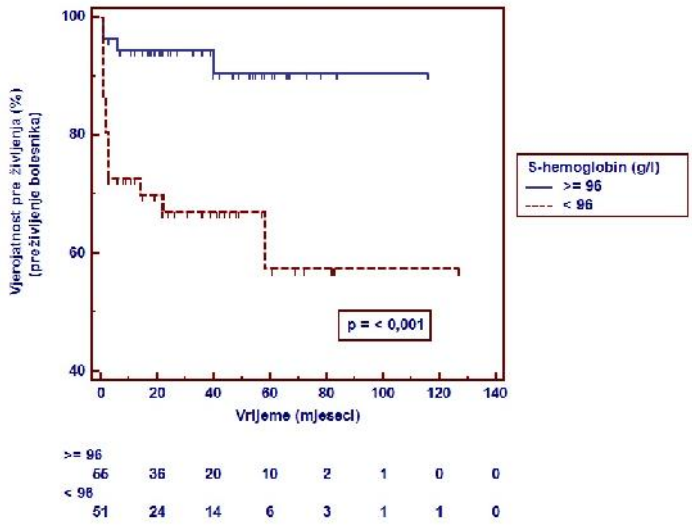
Na slici 39. prikazane su krivulje bubrežnog preživljenja i preživljenja bolesnika (bez ishoda ESRDD) prema dobnim kategorijama. Bolesnici sa negativnim bojanjem C3 u krvnim žilama u bioptatu bubrega imali su značajno lošije preživljenje u odnosu na one sa pozitivnim C3 bojanjem u žilama (p=0,034).

II) Preživljenje bolesnika bez ishoda D



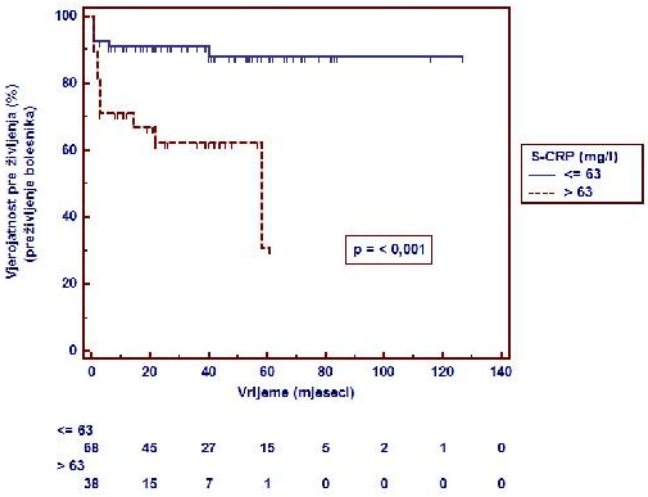
Slika 40. Krivulje preživljenja bolesnika (bez ishoda D) prema dobnim kategoijama. Okomite crtice na krivulji označavaju bolesnike cenzurirane za navedeni ishod. Ispod krivulje naveden je broj bolesnika izloženih riziku navedenog ishoda.

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



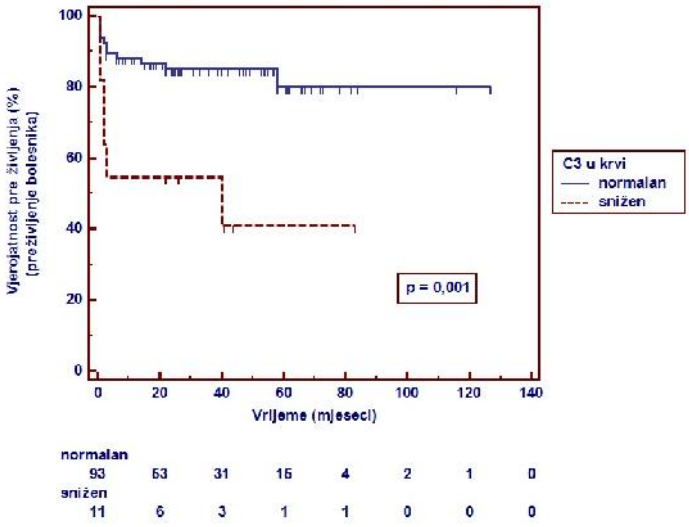
Slika 41. Krivulje preživljenja bolesnika (bez ishoda D) prema vrijednostima serumskog hemoglobina. Okomite crtice na krivulji označavaju bolesnike cenzurirane za navedeni ishod. Ispod krivulje naveden je broj bolesnika izloženih riziku navedenog ishoda.

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



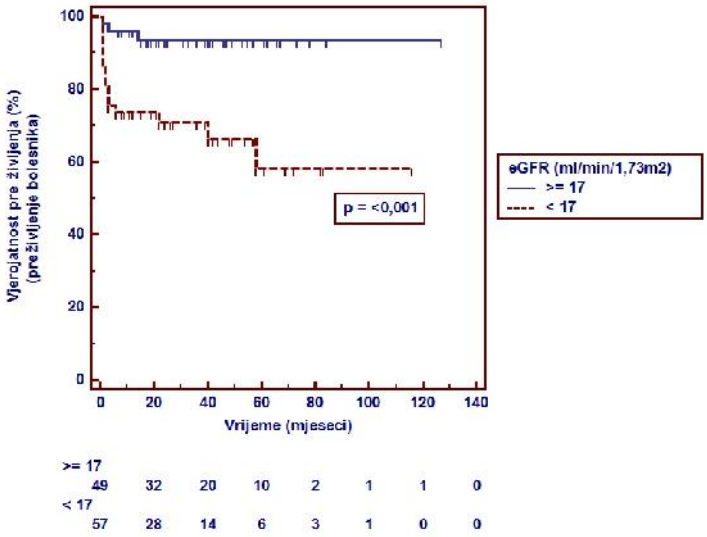
Slika 42. Krivulje preživljenja bolesnika (bez ishoda D) prema vrijednostima CRPa. Okomite crtice na krivulji označavaju bolesnike cenzurirane za navedeni ishod. Ispod krivulje naveden je broj bolesnika izloženih riziku navedenog ishoda.

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



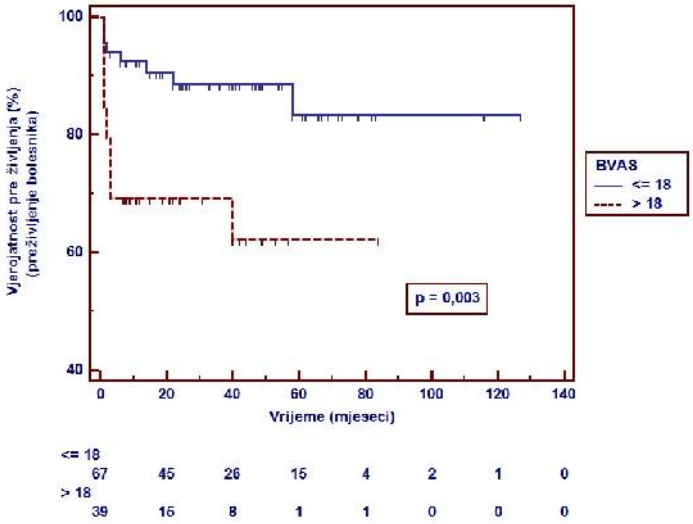
Slika 43. Krivulje preživljenja bolesnika (bez ishoda D) prema serumskim vrijednostima C3 komponente komplementa. Okomite crtice na krivulji označavaju bolesnike cenzurirane za navedeni ishod. Ispod krivulje naveden je broj bolesnika izloženih riziku navedenog ishoda.

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



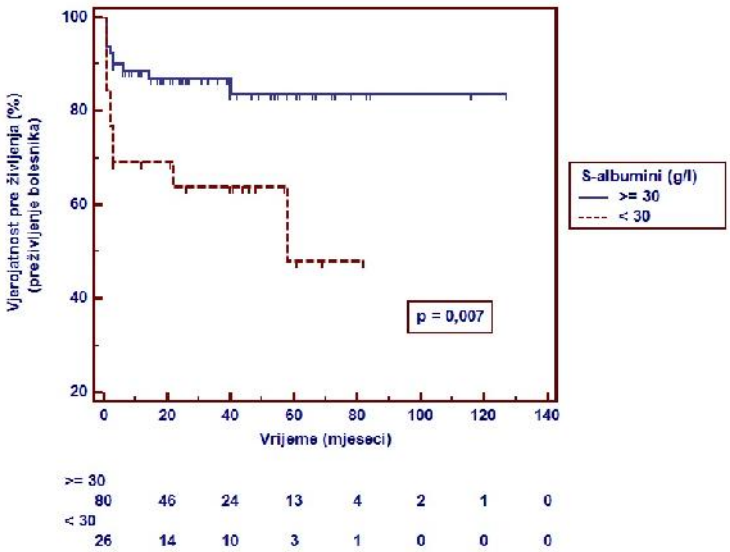
Slika 44. Krivulje preživljenja bolesnika (bez ishoda D) prema vrijednostima eGFR. Okomite crtice na krivulji označavaju bolesnike cenzurirane za navedeni ishod. Ispod krivulje naveden je broj bolesnika izloženih riziku navedenog ishoda.

Na slici 44. prikazane su krivulje preživljenja bolesnika (bez ishoda D) prema vrijednostima eGFR. Bolesnici s vrijendostima eGFR < 17ml/min/1,73m^2 imali su značajno lošije preživljenje (p<0,001).



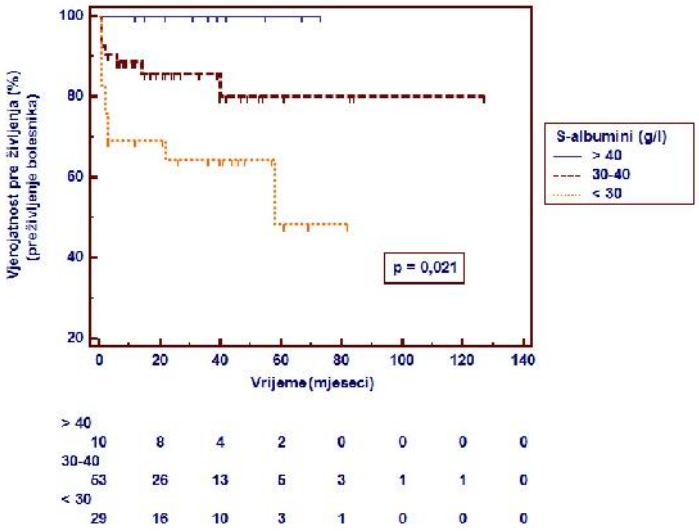
Slika 45. Krivulje preživljenja bolesnika (bez ishoda D) prema vrijednostima BVASa. Okomite crtice na krivulji označavaju bolesnike cenzurirane za navedeni ishod. Ispod krivulje naveden je broj bolesnika izloženih riziku navedenog ishoda.

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



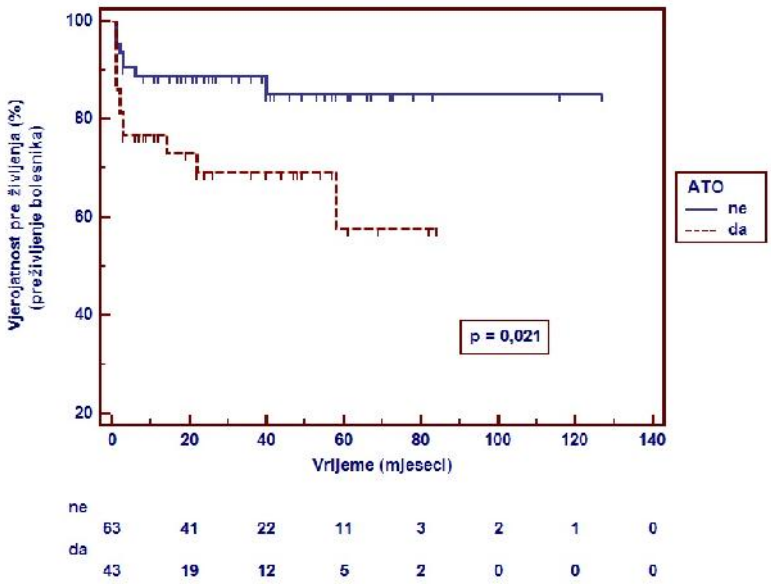
Slika 46. Krivulje preživljenja bolesnika (bez ishoda D) prema vrijednostima serumskih albumina. Okomite crtice na krivulji označavaju bolesnike cenzurirane za navedeni ishod. Ispod krivulje naveden je broj bolesnika izloženih riziku navedenog ishoda.

Na slici 46. prikazane su krivulje preživljenja bolesnika (bez ishoda D) prema vrijednostima serumskih albumina. Bolesnici s albuminima <30 g/l imali su značajno lošije preživljenje bez ovog ishoda (p=0,007).



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

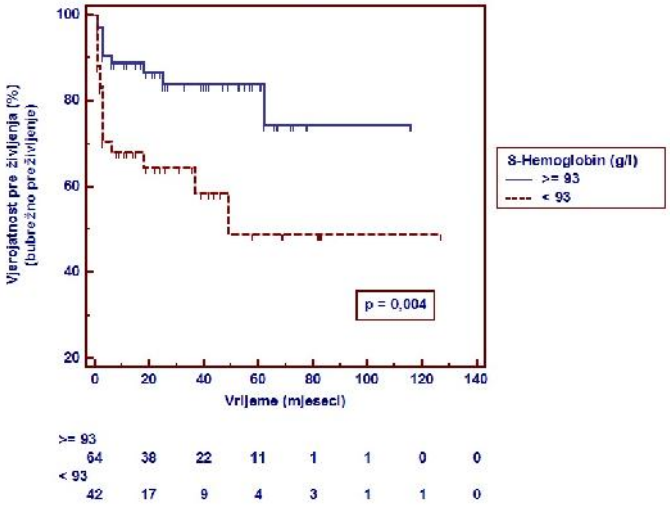
Na slici 47. prikazane su krivulje preživljenja bolesnika (bez ishoda D) prema vrijendostima serumskih albumina podijeljenih u kategorije. Bolesnici sa albuminima <30 g/l imali su značajno lošije preživljenje i od onih sa albuminima 30-40 g/l i od onih s albuminima >40 g/l (p=0,021).



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

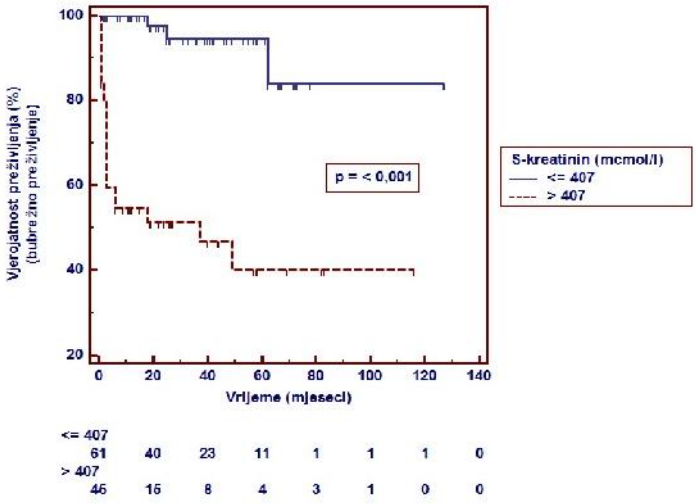
Na slici 48. prikazane su krivulje preživljenja bolesnika (bez ishoda D) prema potojanju ATO. Bolesnici s ATO u bioptatu bubrega imali su značajno lošije preživljenje u odnosu na one bez ATO (p=0,021).

III) Preživljenje bolesnika bez ishoda ESRD



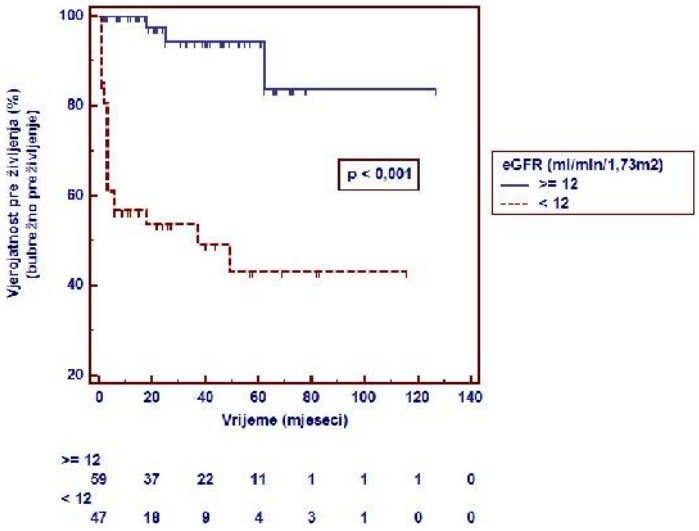
Slika 49. Krivulje bubrežnog preživljenja (bez ishoda ESRD) prema vrijednostima hemoglobina. Okomite crtice na krivulji označavaju bolesnike cenzurirane za navedeni ishod. Ispod krivulje naveden je broj bolesnika izloženih riziku navedenog ishoda.

Na slici 49. prikazane su krivulje bubrežnog preživljenja (bez ishoda ESRD) prema vrijednostima hemoglobina. Bolesnici s hemoglobinom < 93g/l imali su značajno lošije preživljenje za ovaj ishod (p=0,004).



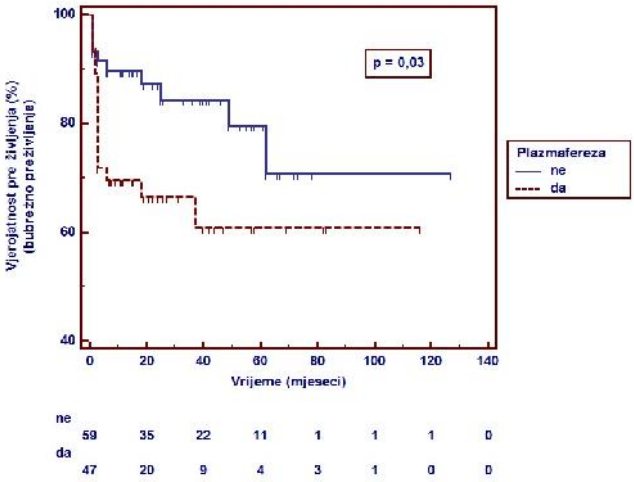
Slika 50. Krivulje bubrežnog preživljenja (bez ishoda ESRD) prema vrijednostima serumskog kreatinina. Okomite crtice na krivulji označavaju bolesnike cenzurirane za navedeni ishod. Ispod krivulje naveden je broj bolesnika izloženih riziku navedenog ishoda.

Na slici 50. prikazane su krivulje bubrežnog preživljenja (bez ishoda ESRD) prema vrijednostima serumskog kreatinina. Očekivano bolesnici s kreatininom > 407umol/l imali su značajno lošije preživljenje za ovaj ishod. (p<0,001).



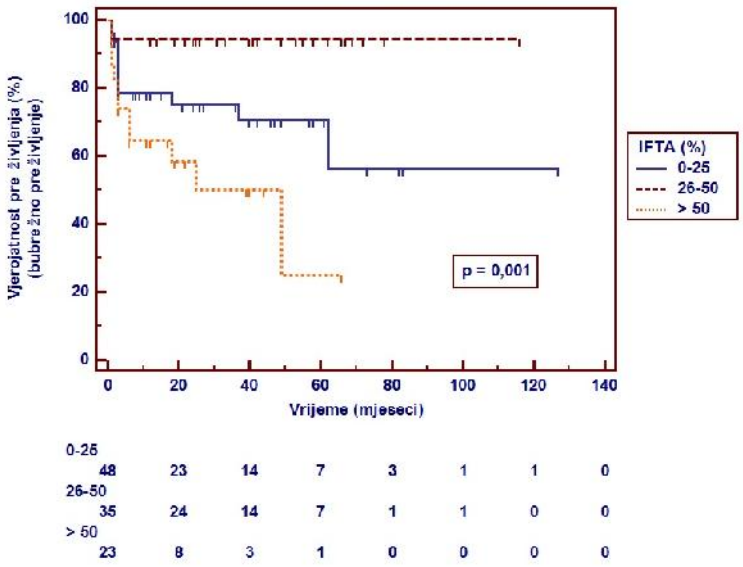
Slika 51. Krivulje bubrežnog preživljenja (bez ishoda ESRD) prema vrijednostima eGFR. Okomite crtice na krivulji označavaju bolesnike cenzurirane za navedeni ishod. Ispod krivulje naveden je broj bolesnika izloženih riziku navedenog ishoda.

Na slici 51. prikazane su krivulje bubrežnog (bez ishoda ESRD) prema vrijednosti eGFR. U skladu sa krivuljom bubrežnog preživljenja prema vrijednosti kreatinina, očekivano, bolesnici s eGFR < 12ml/min/1,73m^2 imali su značajno lošije preživljenje za ovaj ishod (p<0,001).



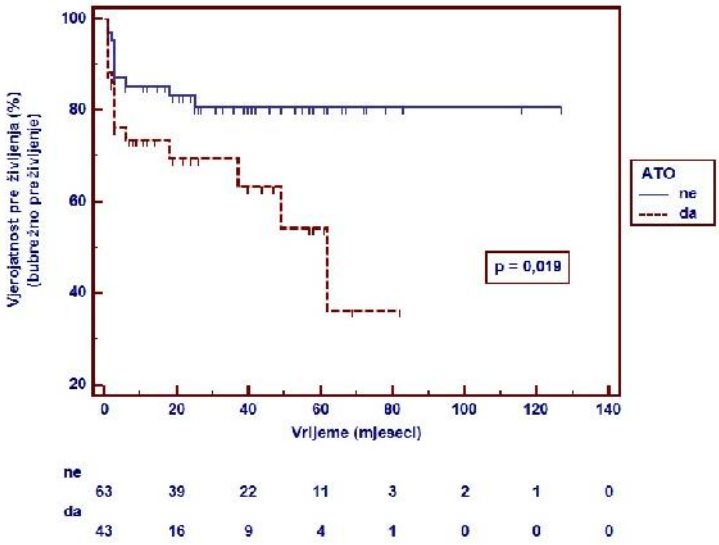
Slika 52. Krivulje bubrežnog preživljenja (bez ishoda ESRD) prema potrebi za liječenjem plazmaferezom. Okomite crtice na krivulji označavaju bolesnike cenzurirane za navedeni ishod. Ispod krivulje naveden je broj bolesnika izloženih riziku navedenog ishoda.

Na slici 52. prikazane su krivulje bubrežnog (bez ishoda ESRD) prema potrebi za liječenjem plazmaferezom. Bolesnici liječeni plazmaferezom imali su značajno lošije preživljenje za ovaj ishod u odnosu na one koji nisu zahtijevali liječenje terapijskim izmjenama plazme (p=0,03).



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

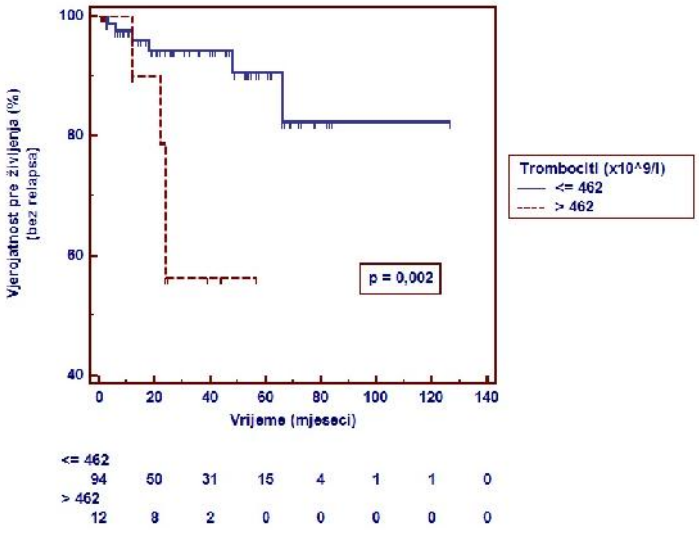
Na slici 53. prikazane su krivulje bubrežnog preživljenja (bez ishoda ESRD) prema postotoku IFTAe. Bolesnici s IFTAom većom od 50% imali su značajno lošije preživljenje u odnosu na one s IFTAom 25-50% i manje od 25% za ovaj ishod (p=0,001).



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

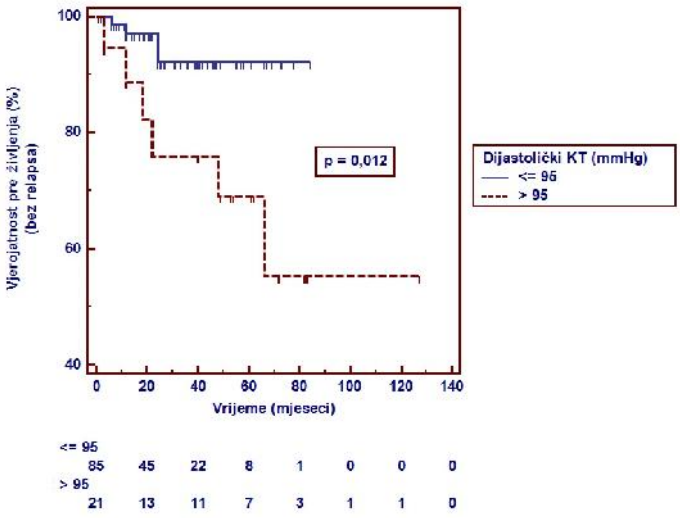
Na slici 54. prikazane su krivulje bubrežnog preživljenja (bez ishoda ESRD) prema postojanju ATO. Bolesnici s ATO u bioptatu bubrega imali su značajno lošije preživljenje za ovaj ishod (p=0,019).

IV) Preživljenje bolesnika bez ishoda relaps



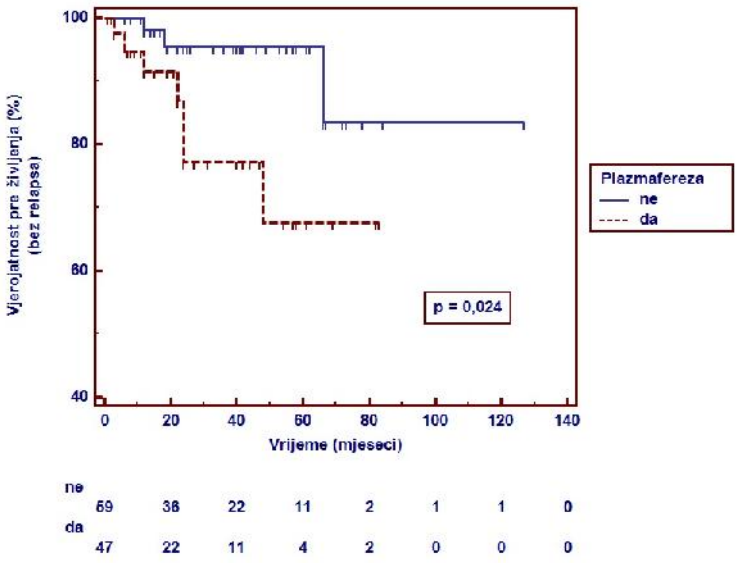
Slika 55. Krivulje preživljenja bez relapsa (bez ishoda relaps) prema broju trombocita. Okomite crtice na krivulji označavaju bolesnike cenzurirane za navedeni ishod. Ispod krivulje naveden je broj bolesnika izloženih riziku navedenog ishoda.

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



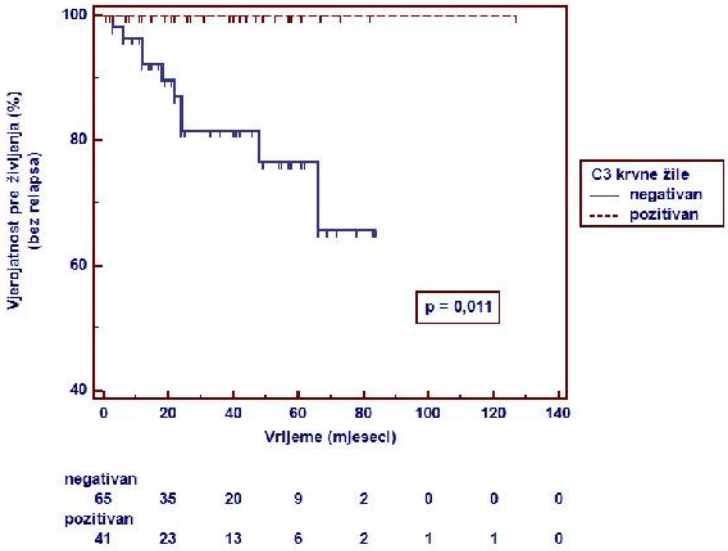
Slika 56. Krivulje preživljenja bez relapsa (bez ishoda relaps) prema vrijednostima dijastoličkog krvnog tlaka. Okomite crtice na krivulji označavaju bolesnike cenzurirane za navedeni ishod. Ispod krivulje naveden je broj bolesnika izloženih riziku navedenog ishoda.

Na slici 56. prikazane su krivulje preživljenja bez relapsa (bez ishoda relaps) prema vrijendostima dijastoličkog krvnog tlaka. Bolesnici s dijastoličkim krvnim tlakom > 95mmHg imali su značajno lošije preživljenje bez ovog ishoda (p=0,012).



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

Na slici 57. prikazane su krivulje preživljenja bez relapsa (bez ishoda relaps) prema potrebi za liječenjem plazmaferezom. Bolesnici liječeni plazmaferezom imali su značajno lošije preživljenje bez ovog ishoda (p=0,024).



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

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

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

a) Cox regresijska analiza za ishod ESRDD

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

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

Prediktor		Univarijatna analiza		Multivarijabilna analiza	
		HR (95% CI)	p	HR (95% CI)	p
Dob (po godini)		1,028 (1,001-1,056)	0,044		
Spol (muški prema ženskome)		1,010 (0,522-1,952)	0,977		
Serumski kreatinin (po 1 µmol/l)		1,001 (1,000-1,002)	0,005		
CRP (po 1 mg/l)		1,006 (1,001-1,011)	0,016		
Hemoglobin (po 1g/l)		0,969 (0,949-0,990)	0,004	0,969 (0,943-0,996)	0,022
Leukociti (po $1x10^9$/l)		1,071 (1,015-1,130)	0,012	1,070 (1,004-1,140)	0,038
albumin u serumu (po 1g/l)		0,932 (0,874-0,994)	0,031		
plazmafereza (+ prema -)		1,853 (0,956-3,592)	0,068		
akutna hemodijaliza (+ prema -)		3,613 (1,844-7,079)	<0,001		
% normalnih glomerula		0,979 (0,962-0,996)	0,017		
C3 žile (- prema +)		2,239 (1,020-4,913)	0,045	2,885 (1,206-6,903)	0,017
stupanj IFTE	0	ref.		ref.	
	1	0,524 (0,215-1,277)	0,155	0,914 (0,356-2,343)	0,851
	2	1,949 (0,933-4,068)	0,076	2,964 (1,223-7,182)	0,016
ATO (+ prema -)		2,522 (1,295-4,911)	0,070		

b) Cox regresijska analiza za ishod D

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

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

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

c) Cox regresijska analiza za ishod ESRD

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

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

Prediktor		Univarijatna analiza		Multivarijabilna analiza	
		HR (95% CI)	p	HR (95% CI)	p
Dob (po godini)		1,014 (0,986-1,042)	0,330		
Spol (muški prema ženskome)		1,437 (0,663-3,112)	0,358		
Serumski kreatinin (po 1 µmol/l)		1,002 (1,001-1,003)	0,002		
CRP (po 1 mg/l)		1,005 (0,999-1,011)	0,077		
Hemoglobin (po 1g/l)		0,970 (0,946-0,995)	0,017		
Plazmafereza (+ prema -)		2,309 (1,042-5,114)	0,039		
akutna hemodijaliza (+ prema -)		5,064 (2,197-11,677)	<0,001	4,674 (1,996-10,946)	<0,001
% normalnih glomerula		0,980 (0,961-1,000)	0,053		
stupanj IFTE	0	ref.		ref.	
	1	0,187 (0,042-0,831)	0,028	0,260 (0,058-1,175)	0,080
	2	2,009 (0,896-4,502)	0,090	2,652 (1,157-6,081)	0,021
ATO (+ prema -)		2,421 (1,107-5,295)	0,027		

d) Cox regresijska analiza za ishod relaps

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

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

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

6. RASPRAVA

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

Klinički je najveći broj bolesnika imao MPA (61,1%) što je dijelom očekivano s obzirom na distribuciju kliničkih fenotipova vaskulitisa vezanih uz ANCA protutijela (AAV) (9) iako su rezultati epidemioloških karakteristika bolesnika iz DCVAS studije (94) ukazali na gotovo podjednaku incidenciju MPA i GPA u južnoj Europi i u bjelačkoj populaciji Sjeverne Amerike. U usporedbi s ovim istraživanjem sličnu dominantnu prevalenciju MPA imale su primjerice Španjolska kohorta Marca i suradnika (84) iz Barcelone, a jednako iznenađujuće bila je i dominacija MPA u kohortama iz Finske (95) ili pak Ujedinjenog Kraljevstva Velike Britanije (49) i USA (74), dok je GPA bio dominantan u kohorti europskog dijela Turske (92), Češke (90) i sjeverozapadne Francuske (93).

Median BVAS-a iznosio je 17 što je bilo slično ostalim studijama (83,85,93,95).

Zanimljiv parameter je vrijeme od početka simptoma AAV do postavljanja dijagnoze. U ovoj studiji prosječno vrijeme do dijagnoze iznosilo je 3 mjeseca (interkvartilni raspon 2 do 6 mjeseci), što bi se moglo interpretirati kao pozitivan pokazatelj češćeg pravovremenog postavljanja sumnje na sistemne vaskulitise u pojedinih bolesnika. Slične je rezultate pokazala Stangou (84) i Corodova Sanchez (91), dok je Solans Laque (83) u svojem istraživanju prikazala razliku u vremenima u rasponu od 3 do

čak 12 mjeseci ovisno dijelom i o vodećoj simptomatologiji, a zanimljivo je da se u velikom broju studija ovaj parameter ne navodi (74,84,85,86,90,93,95). To ukazuje da je vrijeme od početka simptoma do postavljanja dijagnoze bitan parameter koji, što je kraći, ukazuje na veću svijest o AAV, a ujedno omogućava pravovremenu dijagnostičku obradu i početak liječenja. S druge strane što je to vrijeme duže, to je veća mogućnost nepovratnog oštećenja organa upalnim procesom (9).

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

U sličnim studijama, primjerice onoj Marca i suradnika iz Barcelone (84) i Andreianu iz Rumunjske (85) serološki je dominirao MPO, ali uzevši u obzir geografsku distribuciju iznenađujuće je veći broj bolesnika sa PR3-ANCA u kohortama iz Grčke (88) i juga Španjolske (83). Također, u suprotnosti s dosadašnjim poimanjem distribucije pojedinih seroloških fenotipova, u studijama iz Finske (95), Ujedinjenog Kraljevstva Velike Britanije (49) i Sjedinjenih Američkih Država (74) bilo je više MPO+ ANCA bolesnika.

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

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

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

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

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

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

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

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

dijelom temelje na rezultatima MEPEX studije (36) koja je, međutim uključivala bolesnike s početno lošijom bubrežnom funkcijom. Rad de Luna i suradnika iz Francuske skupine za vaskulitise (37) pokazao je međutim korist liječenja plazamferezoma i za znatno niže vrijednosti SCr, čemu je i autor ovog rada sklon. Postotak bolesnika liječenih dijaliznim metodama u sličnim studijama Rihove i suradnika (32,8%), Stangou i suradnika (36%) ili Marca i suradnika (29%) bio je sukladan podacima u ovom radu. (84,88,90) Broj bolesnika liječenih dijaliznim metodama bio je značajno veći u radovima Harisa i suradnika (53%) i Sanchez Cordova i suradnika (48%) (91,113).

Među kliničkim fenotipovima uključenim u analizu, nađene su razlike u pojedinim kliničkim varijablama kako je detaljno prikazano u tablici 8. Postojala je tendencija za razliku u dobi, pri čemu se bolesnici sa RLV bili mlađi od onih sa MPA i GPA (p=0,058). Iako nije bilo statističke razlike u spolu ukupno gledajući bolesnici s GPA i RLV su češće bile žene po čemu se naša kohorta razlikuje od drugih, primjerice Marca i suradnika, Deshayesa i suradnika, Rhee i suradnika, Salmele i suradnika i Rihove i suradnika (74,84,93,95). Rezultati ovog istraživanja slični su onima Sanchez Cordove i suradnika, Andreiana i suradnika te Wester i suradnika (85,89,91). Zahvaćenost pojedinih organskih sustava (kako je prikazano u tablici 8) u skladu je s osnovnim kliničkim karakteristikama pojedinih oblika vaskulitisa (9). MPA i GPA su se dominantno prezentirali slikom RPGN-a te su imali prosječno više vrijednosti SCr u odnosu na RLV. RLV se prezentirao slikom RPGN-a, ali i NS. Bolesnici s RLV su imali prosječno niže vrijednosti SCr, što je u nesrazmjeru sa ranijim studijama u kojima su bolesnici sa RLV imali lošiju bubrežnu funkciju (49,69,90) dok je Weidner sa suradnicima, pak, opisao u svom radu RLV kao vaskulitis benignog tijeka i dobrog ishoda (60). Težina bolesti, izražena zbrojem

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

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

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

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

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

Skupina bolesnika liječena hemodijalizom bila je mlađa, iako je značajnost granična (p=0,055) što je vjerojatno odraz toga da su teži oblici bubrežne bolesti bili prisutni u mlađih bolesnika. Dijalizirani bolesnici imali su značajno češće i zahvaćanje donjeg dišnog sustava, ali i kraće vrijeme do dijagnoze što je vjerojatno posljedica ranijeg kliničkog manifestiranja bolesti u ovoj skupini prvenstveno zbog znakova bubrežnog oštećenja (9).

Dijalizirani bolesnici su češće bili MPO-ANCA pozitivni, dok su naspram toga nedijalizirani bolesnici češće imali pozitvan nalaz PR3-ANCA. Podaci u sličnim studijama su varijablini (83-96).

U nefrološkim parametrima, dijalizirani bolesnici su se očekivano u većini slučajeva klinički prezentirali brzoprogresivnim nefritičkim sindromom, s posljedično značajno

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

Prema patohistološkim karakteristikama dijalizirani bolesnici su donekle očekivano imali značajno manji postotka normalnih glomerula, što je u skladu s rezultatima sličnih istraživanja (84,85,91), odnosno značajno veći postotak celularnih i fibrocelularih glomerula kao odraz aktivnosti i težine bubrežnog oštećenja. Zanimljivo je da nije bilo značajne razlike između dijaliziranih i nedijaliziranih bolesnika u postotku IFTAe ukupno i po stupnjevima. Također je zanimljivo da su dijalizirani bolesnici imali značajno izraženije akutno tubularno oštećenje, što je parametar koji se zasad ne koristi u klasifikaciji ili kao prognostički čimbenik, iako se u nekim radovima (70) upravo taj segment razmatrao. Važnost ATO-a i IFTA-e naveden je i u radu Berti-ja i suradnika (116), kao i Kronbichlera i suradnika (117), što je pokrenulo raspravu o eventualnom pridruživanju svojevrsnog indeksa kroniciteta klasifikaciji po Berden.

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

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

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

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

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

Za ishod ESRDD u ukupnom praćenju nije bilo značajnosti za pojedine kliničke fenotipove, iako je u prvoj godini i u prvih pet godina za ovaj ishod razvidna tendencija boljeg preživljenje bolesnika s GPA u odnosu na one s MPA i RLV. Također, nije bilo značajne razlike za ovaj ishod u serološkim fenotipovima ili patohistološkim razredima.

U ovoj studiji su značajni prediktorni čimbenici u univarijantnoj analizi bili dob, SCr, CRP, hemoglobin, broj leukocita u serumu, albumin u serumu, potreba za akutnom hemodijalizom, postotak normalnih glomerula u bioptatu bubrega, pozitivno bojanje C3 u krvnim žilama bioptata bubrega, IFTA>50%.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Za ishod ESRD-a u univarijantnoj analizi značajni negativni prediktori bili su SCr, hemoglobin, liječenje plazmaferezom, potreba za liječenjem akutnom hemodijalizom u trenutku postavljanja dijagnoze, postotak IFTAe i akutno tubularno oštećenje.

U multivarijantnoj analizi značajni negativni prediktori ostali su potreba za liječenjem akutnom hemodijalizom i IFTA >50%. Liječenje akutnom hemodijalizom u trenutku dijagnoze bio je značajan prediktor za ESRD i u drugim sličnim studijama (84,85,91) dok se u drugim studijama više navodi ili parameter serumskog kreatinina u trenutku dijagnoze (49,74,89) ili pak eGFR (86,95) koja se izračunava iz vrijednosti serumskog kreatinina, no niti u tim studijama prijelomne vrijednosti za razinu serumskog kreatinina ili eGFR nisu ujednačene. IFTA-u kao prognostički čimbenik za ishod ESRD-a dokazali su u svojim studijama i Quintana i suradnici na uzorku od 136 bolesnika (86), Stangou i suradnici (88) kao i drugi autori (57,58,63,68-70), no potrebno je naglasiti kako se i u nekim validacijskim studijama Berdenine patohistološke klasifikacije IFTA pokazala kao značajan prognostički čimbenik kao npr. u studiji Tanna i suradnika (106) na uzorku od 104 pacijenta te Forda i suradnika na uzorku od 120 bolesnika (130).

Za ishod postizanja relapsa nije bilo značajne razlike u odnosu na kliničke i serološke fenotipove kao i u odnosu na patohistološke razrede, što je u skladu s rezultatima sličnih studija (49,74,87,89). U nekim studijama nađena je veća stopa relapsa u bolesnika s PR3-ANCA (29,33,83,84,91) ili pak samo za klinički fenotip GPA (93,95) neovisno o tome radi li se o PR3-pozitivnom ili MPO-pozitivnom GPA.

U univarijantnoj analizi značajni negativni čimbenici za ishod relapse bili su dob, muški spol, serumski kreatinin, CRP, broj trombocita, dijastolički krvni tlak, postotak normalnih glomerula u bioptatu bubrega, potreba za liječenjem akutnom hemodijalizom u trenutku postavljanja dijagnoze te liječenje plazmaferezom.

U multivarijantnoj analizi kao značajni negativni čimbenici za ishod relapsa bili su dob, serumski kreatinin, dijastolički kvni tlak te potreba za liječenje akutnom dijalizom u trenutku postavljanja dijagnoze.

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

Dob je kao prediktivni čimbenik relapsa u skladu s recentnim istraživanjima Desselignia i suradnika (28) te Kolndingsnes i suradnika (132). Serumski kreatinin je u dijelu studija češće prikazan kao pozitivan prediktivni čimbenik relapsa (133,134), no u radu Desellingnia i suradnika (28) se kao negativan prediktivni čimbenik navodi eGFR <30 ml/min/1,73m^2 što je, ako se uzme u obzir da se eGFR računa iz koncentracije SCr, u skladu s rezultatima ovog istraživanja. Dijastolički arterijski tlak je u ovoj studiji značajan prediktor relapse što može biti samo statistička slučajnost, Može se, međutim, iznijeti argument kako je dijastolički tlak odraz ošećenja bubrega i kardiovaskularnog sustava, a što je značajan prediktor relapsa u više studija (9,28,132).

Potebno je istaknuti i nekoliko parametara koji su bili značajni prediktori za više ishoda u univarijantnoj analizi, a koji nisu zadržali značajnost u multivarijantnoj analizi, ali su bitni s obzirom na rezultate sličnih istraživanja.

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

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

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

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

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

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

7. ZAKLJUČCI

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

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

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

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

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

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

prepoznavanje i ranije postavljanje kliničke sumnje na razvoj AAV, a ujedno omogućava pravovremenu dijagnostičku obradu i početak liječenja.

U ovom istraživanju izdvojena je i specifična skupina ANCA - negativnih bolesnika. Prednost podataka u ovom radu proizlazi iz kvalitetnog dijagnosticiranja ANCA - negativnih AAV bolesnika s bubrežnim zahvaćanjem pri čemu najveću važnost, vjerojatno, ima podatak da se svaki bioptat bubrega analizira i elektronskom mikroskopijom, a što nije slučaj u većini europskih zemalja. Valja promisliti o eventualnom izdvajanju ove skupine bolesnika kao zasebnog kliničkog entiteta.

Analizirano je ukupno preživljenje bolesnika, preživljenje bez postizanja terminalne faze kronične bubrežne bolesti i preživljenje bez relapsa. Jednogodišnje ukupno preživljenje i preživljenje bez postizanja ESRD je slično kao u ostalim europskim istraživanjima, no petogodišnje preživljenje je značajno bolje u odnosu na brojne istraživane skupine u Europi, a posebno se ističe visok postotak preživljenja bez relapsa, kako jednogodišnje tako i petogodišnje. U usporedbi sa većinom europskih skupina, bolesnici u ovom istraživanju imali su značajno manju stopu relapsa.

Ovo je istraživanje među rijetkima ili među prvima dokazalo da koncentracija hemoglobina nije samo dio kliničke slike AAV i da je neovisno o bubrežnom oštećenju nezavisni prediktivni čimbenik za kliničke ishode u bolesnika s AAV.

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

rezultati ukazuju na potrebu modificiranja histopatološke klasifikacije uvažavajući pokazatelje kroničnog oštećenja bubrežnog tkiva.

Treba istaknuti i značajno snižene vrijednosti serumskih albumina kao negativni prediktivni čimbenik za kombinirani ishod ESRDD i smrtni ishod. Ovaj rezultat važan je i zbog malog broja studija koje su analizirale učinak vrijednosti serumskih albumina na kliničke ishode. Ovaj parametara će se morati dodatno istraživati kako bi se ovaj nalaz dodatno potvrdio.

Dijagnosticiranje i liječenje bolesnika s ANCA – vaskulitisima s bubrežnim zahvaćanjem zahtijevno je i izazovno i valja ga učiniti u što kraćem vremenu kako bi se izbjegao značajni mortalitet i morbiditet bolesnika. Rezultatima ovog istraživanja potvrdili smo hipotezu, ali i pokazali važnost sveobuhvatnog i detaljnog kliničkog multidisciplinarnog pristupa bolesnicima, detaljne laboratorijske obrade te korelacije kliničkih i laboratorijskih parametara s patohistološkim nalazima.

8. SAŽETAK

Ključne riječi: ANCA, vaskulitis, ishod

Uvod: ANCA - vaskulitisi s bubrežnim zahvaćanjem heterogena su skupina bolesti. Određeni klinički, laboratorijski i patohistološki parametri u bolesnika s ANCA - vaskulitisima određuju težinu i prognozu tijeka i ishoda bolesti.

Ispitanici i metode: U istraživanje su uključeni bolesnici (n=108) kojima je u periodu od siječnja 2003 godine do prosinca 2016. godine biopsijom bubrega postavljena dijagnoza pauci-imunog glomerulonefritisa. Svi bolesnici zadovoljavali su klasifikacijske kriterije za ANCA - vaskulitis konzensus konferencije iz Chapell Hill-a. Praćenje bolesnika trajalo je smrtnog ishoda, gubitka u praćenju ili do prosinca 2018 godine uz minimalno vrijeme praćenja od godinu dana. Prikupljeni su klinički, laboratorijski i patohistološki parametri na temelju kojih su bolesnici podijeljeni u kliničke, serološke i patohistološke fenotipove. Određivani su prediktivni čimbenici za ishode: kombinirana smrtnost bolesnika ili progresija u terminalnu fazu kronične bubrežne bolesti (ESRDD), potom smrtnost bolesnika, progresija u terminalnu fazu kronične bubrežne bolesti (ESRD) i čimbenici relapse.

Rezultati: Coxovom regresijskom analizom za ishod ESRDD u multivarijantnoj analizi kao nezavisni nepovoljni prediktori ovog ishoda nađeni su smanjena koncentracija hemoglobina, broj leukocita, pozitivan C3 u krvnim žilama bioptata bubrega te IFTA>50%. Za smrtni ishod u multivarijantnoj analizi značajnima su se pokazali dob, vrijednosti hemoglobina te BVAS bodovni zbroj. U multivarijantnoj analizi značajni negativni prediktori ostali su potreba za liječenjem akutnom hemodijalizom i IFTA >50%. U multivarijantnoj analizi kao značajni negativni čimbenici za ishod relapsa bili su dob, serumski kreatinin, dijastolički kvni tlak te potreba za liječenje akutnom dijalizom u trenutku postavljanja dijagnoze. Zanimljivo je da je ATO u univarijantnoj analizi pokazao značajnost ili jaku tendenciju značajnosti kao negativni prediktivni čimbnik za sve ishode osim relapsa bolesti.

Zaključak: Rezultatima ovog istraživanja potvrđena je hipoteza, ali i pokazana važnost sveobuhvatnog i detaljnog kliničkog multidisciplinarnog pristupa

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

9. SUMMARY

Prognostic factors in antineutrophyllic cytoplasmatic antibodies associated vasculitis with kidney involvement

Matija Crnogorac, 2020.

Key words: ANCA, vasculitis, outcomes

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

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

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

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

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

10. POPIS LITERATURE

1. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, Basu N, Cid MC, Ferrario F, i sur. 2012 revised international chapel hill consensus conference nomenclature of vasculitides. Arthritis & Rheumatism. 2013;65(1):1-1.

2. Klinger H. Grenzformen der periarteritis nodosa. Frankfurt Z Path. 1931;29:455-80.

3. Wegener F. Uber eine eigenartige rhinogene Guranulomatose mit besonderer beteilgung des Arteriensystems under der Nieren. Beitr Pathol Anat. 1939;102:36-68.

4. Zeek PM, Smith CC, Weeter JC. Studies on periarteritis nodosa: III. The differentiation between the vascular lesions of periarteritis nodosa and of hypersensitivity. The American journal of pathology. 1948;24(4):889.

5. Churg J, Strauss L. Allergic granulomatosis, allergic angiitis, and periarteritis nodosa. The American journal of pathology. 1951;27(2):277.

6. Fraser JRE, Cunningham AL, Muller HK, Sinclair RA, Standish HG. Glomerulonephritis in the acute phase of Ross River virus disease (epidemic polyarthritis). Clin Nephrol 1988;29:149-52

7. Falk RJ, Terrell RS, Charles LA, Jennette JC. Anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies induce neutrophils to degranulate and produce oxygen radicals in vitro. Proceedings of the National Academy of Sciences. 1990;87(11):4115-9.

8. Xiao H, Heeringa P, Hu P, Liu Z, Zhao M, Aratani Y, i sur. Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies specific for myeloperoxidase cause glomerulonephritis and vasculitis in mice. J Clin Invest 2002; 110: 955-63.

9. Johnson, Feehally, Floege, Comprehensive clinical nephrology, 5th edition, Elsevier Saunders

10. Van Rossum AP, Huitema MG, Stegeman CA, , Bijl M, de Leeuw K, Van Leeuwen MA, i sur. Standardised assessment of membrane proteinase 3

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

11. Jennette JC, Nachman PH. ANCA glomerulonephritis and vasculitis. Clinical Journal of the American Society of Nephrology. 2017;12(10):1680-91.

12. Xiao, H., Schreiber, A., Heeringa, P., Falk, RJ, Jennette JC. Alternative complement pathway in the pathogenesis of disease mediated by anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies. Am J Pathol. 2007;170:52–64

13. Jayne DR, Bruchfeld AN, Harper L, Schaier M, Venning MC, Hamilton P, i sur. Randomized trial of C5a receptor inhibitor avacopan in ANCA-associated vasculitis. J Am Soc Nephrol 2017;28(9):2756-67.

14. Couser WG, Johnson RJ. What is myeloperoxidase doing in ANCA-associated glomerulonephritis? Kidney Int. 2015;8:938–40

15. Roth AJ, Ooi JD, Hess JJ, van Timmeren MM, Berg EA, Poulton CE, i sur. Epitope specificity determines pathogenicity and detectability in ANCA-associated vasculitis. J Clin Invest. 2013;23:1773–83

16. Little MA, Al-Ani B, Ren S, Al-Nuaimi H, Leite Jr M, Alperset CE, i sur. Anti-Proteinase 3 Anti-Neutrophil Cytoplasm Autoantibodies Recapitulate Systemic Vasculitis in Mice with a Humanized Immune System. PLoS One 2012;7:1–11

17. Watts RA et al. Classification, epidemiology and clinical subgrouping of antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA) -associated vasculitis. Nephrol Dial Transpl 2015;30:i14–i22

18. Watts RA, Mooney J, Skinner J, Scott DGI, Macgregor AJ. The contrasting epidemiology of granulomatosis with polyangiitis (Wegener's) and microscopic polyangiitis. Rheumatology (Oxford) 2012;51:926–31.

19. Ntatsaki E, Watts RA, Scott DGI. Epidemiology of ANCA-associated vasculitis. Rheum Dis Clin North Am 2010;36:447–61.

20. Papiha SS, Murty GE, Ad'Hia A, Mains BT, Venning M. Association of Wegener's granulomatosis with HLA antigens and other genetic markers. Ann Rheum Dis 1992;51:246–8.

21. Lyons PA, Rayner TF, Trivedi S, Holle JU, Watts RA, Jayne DR, i sur. Genetically distinct subsets within ANCA-associated vasculitis. N Engl J Med 2012;367(3):214-23.

22. Xie G, Roshandel D, Sherva R, Monach PA, Lu EY, Kung T, i sur. Association of granulomatosis with polyangiitis (Wegener's) with HLA–DPB1* 04 and SEMA6A gene variants: evidence from genome-wide analysis. Arthritis Rheum 2013;65(9):2457-68.

23. Gomez-Puerta JA, Gedmintas L, Costenbader KH. The association between silica exposure and development of ANCA-associated vasculitis: Systematic review and meta-analysis. Autoimmun Rev 2013;12:1129–35.

24. Willeke P et al. Farm Exposure as a Differential Risk Factor in ANCA-Associated Vasculitis. PLoS One 2015;10:e0137196

25. Berden AE, Ferrario F, Hagen EC, Jayne DR, Jennette JC, Joh K, i sur. Histopathologic classification of ANCA-associated glomerulonephritis. J Am Soc Nephrol 2010;21(10):1628-36.

26. Kemna MJ, Damoiseaux J, Austen J, Winkens B, Peters J, van Paassen P, Tervaert JW. ANCA as a predictor of relapse: useful in patients with renal involvement but not in patients with nonrenal disease. J Am Soc Nephrol 2015;26(3):537-42.

27. Walsh M, Flossmann O, Berden A, Westman K, Höglund P, Stegeman C, i sur. Risk factors for relapse of antineutrophil cytoplasmic antibody–associated vasculitis. Arthritis Rheum 2012;64(2):542-8.

28. Pierrot-Deseilligny Despujol C, Pouchot J, Pagnoux C, Coste J, Guillevin L. Predictors at diagnosis of a first Wegener's granulomatosis relapse after obtaining complete remission. Rheumatology 2010;49:2181–90.

29. Pagnoux C, Hogan SL, Chin H, Jennette JC, Falk RJ, Guillevin L, Nachman PH. Predictors of treatment resistance and relapse in antineutrophil cytoplasmic antibody–associated small-vessel vasculitis: comparison of two independent cohorts. Arthritis Rheum 2008;58(9):2908-18.

30. Jayne DR, Gaskin G, Pusey CD, Lockwood CM. ANCA and predicting relapse in systemic vasculitis. QJM: An Int J Med 1995;88(2):127-33.

31. Kyndt X, Reumaux D, Bridoux F, Tribout B, Bataille P, Hachulla E, i sur. Serial measurements of antineutrophil cytoplasmic autoantibodies in patients with systemic vasculitis. Am J Med 1999;106(5):527-33.

32. Russell KA, Fass DN, Specks U. Antineutrophil cytoplasmic antibodies reacting with the pro form of proteinase 3 and disease activity in patients with Wegener's granulomatosis and microscopic polyangiitis. Arthritis Rheum 2001;44(2):463-8.

33. Boomsma MM, Stegeman CA, Van Der Leij MJ, Oost W, Hermans J, Kallenberg CG, i sur. Prediction of relapses in Wegener's granulomatosis by measurement of antineutrophil cytoplasmic antibody levels: a prospective study. Arthritis Rheum 2000;43(9):2025-33.

34. Mukhtyar C, Lee R, Brown D, Carruthers D, Dasgupta B, Dubey S, i sur. Modification and validation of the Birmingham Vasculitis Activity Score (version 3). Ann Rheum Dis 2009;68(12):1827-32.

35. de Groot K, Harper L, Jayne DR, Suarez LF, Gregorini G, Gross WL, i sur. Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in antineutrophil cytoplasmic antibody—associated vasculitis: a randomized trial. Ann Int Med 2009;150(10):670-80.

36. Jayne DR, Gaskin G, Rasmussen N, Abramowicz D, Ferrario F, Guillevin L, i sur. Randomized trial of plasma exchange or high-dosage methylprednisolone as adjunctive therapy for severe renal vasculitis. J Am Soc Nephrol 2007;18(7):2180-8.

37. de Luna G, Chauveau D, Aniort J, Carron PL, Gobert P, Karras A, i sur. Plasma exchanges for the treatment of severe systemic necrotizing vasculitides in clinical daily practice: Data from the French Vasculitis Study Group. J Autoimmun 2015;65:49-55.

38. Walsh M, Merkel PA, Jayne D. The Effects of Plasma Exchange and Reduced-Dose Glucocorticoids during Remission-Induction for Treatment of Severe ANCA-Associated Vasculitis [abstract]. Arthritis Rheumatol. 2018; 70 (suppl 10).

39. Stone JH, Merkel PA, Spiera R, Seo P, Langford CA, Hoffman GS, i sur. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. New Engl J Med 2010;363(3):221-32.

40. Jones RB, Cohen Tervaert JW, Hauser T, Luqmani R, Morgan MD, Peh CA, i sur. Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis. New Engl J Med 2010;363(3):211-20.

41. Specks U, Merkel PA, Seo P, Spiera R, Langford CA, Hoffman GS, i sur. Efficacy of remission-induction regimens for ANCA-associated vasculitis. New Engl J Med 2013;369(5):417-27.

42. Guillevin L, Pagnoux C, Karras A, Khouatra C, Aumaître O, Cohen P, i sur. Rituximab versus azathioprine for maintenance in ANCA-associated vasculitis. New Engl J Med 2014;371(19):1771-80.

43. Charles P, Terrier B, Perrodeau É, Cohen P, Faguer S, Huart A, i sur. Comparison of individually tailored versus fixed-schedule rituximab regimen to maintain ANCA-associated vasculitis remission: results of a multicentre, randomised controlled, phase III trial (MAINRITSAN2). Ann Rheum Dis 2018;77(8):1143-9.

44. BREVAS clinical trial NCT01663623

45. ABROGATE clinical trial NCT02108860

46. Yates M, Watts RA, Bajema IM, Cid MC, Crestani B, Hauser T, i sur. EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis. Ann Rheum Dis 2016;75(9):1583-94.

47. Walton EW. Giant-cell granuloma of the respiratory tract (Wegener's granulomatosis). British Medical Journal. 1958;2(5091):265.

48. Little MA, Nightingale P, Verburgh CA, Hauser T, De Groot K, Savage C, i sur. Early mortality in systemic vasculitis: relative contribution of adverse events and active vasculitis. Ann Rheum Dis 2010;69(6):1036-43.

49. Booth AD, Almond MK, Burns A, Ellis P, Gaskin G, Neild GH, i sur. Outcome of ANCA-associated renal vasculitis: a 5-year retrospective study. Am J Kid Dis 2003;41(4):776-84.

50. Bourgarit A, Le Toumelin P, Pagnoux C, Cohen P, Mahr A, Le Guern V, i sur. Deaths occurring during the first year after treatment onset for polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis, and Churg-Strauss syndrome: a retrospective analysis of causes and factors predictive of mortality based on 595 patients. Medicine 2005;84(5):323-30.

51. Mukhtyar C, Flossmann O, Hellmich B, Bacon P, Cid M, Cohen-Tervaert JW, i sur. Outcomes from studies of antineutrophil cytoplasm antibody associated vasculitis: a systematic review by the European League Against Rheumatism systemic vasculitis task force. Ann Rheum Dis 2008;67(7):1004-10.

52. De Groot K, Rasmussen N, Bacon PA, Tervaert JW, Feighery C, Gregorini G, i sur. Randomized trial of cyclophosphamide versus methotrexate for induction of remission in early systemic antineutrophil cytoplasmic antibody–associated vasculitis. Arthritis Rheum 2005;52(8):2461-9.

53. Jayne D, Rasmussen N, Andrassy K, Bacon P. A Randomized Trial of Maintenance Therapy for Vasculitis Associated with Antineutrophil Cytoplasmic Autoantibodies. N Engl J Med 2003;349:36–44.

54. Hiemstra TF, Walsh M, Mahr A, Savage CO, De Groot K, i sur. Mycophenolate mofetil vs azathioprine for remission maintenance in antineutrophil cytoplasmic antibody–associated vasculitis: A randomized controlled trial. JAMA 2010;304:2381-8.

55. Holle JU, Gross WL, Latza U, Nölle B, Ambrosch P, Heller M, i sur. Improved outcome in 445 patients with Wegener's granulomatosis in a German vasculitis center over four decades. Arthritis Rheum 2011;63(1):257-66.

56. Robson J, Doll H, Suppiah R, Flossmann O, Harper L, Höglund P, i sur. Damage in the anca-associated vasculitides: long-term data from the European vasculitis study group (EUVAS) therapeutic trials. Ann Rheum Dis 2015;74(1):177-84.

57. Hoffman GS, Kerr GS, Leavitt RY, Hallahan CW, Lebovics RS, Travis WD, i sur. Wegener granulomatosis: an analysis of 158 patients. Ann Int Med 1992;116(6):488-98.

58. Slot MC, Tervaert JW, Franssen CF, Stegeman CA. Renal survival and prognostic factors in patients with PR3-ANCA associated vasculitis with renal involvement. Kidney Int 2003;63(2):670-7.

59. Lionaki S, Hogan SL, Jennette CE, Hu Y, Hamra JB, Jennette JC, i sur. The clinical course of ANCA small-vessel vasculitis on chronic dialysis. Kidney Int 2009;76:644-51.

60. Weidner S, Geuss S, Hafezi-Rachti S, Wonka A, Rupprecht HD. ANCA-associated vasculitis with renal involvement: an outcome analysis. Nephrol Dial Transplant 2004;19(6):1403-11.

61. Aasarød K, Iversen BM, Hammerstrøm J, Bostad L, Vatten L, Jørstad S. Wegener's granulomatosis: clinical course in 108 patients with renal involvement. Nephrol Dial Transplant 2000;15(5):611-8.

62. Aasarød K, Bostad L, Hammerstrøm J, Jørstad S, Iversen BM. Renal histopathology and clinical course in 94 patients with Wegener's granulomatosis. Nephrol Dial Transplant 2001;16(5):953-60.

63. Hogan SL, Falk RJ, Chin H, Cai J, Jennette CE, Jennette JC, i sur. Predictors of relapse and treatment resistance in antineutrophil cytoplasmic antibody–associated small-vessel vasculitis. Ann Int Med 2005;143(9):621-31.

64. Mekhail TM, Hoffman GS. Longterm outcome of Wegener's granulomatosis in patients with renal disease requiring dialysis. J Rheum 2000;27(5):1237-40.

65. Glassock RJ. Intensive plasma exchange in crescentic glomerulonephritis: help or no help? Am J Kid Dis 1992;20(3):270-5.

66. Cole E, Cattran D, Magil A, Greenwood C, Churchill D, Sutton D, i sur. A prospective randomized trial of plasma exchange as additive therapy in idiopathic crescentic glomerulonephritis. Am J Kid Dis 1992;20(3):261-9.

67. Nachman PH, Hogan SL, Jennette JC, Falk RJ. Treatment response and relapse in antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated microscopic polyangiitis and glomerulonephritis. J Am S Nephrol 1996;7(1):33-9.

68. Hauer HA, Bajema IM, Van Houwelingen HC, Ferrario F, Noël LH, Waldherr R, i sur. Determinants of outcome in ANCA-associated glomerulonephritis: a prospective clinico-histopathological analysis of 96 patients. Kidney Int 2002;62(5):1732-42.

69. Neumann I, Kain R, Regele H, Soleiman A, Kandutsch S, Meisl FT. Histological and clinical predictors of early and late renal outcome in ANCA-associated vasculitis. Nephrol Dial Transplant 2004;20(1):96-104.

70. Berden AE, Jones RB, Erasmus DD, Walsh M, Noël LH, Ferrario F, i sur. Tubular lesions predict renal outcome in antineutrophil cytoplasmic antibody–associated glomerulonephritis after rituximab therapy. J Am Soc Nephrol 2012;23(2):313-21.

71. Chen M, Yu F, Zhao MH. Relapses in patients with antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated vasculitis: likely to begin with the same organ as initial onset. J Rheum 2008;35(3):448-50.

72. Wegener's Granulomatosis Etanercept Trial (WGET) Research Group. Etanercept plus standard therapy for Wegener's granulomatosis. New Engl J Med 2005;352:351-61.

73. Reinhold-Keller E, Fink CO, Herlyn K, Gross WL, de Groot K. High rate of renal relapse in 71 patients with Wegener's granulomatosis under maintenance of remission with low-dose methotrexate. Arthritis Care & Research. 2002;47(3):326-32.

74. Rhee RL, Hogan SL, Poulton CJ, McGregor JA, Richard Landis J, Falk RJ, i sur. Trends in long-term outcomes among patients with antineutrophil cytoplasmic antibody–associated vasculitis with renal disease. Arthritis Rheum 2016;68(7):1711-20.

75. Stegeman CA, Tervaert JW, Sluiter WJ, Manson WL, de Jong PE, Kallenberg CG. Association of chronic nasal carriage of Staphylococcus aureus and higher relapse rates in Wegener granulomatosis. Ann Int Med 1994;120(1):12-7.

76. Stegeman CA, Tervaert JW, de Jong PE, Kallenberg CG. Trimethoprimsulfamethoxazole (co-trimoxazole) for the prevention of relapses of Wegener's granulomatosis. Dutch Co-Trimoxazole Wegener Study Group. N Engl J Med 1996;335:16–20.

77. Diaz-Crespo F, Villacorta J, Acevedo M, Cavero T, Guerrero C, Díaz EG et al. The predictive value of kidney biopsy in renal vasculitis: a multicenter cohort study. Human pathology 2016;52:119-27

78. Stegeman CA. Predictive value of antineutrophil cytoplasmic antibodies in small vessel vasculitis: is the glass half full or half empty? J Rheumatol 2005;32:2075–7.

79. Rasmussen N, Salmela A, Ekstrand A, de Groot K, Gregorini G, Tervaert JC i sur. Changes in proteinase 3 anti-neutrophil cytoplasm autoantibody levels in early systemic granulomatosis with polyangiitis (Wegener's) may reflect treatment rather than disease activity. Clin Exp Rheumatol. 2013;31(75):S38-44.

80. Thiel J, Rizzi M, Engesser M, Dufner AK, Troilo A, Lorenzetti R i sur. B cell repopulation kinetics after rituximab treatment in ANCA-associated vasculitides compared to rheumatoid arthritis, and connective tissue diseases: a longitudinal observational study on 120 patients. Arthritis Res Ter 2017;19(1):101.

81. Venhoff N, Niessen L, Kreuzaler M, Rolink AG, Hässler F, Rizzi M i sur. Reconstitution of the peripheral B lymphocyte compartment in patients with ANCA-associated vasculitides treated with rituximab for relapsing or refractory disease. Autoimmunity 2014;47(6):401-8.

82. Kim HJ, Yoo J, Jung SM, Song JJ, Park YB, Lee SW. Red Blood Cell Distribution Width Can Predict Vasculitis Activity and Poor Prognosis in Granulomatosis with Polyangiitis. Yonsei medical journal. 2018;59(2):294-302.

83. Solans-Laqué R, Fraile G, Rodriguez-Carballeira M, Caminal L, Castillo MJ, Martínez-Valle F i sur. Clinical characteristics and outcome of Spanish patients with ANCA-associated vasculitides: Impact of the vasculitis type, ANCA specificity, and treatment on mortality and morbidity. Medicine 2017;96(8).

84. Stangou M, Asimaki A, Bamichas G, Christidou F, Zoumbaridis N, Natse T i sur. Factors influencing patient survival and renal function outcome in pulmonary-renal syndrome associated with ANCA (+) vasculitis: a single-center experience. J Nephrol. 2005;18(1):35-44.

85. Córdova-Sánchez BM, Mejía-Vilet JM, Morales-Buenrostro LE, Loyola-Rodríguez G, Uribe-Uribe NO, Correa-Rotter R. Clinical presentation and outcome

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

86. Rihova Z, Jancova E, Merta M, Rysava R, Reiterova J, Zabka J i sur. Long-term outcome of patients with antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated vasculitis with renal involvement. Kidney Blood Press Res 2005;28:144–52.

87. Hilhorst M, Wilde B, van Breda Vriesman P, van Paassen P, Cohen Tervaert JW, Limburg Renal Registry. Estimating renal survival using the ANCA-associated GN classification. J Am Soc Nephrol 2013;24:1371–75 .

88. Muso E, Endo T, Itabashi M, Kakita H, Iwasaki Y, Tateishi Y i sur. Evaluation of the newly proposed simplified histological classification in Japanese cohorts of myeloperoxidase-antineutrophil cytoplasmic antibody-associated glomerulonephritis in comparison with other Asian and European cohorts. Clin Exp Nephrol 2013;17:659–62.

89. Iwakiri T, Fujimoto S, Kitagawa K, Furuichi K, Yamahana J, Matsuura Y i sur. Validation of a newly proposed histopathological classification in Japanese patients with anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated glomerulonephritis. BMC Nephrol 2013;14:125–33.

90. Ford S, Polkinghome K, Longano A, Dowling J, Dayan S, Kerr PG i sur. Histopathologic and clinical predictors of kidney outcomes in ANCA-associated vasculitis. Am J Kidney Dis 2014;63(2):227–35.

91. Ellis CL, Manno RL, Havill JP, Racusen LC, Geetha D. Validation of the new classification of pauci-immune glomerulonephritis in a United States cohort and its correlation with renal outcome. BMC Nephrol 2013;14:210

92. Quintana LF, Peréz NS, De Sousa E, Rodas LM, Griffiths MH, Solé M i sur. ANCA serotype and histopathological classification for the prediction of renal outcome in ANCA-associated glomerulonephritis. Nephrol Dial Transplant 2014;29:1764–9

93. Marco H, Draibe J, Villacorta J, Quintana LF, Martin N, Garcia-Osuna R i sur. Determinants of renal and patient outcomes in a Spanish cohort of patients with

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

94. Franssen CF, Stegeman CA, Kallenberg CG, Gans RO, De Jong PE, Hoorntje SJ i sur. Antiproteinase 3-and antimyeloperoxidase-associated vasculitis. Kidney Int 2000;57(6):2195-206.

95. Mohammad AJ, Segelmark M. A population-based study showing better renal prognosis for proteinase 3 antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated nephritis versus myeloperoxidase ANCA-associated nephritis. J Rheumatol 2014;41(7): 1366–73.

96. Franssen C, Gans R, Kallenberg C, Hageluken C, Hoorntje S. Disease spectrum of patients with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies of defined specificity: distinct differences between patients with anti-proteinase3 and anti-myeloperoxidase autoantibodies. J Intern Med 1998;244(3):209–16.

97. Pamuk ÖN, Dönmez S, Calayır GB, Pamuk GE. The epidemiology of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis in northwestern Turkey. Clin Rheumatol 2016;35(8):2063-71.

98. Flossmann O, Berden A, de Groot K, Hagen C, Harper L, Heijl C i sur. Long-term patient survival in ANCA associated vasculitis. Ann Rheum Dis. 2011;70(3):488–94.

99. Andreiana I, Stancu S, Avram A, Taran L, Mircescu G. ANCA positive crescentic glomerulonephritis outcome in a central east European cohort: a retrospective study. BMC Nephrol. 2015;16:90.

100. Pu L, Li GS, Zou YR, Zhang P, Wang L. Clinical predictors of outcome in patients with anti-neutrophil Cytoplasmic autoantibody-related renal Vasculitis: experiences from a single-center. Chin Med J. 2017;130(8): 899–905.

101. Rhee RL, Hogan SL, Poulton CJ, McGregor JA, Richard Landis J, Falk RJ i sur. Trends in long-term outcomes among patients with antineutrophil cytoplasmic antibody–associated vasculitis with renal disease. Arthritis Rheumatol 2016;68(7):1711-20.

102. van Wijngaarden RA, Hauer HA, Wolterbeek R, Jayne DR, Gaskin G, Rasmussen N i sur. Clinical and histologic determinants of renal outcome in ANCA-associated vasculitis: a prospective analysis of 100 patients with severe renal involvement. J Am Soc Nephrol 2006;17(8):2264-74.

103. Pierrot-Deseilligny Despujol C, Pouchot J, Pagnoux C, Coste J, Guillevin L. Predictors at diagnosis of a first Wegener's granulomatosis relapse after obtaining complete remission. Rheumatology 2010;49(11):2181–90.

104. Flossmann O. Risks of treatments and long-term outcomes of systemic ANCA-associated vasculitis. La Presse Médicale 2015;44(6):e251-7.

105. Kawamura T, Usui J, Kaneko S, Tsunoda R, Imai E, Kai H i sur. Anaemia is an essential complication of ANCA-associated renal vasculitis: a single center cohort study. BMC nephrology. 2017;18(1):337-44.

106. Pearce FA, Craven A, Merkel PA, Luqmani RA, Watts RA. Global ethnic and geographic differences in the clinical presentations of anti-neutrophil cytoplasm antibody–associated vasculitis. Rheumatology. 2017;56(11):1962-9.

107. Deshayes S, Martin Silva N, Khoy K, Yameogo S, Mariotte D, Lobbedez T i sur. Clinical impact of subgrouping ANCA-associated vasculitis according to antibody specificity beyond the clinicopathological classification. Rheumatology. 2019 Feb 25.

108. Pagnoux C, Carette S, Khalidi NA, Walsh M, Hiemstra TF, Cuthbertson D i sur. Comparability of patients with ANCA-associated vasculitis enrolled in clinical trials or in observational cohorts. Clin Exp Rheumatol 2015;33(2 0 89):S.

109. Furuta S, Chaudhry AN, Hamano Y, Fujimoto S, Nagafuchi H, Makino H i sur. Comparison of phenotype and outcome in microscopic polyangiitis between Europe and Japan. J Rheumatol 2014;41(2):325-33.

110. Furuta S, Chaudhry AN, Arimura Y, Dobashi H, Fujimoto S, Homma S i sur. Comparison of the phenotype and outcome of granulomatosis with polyangiitis between UK and Japanese cohorts. J Rheumatol 2017;44(2):216-22.

111. Bulanov NM, Makarov EA, Shchegoleva EM, Zykova AS, Vinogradova ES, Novikov PI i sur. Relationship between serologic profile (ANCA type) and clinical

features of renal involvement in ANCA-associated vasculitides. Terapevticheskii arkhiv. 2018;90(6):15-21.

112. Shchegoleva EM, Bulanov NM, Novikov PI, Moiseev SV. Clinical features of kidney involvement in microscopic microscopic polyangiitis. Terapevticheskii arkhiv. 2018;90(6):55-8.

113. Xu PC, Tong ZY, Chen T, Gao S, Hu SY, Yang XW i sur. Hypoalbuminaemia in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: incidence and significance. Clin Exp Rheumatol 2018;36(4):603-11.

114. Whatmough S, Fernandez S, Sweeney N, Howell L, Dhaygude A. Comparing outcomes of biopsy-proven anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody-associated glomerulonephritis patients treated with cyclophosphamide in the 20th and 21st centuries: a 23-year study. Clin Kidney J 2018;12(1):42-8.

115. Tan JA, Dehghan N, Chen W, Xie H, Esdaile JM, Avina-Zubieta JA. Mortality in ANCA-associated vasculitis: ameta-analysis of observational studies. Ann Rheumatic Dis 2017;76(9):1566-74.

116. Wester Trejo MA, Floßmann O, Westman KW, Höglund P, Hagen EC, Walsh M i sur. Renal relapse in antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated vasculitis: unpredictable, but predictive of renal outcome. Rheumatology 2018;58(1):103-9.

117. Kronbichler A, Jayne DR. ANCA Renal Risk Score: is prediction of end-stage renal disease at baseline possible?. Kidney Int 2018;94(6):1045-7.

118. Gatenby PA. Unusually indolent MPO-ANCA: associated vasculitis—report of two cases. CEN case reports. 2013;2(2):131-3.

119. Maeda S, Yabuuchi J, Ono S, Makiishi T, Hirose K. Chronically Elevated Myeloperoxidase Antineutrophil Cytoplasmic Antibody Levels in an Asymptomatic 91-year-old Patient. General Medicine. 2014;15(1):59-62.

120. Haris Á, Polner K, Arányi J, Braunitzer H, Kaszás I, Mucsi I. Clinical outcomes of ANCA-associated vasculitis in elderly patients. Int Urol Nephrol 2014;46(8):1595-600.

121. Petelytska L, Iaremenko O. FRI0379 Survival Analysis in Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis. Ann Rheumatic Dis 2016;75:571-572.

122. Ristovska V, Grcevska L, Dzikova S, Popovska M, Pavleska S, Polenakovic M. Different Outcome of the Renal and Pulmonal Disease in Wegener's Granulomatosis. BANTAO. 2004.

123. Salmela A, Törnroth T, Poussa T, Ekstrand A. Prognostic Factors for Survival and Relapse in ANCA-Associated Vasculitis with Renal Involvement: A Clinical Long-Term Follow-Up Study. Int J Nephrol 2018;2018.

124. Hogan SL, Nachman PH, Wilkman AS, Jennette JC, Falk RJ. Prognostic markers in patients with antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated microscopic polyangiitis and glomerulonephritis. J Am Soc Nephrol 1996;7(1):23-32.

125. Geffriaud-Ricouard C, Noel LH, Chauveau D, Houhou S, Grünfeld JP, Lesavre P. Clinical spectrum associated with ANCA of defined antigen specificities in 98 selected patients. Clin Nephrol 1993;39(3):125-36.

126. Westman KW, Bygren PG, Olsson H, Ranstam J, Wieslander J. Relapse rate, renal survival, and cancer morbidity in patients with Wegener's granulomatosis or microscopic polyangiitis with renal involvement. J Am Soc Nephrol 1998;9(5):842-52.

127. de Joode AA, Sanders JS, Stegeman CA. Renal survival in proteinase 3 and myeloperoxidase ANCA-associated systemic vasculitis. Clin J Am Soc Nephrol 2013;8(10):1709-17.

128. Vizjak A, Rott T, Koselj-Kajtna M, Rozman B, Kaplan-Pavlovčič S, Ferluga D. Histologic and immunohistologic study and clinical presentation of ANCA-associated glomerulonephritis with correlation to ANCA antigen specificity. Am J Kid Dis 2003;41(3):539-49.

129. Lionaki S, Blyth ER, Hogan SL, Hu Y, Senior BA, Jennette CE i sur. Classification of antineutrophil cytoplasmic autoantibody vasculitides: the role of antineutrophil cytoplasmic autoantibody specificity for myeloperoxidase or proteinase 3 in disease recognition and prognosis. Arthritis Rheum 2012;64(10):3452-62.

130. Hauer HA, Bajema IM, Van Houwelingen HC, Ferrario F, Noël LH, Waldherr R i sur. Determinants of outcome in ANCA-associated glomerulonephritis: a prospective clinico-histopathological analysis of 96 patients. Kid Int 2002;62(5):1732-42.

131. Pavone L, Grasselli C, Chierici E, Maggiore U, Garini G, Ronda N i sur. Outcome and prognostic factors during the course of primary small-vessel vasculitides. J Rheumatol 2006;33(7):1299-306.

132. Jayne D, Rasmussen N, Andrassy K, Bacon P, Tervaert JW, Dadoniené J i sur. A randomized trial of maintenance therapy for vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies. N Engl J Med 2003;349(1):36-44.

133. Haas M, Eustace JA. Immune complex deposits in ANCA-associated crescentic glomerulonephritis: a study of 126 cases. Kid Int 2004;65(6):2145-52.

134. Solar-Cafaggi D, Atisha-Fregoso Y, Hinojosa-Azaola A. Plasmapheresis therapy in ANCA-associated vasculitides: A single-center retrospective analysis of renal outcome and mortality. Journal of clinical apheresis. 2016;31(5):411-8.

135. Ellis CL, Manno RL, Havill JP, Racusen LC, Geetha D. Validation of the new classification of pauci-immune glomerulonephritis in a United States cohort and its correlation with renal outcome. BMC nephrology. 2013;14(1):210.

136. Iwakiri T, Fujimoto S, Kitagawa K, Furuichi K, Yamahana J, Matsuura Y i sur. Validation of a newly proposed histopathological classification in Japanese patients with anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated glomerulonephritis. BMC nephrology. 2013;14(1):125.

137. Nohr E, Girard L, James M, Benediktsson H. Validation of a histopathologic classification scheme for antineutrophil cytoplasmic antibody–associated glomerulonephritis. Human Pathology 2014;45(7):1423-9.

138. Togashi M, Komatsuda A, Nara M, Omokawa A, Okuyama S, Sawada K i sur. Validation of the 2010 histopathological classification of ANCA-associated glomerulonephritis in a Japanese single-center cohort. Mod Rheumatol 2014;24:300-3.

139. Unlu M, Kiremitci S, Ensari A, Ozluk Y, Kilicaslan I, Ozdemir BH i sur. Pauci-immune necrotizing crescentic glomerulonephritis with crescentic and full moon extracapillary proliferation: clinico-pathologic correlation and follow-up study. Pathology Res Pract 2013;209(2):75-82.

140. Muso E, Endo T, Itabashi M, Kakita H, Iwasaki Y, Tateishi Y i sur. Evaluation of the newly proposed simplified histological classification in Japanese cohorts of myeloperoxidase-anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated glomerulonephritis in comparison with other Asian and European cohorts. Clin Exp Nephrol 2013;17:659-62.

141. Tanna A, Guarino L, Tam FW, Rodriquez-Cubillo B, Levy JB, Cairns TD i sur. Long-term outcome of anti-neutrophil cytoplasm antibody-associated glomerulonephritis: evaluation of the international histological classification and other prognostic factors. Nephrol Dial Transplant 2014;30(7):1185-92.

142. Naidu GS, Sharma A, Nada R, Kohli HS, Jha V, Gupta KL i sur. Histopathological classification of pauci-immune glomerulonephritis and its impact on outcome. Rheumatol Int 2014;34(12):1721-7.

143. Kristensen T, Gregersen JW, Krag SR, Ivarsen P. The relation between histopathological classification and renal outcome, ANCA subtype and treatment regimens in ANCA-associated vasculitis. Clin Exp Rheumatol 2016;34(3):S105-10.

144. Ford SL, Polkinghorne KR, Longano A, Dowling J, Dayan S, Kerr PG i sur. Histopathologic and clinical predictors of kidney outcomes in ANCA-associated vasculitis. Am J Kid Dis 2014;63(2):227-35.

145. Hinojosa-Azaola A, Jiménez-González A. Histopathologic classification of anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated glomerulonephritis: achievements, limitations, and perspectives. Clin Rheumatol 2017;36(9):1949-57.

146. Cattran DC, Feehally J, Cook HT, Liu ZH, Fervenza FC, Mezzano SA i sur. Kidney disease: improving global outcomes (KDIGO) glomerulonephritis work group. KDIGO clinical practice guideline for glomerulonephritis. Kidney Int Suppl 2012;2(2):139-274.

147. Rupčić V, Jakić M, Rupčić V, Vizjak V, Fijačko M. Clinical course and outcome predictors in pauci-immune ANCA-positive renal-limited vasculitis. Acta Clin Croat 2011;50(4):475-82.

148. Westman KW, Selga D, Isberg PE, Bladström A, Olsson H. High proteinase 3-anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA) level measured by the capture enzyme-linked immunosorbent assay method is associated with decreased patient survival in ANCA-associated vasculitis with renal involvement. J Am Soc Nephrol 2003;14(11):2926-33.

149. Whatmough S, Fernandez S, Sweeney N, Howell L, Dhaygude A. Comparing outcomes of biopsy-proven anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody-associated glomerulonephritis patients treated with cyclophosphamide in the 20th and 21st centuries: a 23-year study. Clin Kidney J 2018;12(1):42-8.

150. Frausová D, Hrušková Z, Lánská V, Lachmanová J, Tesař V. Long-term outcome of patients with ANCA-associated vasculitis treated with plasma exchange: a retrospective, single-centre study. Arthritis Res Ter 2016;18(1):168.

151. Hilhorst M, van Paassen P, van Rie H, Bijnens N, Heerings-Rewinkel P, van Breda Vriesman P i sur. Complement in ANCA-associated glomerulonephritis. Nephrol Dial Transplant 2015;32(8):1302-13.

152.Slot MC, Tervaert JW, Franssen CF, Stegeman CA. Renal survival and prognostic factors in patients with PR3-ANCA associated vasculitis with renal involvement. Kidney Int 2003;63(2):670-7.

153. Little MA, Nazar L, Farrington K. Outcome in glomerulonephritis due to systemic small vessel vasculitis: effect of functional status and non-vasculitic co-morbidity. Nephrol Dial Transplant 2004;19(2):356-64.

154. Aasarød K, Iversen BM, Hammerstrøm J, Bostad L, Vatten L, Jørstad S. Wegener's granulomatosis: clinical course in 108 patients with renal involvement. Nephrol Dial Transplant 2000;15(5):611-8.

155. Pagnoux C, Carette S, Khalidi NA, Walsh M, Hiemstra TF, Cuthbertson D i sur. Comparability of patients with ANCA-associated vasculitis enrolled in clinical trials or in observational cohorts. Clin Exp Rheumatol 2015;33(2 0 89):S.

156. Kim HJ, Yoo J, Jung SM, Song JJ, Park YB, Lee SW. Red Blood Cell Distribution Width Can Predict Vasculitis Activity and Poor Prognosis in Granulomatosis with Polyangiitis. Yonsei medical journal. 2018;59(2):294-302.

157. Brouwer E, Huitema MG, Mulder AL, Heeringa P, van Goor H, Tervaert JW i sur. Neutrophil activation in vitro and in vivo in Wegener's granulomatosis. Kidney Int 1994;45(4):1120-31.

158. Pinching AJ, Lockwood CM, Pussell BA, Rees AJ, Sweny P, Evans DJ i sur. Wegener's granulomatosis: observations on 18 patients with severe renal disease. QJM: Int J Med 1983;52(4):435-60.

159. Arimura Y, Kawashima S, Yoshihara K, Komagata Y, Kaname S, Yamada A. The role of myeloperoxidase and myeloperoxidase–antineutrophil cytoplasmic antibodies (MPO-ANCAs) in the pathogenesis of human MPO-ANCA-associated glomerulonephritis. Clin Exp Nephrol 2013;17(5):634-7.

160. Frausova D, Brejnikova M, Hruskova Z, Rihova Z, Tesar V. Outcome of thirty patients with ANCA-associated renal vasculitis admitted to the intensive care unit. Renal failure. 2008;30(9):890-5.

161. Ahn JK, Hwang JW, Lee J, Jeon CH, Cha HS, Koh EM. Clinical features and outcome of microscopic polyangiitis under a new consensus algorithm of ANCA-associated vasculitides in Korea. Rheumatol Int 2012;32(10):2979-86.

162. Holguin F, Ramadan B, Gal AA, Roman J. Prognostic factors for hospital mortality and ICU admission in patients with ANCA-related pulmonary vasculitis. Am J Med Sci 2008;336(4):321-6.

163. Phillip R, Luqmani R. Mortality in systemic vasculitis: a systematic review. Clin Exp Rheumatol 2008;26(5):S94.

164. Pierrot-Deseilligny Despujol C, Pouchot J, Pagnoux C, Coste J, Guillevin L. Predictors at diagnosis of a first Wegener's granulomatosis relapse after obtaining complete remission. Rheumatology 2010;49(11):2181-90.

165. Westman KW, Bygren PG, Olsson H, Ranstam J, Wieslander J. Relapse rate, renal survival, and cancer morbidity in patients with Wegener's granulomatosis or microscopic polyangiitis with renal involvement. J Am Soc Nephrol 1998;9(5):842-52.

166. Koldingsnes W, Nossent JC. Baseline features and initial treatment as predictors of remission and relapse in Wegener's granulomatosis. J Rheumatol 2003;30(1):80-8.

167. Specks U. Accurate Relapse Prediction in ANCA-Associated Vasculitis–the Search for the Holy Grail JASN 2015;26(3):505-7.

168. Göçeroğlu A, Berden AE, Fiocco M, Floßmann O, Westman KW, Ferrario F i sur. ANCA-associated glomerulonephritis: risk factors for renal relapse. PloS one. 2016;11(12):e0165402.

169. Pavone L, Grasselli C, Chierici E, Maggiore U, Garini G, Ronda N i sur. Outcome and prognostic factors during the course of primary small-vessel vasculitides. J Rheumatol 2006;33(7):1299-306.

170. Kim HJ, Yoo J, Jung SM, Song JJ, Park YB, Lee SW. Red Blood Cell Distribution Width Can Predict Vasculitis Activity and Poor Prognosis in Granulomatosis with Polyangiitis. Yonsei medical journal. 2018;59(2):294-302.

11. ŽIVOTOPIS

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

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