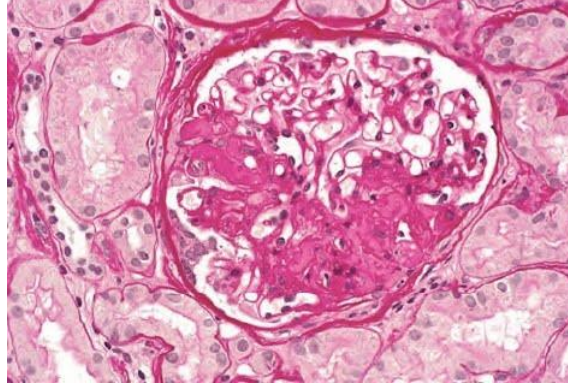


Transplante Böbrekte Fokal Segmental Glomerüloskleroz (FSGS) Yönetimi



Dr. Serkan YILDIZ
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi
Nefroloji Bilim Dalı, İzmir



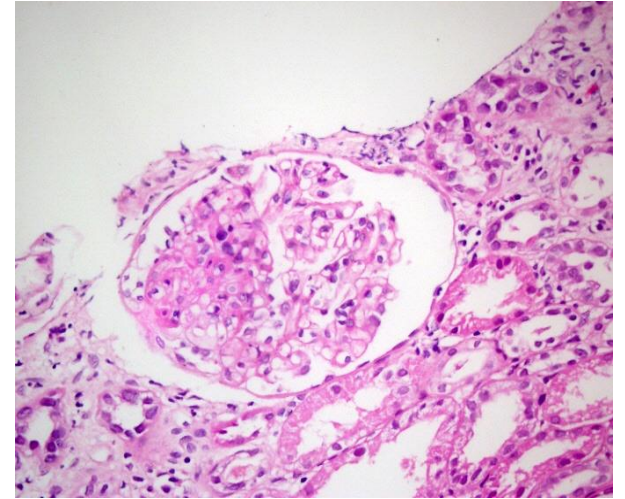
TÜRK AFEREZ DERNEĞİ

11. Ulusal Aferez Kongresi, 3-6 Kasım 2016, İstanbul

Sunum Planı

- **Fokal segmental glomerüloskleroz (FSGS)**

- genel bilgi
- etyoloji, patogenezi
- sınıflandırma
- klinik
- patoloji
- morfolojik alt türler
- klinik seyir
- ayırıcı tanı



- **Böbrek nakli sonrası tekrarlayan veya yeni gelişen FSGS**

- FSGS'de böbrek nakli (nakil öncesi ve sonrası izlem)
- FSGS nüksünü engellemeye yönelik yaklaşımlar
- böbrek nakli alıcılarında FSGS tedavisi

Fokal Segmental Glomerüloskleroz (FSGS)

- Farklı nedenlere bağlı olarak gelişen glomerül hasarının ortak histopatolojik bir bulgusudur.
- Özel bir hastalıktan çok histopatolojik bir tablo => **podositopati**
- Podositlerdeki işlevsel veya yapısal hasar sonucu proteinüri gelişir ve tipik olarak immün birikim görülmez.
- Erişkinlerde nefrotik sendrom % 10-35 sıklıkla FSGS'ye bağlı gelişir. Ancak, son yıllarda sıklığı giderek artmaktadır.

Fokal Segmental Glomerüloskleroz (FSGS)

- Erkekler kadınlara oranla iki kat daha fazla etkilenmektedir. Son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) görülme sıklığı erkeklerde daha fazladır.
- Hastalığın erken dönemlerinde sadece bazı glomerüller segmental olarak etkilenirken, diğer glomerüller normaldir.
- Hastalık ilerledikçe diffüz ve global glomerüloskleroz gelişmektedir.
- FSGS, birincil (primer) glomerül hastalıkları içinde **SDBY'nin en sık nedenidir.**

Etyoloji & Patogenez

- **Podosit yapısındaki değişiklikler** hastalığın temel yapısal bulgusudur. Podosit hasarına yol açan durumlar;
 - genetik mutasyonlar
 - dolaşımda geçirgenliği artırıcı faktörler
 - glomerüler hipertansiyon ve hiperfiltrasyon
- Birincil (primer) FSGS hastalarının çoğunda glomerüler hücre hasarının **dolaşımdaki (geçirgenliği artırıcı) faktörlere** bağlı olduğu düşünülmektedir;
 - **suPAR** (soluble urokinase type plasminogen activator receptor)
 - hemopeksin
 - vasküler endotel büyüme faktörü
 - kardiyotropin benzeri sitokin-1

FSGS - Sınıflandırma

- **Birincil (primer) FSGS**
- **İkincil (sekonder) FSGS**

1) Ailesel FSGS (genetik mutasyonlar)

NPHS-1-nefrin
NPHS-2-nefrin
TRPC6
 α -aktinin
APOL 1
WT1
Inf-2
PLCE1

2) Virüsler ile ilişkili FSGS

HIV
Parvovirüs B19
SV40
CMV

3) İlaç toksisitesi

Heroin
Pamidronat
Lityum
İnterferon- α
Sirolimus
Anabolik steroidler

4) Adaptif yapısal işlevsel cevap

A. Azalmış Böbrek Kitlesi

Oligomeganefronia
Tek taraflı renal agenezi
Renal displazi
Reflü nefropatisi
Kortikal nekroz sekeli
Cerrahi renal ablasyon
Kronik allograft nefropatisi
İşlevsel nefronlarda azalmanın olduğu ilerlemiş böbrek hastalıkları

B. Normal Böbrek Kitlesi

Hipertansiyon
Obezite
Orak hücreli anemi
Ateroemboli
Siyanotik konjenital kalp hastalıkları

Kim JS, Han BG, Choi SO, Cha SK. Secondary Focal Segmental Glomerulosclerosis: From Podocyte Injury to Glomerulosclerosis. Biomed Res Int 2016; 2016: 1630365.

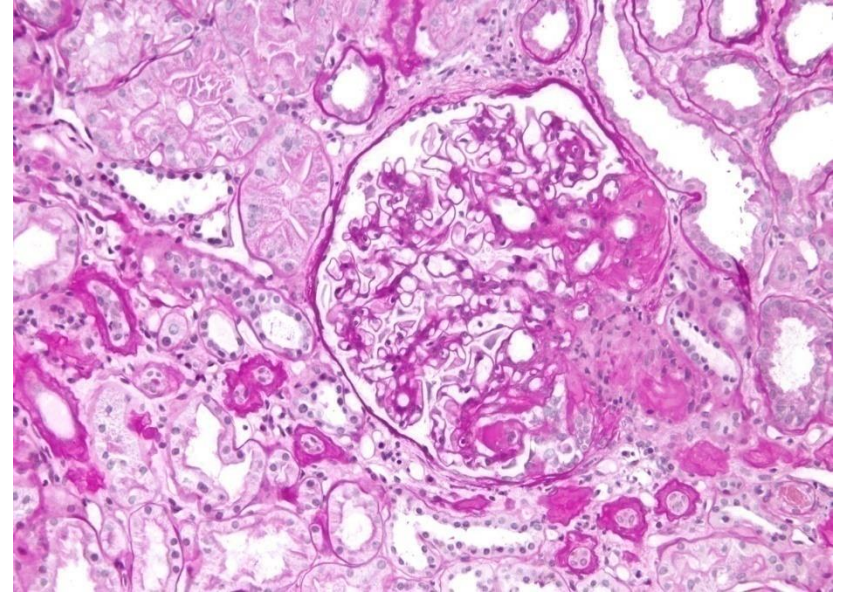
Klinik

- Erişkin hastaların % 50-70'inde **nefrotik sendrom** görülür.
- **Ödem** en sık saptanan bulgudur. Seçici (selektif) olmayan **proteinüri** vardır.
- İkincil (sekonder) durumlarda proteinüri düzeyi genellikle daha düşüktür.
- Kompleman düzeyleri ve immüno serolojik testler olağandır.
- Tanı anında hastalarda **hipertansiyon, mikroskopik hematüri veya glomerüler filtrasyon hızında düşüş** görülebilir.

Patoloji

- Işık Mikroskopi -

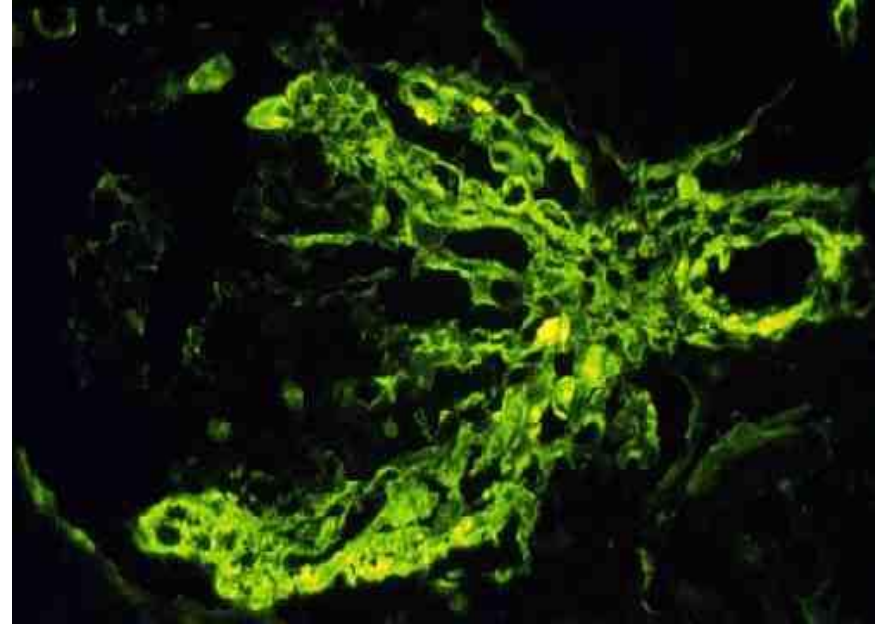
- Glomerüllerin % 50'sinden azında (**fokal**) ve yumağın bir kısmında (**segmental**) **skleroz** görülür.
- Segmental sklerotik lezyonlar sıklıkla Bowman kapsülüne yapışıklık gösterir.
- Tübülointerstisyel alanda hastalığın şiddeti ile ilişkili olarak atrofi ve fibrozis görülür.
- Arteriyoller hiyalinozis ve intimal fibrozis eşlik eden diğer bulgulardır.



Patoloji

- İmmünfloresan Mikroskopi -

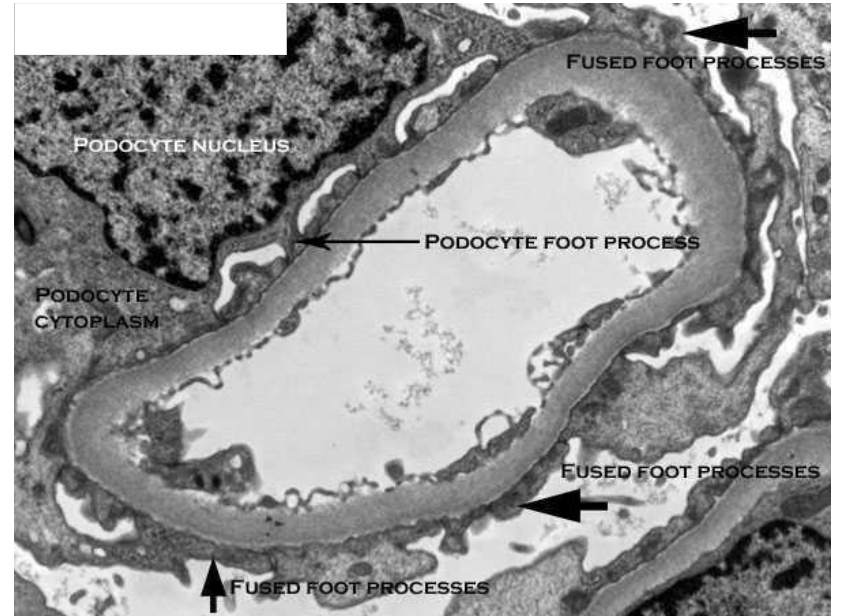
- Özel bir immün birikim paterni yoktur.
- Normal görünümlü glomerüllerde mezangiyal IgM birikimi, sklerotik glomerüllerde skleroz alanlarında IgM ve C3 birikimi görülebilir.
- Diffüz IgA ve IgG varlığında birincil (primer) FSGS tanısı söz konusu olamaz.



Patoloji

- Elektron Mikroskopi -

- **Podositlerin ayaksa çıkıntılarında düzleşme ve silinme** saptanır.
- Segmental sklerotik alanlarda kapiller bazal membranlar kalınlaşmış ve kıvrımlaşmıştır. Lümen oblitere dir.
- Köpüksü hücreler, lipid damlacıkları, fibriler yapılar ve elektron yoğun birikimler görülebilir.
- Lezyon kronikleştikçe sellülarite azalır, adezyon ve skleroz gelişir. Mezangiyal matriks artar.

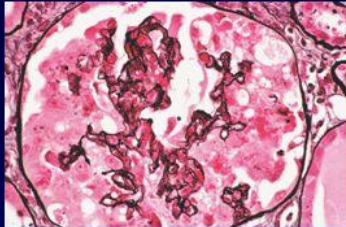


Morfolojik Alt Türler

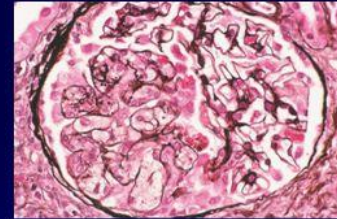
- Columbia Sınıflaması -

PATHOLOGICAL CLASSIFICATION OF FSGS

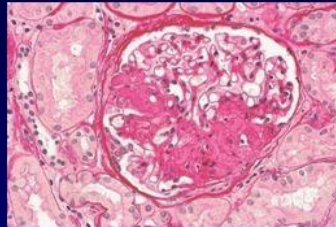
Collapsing variant



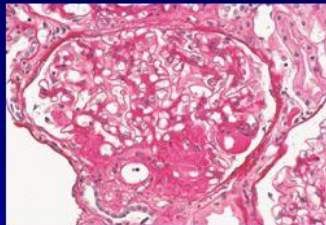
Cellular variant



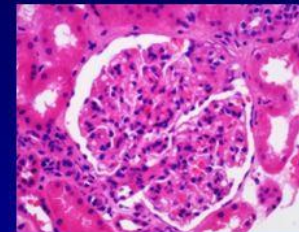
NOS



Perihilar variant



Tip lesion variant



D'Agati V *et al.* AJKD 2004

D'Agati VD, Fogo AB, Bruijn JA, Jennette JC. Pathologic classification of focal segmental glomerulosclerosis: a working proposal. *Am J Kidney Dis* 2004;43(2): 368-82.

Klinik Seyir

- **Prognozu etkileyen faktörler;**
 - ilk tanı anında nefrotik düzeyde proteinüri varlığı
 - böbrek işlev bozukluğu
 - hipertansiyon
 - siyah ırk
 - genetik faktörlerin varlığı
 - erkek cinsiyet
 - yaş
 - histopatolojik olarak sklerotik glomerül sayısı
 - Columbia sınıflamasına göre çökme (collapsing) tip
 - tübülointerstisyel değişiklikler
 - hastalığın seyri sırasında kısmi veya tam remisyonun olmayışı



Ayırıcı Tanı

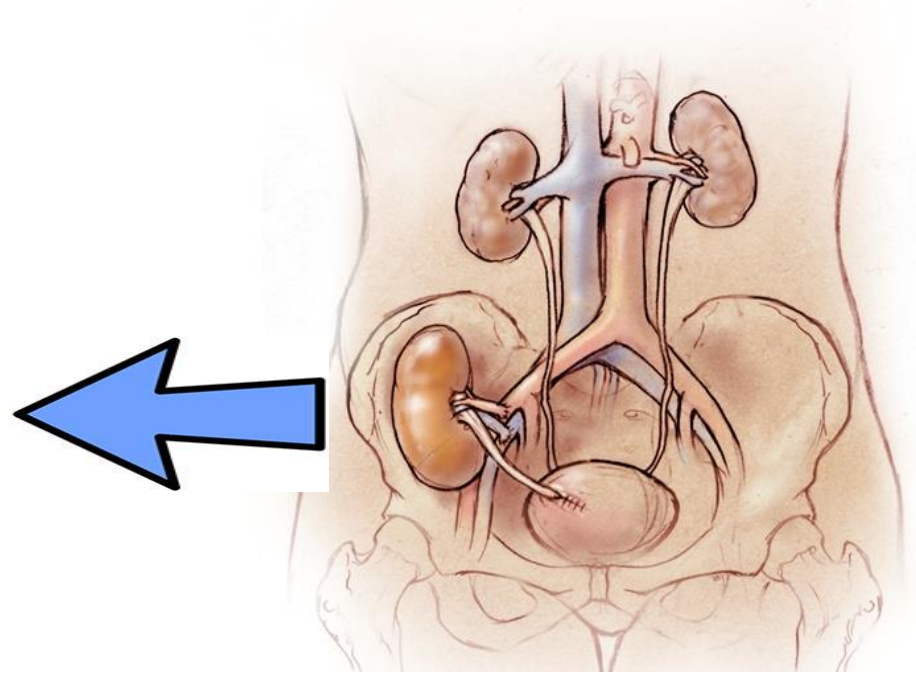
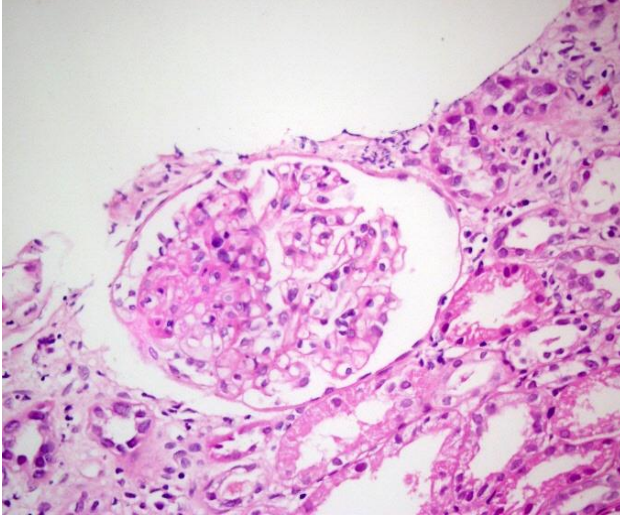
- Minimal değişiklik hastalığı
- Proliferatif glomerülo nefritler
- Nefroskleroz
- Geç dönem vaskülitler
- Lupus nefriti



*** Birincil (primer) FSGS tanısı için tüm ikincil nedenler dışlanmalıdır.**

*** Aile öyküsü olan ve 25 yaşından küçük hastalarda genetik tarama yapılmalıdır.**

Böbrek Nakli Sonrası Tekrarlayan veya Yeni Gelişen FSGS



Tanım

Nativ (öz) böbrekte tanımlanan birincil (primer) glomerüler hastalığın transplante böbrekte de gelişmesi sonucu oluşan hastalığa **tekrarlayan (rekürren) glomerülonefrit** adı verilir.

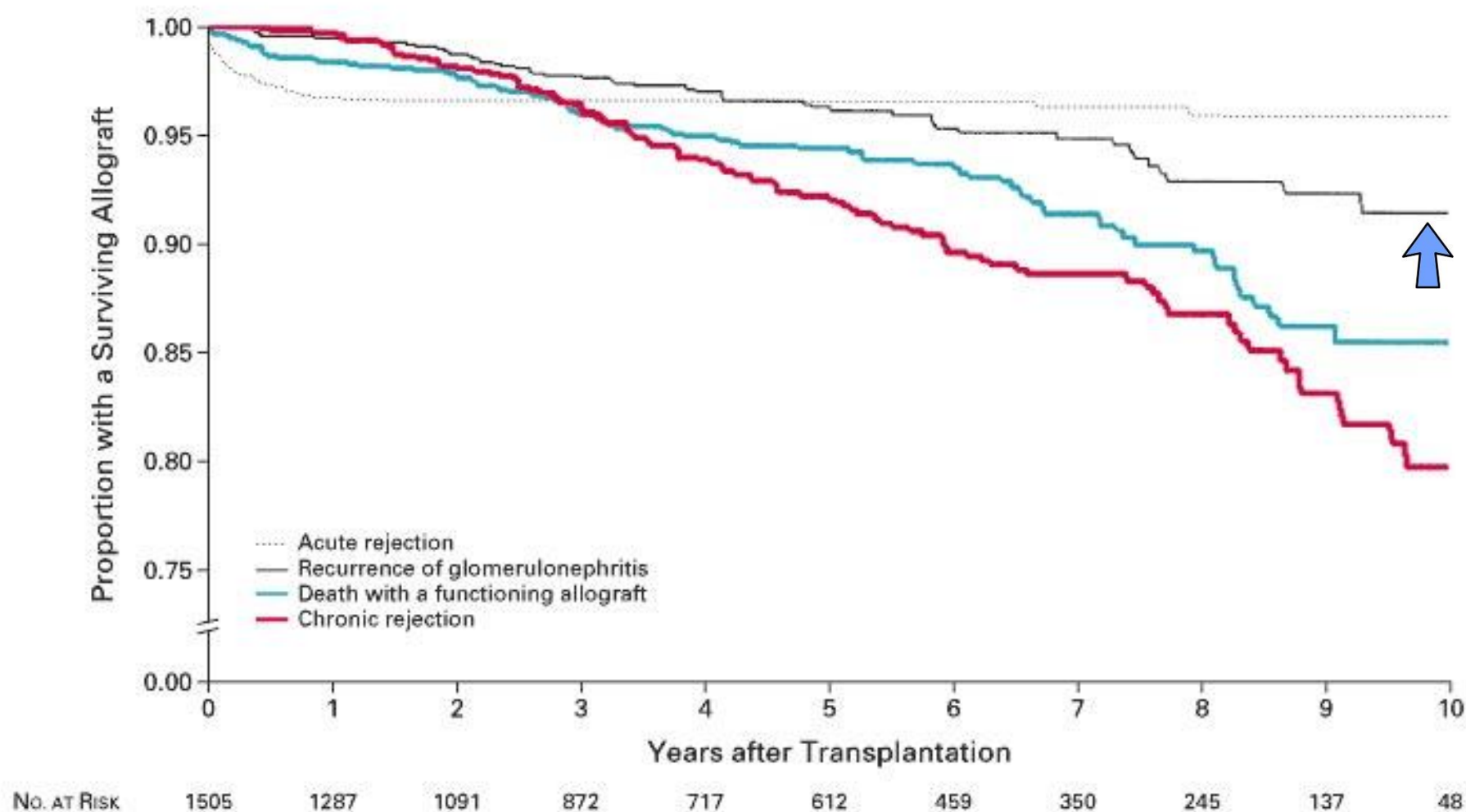
Tanım

Transplante böbrekte; nativ (öz) böbrekte tanımlanan birincil glomerüler hastalıktan farklı bir glomerüler hastalığın gelişmesi

veya

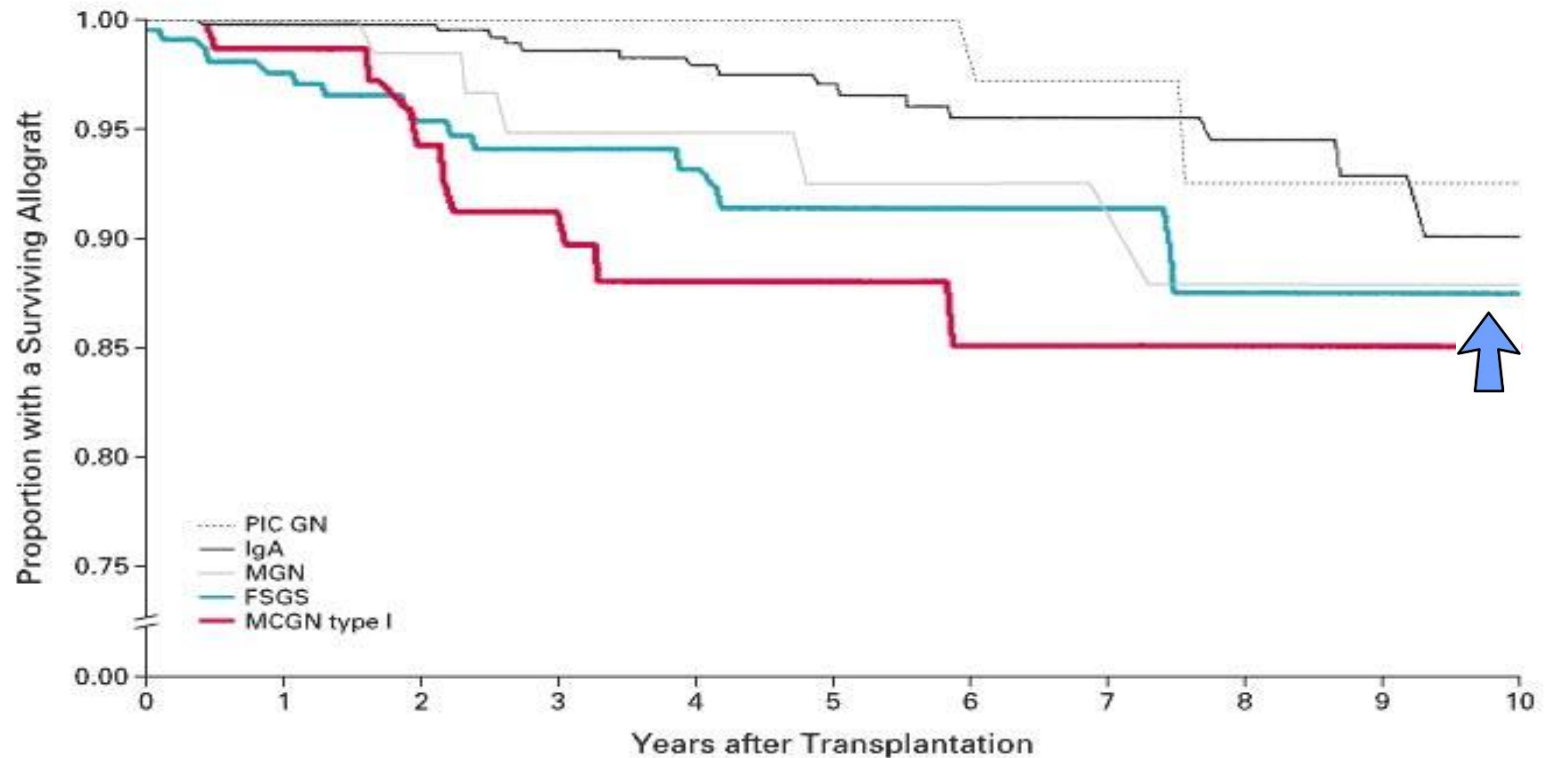
nativ (öz) böbrekte bir glomerüler hastalık öyküsü olmadan transplante böbrekte glomerüler hastalığın ortaya çıkması **yeni gelişen (de novo) glomerülonefrit** olarak adlandırılmaktadır.

Kaplan–Meier Analysis of Allograft Loss Due to Recurrence of Glomerulonephritis, Acute Rejection, Chronic Rejection, and Death with a Functioning Allograft.




Briganti EM, et al. Risk of Renal Allograft Loss From Recurrent Glomerulonephritis. *N Engl J Med* 2002;347:103-109.

Kaplan–Meier Analysis of Allograft Loss Due to Recurrence of Glomerulonephritis, According to the Type of Glomerulonephritis.



No. AT Risk											
PIC GN	102	90	74	62	56	48	36	26	16	5	2
IgA	532	462	398	312	253	217	153	119	87	47	15
MGN	81	70	60	49	44	40	31	20	15	9	5
FSGS	221	189	156	124	103	91	65	54	36	19	5
MCGN type I	88	75	64	57	48	40	28	25	16	12	4

Briganti EM, et al. Risk of Renal Allograft Loss From Recurrent Glomerulonephritis. N Engl J Med 2002;347:103-109.

Hastalık	Böbrek Nakli Sonrası Tekrarlama Oranı (Klinik)	Böbrek Nakli Sonrası Greft Kaybı Oranı
Ig A nefropatisi	% 13-46	% 2-16
FSGS 	% 20-50	% 13-20
MPGN Tip I Tip II	% 20-25 % 80-100	~ % 15 % 15-30
Membranöz nefropati	% 10-30	% 10-15
ANCA ilişkili GN	~ % 17	% 6-8
SLE	% 2-9	% 2-4
Anti-GBM	Nadir	Nadir

Choy BY, Chan TM, Lai KN: Recurrent glomerulonephritis after kidney transplantation.
American Journal of Transplantation 2006; 6: 2535-2542.

Hastalık	Tekrarlama Oranı		
	Patolojik	Klinik + Patolojik	
Membranöz nefropati	% 7-44	% 10	
FSGS ●	% 30-50	% 30	
IgA nefropatisi HSP	% 9-61 % 80	% 5 % 30-40	
MPGN	% 27-65	% 40 (tipe göre değişir)	
HÜS - TTP	% 60	aHÜS: genetik anomaliye göre değişir TTP: çok nadir	
SLE - APLS	% 50 - ?	çok nadir	
ANCA ilişkili vaskülit	< % 10	çok nadir	
Anti-GBM sendromu	çok nadir	çok nadir	
Amiloidoz	Altta yatan hastalık ve aktivitesine göre değişir	Altta yatan hastalık ve aktivitesine göre değişir	
Diyabetik nefropati	% 40	Bilinmiyor	

Sprangers B, Kuypers DR. Recurrence of glomerulonephritis after renal transplantation. Transplantation Reviews 2013; 27; 126-134.

Böbrek Nakli Alıcılarında FSGS

Böbrek nakli sonrası izlemde **iki farklı klinik tablo**;

- 1) Böbrek nakli yapıldıktan sonra **saatler veya günler içerisinde** ortaya çıkan masif proteinüri ve/veya greft işlev bozukluğu
- 2) Böbrek nakli yapıldıktan **aylar veya yıllar sonra** ortaya çıkan hastalık (yeni gelişen ?, tekrarlayan ?)

Böbrek nakli sonrası tüm hastalar proteinüri gelişimi açısından yakın takip edilmelidir. Proteinüri (> 1gr/gün) ve/veya greft işlev bozukluğu saptanırsa biyopsi yapılmalıdır.

Böbrek Nakli Sonrası Tekrarlayan FSGS İçin Risk Faktörleri


- **Genç böbrek alıcısı**
- **Yaşlı böbrek vericisi**
- **Canlı vericiden nakil**
- **Beyaz (Kafkas) ırk**
- **Daha önce FSGS nedeniyle greft kaybı öyküsü (tekrarlama olasılığı ~ %100)**
- **Orijinal hastalığın nativ (öz) böbrekte hızlı ilerlemesi (SDBY < 3 yıl)**
- **Nativ (öz) böbrek biyopsisinde mezangiyal proliferasyon bulunması**
- **Nakilden hemen önceki dönemde alıcıda ciddi proteinüri varlığı**
- **Nakil öncesi bilateral nefrektomi**
- **Podosin kodlayan (NPHS2) gen mutasyonu**



Böbrek Nakli Sonrası FSGS

- Patogenez -

Anormal T hücre klonu tarafından salınan ve serumda dolaşan (geçirgenliği artırıcı) faktörler

- Serum **suPAR** (soluble urokinase type plasminogen activator receptor) düzeyleri ↑
- suPAR → podosit β 3-integrin → ayaksı çıkıntıların yok olması → proteinüri → FSGS ile uyumlu patolojik bulgular
- Böbrek nakli öncesi artmış serum suPAR düzeyleri => nakil sonrası hastalığın tekrarlama olasılığında artış 

Böbrek Nakli Sonrası FSGS

- Patogenez -

- CLC-1 (cardiothropin-like cytokine 1)
- VASP (vasodilator-stimulated phosphoprotein)
- Apolipoprotein A-I
- Podosit antijenlerine karşı antikorlar
 - **CD40**
 - synpo
 - SMLPD-3b
 - **B71**

Böbrek Nakli Sonrası FSGS

- Tedavi -

- Plazma değişimi (nakil öncesi/sonrası)
- Glukokortikoidler
- Siklosporin
- Siklofosfamid
- Mikofenolat mofetil
- RAS blokajı
- Galaktoz
- Anti-TNF- α ajanlar
- Ritüksimab
- Abatacept/Belatacept
- İnsan allojenik kemik iliği mezenkimal kök hücre tedavisi



Messina M, Gallo E, Mella A, Pagani F, Biancone L.
Update on the treatment of focal segmental
glomerulosclerosis in renal transplantation.
World J Transplant 2016; 6(1): 54-68.

Plazma Değişimi

- **Hipotez => dolaşımdaki faktörlerin temizlenmesi**
- İlk olarak 1985 yılında uygulanmış (Zimmerman ve ark.)
- Preemptif (nakil öncesi, önleyici) plazma değişimi (Gohh ve ark, 2005)
- FSGS'de plazma değişimi ile kısmi yada tam remisyon oranları (Ponticelli, 2010);
 - çocuklarda % 70
 - erişkinlerde % 63
- Literatürdeki analizlerin çoğu geriye dönük ve kontrol grubu içermeyen çalışma



Zimmerman SW. Plasmapheresis and dipyridamole for recurrent focal glomerular sclerosis. Nephron 1985; 40: 241-245

Gohh RY, et al. Preemptive plasmapheresis and recurrence of FSGS in high-risk renal transplant recipients. Am J Transplant 2005; 5: 2907-2912

Ponticelli C. Recurrence of focal segmental glomerular sclerosis (FSGS) after renal transplantation. Nephrol Dial Transplant 2010; 25: 25-31

Plazma Değişimi

- Preemptif (önleyici, koruyucu) plazma değişimi;
 - plazma değişimi (\pm immünoadsorpsiyon)
 - canlı vericiden böbrek naklinden bir hafta önce başlanır (2-8 seans)
 - kadavra vericiden böbrek naklinde ameliyattan hemen sonra başlanır
 - **diğer tedaviler ile birlikte kombinasyon** yapılabilir
- Böbrek nakli sonrası tekrarlayan/yeni gelişen FSGS'de plazma değişimi;
 - plazma değişimi (\pm immünoadsorpsiyon)
 - toplam 9 seans
 - ilk 3 gün, sonrasında 2 hafta boyunca haftada 3 seans
 - remisyon sağlanmazsa tedaviye devam edilebilir (6 hafta, haftada 1 seans)
 - **diğer tedaviler ile birlikte kombinasyon** yapılabilir

Dantal J, et al. Antihuman immunoglobulin affinity immunoabsorption strongly decreases proteinuria in patients with relapsing nephrotic syndrome. J Am Soc Nephrol 1998; 9(9): 1709-15.

Andresdottir MB, et al. Recurrent focal glomerulosclerosis: natural course and treatment with plasma exchange. Nephrol Dial Transplant 1999; 14(11): 2650-6.

Davenport RD. Apheresis treatment of recurrent focal segmental glomerulosclerosis after kidney transplantation: re-analysis of published case-reports and case-series. J Clin Apher 2001; 16(4): 175-8.

Glukokortikoidler

- KDIGO kılavuzunda nativ (öz) böbrekteki FSGS tedavisinde önerilen ilaçlar arasındadır.
- Bu nedenle transplante böbrekte tekrarlayan/yeni gelişen FSGS olgularında da kullanılmaktadır.
- Ancak, böbrek nakli alıcılarında tekrarlayan/yeni gelişen FSGS olgularında kullanımı konusunda randomize kontrollü bir çalışma yoktur.
- Bu konuda **literatürde sınırlı sayıda çalışma** bulunmaktadır.
 - yüksek doz steroid + siklosporin + plazma değişimi (Canaud ve ark, 2009)
 - pulse metilprednizolon + yüksek doz siklosporin (Shishido ve ark, 2013)

Canaud G, et al. Intensive and prolonged treatment of focal and segmental glomerulosclerosis recurrence in adult kidney transplant recipients: a pilot study.

Am J Transplant 2009; 9(5): 1081-6.

Shishido S, et al. Combination of pulse methylprednisolone infusions with cyclosporine-based immunosuppression is safe and effective to treat recurrent FSGS after pediatric kidney transplantation.

Clin Transplant 2013; 27(2): E143-50.

Siklosporin

- Nativ (öz) böbrekteki FSGS tedavisinde steroid direnci/bağımlılığı varsa ikinci sıra tedavi olarak kullanılmaktadır.
- Böbrek nakli sonrası başlangıç immünosüpresif tedavisinde kullanılması FSGS gelişimini önlemez.
- Standart oral dozlarda kullanımı böbrek nakli sonrası tekrarlayan/yeni gelişen FSGS insidansını azaltmaz.
- **Damardan veya ağızdan yüksek doz (6-25 mg/kg/gün)** kullanımı ile ilgili olumlu sonuçlar rapor edilmiştir.
- Plazma değişimi tedavisiyle kombinasyon yapılabilir.

Salomon R, Gagnadoux MF, Niaudet P. Intravenous cyclosporine therapy in recurrent nephrotic syndrome after renal transplantation in children. Transplantation 2003; 75(6): 810-4.

Raafat RH, Kalia A, Travis LB, Diven SC. High-dose oral cyclosporin therapy for recurrent focal segmental glomerulosclerosis in children. Am J Kidney Dis 2004; 44(1): 50-6.

Siklofosfamid

- Nativ (öz) böbrekteki FSGS tedavisinde kısmi veya tam remisyon sağladığı bildirilmiştir.
- Steroide dirençli hastalarda ise yararı gösterilememiştir.
- Transplante böbrekte tekrarlayan/yeni gelişen FSGS olgularda kullanımı ile ilgili **sınırlı sayıda çalışma** vardır.
 - 3 pediatrik hasta, 1-2 mg/kg/gün dozunda, 8-12 hafta, 2 hastada tam remisyon, 1 hastada kısmi remisyon
 - 6 erişkin hasta, plazma değişimi ile kombinasyon, 3 hastada tam remisyon, 3 hastada kısmi remisyon
 - 11 pediatrik hasta, 2 mg/kg/gün dozunda, 2 ay, plazma değişimi ile kombinasyon, 7/11 tam remisyon

Kershaw DB, et al. Recurrent focal segmental glomerulosclerosis in pediatric renal transplant recipients: successful treatment with oral cyclophosphamide. Clin Transplant 1994; 8(6): 546-9.

Cheong HI, et al. Early recurrent nephrotic syndrome after renal transplantation in children with focal segmental glomerulosclerosis. Nephrol Dial Transplant 2000; 15(1): 78-81.

Dall'Amico R, et al. rediction and treatment of recurrent focal segmental glomerulosclerosis after renal transplantation in children. Am J Kidney Dis 1999; 34(6): 1048-55.

Mikofenolat Mofetil

- Nativ (öz) böbrekteki FSGS tedavisinde steroidle bağımlı/dirençli olgularda tek başına veya diğer ilaçlarla (siklosporin, steroid) birlikte kullanılmıştır. Tam veya kısmi remisyon oranları açısından anlamlı fark bulunamamıştır.
- Transplante böbrekte tekrarlayan/yeni gelişen FSGS olgularında tek başına veya diğer ilaçlarla birlikte verildiğinde yararlı olduğunu gösteren **randomize kontrollü çalışma bulunmamaktadır**.

Renin Anjiyotensin Sistem (RAS) Blokajı

- RAS blokajının avantajları;
 - kan basıncı kontrolü sağlar
 - **anti-proteinürik etki** gösterir
 - sistemik anti-inflamatuar etki gösterir
 - tüm glomerüler hastalıklarda kullanılabilir
- Özellikle böbrek işlev bozukluğu olan böbrek nakli alıcılarında serum kreatinin ve potasyum düzeyleri yakın izlenmelidir.

Anektodal (Anısal) Tedaviler

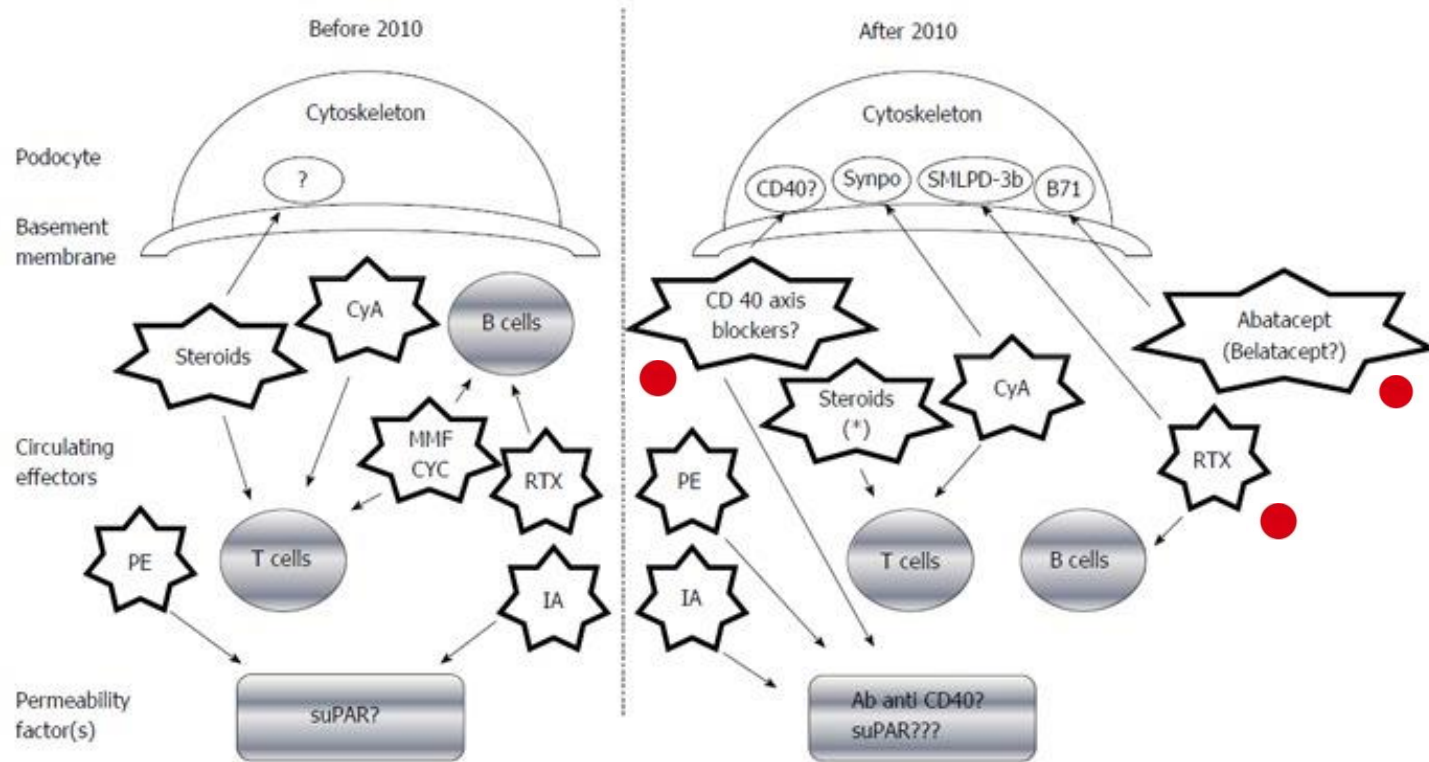
- **Galaktoz;**
 - yüksek miktarda galaktoz içeren diyet
 - galaktoz preparatları
- **Anti-TNF- α ajanlar;**
 - infliksimab
 - etanercept

Savin VJ, McCarthy ET, Sharma R, Charba D, Sharma M. Galactose binds to focal segmental glomerulosclerosis permeability factor and inhibits its activity. Transl Res 2008; 151: 288-292

Bitzan M, Babayeva S, Vasudevan A, Goodyer P, Torban E. TNF α pathway blockade ameliorates toxic effects of FSGS plasma on podocyte cytoskeleton and β 3 integrin activation. Pediatr Nephrol 2012; 27: 2217-2226

Böbrek Nakli Sonrası FSGS

- Yeni Tedavi Seçenekleri -



Messina M, Gallo E, Mella A, Pagani F, Biancone L.
Update on the treatment of focal segmental glomerulosclerosis in renal transplantation.
World J Transplant 2016; 6(1): 54-68.

Ritüksimab

- B lenfositler üzerindeki **CD20** antijenini tanıyan şimerik yapıda monoklonal antikordur.
- Son yıllarda böbrek naklinde kullanım alanları;
 - anti-HLA antikor azaltımı
 - akut hüморal rejeksiyon tedavisi
 - postransplant lenfoproliferatif hastalıklar
 - tekrarlayan/yeni gelişen glomerülonefritler
- Böbrek nakli sonrası tekrarlayan/yeni gelişen FSGS tedavisinde kullanımı (olgu sunumları) ;
 - Pescovitz MD ve ark. (N Engl J Med 2006)
 - Hristea D ve ark. (Transpl Int 2007)
 - Gossmann J ve ark. (Transpl Int 2007)

Montgomery RA, et al. Transplantation 2009; 87: 1246-1255
Becker YT, et al. Am J Transplant 2004; 4: 996-1001
EBPG Expert Group on Renal Transplantation. European best practice guidelines for renal transplantation. Nephrol Dial Transplant 2002; 17 Suppl 4: 31-33, 35-36

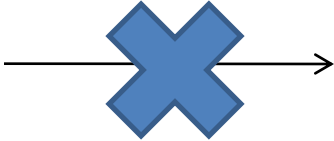
Fornoni et al. Sci Transl Med 2011	Rituximab® within 24 h after surgery (1 dose, 375 mg/m ²) in patients at high risk of recurrence	41 patients (14 controls vs 27 treated)	Nephrotic proteinuria within 1 mo in 7/27 patients in Rituximab® group vs 9/14 patients in control group (P < 0.005)	Patient mean age: 12.3 ± 5.2 yr (control group), 15.0 ± 5.5 yr (Rituximab® group)
Audard et al. Transpl Int 2012	Rituximab® induction in patients at high risk of recurrence (first graft lost due to recurrence)	4 patients (≥ 18 yr)	No evidence of significant proteinuria at the end of follow-up	Single dose of 75 mg/m ² in 2/4 patients, repeated dose of 375 mg/m ² on day 7 in the remaining 2 patients; associated PE sessions (6 and 15, respectively) in 2/4 patients
Hickson et al. Transplantation 2009	Rituximab® (375 mg/m ² ; 2-4 doses) + PE	4 patients (3 < 18 yr, 1 ≥ 18 yr)	Complete remissions in 4/4 patients	Early Rituximab® treatment in 3/4 (7–63 d post-transplantation), late treatment in 1/4 (982 d posttransplantation during a prolonged PE-dependent remission)
Dello Strologo et al. Transplantation 2009	Rituximab® (375 mg/m ² ; 1-4 doses) + PE	6 patients (4 < 18 yr; 2 ≥ 18 yr)	Complete remission in 3 Partial remission in 2 No response in 1	1/7 patients received one dose, 4/7 patients received 2 doses, and 1/7 received 4 doses; 1/7 patients experienced a severe reaction during first infusion and was excluded from the analysis
Tsagalidis et al. Artif Organs 2011	Rituximab® (1 g, 2 doses) + PE	4 patients (2 < 18 yr; 2 ≥ 18 yr)	Complete remission in 2 Partial remission in 2	

Yabu et al. Am J Transplant 2008	Rituximab® + PE	4 patients (≥ 18 yr)	None of the patients treated with rituximab achieved remission in proteinuria One patient experienced early graft loss	Rituximab® schedule: 1 g, 2 doses in 1/4; 375 mg/m ² , 4 doses in 1/4; 375 mg/m ² , 6 doses in 2/4
Kamar et al. Nephrol Dial Transplant 2008	Rituximab® + PE	8 patients (< 18 yr)	Complete remission in 2/8 Partial remission in 4/8 No response in 2/8	Rituximab® schedule: 375 mg/m ² , 4 doses in 4/8; 375 mg/m ² , 1 doses in 1/8; 375 mg/m ² , 3 doses in 1/8; 375 mg/m ² , 8 doses in 1/8; 375 mg/m ² , 10 doses in 1/8
Park et al. Korean J Intern Med 2014	Rituximab® (375 mg/m ² , 1 or 2 doses) before transplantation with or without PE	9 patients PE ± Rituximab® treated (Rituximab® group) vs 18 patients (control group)	No statistical difference in the prevention of recurrence between PE ± Rituximab® group (2/9, 22%) vs control group (5/18, 28%)	Rituximab® schedule: 375 mg/m ² , 1 dose for desensitization in high risk patients; 375 mg/m ² , 2 doses in ABO-incompatible transplantation; data not shown for recurrence prevention
Sethna et al. J Transplant 2011	Rituximab® (4 doses, 375 mg/m ²) + PE	4 patients (< 18 yr)	Complete remission in 3/4 Partial and unsustained response in ¼	Proteinuria relapse in 1/3 patients with complete remission response to PE sessions intensification + an adjunctive dose of Rituximab
Prytula et al. Pediatr Nephrol 2010	Rituximab® (1-5 doses, 375 mg/m ²)	14 patients (< 18 yr)	Complete remission in 6/14 Partial remission in 3/14 No response in 5/14	

Abatacept & Belatacept

- Biyolojik ajanlardır ve rekombinant füzyon proteinleridir.

CTLA-4 (cytotoxic T lymphocyte associated antigen-4) antijeninin hücre dışı parçası + IgG1 molekülünün Fc kısmı

- Antijen sunucu hücrelerde bulunan sinyal proteinlerine bağlanırlar.
 - **B71 (CD80)**
 - **B72 (CD86)**
- Ko-stimülasyon blokajı yaparak T lenfosit aktive edici sinyalleri azaltırlar.
- Ko-stimülasyon  T hücre aktivasyonu ↓

Abatacept & Belatacept

- **Abatacept;**
 - romatoid artrit ve aktif juvenil idiyopatik artrit tedavisi (2005 - FDA onayı)
 - son yıllarda böbrek nakli sonrası tekrarlayan/yeni gelişen FSGS tedavisi
- **Belatacept (LEA29Y);**
 - abatacept'ten iki aminoasit farklı
 - CTLA4-Ig'ye benzerliği daha fazla
 - böbrek naklinde rejeksiyonu önleme tedavisi (2011 – FDA onayı)
 - son yıllarda böbrek nakli sonrası tekrarlayan/yeni gelişen FSGS tedavisi

Yu et al. N Engl J Med 2013	Abatacept	4 patients (2/4 < 18 yr, 2/4 ≥ 18 yr) with FSGS recurrence; 1 patient (≥ 18 yr) with FSGS on native kidneys	Complete remission in 2/5 Partial remission in 3/5	Patients 1 and 2 received a single dose; patients 3 and 4 received 2 doses; patient 5 (the only one with FSGS on native kidneys) received 3 doses (days 1, 15, 30) and a dose monthly thereafter
Alachkar et al. N Engl J Med 2014	Abatacept (1 dose; 10 mg/kg) in patient 1; belatacept (3 doses 10 mg/kg or continuative treatment) in patients 2-5	5 patients (≥ 18 yr)	No response	
Garin et al. Pediatr Nephrol 2015	Abatacept (1 or 2 doses; 10 mg/kg) or belatacept (16 doses 5 mg/kg)	5 patients 2/5 < 18 yr with minimal change in disease or FSGS on native kidneys 3/5 with FSGS recurrence (1/3 < 18 yr, 2/3 ≥ 18 yr)	Partial response in minimal change disease patient No response in primary FSGS patient Partial remission in 1/3 with FSGS recurrence (abatacept treated) No response in 2/3 (abatacept/ belatacept treated respectively)	Patients 1, 2 and 4 received 2 abatacept doses; patient 3 received 1 abatacept dose; patient 5 was treated with belatacept
Alkandari et al. Exp Clin Transplant 2014	Abatacept (3 doses; 10 mg/kg)	1 patient (< 18 yr)	No response	
Grellier et al. Transpl Int 2015	Belatacept (days 1, 15, 30 and monthly thereafter, 5 mg/kg)	5 patients (≥ 18 yr)	Partial response in 2/5 No response in 3/5 (no worsening in proteinuria values pre- and post-belatacept therapy in 1/3)	

İnsan Allojenik Kemik İliği Mezenkimal Kök Hücre Tedavisi

- Kemik İliği Mezenkimal Kök Hücre (BM-MSK) Tedavisi;
 - farklı deneysel modellerde böbrek hasarı etkisi üzerine çalışmalar
 - tedaviye dirençli SLE ile ilgili çalışmalar
 - otoimmün hastalıklar ile ilgili çalışmalar
- **FSGS** tedavisinde kullanımı;
 - Belingheri ve ark.
 - 13 yaşında böbrek nakli alıcısı
 - böbrek nakli sonra erken dönemde tekrarlayan FSGS
 - plazma değişimi ve 2 doz ritüksimab tedavisine yanıt yok
 - toplam 6 doz BM-MSK infüzyonu
 - proteinüride remisyon
 - nakil sonrası 22. ayda böbrek işlevleri ve proteinüride stabil durum

Böbrek Nakli Sonrası FSGS Yönetimi

- Eve Götüreceğimiz Mesajlar -

- **Tedavi yönetimi zor**
- **Tedaviye yönelik karşılanmamış klinik ihtiyaç (unmet clinical need) önemli bir problem**
- **Henüz tedavi kılavuzu yok**
- **Podosit biyolojisi konusundaki bilgi birikiminin artması gerekiyor**
- **Hastaya özgü (bireyselleştirilmiş) tedavi protokollerinin belirlenmesi gerekiyor**
- **Protokol biyopsilerini de içeren ileriye dönük/randomize/kontrollü çalışmalara gereksinim var**
- **Yüksek riskli böbrek nakli alıcılarında;**
 - **böbrek nakli öncesi ve sonrası plazma değişimi**
 - **ritüksimab ile indüksiyon**





Katılımınız ve İlginiz İçin Teşekkürler...

