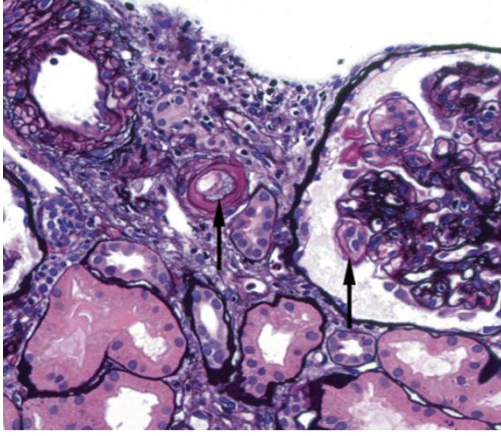


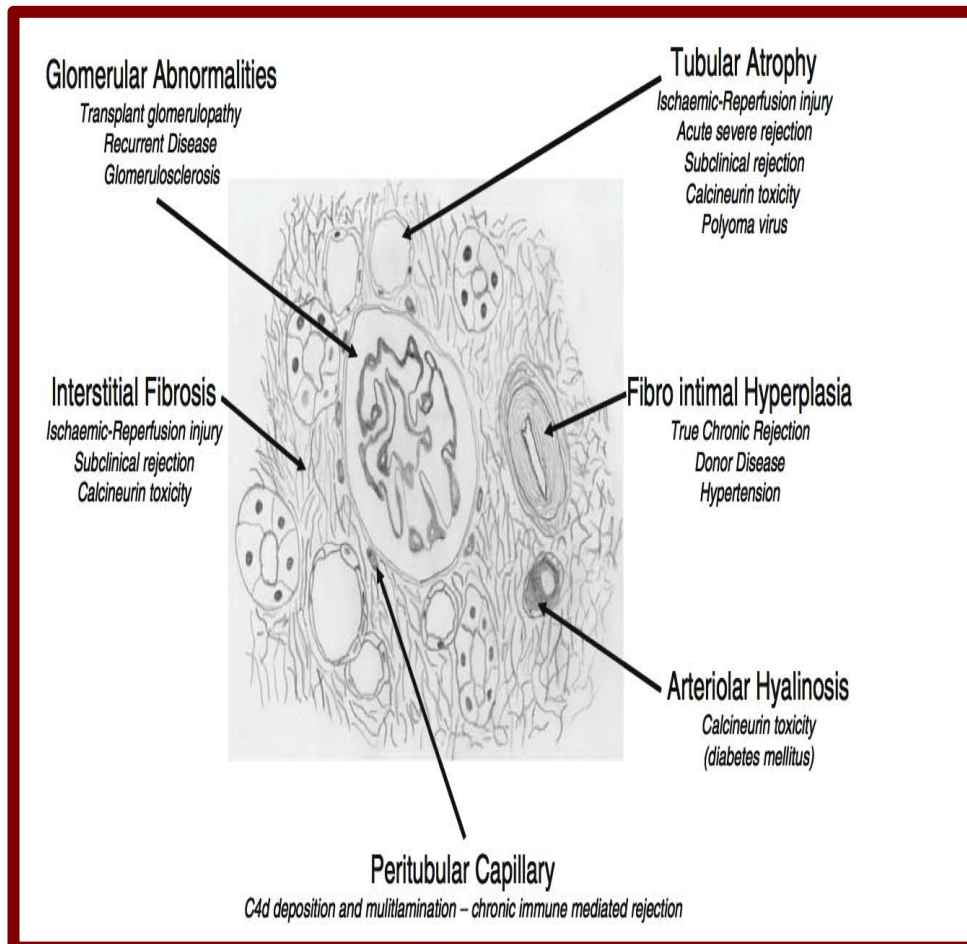


KRONİK ALLOGRAFT NEFROPATİ TEDAVİSİ

Dr. Aysun Karabay Bayazıt
Çukrova Üniversitesi, Tıp fakültesi,
Çocuk Nefroloji BD

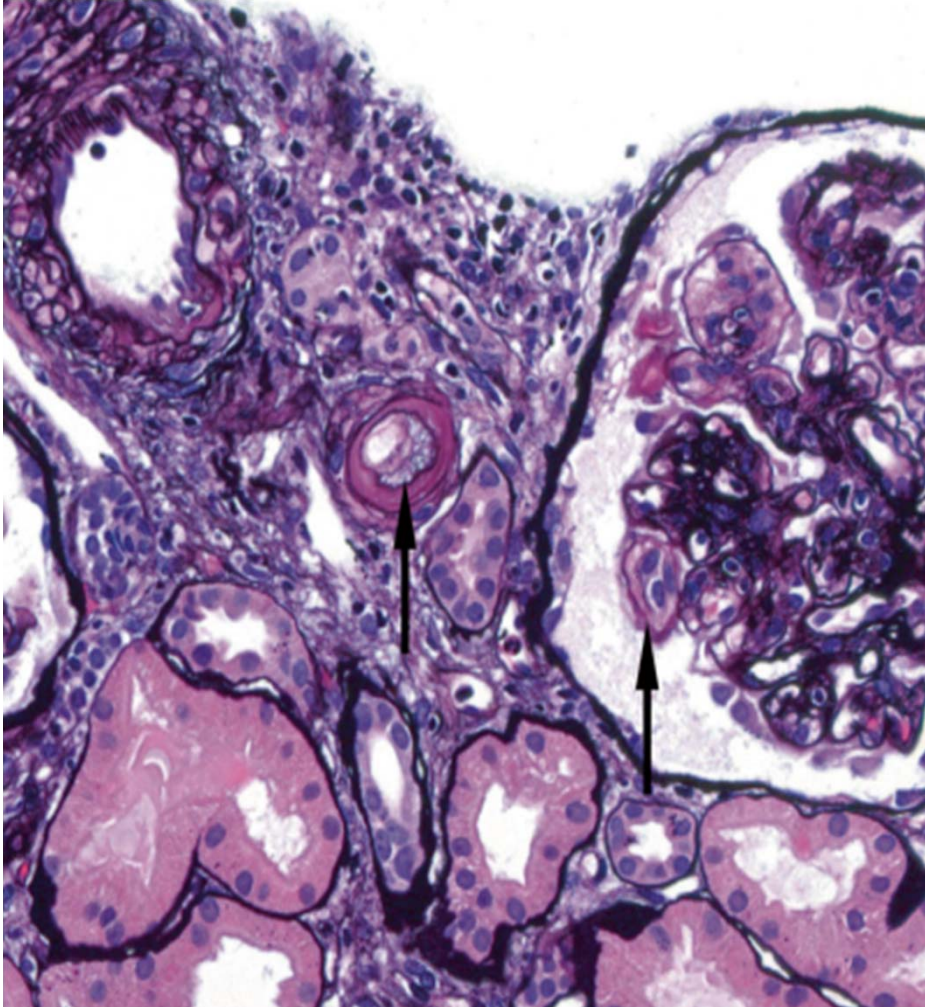
siz

KRONİK ALLOGRAFT NEFROPATİSİ



Dönölmez akşamın ufkundayız, vakit çok geç. Bu son fasıldır ey ömrüm,
nasıl geçersen geç!”

– Yahya Kemal Beyatlı





KAN

- Renal transplantasyondan 1 yıl sonra graft kaybının en önemli nedenidir.
- Kabul edilmiş bir teşhis kriteri yoktur.
- Gerçek insidansı belli değildir.

KAN İnsidansı

- Akut rejeksiyon epizodu geçirmeyenlerde görölme oranı <%1

	Canli donör TX	Kadeverik donör Tx
AR epizodu geçiren	%20	%36
Post TX ilk 60 günde AR epizodu	%43	%60

Klinik Teşhis

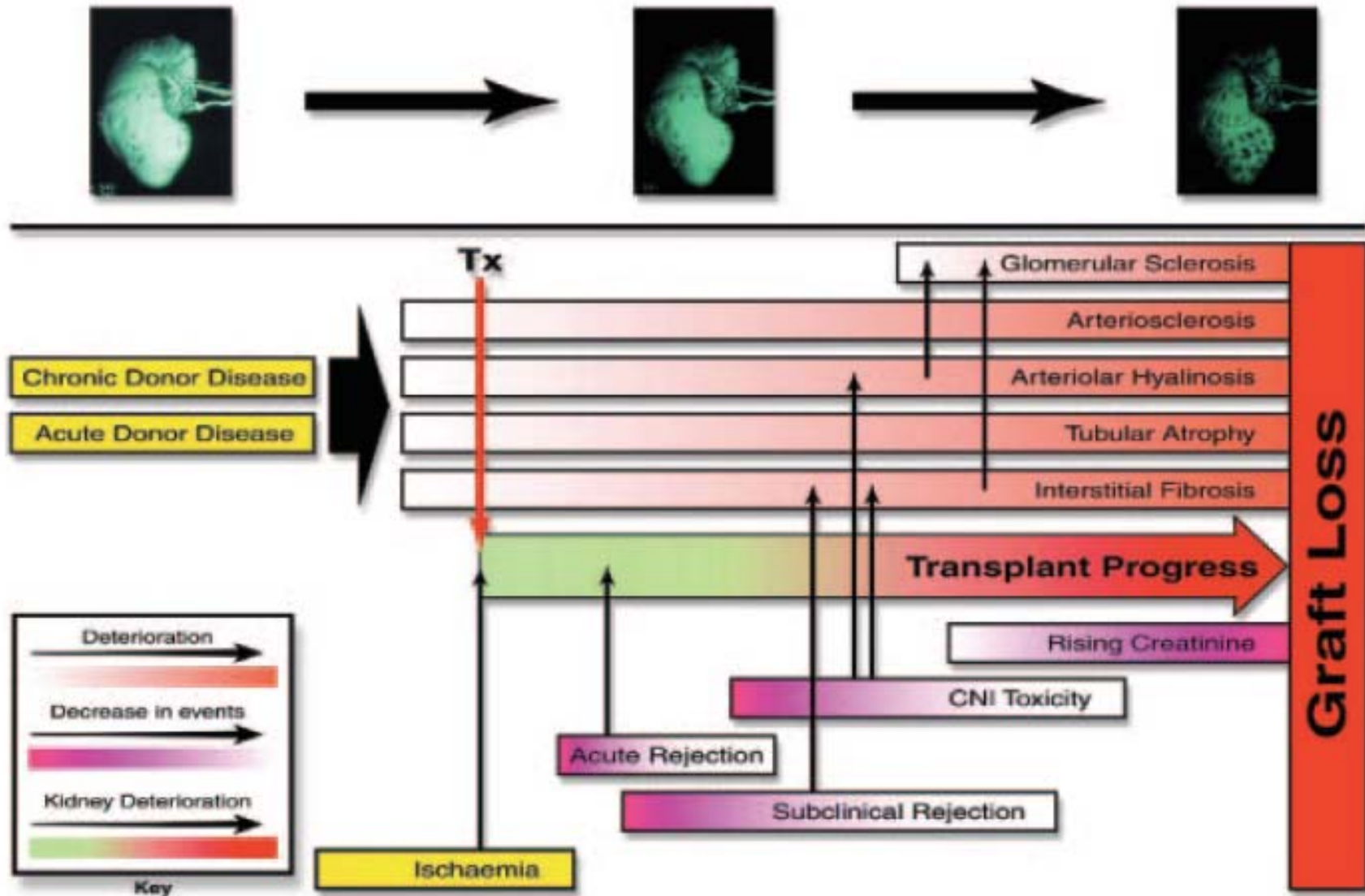
Şüphelenmekle başlar

- Böbrek fonksiyonlarında tedrici bozulma
 - Proteinüri
 - Hipertansiyon
-
- Teşhis böbrek biyopsisi ile konur.
 - Endotelde inflamasyon ve hasarlanma primer olaydır.

KAN

- Gelişiminde immünolojik ve non immünolojik risk faktörleri rol almaktadır.
- Bazı risk faktörleri transplantasyondan önce mevcuttur.

The Timeline for Destruction of a Kidney



Kronik allogreft disfonksiyon nedenleri

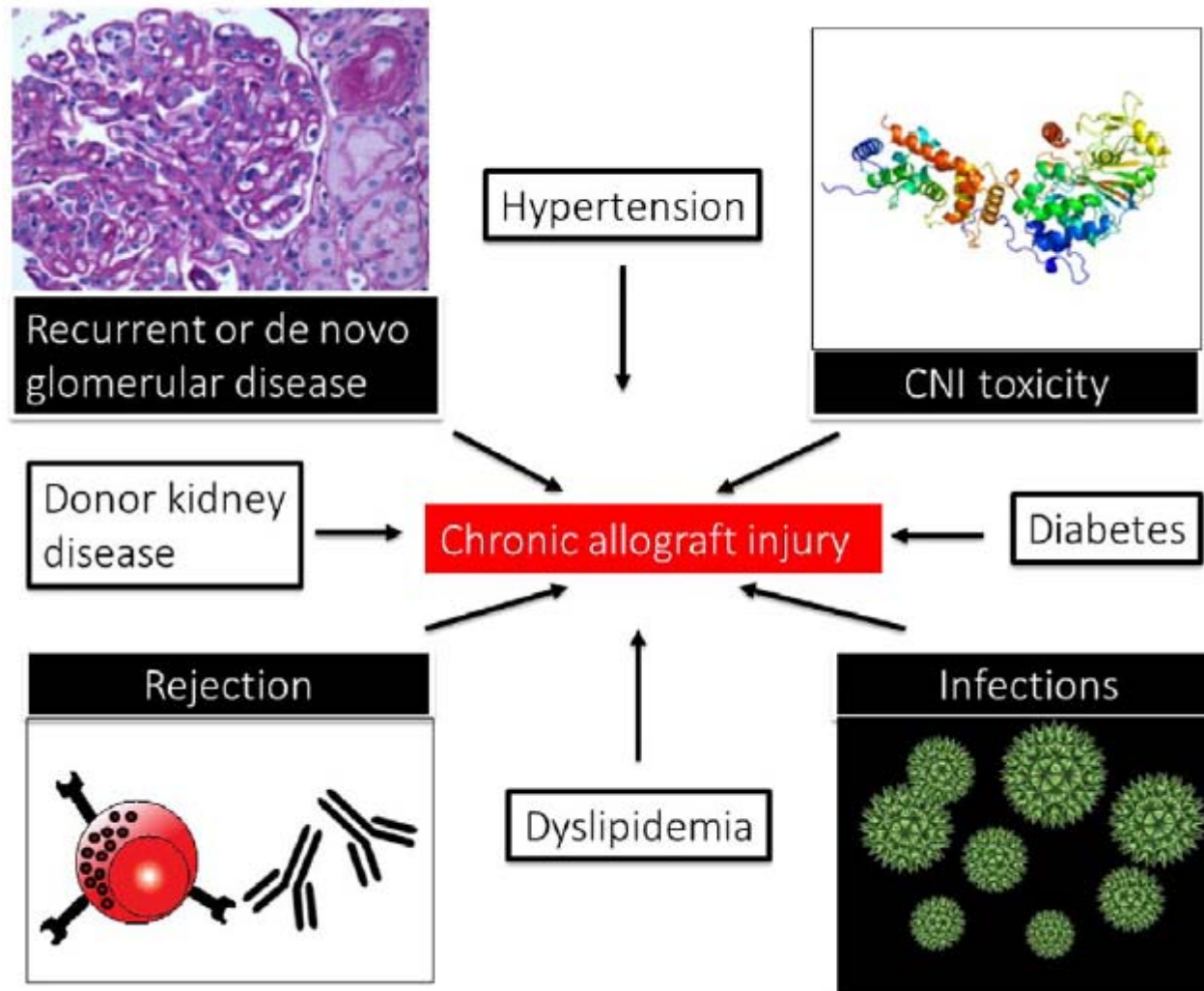
İmmünolojik Nedenler

- Akut rejeksiyon epizodları
- Zayıf HLA uyumu
- Sensitizasyon
- Kronik B hücre (antikor) aracılı rejeksiyon
- Kronik T hücre aracılı rejeksiyon

Nonimmünolojik Nedenler

- Donöre ait faktörler
- Alıcıya ait faktörler
- İskemi reperfüzyon hasarı
- Post transplant HT
- Hiperlipidemi
- Rekürren veya de novo glomerülonefrit
- CNI toksisitesi
- Enfeksiyonlar
- Tedaviye uyumsuzluk

TEDAVİ STRATEJİLERİ NEDENE YÖNELİKTİR



KAN tedavi

- ✧ Rekürren veya denovo glomerülonefrit tedavisi
- ✧ Post Tx enfeksiyonların tedavisi
- ✧ CNI toksisitesinden kaçınma
- ✧ Hipertansiyon tedavisi
- ✧ Dislipidemi tedavisi
- ✧ Rejeksiyon tedavisi



CNI Toksisitesi

IF/TA

Medial arteriolar hiyalinozis

Glomerüler kapsüler fibrozis

Global glomerüloskleroz

FSGS

Jukstaglomerüler hiperplazi

Tübüler mikrokalsifikasyon

Kalsinörin İnhibitör Toksisitesinden Kaçınma

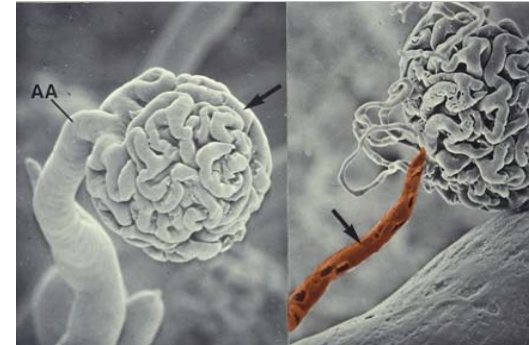
CNI toksisite

- Allograft disfonksiyonu/ hipertansiyon
- Proteinüri (Nefrotik düzeyde olabilir)
- ◆ İlaç çukur düzeyi ile toksisite derecesi ilişkili değil
- ◆ İlacın doz/kg ile toksisitesi arasındaki korelasyonu kötüdür.
- ◆ Biyopsi toksisiteye özgü histopatolojik bulgular taşır

- Doz indirgeme

(Alternatif ilaçla yer değiştirme)

- Kesme
- Hiç tercih etmeme



CNI minimizasyonu/mTOR inhibitörleri

- CNI X mTOR inhibitörlerin post tx erken dönemde başlanması?

MTOR inh. yan etkileri:

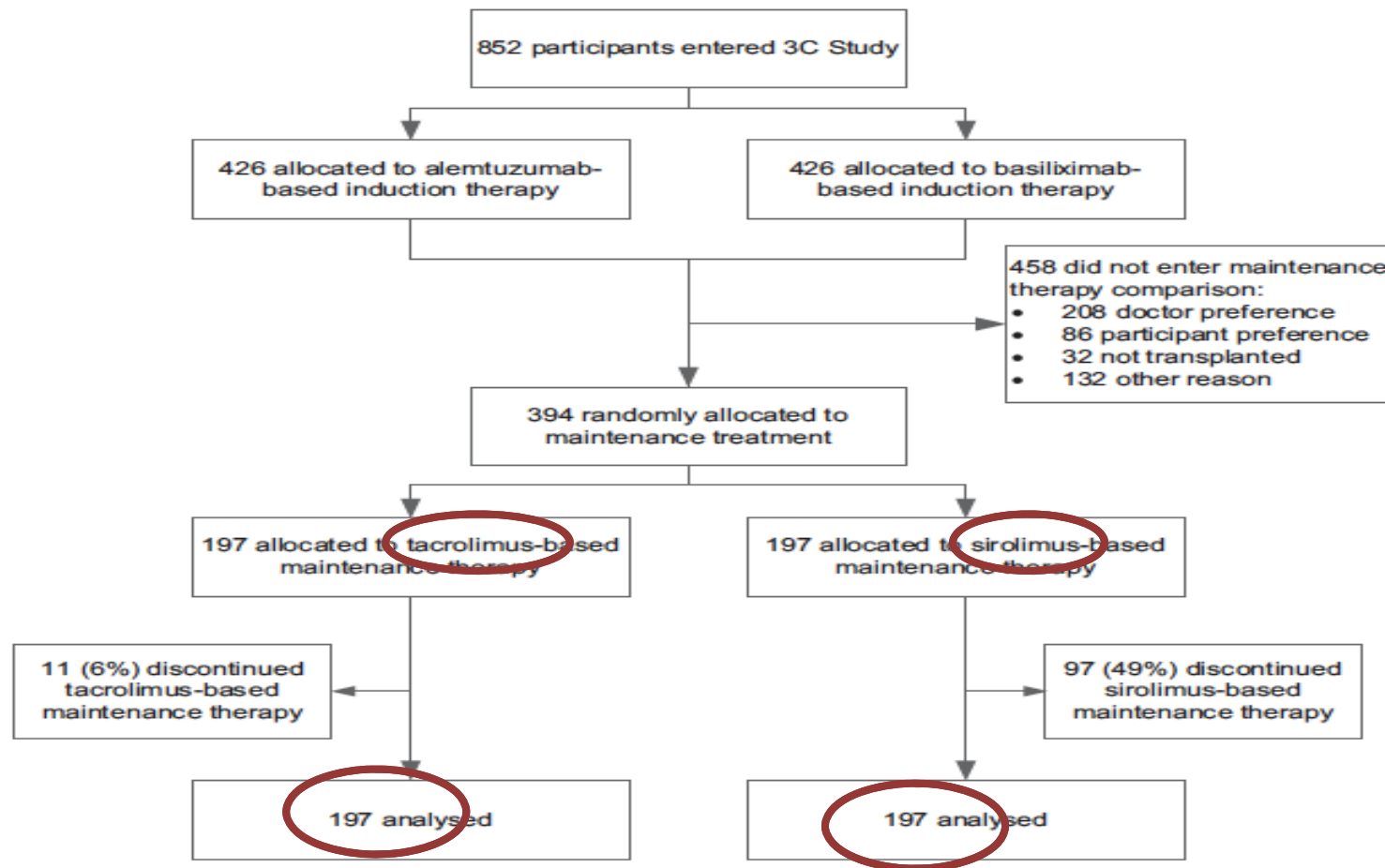
Proteinüri, hiperlipidemi,
miyelosupresyon,
ve hipergonadotropik
hipogonadizm

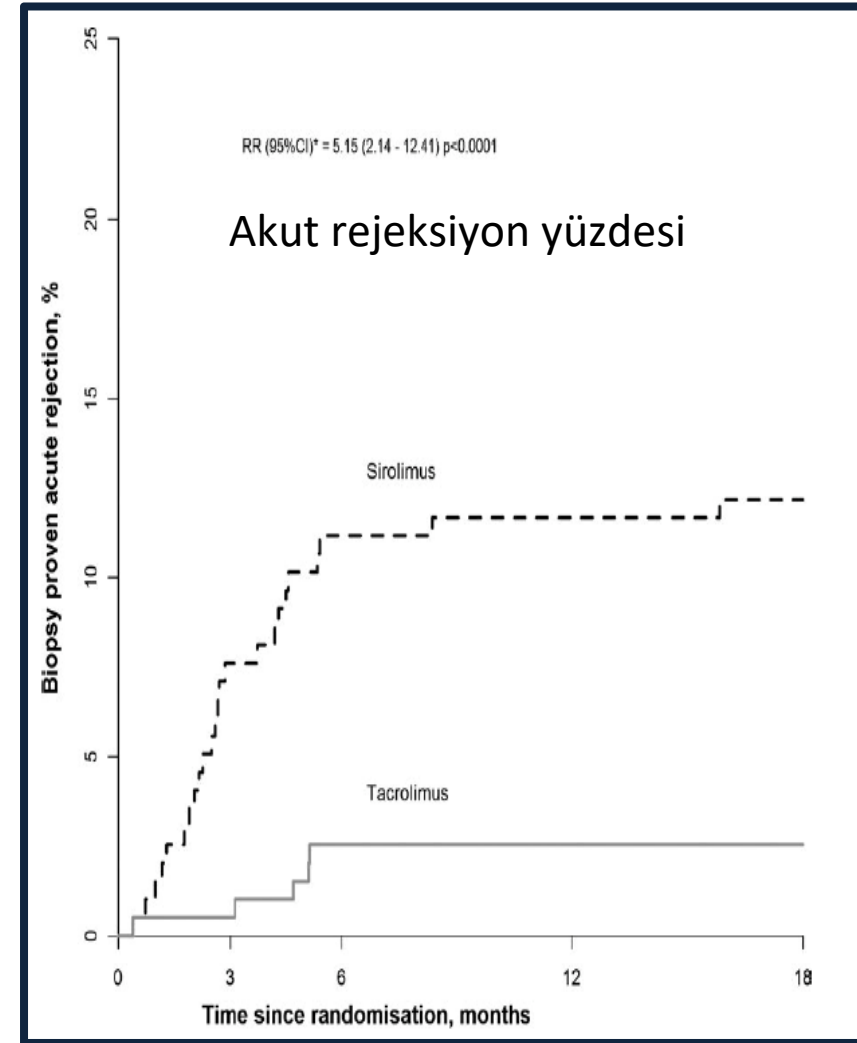
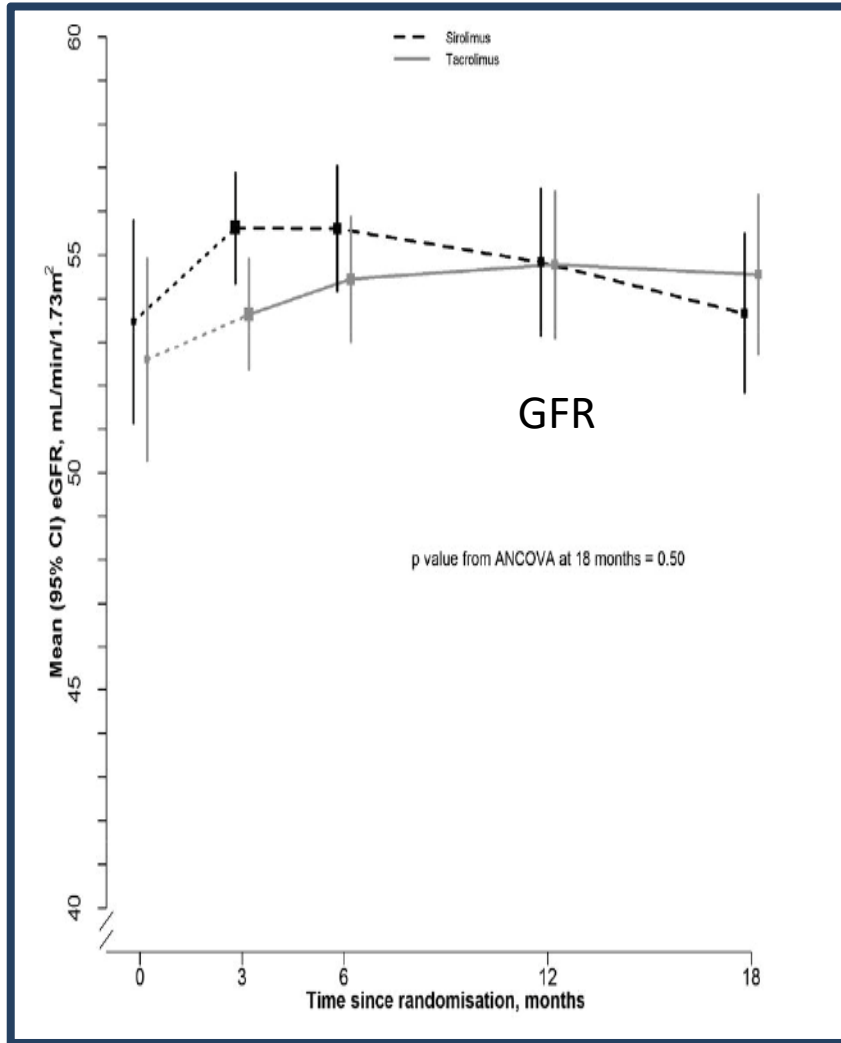
CAN
geliştikten
sonra, geç
dönem de
başlamanın
faydası var mı?



3C Study

(Campath, CNI reduction and CAN)





Erken dönemde GFR oranları açısından fark yok, aksine AR yüzdesi sirolimus grubunda daha fazla

Safety and Efficacy of a Calcineurin Inhibitor Avoidance Regimen in Pediatric Renal Transplantation

William Harmon,* Kevin Meyers,[†] Julie Ingelfinger,[‡] Ruth McDonald,[§] Matthew McIntosh,^{||} Martin Ho,^{||} Leslie Spaneas,* Jo Ann Palmer,[†] Marena Hawk,[§] Chris Geehan,* Kathryn Tinckam,* Wayne W. Hancock,[†] and Mohamed H. Sayegh*

TAM KAÇINMA

CN-01 study

Daclizumab+Pred+MMF+SRL

34 hasta ile başlanmış

20 hasta 3 yıl takip

8 hastada 1 den fazla sayıda rejeksiyon

4 hastada YE fazla

1 hasta takibe gelmemiş

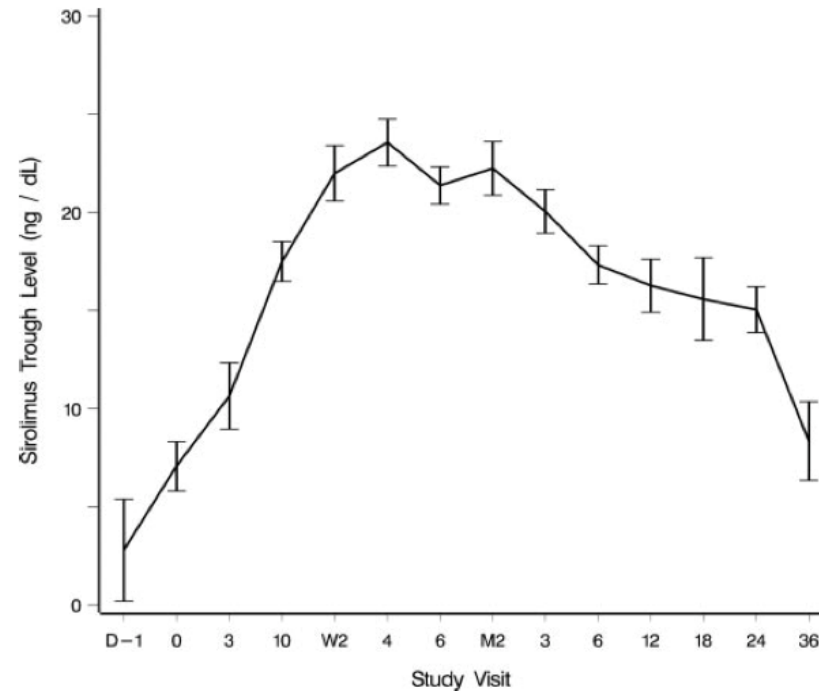
1 greftte kronik rejeksiyon

2 hastada PTxLPD

6. Ayda AR oranı %21.8

12. Ayda AR oranı %31.5

Sirolimus whole-blood trough levels of 20 to 25 ng/ml for the first 2 mo, 20 ng/ml for months 3 to 6, and 15 ng/ml thereafter.



J American Soc Nephrology, 2006

CNI minimize eden protokoller mTOR inhibitörlerinin kullanımı

Pre-mTORI therapy	Immunosuppression after the switch to mTORI			
	mTORI+P (n)	mTORI+CsA+P (n)	mTORI+MMF+P (n)	mTORI+TAC+P (n)
CsA+P	4	3	0	0
CsA+MMF+P	2	2	3	0
TAC+MMF+P	3	0	0	0
TAC+P	6	0	1	1
deNovo RTx	0	5	1	0

**Long-term side effects of treatment with mTOR inhibitors
in children after renal transplantation**

Long-term side effects of treatment with mTOR inhibitors in children after renal transplantation

	Entire cohort, <i>n</i> =31	De novo mTORI therapy, <i>n</i> =6	mTORI due to CNI-toxicity, <i>n</i> =14	mTORI due to PTLD, <i>n</i> =11
Serious infections	16 (51.6)	3	4	9
- Viral infections	4 (12.9)	0	1	3
- Bacterial	12 (38.7)	3	3	6
Anemia (Hb<10 g/dl)	6 (19.4)	1	4	1
Leuko-, thrombocytopenia	1 (3.2)	0	1	0
Mouth ulcers	5 (16.1)	1	3	1
Proteinuria (>1 g/d)	4 (12.9)	1	1	2
Lymphocele	2 (6.5)	2	0	0
AV fistula	3 (9.7)	3	0	0

ENFEKSİYONLAR, PROTEİNÜRİ KAN GELİŞİMİ İÇİN RİSK FAKTÖRLERİ

Three-yr safety and efficacy of everolimus and low-dose cyclosporine in *de novo* pediatric kidney transplant patients

37 çocuk

Basiliximab, CycA (C2: 1400), MMF ve prednizolon

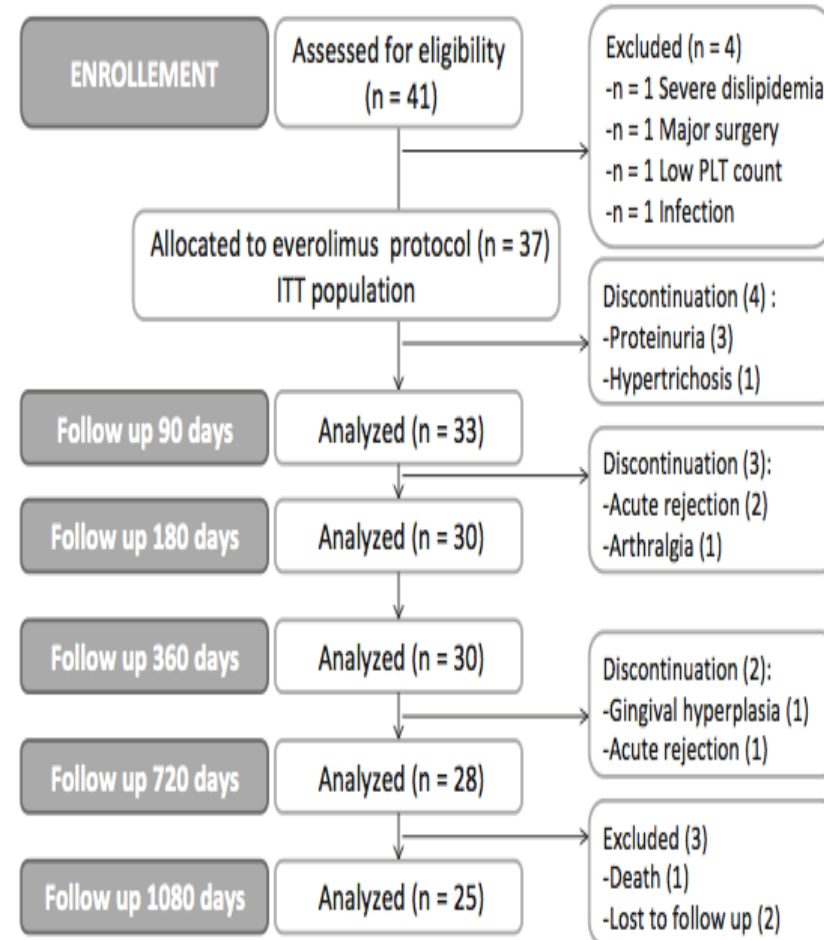
3 hafta sonra everolimus başlanmış,
CyCA azaltılmış (C2: 600 ng/ml, 90
günden sonra 300 ng/ml)
ve MMF kesilmiş

3 yıllık peryod sonunda hasta ve greft
survi %96

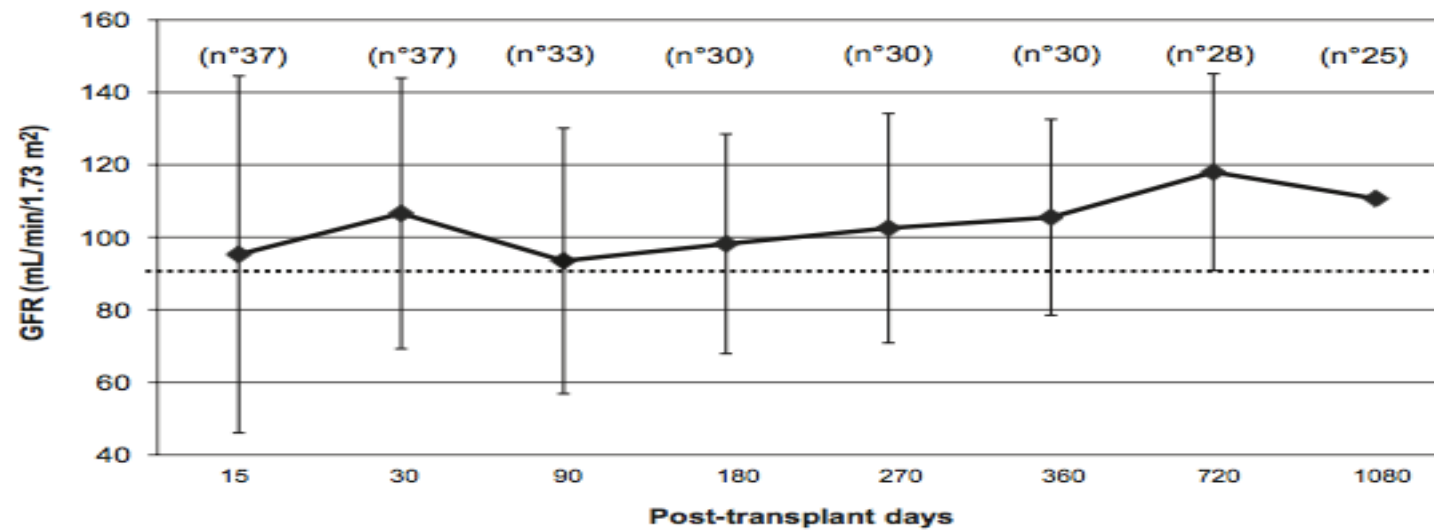
Post Tx DSA +'liği

1. Yıl %5, 2. yıl %11, 3. yıl %22

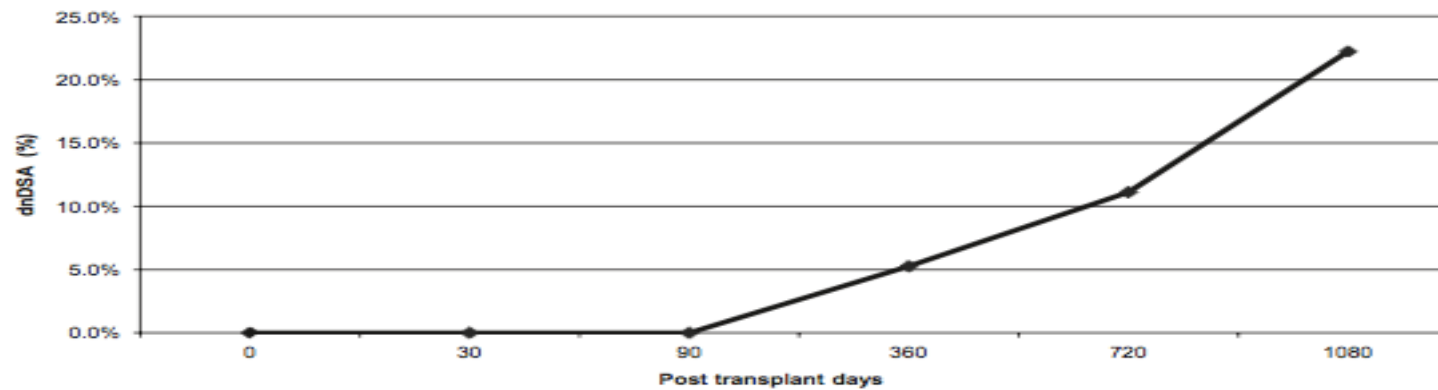
Malignensi veya PTLTLD saptanmamış



Estimated glomerular filtration rate



De novo donor specific antibodies



KAN
geliştikten
sonra, geç
dönem de
başlamanın
faydası var mı?



*World Journal of
Transplantation*

Submit a Manuscript: <http://www.f6publishing.com>

World J Transplant 2018 September 10; 8(5): 150-155

DOI: 10.5500/wjt.v8.i5.150

ISSN 2220-3230 (online)

MINIREVIEWS

Introduction of everolimus in kidney transplant recipients at a late posttransplant stage

GEÇ DÖNEM EVEROLİMUS DÖNÜŞLERİNİN YAPILDIĞI KLİNİK ÇALIŞMALAR

ASCERTAIN (2011)	Ort 5.6 yılda EVR. ile CNI eliminasyonu veya Minimalizasyonu N:394 Takip süresi: 2 y	Grup 1. CNI Eliminasyonu (Evl C0: 8-12, n: 129) Grup 2. CNI minimalizasyonu (Evl C0: 3-8, n:144, CNI %80 doz azaltması) Grup 3. CNI tedavisi DEVAM CS C2>400, TAC Co>4 N:123	Graft survi %96,94, 95 (NS) Hasta survi %97, 97, 100 (NS) YE, Grup 1 ve 2 de fazla
APOLLO (2015)	Ort 7. yılda CNI'den EVR dönüş N:93/1 y	GRUP 1. CNI YOK VE EVL C0:6-10, N:46 GRUP 2. C0: 80-150, TAC CO:5-10; n: 47	Graft survi %100, 100 Hasta survi %97, 97

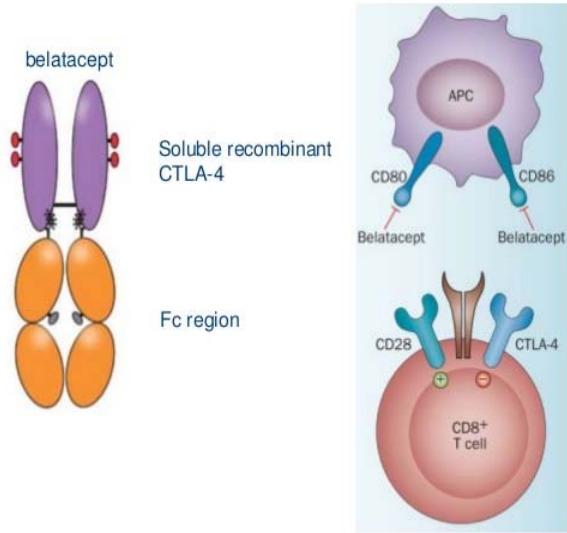
Uchida <i>et al</i> ^[24] (2016)/ retrospective (our report)	26/1 yr	Conversion from antimetabolites (MMF or MZ) to EVL with CNI minimization at mean of 39.5 mo	mm/1.73 m² ($P < 0.01$). eGFR significantly increased from 50.7 mL/min/1.73 m² to 53.6 mL/min/1.73 m² in the EVL continuation group EVL discontinuation rate was 42.3%
Nojima <i>et al</i> ^[25] (2017)/ retrospective	56/1 yr	EVL ile CNI azaltılmış doz kullanımı; CNI nefrotoksitesi IF/TA ile gösterilen vakalarda, ort 7.4 yılda	eGFR artışı%7 ($p<0.05$) EVL kesilme oranı %11
Nanmoku <i>et al</i> ^[26] (2017)/ nonrandomized	86/ 1 yr	EVL ile düşük doz TAC kullanımı,MMF azaltma, komplikasyon durumunda streoid kesilmesi	Conventional group ($n = 50$); EVL group ($n = 36$) Biopsy-proven acute rejection rate exhibited no significant difference between these groups (12% vs 17%, $P = 0.55$) Serum creatinine significantly improved in the EVL group ($P = 0.031$) EVL discontinuation rate was 13.8%



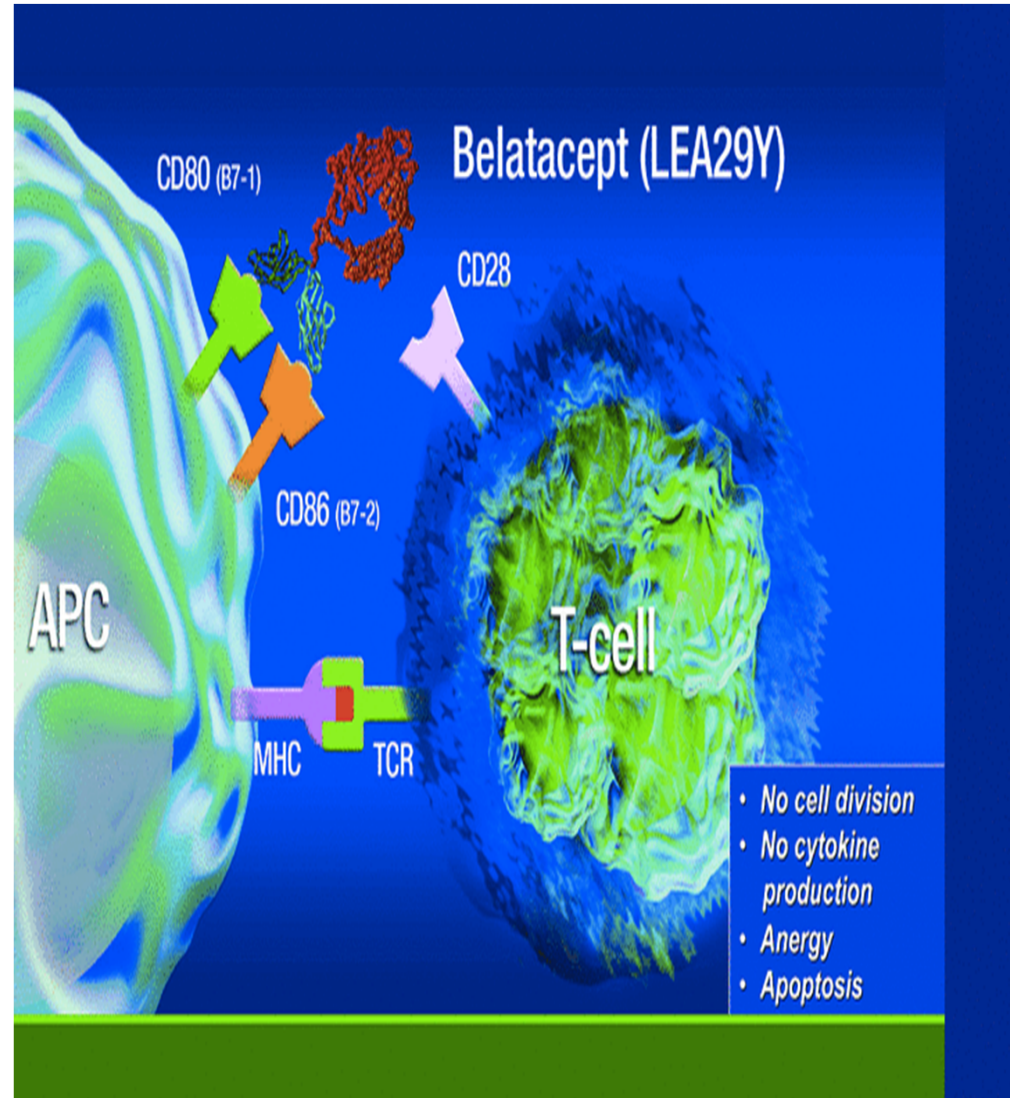
- CNI toksisitesi düşünölen vakalarda yeni tedavi seçenekleri

Belatacept

Soluble füzyon proteini



- CNI'nin uzun ve kısa dönem nefrotoksik etkileri nedeniyle "Belatacept" alternatif bir tedavi seçeneği olabilir.



Brief Communication

Belatacept Rescue Therapy in Kidney Transplant Recipients With Vascular Lesions: A Case Control Study

CNI X Belatacept switch çalışması, 17 biyopsi kanıtlı KAN/Vasküler lezyon ,
post TX ort 51. ayda CNI, Belatacept ile yer değiştirilmiş

5 mg/kg belatacept, 1,15, 29, 43, 57 günlerde , takiben 28 günde bir; CNI, %100
1.gün, 2. Gün %50, 15. gün %25 ve 29. günden sonra 0

Belatecept grubunda 0. ayda GFR $23,5 \pm 3.7$ ml/dk/1.73 m²; 6. ayda GFR 30.4 ± 9.1
CNI devam eden grupta değişiklik yok



Kan Basıncı Kontrolu

Kan Basıncı Kontrolü

- Tx sonrası HT prevelansı %58-90
- Maskelenmiş hipertansiyon %30 sıklıkla saptanır.
- Yılda bir ABPM ve ekokardiyografi önerilir.



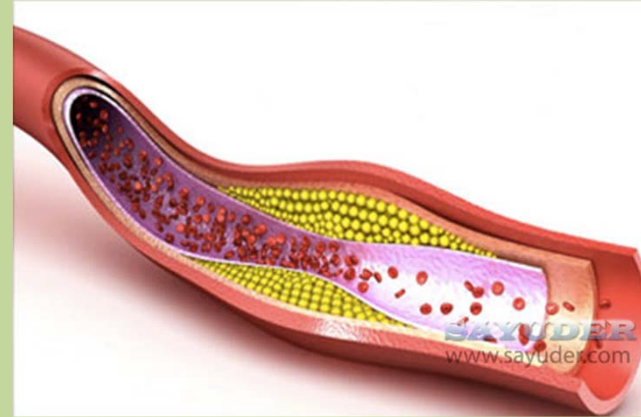
Blood Pressure Profiles 5 to 10 Years After Transplant in Pediatric Solid Organ Recipients

- 24 saatlik ABPM değerlendirmenin ofis kan basıncı ölçümlerine göre üstünlüğü vardır.
- Helsinki Üniversitesi 111 renal, 29 kalp ve 13 karaciğer nakli olan çocuk
- KB index ve KB yükü gece ölçümleri anormal
- Olguların %49'ı non-dipper
- Kan basıncı değerleri metabolik kontrol ve böbrek fonksiyonları ile korele
- Kan basıncı yükü cut-off değeri %25



KDIGO Kılavuzu-Hipertansiyon

- <18 yaş altı KB <90 p (2C)
 - >18 yaş KB <130-80 mmHg
 - İdrar protein atılımı
 - ✓ >18 yaş >1 gr/gün
 - ✓ <18 >600mg/m²/gün
 - ✓ Kalsiyum antagonistleri post transplant erken dönemde HT'da ilk basamak tedavide tercih edilir
- } ACEi veya ARB ilk basamak tedavi



Dislipidemi Tedavisi

Dislipidemi

	Acceptable (mg/dL)	Borderline high (mg/dL)	High (mg/dL)
Triglycerides (TG)			
<10 y	<75	75-99	≥100
≥10 y	<90	90-129	≥130
Total cholesterol (TC)	<170	170-199	≥200
LDL cholesterol (LDL-C)	<110	110-129	≥130

The definition of dyslipidemia according to the guidelines for cardiovascular health and risk reduction in children and adolescents¹⁶ is given.

Conversion factors from mg/dL to mmol/L (SI units).

Transplantasyon sonrası senede bir lipid profili incelenmelidir.

Tx hastalarında dislipidemi

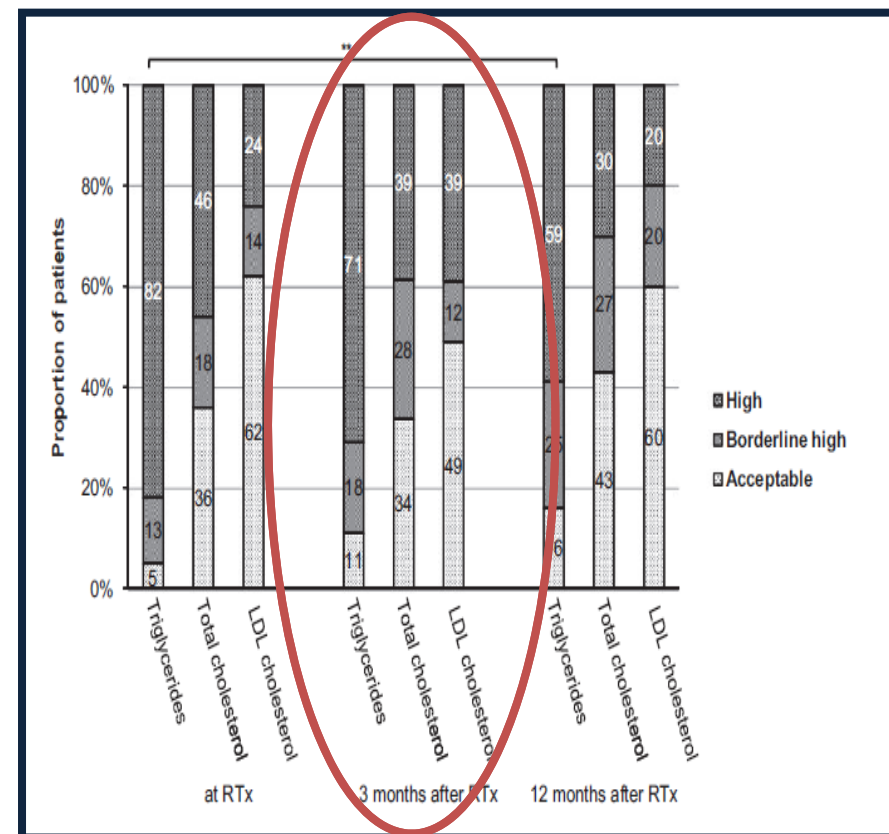
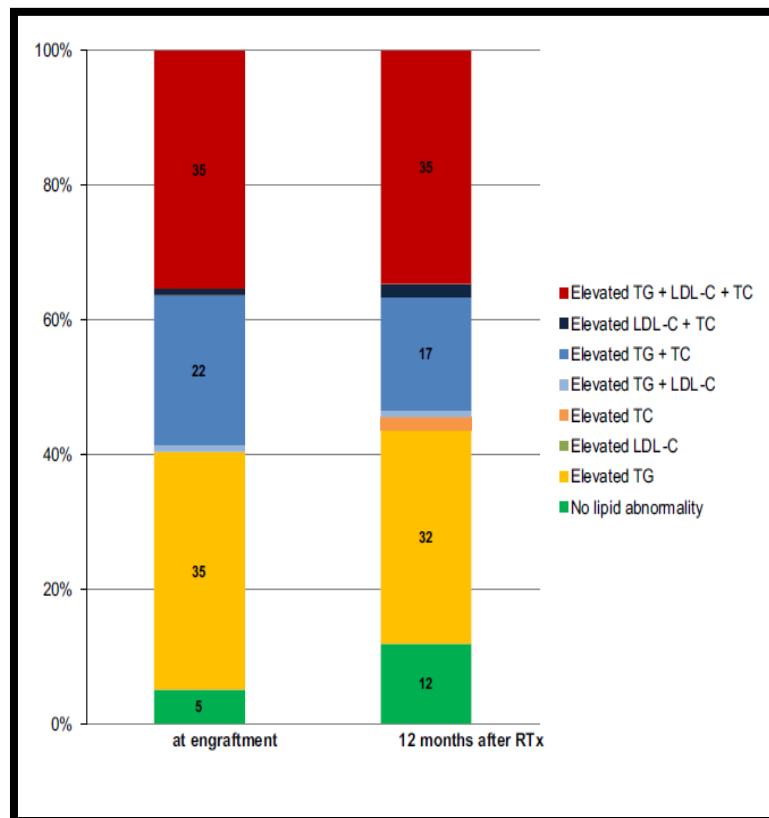
- Transplantasyon öncesi var olan dislipidemi
- Tx sonrası belirgin kilo artışı
- Steroid, siklosporin, sirolimus kullanımı
- Proteinüri/Diabet/Hipotiroidi
- Greft fonksiyon kaybı

Dyslipidemia after pediatric renal transplantation—The impact of immunosuppressive regimens

Sandra Habbig¹  | Ruth Volland² | Kai Krupka³ | Uwe Querfeld⁴ | Luca Dello Strologo⁵ | Aytül Noyan⁶ | Fatos Yalcinkaya⁷ | Rezan Topaloglu⁸ | Nicholas J. A. Webb⁹ | Markus J. Kemper^{10,11} | Lars Pape¹² | Martin Bald¹³ | Birgitta Kranz¹⁴ | Christina Taylan¹ | Britta Höcker³ | Burkhard Tönshoff³ | Lutz T. Weber¹

386 çocuk hasta, birinci yılda dislipidemi oranı %88, özellikle CNI ve mTOR tedavisi alanlarda oran yüksek

SENELİK LİPİT PROFİLİ MUTLAKA BAKILMALI



Risk:
HT
Sigara
BMI>97p

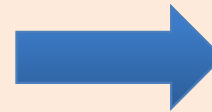
Hiperlipidemi

Postrenal transplant dislipidemi prevalansı %40-80 arasında değişmektedir.

İki tarama sonucunda

LDL>130

TG >100 mg/dL(<10 y); >130 mg/dL (>10 y)



Yaşam Tarzı Değişiklikleri

1 risk/LDL>160 mg/dL

2 risk/LDL >130 mg/dL

LDL>190 mg/dL



¹ Antilipid tedavi başlanmalıdır

KDIGO Clinical Practice Guideline for Lipid Management in CKD: summary of recommendation statements and clinical approach to the patient

Christoph Wanner, Marcello Tonelli

Kidney International

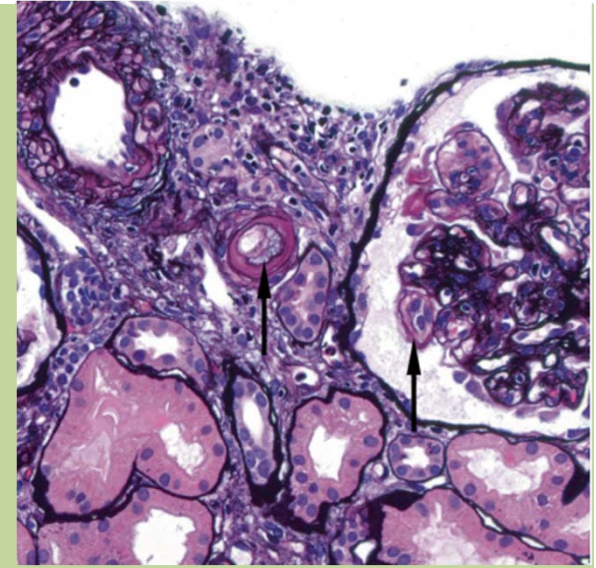
Volume 85, Issue 6, Pages 1303-1309 (June 2014)

DOI: 10.1038/ki.2014.31

- KDIGO 18 yaş altı çocuklarda antilipid tedavisi önermemekte, genel olarak yaşam tarzı değişiklikleri tavsiye etmektedir.

Grade

2D	5.1: In adults with CKD (including those treated with chronic dialysis or kidney transplantation) and hypertriglyceridemia, we suggest that therapeutic lifestyle changes be advised
2D	6.1: In children with CKD (including those treated with chronic dialysis or kidney transplantation) and hypertriglyceridemia, we suggest that therapeutic lifestyle changes be advised



Kronik Rejeksiyon Tedavisi

Kronik Antikor Aracılı Rejeksiyon

- Genellikle geleneksel antirejeksiyon tedavisine cevapsızdır.
- Tedavi edilen hastalar tekrarlayan AMR için yüksek risk taşırlar.

Siklosporin X Takrolimus

IVIG

Plazmaferez/veya
immunoabsorpsiyon

T-ve B hücre depleting
antikor

cABMR tedavisi

- NAPRTCS, çocuklarda greft yetmezliğinin nedeni
 - %50.7'si rejeksiyon,
 - %35.8'İNDE KRONİK REJEKSİYON
- cABMR'nun çocuklarda sıklığı belli değil.

HEDEF,

1. Mevcut antikorların eliminasyonu ve yeni antikor oluşumunun engellenmesi
1. Kompleman kaskadının inhibe edilmesidir.

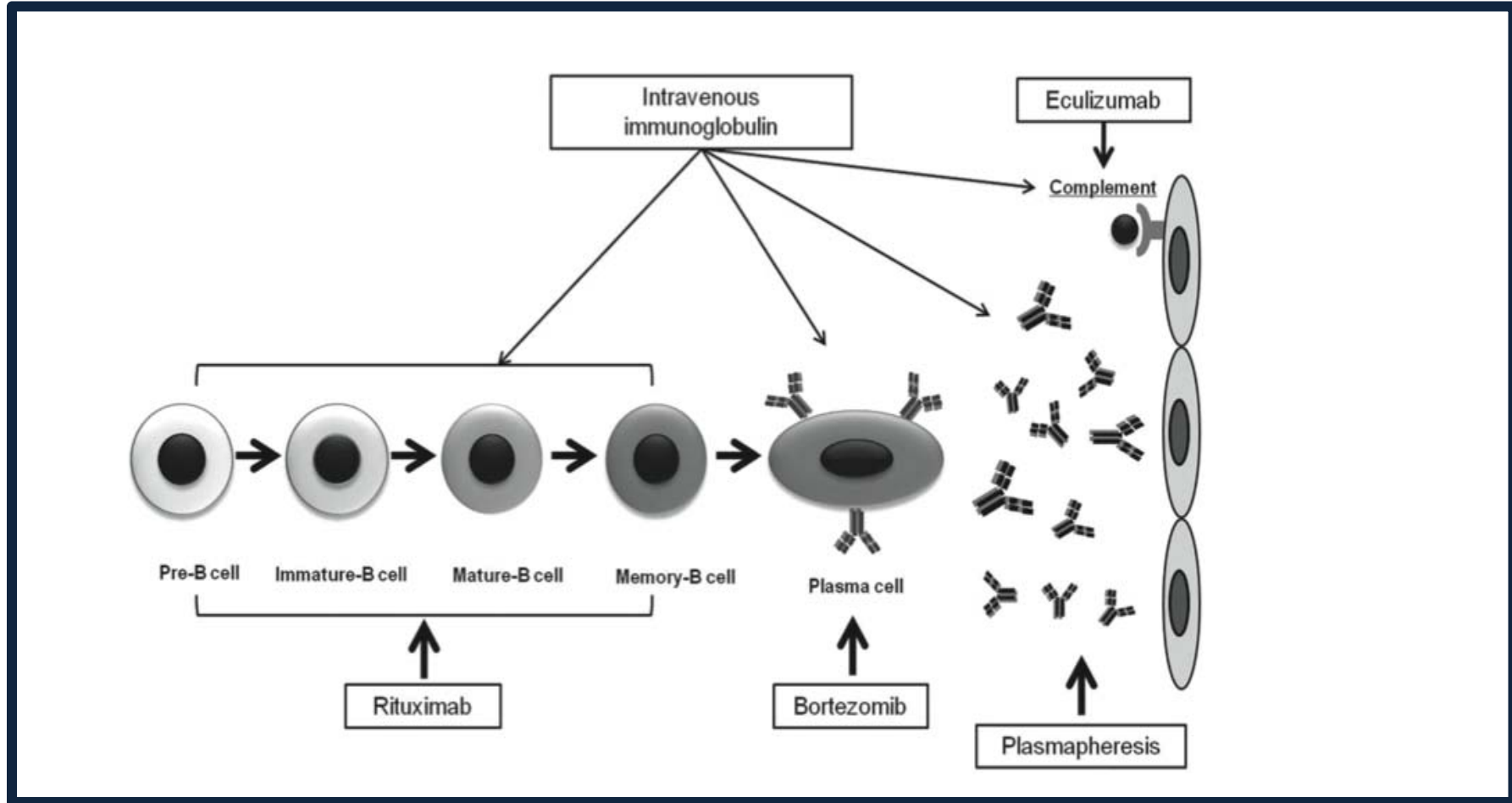
cABMR tedavisi

- İmmünsüpresyonunun dozunun arttırılması
- DSA'yı ortadan kaldırmak için plazmaferez
- DSA'ya immün cevabı modüle etmek için IVIG
- B hücrelerini azaltmak için IV rituximab
- Kompleman aktivasyonunu inhibe etmek için eculizumab

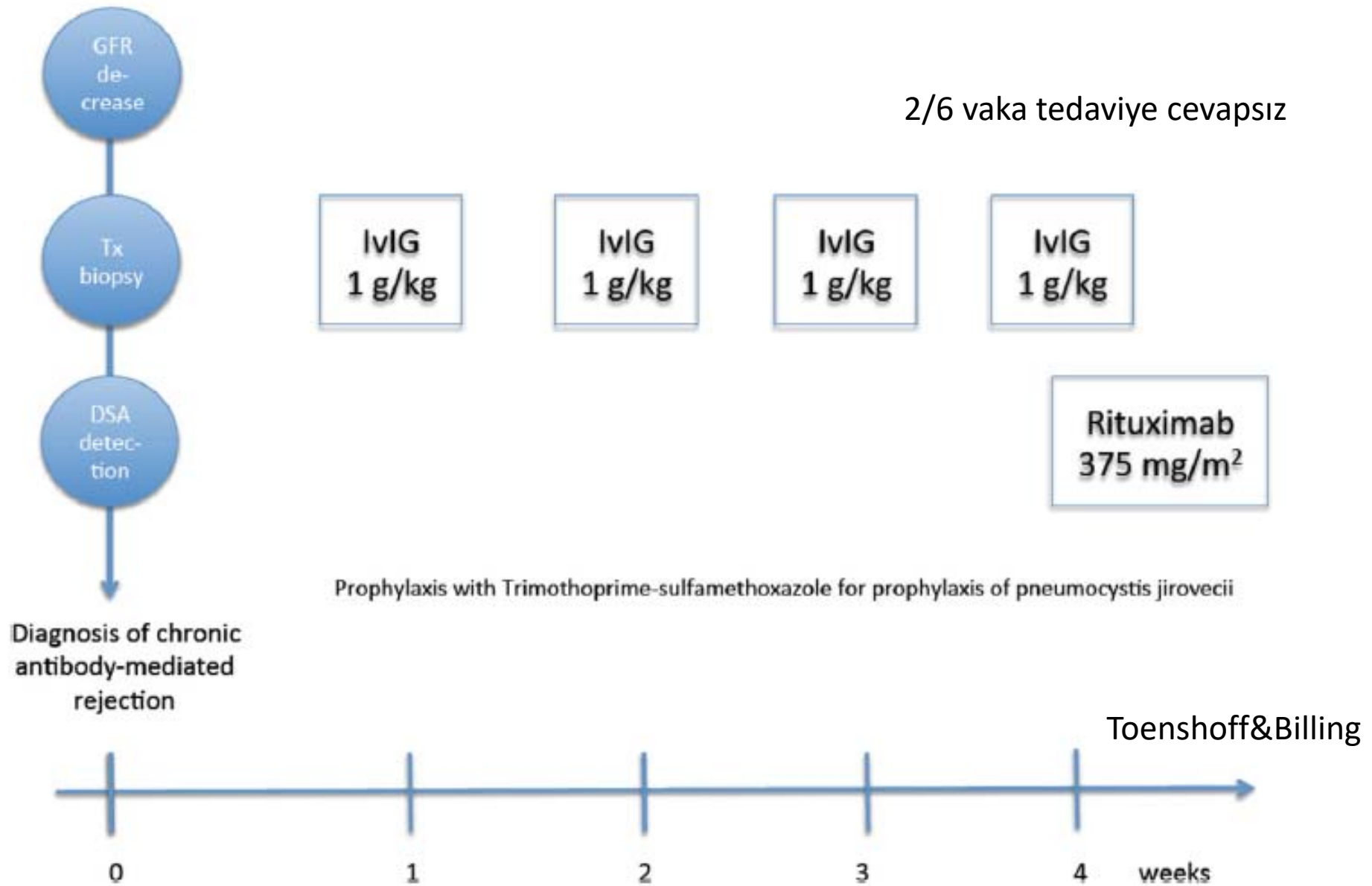
- ✓ Plazmaferez ab.'ların %50'sini ortadan kaldırır
- ✓ IVIG cevap oranını %50-90 artırır
- ✓ Refraktör cABMR tedavisinde şimerik monoklonal anti-CD20 ab. Rituximab!

Anti CD 20 (-) plazma
hücreleri ???

Antikor aracılı rejeksiyon tedavisinde kullanılan ilaçların etki mekanizmaları



Plazmaferez sirkulasyondaki antikorları temizler, rituximab farklı evrelerdeki tüm B hücrelerini azaltır. Bortezomib antikor üreten plazma hücrelerini direkt olarak süprese eder. Eculizumab, terminal kompleman yolağını inhibe eder. IVIG farklı mekanizmalarla farklı immun reaksiyonları module edebilir.



20 vakalık daha geniş bir seride, cevap oranı %70; HLA Class 1 ab.larında %61 ,HLA Class 2 ab.larında %63 azalma

Rituximab

- CABMR'un progresyonunu geciktirmede etkili olduğu kanıtlanmıştır.

✓ Ağır proteinürik olgular

✓ Allogreftte ileri evre fibrotik değişikliklerin varlığında

etkili değildir.

- Etkisi zamanla (1 yıl sonra) azalır.
- Tekrarlanan dozda uygulamak gerekebilir.

ORIGINAL ARTICLE

Rabbit anti-human thymocyte immunoglobulin for the rescue treatment of chronic antibody-mediated rejection after pediatric kidney transplantation

Yasemen Cihan¹ • Nele Kanzelmeyer¹ • Jens Drube¹ • Martin Kreuzer¹ • Christian Lerch¹ • Imke Hennies¹ • Kerstin Froede¹ • Murielle Verboom² • Thuriid Ahlenstiel-Grunow¹ • Lars Pape¹

cABMR teşhisi konmuş 9 pediatrik olgu olgu
Tanı medyan zaman 179. gün

Tedavi protokolu:

CSA+prednizolon

4. Hafta CSA doz azaltma+Everolimus

6. Ayda protokol biyopsisine göre prednizolon azaltma yada kesme

MFI>1000 ve GFR düşüşü >%20 ise böbrek biyopsisi yapılmış

Rabbit anti-human thymocyte immunoglobulin for the rescue treatment of chronic antibody-mediated rejection after pediatric kidney transplantation

Yasemen Cihan¹ · Nele Kanzelmeyer¹ · Jens Drube¹ · Martin Kreuzer¹ · Christian Lerch¹ · Imke Hennies¹ · Kerstin Froede¹ · Murielle Verboom² · Thuriid Ahlenstiel-Grunow¹ · Lars Pape¹

- 6 doz pulse prednizolon (300 mg/m²)
- 2. Günde başlayan 4 hafta süren IVIG (1 gr/kg)
- 6. Günde başlayan aylık 4 doz rituximab
- Serum kreatininde artış olunca immunadsorpsiyon
- CSA yeterli ise TAC'a geçiş (trough düzey 8-10)
- Everolimus'dan MMF'e geçiş

Rabbit anti-human thymocyte immunoglobulin for the rescue treatment of chronic antibody-mediated rejection after pediatric kidney transplantation

Yasemen Cihan¹ · Nele Kanzelmeyer¹ · Jens Drube¹ · Martin Kreuzer¹ · Christian Lerch¹ · Imke Hennies¹ · Kerstin Froede¹ · Murielle Verboom² · Thuriid Ahlenstiel-Grunow¹ · Lars Pape¹

- CNI tedavisine uyumsuz vakada Belatacept tedavisi
 - Tedavi cevapsız kalanlarda Bortezomib
- 
- Cevapsız ise rATG (1.5 mg/kg 4 saat üzerinde infüzyon)
- Toplam 5 gün, total doz 7.5 mg/kg uygulanmış.

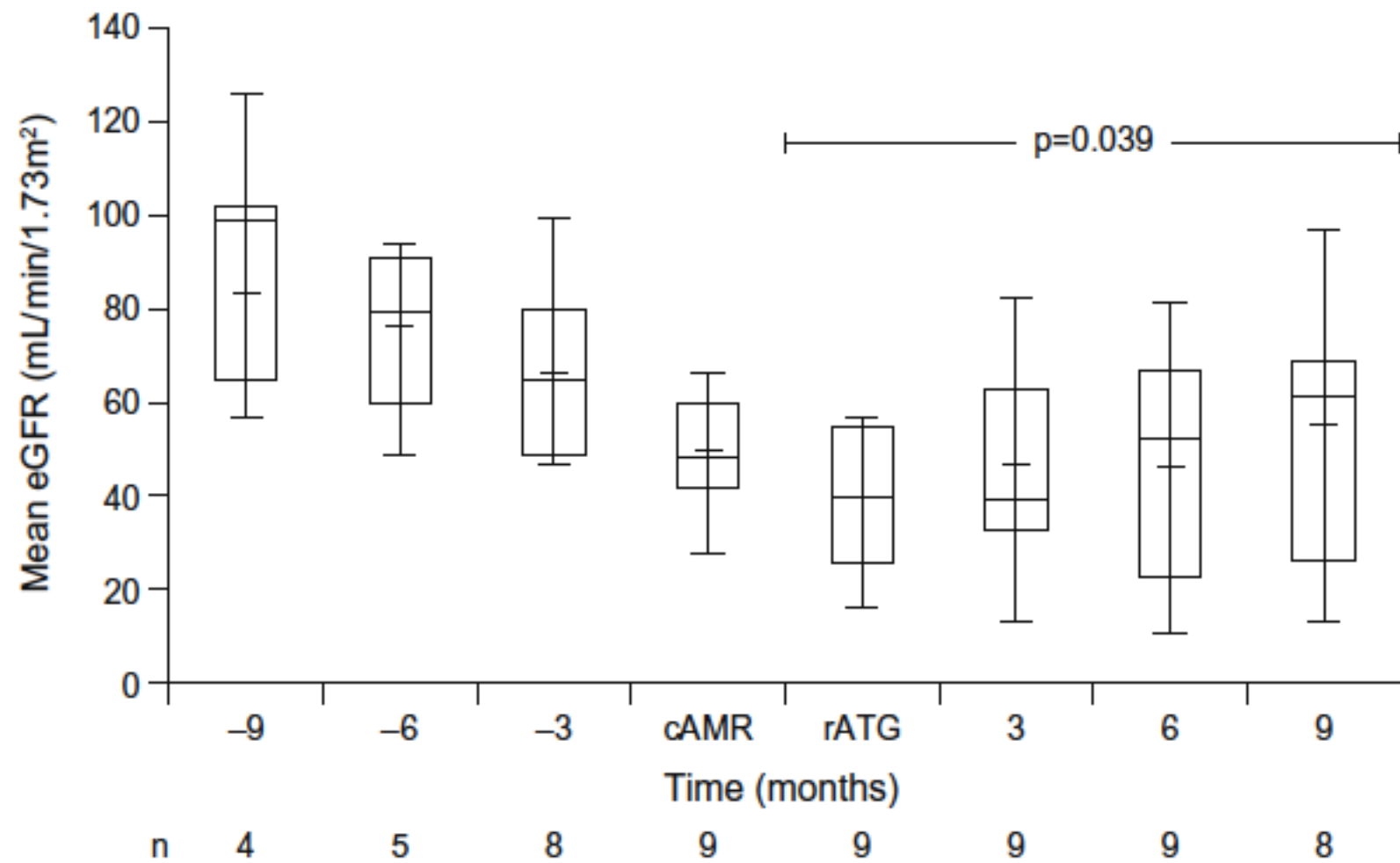


Table 1. Efficacy and side effects of interventions for the prevention or treatment of antibody-mediated graft injury

	Desensitization protocols	Acute ABMR treatment	Chronic ABMR treatment	Potential adverse events	Cost
1. PLEX	+	+	±	Hypotension, bleeding, hypovolemia	+
2. IVIG	+	+	±	Allergy, headache, myalgia, fever	+
3. Rituximab (Rx)	++	++	+ ?	Infections, neutropenia, infusion reactions	++
4. Bortezomib (Bx)	ND	+++	+ ?	Myelosuppression, neuropathy GI toxicity	++
5. Eculizumab (Ex)	NA	++	+ ?	Meningococcal infection, hypertension	+++
6. Splenectomy (Sx)	++	++	+ ?	Infections, thrombocytosis	+
7. PLEX + IVIG	++	++	±	Additive	Additive
8. IVIG + Rx	++	++	+		
9. PLEX + IVIG + Rx	+++	+++	NA		
10. PLEX + IVIG + Sx	+++	+++	+ ?		
11. PLEX + IVIG + Rx + Bx	ND	+++	+		
12. PLEX + IVIG + Rx + Ex	NA	++++	ND		

ND, no data; NA, not applicable; ±, occasional; ?, few data, not exactly known.

Gelecek- Genomics of Chronic Allograft Rejection (GoCAR) Study

- Böbrek biyopsi örneklerinde gen ekspresyon analizi
- 101 böbrek transplant alıcısında 3. ve 12. ay protokol biyopsilerinde gen ekspresyonlar
- Ekspresyon olan 13 gen gelecekte KAN gelişimi için belirleyici değeri yüksek bulunmuştur.

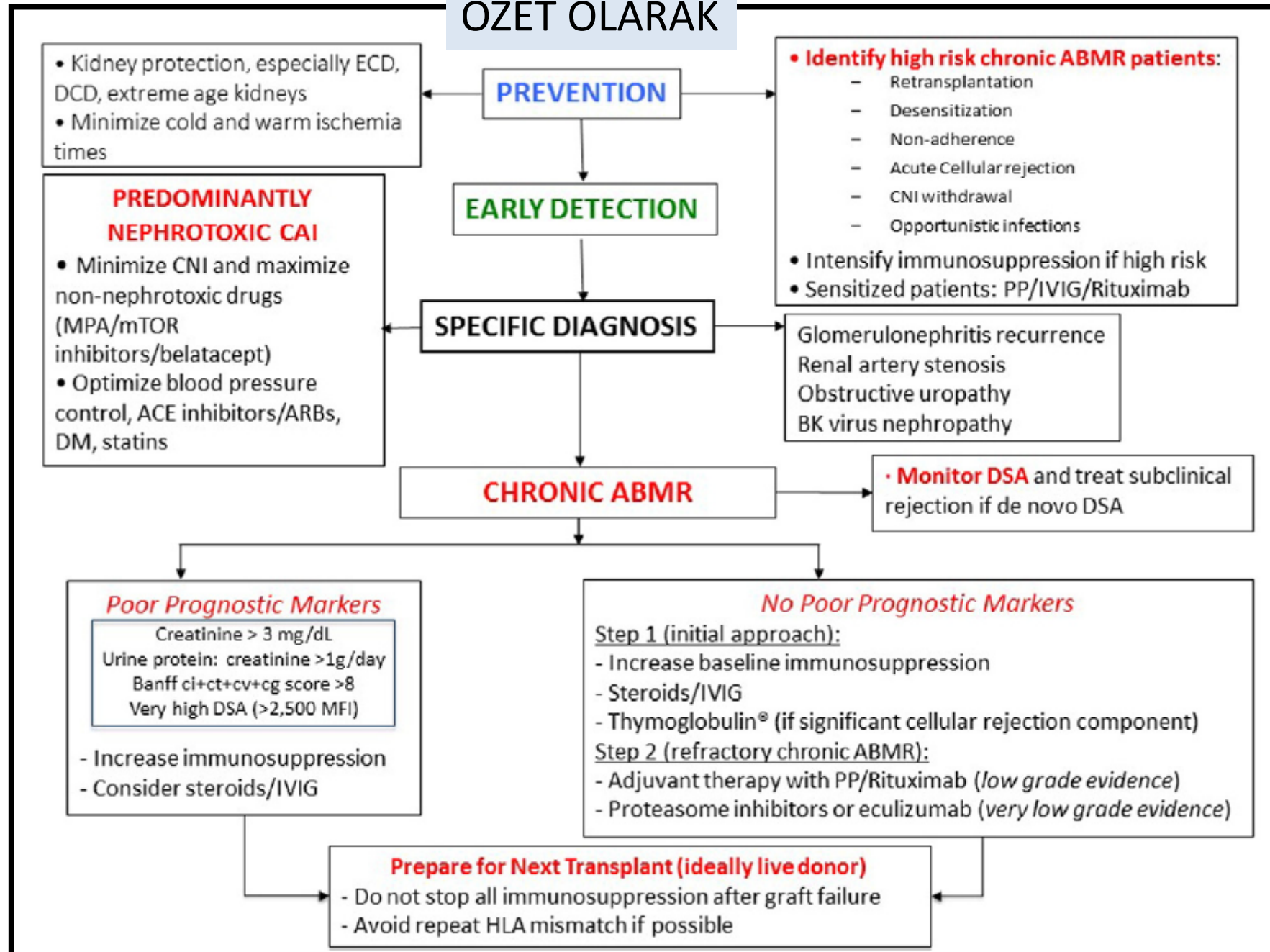
Sonuç olarak, Kronik Allogreft Disfonksiyonu

- Spesifik bir tedavisi yoktur.
- Erken tanı/müdahale önemlidir.
- Serum kreatininde değişiklikler daha geç dönemlerde oluşur.
- Serum kreatinin düzeyleri GFR'deki bozulmayı yansıtamayabilir.

- Soğuk iskemi zamanı minimize edilmeli
- HT ile mücadele edilmeli
- Hiperlipidemi takip ve tedavi edilmeli
- Proteinüri ile azaltılmalı (ACEi/ARB)
- CMV/BK enfeksiyonları tedavi edilmeli
- Hastalık rekürrensi tedavi edilmeli

- İmmunosüpresif tedavinin manipulasyonu
- Subklinik rejeksiyonun erken tanı ve tedavisi
- HLA antikorları monitorize edilmesi
- CNI minimize edilmesi veya eliminasyonu
- Nefrotoksik olmayan immunsüpresif ilaçların kullanımı

ÖZET OLARAK



Yeni Yılda ...

Ali

Aytül

Bahriye

Nur

Salim Lale

Seha

Dostluk

Önder

Caner

Belde

Fatma

İyi niyet

Ruhan

İsmail

Hakan

Önder

Ali

Serra

Barış

Sağlık

Sevcan

Necla

Huzur

Ahmet

Alev

Aydan

Zeynep

Selçuk

Harika

Nurdan

Sevgi

Caner

İpek

Ebru

Mutluluk

Sabır

Beltinge

Mithat

Hoşgörü

Mukaddes

Nuran

Saime

Tuba

Osman

Gül

Gülsüm

Cengiz

Mahmut

Nurdan

Gönül

Esra

Engin

Başarı

Ayşe

İlmay

Mehmet

TÜM
ÇOCUK
NEFROLOJİ
DERNEĞİ
ÜYELERİNE
MUTLU
YILLAR