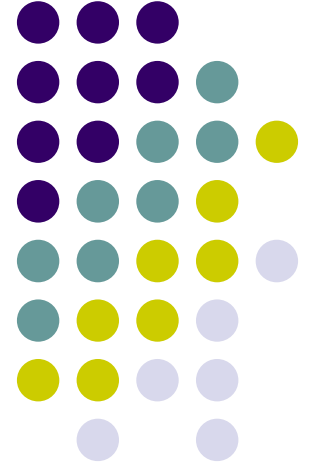
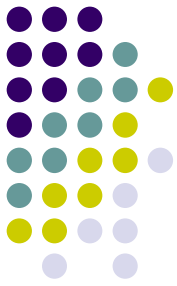


Glomerülonefritlerde yeni tedavi yaklaşımları

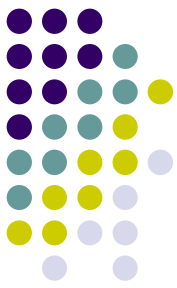
Kayser Çağlar
GATA Nefroloji Bilim Dalı





OLGU-1

- 45 yaşında kadın hasta
- Son 1 aydır gelişen bacaklarda şişlik ve çabuk yorulma yakınmaları ile başvuruyor.
- FM:
 - AKB: 120/80 mmHg, Vuru: 80/dk düzenli
 - Kalp ve solunum sesleri doğal
 - Pretibial +/- ödem

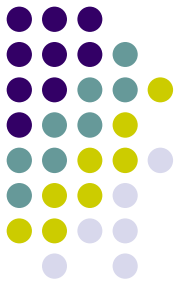


OLGU-1- Laboratuvar

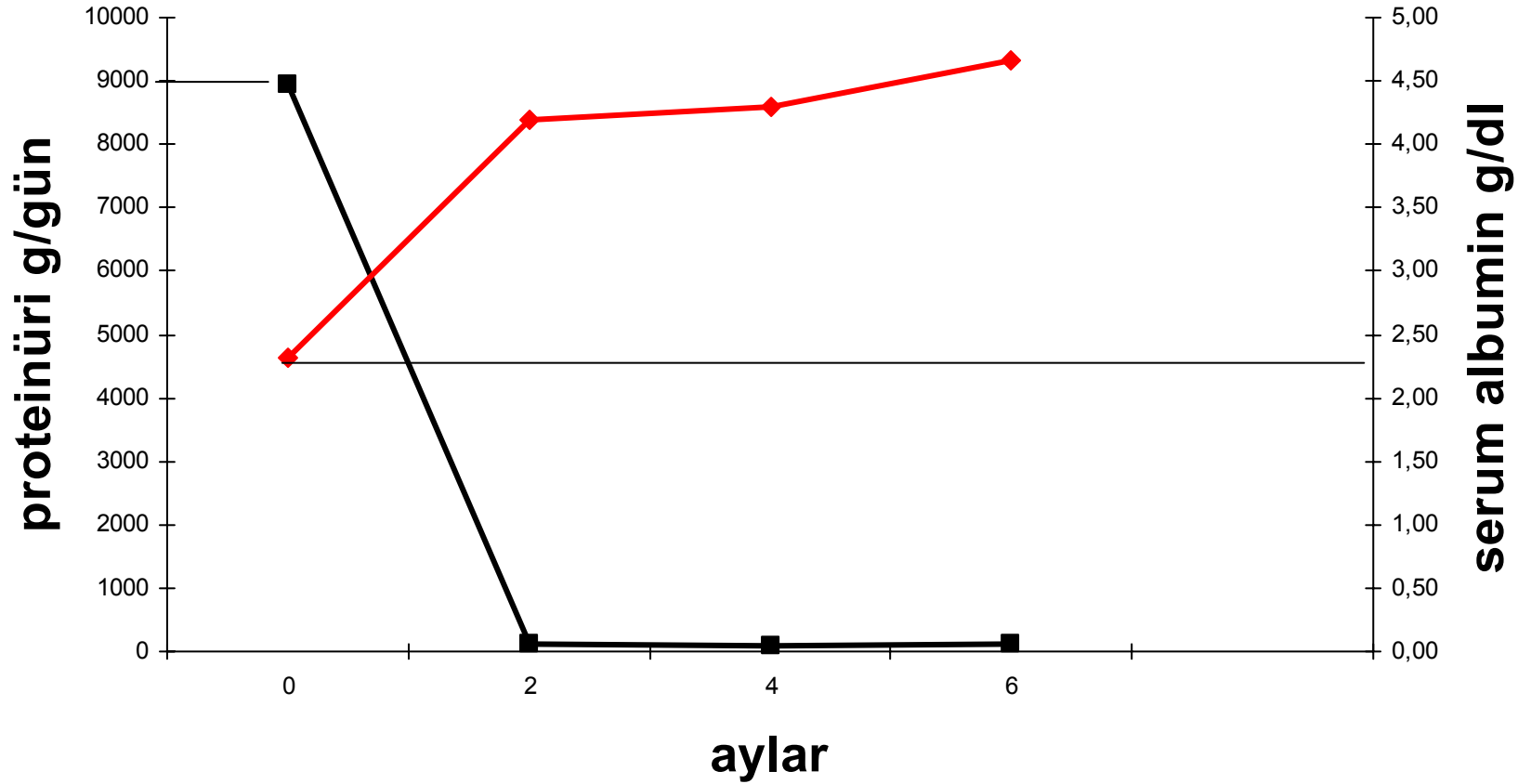
- TİT: +++ protein, HS. 1 eritrosit, 1 lökosit
- 24 saatlik idrarda protein: 8930 mg
- Kreatinin: 0.77 mg/dl, albumin: 2.32 g/dl,
- T-kolesterol: 434 mg/dl,
- LDL-K: 208 mg/dl
- ANA: Negatif
- C3, C4 normal
- Hepatit belirteçleri: Negatif

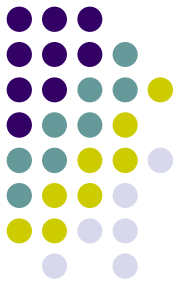
Böbrek biyopsisi: Membranöz nefropati

OLGU-1-tedavi



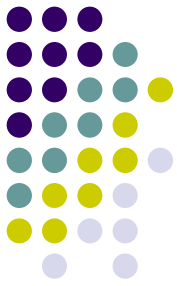
Siklosporin 2x 125 mg





Olgu-2

- 48 yaşında erkek hasta
- 10 gün önce her iki bacağında şişlik yakınması ile başvuruyor
- FM:
 - AKB: 130/90 mmHg, Vuru: 84/dk düzenli
 - Kalp ve solunum sesleri doğal
 - Her iki alt ekstremitede ++/++ ödem



Olgu-2-Laboratuvar

- TİT: Proteinüri +++, HS.8-10 eritrosit, 3-4 lökosit
- 24 saatlik idrarda protein: 13.1 g
- Kreatinin: 1.1 g/dl,
- Salb: 2.7 g/dl,
- T-Kolesterol: 279 mg/dl,
- LDL-K: 176 mg/dl
- ANA: Negatif
- C3, C4 normal
- Hepatit belirteçleri: Negatif

Böbrek biyopsisi. Fokal segmental glomerüloskleroz

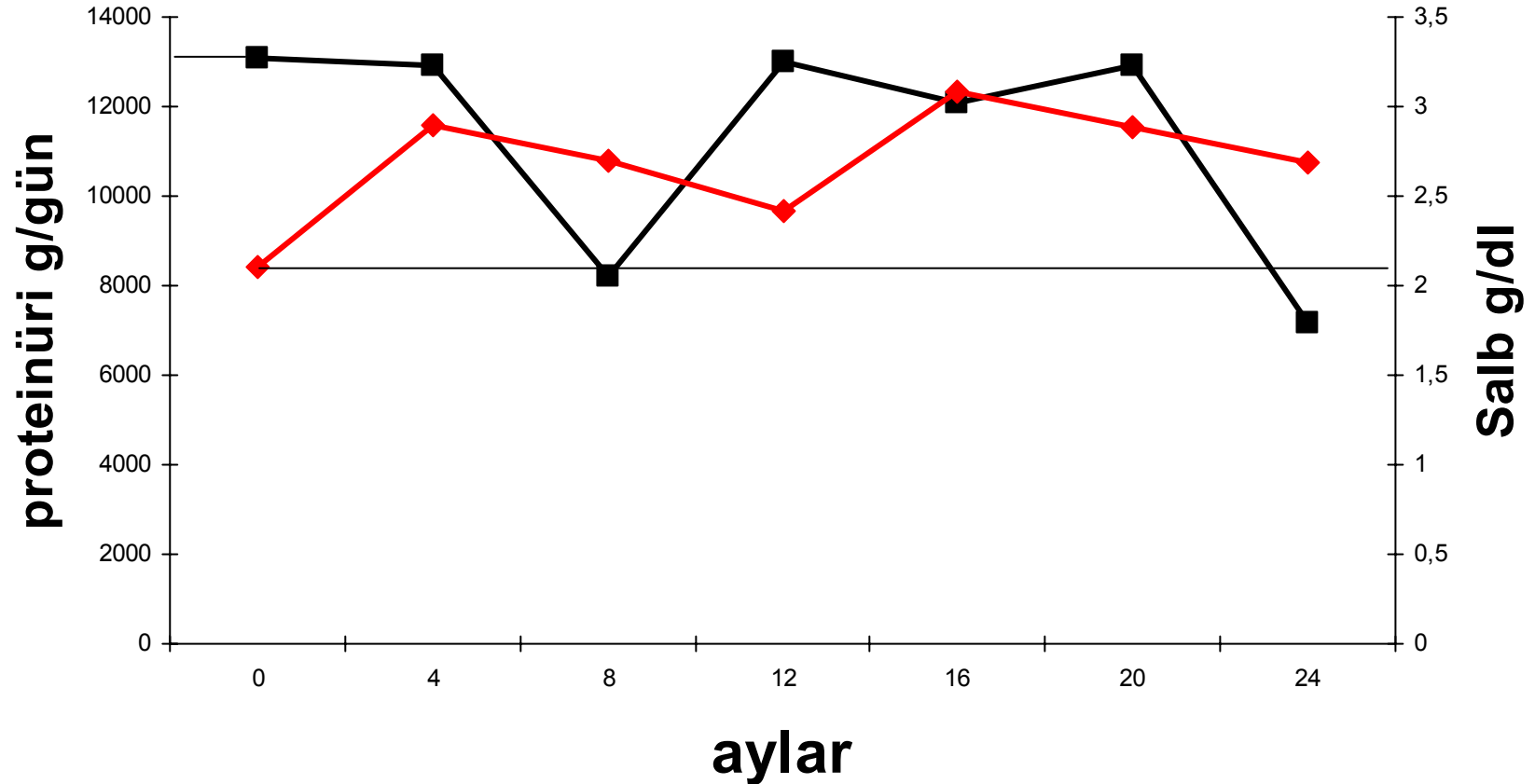
Olgu-2- tedavi

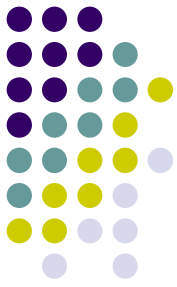


Steroid

Siklosporin, Tacrolimus

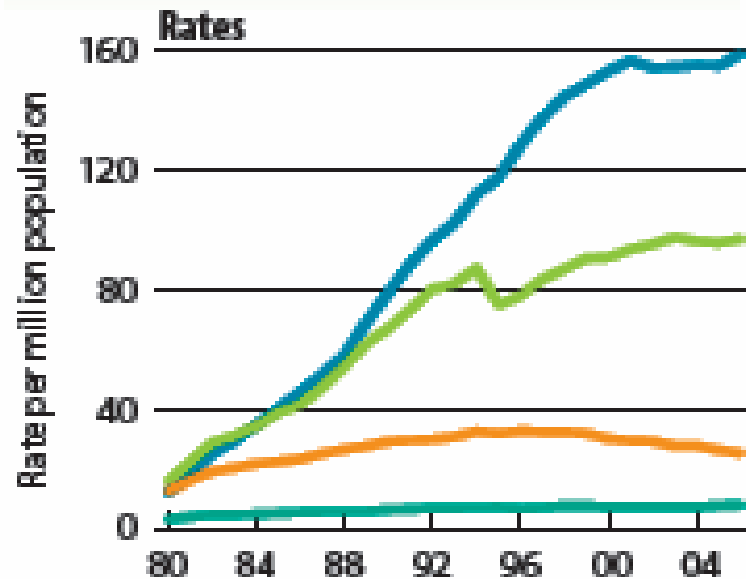
MMF





.....olgu-2'nin tedavisinde yeni ajanlarımız var mı?

Incident counts & adjusted rates, by primary diagnosis incident ESRD patients



Glomerülonefritlere bağlı SDBY insidensi azalmaktadır — 2000 yılında %15.6 iken 2004' te milyonda 2 kişi (USRDS)

Ancak gelişmekte olan ülkelerde durum farklıdır

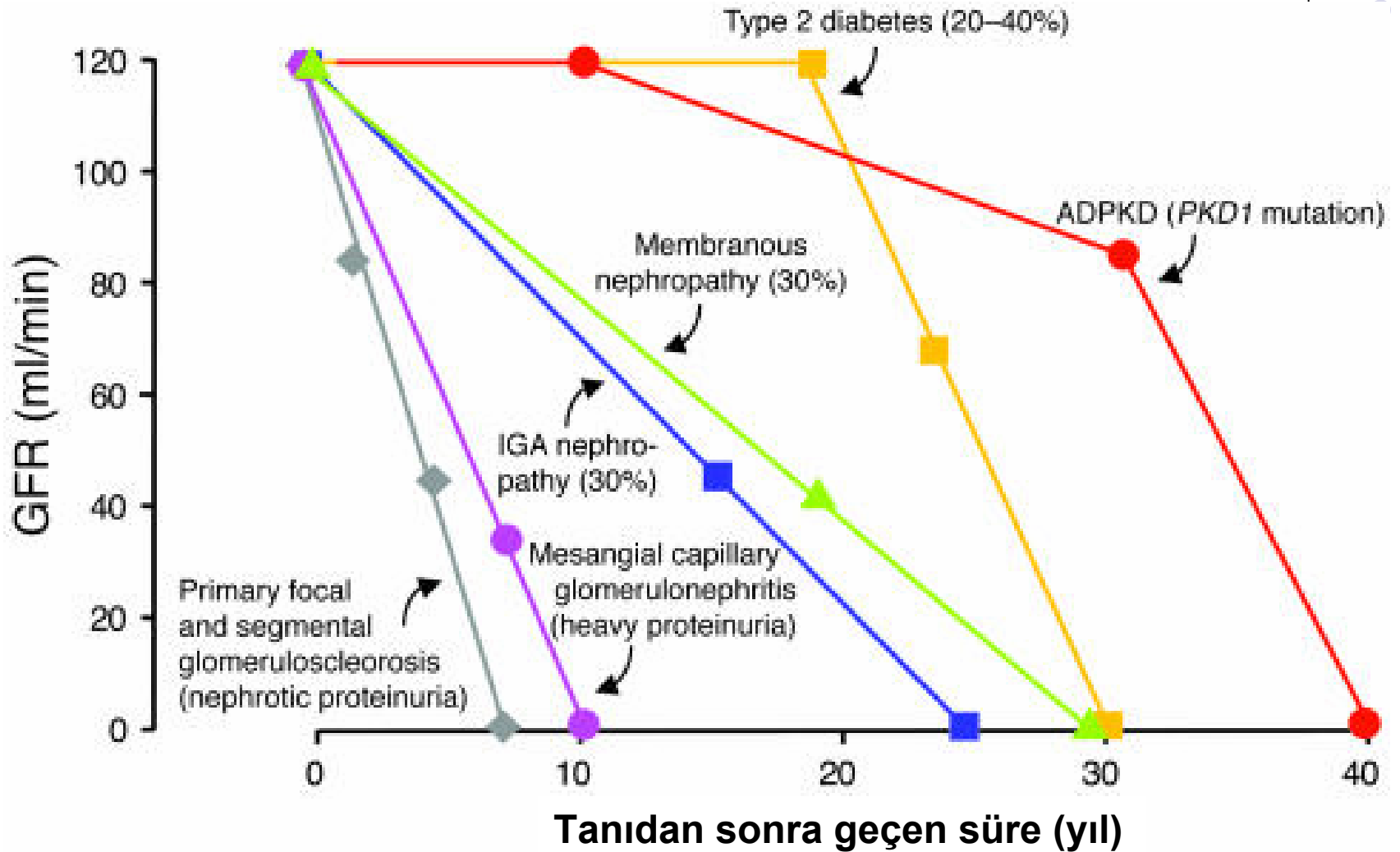
Epidemiologic data of renal diseases from a single unit in China: Analysis based on 13,519 renal biopsies

LEI-SHI LI and ZHI-HONG LIU *Kidney International, Vol. 66 (2004), pp. 920–923*

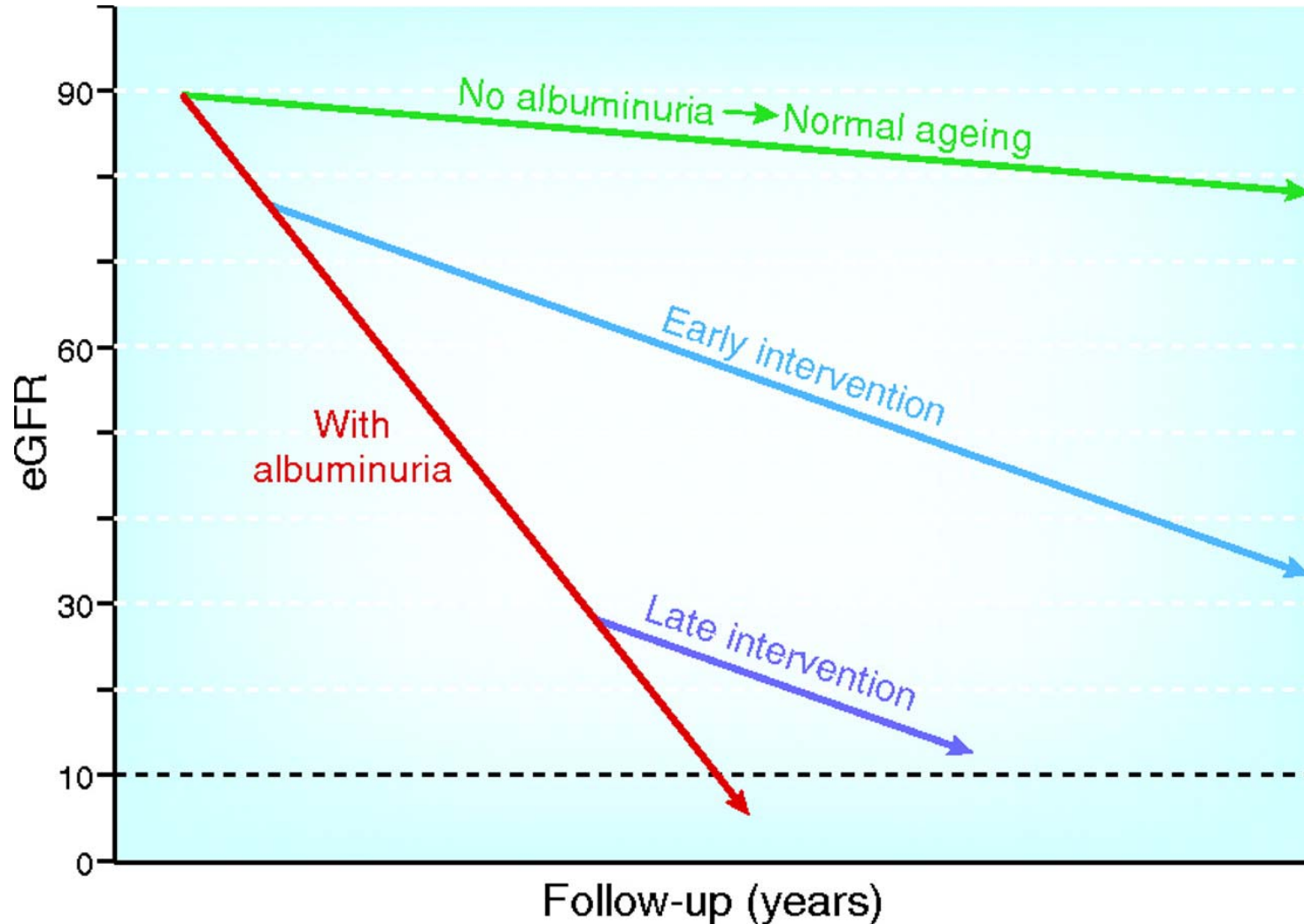
CONCLUSION

Primary glomerular disease is still the most common renal disease in China. IgAN represents more than 40% of the primary glomerular diseases and is the most important cause of end-stage renal failure. Diabetic nephropa-

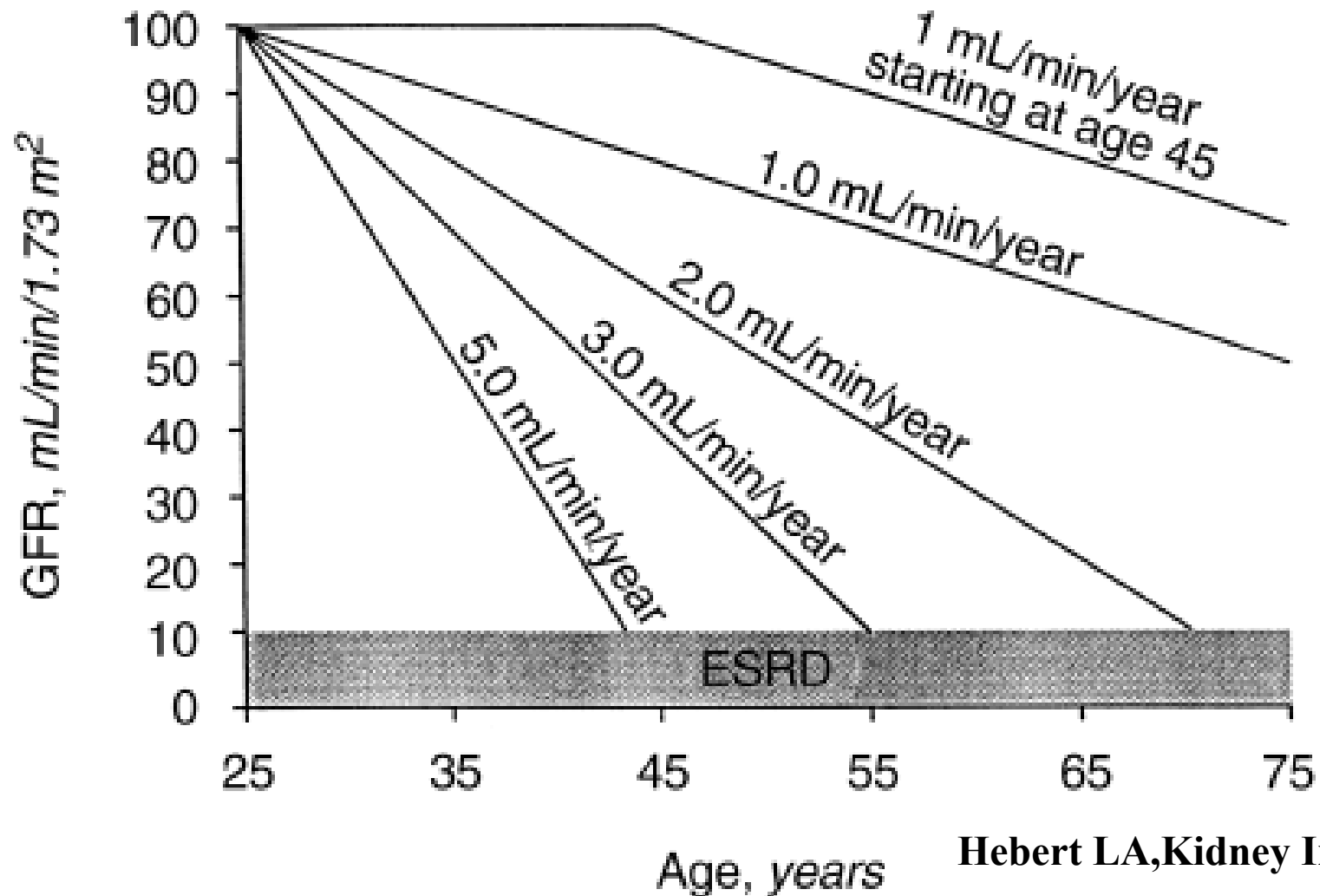
Bazı glomerüler hastalıkların seyri



Albüminürisi olan bir hasta ile idrar ile albumin atılımı olmayan bir hastada GFR'nin yıllar içerisindeki azalma hızı

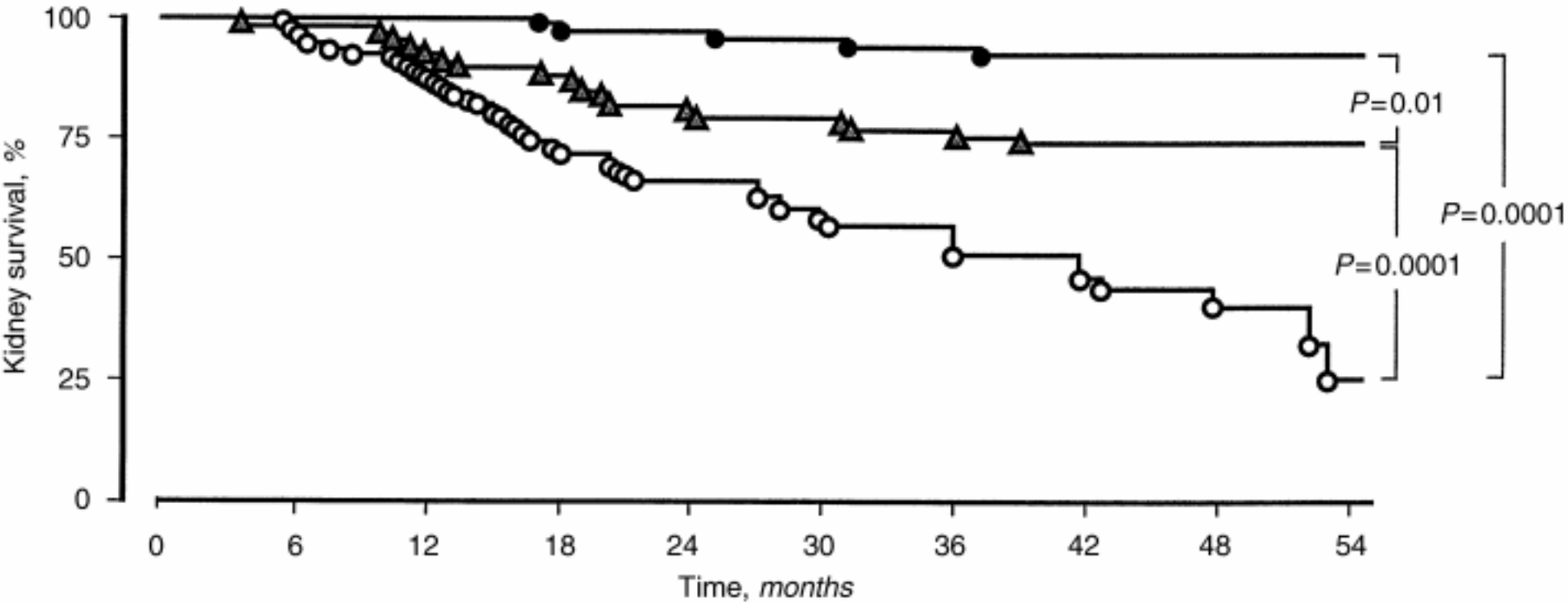


Normal kişilerde ve teorik olarak 25 yaşında ilerleyici böbrek hastalığı başlayanlarda GFR kayıp hızı



Hebert LA, Kidney Int, 2001

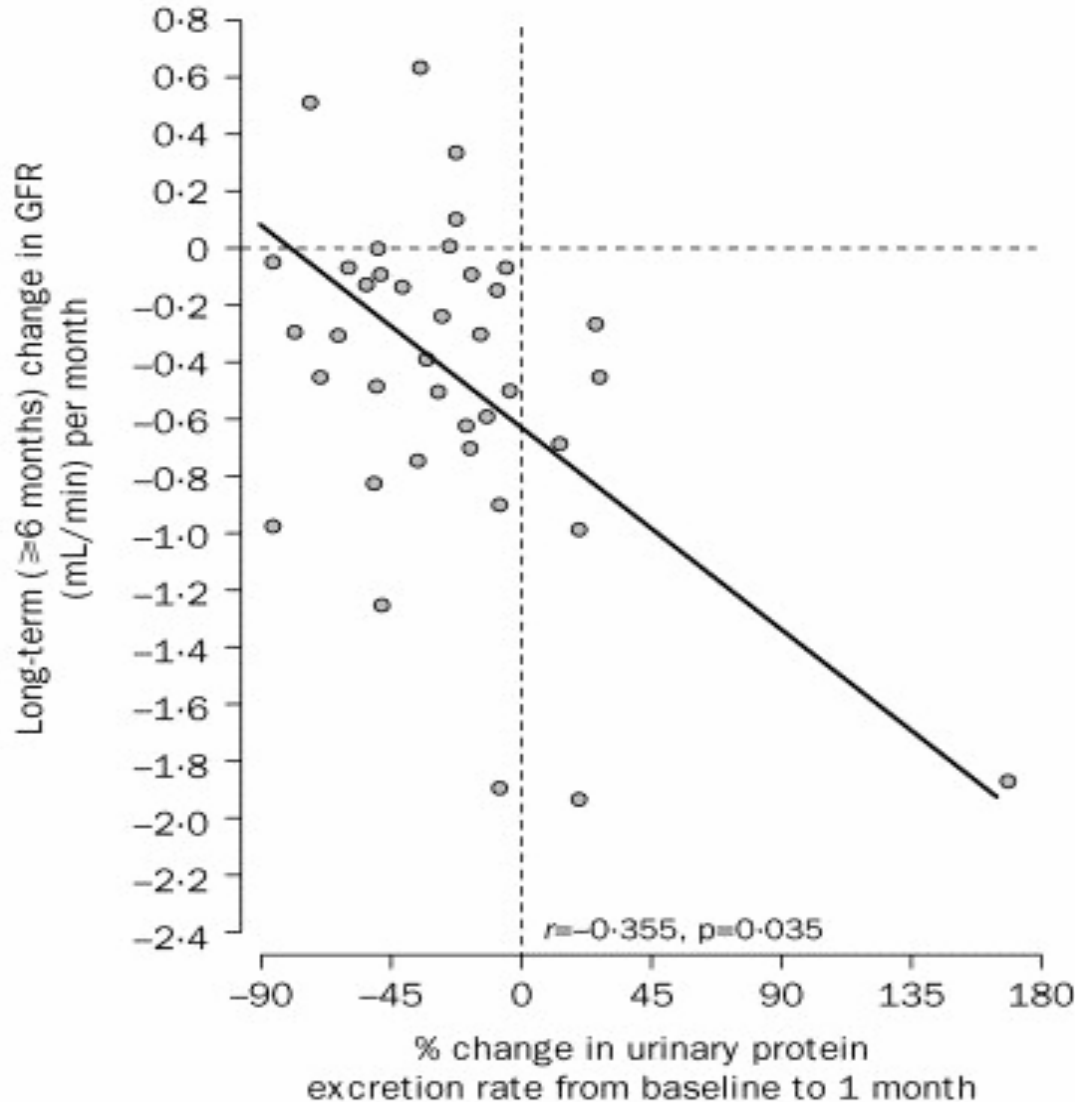
Diyabetik olmayan kronik proteinürik nefropatilerde idrarla protein atılım miktarı SDBY'nin bağımsız bir belirtecidir



Number of patients per tertile

Lowest	117	106	102	56	51	42	31	19	14	5
Middle	118	106	91	58	51	39	34	27	19	9
Highest	117	97	81	43	32	24	19	13	10	2

Bazal değere göre idrardaki protein atılımında azalma, uzun sürede GFR kaybı ile ters orantılıdır

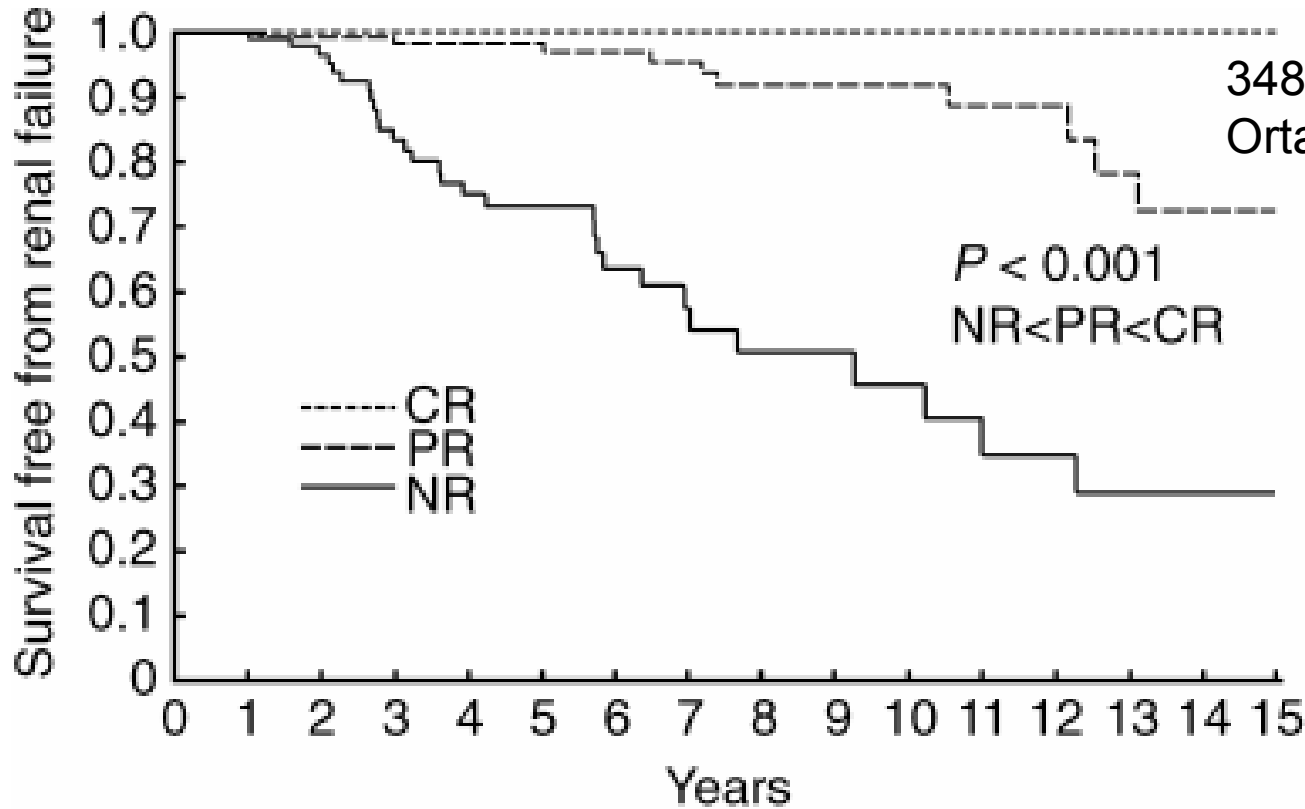


The GISEN Group
The Lancet, 349:1857, 1997

Membranöz nefropati : Kısmi remisyon böbrek yetmezliğine gidişi yavaşlatmaktadır



Troyanov S et al *Kidney Int* 2004 66, 1199



CR	102	67	33	12
PR	135	74	32	9
NR	106	34	9	4

Treatment of glomerulonephritis: Will we ever have options other than steroids and cytotoxics?

BASIT JAVAID and RICHARD J. QUIGG

Section of Nephrology, The University of Chicago, Chicago, Illinois

- Birçok glomerüler hastalıkta hastalığın gidişatı önceden belirlenememektedir

“Non-spesifik girişimler” yararlı olmakla birlikte,

- remisyon sağlamak
- dirençli hastalığı kontrol altına almak
- relapsları önlemek

için immun sistemi etkileyen ilaçlara gereksinim vardır

Remission of proteinuria in primary glomerulonephritis: we know the goal but do we know the price?

David Philibert and Daniel Cattran*

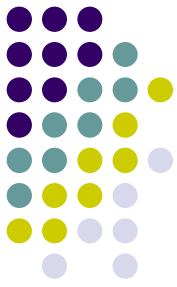


....ancak geleneksel immusupressif ilaçların toksisitesinden kaçınmak gereklidir

Nature Clin Pract Nephrol, 2008

Wegener granulomatosisli hastalarda malignite: 293 hastada insidens ve siklofosfamid tedavisinin etkisi

J Rheumatol, 2008 Jan;35(1):100-5

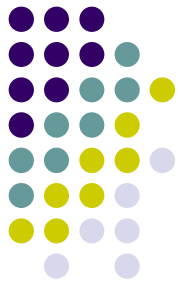


- 1973 ile 1999 yılları arasında WG tanısı alan 293 hasta incelenmiş
- Akut myelositer lösemi, mesane kanseri ve melanoma dışı deri kanseri sıklığında artış gözlenmiş
- Siklofosfamid almayanlarda ve toplam siklofosfamid dozu 36 gramın altında olanlarda malignite riski artmamış.

Lösemi ve mesane kanseri siklofosfamid tedavisinin başlangıcından 6.9-18.5 yıl sonra saptanıyor

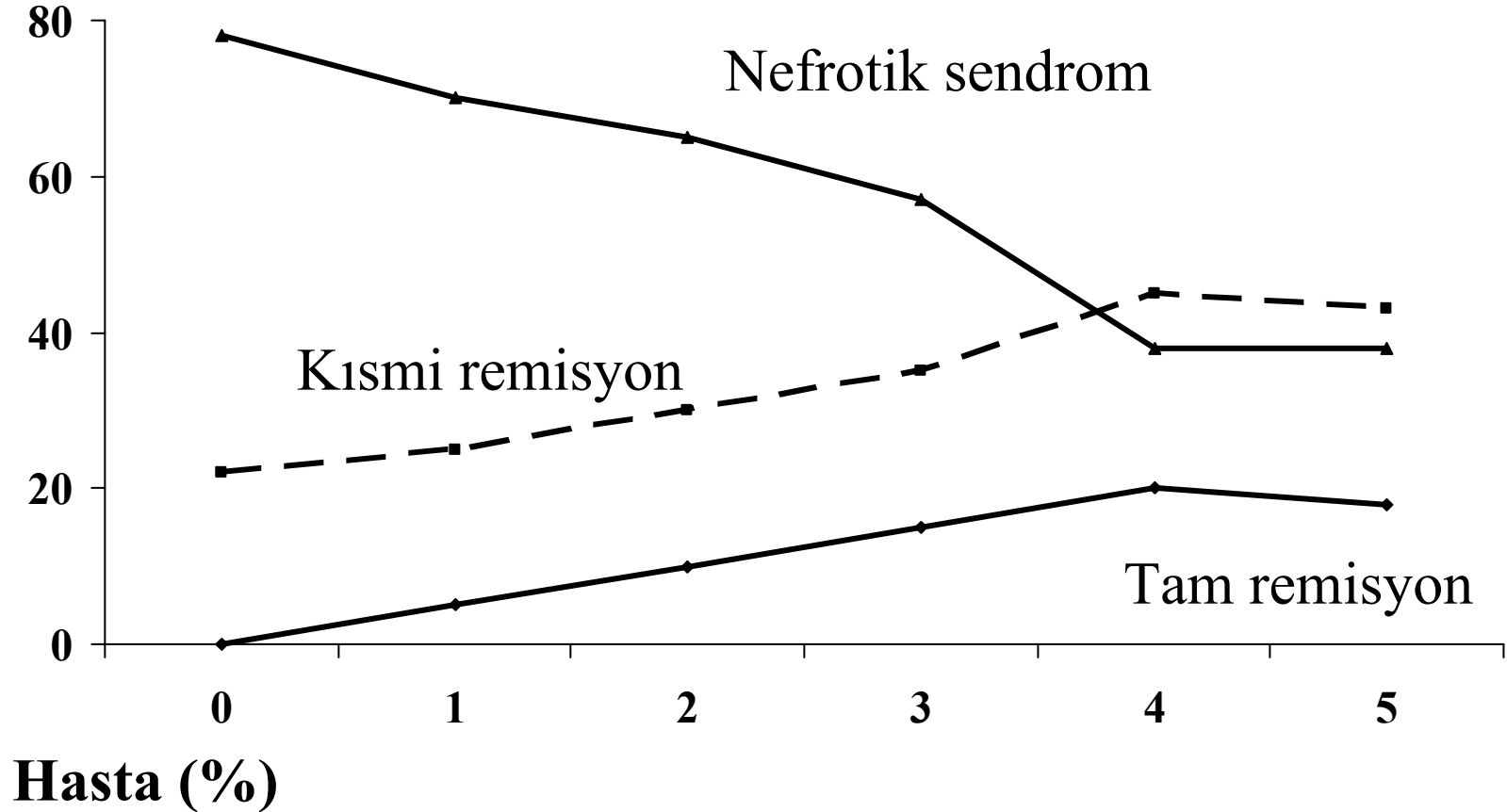
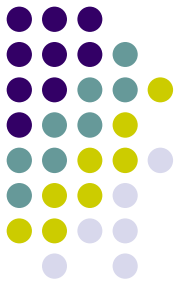
Glomerülonefritlerin tedavisi

3N1K

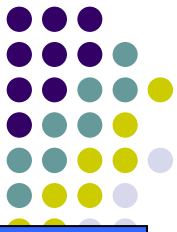


- **K**ime?
- **N**e zaman?
- **N**asıl?
- **N**e kadar süre ile?

Membranöz nefropatide doğal seyir



Schieppati, NEJM, 1993



Membranöz nefropati

Asemptomatik,
non-nefrotik
proteinürili olgular



Spesifik tedavi
gerekmez

Genel önlemler,
ACE-I, AT II B
Periyodik izlem

Nefrotik düzeyde
proteinürisi olan
asemptomatik hastalar



Genel önlemler

Ödem tedavisi

ACE-I, ATII B

Statinler

Periyodik izlem

**Başlangıçta Scr
düzeyi yüksek**

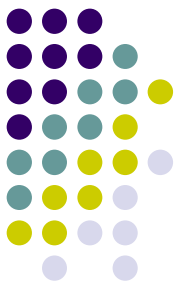
**Renal
fonksiyonlarda
ilerleyici kayıp**

**Ciddi semptomatik
nefrotik sendrom**

**Persistan nefrotik
sendrom**



Aktif tedavi



MN'de immunsuppressif tedavi

Siklofosfamid + steroid

Kalsinörin inhibitörü + steroid

MMF, IVIG, Rituximab...

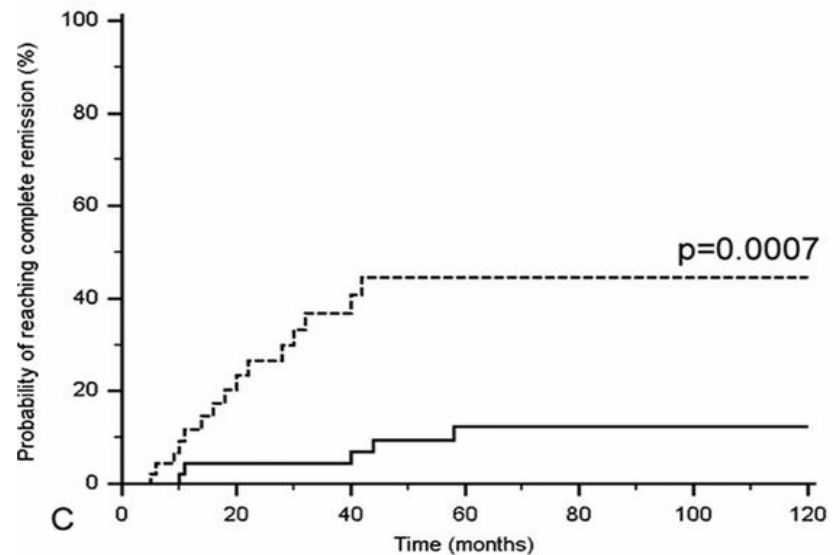
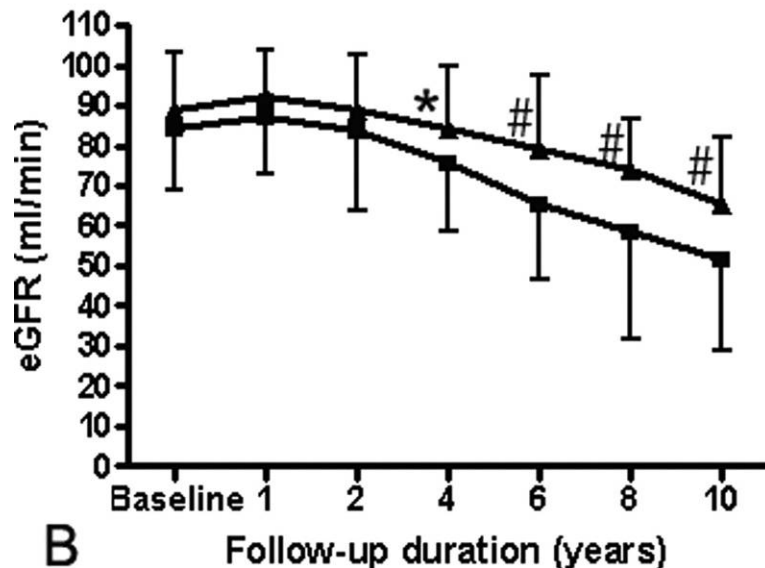
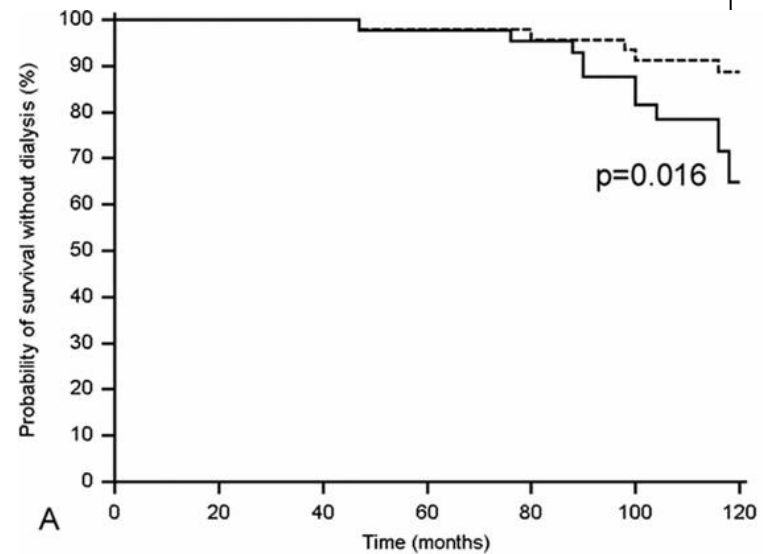
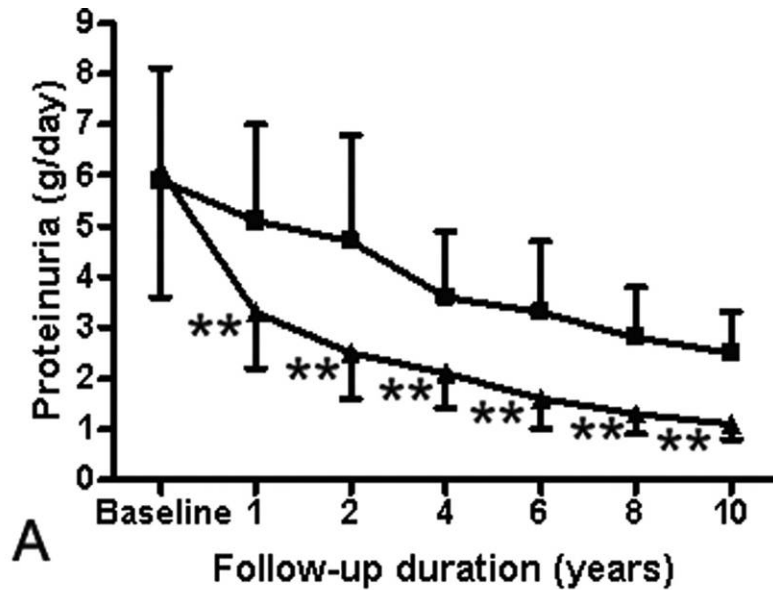
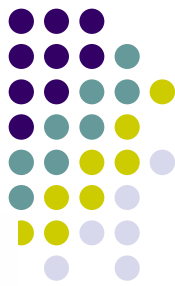
İdiopatik MN'ye bağlı nefrotik sendromda steroid + siklofosfamid tedavisi:

Jha, V. et al. J Am Soc Nephrol 2007;18:1899-1904

- Prospektiv, randomize, kontrollü çalışma
- Grup 1 (n= 46): Diüretik, sodyum kısıtlaması, antihipertansif tedavi
- Grup 2 (n=47): 6 ay steroid+ siklofosfamid
- İzlem süresi: ~ 11 yıl
- Sonlanım: SCr düzeyinde 2 kat artış, SDBY, ölüm

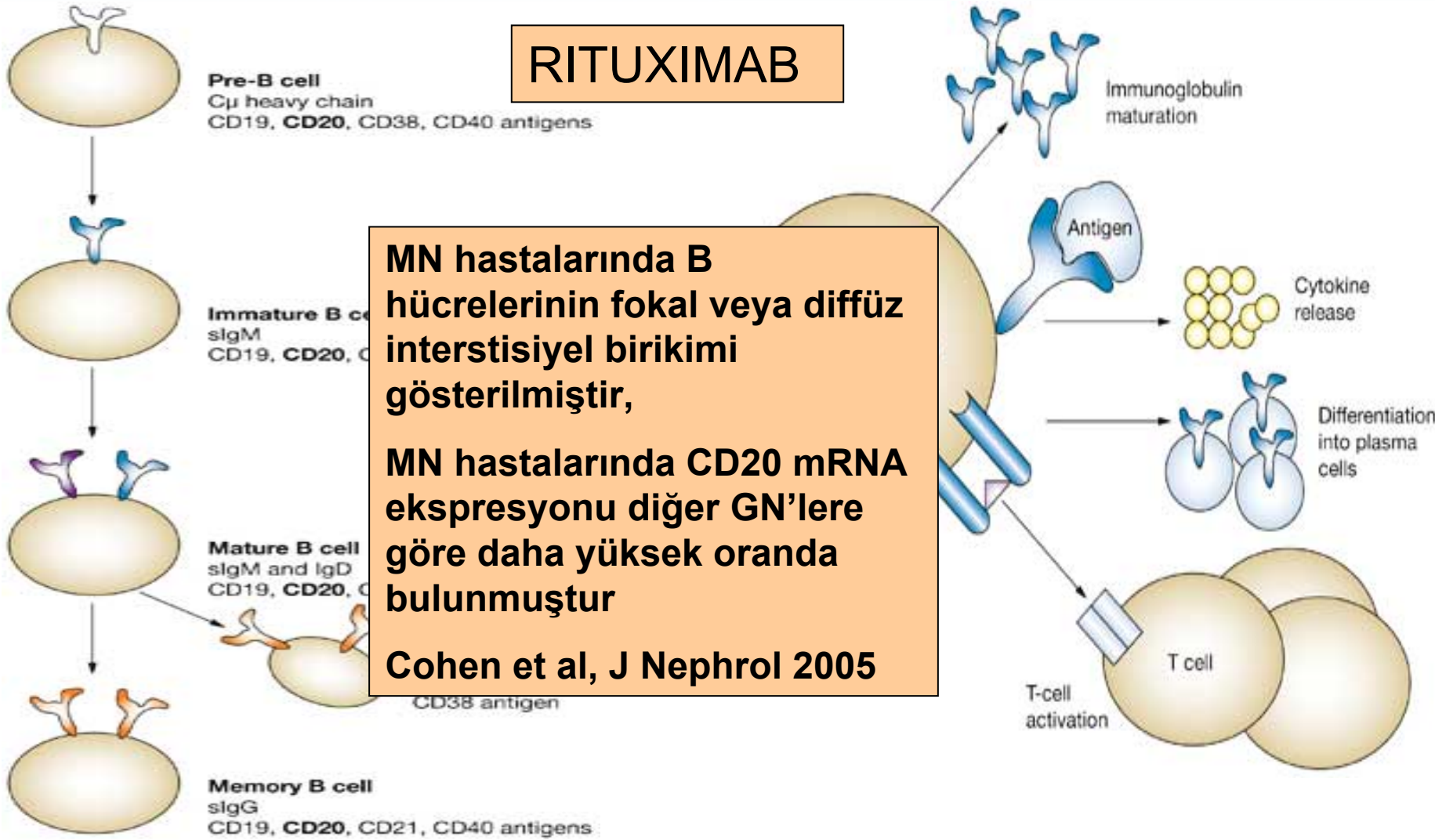
İdiopatik MN'ye bağlı nefrotik sendromda steroid + siklofosfamid tedavisi:

Jha, V. et al. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:1899-1904



B- hücre gelişimi ve antijen ekspresyonu

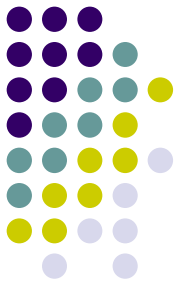
RITUXIMAB



B hücre fonksiyonları ritixumab sonrası inhibe edilmiştir

İdiyopatik membranoz nefropatide Rituximab tedavisi

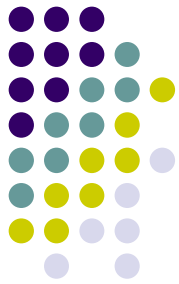
J Am Soc Nephrol,14:1851,2003



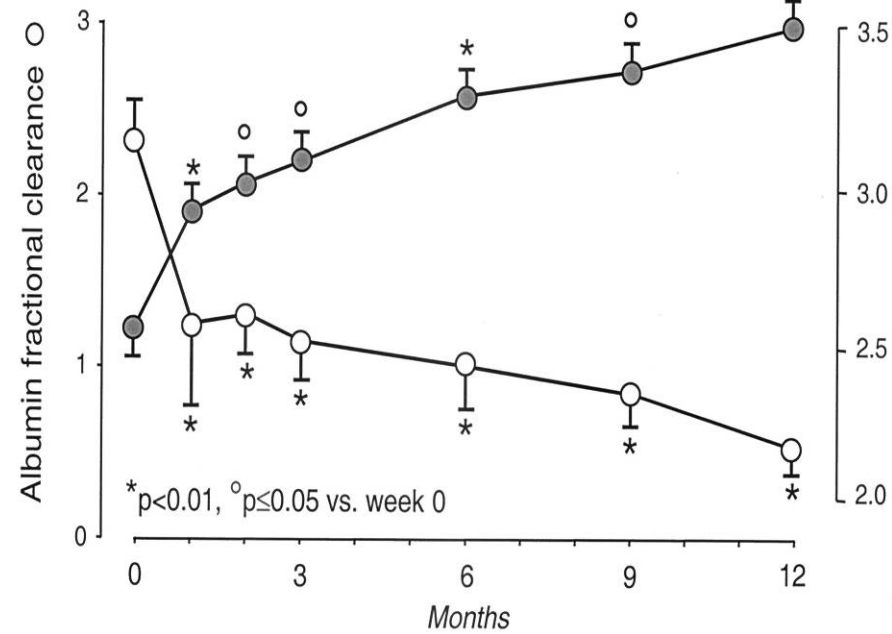
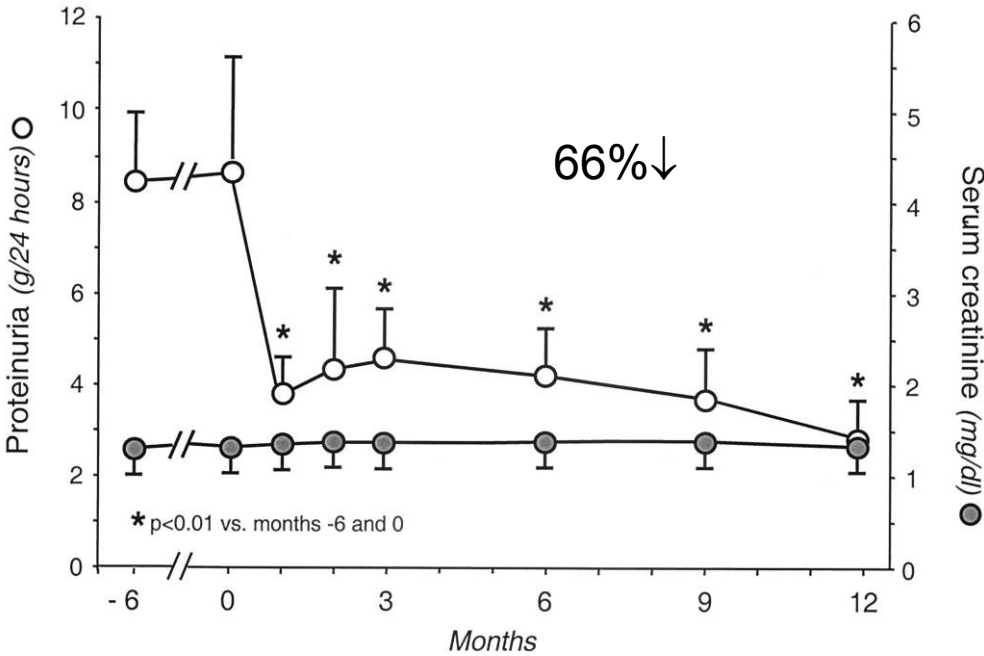
- Prospektif gözlemsel çalışma
- 8 hasta (52.8 ± 19.6 yaş)
 - Biyopsi ile kanıtlanmış IMN
 - CrCl > 20 ml/dk
 - Proteinüri >3.5 g/gün (en az 6 ay süre ile)
 - Öncesinde remisyon yok
 - Tüm hastalar konservatif tedavi alıyorlar
- Girişim: IV rituximab (375mg/ m²) /haftada bir (4 kez)
- Sonlanım: proteinüride ve $\Delta 1/\text{Cr}$ değerinde değişiklik

IMN'li 8 hastada rituximab öncesi ve tedavi sonunda serum kreatinin , 24 saatlik proteinüri ve albumin düzeyinde oluşan değişiklikler

Ruggenenti, P. et al. J Am Soc Nephrol 2003;14:1851-1857

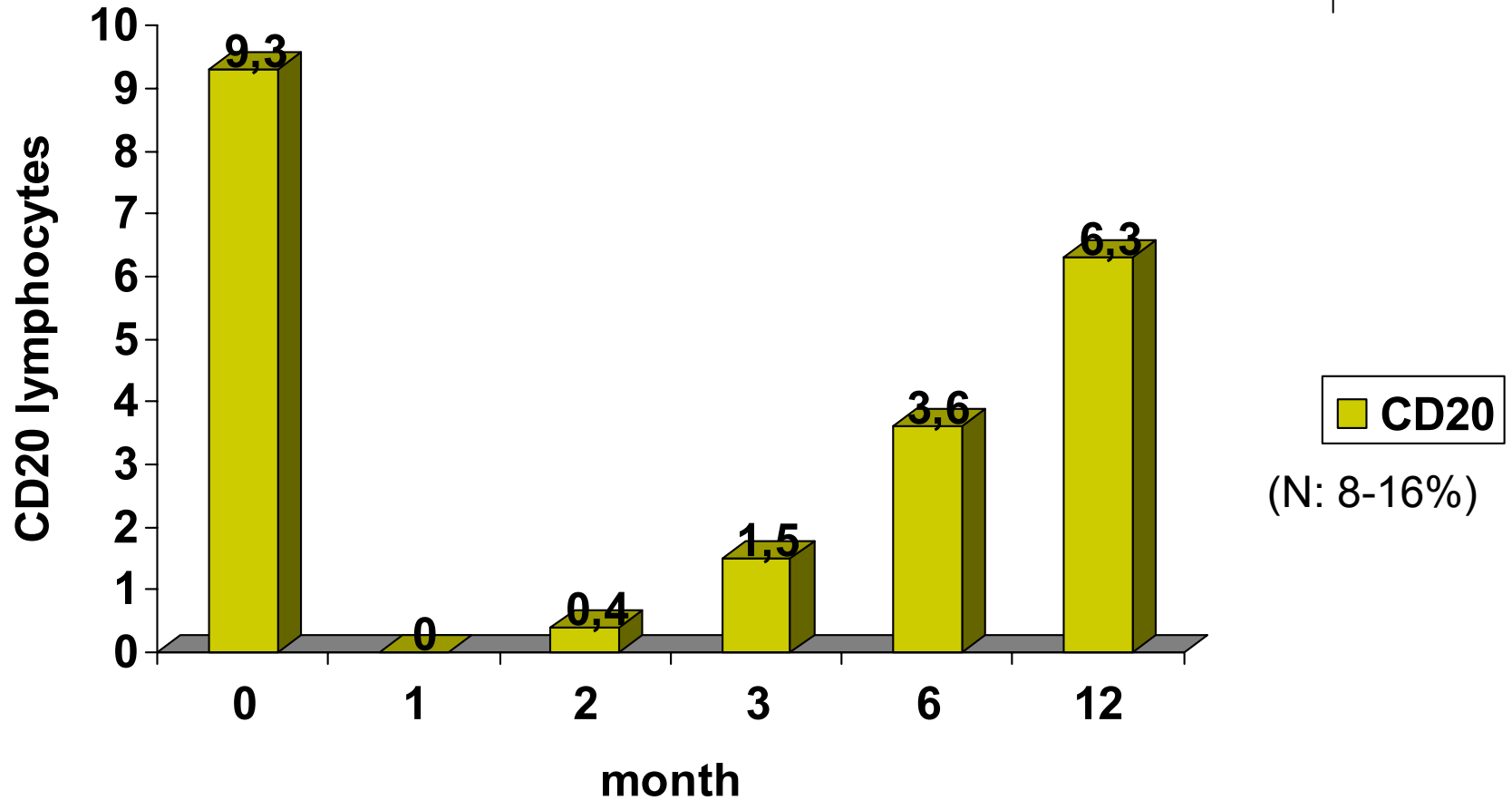
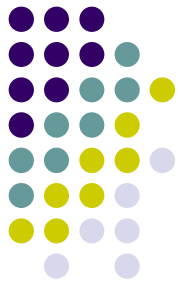


Salb. 41% ↑



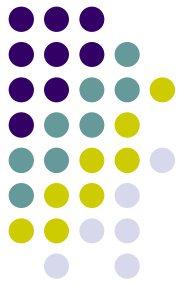
Tam remisyon	2
Kısmi remisyon	3
Proteinüride azalma ↓	3

Rituximab uygulamasından çalışma sonuna kadar CD20 B lenfosit düzeyleri



Rituximabın etkinliğini belirleyen faktörler nelerdir?

Ruggenenti, P. et al. *CJASN*,1:738, 2006



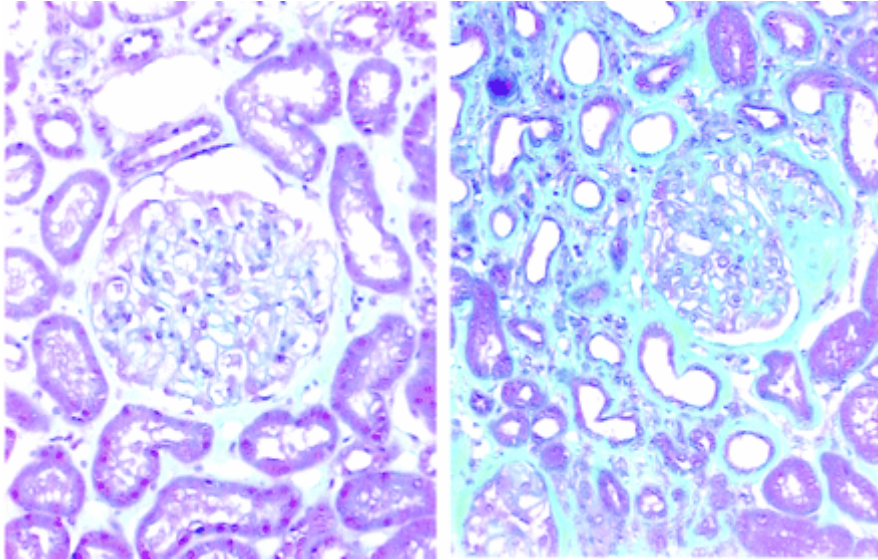
Rituximab iyi tolere edildiği ve proteinüriyi azalttığı halde tüm hastalarda aynı oranda etkili olamamaktadır.

- 1. aşama: Rituximab ile tedavi edilmiş hastaların retrospektif analizi (n=14) ve tedaviye yanıtı belirleyen faktörlerin ayırt edilmesi.
- 2. aşama: Belirlenen faktörlere sahip olan ve tedaviden yarar göreceği düşünülen hastaların prospektif olarak çalışmaya alınması (n=9).

Sonlanım: Bazal düzeye göre tedavinin 3. ayında proteinürinin derecesi

Rituximab tedavisine yanıt renal biyopsi bulguları ile ilişkilidir

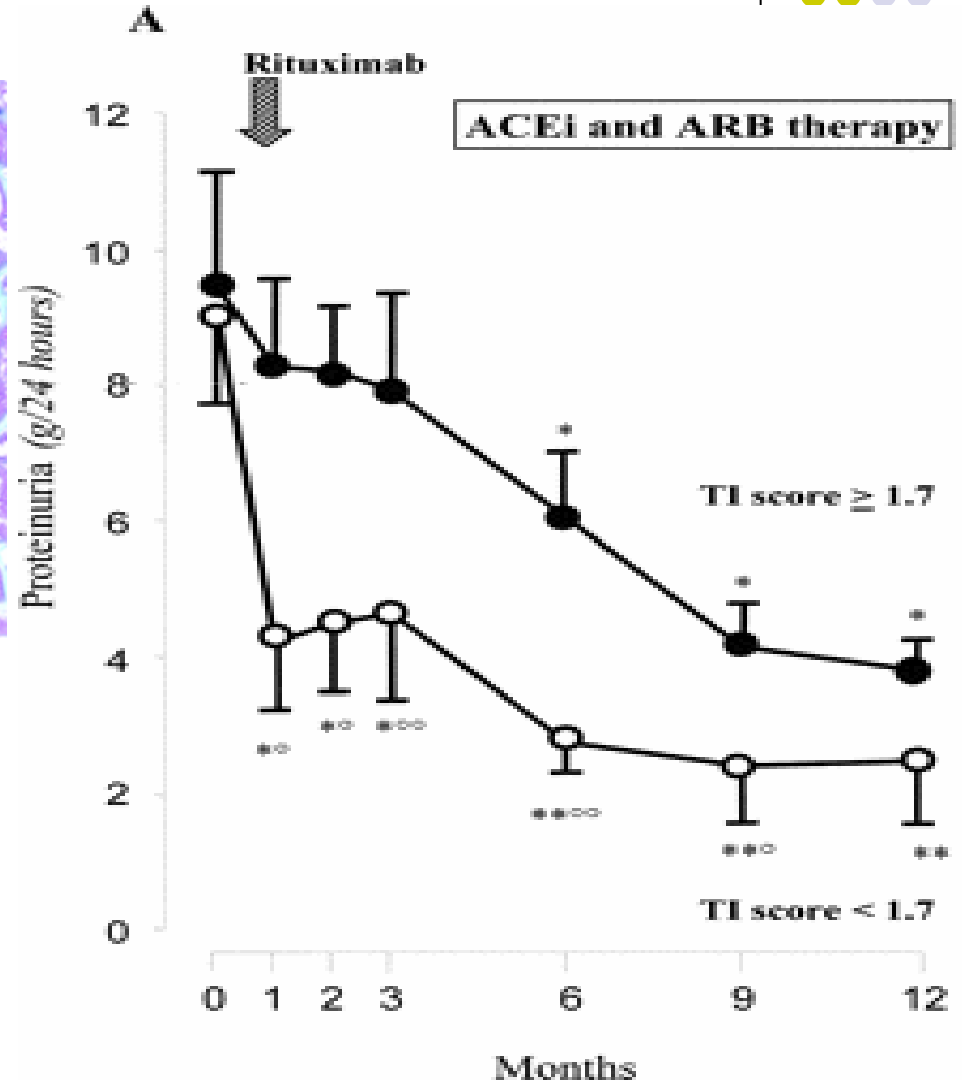
Ruggenenti, P. et al. *CJASN*,1:738, 2006



Interstisiyel
fibrozis skoru
< 1.7

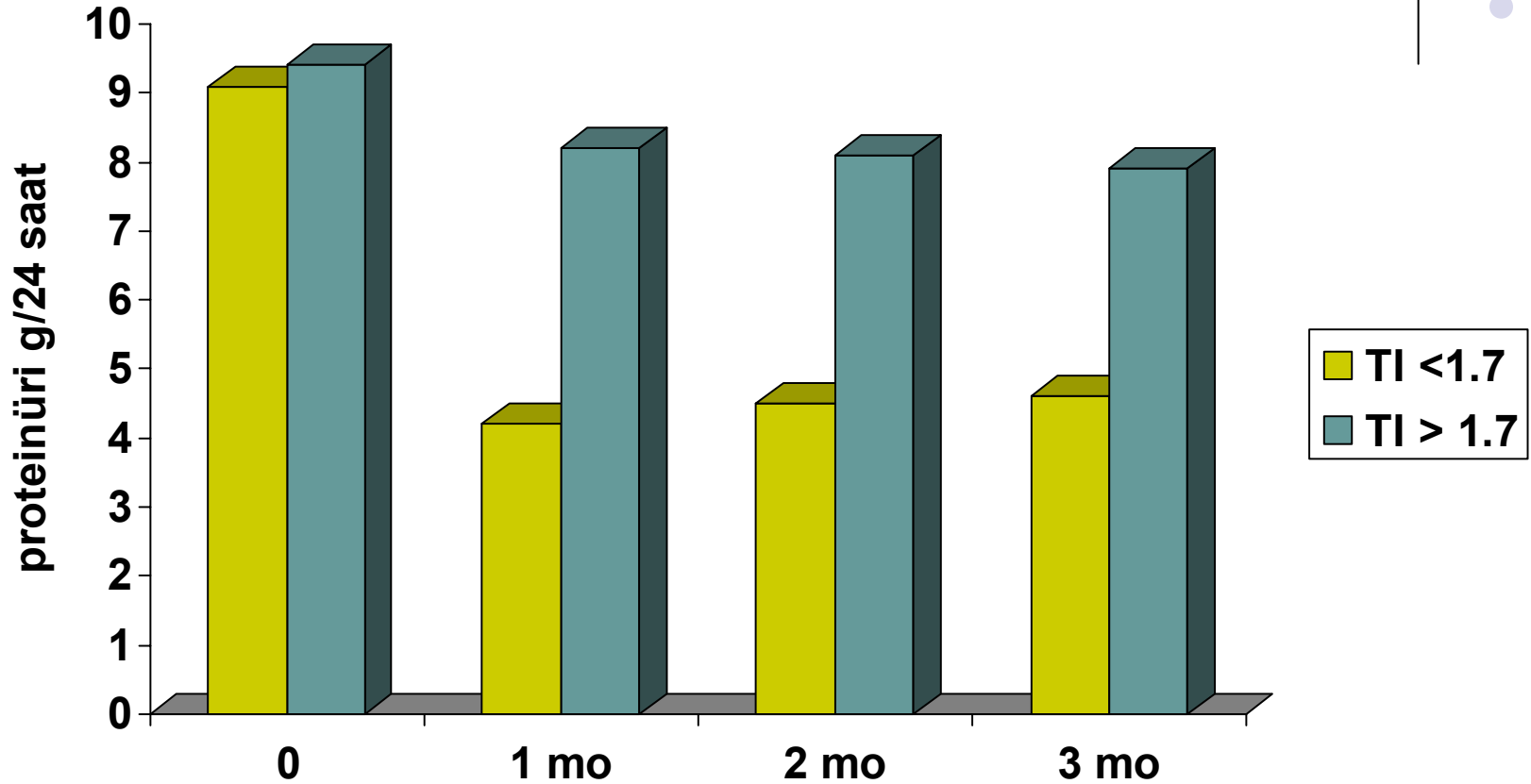
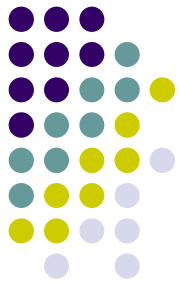
Interstisiyel
fibrozis skoru
≥ 1.7

1. aşama



Rituximab tubulointerstisiyel deęiřiklikleri hafif olanlarda daha etkilidir

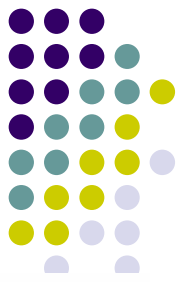
Ruggenenti, P. et al. CJASN,1:738, 2006



TI skoru ≥ 1.7 olan hastaların hiçbirinde rituximab tedavisi sonrasında proteinüride $> \%40$ azalma elde edilememiştir

Prospektif çalışmaya alınan hastalarda bazalde ve rituximab sonrasında proteinüri ve serum albumin düzeyleri

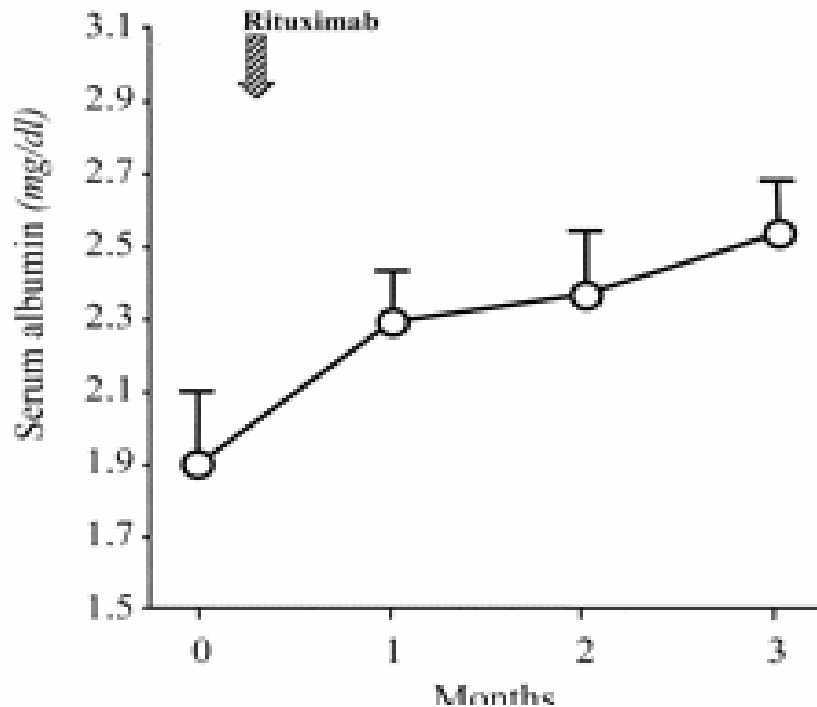
Ruggenti, P. et al. *CJASN*,1:738, 2006



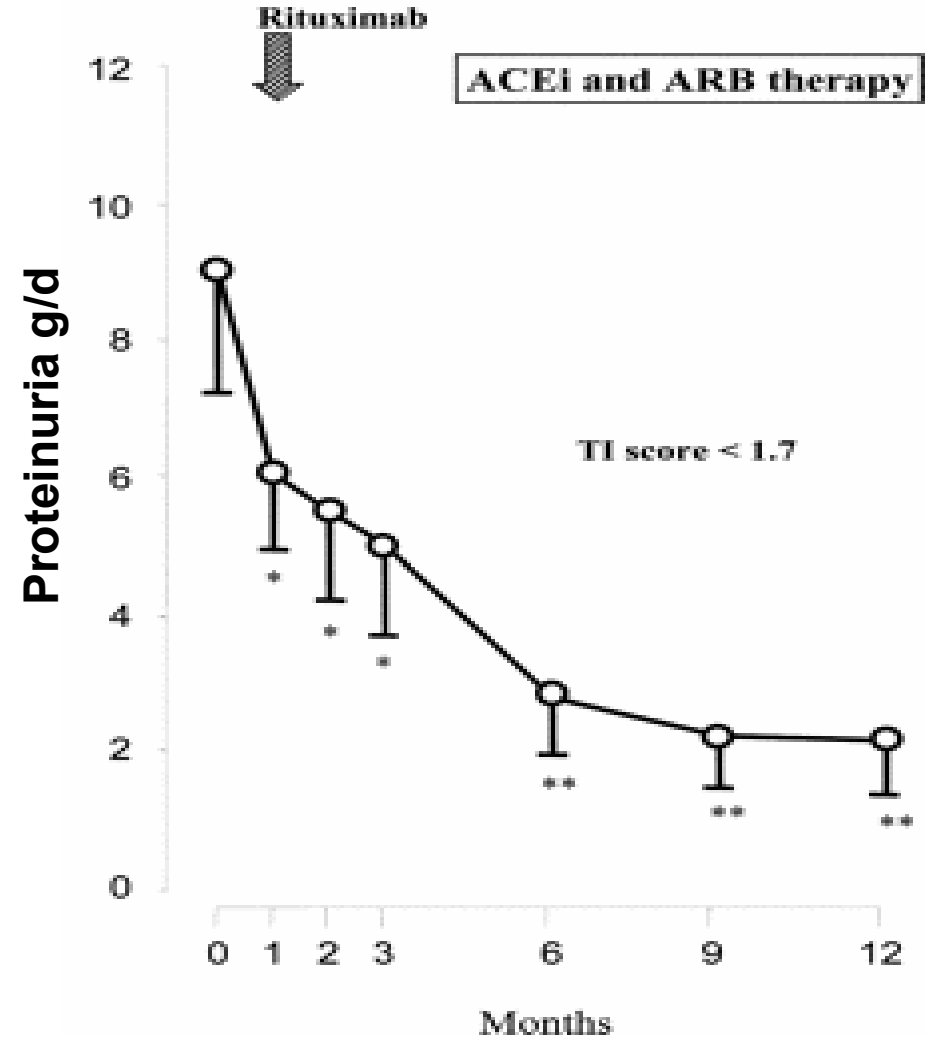
2. aşama

- 9 ardışık hasta
- Proteinüri tüm hastalarda azalıyor

B



B



Membranöz nefropatide rituximab tedavisinin titrasyonu

Cravedi P, CJASN, 2:932,2007



Gerekçe: Rituximabın ilk dozundan sonra B hücreleri tamamen ortadan kalkmaktadır

- Çalışma tasarımı: Prospektif kohort çalışma

B-hücre protokolü

- 12 hasta
- İlk infüzyondan sonra B hücre $>5/mm^3$ saptandığı zaman ikinci doz uygulanıyor.

11 hastada tek infüzyon
1 hastada 2. doz gerekti

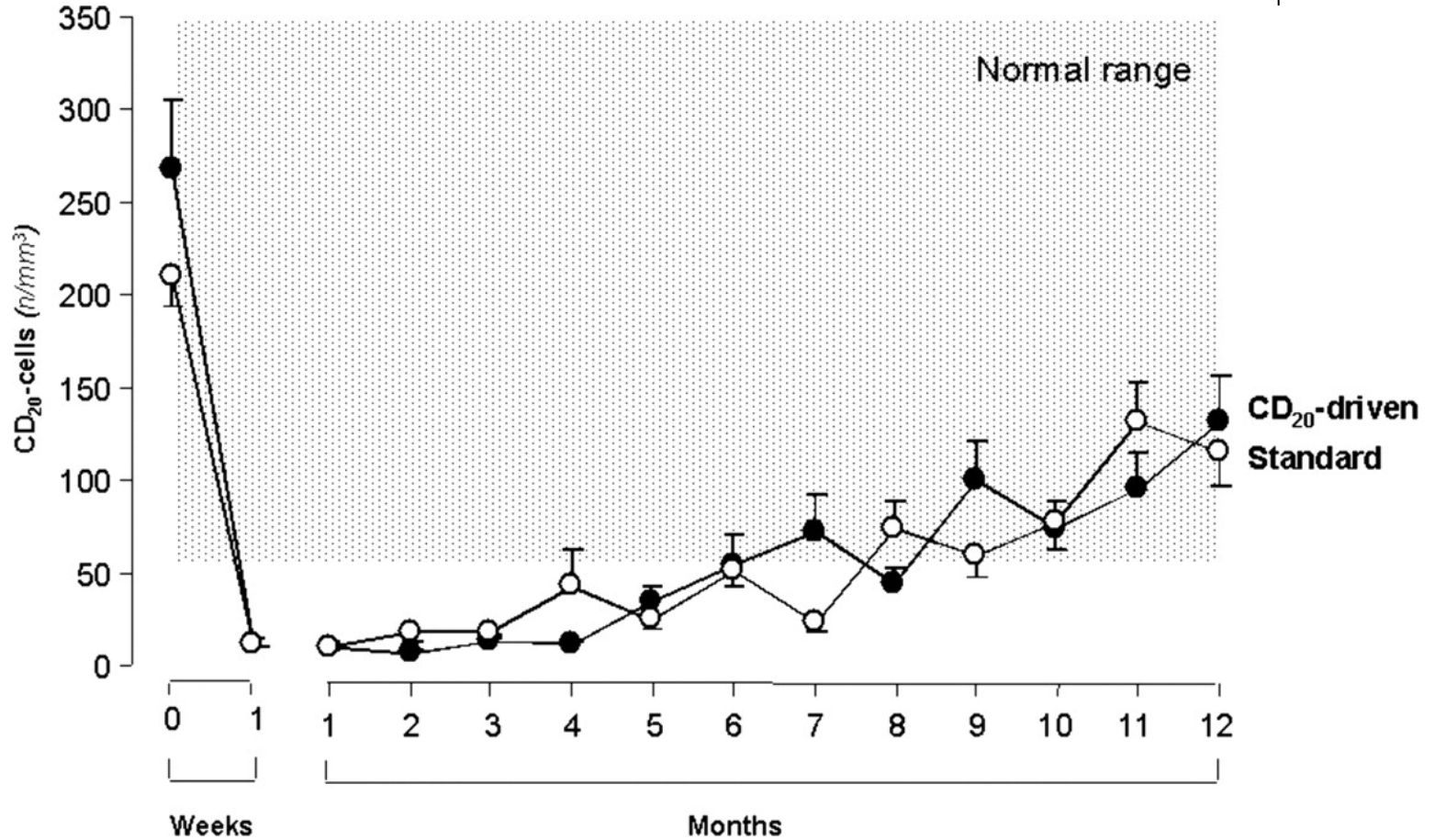
Total 13 infüzyon

Referans hastalar

- 24 eski referans hasta
- Standart protokol
- $375\text{ mg}/m^2$ / hafta 4 hafta süreyle

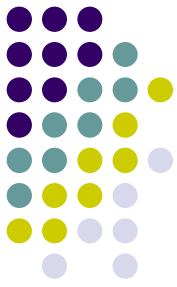
Total 96 infüzyon

Standart tedavi ve B hücre titrasyon protokolüne göre bazalde ve çalışma süresince CD20 B hücre sayıları



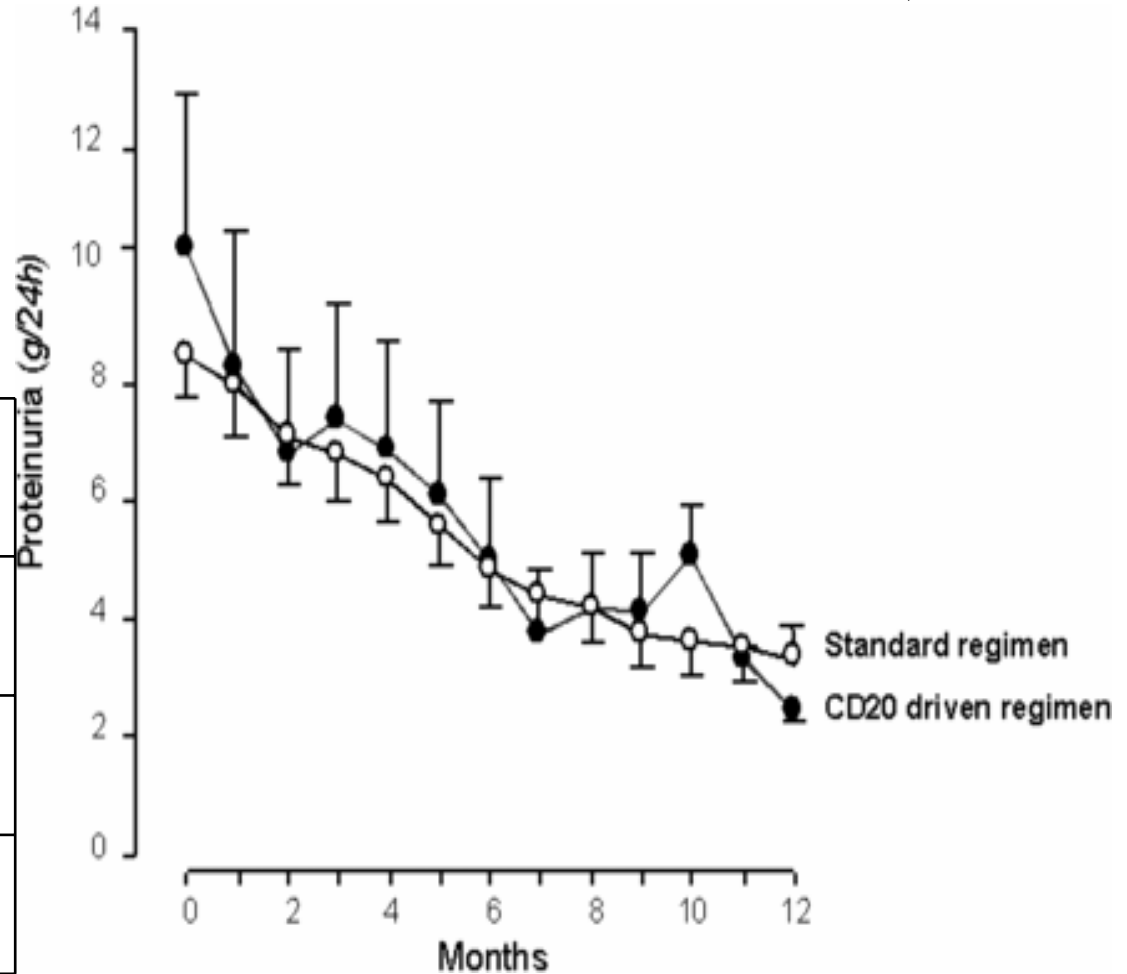
IMN'de rituximab tedavisinin titrasyonu

Cravedi P, CJASN, 2:932,2007

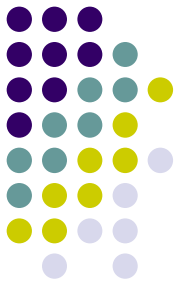


Proteinüri her iki grupta aynı oranda azalıyor

	Hastalar	Referans
TR	2 (17%)	2 (8%)
KR	6 (50%)	14 (58%)
Ø	4 (33%)	8 (33%)

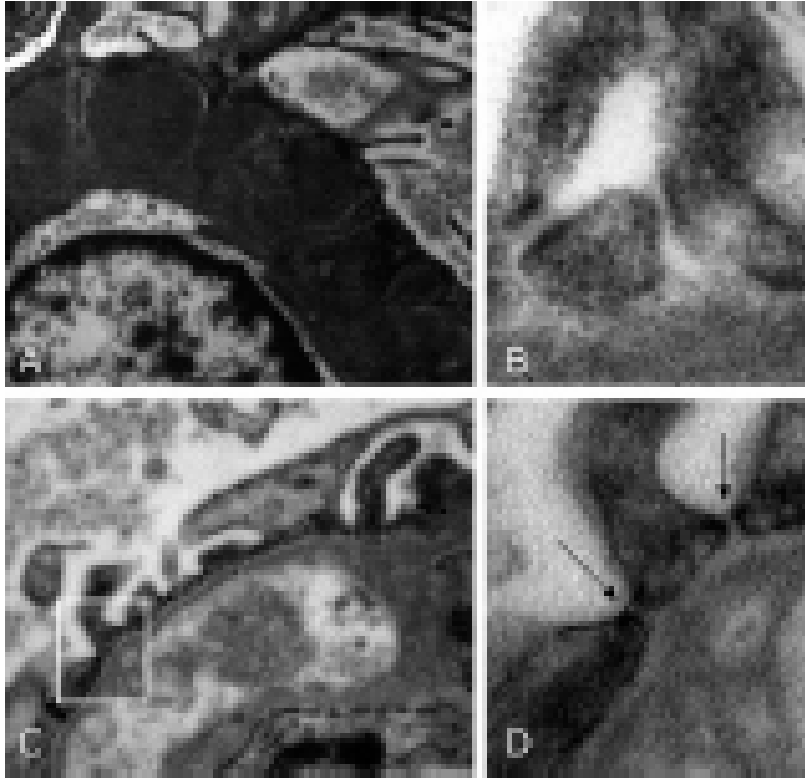


Membranöz nefropatide morfolojik değişiklikler düzeltilebilir mi? Rituximabın etkisi

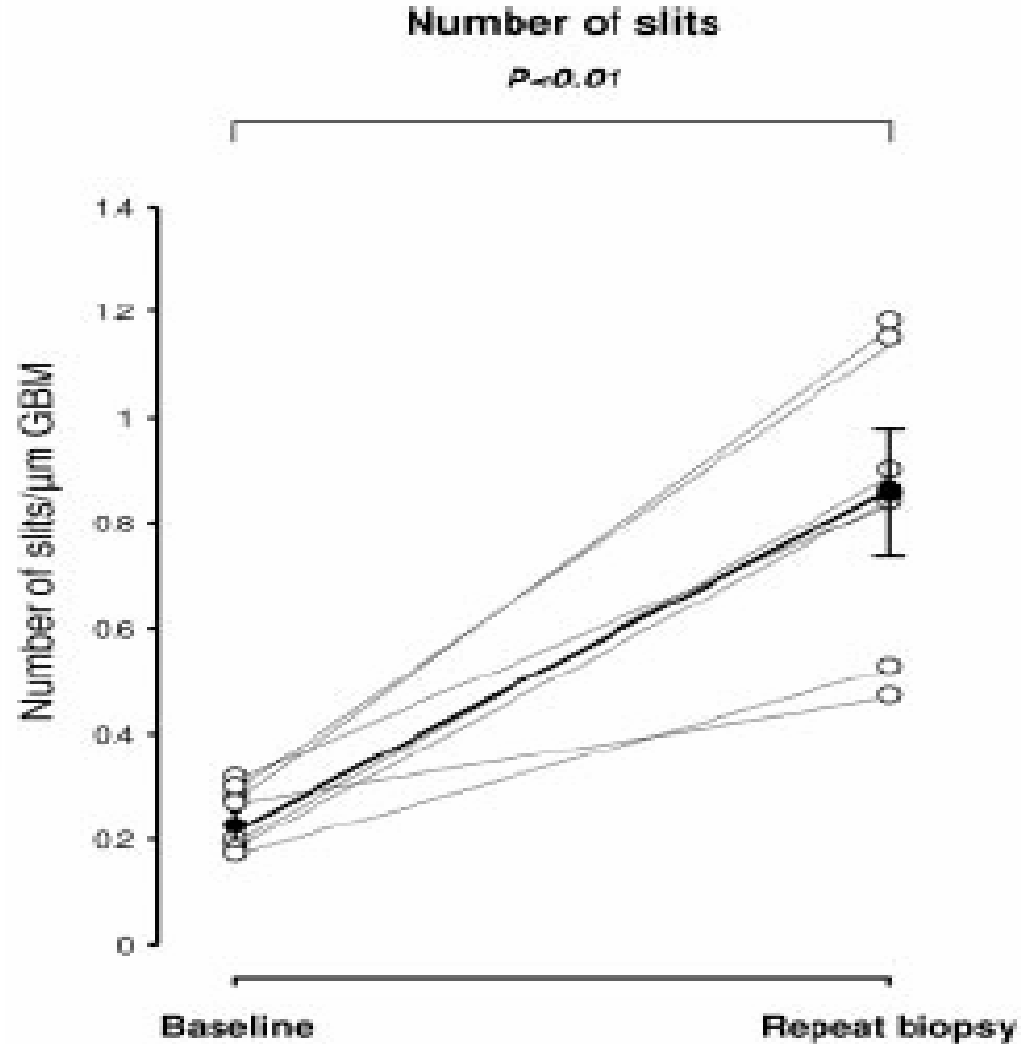


- Amaç: Yenilenen biyopsilerde rituximabın IgG birikimi ve ultrastrüktürel değişiklikler üzerine etkisinin değerlendirilmesi.
- Geleneksel tedavilere dirençli olan ve uzun süreli nefrotik sendromu olan membranöz nefropatili 50 ardışık hasta (2001-2007) değerlendiriliyor.
- Tam remisyon elde edilen 10 hastanın yedisinde yeniden böbrek biyopsisi yapılıyor

Membranöz nefropatide morfolojik değişiklikler düzeltilebilir mi?

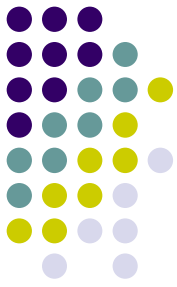


- IgG4 ve C3 skoru belirgin derecede azalıyor
- Elektron yoğun birikimler kayboluyor
- * “Slit pore” sıklığı artıyor



Ruggenenti P et al, CJASN, 2008

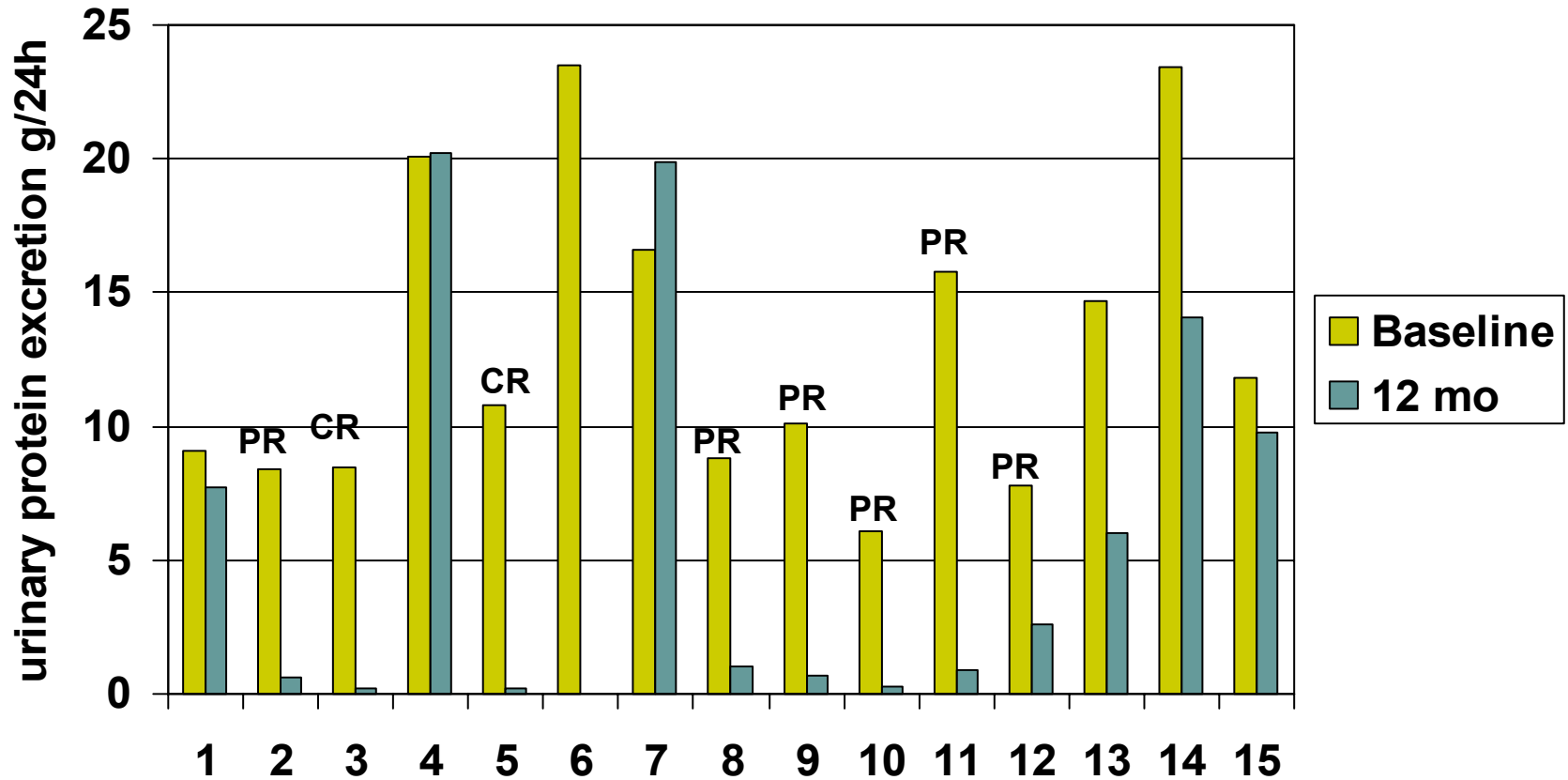
Rituximab tedavisine yanıtı hangi faktörler belirlemektedir?



Fervenza FC, Kidney Int, 73:117,2008

- Prospektif çalışma
- Ciddi nefrotik sendromlu 15 MN hastası
- CrCl ≥ 30 ml/dk, Proteinüri >5 g/24 saat
- Son 4 ayda prednisone, CsA veya MMF ve son 6 ayda CP kullanan hastalar çalışmaya alınmıyor. Rituximab 1 ve 15. gün 1000mg dozunda uygulanıyor
- Rutin tetkiklere ek olarak; CD19+B hücre sayısı, serum Ig, rituximab and “human anti-chimeric Ab” düzeyleri (HACA) izleniyor
- Histomorfometrik inceleme ile interstisiyel fibrozis değerlendiriliyor.

Hastaların bazalde ve 12. ay sonunda idrarla protein atılımları



Rituximab tedavisine yanıt



*Proteinürideki ortalama azalma 6.2 ± 4.8 g (48%)

* 10 hasta ikinci rituximab dozunu alıyor

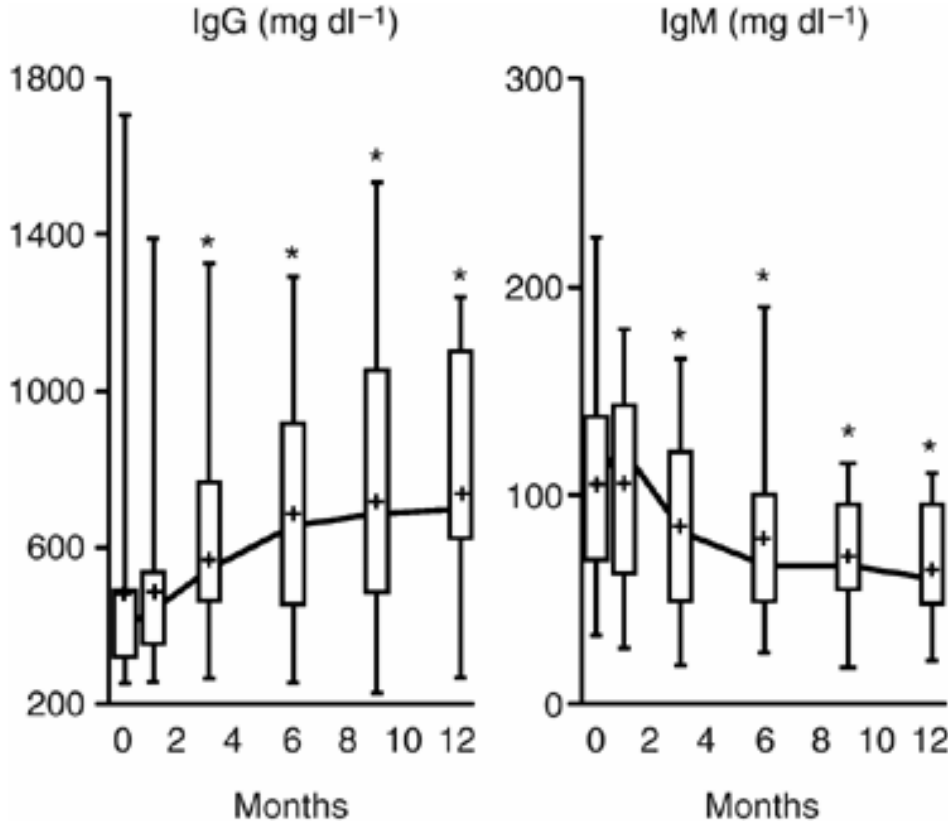
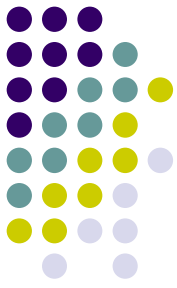
- Tüm çalışma grubu dikkate alındığında çalışma süresince renal fonksiyonlarda önemli bir değişim saptanmıyor

- İki hasta çalışmanın tamamlanmasından sonra SDBY'ne erişiyor

TR	2
KR	6
Yanıtsız	4

} 60%

Rituximab tedavisine yanıt hangi faktörler belirliyor?



IgG ve IgM düzeylerindeki değişiklikler

* 6. ayda tüm hastalarda CD19+B hücre düzeyleri normalleşiyor.

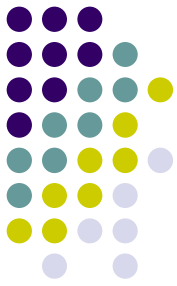
•Tedaviye yanıt ile total CD20+ hücre sayısı arasında bir ilişki yok

•İnterstisiyel fibrozisin derecesi tedaviye yanıtı belirlememektedir.

•Tedaviye yanıt verenler ile vermeyenler arasında HACA düzeyleri açısından bir fark yoktur.

Membranöz nefropatide rituximab

Özet



- Rituximab uygulanan olguların büyük çoğunluğu bir merkezden (İtalya) rapor edilmiştir.
- Tam remisyon oranı %15-20, kısmi remisyon oranı %35-40 düzeyindedir.
- Pozitif sonuç elde edilen olgular daha fazla yayınlanıyor olabilir.
- Rituximabın optimal dozu ve uzun süreli riskleri/yararları bilinmemektedir.

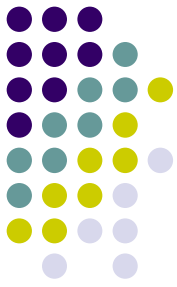
Progresyon riski yüksek olan MN hastalarında MMF

Branten AJ, *Am J Kidney Dis*, 50: 248, 2007

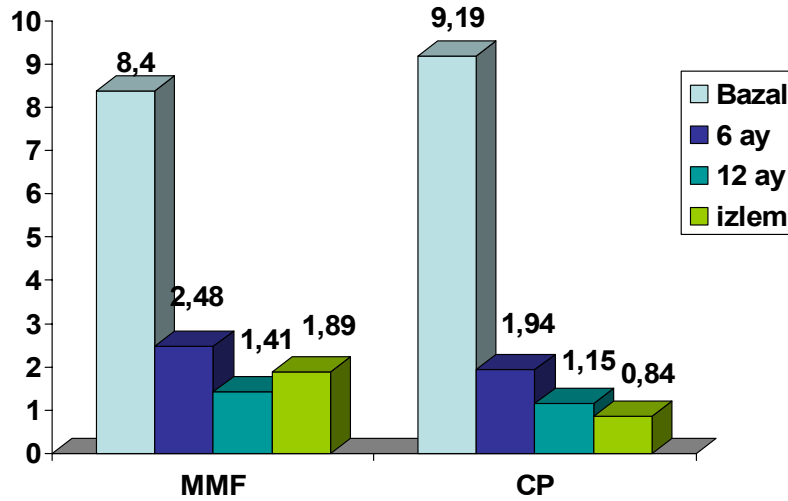


- Çok merkezli klinik çalışma.
- Membranöz nefropatisi ve böbrek yetmezliği olan 32 olgu ve 32 kontrol (eski olgu) ($Cr > 1.5$ mg/dl, $CrCl < 70$ ml/dk)
- Son 6 ayda immunsupressiv tedavi yok
- MMF 2g/gün'e karşı CP 1.5 mg/kg/g, 12 ay süre ile (İki grup da steroid alıyor)
- Sonlanım:
 - Proteinüri
 - Böbrek fonksiyonları
 - Yan etkiler

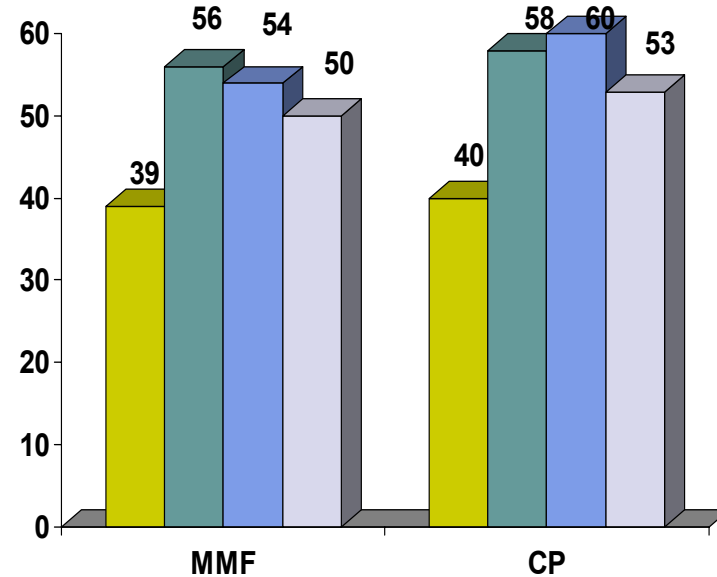
Progresyon riski yüksek olan MN hastalarında MMF Proteinürinin etkisi



Proteinüri g/gün



hGFR ml/dk/1.73m²



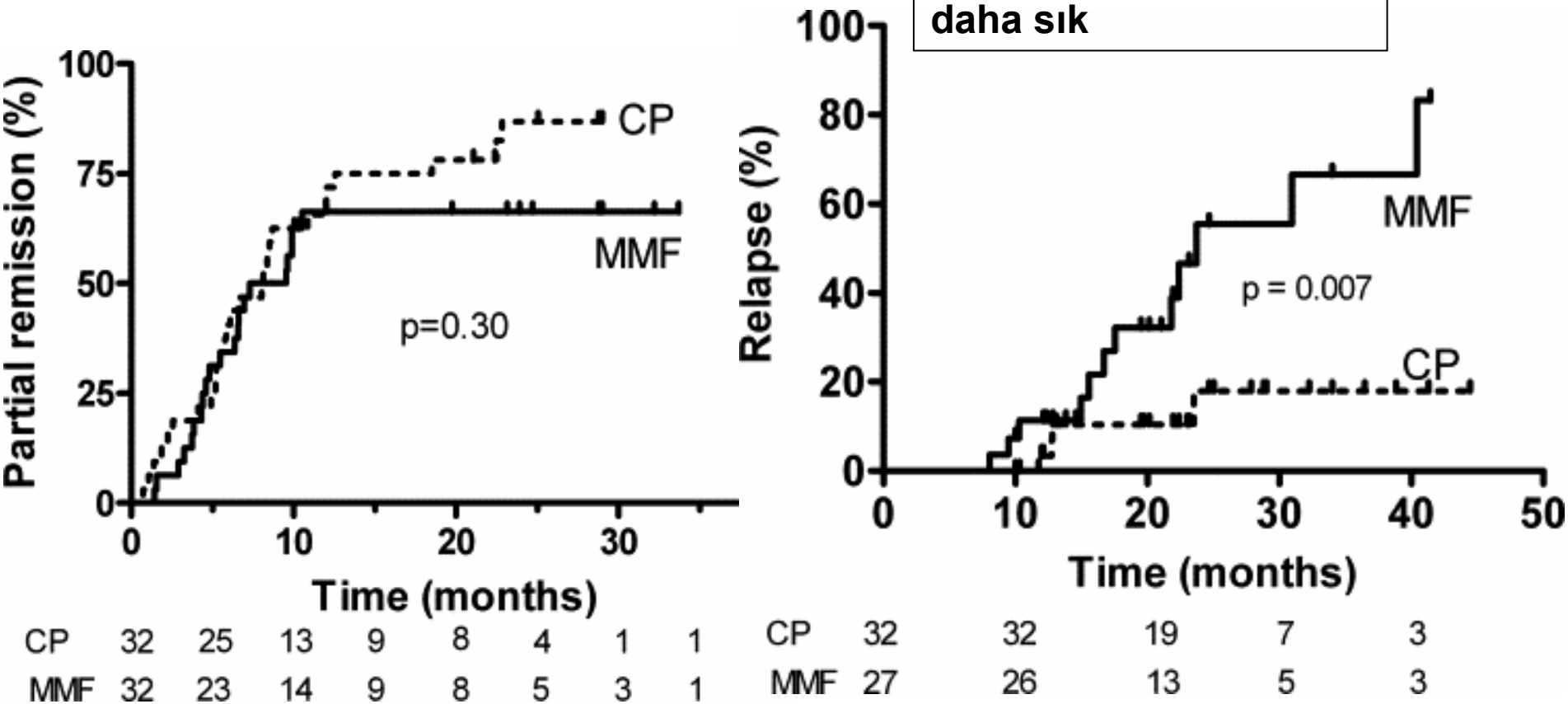
MMF 5 hastada etkisiz bulunmuş

Proteinüride remisyon MMF grubunda %66 CP grubunda %72



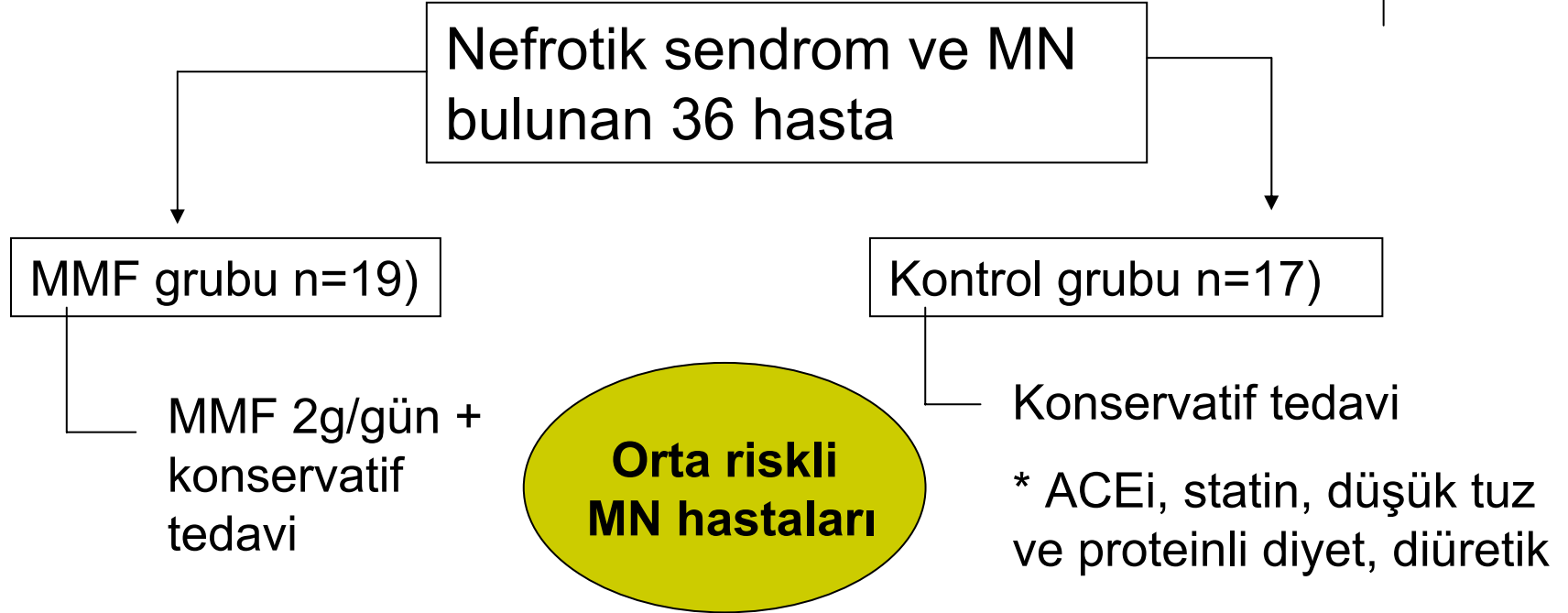
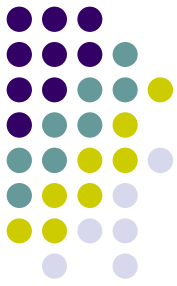
Kısmi remisyon insidensi ve relapslar

Primer yanıtsızlık ve relaps MMF grubunda daha sık



MN'de MMF monoterapisi

1-yıl prospektiv randomize kontrollü çalışma



İzlem: 12 ay

Sonlanım: Proteinüri ve 1 yılda TR ve KR olan hasta sayısı

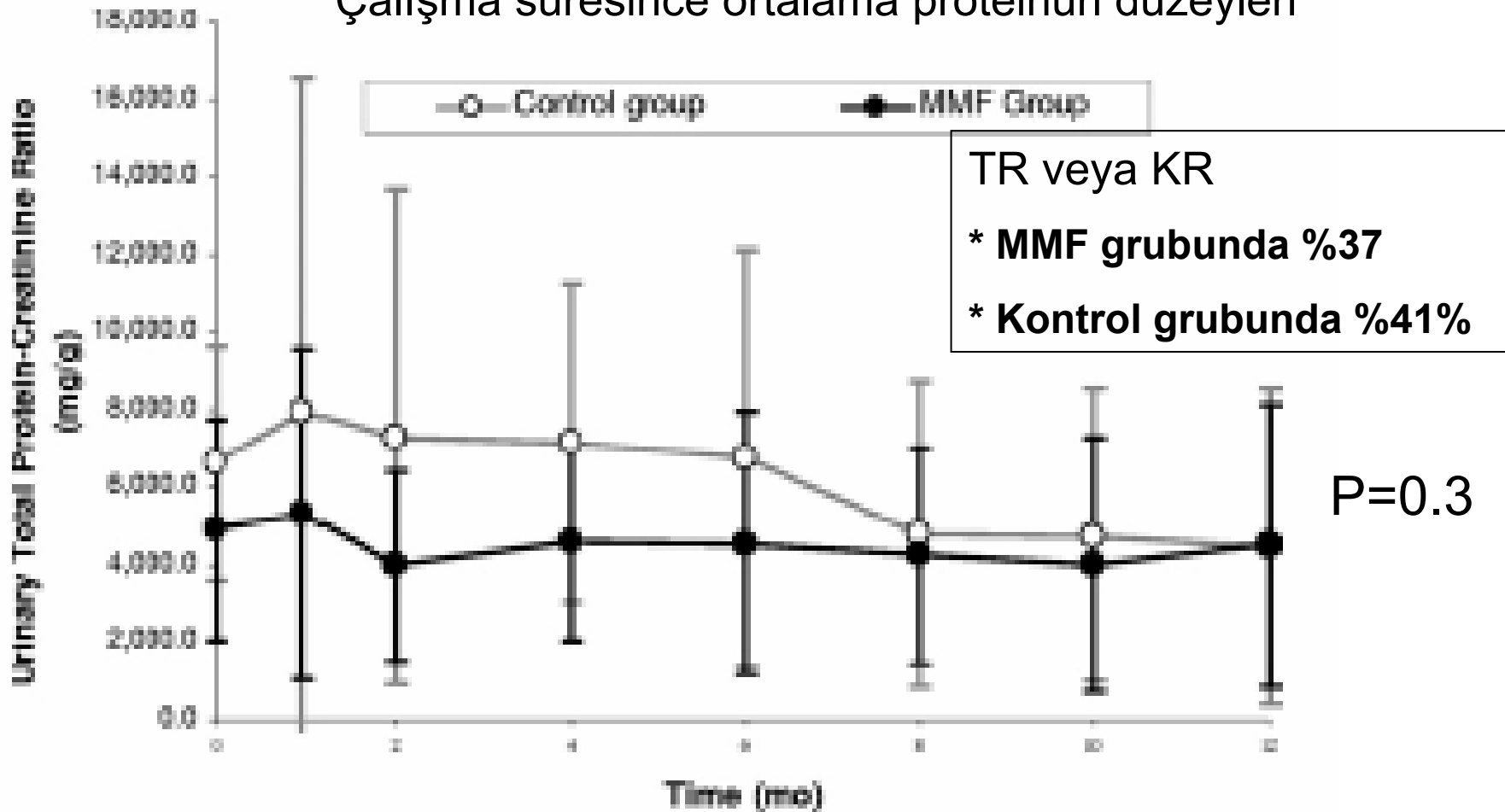
Dussol B, Am J Kidney Dis,52:699, 2008

MN'de MMF monoterapisi

1-yıl prospektiv randomize kontrollü çalışma

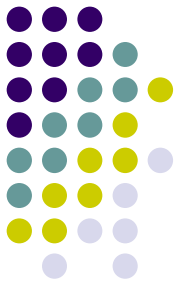


Çalışma süresince ortalama proteinüri düzeyleri



Dussol B, Am J Kidney Dis, 52:699, 2008

Membranöz nefropatide sentetik adrenokortikotrop hormon tedavisi



Çok merkezli prospektif randomize çalışma

Nefrotik sendromlu MN hastaları

Grup A n=16

MP + sitotoksik ajanlar (CP veya klorambusil)

Grup B n= 16

Sentetik ACTH

* 1 mg , haftada 2 enjeksiyon

İzlem: 1 yıl

Yanıt kriteri: TR veya KR

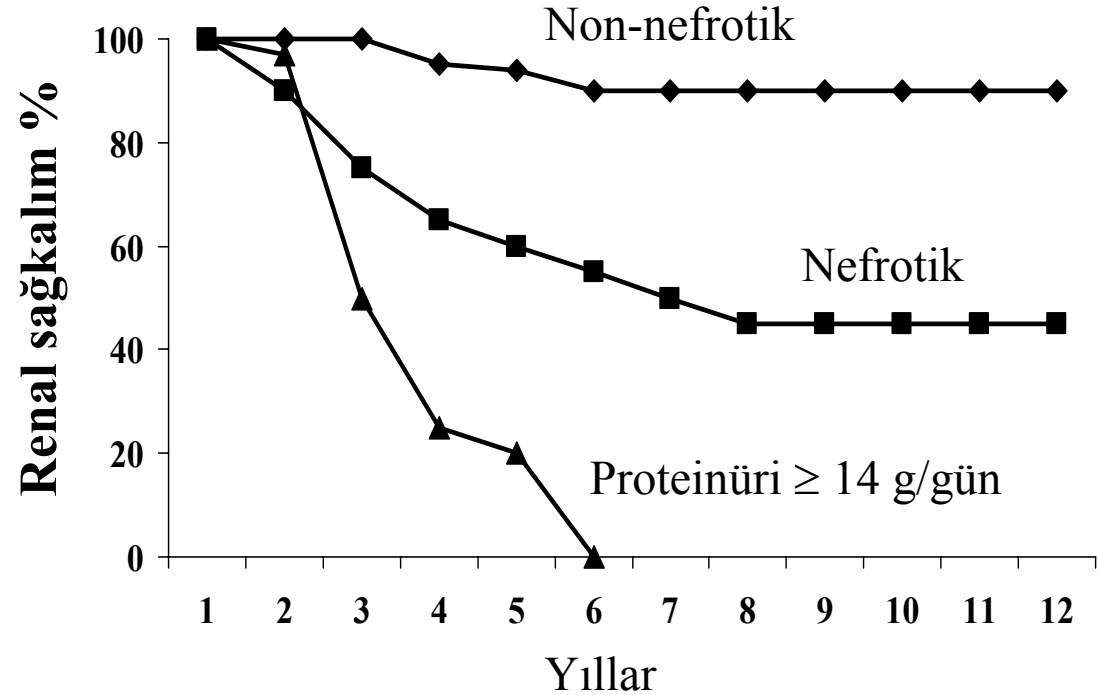
Fokal segmental glomerüloskleroz

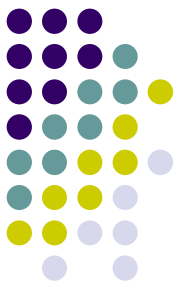


- Nefrotik sendrom %60
- Hipertansiyon %45
- Hematüri %45
- Renal yetmezlik %30

Nefrotik hastaların
%50'si 5-10 yıl içinde
SDBY

Spontan remisyon %5-10





FSGS'de tedavi önerileri-1

Non-nefrotik FSGS



Konservatif tedavi

Kan basıncı kontrolü

ACE-I

Hiperlipideminin kontrolü

Obezitenin giderilmesi

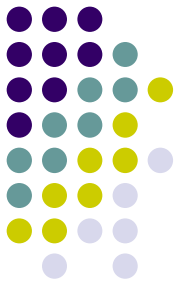
Nefrotik FSGS



- Steroid tedavisi 1 mg/kg/gün, veya 2 mg/kg/gün aşırır
- 16 haftada yanıt alınamazsa steroide direnç
- Steroide yanıt %40-80
- “Collapsing” form ve genetik mutasyonlar steroide dirençli

FSGS'de tedavi önerileri-2

Steroide dirençli olgular

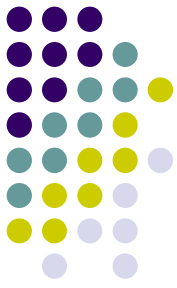


- Siklosporin; steroide bağımlı, sık relaps gösteren ve steroid toksisitesi olanlarda iyi bir seçenektir.
 - Steroide dirençli olgularda siklosporin+ düşük doz steroid.
 - Siklosporin ilk seçenek olabilir mi?
- Steroide dirençli, siklosporine yanıt vermeyen veya steroid/CsA ya kısmi yanıt veren yada toksisite oluşan olgularda MMF

- Siklofosfamid, steroide dirençli olgularda siklosporinden daha az etkili
- Plazmaferez

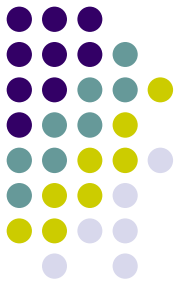
Steroide dirençli nefrotik sendrom olgularında Rituximab

Bagga A, N Engl J Med, 356:2751, 2008

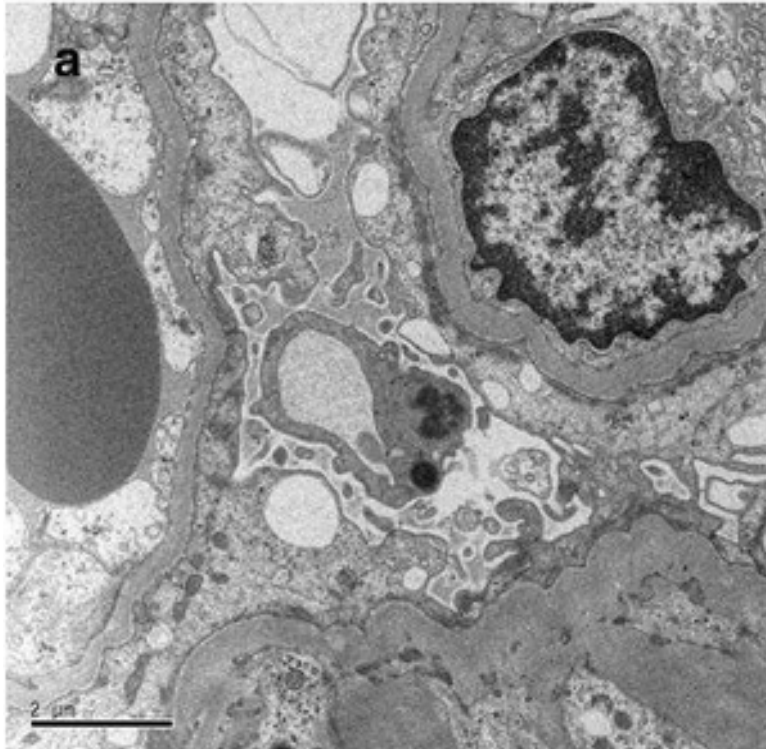


Hasta no	Önceki tedavi	Yaş		Up/Cr oranı	
		Hastalığın başlangıcında	Çalışmaya başladığında	Bazal	İzlem
1	CS,CP, CsA, Tacro	2.3	10.3	17.5	1.8 KR
2	CP, CS, MMF	3.3	8.6	3.6	0.1 TR
3	CP, CS, Aza, CsA	2.8	15.0	6	0.1 TR
4	CP, CSA, MMF, Chlorb, Vinc, Tacro	1.8	16.0	10	2.0 KR
5	CsA	1.0	2.8	4.3	0.2 TR

Rituximab ile tedavi edilen bir FSGS hastasında renal biyopsi bulguları

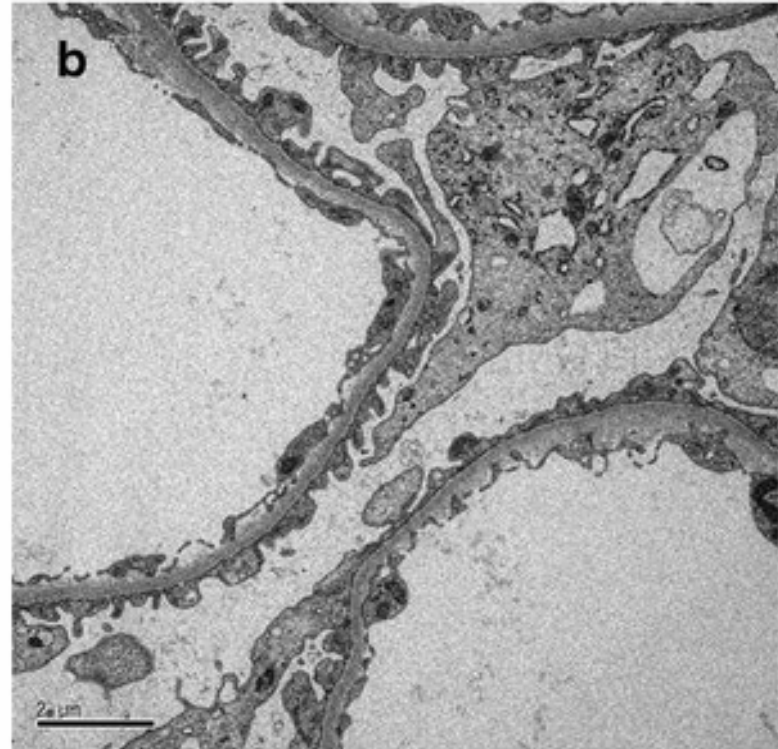


Rituximab öncesi



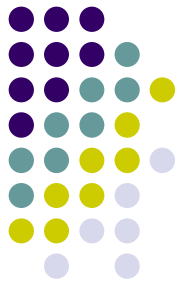
“Ayaksı çıkıntı”larda yaygın silinme

Rituximab sonrası



“Ayaksı çıkıntı”larda kısmi düzelme

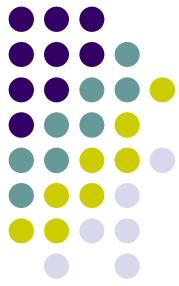
Dirençli glomerülonefritlerde MMF tedavisi



Segarra A, *NDT*,22:1351, 2007

- Çok merkezli çalışma
- Biyopsi ile kanıtlanmış primer glomerülonefriti olan ve diğer ilaçlara dirençli toplam 98 hasta.
 - (IgAN, IgMN, FSG, MN, MPGN)
- GFR: 30-80 ml/dk
- Primer sonlanım
 - İdrar ile protein atılım miktarı
 - Tam veya kısmi remisyona giren hasta sayısı
 - Tedavi süresi 12 ay

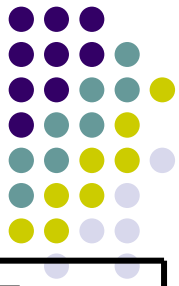
MMF ile “koruma” tedavisi



	IgA (25)	MN (21)	FSG (22)	MPGN (15)	IgM (15)	Tüm hst. (98)
TR'ye erişen hasta sayısı (%)	3 (12)	0	2 (9)	0	2 (13)	7 (7.1)
KR'ye erişen hasta sayısı (%)	12 (48)	11 (52)	10 (45)	7 (47)	6 (40)	46 (46.9)

Segarra A, NDT,22:1351, 2007

Dirençli glomerülopatilerde MMF tedavisi



	IgA (6)	MN (8)	FSG (4)	MPGN (10)	Pauci- immun (4)	SLE (11)
TR'ye erişen hasta sayısı (%)	2 (33)	5 (63)	1 (25)	8 (80)	3 (75)	8 (73)
KR'ye erişen hasta sayısı (%)	2 (33)	3 (37)	1 (25)	1 (10)	1 (25)	2 (18)
MMF' nin etkisiz olduğu hastalar	2 (33)	0	2 (50)	1 (10)	0	1 (9)

MN ve FSG'de MMF ile standart tedavinin karşılaştırılması



Nefrotik
sendromlu 54
hasta

Grup A
11 MN
17 FSG

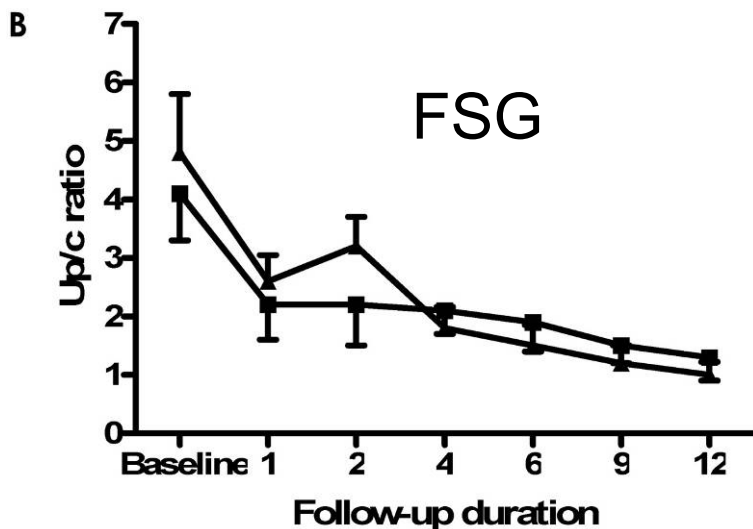
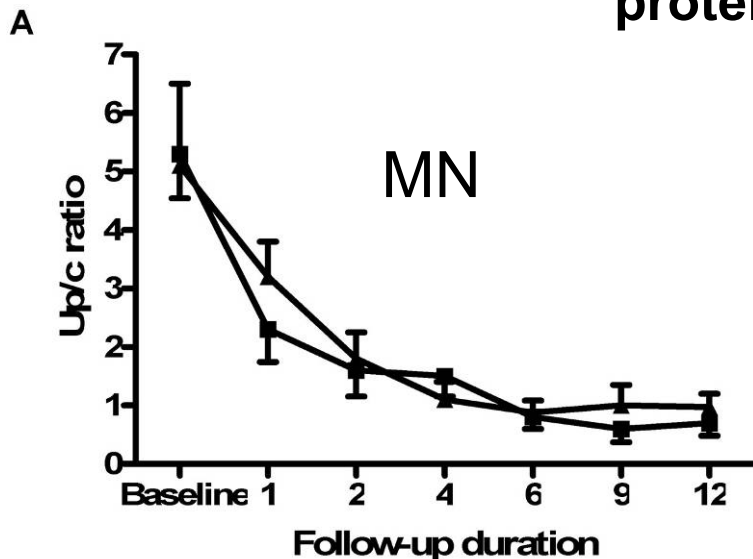
Grup B
10 MN
16 FSG

MMF 2 g/gün
Prednisolone (0.5mg/kg/g
2-3 ay)

MN: cyclophosphamide + prednisolone
FSG: Prednisolone (1mg/kg/g 3-6 ay)

- Randomize pilot çalışma.
- MMF'nin primer tedavideki yeri araştırılıyor
- Primer sonlanım: İdrar P/Cr oranındaki değişim

İki tedavi grubunda MN (A) ve FSG'de (B) izlem süresince proteinürünün seyri



	MN		FSG	
	Grup A (11)	Grup B (10)	Grup A (17)	Grup B (16)
TR	5	3	10	9
KR	2	5	2	2
Pred. dozu-g	1.8 ± 0.3	2 ± 0.4	1.9 ± 0.3	7.3 ± 0.9

- Grup A
- ▲ Grup B

Dirençli primer glomerülonefritlerde tacrolimus tedavisi

Arıkan H, J Nephrol 2008; 21:713-721



- Prospektif çalışma
- İmmunsupressif tedaviye dirençli veya relaps gösteren 15 hasta.

FSG : 4 hasta

MPGN : 6 hasta

MN : 3 hasta

IgA : 1 hasta

IgM : 1 hasta

Tacrolimus (0.05 mg/kg/g) + düşük doz steroid

İzlem süresi: 27-43 ay

Dirençli primer glomerülonefritlerde tacrolimus tedavisi

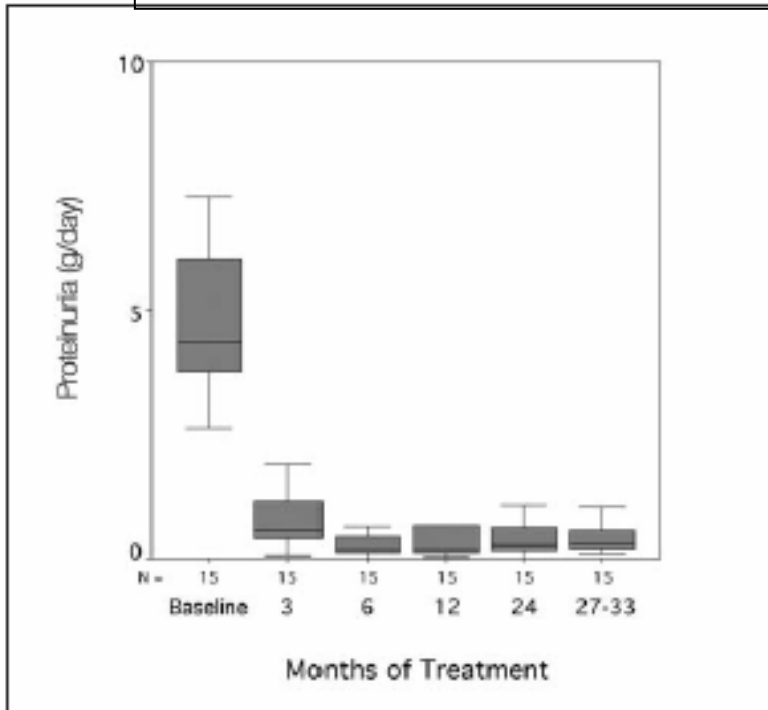
Arikan H, J Nephrol 2008; 21:713-721



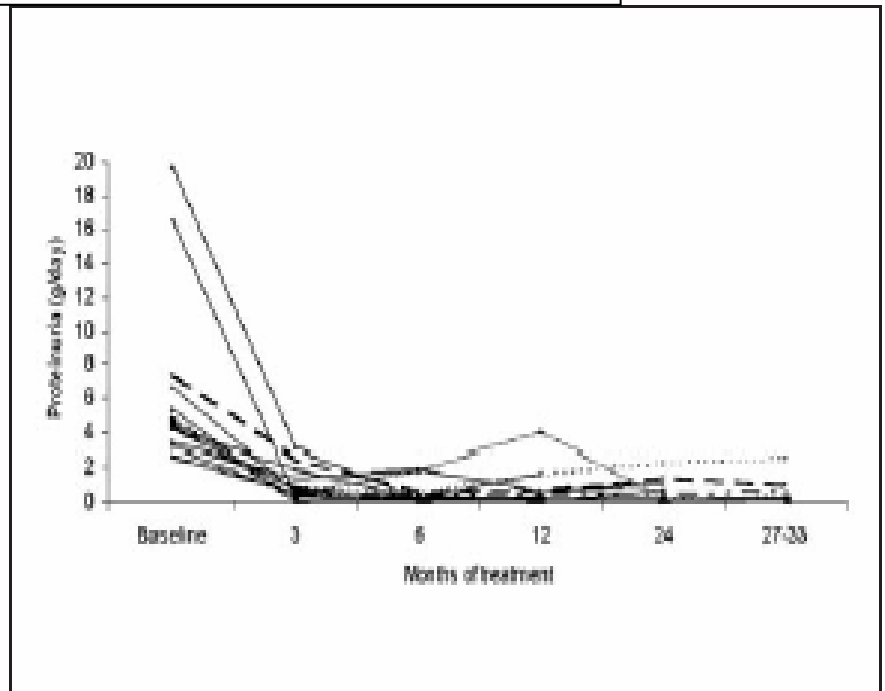
%60 tam , %40 kısmi remisyon

FSG li 1 hastada tedavi sırasında relaps

Tacrolimus kesildikten sonra 6 relaps

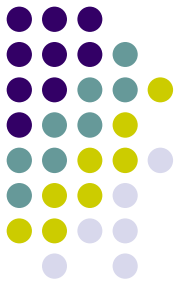


Ortalama proteinüri düzeyleri



Tacrolimus sonrası hastalarda proteinürideki gerileme

IgA Nefropatisinde tedavi önerileri-1



Proteinüri < 1 g/gün, kan basıncı normal/yüksek

Seçkin ajan

RAS blokeri

Proteinüri $\geq$ 1 g/gün, kan basıncı normal/yüksek

Seçkin tedavi

RAS blokeri

Hedef kan basıncı

125/75 mmHg

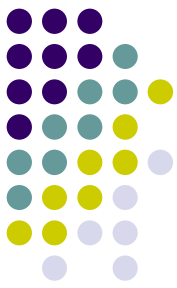
Tedaviye rağmen,

Kan basıncı $\leq$ 125/75 mmHg, ancak proteinüri > 1g/gün

Risk faktörleri, renal fonksiyon kaybı



Steroid ve/veya immunosuppressif tedavi?



IgA Nefropatisinde tedavi önerileri-2

Kortikosteroid tedavinin kesin endikasyonları

- Nefrotik sendrom ile birlikte histolojik incelemenin MDH ile uyumlu olması
- Kresentik değişikliklerle birlikte hızlı ilerleyen böbrek yetmezliğinin varlığı (sitotoksik tedavi ile birlikte, plazmaferez?)

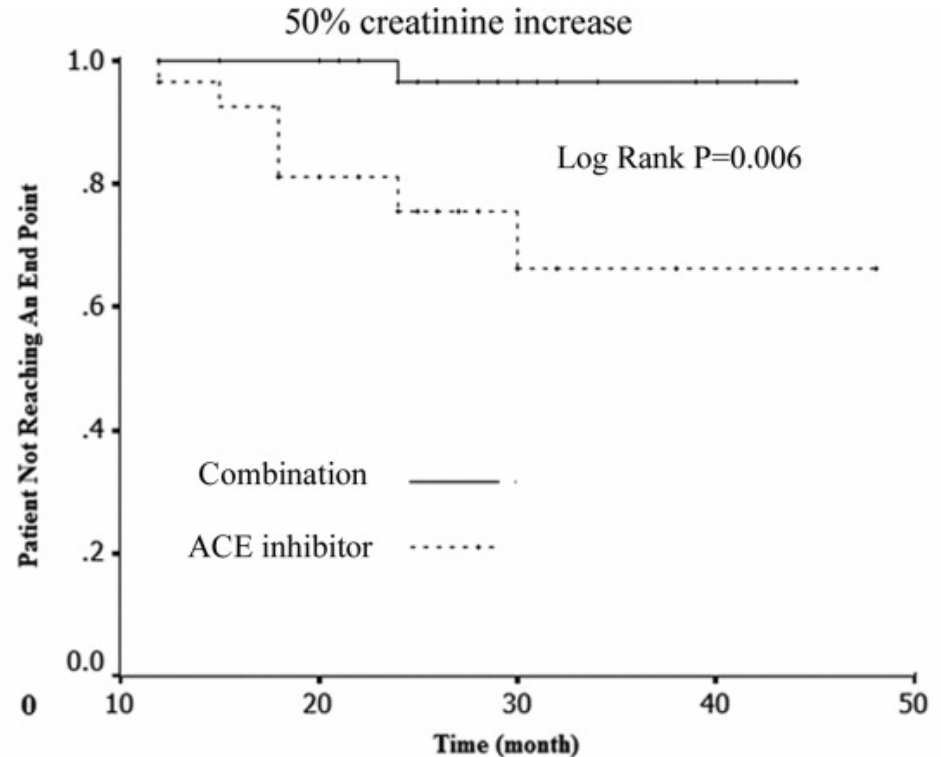
IgA Nefropatisinde Prednison ACEi kombinasyonunun yalnızca ACEi tedavisi ile karşılaştırılması

Lv J, Am J Kidney Dis, 2009; 53:26



- Prospektif, randomize çalışma, izlem:48 ay**
- 2004-2006 yılları arasında izlenen 72 hasta. 66 hasta çalışmayı tamamlıyor**
- Grup 1: Cilazapril (n=30)**
- Grup 2: Cilazapril + prednison (n=33)**

ACE grubunda %24, kombinasyon grubunda %3 olguda Cr düzeyinde %50 artış



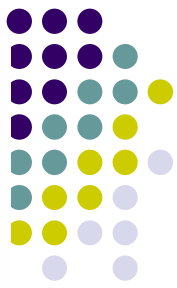
No. at risk	0	10	20	30	40	50
ACE inhibitor group	30	29	28	10	3	0
Combination group	33	32	30	16	3	0

Do We Have a Pill for Renal Fibrosis?

Fuad S. Shihab

Division of Nephrology, University of Utah School of Medicine, Salt Lake City, Utah

Clin J Am Soc Nephrol 2: 876-878, 2007. doi:10.2215/CJN.03660707



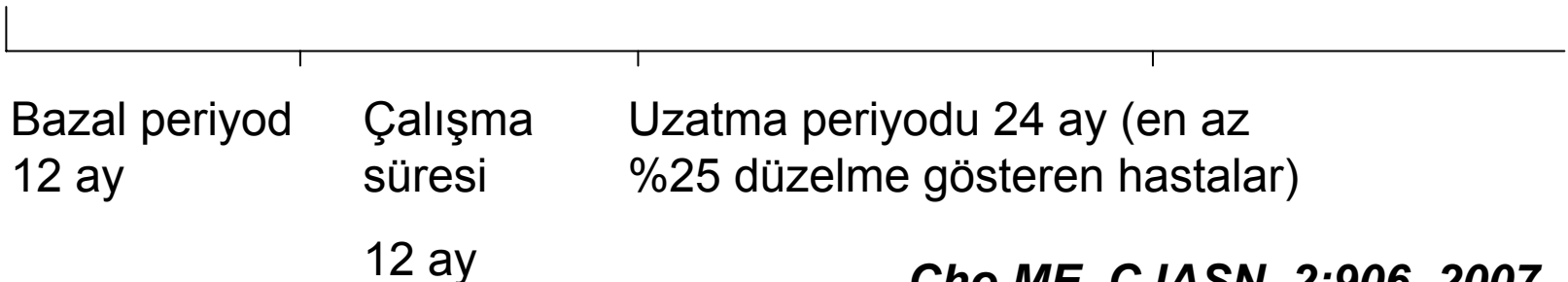
PIRFENIDONE

- Antifibrotik bir ajan
- “Transforming growth factor beta” (TGF- β)- nin uyardığı kollajen sentezini inhibe ediyor, (UptoDate 16.2)
- Ekstrasellüler matriksi azaltıyor (UptoDate 16.2)
- TNF sinyalini antagonize ediyor (Int J Immunopharmacol, 1998)
- Fibroblast proliferasyonunu bloke ediyor
- Deneysel çalışmalarda pulmoner, karaciğer ve renal fibrozis üzerine yararlı etkileri gözlenmiş (J Lab Clin Med 1995, Gut 2006, KI 1998)

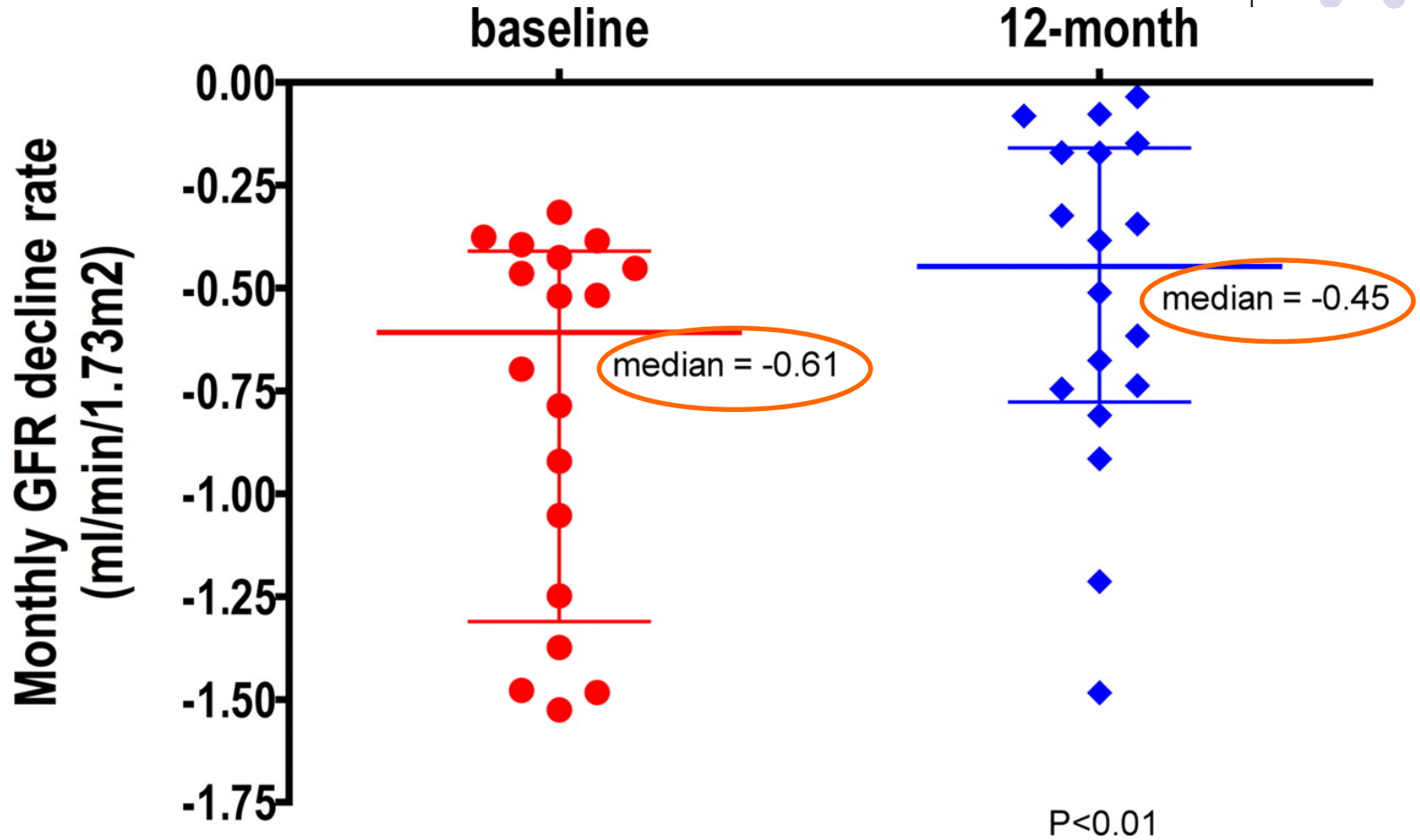
FSG'li hastalarda pirfenidonun renal fonksiyon kaybı üzerine etkisi



- Biyopsi ile kanıtlanmış FSG olguları (n=21)
- Bazal periyoddaki GFR kaybı 0.35ml/dk/ay (en az 6 ay süre ile).
- Son 2 ayda immunosuppressiv tedavi almayan olgular
- MI, SVO, peptik ülser, böbrek nakli veya hamilelik çalışma dışı bırakma kriteri
- Rx: Pirfenidone 800 mg x 3/gün
- Bazal periyod ile tedavi tedavi süresince aylık Δ GFR



Bazal ve 12 aylık pirfenidon süreçlerinde aylık GFR değişimi (Δ GFR)

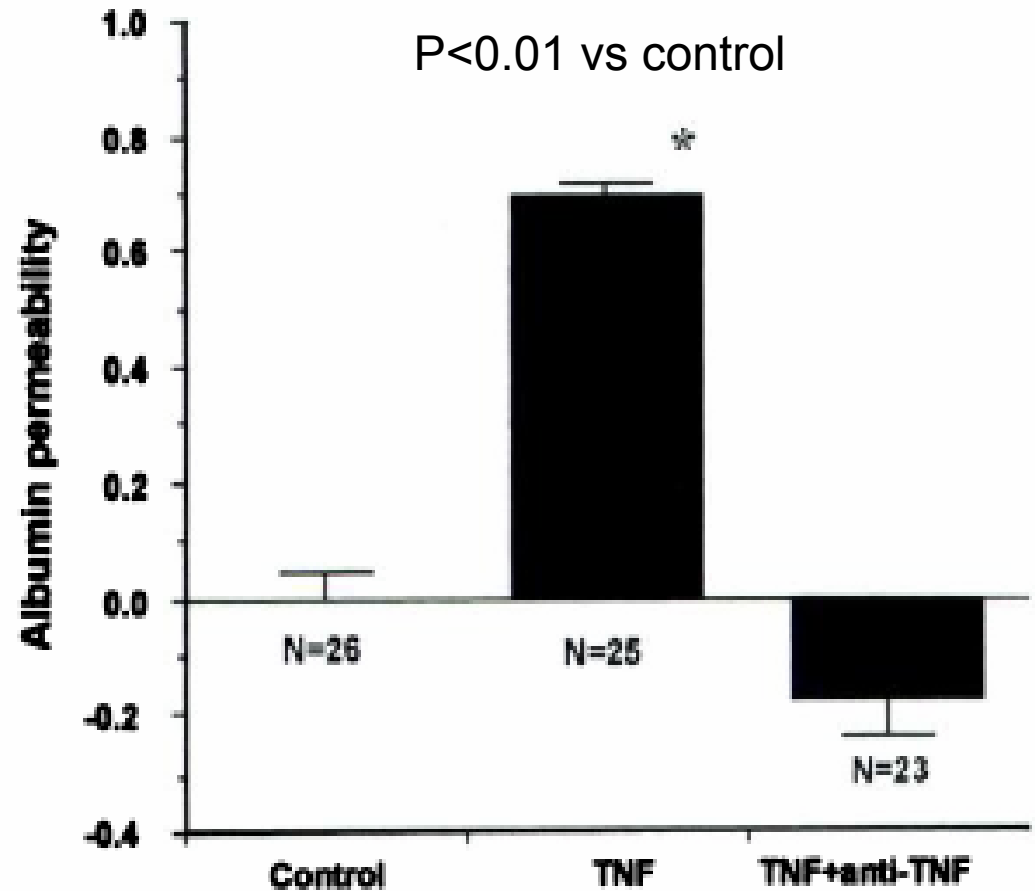


TNF- α izole rat glomerülünde süperoksit aracılığı ile albumin permeabilitesini artırmaktadır



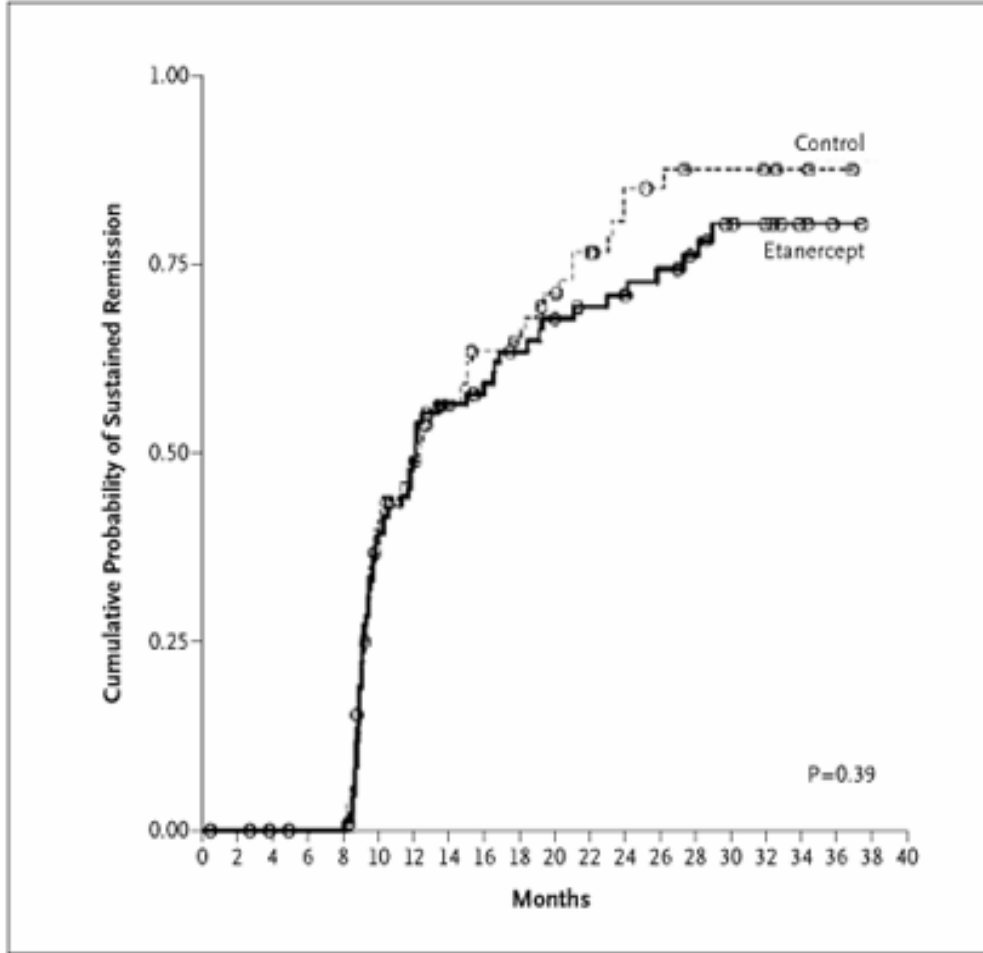
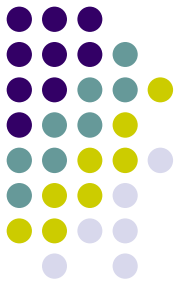
- Nefrotik sendromlu olguların plazma ve idrar örneklerinde TNF- α düzeyleri yüksek bulunmuştur (AJKD, 1993)
- Deneysel çalışmalarda TNF'nin glomerüler hasar yaptığı gösterilmiştir (Am J Pathol, 1989)

İzole rat glomerülünde TNF- α nın albumin permeabilitesini artırdığı, anti- TNF- α antikollarının ise bunu önlediği gözlenmiştir.



McCarthy ET et al JASN, 9: 433, 1998

Wegener granulomatosisinde standart tedaviye ek olarak etanercept uygulaması



***Plasebo kontrollü çalışma**

***189 WG hastası**

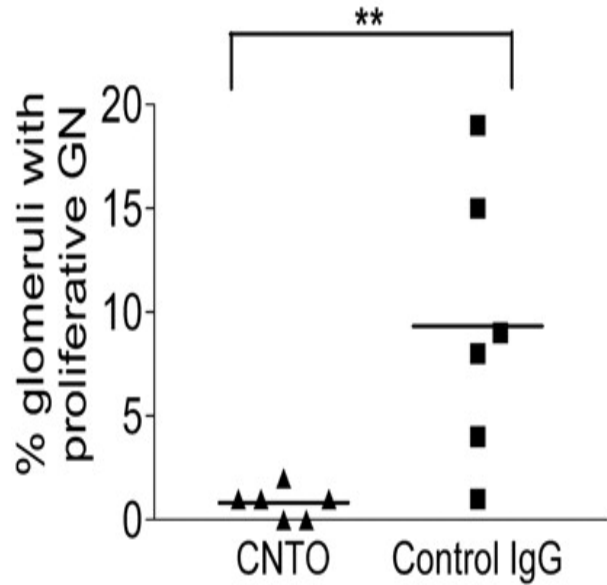
***Ortalama izlem süresi 27 ay**

* Etanercept ve kontrol grubu arasında remisyon (%69.7'ye karşı %75.3, $p=0.39$) ve düşük hastalık aktivite periyodları yönünden fark bulunamadı (%86.5'e karşı %90.6, $p=0.32$)

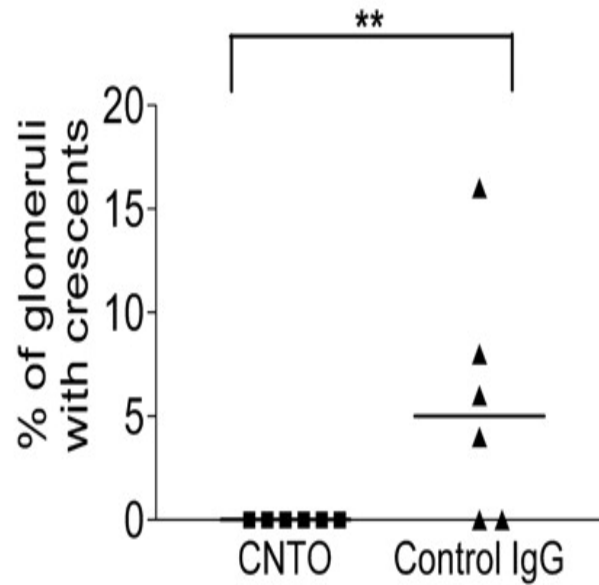
Deneyisel ANCA-ilişkili vaskülitte anti-TNF-alfa antikorlarının terapötik etkisi



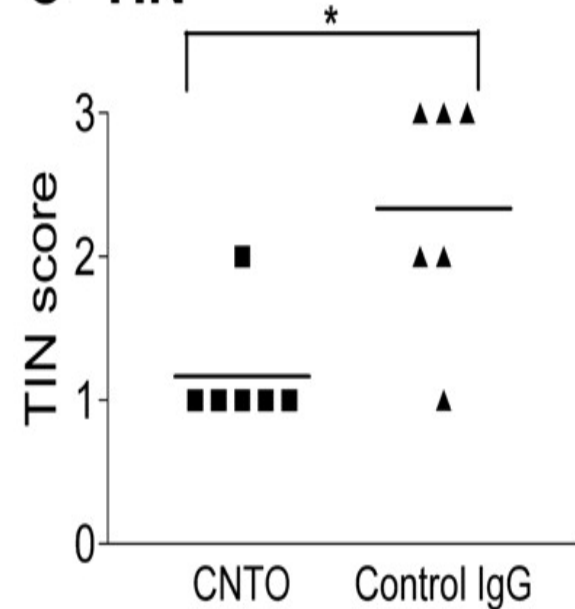
A Proliferative GN



B Crescents



C TIN



“CNTO 1081(anti-TNF- α antibody)” tedavisi glomerüler anormallikleri ve kresent oluşumunu azaltmıştır

Development of glomerulonephritis during anti-TNF- α therapy for rheumatoid arthritis

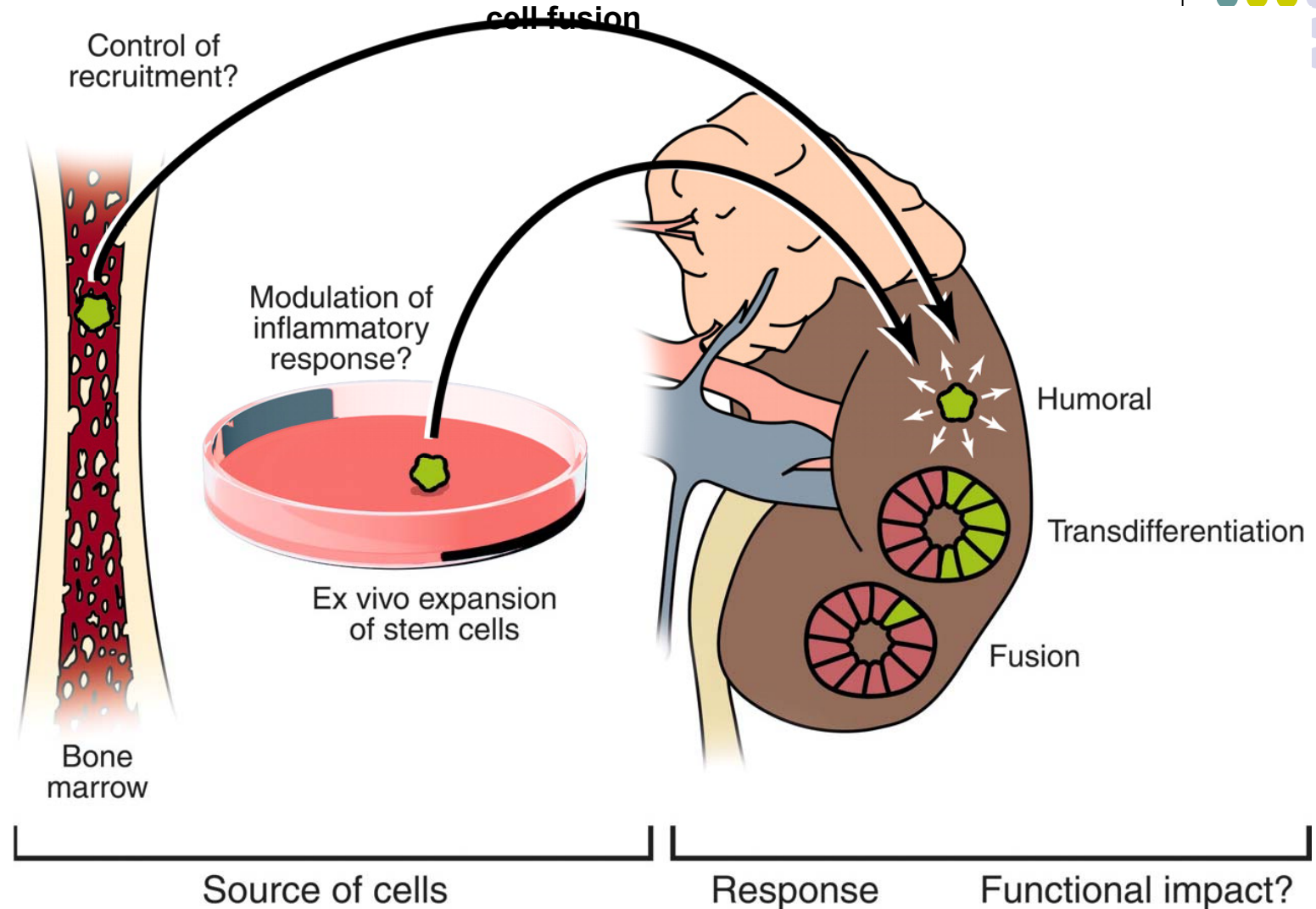
Michael B. Stokes¹, Kirk Foster¹, Glen S. Markowitz¹, Farhang Ebrahimi², William Hines³, Darren Kaufman⁴, Brooke Moore⁵, Daniel Wolde⁶ and Vivette D. D'Agati¹

**(tedavi süresi, 3–30ay;
median, 6 ay).**

Nephrol Dial Transplant (2005) 20: 1400–1406

- Uzun süreli romatoid artriti olan 5 hastada TNF- α antagonisti tedavisi sırasında yeni glomerüler hastalık gelişmiştir.
- Bunlardan 3 hasta etanercept, 1 hasta adalimumab ve 1 hasta infliximab kullanmaktaydı
 - olgu 1 diffüz proliferatif lupus nefriti
 - olgu 2 fokal proliferatif lupus nefriti
 - olgu 3 fokal segmental nekrotizan ve kresentik GN (p- ANCA ilişkili)
 - olgu 4 fokal segmental nekrotizan ve kresentik GN
 - olgu 5 membranöz glomerulonefrit

Stem cells, whether recruited to the kidney from distant organs or delivered to the kidney after ex vivo expansion of an isolated stem cell population, may contribute to repair via the production of specific cyto/chemokines or growth factors (humoral response), transdifferentiation into specific renal cell types, or



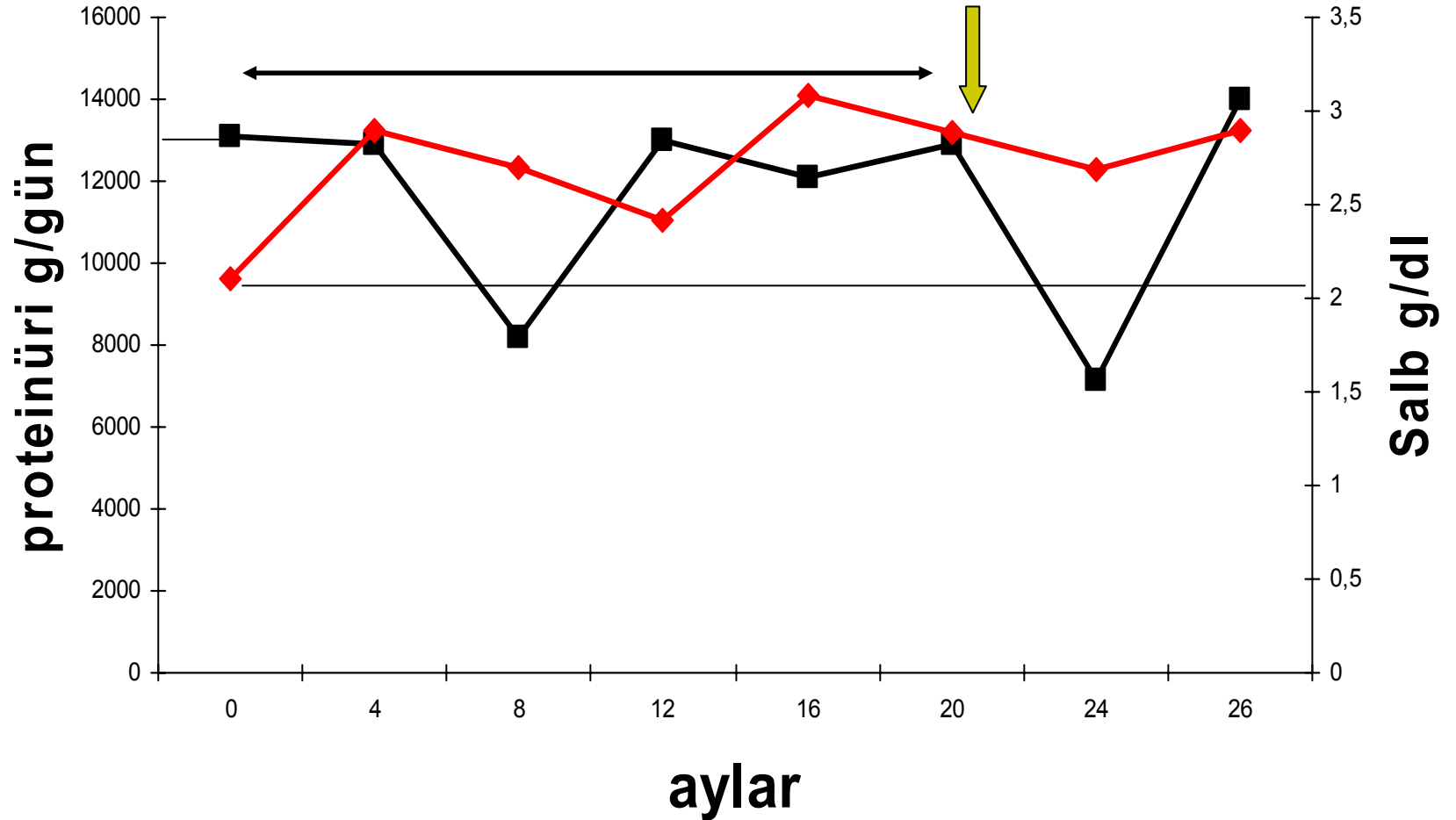
Olgu-2- tedavi

Steroid

Siklosporin, Tacrolimus

MMF

Rituximab



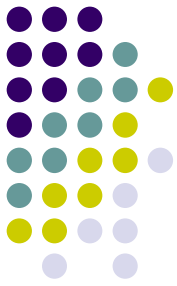
Immunosuppressive therapy



- Over-Rx kills patients from Complications
- Under-Rx leads to Renal Failure, Dialysis, Tx
- Vigorous Rx only safe with a vigilant M.D.

APPEL

Primum Non Nocere



“Bilgisini artıran, kederini de artırır.”

ECCLESİASTES