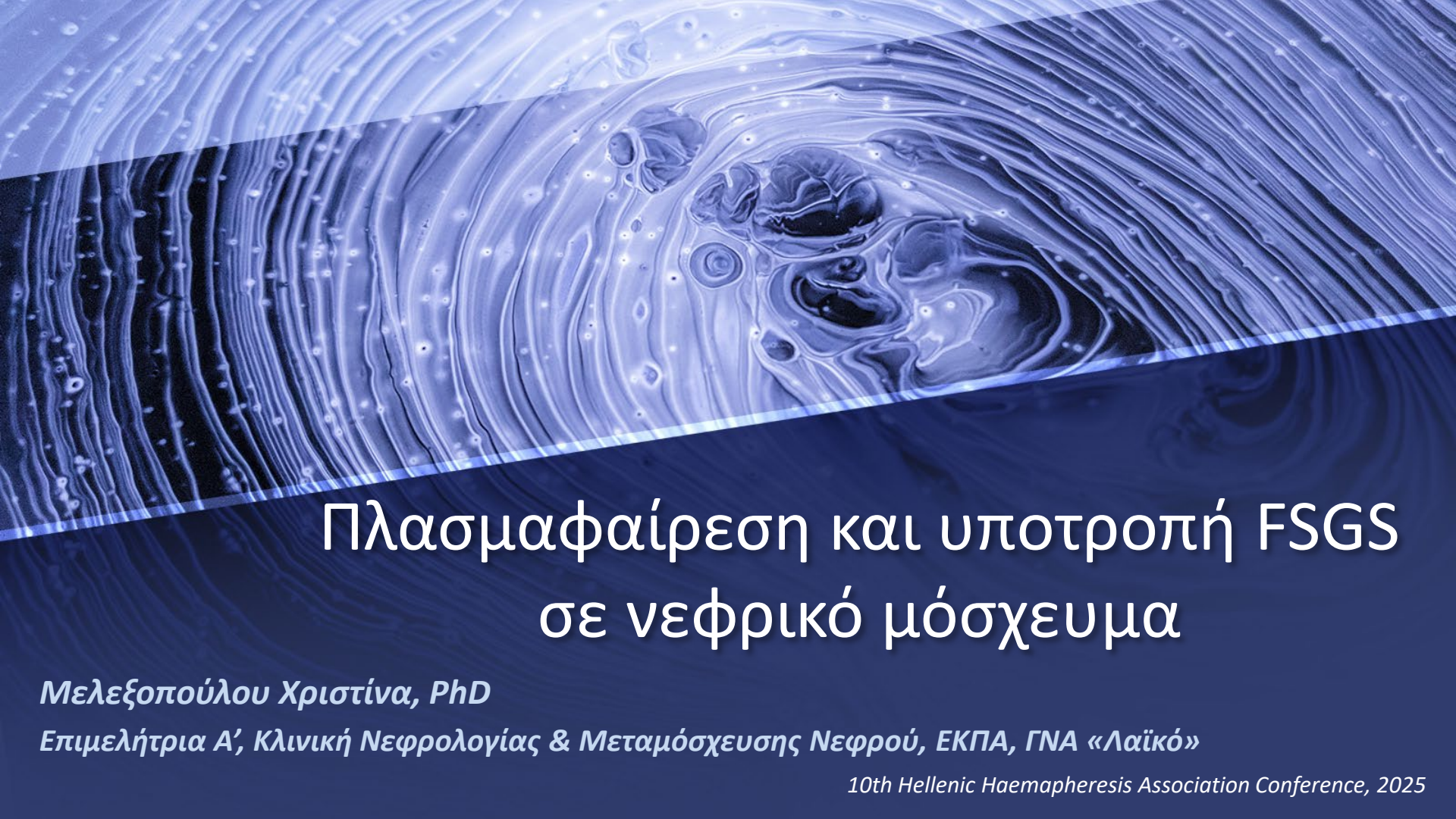




Πλασμαφαίρεση και υποτροπή FSGS σε νεφρικό μόσχευμα

Μελεξοπούλου Χριστίνα, PhD

Επιμελήτρια Α', Κλινική Νεφρολογίας & Μεταμόσχευσης Νεφρού, ΕΚΠΑ, ΓΝΑ «Λαϊκό»

10th Hellenic Haemapheresis Association Conference, 2025

FSGS (Focal Segmental Glomerulosclerosis)

- Η FSGS αποτελεί μία από τις πιο συχνές πρωτοπαθείς σπειραματικές παθήσεις που οδηγούν σε ΧΝΝ τελικού σταδίου
- Η μεταμόσχευση νεφρού αποτελεί θεραπεία εκλογής
- **2-4%** των ασθενών που υποβάλλονται σε μεταμόσχευση νεφρού έχουν πρωτοπαθή FSGS

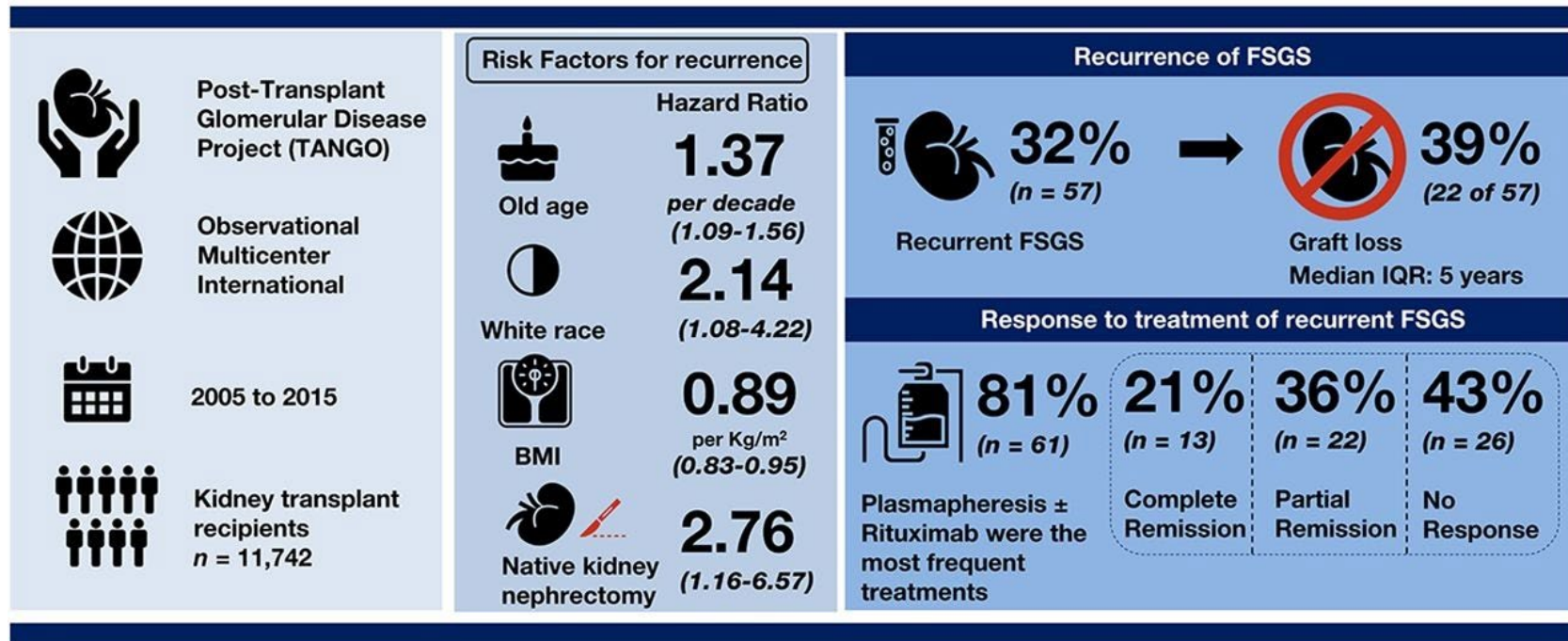
Υποτροπή FSGS (rFSGS) μετά τη μεταμόσχευση

- Η FSGS μπορεί να υποτροπιάσει μετά τη μεταμόσχευση και η υποτροπή της συνδέεται με υψηλά ποσοστά απώλειας του μοσχεύματος
- Η επίπτωσή της rFSGS είναι δύσκολο να εκτιμηθεί και ποικίλλει σημαντικά, με εκτιμήσεις από 17% έως 55%

Σπανιότητα
περιστατικών

Μικρά μεγέθη
δειγμάτων

Recurrence of Focal Segmental Glomerulosclerosis after Kidney Transplantation in Adults

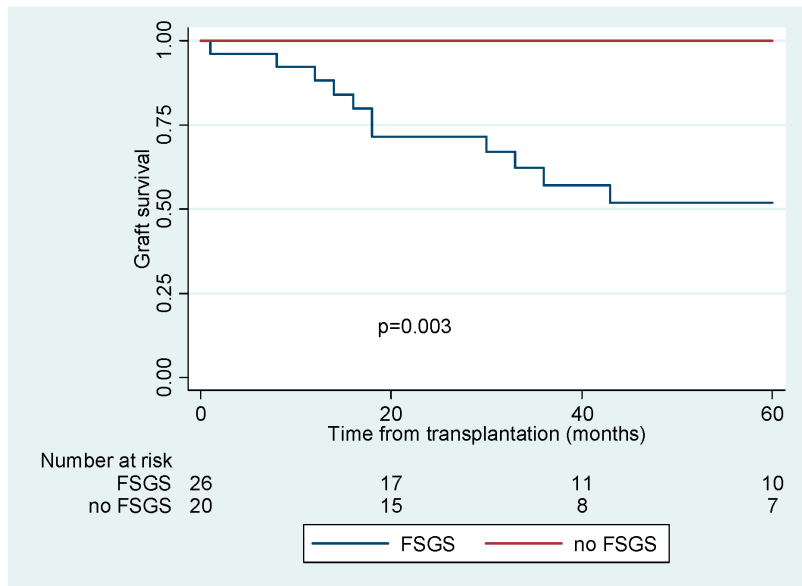


Conclusions: Idiopathic FSGS recurs post-transplant in one-third of cases, increases the risk of graft loss by five-fold the risk of graft loss. Response to treatment significantly improves outcomes but is achieved in only half of the cases.

Audrey Uffing, Maria José Pérez-Sáez, Marilda Mazzali, et al. **Recurrence of Focal Segmental Glomerulosclerosis after Kidney Transplantation in Adults.** CJASN doi: 10.2215/CJN.08970719. Visual Abstract by Edgar Lerma, MD, FACP, FASN

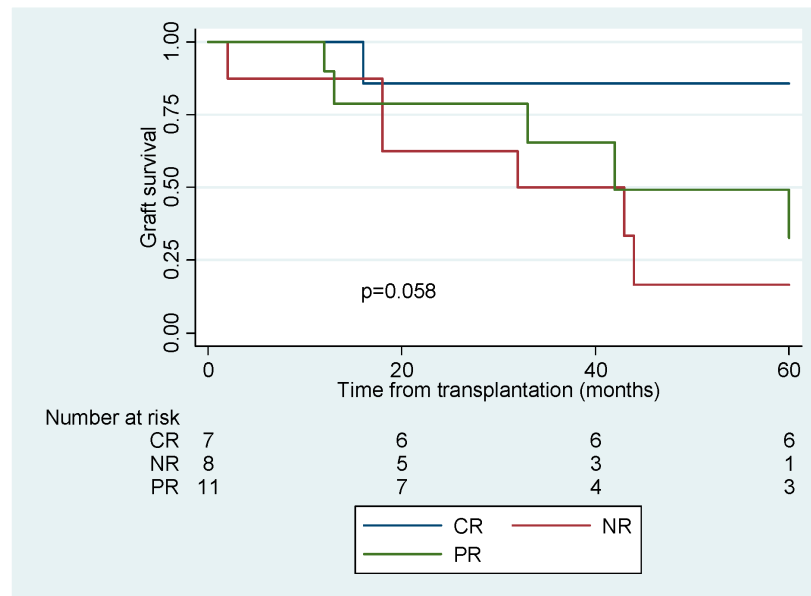
Υποτροπή FSGS μετά Μτχ και επιβίωση μοσχεύματος

5-year graft survival in patients with and without recurrence of FSGS



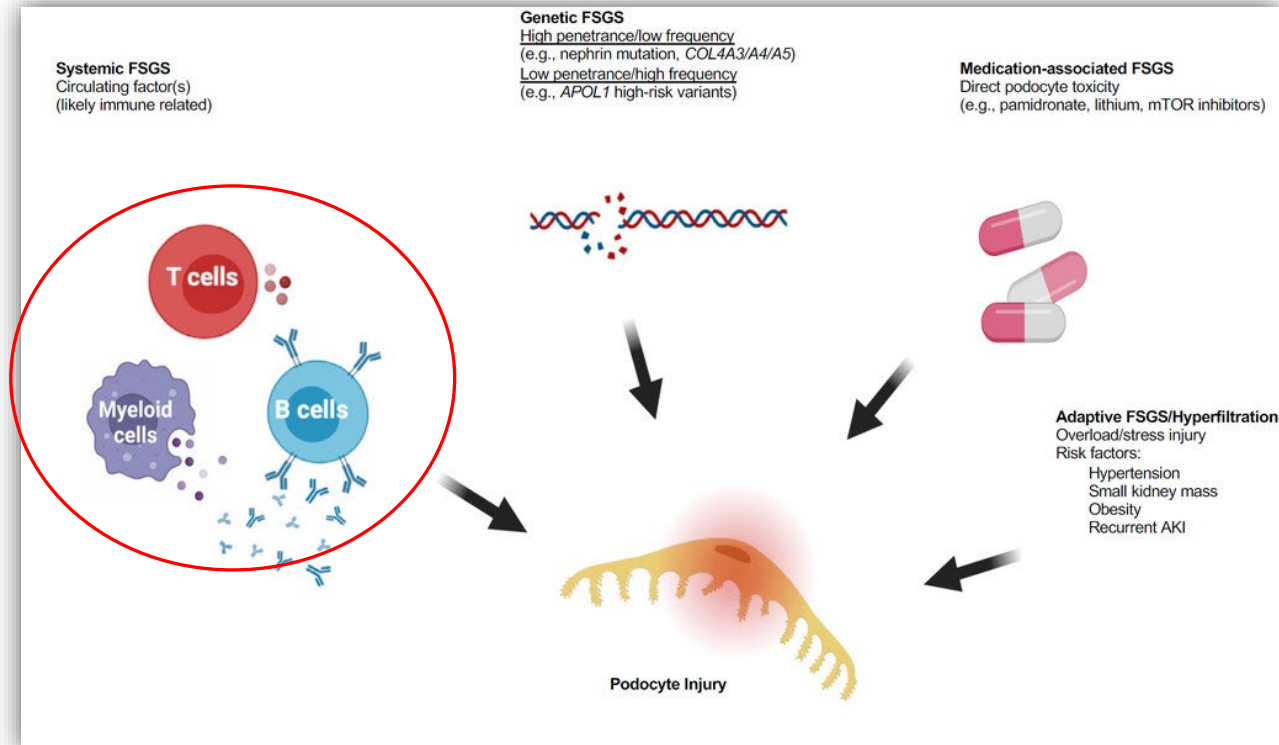
(A)

5-year graft survival in patients with complete, partial and no response to treatment of recurrence



(B)

Υποκείμενες αιτίες για την ποδοκυττοπάθεια σε ασθενείς με FSGS



Παθογένεια πρωτοπαθούς FSGS



- Έχουν ενοχοποιηθεί αρκετά μόρια, χωρίς σαφή απόδειξη:
- **suPAR, CLCF-1, CD40-CD40L, ApoA-1b**



καταστροφή του κυτταροσκελετού ποδοκυττάρων
εξάλειψη των ποδοειδών προσεκβολών
αποκόλλησή τους από τη βασική μεμβράνη

Τα δεδομένα που στηρίζουν την ύπαρξη κυκλοφορούντα παράγοντα περιλαμβάνουν:

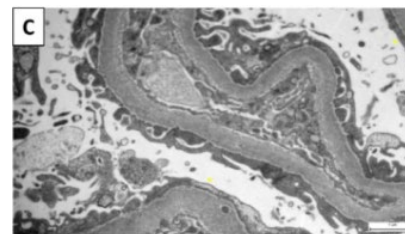
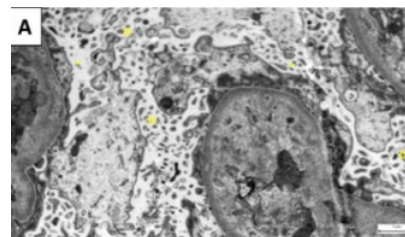
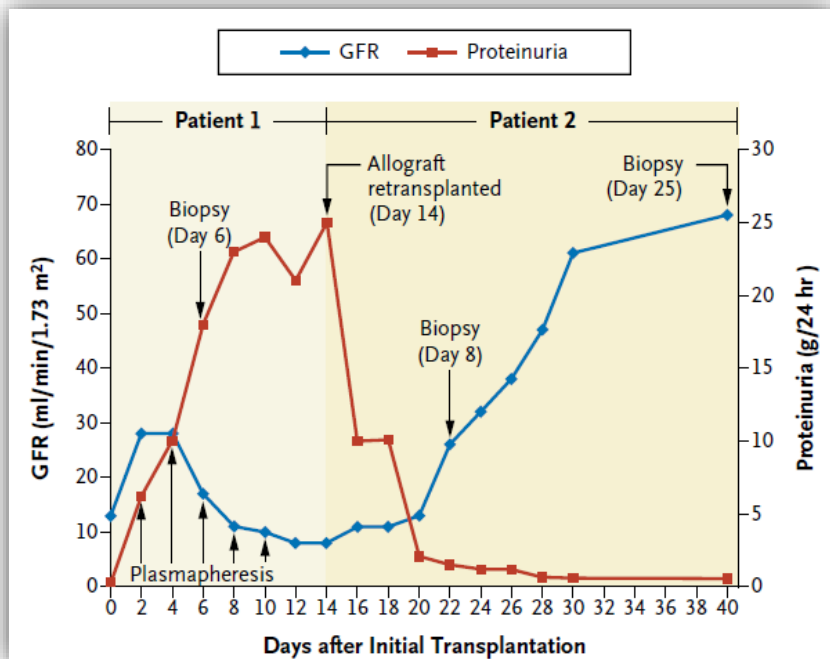
- **Πολύ πρώιμη υποτροπή** μετά τη μεταμόσχευση – μέσα σε ώρες ή ημέρες
- **Ύφεση της νόσου μετά από πλασμαφαίρεση**, γεγονός που υποδηλώνει ότι η αφαίρεση κυκλοφορούντων παραγόντων είναι θεραπευτική

- **Αναστροφή της βλάβης** όταν το μόσχευμα μεταμοσχεύεται εκ νέου σε άλλον λήπτη



The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE

AJKD
AMERICAN JOURNAL OF KIDNEY DISEASES®



Παράγοντες που επηρεάζουν τον κίνδυνο υποτροπής

Υψηλού κινδύνου για υποτροπή

- Λευκή φυλή
- Γρήγορη εξέλιξη σε ΧΝΝΤΣ
- Υποτροπή FSGS σε προηγούμενο μόσχευμα (ο κίνδυνος υποτροπής είναι 80% στο δεύτερο μόσχευμα και σχεδόν 100% στο τρίτο)

Πρέπει να γίνεται γενετικός έλεγχος σε ασθενείς με FSGS πριν τη μεταμόσχευση?

- Πάνω από 50 γονίδια έχουν συσχετιστεί με FSGS
- Πολύ χαμηλός κίνδυνος υποτροπής
- Εξαίρεση: NPHS1 (Φινλανδικός τύπος)
 - 25–34% υποτροπή

Παραγωγή αντισωμάτων έναντι φυσιολογικής νεφρίνης δότη

Πρέπει να γίνεται γενετικός έλεγχος σε ασθενείς με FSGS πριν τη μεταμόσχευση?

Εάν ο λήπτης έχει γνωστή παθογόνο γενετική παραλλαγή σχετιζόμενη με FSGS, οι υποψήφιοι ζώντες συγγενείς δότες πρέπει να υποβληθούν σε γενετικό έλεγχο πριν την αποδοχή ως δότες (1A)

- Πρόληψη κινδύνου χρόνιας νεφρικής νόσου στον δότη
- Εκτίμηση κινδύνου εμφάνισης FSGS στο μεταμοσχευμένο νεφρό του λήπτη

FSGS και μεταμόσχευση από ζώντα ή αποβιώσαντα δότη

Προτείνεται μεταμόσχευση νεφρού σε ασθενείς με **πρωτοπαθή FSGS**, αφού προηγηθεί συζήτηση σχετικά με τον κίνδυνο υποτροπής (2C)

Η επιλογή μεταξύ ζώντα ή αποβιώσαντα δότη πρέπει να βασίζεται στη διαθεσιμότητα μοσχευμάτων από αποβιώσαντες δότες και στις επιπλοκές της χρόνιας αιμοκάθαρσης (2C)

Προτείνεται μεταμόσχευση από **ζώντα δότη** σε άτομα με χαμηλό κίνδυνο για υποτροπή FSGS, επειδή αυτό προσφέρει το πλεονέκτημα του μικρότερου χρόνου αναμονής (2C)

Σε περίπτωση προηγούμενης υποτροπής, η καταλληλότητα για επόμενη Μτχ (ιδίως από ζώντα δότη) πρέπει να εξετάζεται με ιδιαίτερη προσοχή (2A)

Προφυλακτική θεραπεία σε ασθενείς με FSGS προ μεταμόσχευσης

Συνιστάται να μην χρησιμοποιείται προφυλακτικά πλασμαφαίρεση ή rituximab πριν από τη μεταμόσχευση νεφρού (2C)

Raina R. et al. Consensus Statements. Kidney International (2024) 105, 450–463

	Patients with recurrent FSGS versus total	Recurrence rate
Preventive IA		
Pre-KTx IA+	4/8	50%
Pre-KTx IA–	8/10	80%
Donor type		
Living donor	7/11	63.6%
Deceased donor	5/7	71.4%

Prophylactic treatment of FSGS recurrence in patients who relapsed on a previous kidney graft

The aim of the study was to assess the impact of a prophylactic treatment of FSGS recurrence in very high-risk patients who experienced a recurrence on a previous graft.

Methods



25 transplantation centres

66 adult patients:

PP + RTX + cyclosporine IV : n=4
PP + RTX : n=4
PP + cyclosporine IV : n=6
RTX + cyclosporine IV : n=3

Exclusive PP : n=5
Exclusive RTX : n=6
Exclusive cyclosporine IV : n=12

Results



Similar FSGS recurrence rate
70.0% **76.9%**
with prophylaxis without prophylaxis
(p=0.54)



Remission rate
87.5%



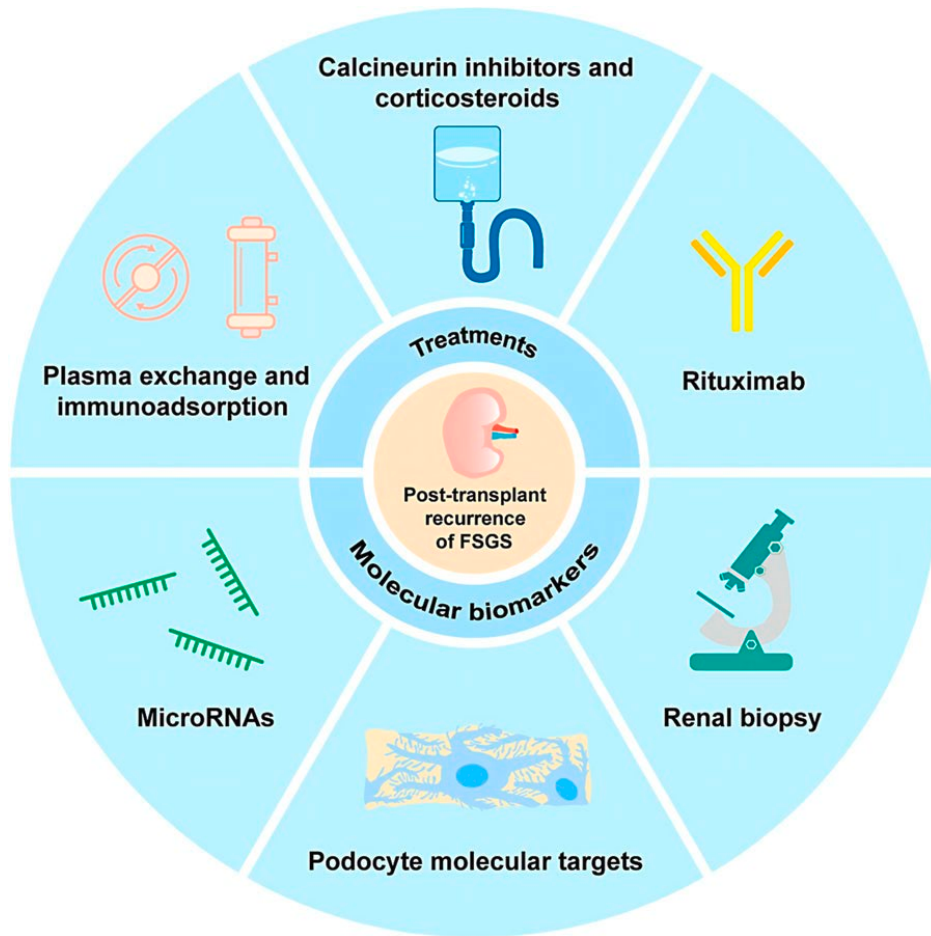
5-year graft survival
67.7%

Uro-Coste, C. et al.
NDT (2024)
@NDTSocial

Prophylactic treatment should not be used routinely in this 'high-risk' population. The 5-year graft survival remains satisfactory and should encourage us to consider a new transplant to these patients.

Διάγνωση υποτροπής FSGS στο μόσχευμα

- Παρακολουούθηση **λευκωματουρίας** καθημερινά την πρώτη εβδομάδα, 2 φορές την 2^η εβδομάδα, εβδομαδιαίως τον 1ο μήνα και ακολούθως μηνιαίως για τον 1^ο χρόνο και στη συνέχεια ανά τρίμηνο (1B)
- Επί πρωτεϊνουρίας >1g/d ή αύξησης της πρωτεϊνουρίας συγκριτικά με τα προμεταμοσχευτικά επίπεδα ή επί νεφρωσικού συνδρόμου και υποαλβουμιναιμίας → βιοψία ή έναρξη θεραπείας



Θεραπεία rFSGS στο μόσχευμα

Θεραπεία rFSGS στο μόσχευμα

- Η βέλτιστη θεραπευτική προσέγγιση για την υποτροπιάζουσα FSGS δεν έχει ακόμη καθοριστεί
- Προτείνεται η άμεση έναρξη θεραπείας σε ασθενή με κλινική διάγνωση rFSGS, χωρίς αναμονή επιβεβαίωσης από τη νεφρική βιοψία



Γρήγορη μείωση της λευκωματουρίας και αποτροπή βλάβης στο μόσχευμα

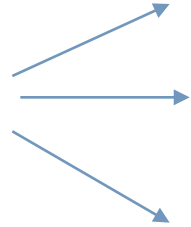
Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice – Evidence-Based Approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: The Ninth Special Issue

Indication	Procedure	Category	Grade
Recurrent in kidney transplant	TPE/IA	I	1B
All types*	LA	II	2C

*LA data includes recurrent in kidney transplant and steroid resistant in native kidney.

Πλασμαφαίρεση και rFSGS στο μόσχευμα

Τεχνικές
αφαίρεσης



Ολική πλασμαφαίρεση

Ανοσοπροσρόφηση

LDL αφαίρεση
(DFPP, HELP-apheresis, DALI)

Ολική πλασμαφαίρεση και rFSGS στο μόσχευμα

Σχήμα Ολικής Πλασμαφαίρεσης (1^{ης} γραμμής θεραπείας)

- Καθημερινά για 3 ημέρες και μετά 3 φορές/εβδ για 2 εβδομάδες
 - Αν πλήρης ύφεση –διακοπή PLEX ή tapering
 - αν μερική ύφεση συνέχιση PLEX-εξατομίκευση
 - Μη ανταπόκριση-άλλες θεραπείες
- Ανταλλαγή: **1–1,5 όγκου πλάσματος**
- Αντιπηκτικό: **ηπαρίνη ή κιτρικό**
- Αναπλήρωση: **αλβουμίνη ή FFP** αν το FIB χαμηλό



Ολική πλασμαφαίρεση και rFSGS στο μόσχευμα

Λευκωματουρία: Κύρια παράμετρος παρακολούθησης θεραπευτικής ανταπόκρισης

- Καθοδηγεί τη μείωση της θεραπείας
- Η πλήρης υποχώρηση μπορεί να απαιτήσει εβδομάδες–μήνες

❖ εξατομίκευση

- Το συνολικό ποσοστό αναφερόμενης ύφεσης κυμαίνεται μεταξύ **50% -70%**

Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice – Evidence-Based Approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: The Ninth Special Issue

Indication	Procedure	Category		Grade	
Recurrent in kidney transplant	TPE/IA	I		1B	
All types*	LA	II		2C	
# reported patients: >300	Procedure	RCT	CT	CS	CR
Recurrent in kidney transplant	TPE	0	4 (68)	>10 (>200)	NA
	IA	0	0	11 (70)	6 (6)
All types*	LA	0	1 (23)	11 (145)	NA

Ανοσοπροσρόφηση και rFSGS στο μόσχευμα

Σχήμα Ανοσοπροσρόφησης – 1^{ης} γραμμής θεραπείας

- Καθημερινά για 1 εβδομάδα, έπειτα μέρα παρά μέρα για 2 εβδομάδες και στη συνέχεια 2 φορές/εβδομάδα για 2 ακόμη εβδομάδες
- IA with single use adsorbers: 1.0 to 1.5 PV
- IA with regenerative adsorbers: 2 to 3 PV
- Δεν χρειάζεται υγρό αναπλήρωσης

Κριτήρια Επιλογής Πλασμαφαίρεσης ή Ανοσοπροσρόφησης

- ❖ Διαθεσιμότητα
 - ❖ Κόστος
 - ❖ Εμπειρία του κέντρου
-
- Προτείνεται ότι αν υπάρχει ανταπόκριση στις αρχικές συνεδρίες πλασμαφαίρεσης, σε μια μετέπειτα υποτροπή να ξαναγίνεται πλασμαφαίρεση/ανοσοπροσρόφηση(2C)

LDL-αφαίρεση και rFSGS στο μόσχευμα

- Μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως **2^{ης} γραμμής θεραπεία**

- Κατάλληλη για ασθενείς **ανθεκτικούς** σε:

- Πλασμαφαίρεση
- Ανοσοπροσρόφηση



- Πιθανός μηχανισμός δράσης:

το νεφρωσικό σύνδρομο/υπερλιπιδαιμία δημιουργεί ένα λιποτοξικό περιβάλλον που επηρεάζει αρνητικά τη λειτουργία των ποδοκυττάρων

Τεχνικές LDL-αφαίρεσης

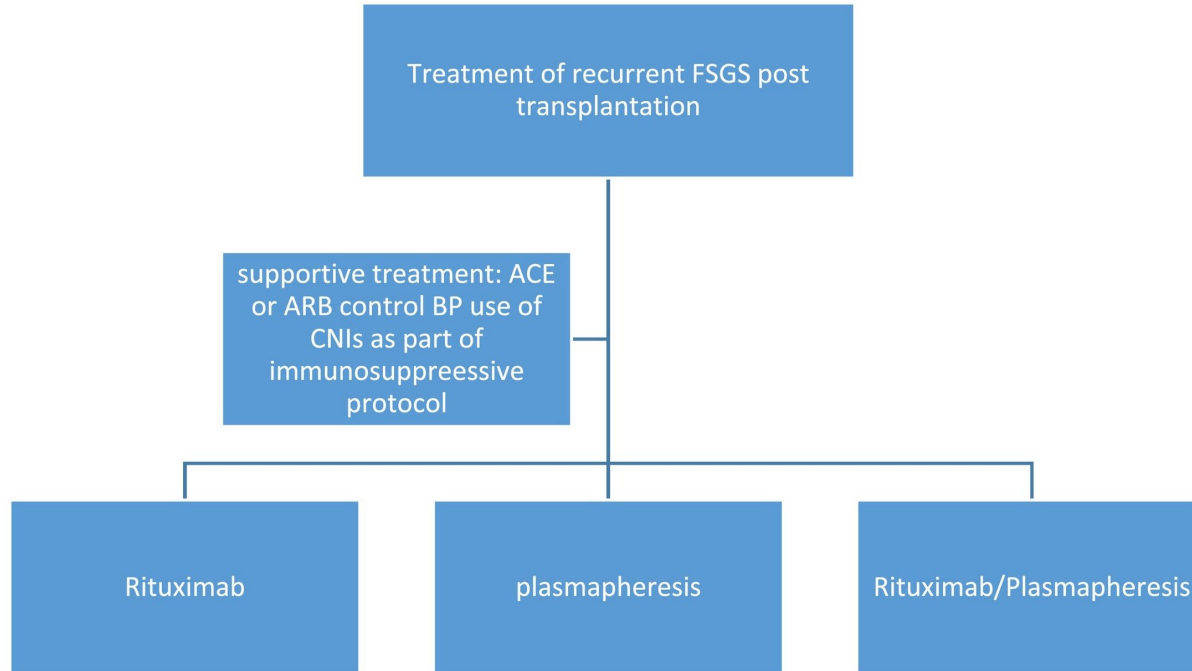
Procedure	Manufacturer	Ligand	LDL reduction
Liposorber®	Kaneka	Dextran sulfate	73–83%
H.E.L.P.	B. Braun	Heparin	45–67%
DFPP	EvaFlux 5A: Kawasumi, Japan		30–56%
TheraSorb™- LDL	Miltenyi Biotec	Anti-Apoprotein B100-antibodies	60–70%
DALI	Fresenius	Anti-Apo B antibodies	60–75%
Liposorber® D	Kaneka	Dextran sulfate	60–75%

LDL-αφαίρεση και rFSGS στο μόσχευμα

Προτεινόμενο Σχήμα LA

- 2 συνεδρίες/εβδομάδα × 3 εβδομάδες
- Ακολουθούν 6 εβδομαδιαίες συνεδρίες
- Αποτελεσματικότητα (Μελέτη POLARIS σε ανθεκτικό νεφρωσικό σύνδρομο)
 - Ποσοστό ανταπόκρισης: 54%
 - Διατηρούμενη ανταπόκριση μετά από 2 έτη: 48%
- Λίγα cases σε μεταμοσχευμένους

Συνδυασμός πλασμαφαίρεσης με άλλες θεραπείες στην rFSGS



Συνδυασμός πλασμαφαίρεσης με άλλες θεραπείες στην rFSGS

Rituximab

- Δεν υπάρχουν τυχαιοποιημένες μελέτες που να αξιολογούν τη χρήση πλασμαφαίρεσης ± Rituximab, για την rFSGS
- Συνήθης δόση 375mg/m² για μία-δύο δόσεις, αμέσως μετά από μια συνεδρία πλασμαφαίρεσης και καθυστέρηση της επόμενης >48ωρες
- Η θεραπεία με rituximab πρέπει να εξετάζεται όταν υπάρχει αντένδειξη για πλασμαφαίρεση ή όταν δεν υπάρχει βελτίωση παρά τη θεραπεία με πλασμαφαίρεση

TANGO Study

- Συχνότερη θεραπεία σε 75 ασθενείς: **Πλασμαφαίρεση ± Rituximab (81%)**
- Θεραπευτικά σχήματα:
 - 32 (43%): Πλασμαφαίρεση + Rituximab
 - 25 (33%): Πλασμαφαίρεση μόνο
 - 3 (4%): Rituximab μόνο
- Αποτελέσματα
 - Πλήρης ύφεση: 21%
 - Μερική ύφεση: 36%
 - Μη ανταπόκριση: 43%

Άλλες θεραπείες σε ανθεκτική rFSGS

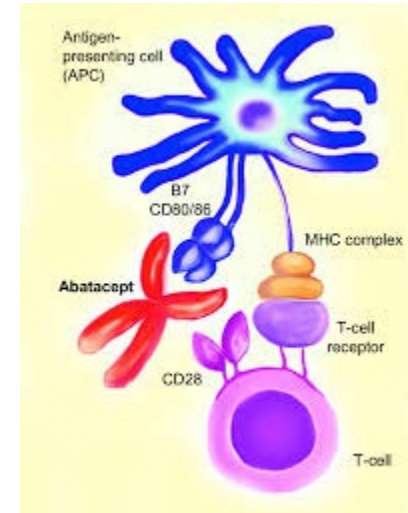
ACTH (Acthar® gel ή Synacthen®)

- Δρά όχι μόνο μέσω κορτιζόλης, αλλά και απευθείας στα ποδοκύτταρα μέσω του υποδοχέα μελανοκορτίνης 1 (MC1R)
- Η ενεργοποίηση του υποδοχέα MC1R θεωρείται υπεύθυνη για:
 - ✓ Μείωση πρωτεϊνουρίας
 - ✓ Σταθεροποίηση λειτουργίας ποδοκυττάρων
- Δεύτερης γραμμής θεραπεία, μικρές σειρές ασθενών, επιπλοκές ACTH, δυσκολία στην προμήθεια

Άλλες θεραπείες σε ανθεκτική rFSGS

Abatacept & Belatacept

- Μπλοκάρουν CD80/CD86 στα ποδοκύτταρα
- Αρχικές μελέτες ενθαρρυντικές, αλλά επόμενες δεν έδειξαν όφελος



Άλλες θεραπείες σε ανθεκτική rFSGS

Ofatumumab

Το **ofatumumab** είναι ένα νεότερο **ant-CD20 μονοκλωνικό αντίσωμα** (πλήρως ανθρώπινο), αρχικά εγκεκριμένο για χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία, αλλά χρησιμοποιείται **off-label** σε ανοσολογικές σπειραματοπάθειες.

- Πλήρως ανθρώπινο → λιγότερες αντιδράσεις υπερευαισθησίας
- Δυνατότητα δράσης σε rituximab-resistant περιπτώσεις
- Πιο βαθιά και παρατεταμένη εξάλειψη Β-λεμφοκυττάρων
- Υπάρχουν cases με συνδυασμό πλασμαφαιρέσεων και ofatumumab

Άλλες θεραπείες σε ανθεκτική rFSGS

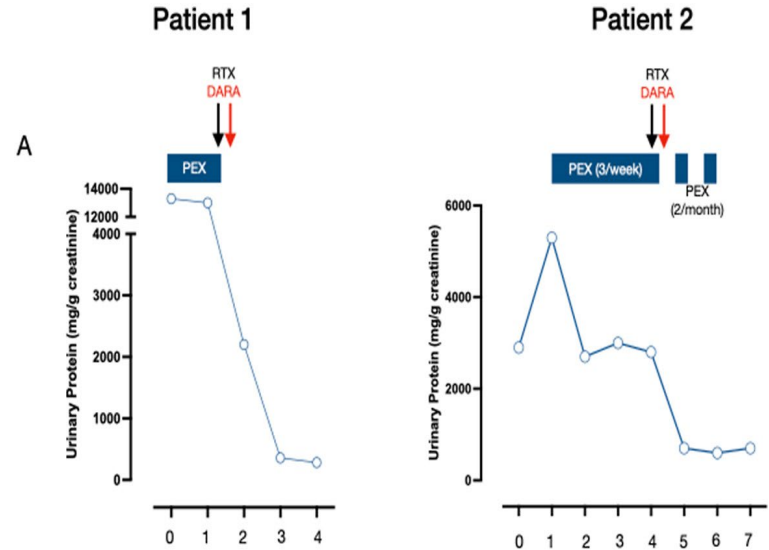
Daratumumab

- Το daratumumab είναι ένα **μονοκλωνικό αντίσωμα anti-CD38**, σχεδιασμένο αρχικά για το πολλαπλούν μυέλωμα
- Έχει ισχυρή ανοσοτροποποιητική και ανασταλτική δράση σε πλασματοκύτταρα
- **Καταστολή πλασματοκυττάρων** = μείωση παραγωγής πιθανών κυκλοφορούντων παραγόντων
- Αυτό εξηγεί γιατί λειτουργεί όταν τα αντι-CD20 (rituximab/ofatumumab) αποτυγχάνουν, αφού τα πλασματοκύτταρα δεν έχουν CD20

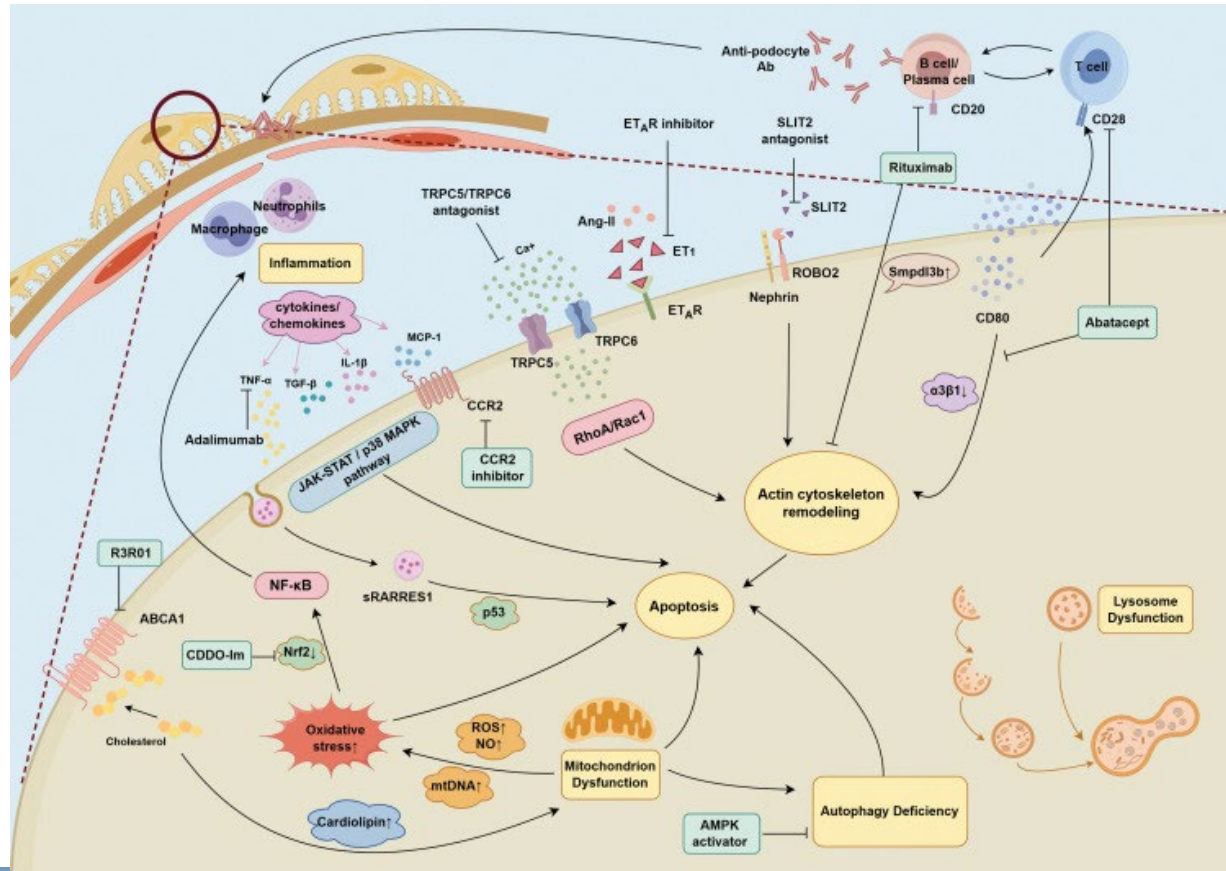
Άλλες θεραπείες σε ανθεκτική rFSGS

Daratumumab

- Πρώτες επιτυχείς περιπτώσεις συνδυασμού **Rituximab + Daratumumab**
- Rituximab 375 mg/m² και 15 μέρες μετά daratumumab 16 mg/kg, άπαξ
- Λίγα cases



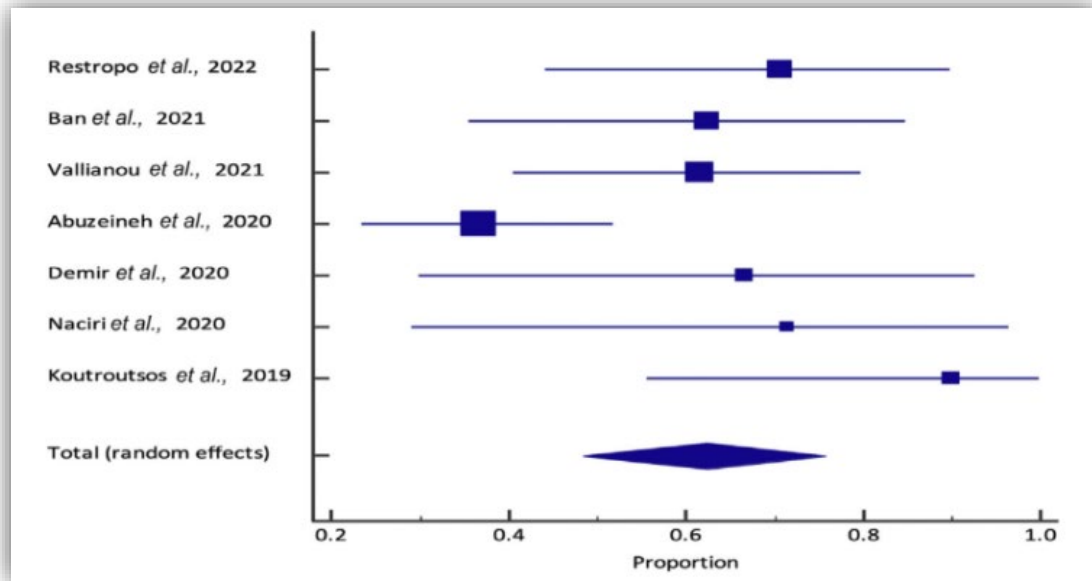
Στόχοι θεραπευτικών σχημάτων rFSGS



Γενικά υποστηρικτικά μέτρα σε rFSGS

- Αυστηρή ρύθμιση ΑΠ
- Αναστολείς συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης
- SGLT2 αναστολείς
- Υπο-λιπιδαιμική θεραπεία

Πρόγνωση rFSGS μετά τη μεταμόσχευση



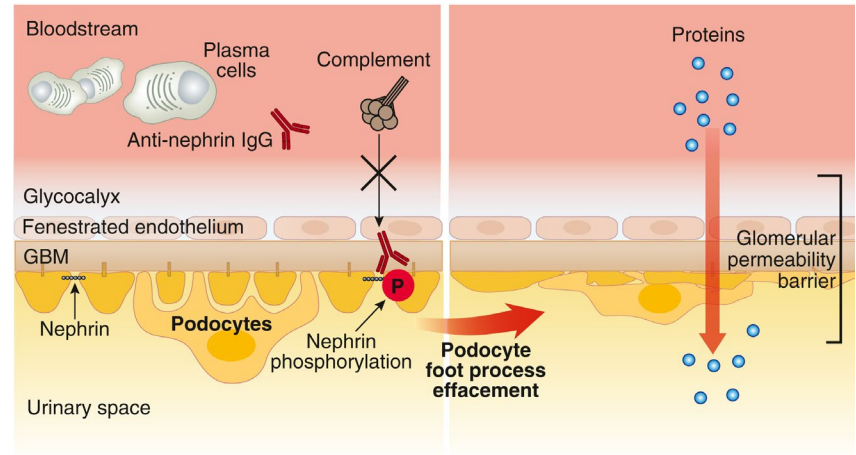
- Παραμένει δυσμενής ακόμα και με θεραπεία
- Χρειάζεται εξατομικευμένη στρατηγική

Γρήγορη έναρξη θεραπείας σε rFSGS = καλύτερη επιβίωση μοσχεύματος

Μελλοντικές κατευθύνσεις για rFSGS μετά τη μεταμόσχευση

Αντισώματα έναντι της νεφρίνης (anti-nephrin autoantibodies)

- Η νεφρίνη είναι βασική πρωτεΐνη του slit diaphragm των ποδοκυττάρων
- Η παρουσία αντισωμάτων έναντι της νεφρίνης προκαλεί → φωσφορυλίωση νεφρίνης → δυσλειτουργία φραγμού → πρωτεϊνουρία



A multi-institutional study found a possible role of anti-nephrin antibodies in post-transplant focal segmental glomerulosclerosis recurrence.

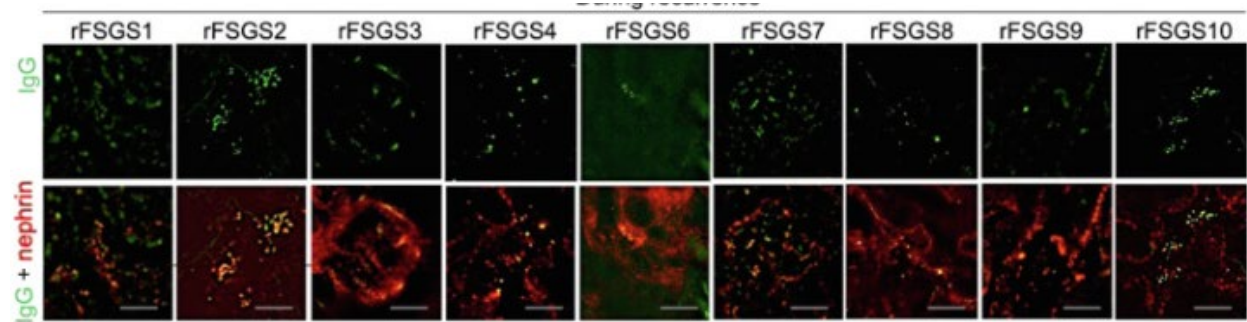
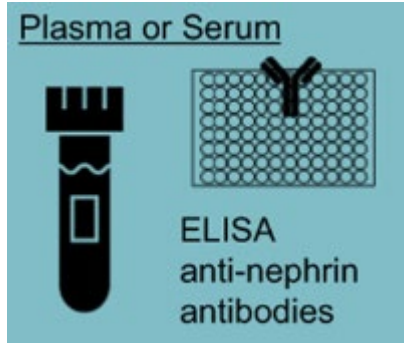


- Πολυκεντρική μελέτη, Ιαπωνία
- 22 παιδιατρικοί λήπτες νεφρικού μοσχεύματος
 - 8 με κληρονομική/γενετική FSGS
 - 14 με πρωτοπαθή FSGS
- 11/14 με πρωτοπαθή FSGS έκαναν υποτροπή

- **100% των ασθενών με υποτροπή FSGS είχαν θετικά αντισώματα**
- **Κανείς** με γενετική ή μη υποτροπιάζουσα FSGS δεν είχε θετικά αντισώματα
- Μετά από θεραπεία με πλασμαφαίρεση + rituximab και ταυτόχρονη ύφεση της πρωτεϊνουρίας εξαφανίστηκαν τα αντισώματα

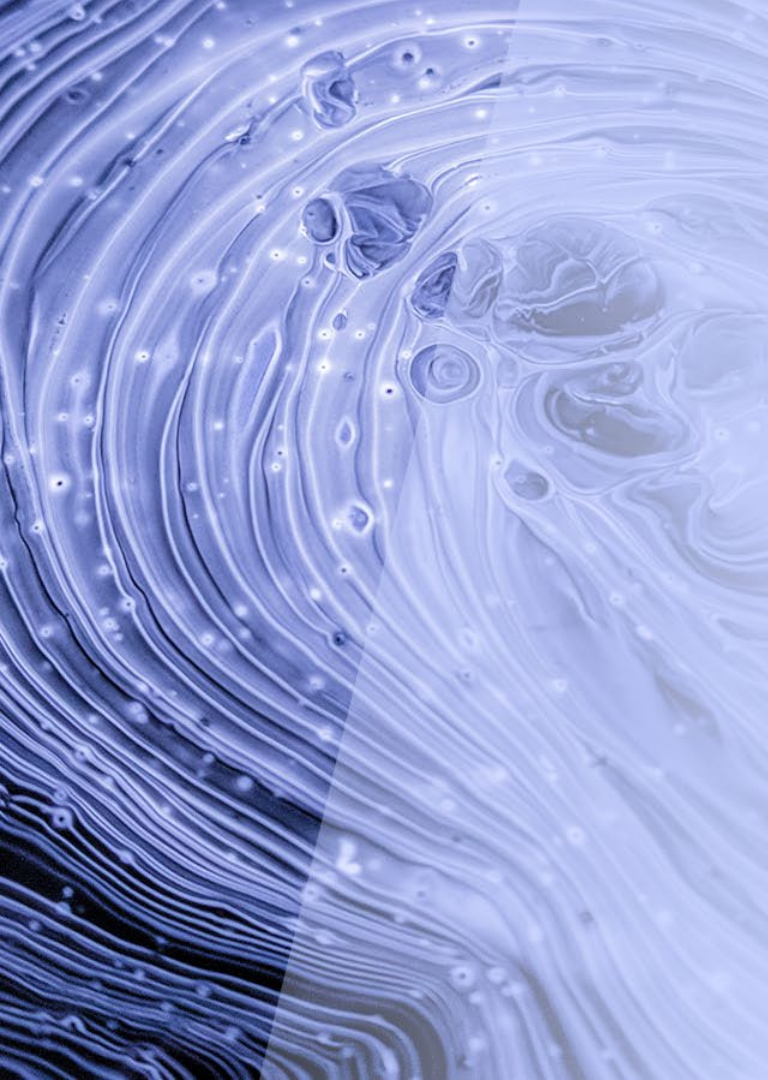
A multi-institutional study found a possible role of anti-nephrin antibodies in post-transplant focal segmental glomerulosclerosis recurrence.

kidney
INTERNATIONAL



Dual immunofluorescence staining for IgG and nephrin in graft biopsies

Αν και χρειάζεται περισσότερη έρευνα, τα **αντισώματα έναντι της νεφρίνης** αποτελούν υποσχόμενο **βιοδείκτη υποτροπής** και πιθανώς εργαλείο προ-μεταμοσχευτικής διαστρωμάτωσης κινδύνου



“It takes two to TANGO”

Απαραίτητη η συνεργασία μεταξύ κλινικών ιατρών, ερευνητών και των ίδιων των ασθενών, για να μπορέσει να επαναπροσδιοριστεί η διαχείριση των σπειραματικών παθήσεων μετά τη μεταμόσχευση

Hullekes F et al. ASN Kidney News 2022



Σας ευχαριστώ