



STANOWISKO GRUPY EKSPERTÓW POLSKIEGO
TOWARZYSTWA TRANSPLANTACYJNEGO W
SPRAWIE ZASAD POSTĘPOWANIA U CHORYCH Z
NIEWYDOLNOŚCIĄ NEREK NA PODŁOŻU
ATYPOWEGO ZESPOŁU HEMOLITYCZNO-
MOCZNICOWEGO (AHUS), ZAKWALIFIKOWANYCH
DO PRZESZCZEPIENIA NERKI

RYSZARD GRENDA – INSTYTUT- POMNIK CENTRUM ZDROWIA DZIECKA

MAGDALENA DURLIK – WARSZAWSKI UNIWERSYTET MEDYCZNY

DOROTA LEWANDOWSKA – POLTRANSPLANT

ROMAN DANIELEWICZ - WARSZAWSKI UNIWERSYTET MEDYCZNY

Stanowisko grupy ekspertów Polskiego Towarzystwa Transplantacyjnego w sprawie zasad postępowania u chorych z niewydolnością nerek na podłożu atypowego zespołu hemolityczno-mocznicowego (aHUS), zakwalifikowanych do przeszczepienia nerki

(akronim: aHUS - Transplant)

Zasady stratyfikacji ryzyka.

Atypowy zespół hemolityczno-mocznicowy (*atypical hemolytic uremic syndrome*; aHUS) powodujący schyłkową niewydolność nerek, jest schorzeniem o podłożu genetycznym lub autoimmunologicznym, o wysokiej skłonności do nawrotu po transplantacji nerki, skutkującego utratą przeszczepu. Ryzyko nawrotu aHUS jest wstępnie stratyfikowane na podstawie analizy odmiany mutacji genetycznej, badanej przed kwalifikacją do transplantacji i opiera się na analizach obszernych danych rejestrowych. Na tej podstawie ryzyko nawrotu aHUS ocenia się, jako wysokie, pośrednie i niskie.

- W przypadku wysokiego ryzyka – transplantacja nerki jest możliwa tylko w ostroji leku ekulizumab (monoklonalnego przeciwciała blokującego układ dopełniacza). W tych przypadkach podawanie leku ma charakter wyprzedzający (jako profilaktyka nawrotu aHUS).
- W przypadkach pośredniego ryzyka – decyzja o zastosowaniu profilaktyki jest indywidualna i opiera się na wywiadzie (znaczenie ma m.in. fakt utraty poprzedniego przeszczepu wskutek nawrotu aHUS, co wskazuje na potrzebę profilaktyki, mimo mutacji średniego ryzyka).
- W przypadkach niskiego ryzyka – podawanie ekulizumabu jest wskazane tylko w przypadkach jawnego nawrotu choroby (jako leczenie).

Zasady podawania leku ekulizumab.

W przypadku stosowania profilaktyki – pierwsza dawka leku podawana jest bezpośrednio przed transplantacją. Jej wysokość jest wyznaczona przez wielkość masy ciała biorcy przeszczepu, zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego (ChPL). W razie potrzeby

przetoczenia osocza w pierwszej dobie po transplantacji, przed jego planowym przetoczeniem, zgodnie z ChPL należy podać dodatkową dawkę leku w wysokości 300 mg. Kolejne dawki leku podawane są w wysokości i odstępach czasu zgodnych z ChPL.

Leczenie jawnego klinicznie nawrotu aHUS (w dowolnym czasie jego wystąpienia po transplantacji) jest takie samo, jak w przypadkach leczenia aHUS w nerkach własnych, zgodnie z zasadami opisanymi w ChPL.

Zasady planowego przerwania stosowania leku ekulizumab nie są jednoznacznie opracowane i są indywidualne w każdym przypadku. Przyjmuje się jednak zasadę, iż nie należy przerywać leczenia (profilaktyki) u chorych, którzy utracili poprzedni przeszczep wskutek nawrotu aHUS (wg. KDIGO). W tych przypadkach lek podawany jest bezterminowo.

Dodatkowe zasady postępowania.

Obok tła genetycznego, znaczenie dla ryzyka nawrotu aHUS mają tzw. czynniki inicjujące (*triggers*). Należą do nich:

- skutki śmierci mózgu oraz opóźnionego podjęcia czynności przeszczepu;
- ostre odrzucanie, w tym zwłaszcza humoralne;
- działania niepożądane inhibitorów kalcyneuryny i szlaku mTOR;
- ostre zakażenie CMV.

Wszelkie działania zmniejszające ekspozycję na powyższe czynniki są pomocne w zapobieganiu nawrotu aHUS, niezależnie od leczenia ekulizumabem. Podobnie, znaczenie pomocnicze może mieć wykonywanie plazmaferezy lub przetaczanie świeżo mrożonego osocza.

Logistyka kwalifikacji do transplantacji nerki oraz zapewnienia dostępu do leku.

Wszyscy pacjenci, którzy utracili czynność własnych nerek wskutek aHUS, przed kwalifikacją do transplantacji nerki powinni mieć wykonane badania genetyczne w kierunku mutacji genów kodujących układ dopełniacza oraz badanie w kierunku obecności autoprzeciwciał przeciwko wybranym składnikom dopełniacza. Na tej podstawie oraz na podstawie wywiadu (przy kolejnej transplantacji) dokonuje się stratyfikacji ryzyka. Obok uzyskania kwalifikacji Regionalnego Ośrodka Kwalifikacyjnego ośrodek prowadzący chorego musi następnie

otrzymać formalną zgodę zespołu ekspertów programu lekowego (ekulizumab w aHUS), na zakwalifikowanie pacjenta do tego programu, w tym: albo do profilaktyki (pierwsza dawka bezpośrednio przed transplantacją), albo do leczenia jawnego nawrotu choroby (pierwsza dawka w dowolnym czasie po transplantacji, przy ujawnieniu się nawrotu). Pacjenci zakwalifikowani do programu lekowego są poddawani jego rygorom – obowiązkowym szczepieniom przeciwko meningokokom oraz monitorowaniu leczenia.

Każdy pacjent zgłoszony do KLO powinien być zakwalifikowany do programu lekowego profilaktyki lub leczenia aHUS po transplantacji, w tym ośrodku kwalifikacyjnym (ROK), który posiada akredytację do realizacji programu leczenia aHUS po transplantacji. Każdy pacjent zakwalifikowany będzie odpowiednio oznakowany na krajowej liście osób oczekujących na przeszczepienie (KLO) m.in. poprzez odnotowanie numeru identyfikacyjnego pacjenta w programie aHUS. Jeśli ośrodek transplantacyjny, który pobrał nerkę nie ma akredytacji do realizacji programu leczenia aHUS, nerka powinna być przesłana do ośrodka, który chorego zakwalifikował do przeszczepienia nerki w programie profilaktyki lub leczenia aHUS po transplantacji lub innego, najbliższego, który takie uprawnienia posiada.

Każdy ośrodek transplantacyjny, który decyduje się na przeszczepianie nerek u chorych z aHUS, musi uzyskać akredytację do prowadzenia programu lekowego związanego ze stosowaniem ekulizumabu. Pacjent zakwalifikowany do programu (niezależnie od tego, czy lek ma być podawany profilaktycznie, czy w leczeniu jawnego nawrotu choroby) ma nadany swoisty numer, związany z programem lekowym. Każdy ośrodek będący w gotowości do przeszczepienia chorego w ramach profilaktyki, otrzyma wyprzedzająco pulę leku (od producenta do apteki szpitalnej), który zostanie następnie przypisany temu pacjentowi, któremu lek będzie doraźnie podany bezpośrednio przed transplantacją nerki. To umożliwia dostęp do leku bez względu na porę transplantacji. Logistyka przekazywania dalszych dawek leku do apteki szpitalnej takiego ośrodka jest taka sama, jak w przypadku realizacji regularnego programu lekowego.

Ośrodek prowadzący program lekowy aHUS dla dzieci w Polsce.

Kliniki Nefrologii, Transplantacji Nerek i Nadciśnienia Tętniczego Instytut-Pomnik Centrum Zdrowia Dziecka, Warszawa

Ośrodki prowadzące program lekowy aHUS dla dorosłych w Polsce.

I Klinika Nefrologii i Transplantologii z Ośrodkiem Dializ, Uniwersytet Medyczny, Białystok
Klinika Nefrologii, Nadciśnienia Tętniczego i Chorób Wewnętrznych, Szpital Uniwersytecki nr 1 im. A. Jurasza, Bydgoszcz
Klinika Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych, Gdański Uniwersytet Medyczny
Klinika Nefrologii, Hipertensjologii i Transplantologii Nerek, Centrum Kliniczno-Dydaktyczne, Uniwersytet Medyczny w Łodzi
Katedra i Klinika Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych, Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny im. A. Mielęckiego, Katowice
Klinika Nefrologii, Hipertensjologii i Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Warmińsko-Mazurski, Olsztyn
Katedra i Klinika Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego, Poznań
Klinika Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych, Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny nr 2, Szczecin
Klinika Medycyny Transplantacyjnej, Nefrologii i Chorób Wewnętrznych, Warszawski Uniwersytet Medyczny
Katedra i Klinika Nefrologii i Medycyny Transplantacyjnej, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu

Piśmiennictwo.

- Le Quintrec M, Zuber J, Moulin B, Kamar N, Jablonski M, Lionet A, Chatelet V, Mousson C, Mourad G, Bridoux F, Cassuto E, Loirat C, Rondeau E, Delahousse M, Frémeaux-Bacchi V. Complement genes strongly predict recurrence and graft outcome in adult renal transplant recipients with atypical hemolytic and uremic syndrome. *Am J Transplant.* 2013;13(3):663-75.
- Goodship TH, Cook HT, Fakhouri F, Fervenza FC, Frémeaux-Bacchi V, Kavanagh D, Nester CM, Noris M, Pickering MC, Rodríguez de Córdoba S, Roumenina LT, Sethi S, Smith RJ; Conference Participants. Atypical hemolytic uremic syndrome and C3 glomerulopathy: conclusions from a "Kidney Disease: Improving Global Outcomes" (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int.* 2017;91(3):539-551.
- Campistol JM, Arias M, Ariceta G, Blasco M, Espinosa L, Espinosa M, Grinyó JM, Macía M, Mendizábal S, Praga M, Román E, Torra R, Valdés F, Vilalta R, Rodríguez de Córdoba S. An update for atypical haemolytic uraemic syndrome: diagnosis and treatment. A consensus document. *Nefrologia.* 2015;35(5):421-47.
- <http://www.atypicalhus.co.uk/ahus/eculizumab-and-transplantation/>