Protokół kwalifikacji i odczulania wysokoimmunizowanych chorych oczekujących na przeszczepienie nerki

Kryteria włączenia do programu:

Pacjent wysoko immunizowany zostaje włączony do programu leczenia odczulaniem, kiedy:

- aktywnie oczekuje na przeszczepienie nerki ponad 12 miesięcy od daty aktywacji na liście (okres czasowego zawieszenia nie wlicza się do czasu oczekiwania),
- ma wykonane badania typowania tkankowego minimum na niskiej rozdzielczości w zakresie loci HLA- A, B, C, DRB1, DQB1,
- dla nieakceptowalnych wartości oznaczonych specyficzności przeciwciał anty-HLA (identyfikacja anty-HLA) ma w narzędziu sieciowym https://rejestrytx.gov.pl/tx/ (dalej rejestry) określoną wartość wirtualnego PRA powyżej vPRA 98% (vPRA-ET),
- Poltransplant zaakceptował wniosek o włączenie potencjalnego biorcy nerki do programu odczulania i nadany został tryb PILNY przeszczepienia.

Kryteria objęcia leczeniem

Pacjent wysoko immunizowany zostaje objęty leczeniem procedurą odczulania po:

- wykonaniu badania **typowania tkankowego na wysokiej rozdzielczości** minimum w zakresie loci HLA- A, B, C, DRB1, DRB3/4/5, DQA1, DQB1, DPA1, DPB1,
- wykonaniu oznaczenia anty-HLA metodą SAB **w surowicy natywnej i rozcieńczonej** m.in. w stosunku 1:16,
- weryfikacji nieakceptowalnych wartości oznaczonych specyficzności przeciwciał anty-HLA (identyfikacja anty-HLA) gdy ma w rejestrach określoną oraz **zweryfikowaną wartość wirtualnego PRA powyżej vPRA 98%** (vPRA-ET) minimum na podstawie badań wykonanych w dwóch kolejnych surowicach z kwartalnym odstępem i udokumentowaną weryfikacją autoprzeciwciał,
- wykonanych badaniach i wynikach wpisanych do rejestrów, do Poltransplantu wysłano decyzję lekarza kierującego zespołem kwalifikującym o objęciu potencjalnego biorcy nerki leczeniem procedurą odczulania.

UWAGA: Wg zaleceń Grupy Roboczej Polskiego Towarzystwa Transplantacyjnego ds. Immunologii Transplantacyjnej z dnia 12 września 2024 roku:

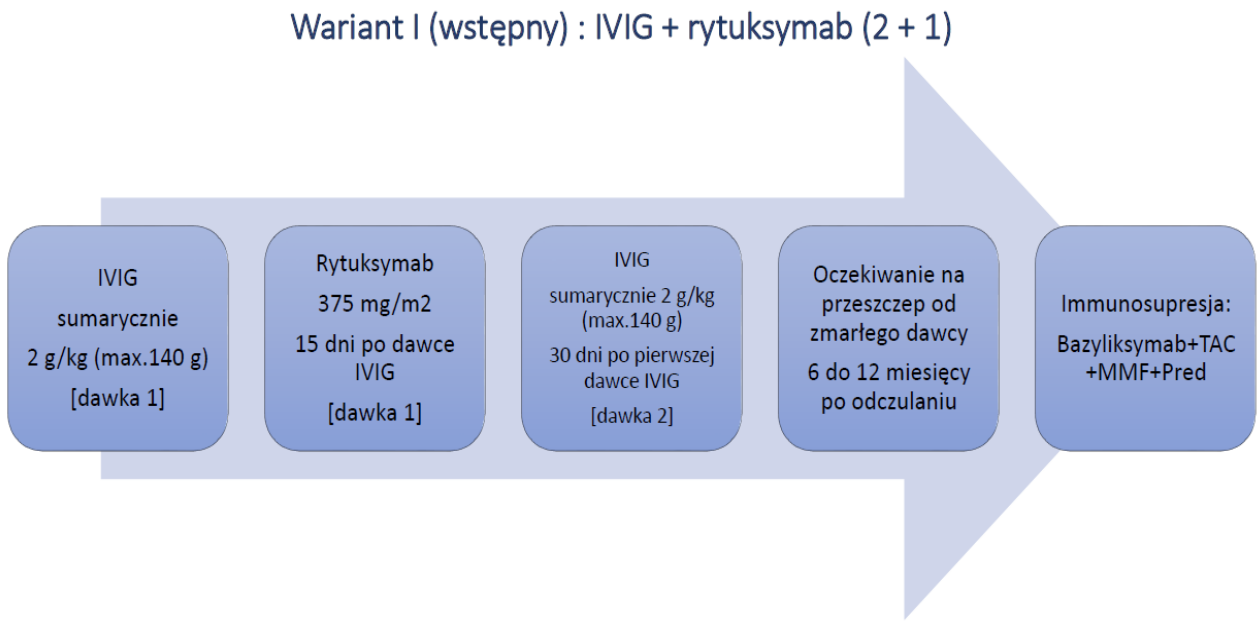
- pacjenci z vPRA 100% poddawani są leczeniu odczulającemu niezwłocznie po zakwalifikowaniu,
- pacjenci z vPRA 98-99% mają możliwość przeszczepienia bez konieczności odczulania, w celu wykorzystania tej szansy, po włączeniu do programu i nadaniu trybu PILNY przeszczepienia, w trakcie dalszej kwalifikacji, oczekują aktywni na liście minimum sześć miesięcy przed rozpoczęciem leczenia,
- do weryfikacji vPRA mogą być wymagane dodatkowe badania (np. AXE, anty-C1q, weryfikacja obecności zdenaturowanych anty-HLA),
- dopuszczalne jest odczulanie jednoetapowe z plazmaferezami,
- przed samym przeszczepieniem obligatoryjne pobranie materiału od biorcy do wykonania aktualnych badań anty-HLA oraz CM-CDC i/lub FCXM celem oceny bieżącego statusu immunologicznego.

Procedury odczulania

Procedury odczulania są dwustopniowe.

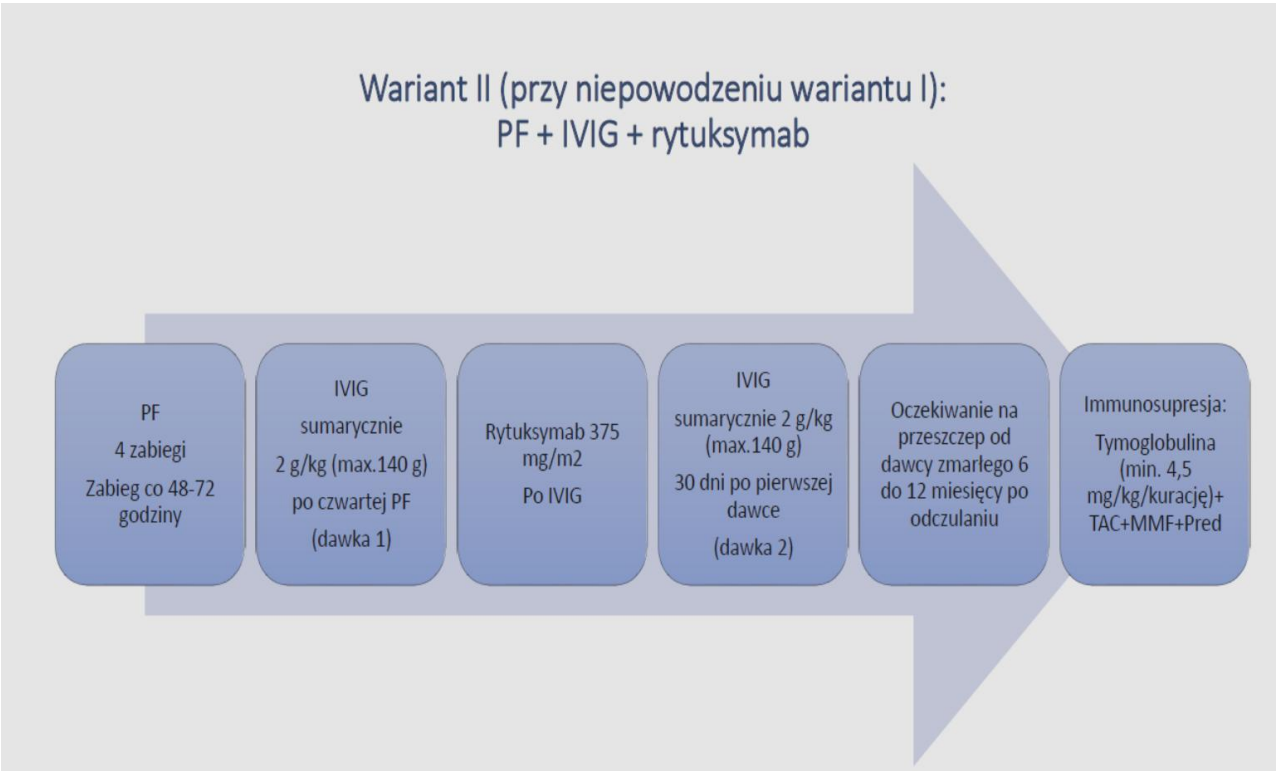
Protokół – wariant I wstępny jest oparty na farmakoterapii lekami biologicznymi, takimi jak immunoglobuliny (IVIG) i monoklonalne przeciwciało anty- B_{CD20} (rytuksymab).

Rys. 1 Protokół – wariant I



Protokół – wariant II kolejny jest wdrażany przy niepowodzeniu protokołu wstępnego, zdefiniowanym jako niemożność wytypowania nerki do transplantacji w czasie do 12 miesięcy od jego zakończenia. Protokół (wariant) drugi jest powtórzeniem protokołu (wariantu) pierwszego, z tym, że zostaje on poprzedzony serią 4 zabiegów plazmaferezy (PF), po którym stosowana jest farmakoterapia. W razie niepowodzenia protokołu drugiego można go powtórzyć po kolejnych 6-12 miesiącach.

Rys. 2 Protokół – wariant II



Należy pamiętać, że przez ok. 30 dni po podaniu IVIG wynik testu Luminex może być fałszywie dodatni, stąd należy odczekać z próbą oceny skuteczności protokołu odczulania jeden miesiąc od podania drugiej dawki IVIG. **Badanie przeciwciał anty-HLA testem Luminex należy wykonywać co miesiąc z aktualizacją wartości MFI w rejestrach.**

Wybór liczby czterech zabiegów PF wynika z danych o istotnym zmniejszeniu efektywności tej procedury w usuwaniu DSA > 4 sesji.

Niezależnie o powodzenia protokołu I lub II, zaleca się, by immunosupresja zastosowana u takiego chorego zawierała indukcję: - co najmniej blokującą (monoklonalne przeciwciało anty-IL 2Rα; bazyliksymab) lub deplecyjną u chorych odczulanych protokołem I; - oraz deplecyjną (tymoglobulina, w dawce sumarycznej ≥ 4.5 mg/kg/kurację (optymalna 4x1.5 mg/kg m.c. –sumaryczna 6.0 mg/kg mc) lub grafalon 2-5 mg na kg mc/doba; najczęściej 3-4 mg/kg mc przez 5-14 dni u chorych odczulanych protokołem II.

Do rozważenia jest możliwość podania dodatkowej dawki IVIG (2 g/kg) w dobie transplantacji i powtórzenia jej po upływie 14 dni po transplantacji u chorych, u których po odczulaniu przeszczepiono nerkę (lub podanie kolejnej dawki RTX jeżeli od poprzedniej minęło więcej niż 6 miesięcy - biorcy po drugim wariancie, z wyjściowym DSA C1q+ o MFI > 15 000).

Po przeszczepieniu należy oznaczać DSA metodą Luminex co miesiąc w okresie pierwszych trzech miesięcy, a następnie co trzy miesiące do pierwszego roku i potem corocznie.

Kalkulacyjny koszt 1 procedury odczulania przyjęty na potrzeby konkursu w 2025 roku wg protokołu (wariant I lub wariant II) określono na 120’000,00 zł w tym koszty badań kwalifikujących włączenia do programu i koszty badań kwalifikujących do objęcia leczeniem oraz koszty monitorowania poziomu przeciwciał wykonywane co miesiąc wraz z aktualizacją wartości MFI w rejestrach – badania anty-HLA przed przeszczepieniem. Ostateczny koszt procedury odczulania uzależniony jest od zastosowanego wariantu leczenia, wielkości masy ciała pacjenta, zakresu badań kwalifikujących oraz czasu monitorowania chorego przed przeszczepieniem.

Piśmiennictwo.

Vo A. Lukovsky M, Toyoda M et al.: Rituximab and intravenous immune globulin for desensitization during renal transplantation. N Eng J Med. 2008;359 (3):242-251

Vo A, Choi J, Cisneros K et al.: Benefits of rituximab combined with intravenous immunoglobulin for desensitization in kidney transplant recipients. Transplantation 2014;98 (3):312-319

Jordan SC, Choi J, Vo A. Kidney transplantation in highly sensitized patients. Br Med. Bull 2015; 114:113-115

Jordan S.C., Choi J, Kahwaji J, Vo A. Progress in desensitization of the highly HLA sensitized patient. Trans Proc. 2016;48: 802-805

Sethi S, Choi J, Toyoda M, Vo A, Peng A, Jordan S.C. Desensitization: overcoming the immunologic barriers to transplantation. J Immunol Res 2017;ID 6804678

Vo A, Petrozzino K, Yeung K et al.:Efficacy, outcomes and cost-effectiveness of desensitization using IVIG and rituximab. Transplantation 2013;95 (6):852-858

Pinelli D, Zachary A, Friedewald J, Gjertson D, Evans M et al.; Prognostic tools to assess candidacy for and efficacy of antibody-removal therapy. Am J Transplant 2018; 19:381-390