



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-AKTUALIZACJA 2024

Magdalena Durlik  
Ryszard Grenda  
Agnieszka Furmańczyk-Zawiska  
Dorota Lewandowska

# 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 – aktualizacja 2024

---

## Zasady stratyfikacji ryzyka

Atypowy zespół hemolityczno-mocznicowy (*atypical hemolytic uremic syndrome; aHUS*) jest jednym z typów mikroangiopatii zakrzepowej (*thrombotic microangiopathy, TMA*) prowadzących do schyłkowej niewydolności nerek. Schorzenie to w większości przypadków ma podłoże genetyczne lub autoimmunologiczne, choć dość często raportowane są przypadki o nieustalonej etiologii. Według zaleceń KDIGO i Polskiego Towarzystwa Nefrologicznego stratyfikuje się ryzyko nawrotu aHUS na podstawie wywiadu (wczesny nawrót) i analizy badań genetycznych wykonywanych przed kwalifikacją do transplantacji i interpretowanych w oparciu o dostępne dane rejestrowe. Na tej podstawie ryzyko nawrotu aHUS ocenia się jako wysokie, umiarkowane i niskie (Tab. 1).

- W przypadku wysokiego ryzyka – transplantacja nerki jest możliwa tylko w osłonie inhibitora C5 (anty-C5), czyli leków ekulizumab lub rawulizumab (monoklonalne przeciwciała blokujące układ dopełniacza). W tych przypadkach podawanie leku ma charakter wyprzedzający (jako profilaktyka nawrotu aHUS) – od dnia transplantacji.
- W przypadku umiarkowanego ryzyka – decyzja o zastosowaniu profilaktyki anty-C5 jest indywidualizowana
- W przypadku niskiego ryzyka – podawanie anty-C5 jest wskazane w przypadkach jawnego nawrotu choroby (jako leczenie).

W związku z rzadkim występowaniem choroby często brakuje danych pozwalających jednoznacznie przewidzieć ryzyko nawrotu aHUS. Dostępna literatura sugeruje następujące zasady stratyfikacji (Tabela 1), przy czym pamiętać należy o ich niedoskonałości i uważnie obserwować pełen obraz kliniczny pacjenta z uwzględnieniem wywiadu utraty przeszczepu nerki z powodu aHUS. Niezależnie od statusu ryzyka, w przypadkach w których nie stosowano profilaktyki, leki blokujące układ dopełniacza powinny być natychmiast zastosowane przy nawrocie aHUS.

Tabela 1. Profilaktyka nawrotu aHUS po przeszczepieniu - stratyfikacja ryzyka

<p>Wysokie ryzyko 50-100%</p> <p>W wywiadzie wczesny nawrót</p> <p>Patogenne warianty układu dopełniacza</p> <p>Warianty „gain-of-function”</p>	<p>Profilaktyka ekulizumabem/rawulizumabem od dnia transplantacji</p>
<p>Umiarkowane ryzyko 40-75%</p> <p>Nie stwierdzono wariantów patogennych</p> <p>Izolowany wariant patogenny CFI</p> <p>Warianty o nieznanym znaczeniu</p> <p>Utrzymujące się niskie miano anty-FH</p>	<p>Profilaktyka ekulizumabem/rawulizumabem lub wymiana osocza- decyzja zależy od polityki ośrodka</p>
<p>Niskie ryzyko &lt;10%</p> <p>Izolowany wariant patogenny MCP</p> <p>Utrzymujący się negatywny wynik anty-FH</p>	<p>Bez profilaktyki</p>

### Zasady profilaktyki i leczenia anty-C5 u biorców przeszczepu

W przypadku stosowania profilaktyki – pierwsza dawka leku podawana jest w dniu transplantacji, bezpośrednio przed zabiegiem chirurgicznym. (ChPL wskazuje, że lek zapewnia inhibicję układu dopełniacza już godzinę po podaniu). Dawka leku zależy od masy ciała biorcy przeszczepu, zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego (ChPL)

Tab. 2 Dawkowanie ekulizumabu

Masa ciała	Faza leczenia początkowego	Faza leczenia podtrzymującego
	Ekulizumab podaje się wyłącznie we wlewie dożylnym	
> 40kg	Dawka 900 mg co tydzień przez pierwsze 4 tygodnie	Dawka 1200 mg w 5 tygodniu, a następnie dawka 1200 mg co 2 tygodnie
Od 30 do ≤ 40 kg	Dawka 600 mg co tydzień przez pierwsze 2 tygodnie	Dawka 900 mg w 3 tygodniu; następnie 900 mg co 2 tygodnie
Od 20 do ≤ 30 kg	Dawka 600 mg co tydzień przez pierwsze 2 tygodnie	Dawka 600 mg w 3 tygodniu; następnie 600 mg co 2 tygodnie
Od 10 do ≤ 20 kg	Dawka 600 mg w 1 tygodniu	Dawka 300 mg w 2 tygodniu; następnie 300 mg co 2 tygodnie
Od 5 do ≤ 10 kg	Dawka 300 mg w 1 tygodniu	Dawka 300 mg w 2 tygodniu; następnie 300 mg co 3 tygodnie

Tab. 3 Dawkowanie rawulizumabu u pacjentów z masą ciała  $\geq 40$  kg

Zakres masy ciała (kg)	Dawka nasycająca (mg)	Dawka podtrzymująca (mg)*	Odstęp między dawkami
od $\geq 40$ do $< 60$	2400	3000	Co 8 tygodni
od $\geq 60$ do $< 100$	2700	3300	Co 8 tygodni
$\geq 100$	3000	3600	Co 8 tygodni

\* Pierwszą dawkę podtrzymującą podaje się 2 tygodnie po dawce nasycającej.

Tab. 4. Dawkowanie rawulizumabu u pacjentów  $< 40$  kg

Zakres masy ciała (kg)	Dawka nasycająca (mg)	Dawka podtrzymująca (mg)*	Odstęp między dawkami
od $\geq 10$ do $< 20$	600	600	Co 4 tygodnie
od $\geq 20$ do $< 30$	900	2100	Co 8 tygodni
od $\geq 30$ do $< 40$	1200	2700	Co 8 tygodni

\* Pierwszą dawkę podtrzymującą podaje się 2 tygodnie po dawce nasycającej.

Jeżeli pacjent nie jest aktualnie leczony inhibitorami C5 to rozpocząć należy od dawki nasycającej tego leku, do którego pacjent został zakwalifikowany przez Zespół Koordynujący-ekulizumabu lub rawulizumabu. Przed podaniem pierwszej dawki leku przed transplantacją pamiętać należy o wykonaniu niezbędnych badań krwi, m.in. oznaczenie CH50 i inne, wg zasad aktualnie obowiązującego programu lekowego B.95. U pacjentów leczonych ekulizumabem lub rawulizumabem, pozostających na aktywnej liście do przeszczepienia nerki, w dniu transplantacji podawana jest dodatkowa dawka, bez względu na czas podania ostatniej planowej dawki, i następne podanie co 2 tygodnie dla ekulizumabu lub co 8 tygodni dla rawulizumabu. U pacjentów skutecznie leczonych ekulizumabem po 3 miesiącach rozważyć można konwersję do rawulizumabu. Ponadto w przypadku obu leków wykazano, że wymiana osocza (PE), plazmafereza (PP) i dożylny preparat immunoglobulin (IVIg) zmniejszają ich stężenie w surowicy. Zatem w przypadku zastosowania PE, PP lub IVIg wymagana jest uzupełniająca dawka leku zgodna z ChPL. Pacjenci wymagający czterolekowego schematu leczenia

immunosupresyjnego z surowicą deplecyjną lub przeciwciałem monoklonalnym anti-IL2R, otrzymują najpierw dawkę anti-C5 przed zabiegiem chirurgicznym, a następnie podawane są wlewy pozostałych leków.

Leczenie jawnego klinicznie nawrotu aHUS (który może wystąpić zarówno bezpośrednio po transplantacji jak i kilka lat po zabiegu) jest takie samo, jak w przypadkach leczenia aHUS w nerkach własnych, zgodnie z zasadami opisanymi w ChPL i w zaleceniach PTN.

Zasady planowego przerwania stosowania inhibitorów C5 u biorców przeszczepu nerki nie są jednoznacznie opracowane i są indywidualizowane w każdym przypadku. Przyjmuje się jednak zasadę, że leczenie trwa co najmniej 6 miesięcy. Nie należy przerywać leczenia (profilaktyki) u chorych, którzy utracili poprzedni przeszczep wskutek nawrotu aHUS (wg KDIGO), i obciążonych wariantami genetycznymi wysokiego ryzyka. W tych przypadkach lek podawany jest bezterminowo. Odstawianie leczenia u pacjentów z pogarszającą się czynnością przeszczepu nerki (GFR <30 ml/min) nie jest wskazane, gdyż może doprowadzić do utraty przeszczepu. Kryterium wyłączenia z programu lekowego jest brak odpowiedzi na leczenie (brak remisji hematologicznej i poprawy czynności nerki przeszczepionej) oraz utrzymywanie się objawów TMA pomimo 3 miesięcy leczenia anti-C5.

### **Dodatkowe zasady postępowania**

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

- skutki śmierci mózgu oraz uszkodzenia niedokrwiennie-reperfuzyjnego
- proces ostrego odrzucania, w tym zwłaszcza zależnego od przeciwciał;
- działania niepożądane inhibitorów kalcyneuryny i szlaku mTOR;
- infekcje, w tym zakażenie CMV;

Wszelkie działania zmniejszające ekspozycję na powyższe czynniki są pomocne w zapobieganiu nawrotu aHUS, niezależnie od leczenia inhibitorem C5. Warto zaznaczyć, że preferowaną metodą immunosupresji pozostają schematy oparte na takrolimusie (stosowany wg lokalnych wytycznych, *prof. Durlik 2021*), choć debata nad optymalną strategią immunosupresyjną nadal trwa. Jeden z ośrodków holenderskich opublikował raport na temat zadowalającego bezpieczeństwa planowego zaniechania profilaktyki ekulizumabem u serii chorych wysokiego ryzyka nawrotu aHUS, przy niskim dawkowaniu takrolimusu i przeszczepieniu nerki dobrej jakości biologicznej (od żywych dawców). Bezpieczny w TMA

jest inhibitor kostymulacji – belatacept, lek niedostępny w Polsce. 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 (lub utracili przeszczep z powodu TMA), 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 składowym dopełniacza, w praktyce -oznaczanie przeciwciał przeciw czynnikowi H dopełniacza (anty-CFH). Na tej podstawie oraz na podstawie wywiadu (przy kolejnej transplantacji) dokonuje się stratyfikacji ryzyka. Obok uzyskania kwalifikacji do transplantacji przez Regionalny Ośrodek Kwalifikacyjny, konieczna jest kwalifikacja przez Zespół Koordynacyjny do programu lekowego B.95 (obejmującego ekulizumab i rawulizumab). Wniosek może złożyć ośrodek mający akredytację do prowadzenia programu (ośrodki nefrologiczne) przez system monitorowania programów terapeutycznych (SMPT). Po zakwalifikowaniu w SMPT każdy pacjent ma nadawany indywidualny numer identyfikacyjny w programie aHUS i jest odpowiednio oznakowany na Krajowej Liście Oczekujących. Na podstawie indywidualnego numeru można zamówić lek dla pacjenta. Zabieg transplantacji nerki wykonywany jest w ośrodku chirurgii transplantacyjnej, współpracującym z ośrodkiem nefrologicznym realizującym program aHUS tym samym szpitalu. Uwaga! Lek jest przypisany do oddziału nefrologii, nie może być przekazany do oddziału chirurgii transplantacyjnej (wymogi NFZ), należy go podać w oddziale nefrologii przed przekazaniem chorego do oddziału chirurgii transplantacyjnej.

Pacjenci zakwalifikowani do programu lekowego są poddawani jego wymogom – obowiązkowym szczepieniom przeciwko meningokokom opisanym w ChPL (serotypy meningokoków A,C,W135, Y i B) oraz monitorowaniu leczenia. Dodatkowo rozważyć można przewlekłą antybiotykoterapię w standardowych dawkach dostosowanych do eGFR. Najczęściej stosuje się pochodnie penicyliny, a w przypadku uczulenia rozważyć można cyprofloksacynę albo makrolid (uwaga na interakcję m.in. z takrolimusem). Jeśli ośrodek transplantacyjny, który pobrał nerkę, nie ma akredytacji do realizacji programu leczenia aHUS, nerka powinna być przesłana do ośrodka, który zakwalifikował pacjenta lub innego, najbliższego, który takie uprawnienia posiada.

Każdy ośrodek będący w gotowości do przeszczepienia chorego w ramach profilaktyki nawrotu aHUS, powinien wyprzedzająco zapewnić dostępność leku w aptecce szpitalnej. To umożliwia dostęp do leku bez względu na porę dnia zabiegu transplantacji.

## Ośrodki transplantacyjne w Polsce prowadzące program aHUS - lista

UNIWERSYTECKI SZPITAL KLINICZNY IM. JANA MIKULICZA-RADECKIEGO WE  
WROCŁAWIU, ODDZIAŁ KLINICZNY NEFROLOGICZNY, UL.BOROWSKA 213, 50-556  
WROCŁAW

Telefon do rejestracji: +48 717 332 500

Telefon do informacji: +48 717 332 500

SZPITAL UNIWERSYTECKI NR 1 IM. DR. ANTONIEGO JURASZA W BYDGOSZCZY  
KLINIKA NEFROLOGII, NADCIŚNIENIA TĘTNICZEGO I CHOROÓB WEWNĘTRZNYCH  
ul. MARIII SKŁODOWSKIEJ-CURIE 9, 85-094 Bydgoszcz

Telefon do rejestracji: 052-5854454

Telefon do informacji: 052-5854000

WOJEWÓDZKI SZPITAL SPECJALISTYCZNY IM. STEFANA KARDYNAŁA  
WYSZYŃSKIEGO SAMODZIELNY PUBLICZNY ZAKŁAD OPIEKI ZDROWOTNEJ W  
LUBLINIE, ODDZIAŁ NEFROLOGII I NADCIŚNIENIA TĘTNICZEGO, AL. KRAŚNICKA  
100, 20-718 Lublin

Telefon do rejestracji: 815374697

Telefon do informacji: 815374697

SAMODZIELNY PUBLICZNY ZAKŁAD OPIEKI ZDROWOTNEJ CENTRALNY SZPITAL  
KLINICZNY UNIWERSYTETU MEDYCZNEGO W ŁODZI

KLINIKA NEFROLOGII, HIPERTENSJOLOGII I TRANSPLANTOLOGII NEREK

UL.POMORSKA 251, 92-213 Łódź

Telefon do rejestracji: +48 422 014 400

Telefon do informacji: +48 422 014 400

SAMODZIELNY PUBLICZNY ZAKŁAD OPIEKI ZDROWOTNEJ SZPITAL  
UNIWERSYTECKI W KRAKOWIE

ODDZIAŁ KLINICZNY NEFROLOGII, DIALIZOTERAPII, TRANSPLANTOLOGII I  
CHORÓB WEWNĘTRZNYCH UL. MACIEJA JAKUBOWSKIEGO 2, 30-688 Kraków

Telefon do rejestracji: +48 124 247 000

Telefon do informacji: +48 124 247 000

INSTYTUT "POMNIK - CENTRUM ZDROWIA DZIECKA" W WARSZAWIE

ODDZIAŁ NEFROLOGII TRANSPLANTACJI NEREK I NADCIŚNIENIA TĘTNICZEGO,  
ALEJA DZIECI POLSKICH 20, 04-730 Wawer

Telefon do rejestracji: 022/815-15-40

Telefon do informacji: 022/815-15-40

UNIWERSYTECKIE CENTRUM KLINICZNE WARSZAWSKIEGO UNIWERSYTETU  
MEDYCZNEGO

ODDZIAŁ KLINICZNY NEFROLOGII, DIALIZOTERAPII I CHORÓB WEWNĘTRZNYCH,  
ul. STEFANA BANACHA 1A, 02-097 Warszawa

Telefon do rejestracji: (22) 599 26 58

Telefon do informacji: (22) 599 10 00

UNIWERSYTECKIE CENTRUM KLINICZNE WARSZAWSKIEGO UNIWERSYTETU  
MEDYCZNEGO

ODDZIAŁ NEFROLOGII, ul. NOWOGRODZKA 59, 02-006 Warszawa

Telefon do rejestracji: (22) 502-12-32

Telefon do informacji: (22) 502-20-00

UNIWERSYTECKI SZPITAL KLINICZNY W BIAŁYMSTOKU

I KLINIKA NEFROLOGII, TRANSPLANTOLOGII I CHORÓB WEWNĘTRZNYCH Z  
OŚRODKIEM DIALIZ, ul. ŻURAWIA 14, 15-540 Białystok



Telefon do informacji: +48 85 831 64 58

UNIwersyteckie Centrum Kliniczne

Klinika Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych

ul. Mariana Smoluchowskiego 17, 80-214 Gdańsk

Telefon do rejestracji: +48 583 492 857

Telefon do informacji: +48 583 492 857

.

SAMODZIELNY PUBLICZNY SZPITAL KLINICZNY IM. ANDRZEJA MIELECKIEGO  
Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach, Odcinek nr 3  
Nefrologii, ul. Francuska 20-24, 40-027 Katowice

Telefon do rejestracji: +48 322 591 200

Telefon do informacji: +48 322 591 200

Wojewódzki Szpital Zespólny w Kielcach

Kliniczny Oddział Nefrologii i Transplantologii Nerek

ul. Grunwaldzka 45, 25-736 Kielce

Telefon do rejestracji: 41 36 71 327

Telefon do informacji: 41 36 71 327

Wojewódzki Szpital Specjalistyczny w Olsztynie

Oddział Nefrologiczny, Hipertensjologii i Chorób Wewnętrznych, ul.  
Żołnierska 18, 10-561 Olsztyn

Telefon do rejestracji: 089 5386373

Telefon do informacji: 089 5386373

Uniwersytecki Szpital Kliniczny w Poznaniu

Oddział Kliniczny Nefrologii, Transplantologii i Chorób  
Wewnętrznych, ul. Przybyszewskiego 49, 60-355 Poznań

Telefon do rejestracji: 618691326

telefon do informacji: 0618691100

SAMODZIELNY PUBLICZNY SZPITAL KLINICZNY NR 2 PUM W SZCZECINIE

KLINIKA NEFROLOGII, TRANSPLANTOLOGII I CHOROÓB WEWNĘTRZNYCH

ul.POWSTAŃCÓW WLKP. 72, 70-111 Szczecin

Telefon do rejestracji: 91 466-11-97

Telefon do informacji: 91 466-11-97

## Piśmiennictwo

1. 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.
2. 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.
3. Nowicki M, Dębska-Ślizień M, Durlík M et al. Postępowanie w atypowym zespole hemolityczno-mocznicowym - stanowisko Grupy Roboczej Polskiego Towarzystwa Nefrologicznego. *Nefrol Dial Pol.* 2019;23:55-68.
4. 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.
5. Glover EK, Smith-Jackson K, Brocklebank V, et al. UK aHUS Transplant Consortium. Assessing the Impact of Prophylactic Eculizumab on Renal Graft Survival in Atypical Hemolytic Uremic Syndrome. *Transplantation.* 2023 ;107(4):994-1003
6. Duineveld C, Bouwmeester RN, Wijnsma KL, Bemelman FJ, van der Heijden JW, Berger SP, van den Heuvel LPWJ, van de Kar NCAJ, Wetzels JFM; Dutch aHUS Working Group. Eculizumab Rescue Therapy in Patients With Recurrent Atypical Hemolytic Uremic

- Syndrome After Kidney Transplantation. *Kidney Int Rep.* 2023;;8(4):715-726. .
7. Duineveld C, Verhave JC, Berger SP, van de Kar NCAJ, Wetzels JFM. Living Donor Kidney Transplantation in Atypical Hemolytic Uremic Syndrome: A Case Series. *Am J Kidney Dis.* 2017;70(6):770-777
  8. Imanifard Z, Liguori L, Remuzzi G. TMA in Kidney Transplantation. *Transplantation.* 2023 ;107(11):2329-2340.
  9. Ávila A, Gavela E, Sancho A. Thrombotic Microangiopathy After Kidney Transplantation: An Underdiagnosed and Potentially Reversible Entity. *Front Med (Lausanne).* 2021;8:642864.
  10. Zalecenia dotyczące leczenia immunosupresyjnego po przeszczepieniu narządów unaczynionych, red. Durlik M., Danielewicz, Warszawa 2021