

Anexo III

PROTOCOLO DE TRASPLANTE RENAL EN PACIENTES CON SÍNDROME HEMOLÍTICO URÉMICO ATÍPICO, BAJO PROFILAXIS CON ECULIZUMAB

INTRODUCCIÓN

El Síndrome Hemolítico Urémico atípico (SHUa) es una enfermedad rara (incidencia anual de 1-2/10⁶ en adultos), progresiva y severa que afecta a niños y adultos ^{1,2}. La enfermedad suele manifestarse de forma abrupta y cursa con anemia hemolítica microangiopática, trombopenia y afectación renal, aunque con frecuencia afecta a otros territorios y órganos incluyendo cerebro, corazón, intestino, pulmones y páncreas ^{3,4}. El daño estructural característico de esta entidad es una lesión endotelial que provoca un estado inflamatorio y protrombótico conocido como microangiopatía trombótica (MAT)⁵.

El SHUa es una enfermedad genética que se traduce en una inadecuada regulación del complemento que induce una activación crónica e incontrolada de este sistema que es la causa de la MAT que presentan estos pacientes⁶⁻¹⁵. En la actualidad, se han identificado mutaciones o anticuerpos frente a proteínas reguladoras del complemento en 50-70% de los casos³. Más recientemente se han descrito mutaciones genéticas en la codificación de diacilglicerol quinasa ϵ (DGKE), una proteína presente en los podocitos, plaquetas y células endoteliales, que causa SHUa por mecanismos todavía no bien dilucidados. En un estudio reciente un 5% de niños (<2 años) con SHUa y mutaciones en DGKE, también presentaban mutaciones en genes del complemento asociadas a SHUa ^{3, 16-18}.

El pronóstico del SHUa es malo, puesto que más de la mitad de los pacientes requieren diálisis, presentan daño renal permanente o fallecen durante el primer año de la presentación, a pesar del tratamiento convencional consistente en infusión de plasma, plasmaféresis o una combinación de ambos procedimientos^{1,3,4,19}.

El trasplante renal no ha sido una buena opción para los pacientes con SHUa e insuficiencia renal terminal en diálisis, por la alta frecuencia de recidivas y la consiguiente pérdida temprana del injerto, a pesar del uso de plasmaterapia como profilaxis o como tratamiento de la recidiva²⁰. La frecuencia de la recidiva depende de la alteración genética subyacente y oscila entre el 20-30% para los casos de alteraciones en la proteína reguladora de membrana MCP, al 90% en alteraciones en la proteína reguladora Factor H o al 100% para los casos de alteraciones en la trombomodulina, por el contrario no han sido descritas recidivas en pacientes con mutaciones en DGKE, aunque la experiencia se limita a 3 pacientes ^{5,18, 21-23}.

Hasta el momento se han publicado 21 casos de trasplante hepático realizado con el objetivo de curar la enfermedad en pacientes con mutaciones en genes codificadores de proteínas reguladoras del complemento sintetizadas en el hígado ^{5,22,23}. Cinco de estos pacientes, incluyendo los cuatro primeros que no se trataron con plasmaterapia adicional, tuvieron un pronóstico fatal. Sin embargo, en 13 de los 15 pacientes en los que se hizo pre-acondicionamiento con plasmaterapia, se consiguió una evolución sin recidivas, aunque en tres



pacientes hubo complicaciones vasculares postoperatorias que indican que el trasplante combinado es un procedimiento de alto riesgo que precisa de una evaluación individualizada y cautelosa en su indicación.

El pronóstico del trasplante renal puede cambiar con el uso profiláctico de eculizumab (Soliris®). Eculizumab es un anticuerpo humanizado que inhibe la activación terminal del complemento y la producción de C5b-C9 (complejo de ataque de membrana) al unirse a C5 e impedir su unión a C5 convertasa y que ha sido aprobado en el año 2011 por la FDA y la EMEA para el tratamiento del SHUa. Los resultados que avalaron la eficacia y la seguridad del tratamiento con eculizumab provienen de la publicación de casos aislados citas y dos estudios prospectivos cuyos hallazgos han sido documentados recientemente en un artículo²⁴. En ese trabajo se aportan los resultados en dos grupos de pacientes con SHUa tratados con eculizumab. El primer grupo (17 pacientes, con 64 semanas de seguimiento) estaba constituido por pacientes con una MAT en evolución y con dependencia de plasmaterapia intensiva mientras que el segundo grupo (20 pacientes, con 64 semanas de seguimiento) estaba constituido por pacientes con una microangiopatía trombótica crónica con dependencia de plasmaféresis. Los pacientes tratados con eculizumab del primer grupo normalizaron sus cifras de plaquetas y en cuatro de cinco casos fueron rescatados de diálisis. El 80% de los pacientes del segundo grupo permanecieron libres de MAT y no hubo ningún nuevo paciente que precisara de diálisis. En ambos grupos se comprobó una mejoría dependiente de tiempo en el filtrado glomerular estimado cuya magnitud estuvo relacionada directamente con la precocidad del tratamiento con eculizumab. No se encontraron datos de toxicidad o infecciones, incluyendo meningitis, durante el período de seguimiento.

Hasta ahora se han publicado 14 casos de uso de eculizumab, como profilaxis, en pacientes trasplantados con SHUa y alto riesgo de recidiva (diez pacientes con alteraciones genéticas en Factor H o con un gen híbrido CFH/CFHR1 y un paciente con una mutación en C3^{22,23,25,26}). En dos casos se usó plasmaterapia hasta los días cinco y diez del postrasplante, respectivamente. En ninguno de los casos se produjo recidiva y todos los injertos, excepto uno que se perdió precozmente por trombosis arterial, funcionaron correctamente. En España (datos febrero 2015, no publicados) se han realizado diez trasplantes renales (niños y adultos) en pacientes con SHUa, bajo profilaxis con eculizumab, con buenos resultados a corto plazo.

Eculizumab también se ha usado para tratamiento de la recidiva de la enfermedad en pacientes trasplantados. Hasta ahora se han reportado 18 casos, 15 de ellos resistentes a plasmaterapia, dos dependientes de plasmaterapia y uno con uso de eculizumab como primera opción. En los 14 casos en los que el tratamiento con eculizumab no se interrumpió se produjo remisión de la recidiva en todos ellos, con tres recidivas posteriores, pero sin ninguna pérdida de los injertos. Por el contrario, entre los 4 pacientes en los cuales el tratamiento se interrumpió, aunque se obtuvo remisión de la recidiva en todos ellos se produjeron tres recidivas tras la interrupción del tratamiento y un total de dos pérdidas de injertos^{22,23,25}.

En este contexto, el 27 de noviembre de 2014, se publicó el Informe de Posicionamiento Terapéutico de Eculizumab (Soliris®) en el Síndrome Hemolítico Urémico atípico



(PT/V1/19112014), con una evaluación favorable, en función de las evidencias disponibles y de no existir otras alternativas farmacológicas de tratamiento para estos pacientes.

En conclusión: el uso profiláctico de eculizumab puede suponer un cambio trascendental en el tratamiento mediante trasplante renal de los pacientes con SHUa en diálisis. Por otra parte, existen interrogantes sobre la necesidad del uso indefinido de eculizumab o el modo y tiempo en que se podría interrumpir en forma segura, para evitar posibles complicaciones a largo plazo, como infecciones o sensibilización al fármaco, y con el fin de optimizar un recurso y un tratamiento muy costosos.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes candidatos a un trasplante renal de donante vivo o cadáver, con SHUa como enfermedad de base (biopsia renal con presencia de MAT sin otra causa aparente) con mutaciones y polimorfismos de riesgo de factores reguladores del complemento (CFH, CFI, ganancia de C3, CFB, MCP combinada THBD) o sin alteraciones genéticas conocidas pero con recidiva y fracaso del injerto en un trasplante previo.
- Presencia de actividad de ADAMTS13 superior al 5%
- Anticuerpos antifosfolípido negativos
- Autonomía para firmar el consentimiento informado
- Cumplimiento de los requisitos establecidos para inclusión en la lista de espera para trasplante renal
- Cumplimiento de las vacunas obligatorias
- Cumplimiento del protocolo de vacunación frente al meningococo
- Cumplimiento de vacunación frente al neumococo y *Haemophilus influenzae*
- Cumplimiento de profilaxis para tuberculosis, cuando esté indicada

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Ausencia de estudio genético
- Incapacidad para firmar el consentimiento informado
- Embarazo o lactancia
- Historia de infecciones bacterianas crónicas y recurrentes
- Incumplimiento de las vacunaciones prescritas
- Hipersensibilidad o contraindicación para el uso de eculizumab o de los fármacos inmunosupresores recomendados en el protocolo

En caso de trasplante de donante vivo emparentado, es imprescindible realizar al donante un estudio genético para descartar mutaciones.

ADMINISTRACIÓN DE ECULIZUMAB

Se administrará siempre por vía IV, tal y como se especifica en la ficha técnica. La pauta de administración se hará en forma de inducción y de mantenimiento de acuerdo con el peso del paciente y el tipo de órgano según sea de donante cadavérico o de donante vivo (Tablas 1 y 2). Una vez dado de alta la administración se hará de forma ambulatoria (hospital de día) y de forma indefinida. La interrupción del tratamiento deberá de ser contemplada de manera



individualizada, en función de la mutación existente, la evolución clínica y los datos publicados en la literatura, valorando siempre el riesgo/beneficio de tal opción.

Tabla 1. Pautas de administración y dosis de ecilizumab en receptores de riñón de donante cadáver

Peso	Día 0 (inmediatamente antes de la reperfusión)	Día +1	Días +8 a + 22 (semanales)	Mantenimiento
=>40Kg	1200 mg IV	900 mg IV	900 mg IV (cada 7 días)	1200 mg IV (cada 14 días)
30-39 Kg	900 mg IV	900 mg IV	900 mg IV (cada 7 días)	900 mg IV (cada 14 días)
20-29 Kg	900 mg IV	600 mg IV	600 mg IV (cada 7 días)	600 mg IV (cada 14 días)
10-19 kg	900 mg IV	600 mg IV	300 mg IV (el día +13)	300 mg IV (cada 14 días)
5-9 Kg	600 mg IV	600 mg IV	300 mg IV (días +7 y +22)	300 mg IV (cada 21 días)

Tabla 2. Pautas de administración y dosis de ecilizumab en receptores de donante vivo.

Peso	Día - 7	Día -1	Día +1	Día +8 a +22 (dosis semanales)	Mantenimiento
=>40Kg	1200 mg IV	1200 mg IV	900 mg IV	900 mg IV	1200 mg IV cada 14 días
30-39 Kg	900 mg IV	900 mg IV	900 mg IV	900 mg IV	900 mg IV cada 14 días
20-29 Kg	600 mg IV	900 mg IV	600 mg IV	600 mg IV	600 mg IV cada 14 días
10-19 kg	600 mg IV	900 mg IV	600 mg IV	600 mg IV	300 mg IV cada 14 días
5-9 Kg	300 mg IV	600 mg IV	600 mg IV	600 mg IV	300 mg IV cada 21 días

INMUNOSUPRESIÓN

- Inducción con basiliximab (Simulect): 20 mg los días 0 y 4 postrasplante.
En pacientes de alto riesgo inmunológico: timoglobulina: 1,25 mg/ Kg con dosificación posterior según recuento linfocitario y sin sobrepasar las 7 dosis, pudiendo utilizarse como alternativa el alemtuzumab (Campath®): 30 mg inmediatamente después de la reperfusión y 24 horas más tarde.
- Tacrolimus (Prograf): iniciarlo una vez finalizada la pauta de inducción. Dosis: 0,15 mg/kg, para asegurar niveles terapéuticos iniciales en torno a 8-10 ng/ml. Si el paciente recibe alemtuzumab los niveles se mantendrán entre 5-7 ng/ml.
- MMF (Cellcept)/MFS (Myfortic): iniciar dentro de las 72 horas posteriores al trasplante (MMF: 1 g/12h; MFS: 720 mg/12h) y manejo habitual.
- Esteroides: dosificación según práctica habitual



PROFILAXIS ANTIINFECCIOSA

- Los pacientes que no hayan desarrollado anticuerpos frente al meningococo, deben recibir profilaxis antibiótica (ciprofloxacino en dosis ajustadas para el filtrado glomerular). En los pacientes pediátricos la profilaxis recomendada es la amoxicilina oral en dosis correspondiente al peso del paciente.
- Profilaxis estándar: Septrin® (al menos 6 meses), valganciclovir (6 meses) y anfotericina liposomal inhalada (3 meses). Evitar el itraconazol, por el riesgo de niveles supratrapéuticos de tacrolimus.

OTRAS CONSIDERACIONES

- No emplear para estos pacientes donantes en asistolia o con criterios expandidos.
- Minimizar al máximo los tiempos de isquemia fría (TIF), descartando el trasplante cuando se prevean TIF >20 horas
- Introducción precoz de estatinas (protección endotelial)
- Bloqueadores de los canales del calcio (si HTA), para reducir el efecto vascular de los ICN
- No aceptar donantes ABO incompatibles o donantes frente a los que existan anticuerpos donante-específicos (DSA HLA)

REFERENCIAS

1. Loirat C, Fremeaux-Bacchi V. Atypical hemolytic uremic syndrome. Orphanet J Rare Dis 2011; 6:60-60.
2. Fremeaux-Bacchi V, Fakhouri F, Garnier A, et al. Genetics and outcome of atypical hemolytic uremic syndrome. A nationwide French series comparing children and adults, ClinJ Am Soc Nephrol 2013; 8 : 554-562
3. Verhave JC, WetzelsJ, van de Kar N. Novel aspects of atypical haemolyticuraemic syndrome and the role of eculizumab. Nephrol Dial Transplant 2014; 29: iv131-iv141.
4. Hofer J, Rosales A, Fischer A and Giner T. Extra-renal manifestations of complement-mediated thrombotic microangiopathies. Front Pediatr. 2014; 2: 7-16.
5. Mele C, Remuzzi G, Noris M. Hemolytic uremic syndrome. Semin Immunopathol 2014; 36: 399-420.
6. Warwicker P, Goodship TH, Donne RL, et al. Genetic studies into inherited and sporadic hemolytic uremic syndrome. Kidney Int 1998; 53:836-44.
7. Fremeaux-Bacchi V, Dragon-Durey MA, Blouin J, et al. Complement factor I: a susceptibility gene for atypical haemolytic uraemic syndrome. J Med Genet 2004; 41:e84.
8. Esparza-Gordillo J, Goicoechea de Jorge E, Buil A, et al. Predisposition to atypical hemolytic uremic syndrome involves the concurrence of different susceptibility alleles in the regulators of complement activation gene cluster in 1q32. Hum Mol Genet 2005; 14:703-12.
9. Saunders RE, Abarrategui-Garrido C, Fremeaux-Bacchi V, et al. The interactive Factor H-atypical hemolytic uremic syndrome mutation database and website: update and integration of membrane cofactor protein and Factor I mutations with structural



- models. *Hum Mutat* 2007; 28:222-34.
10. Goicoechea de Jorge E, Harris CL, Esparza-Gordillo J, et al. Gain-of-function mutations in complement factor B are associated with atypical hemolytic uremic syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 104:240-5.
 11. Fremeaux-Bacchi V, Miller EC, Liszewski MK, et al. Mutations in complement C3 predispose to development of atypical hemolytic uremic syndrome. *Blood* 2008; 112:4948-52.
 12. Roumenina LT, Jablonski M, Hue C, et al. Hyperfunctional C3 convertase leads to complement deposition on endothelial cells and contributes to atypical hemolytic uremic syndrome. *Blood* 2009; 114:2837-45.
 13. Delvaeye M, Noris M, De Vriese A, et al. Thrombomodulin mutations in atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med* 2009; 361:345-57.
 14. Dragon-Durey MA, Sethi SK, Bagga A, et al. Clinical features of anti-factor H autoantibody-associated hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21: 2180-87.
 15. Le Quintrec M, Roumenina L, Noris M, Fremeaux-Bacchi V. Atypical hemolytic uremic syndrome associated with mutations in complement regulator genes. *Semin Thromb Hemost* 2010; 36:641-52.
 16. Lemaire M, Fremeaux-Bacchi V, Schaefer F, et al. Recessive mutations in DGKE cause atypical hemolytic-uremic syndrome. *Nat Genet* 2013; 45:531-6.
 17. Ozaltin F, Li B, Rauhauser A, et al. DGKE variants cause a glomerular microangiopathy that mimics membranoproliferative GN. *J Am Soc Nephrol* 2013; 24: 377-84.
 18. Sanchez-Chinchilla D, Pinto S, Hoppe B, Adragna M, Lopez L, et al. Complement mutations in diacylglycerol kinase- ϵ -associated atypical hemolytic uremic syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014; 9: 1611-19.
 19. Campistol JM, Arias M, Ariceta G, et al. An update for atypical haemolytic uraemic syndrome: diagnosis and treatment. A consensus document. *Nefrología* 2013; 33:27-45.
 20. Le Quintrec M, Zuber J, Moulin B et al. Complement Genes Strongly Predict Recurrence and Graft Outcome in Adult Renal Transplant Recipients with Atypical Hemolytic and Uremic Syndrome. *Am J Transplant* 2013; 13: 663-675.
 21. Bresin E, Daina E, Noris M, et al. Outcome of renal transplantation in patients with non-Shiga toxin-associated hemolytic uremic syndrome: prognostic significance of genetic background. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1:88-99.
 22. Julien Zuber, Moglie Le Quintrec, Heather Morris, Veronique Fremeaux-Bacchi, Chantal Loirat and Christophe Legendre. Targeted strategies in the prevention and management of atypical HUS recurrence after kidney transplantation. *Transplantation Reviews* 2013; 24: 117-125.
 23. Noris M and Remuzzi G. Managing and preventing atypical hemolytic uremic syndrome recurrence after kidney transplantation. *Curr Opin Nephrol Hypertens*.2013; 26: 704-712.
 24. Legendre CM, Licht C, Muus P, et al. Terminal complement inhibitor eculizumab in atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med* 2013; 368:2169-81.
 25. Zuber J, Le Quintrec M, Krid S, et al. Eculizumab for atypical hemolytic uremic syndrome recurrence in renal transplantation. *Am J Transplant* 2012; 12:3337-54.
 26. Matar D, Naqvi F, Racusen L, Carter-Monroe N, Montgomery R and Alachkar N. Atypical hemolytic uremic syndrome recurrence after kidney transplantation. *Transplantation* 2014; 98: 1205-12.