

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

INTRODUCCIÓN

El síndrome hemolítico urémico (SHU) es una enfermedad ultra-rara caracterizada por la presencia de anemia hemolítica microangiopática y alteraciones renales^{1, 2}. Clínicamente se manifiesta por mayor o menor grado de malestar, cansancio, disnea, HTA y según el grado de afectación renal, edemas e insuficiencia cardíaca, náuseas, vómitos, etc. No es infrecuente la asociación de manifestaciones extra-renales como afectación neurológica, cardíaca, cutánea, digestiva pulmonares, oculares o hepática². El daño estructural característico de esta entidad es una lesión endotelial que provoca un estado inflamatorio y protrombótico conocido como microangiopatía trombótica (MAT)³.

Hasta principio de la segunda década del siglo XXI, su tratamiento estaba basado en el control de la HTA, las manifestaciones derivadas de la insuficiencia renal, la administración de plasma o el intercambio plasmático obteniendo como resultado una elevada mortalidad o inclusión en diálisis⁴. El trasplante renal según las guías europeas del 2013, solamente estaba indicado en pacientes con variantes en MCP o la presencia de anticuerpos anti FH⁵. Esta indicación estaba condicionada por el elevado riesgo de recidiva tras el trasplante⁶. El conocimiento de las vías de activación del complemento así como de las proteínas que lo regulan supuso un cambio de paradigma tras el empleo de un fármaco capaz de bloquear C5 impidiendo la acción lítica e inflamatoria a través de sus proteínas escindidas².

Desde el ensayo clínico pivotal por Legendre y col⁷, se puso de manifiesto la eficacia de Eculizumab en la mejoría del SHU consiguiendo la hemólisis y por tanto la anemia así como la mejoría de la función renal. Además su uso como profilaxis en el trasplante renal evitó la aparición de recidivas y como tratamiento la mejoría de la función renal.

Eculizumab es bien tolerado, pero necesita determinados requisitos para su administración, como la vacunación frente a meningococo, haemophilus y neumococo así como una administración endovenosa desde la fase de inducción (semanal durante cuatro semanas) hasta la fase de mantenimiento que es cada dos semanas según ficha técnica, lo que implica la necesidad de una infraestructura especial tanto de personal como de medios y la dependencia del paciente de su administración^{6, 8}.

Hace apenas unos meses Ravulizumab, un fármaco derivado de Eculizumab, pero con determinadas modificaciones en su molécula lo que le permite escapar de la degradación celular y así aumentar la vida media, ha sido aprobado por FDA, EMA y recientemente por la agencia española del medicamento para el tratamiento del HPN y SHUa. Los estudios pivotaes en población pediátrica y población adulta han mostrado resultados similares a Eculizumab pero con un intervalo de administración



de cada 8 semanas con la consiguiente mejoría en la calidad de vida de los pacientes^{9,10}. Estudios recientes a 2 años confirman los resultados preliminares¹¹.

Tanto Eculizumab como Ravulizumab han mejorado notablemente la calidad de vida de los pacientes. Un efecto adicional sobre la calidad de vida es el aumento del intervalo en la administración de la dosis. Un estudio multicéntrico a 2.382 individuos de la población general en 5 países coincidían en que aumentar el tiempo de administración de un fármaco de 2 a 8 semanas podría considerarse un factor de peso útil a la hora de prescribir el fármaco¹².

INDICACIONES

Pacientes candidatos a trasplante renal y SHUa que permanecen en Lista de Espera y que son trasplantados de novo y por tanto, subsidiarios del empleo de un bloqueante de C5. Pacientes que ya reciben Eculizumab y desean ser convertidos a Ravulizumab para tratar de mejorar en calidad de vida sin decremento de la eficacia y cumplan los criterios de uso del *PROTOCOLO DE TRATAMIENTO DO SÍNDROME HEMOLÍTICO URÉMICO ATÍPICO (SHUa)* aprobado por la CACFT.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Los pacientes deben cumplir los siguientes criterios:

- Edad > 18 años.
- Estudio completo con especial interés en la evaluación cardiológica y urológica pre-trasplante.
- Compatibilidad ABO y HLA, ADAMS 13 y Ac antifosfolípidos para descartar formas secundarias, estudio genético del complemento y valoración de riesgo de recidiva^{13, 14}, estudio genético en caso de donante vivo relacionado que descarte la variante que presenta el receptor.
- Consentimiento informado de la indicación de Ravulizumab, así como los consentimientos para el trasplante, tras entrevista previa al trasplante.
- Todos los pacientes deberán estar vacunados frente a meningococo, haemophilus y neumococo.
- Recibir profilaxis antibiótica con Penicilina V oral mientras dure la administración del fármaco y probablemente durante 12 semanas tras la suspensión del mismo (por extrapolación a Eculizumab donde se recomienda la suspensión no antes de un mes de finalizada su administración).
- El paciente y su familia deberán ser informados del aumento de incidencia de este tipo de infecciones y serán portadores de una tarjeta donde conste esta información con el objeto de presentarla a su médico en el caso de que presentase algún síntoma.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Contraindicación por Hipersensibilidad a Ravulizumab o a los excipientes o de los fármacos recomendados en el protocolo.



- No está incluído, mediante a avaliación de risco en aqueles con muy baja incidencia de recidiva^{14, 15} (MCP o Anticuerpos anti FH < 1000).
- Incapacidade para o correcto cumprimento do tratamento.
- Negativa a firmar o consentimento informado.
- Embarazo ou lactancia.
- Situación de actividade da enfermidade no momento de trasplante.

ADMINISTRACIÓN DE RAVULIZUMAB

La administración de Ravulizumab debe realizarse bajo vigilancia en un centro hospitalario ya sea de forma ambulatoria en el hospital de día o en la planta de hospitalización.

La preparación de la dosis será realizada por el servicio de farmacia previamente antes de su hora fijada de administración.

El tiempo de administración puede ser variable aconsejando una velocidad de infusión entre 276 y 333 ml/h.

DOSIFICACIÓN

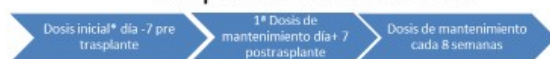
La dosis a administrar será ajustada según ficha técnica desprendida de los estudios pivotaes iniciais.

El esquema a seguir será el mismo. Dosis de inducción, transcurridas dos semanas, primeira dosis de manteniemento y transcurridas 8 semanas segunda dosis de manteniemento que se seguirá indefinidamente.

Este esquema varía según la administración vaya a ser previo al trasplante o como consecuencia de un cambio desde Eculizumab. También variará en función del tipo de trasplante.

En el caso de administración a un receptor de un donante vivo, la dosis de inducción debería adelantarse al menos una semana, la primeira dosis de manteniemento a los 7 días del trasplante y posteriormente cada 8 semanas. Si el paciente por estar sensibilizado, recibe intercambios plasmáticos y/o inmunoglobulinas, se empleará el protocolo utilizado para el trasplante fallecido para evitar la posibilidade la falta de eficacia para alcanzar niveles, aunque se puede reconsiderar en cada caso la administración de Ravulizumab, pero por ahora no existe experiencia.

Administración Ravulizumab de Novo Trasplante donante vivo



* En el caso de recibir desensibilización seguirá el mismo protocolo que en donante fallecido

Peso en Kg	Dosis inicial (mg)	Dosis manteniemento (mg)
≥30 to <40	1200	2700
≥40 to <60	2400	3000
≥60 to <100	2700	3300
≥100	3000	3600

Adultos

En el caso de que fuese un donante fallecido, la dosis de inducción debería hacerse previo al desclampaje. Recibirá la primera dosis de mantenimiento transcurridos 14 días y las siguientes dosis de mantenimiento cada 8 semanas.

En el caso que el paciente reciba Ravulizumab como cambio desde Eculizumab, la dosis de inducción será administrada transcurridos 14 días de la administración de la última dosis de Eculizumab. La primera dosis de mantenimiento será a las dos semanas de la administración de la dosis de inducción y la segunda, transcurridas 8 semanas.

Administración y dosificación Ravulizumab (Cambio)

Última dosis de Eculizumab Días -14 Dosis inicial Ravulizumab Día+1 Dosis mantenimiento Ravulizumab Día + 15		
Peso en Kg	Dosis inicial (mg)	Dosis mantenimiento (mg)
≥30 to <40	1200	2700
≥40 to <60	2400	3000
≥60 to <100	2700	3300
≥100	3000	3600

Adultos

En el caso de empleo de Ravulizumab en SHUa post-trasplante, por recidiva de la enfermedad, se empleará el mismo, se administrará la dosis de inducción tan pronto se confirme el diagnóstico, la primera dosis de mantenimiento a los 14 días y la siguiente dosis de mantenimiento a las 8 semanas.

Administración Ravulizumab: Tratamiento recidiva de SHUa post-trasplante

Dosis de carga: Día 0 1ª dosis mantenimiento: Día +14 Dosis de mantenimiento cada 8 semanas		
Peso en Kg	Dosis inicial (mg)	Dosis mantenimiento (mg)
≥30 to <40	1200	2700
≥40 to <60	2400	3000
≥60 to <100	2700	3300
≥100	3000	3600

Adultos



En caso de administración de Ravulizumab como tratamento de un SHUa de novo, a consecuencia de rechazo mediado por anticuerpos, infecciones, etc, no existe experiencia, aunque algunos grupos han administrado una sola dosis de 2700 mg¹⁵.

MONITORIZACIÓN

Deberá realizarse semanalmente durante el primer mes, quincenalmente al segundo mes, mensualmente al tercero y posteriormente coincidiendo con la administración de Ravulizumab.

Los parámetros a considerar son parámetros clínicos fundamentados en descartar la presencia de anemia hemolítica microangiopática o manifestaciones renales, así como los parámetros evolutivos de cualquier paciente trasplantado renal.

DURACIÓN ADMINISTRACIÓN DE RAVULIZUMAB

Debido a la posible retirada de Eculizumab en determinados pacientes con riesgo moderado podría suspenderse tras 6-8 meses del inicio de la administración bajo estricto control clínico.

En pacientes de riesgo moderado o alto riesgo de recidiva, el fármaco deberá administrarse indefinidamente.

INMUNOSUPRESIÓN

Como en el resto de trasplantes y variará en la inducción, siendo esta con anticuerpos anti-linfocitarios (Timoglobulina) en aquellos pacientes con un CPRA >20%, o con anti CD25 (Basiliximab) cuando el CPRA es < 20%.

La pauta inmunosupresora se basará en tacrolimus (liberación retrasada), derivados del ácido micofenólico y prednisona.

La dosis de esteroides variará en función del grado de sensibilización.

- Si el paciente recibe Timoglobulina, se administrará 500 mg, 250, 125 mg por vía endovenosa de 6 metilprednisolona los primeros 3 días respectivamente y posteriormente reducir la dosis progresivamente por vía oral hasta alcanzar 5 mg al 5º - 6º mes.
- Si el paciente recibe Basiliximab, recibirá una dosis inicial de 250 mg endovenosa previa a la intervención y 20 mg diarios que irán reduciéndose hasta alcanzar 5 mg al 5º - 6º mes.

La necesidad de usar inmunoglobulinas o intercambio plasmático, hará modificar la dosis de ravulizumab, aunque no existe experiencia, lo ideal es mediante manejo niveles de C5 y los niveles plasmáticos de Ravulizumab

PROFILAXIS

Habitual en trasplante renal:

- Trimetropin/sulfametoxazol durante 6 primeros meses.



- Ganciclovir ajustado a función renal en D+/R- y en los que reciben anticuerpos anti-linfocitarios durante 3 meses.
- Anfotericina inhalada durante el primer mes.
- Penicilina V oral 25 mg cada 12 horas hasta completar 10 semanas desde la suspensión de Ravulizumab.

- 1 Noris M, Remuzzi G. Atypical hemolytic uremic syndrome. *NEJM*. 2009; 361: p. 1676.
- 2 Loirat C, Fremeaux-Bacchi V. Atypical hemolytic uremic syndrome. *Orphanet journal of rare diseases*. 2011; 6: p. 60.
- 3 Mele C, Remuzzi G, Noris M. Hemolytic uremic syndrome. *Semin Immunopathol* 2014; 36: 399-420.
- 4 Kavanagh D, Goodship T. Haemolytic Uraemic Syndrome. *Nephron Clin Pract* 2011; 118: p. C37-C42.
- 5 Abramiwicz D, Cochat P, Class F, Duddley C, et al. Should haemolytic uraemic syndrome (HUS) as underlying cause of end-stage kidney disease preclude waitlisting for transplantation and does it influence graft and patient survival post-transplantation? *Nephrol Dial Transplant* 2013; 28: p. ii1-ii71.
- 6 Le Quintrec M, Zuber J, Moulin B, Jablonski M, Lionel A, Chatelet V, et al. Complement genes strongly predict recurrence and outcome in adult renal transplant recipients with atypical hemolytic uremic syndrome. *Am J Transplant* 2013; 13: p. 663-675.
- 7 Legendre CM, Licht C, Muus P. Terminal complement inhibitor eculizumab in atypical hemolytic uremic syndrome. *NEJM*. 2013; 368: p. 2169-2181.
- 8 Zuber J, Frimat M, Caillard S, Kamar N, et al. Use of Highly Individualized Complement Blockade. *JASN*. 2019; 30: p. 2449-2463.
- 9 Tanaka K, Adams B, Madrid A, Fujita M, et al. The long-acting C5 inhibitor, ravulizumab, is efficacious and safe in pediatric patients with atypical hemolytic uremic syndrome previously treated with eculizumab. *Pediatric Nephrology*. 2021; 36: p. 889-898.
- 10 Rondeau E, Scully M, Ariceta G, Barbour T, et al. The long-acting C5 inhibitor, Ravulizumab, is effective and safe in adult patients with atypical hemolytic uremic syndrome naïve to complement inhibitor treatment. *Kidney International*. 220; 97: p. 1287-1296.
- 11 Dixon B, Madris-Aris A, Adams B, Kavanagh D, et al. Two-Year Efficacy and Safety of Ravulizumab in Adults and Children with Atypical Hemolytic Uremic Syndrome (aHUS): Analysis of Two Phase 3 Studies. *Blood*. 2022; 138: p. 769-771.
- 12 Williams K, Aggio D, Chen P, Anokhina K, Lloyd A, Wang Y. Utility Values Associated with Atypical Hemolytic Uremic Syndrome-Related Attributes: A Discrete Choice Experiment in Five Countries. *Pharmacoeconomics* 2021; 3: p. 901-912.
- 13 Goodship TH, Cook HT, Fakhouri F, Fervenza F, for Conference participant. Atypical hemolytic uremic syndrome and C3 Glomerulopathy: Conclusions from a kidney disease: Improving global outcomes (KDI-GO) Controversies conferences. *Kidney Int*. 2017; 91: p. 539-551.
- 14 Avila A, Gavela E, Sancho A. Thrombotic Microangiopathy After kidney transplantation: An Underdiagnosed and Potentially Reversible Entity. *Frontiers in Medicine*. 221 April; 8(642864).
- 15 Memón A, Ahmed H, Li Y, Wongboonsin J, et al. A Randomized Control Trial of Ravulizumab for Treatment of Patients With COVID-19 Infection and Kidney Injury. *Kidney Int Rep*. 2022.