

Protokół odczulania wysokoimmunizowanych chorych oczekujących na przeszczepienie nerki

Kryteria objęcia leczeniem

Pacjent wysokoimmunizowany jest kandydatem do wdrożenia procedury odczulania, kiedy:

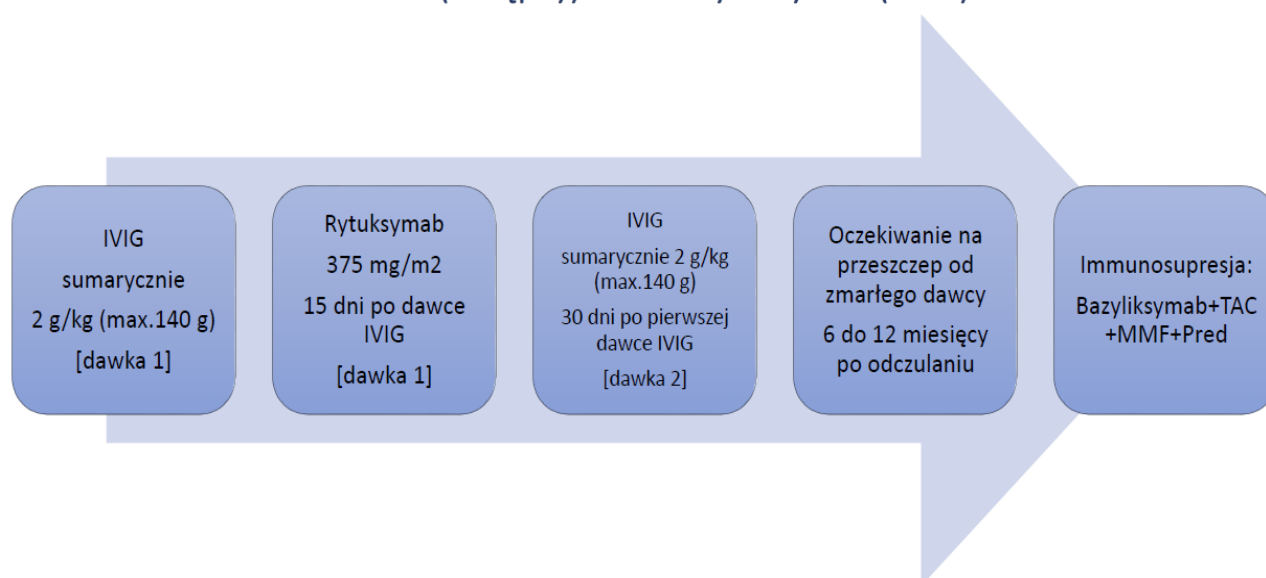
- wykazywana u niego utrwalona obecność przeciwciał anti-HLA swoistych dla dawcy, o zdolności wiązania dopełniacza, czyli DSA C1q+, nie pozwala na dobranie ani jednego przeszczepu nerki przez okres co najmniej 1 roku po aktywacji na liście oczekujących.
- przy obecności DSA C1q+ > MFI 15 000 dla najczęstszych antygenów HLA w dwóch kolejnych oznaczeniach wykonanych w czasie 6 miesięcy (i niewytypowaniu nerki w tym czasie)

Procedury odczulania

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

Rys. 1 Protokół – wariant I

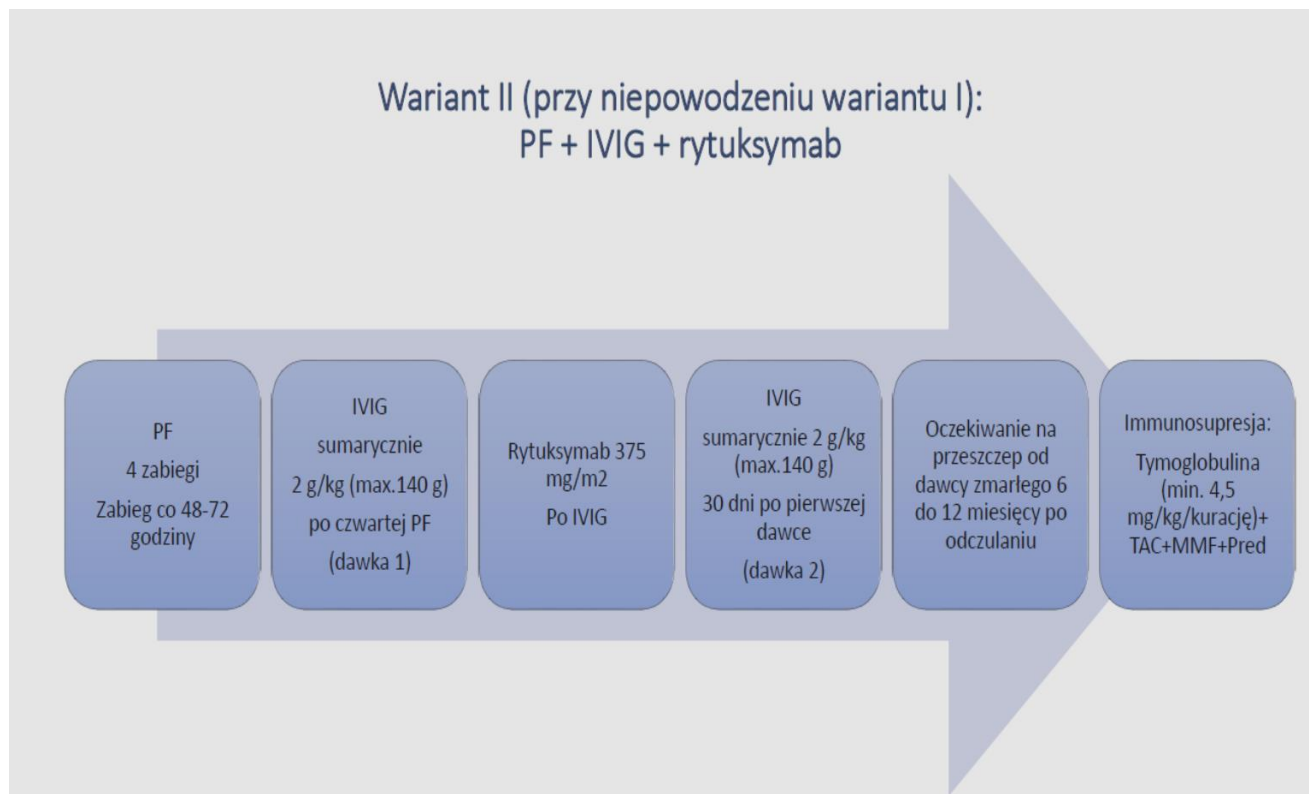
Wariant I (wstępny) : IVIG + rytuksymab (2 + 1)



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 Transplantacyjnych.**

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 indukcyjną: - co najmniej blokującą (monoklonalne przeciwciało anty-IL 2R α ; 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 wariantcie, 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.

Szacunkowy koszt procedur odczulania w Polsce:

Koszty jednostkowe:

- 1 zabieg plazmaferezy (PF): **3839 zł** przy objętości suplementu (osocze świeżo mrożone lub 5% albuminy) do 3 litrów
- z fiołka leku *Mabthera* (rytuksymab) a 500 mg: **4800 zł**
- koszt (ekstrapolowany) **1 g IVIG: 163 zł**

Koszt sumaryczny protokołu – wariant I:

- w zależności od wielkości masy/powierzchni ciała pacjenta, od **24 360 zł** (przy masie ok. 30 kg) do **55 241 zł** (przy masie > 70 kg)

Koszt sumaryczny protokołu – wariant II:

- cykl PF (4 x 3839 =) **15 356 zł** + koszt protokołu I; odpowiednio od **39 716 zł** do **70 597 zł**

Koszty monitorowania poziomu przeciwciał – badania anty-HLA:

- badania przeciwciał anty-HLA przed przeszczepieniem, wykonywane co miesiąc wraz z aktualizacją wartości MFI w Rejestrach Transplantacyjnych stanowią koszt procedury odczulania w obu wariantach.

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