

Powikłania metaboliczne i hematologiczne u biorców przeszczepów unaczynionych



Agnieszka Furmańczyk-Zawiska

Klinika Transplantologii Immunologii Nefrologii i Chorób Wewnętrznych WUM

Kierownik Kliniki Prof. dr hab. med. Krzysztof Mucha

Powikłania metaboliczne

- Zespół metaboliczny
- Otyłość
- Cukrzyca potransplantacyjna
- Hiperurykemia
- Hipercholesterolemia
- Hiperhomocysteinemia

KRYTERIA ROZPOZNANIA ZESPOŁU METABOLICZNEGO

KRYTERIA PODSTAWOWE ROZPOZNANIA ZESPOŁU METABOLICZNEGO

Otyłość brzuszna

Obwód talii:

- ≥ 88 cm u kobiet
- ≥ 102 cm u mężczyzn

TAK

Wskaźnik masy ciała (BMI)

≥ 30 kg/m²

TAK

lub

KRYTERIA DODATKOWE

1. Stany przedcukrzycowe lub cukrzyca:

- stężenie glukozy na czczo ≥ 100 mg/dl lub ≥ 140 mg/dl po 120 min w doustnym teście obciążenia glukozą
- lub
- hemoglobina glikowana $\geq 5,7\%$
- lub
- stosowanie leczenia hipoglikemizującego

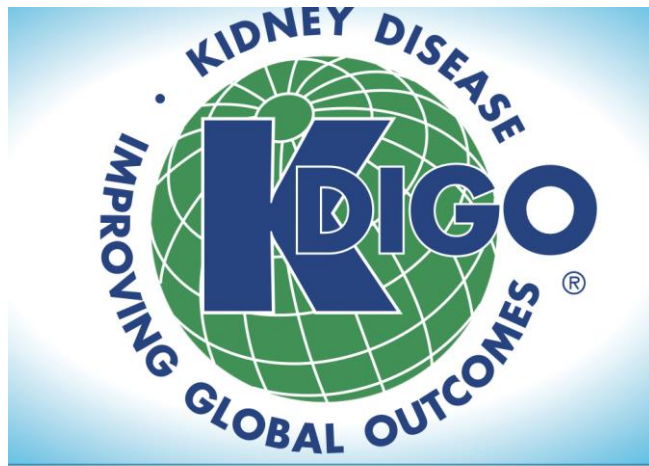
2. Podwyższone stężenie cholesterolu nie-HDL:

- stężenie cholesterolu nie-HDL ≥ 130 mg/dl
- lub
- stosowanie leczenia hipolipemizującego

3. Wysokie prawidłowe ciśnienie tętnicze lub nadciśnienie tętnicze:

- ciśnienie tętnicze ≥ 130 i/lub 85 mm Hg (pomiar gabinetowy)
- lub
- ciśnienie tętnicze ≥ 130 i/lub 80 mm Hg (pomiar domowy)
- lub
- stosowanie leczenia hipotensyjnego

Do rozpoznania zespołu metabolicznego przy otyłości wystarczą 2 z 3 kryteriów dodatkowych



KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline for
Diabetes Management in Chronic Kidney Disease

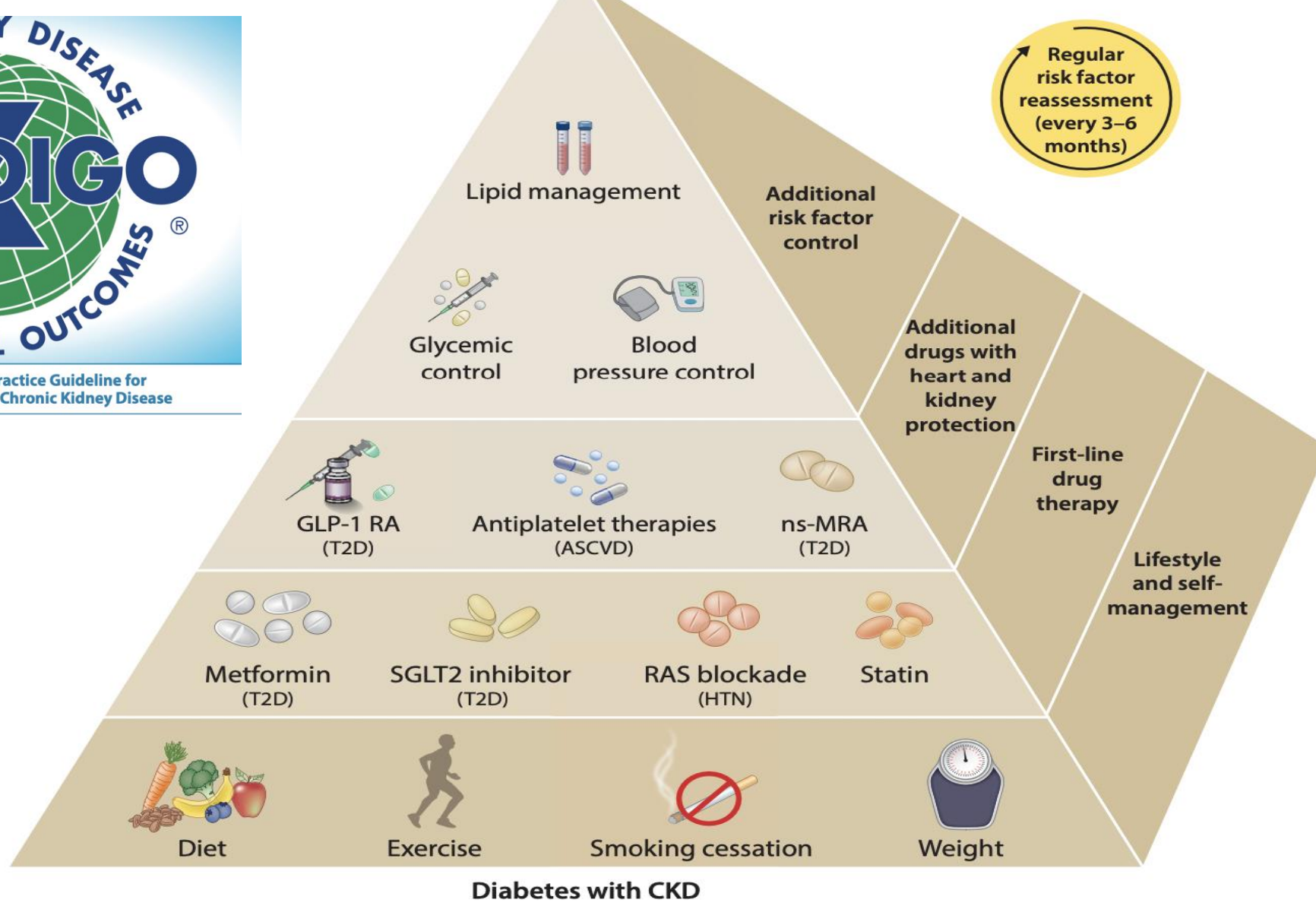


Figure 1 | Kidney–heart risk factor management. People with diabetes and chronic kidney disease (CKD) should be treated with a comprehensive approach to improve kidney and cardiovascular outcomes. This approach should include a foundation of lifestyle modification and self-management for all patients, upon which are layered first-line drug therapies according to clinical characteristics (in parentheses), additional drugs with proven kidney and heart protection as guided by assessments of residual risk, and additional interventions as needed to further control risk factors. Glycemic control is based on insulin for type 1 diabetes (T1D) and a combination of metformin and sodium–glucose cotransporter-2 inhibitors (SGLT2i) for type 2 diabetes (T2D). Metformin may be given when estimated glomerular filtration rate (eGFR)

Otyłość

- BMI > 30 kg/m²
- częstość występowania: 40% biorców nerki w 1. roku po ktx
- skutki:
 - czynnik ryzyka powikłań s-n
 - czynnik ryzyka utraty przeszczepu
 - złe gojenie ran

Otyłość

U pacjentów dializowanych z wysokim BMI obserwuje się tak zwany „paradoks otyłości”. U dializowanych chorych z podwyższonym BMI wykazano redukcję ryzyka zgonu z jakiegokolwiek przyczyny i zgonu sercowo-naczyniowego [39, 40]. Otyli pacjenci leczeni dializą są lepiej odżywieni i cechują się bardziej stabilną hemodynamiką, a ponadto tkanka tłuszczowa wiąże toksyny mocznicowe. Transplantacja zmienia sytuację przez przywrócenie czynności schyłkowo niewydolnych nerek i zmniejszenie stanu zapalnego. W pierwszym roku po transplantacji obserwuje się zazwyczaj dodatkowy przyrost masy ciała, szczególnie u osób z podwyższonym BMI przed przeszczepem. Te zjawiska pojawiające się po przeszczepie powodują odwrócenie paradoksu otyłości.

Wysokie BMI u pacjentów po przeszczepie nerki zwiększa ryzyko niewydolności serca, a także migotania przedsionków i zgonu sercowo-naczyniowego [41, 42].

Cukrzyca potransplantacyjna (PTDM)

- Czynniki ryzyka: starszy wiek, płeć męska biorcy, otyłość, pochodzenie (Afro- i Iberoamerykanie), stan przedcukrzycowy i zespół metaboliczny, HCV (4xryzyko), płeć męska dawcy, dawca zmarły, niezgodność HLA, antygen HLA A30, B27, B42, AR, steroidy, tac zamiast CsA, wielotorbielowatość nerek własnych, dializa otrzewnowa
- wczesne występowanie po transplantacji (pierwsze 6 miesięcy)
- bezobjawowy początek
- hiperglikemia zależna od rodzaju i dawek leków diabetogennych
- odwracalność wraz ze zmniejszeniem dawek/ odstawieniem leków diabetogennych
- częstość występowania rośnie wraz z czasem po tx

Tabela 1. Czynniki ryzyka rozwoju cukrzycy potransplantacyjnej

Niemodyfikowalne czynniki ryzyka	Modyfikowalne czynniki ryzyka
Wiek	Leczenie immunosupresyjne
Rasa	Epizody odrzucania
Wywiad rodzinny dotyczący cukrzycy	Otyłość lub przyrost masy ciała
Przyczyna schyłkowej niewydolności nerek	Zespół metaboliczny
Płeć męska	Wysoki poziom trójglicerydów przed transplantacją
Liczba niezgodnych antygenów w układzie HLA	Infekcja CMV
Polimorfizmy genetyczne	Wirusowe zapalenie wątroby typu C
Charakterystyka dawcy	Leki hipotensyjne (np. β -blokery, diuretyki tiazydowe)
Odporność wrodzona	Zaburzenia biochemiczne (m.in. hipomagnezemia, hiperurykemia)

CMV (cytomegalovirus) — wirus cytomegalii; HLA (human leukocyte antigens) — ludzkie antygeny leukocytarne

PTDM 20% po ktx

- 2-3x zwiększa ryzyko:

Zgon ^{1, 2,3,4}

Utrata przeszczepu ³

Wzrost ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych ³

Zakażenia ^{1, 5}

- 1 Sumrani, *Transplantation*
- 2 Friedman, *Am.J.Nephrol.*
- 3 Montori, *Diabetes Care*
- 4 Kasiske, *Am. J. Transplant.*
- 5 Miles, *Transplantation* .



HHS Public Access

Author manuscript

Am J Transplant. Author manuscript; available in PMC 2015 March 26.

Published in final edited form as:

Am J Transplant. 2014 September ; 14(9): 1992–2000. doi:10.1111/ajt.12850.

Proceedings From an International Consensus Meeting on Posttransplantation Diabetes Mellitus: Recommendations and Future Directions

A. Sharif^{1,*}, M. Hecking², A. Rockenschaub², G Krebs², Marchetti⁶, G. Pacini⁷, A. C Pascual¹³, A. Jardine¹⁴, S. and M. D. Säemann²

¹Department of Nephrology

²Department of Internal Med

Nephrology and Transplant

Leiden, the Netherlands ⁴Center for Biomedical Research of the Canary Islands, IDIBORN,



International consensus on post-transplantation diabetes mellitus

Adnan Sharif ^{1,2}, Harini Chakker³, Aiko P.J. de Vries ^{4,5}, Kathrin Eller ⁶, Martina Guthoff ⁷, Maria C. Haller ^{8,9}, Mads Hornum¹⁰, Espen Nordheim ^{11,12}, Alexandra Kautzky-Willer¹³, Michael Krebs ¹³, Aleksandra Kukla^{14,15}, Amelie Kurnikowski¹⁶, Elisabeth Schwaiger¹⁷, Nuria Montero ¹⁸, Julio Pascual ^{19,20}, Trond G. Jenssen^{11,21}, Esteban Porrini²² and Manfred Hecking ^{16,23,24}

¹Department of Nephrology and Transplantation, University Hospitals Birmingham, Birmingham, United Kingdom

²Institute of Immunology and Immunotherapy, University of Birmingham, Birmingham, United Kingdom

³Division of Nephrology and Hypertension, Mayo Clinic, Scottsdale, AZ, United States of America

⁴Leiden Transplant Center, Leiden University Medical Center, Leiden, The Netherlands

⁵Department of Nephrology, Leiden University Medical Center, Leiden, The Netherlands

⁶Division of Nephrology, Department of Internal Medicine, Medical University of Graz, Graz Austria

Nephrol Dial Transplant, 2024, 39, 531–549

<https://doi.org/10.1093/ndt/gfad258>

Advance access publication date: 3 January 2024

SPECIAL REPORT

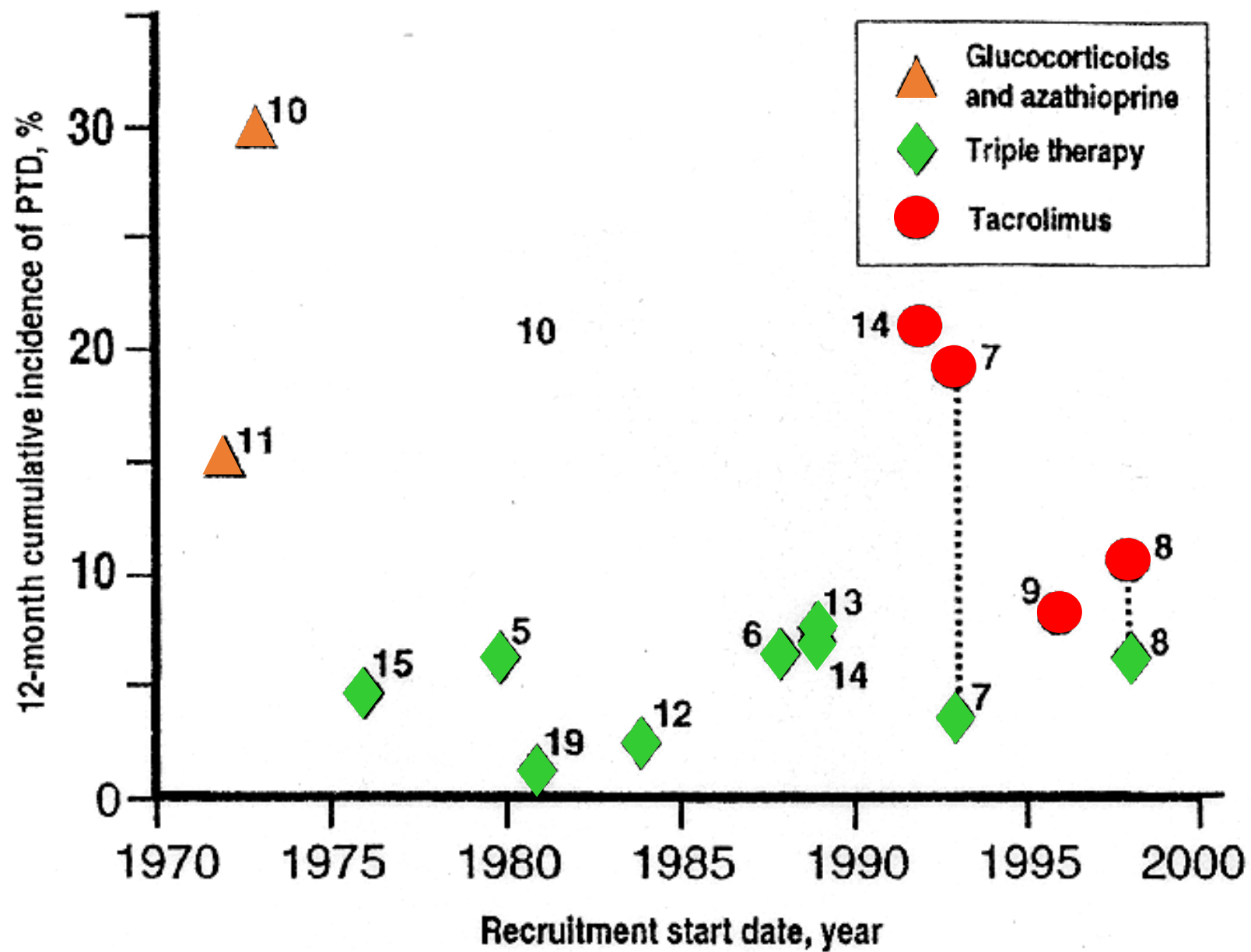
Downloaded from

te monitorowanie i rekomendacje oraz future directions autorzy przedstawiają rekomendacje dotyczące cukrzycy po transplantacyjnej. Proponują powrót do poprzedniej nazwy PTDM zamiast NODAT ponieważ większość biorców nie ma dokładnej diagnostyki zaburzeń gospodarki węglowodanowej przed KTx. Należy wykluczyć przemijającą potransplantacyjną hiperglikemię z rozpoznania PTDM (pierwsze 4-6 tygodni po KTx). Stres operacyjny, duże dawki GS (zależna od dawki insulinooporność i zwiększona glukoneogeneza w wątrobie), duże dawki inhibitorów kalcyneuryny (zmniejszona sekrecja insuliny-bezpośredni wpływ na komórki β) powodują we wczesnym okresie po operacji hiperglikemię (zwłaszcza wieczorną). Rozpoznawać PTDM należy u biorców ze stabilną czynnością nerki, podtrzymującą immunosupresję, bez infekcji, lub procesu odrzucania. W celu rozpoznania PTDM należy wykonać test OGT

(*Oral Glucose Tolerance Tests*), glikemia poposiłkowa i HbA1c są badaniami pomocniczymi. Wskazana jest identyfikacja pacjentów z czynnikami ryzyka PTDM. W doborze schematu leczenia immunosupresyjnego należy kierować się uzyskaniem jak najlepszego przeżycia pacjenta i przeszczepu, bez względu na ryzyko rozwoju PTDM czy już istnienie cukrzycy. Niestosowanie GS lub wczesne odstawianie nie dostarcza jednoznacznie korzystnych wyników.

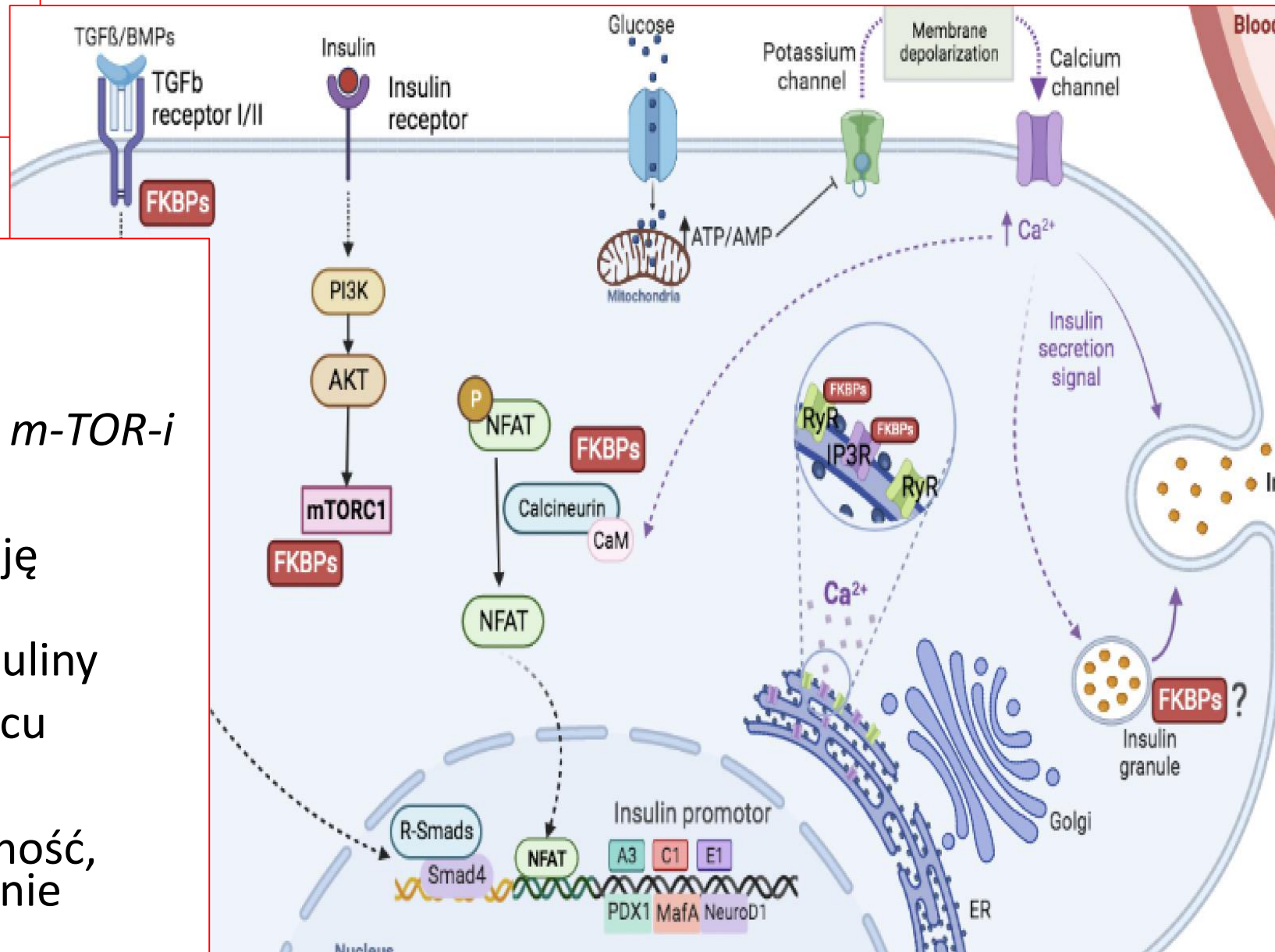
Tabela 2. Podobieństwa i różnice między cukrzycą typu 1, 2 i PTDM [4]

	Cukrzyca typu 1	Cukrzyca typu 2	Cukrzyca potransplantacyjna
Patofizjologia	Niedobór insuliny na skutek utraty komórek β trzustki (immunologiczna lub idiopatyczna)	Insulinooporność ze względnym zmniejszeniem wydzielania insuliny lub bez	Dysfunkcja komórek β trzustki współistniejąca z insulinoopornością
Pierwotny defekt patofizjologiczny	Niewydolność komórek β trzustki	Insulinooporność	Dysfunkcja komórek β trzustki
Zapotrzebowanie na egzogenną insulinę	Zasadnicze	Może być potrzebne	Bardzo prawdopodobne wcześniej, może być potrzebne później
Wiek wystąpienia	Poniżej 40. roku życia	Powyżej 40. roku życia	W każdym wieku; starszy zwiększa ryzyko
Wpływ stylu życia	Nie	Tak	Tak, ale liczne czynniki związane z transplantacją
Ryzyko kwasicy ketonowej	Powszechne	Bardzo małe	Małe
Autoprzeciwciała	Obecne	Brak	Brak



Wpływ leków IS na PTDM

- AZA i MMF nie mają potencjału diabetogennego
- Duże dawki GKS > *tac* > *CsA* > *m-TOR-i*
- CNi upośledzają syntezę i sekrecję insuliny
tacrolimus - częściej wymaga insuliny
gdy st. tac > 15 ng/ml w 1. miesiącu
- mTOR-i zwiększają insulinooporność,
głównie wątrobową i bezpośrednie
uszkodzenie kom. Beta



Działania niepożądane leków immunosupresyjnych

Działanie	Cyklo- sporyna	Takrolimus	Syrolimus	Everoli- mus	Myko- fenolan mofetylu	Mykofeno- lan sodu	AZA	GS
Nefrotoksyczność	+++	++	+/- nasila toks. CNI	+/- nasila toks. CNI	-	-	-	-
Mielotoksyczność								
Anemia	-	-	++	+	+	+	+	-
Leukopenia	-	-	+	+	+	+	+	-
Trombocytopenia	HUS	HUS	++	++	+	+	+	-
Ryzyko sercowo-naczyniowe								
Zaburzenia lipidowe	++	+	+++	+++	-	-	-	++
Nadciśnienie	+++	+	-	-	-	-	-	+
Zaburzenia metabolizmu glukozy								
Cukrzyca potransplantacyjna	++	+++	+	+	-	-	-	(++) nasila dz. CNI

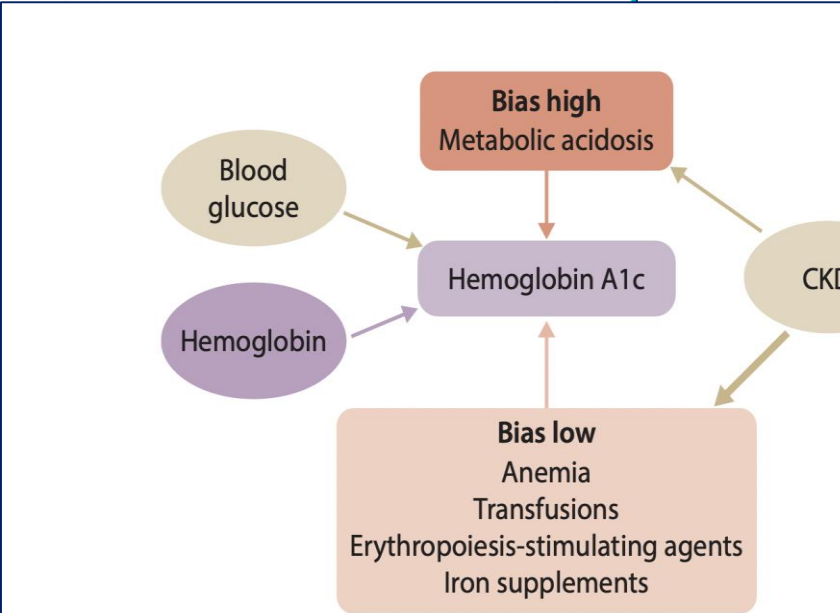
Wpływ leków IS na PTDM

- GS – zwiększają insulinooporność, pobudzają glukoneogenezę, nasilają syntezę glikogenu zwiększając i zmniejszają zużycie glukozy w tkankach
- Typowe dla cukrzycy postteroidowej – zwiększenie glikemii poposiłkowej (po 4-8h) po przyjęciu prednizonu, przy prawidłowych lub nieznacznie podwyższonych glikemiach na czczo
- Lepszy OGTT
- Efekt diabetogeny zależny od dawki i indywidualny
- Prednizon <5 mg nie wpływa na insulinooporność!
- Czy solupred jest lepszy niż prednizon?

Tabela 1. Kryteria diagnostyczne rozpoznania cukrzycy potransplantacyjnej

Glikemia na czczo $\geq 7,0$ mmol/l (126 mg/dl) w 2 pomiarach
Glikemia przygodna $\geq 11,1$ mmol/l (200 mg/dl) z objawami hiperglikemii
Glikemia $\geq 11,1$ mmol/l (200 mg/dl) w 120 minucie doustnego testu tolerancji glukozy
Stężenie hemoglobiny glikowanej (HbA _{1c}) we krwi $\geq 6,5\%$ (48 mmol/mol)*

* Nie należy stosować w pierwszym roku po transplantacji



Profilaktyka PTDM po tx

- po ktx: glikemia na czczo 1x/tyg. przez 4 tygodnie
następnie co 3 mce, potem co roku KDIGO 2009, 2022
 - OGTT w 7 dobie po tx i po każdym zwiększeniu GS, CNI, mTOR-I
badanie przesiewowe: glikemia na czczo
 - < 100 mg/dl → badanie co 3 lata
 - 100 – 125 mg/dl → badanie co 1 rok
 - modyfikacja diety i stylu życia, leczenie HCV przed ktx
 - indywidualizacja leczenia immunosupresyjnego
- wybór IS uwzględnia ryzyko AR a nie ryzyko cukrzycy
- minimalizacja dawek GS lub ich ew. odstawienie - ryzyko odrzucania!
protokoły z indukcją przeciwciałami
 - leki antyproliferacyjne: MMF, Aza
 - stopniowe zmniejszanie dawki takrolimusa
 - Wg KDIGO: wyjątkowo ew. późna konwersja Takro → CsA w razie trudności
 - z uzyskaniem optymalnej kontroli glikemii

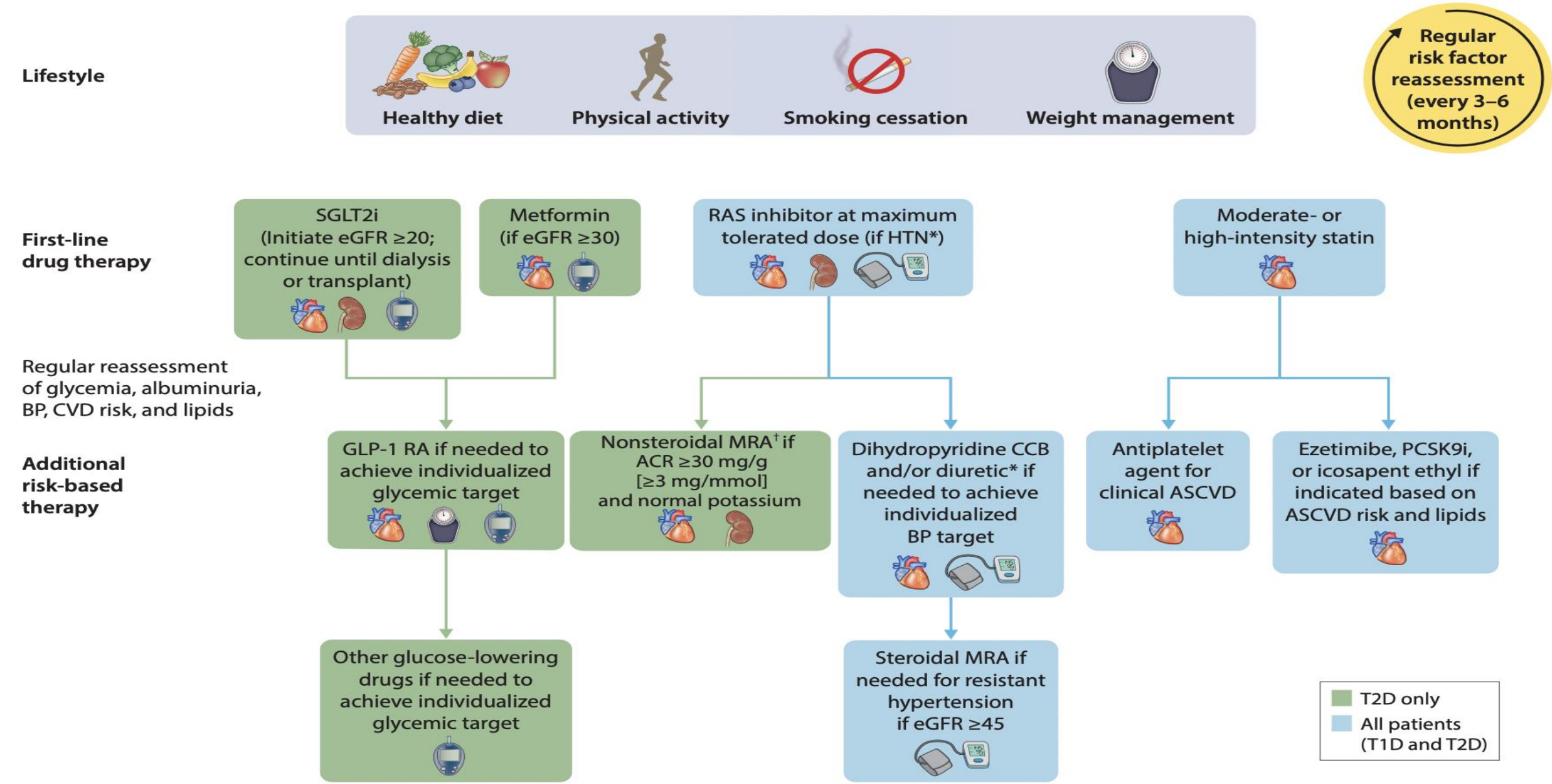


Figure 2 | Holistic approach for improving outcomes in patients with diabetes and chronic kidney disease. *Angiotensin-converting

PTDM postępowanie

- Niefarmakologiczne
dieta, modyfikacja stylu życia
Edukacja pacjenta
IS (protokoły bez GS? CsA
nie łączyć z P*Si*)

- Leczenie –
metformina!

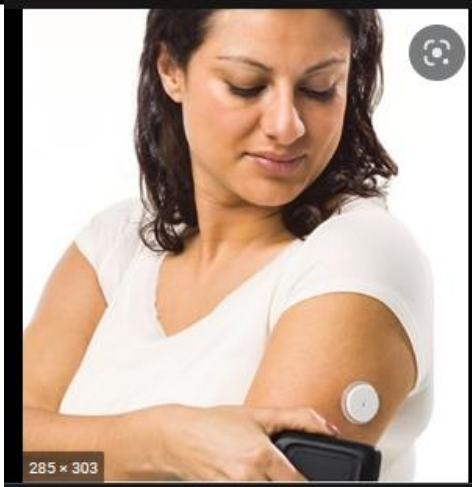
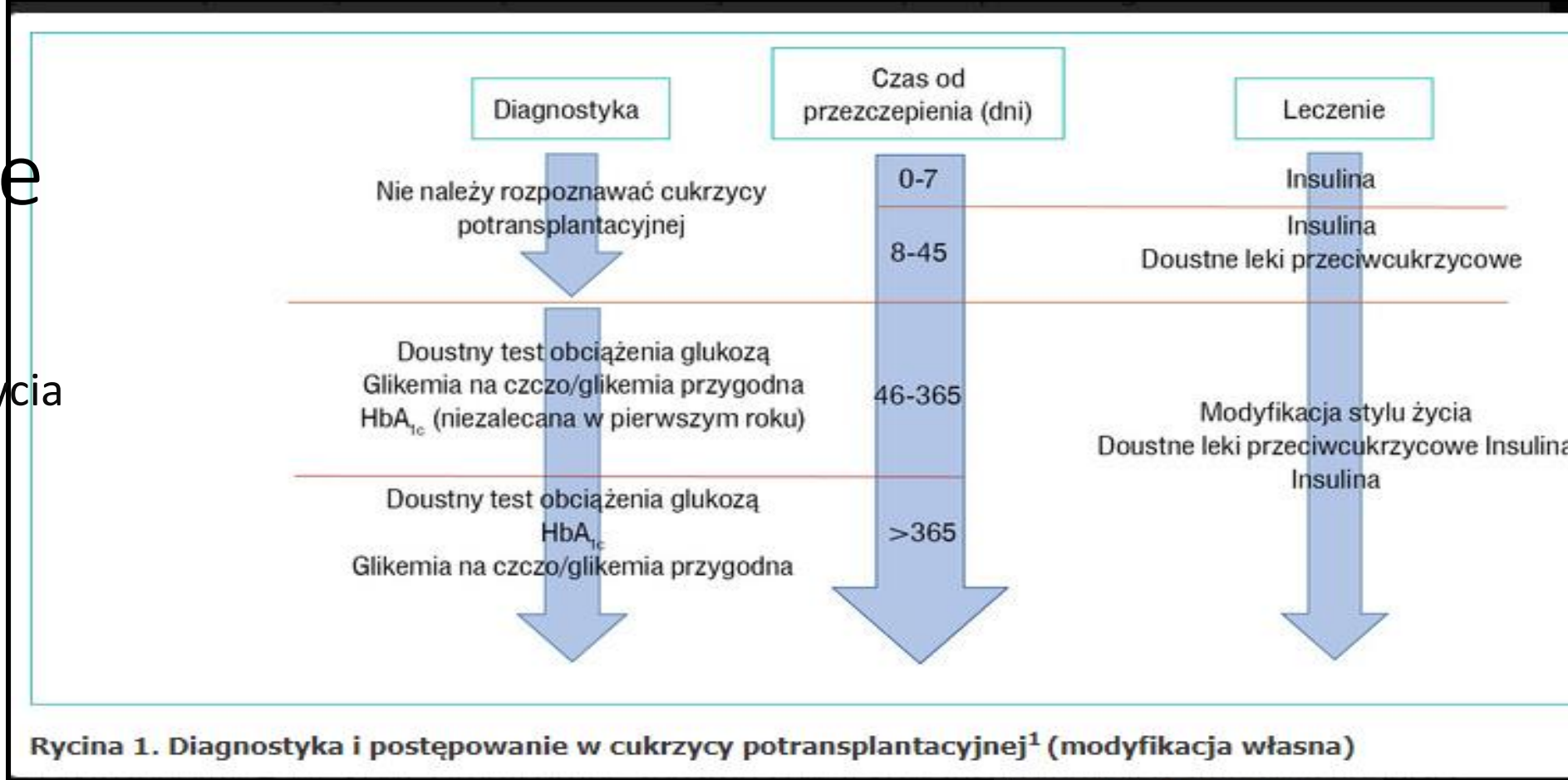
doustne leki hipoglikemizujące (DLHG) – monoterapia

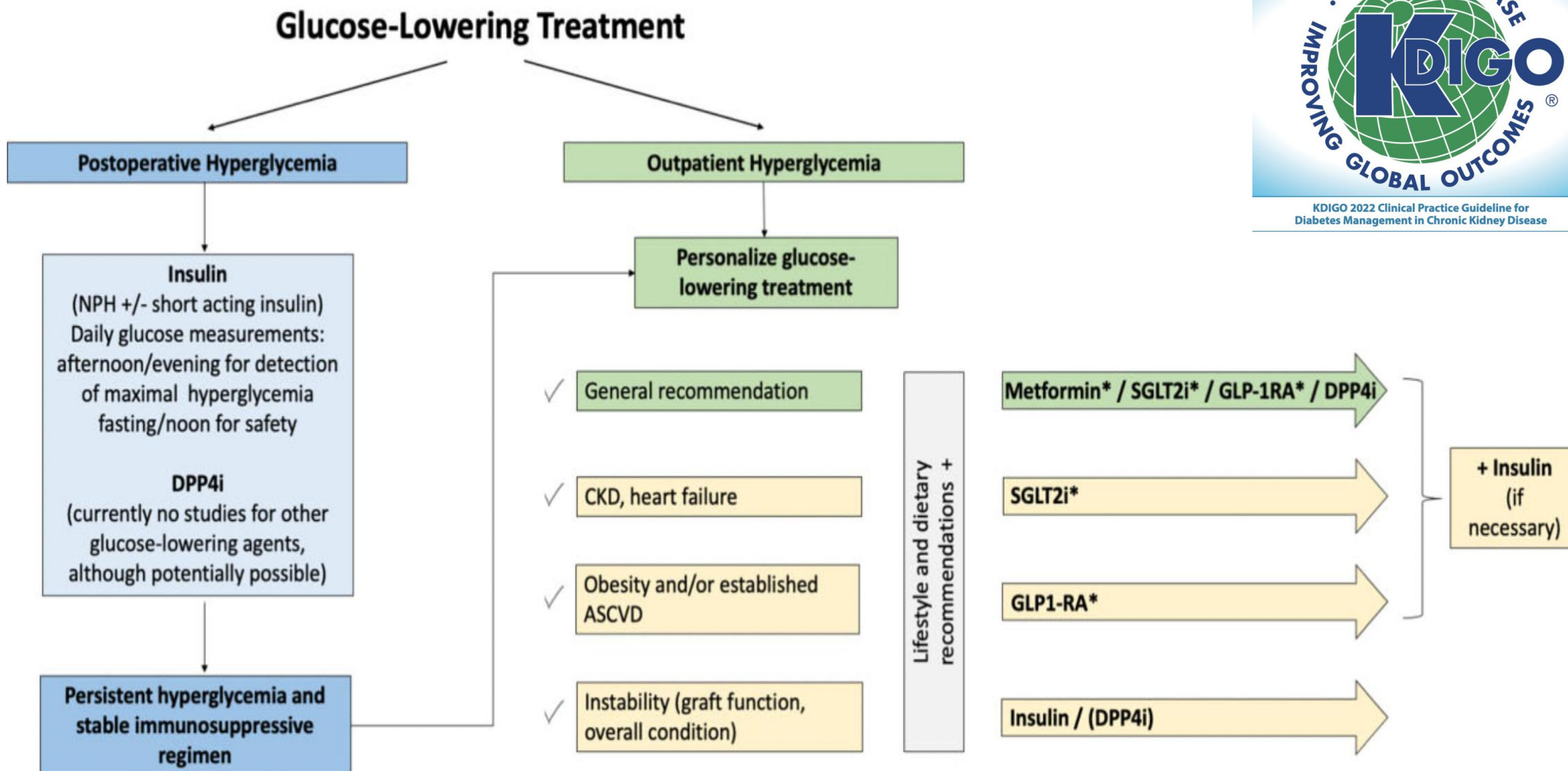
Jeśli duże ryzyko s-n – leczenie skojarzone, optymalnie SGLT2+GLP-1

skojarzone leczenie DLHG + insulina

insulina – monoterapia

ewentualne leczenie hipolipemizujące, hipotensyjne





*Standard 'sick day' rules apply: advise patients to temporarily stop therapy in acute intercurrent illness until medical consult

Figure 2: Glucose-lowering treatment in KTRs: suggested algorithm.

Zaburzenie czynności nerek

Wartość GFR należy oznaczyć przed rozpoczęciem leczenia produktem zawierającym metforminę, a następnie co najmniej raz na rok. U pacjentów ze zwiększonym ryzykiem dalszego pogorszenia czynności nerek oraz u pacjentów w podeszłym wieku czynność nerek należy oceniać częściej, np. co 3–6 miesięcy.

<i>GFR ml/min</i>	<i>Całkowita maksymalna dawka dobowa (w 2-3 dawkach podzielonych na dobę)</i>	<i>Dodatkowe okoliczności</i>
60–89	3000 mg	Można rozważyć zmniejszenie dawki w reakcji na pogarszającą się czynność nerek.
45–59	2000 mg	Przed rozważaniem rozpoczęcia leczenia metforminą, należy przeanalizować czynniki mogące zwiększyć ryzyko kwasicy mleczanowej (patrz punkt 4.4). Dawka początkowa nie jest większa niż połowa dawki maksymalnej.
30–44	1000 mg	
< 30	-	Metformina jest przeciwwskazana.

Zalecenia PTD 2022

- Metformina - leki pierwszego wyboru w cukrzycy typu 2, zwłaszcza u otyłych i dużym ryzykiem neo (raki gruczołowe), korzystnie z poch. sulfonilomocznika
- **Preferencja inhibitorów SGLT2 (flozyny) oraz agonistów receptora GLP1 (inkretynowe) u pacjentów z chorobą sercowo-naczyniową i/lub PCHN**
- **PTD 2022 metformina+ SGLT2 lub metformina+GLP-1 u chorych b. wysokiego ryzyka s-n, CHNS, NS, PCHN**
- **Najlepiej SGLT2+GLP-1**
- Przy wyborze drugiego leku należy wziąć pod uwagę także współistnienie otyłości, ryzyka hipoglikemii i możliwości finansowe pacjenta
- Nie budzi najmniejszych wątpliwości stosowanie insuliny bazowej i dwóch leków doustnych (lub agonisty receptora GLP-1).
- Zwiększono możliwości kombinacji terapii insuliną z lekami doustnymi i/lub agonistą GLP-1.

- **Flozyny** (inhibitory kotransportera sodowo-glukozowego typu 2 w cewce bliższej I rzędu, SGLT2), jedyne leki działające w mechanizmie niezależnym od insuliny!

zwiększają glukozurię, nie rozpoczynamy leczenia jeśli GFR <20-25 ml/min

Efektem jest obniżenie glikemii, masy ciała oraz ciśnienia tętniczego, nie powodują hipoglikemii

Flozyny obniżają próg nerkowy dla glukozy do 40 mg/dl

Uwaga na ZUM!

- **Leki inkretynowe** (zwiększają poposiłkowe wydzielanie insuliny, zmniejszają łaknienie, wydłużają czas opróżniania żołądka, uczucie sytości, hamują uwalnianie glukagonu, nie zwiększają ryzyka hipoglikemii w monoterapii (bo glukagon), zwłaszcza w miażdżycy!
 - analogi GLP-1 (*glucagon like peptide1*) – przyjmowane w formie podskórnych iniekcji (preparaty Byetta i Victoza), dulaglutyd (Trulicity) do GFR 15ml/min
 - inhibitory DPP-4 (*enzym dipeptydylopeptydaza typu 4*), gliptyny, doustne, słabsze niż agoniści GLP1, nie redukują masy ciała, można w PCHN (preparaty [Januvia](#), Onglyza, [Galvus](#), Trajenta (linagliptyna – bez konieczności redukcji dawki w PCHN)

TABELA 7. Zalecane wartości docelowe dla czynników ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych u pacjentów dorosłych po przeszczepieniu nerki

Czynniki ryzyka	Zalecane wartości docelowe
cukrzyca potransplantacyjna (NODAT)	HbA _{1c} 7–7,5% (unikać wartości HbA _{1c} ≤ 6,0% z uwagi na duże ryzyko objawowej hipoglikemii)
nadciśnienie tętnicze	RR < 130/80 mm Hg
zaburzenia gospodarki lipidowej	Cholesterol: – LDL ≤ 100 mg/dl (≤ 2,59 mmol/l) – nie-HDL ≤ 130 mg/dl (≤ 3,36 mmol/l)
otyłość	W trakcie każdej wizyty należy dokonać: – pomiaru masy ciała i wzrostu pacjenta – kalkulacji BMI – pomiaru obwodu talii, gdy masa ciała i sylwetka wskazują na otyłość, natomiast BMI jest < 35 kg/m ² oraz – wydać zalecenia dotyczące zmniejszenia masy ciała dla wszystkich pacjentów z otyłością

BMI – wskaźnik masy ciała (body mass index)

Monitorowanie leczenia PTDM

- glikemia
- lipidy w surowicy, docelowe:
 - LDL-chol < 100 mg/dl (umiarkowane ryzyko), < 70 mg/dl (wysokie ryzyko; GFR 30-59), < 55 mg/dl (b. wysoki; GFR < 30)
 - HDL-chol > 40 mg/dl
 - TG < 150 mg/dl
- HbA1c co 3 mies., jeśli > 7 – 7,5% → zmiana leczenia hipoglikemizującego
- ciśnienie tętnicze: docelowe < 130/80-85 mmHg
- powikłania cukrzycy
w tym retinopatii (co 12 mcy)
polineuropatii

Anna Cichocka, Małgorzata Lelonek, Niewydolność serca po przeszczepie nerek

Tabela 2. Leki immunosupresyjne oraz ich wpływ na ryzyko sercowo-naczyniowe [52]

Efekt	Prednizon	Cyklosporyna	Takrolimus	Sirolimus	Azatiopryna, mykofenolan mofetylu
Hiperlipidemia	++	++	<->	+++	<->
Nadciśnienie tętnicze	++	++	+	<->	<->
Cukrzyca	+	+	++	<->	<->

+++ bardzo mocno nasila; ++ bardzo nasila; + nasila; <-> wpływa nieznacznie

Hiperhomocysteinemia

- Definicja: Hcy > 10 $\mu\text{mol/l}$
- ↓ wit. B6, B12, kwas foliowy → ↑ Hcy
- ↑ kreatynina → ↑ Hcy
- CsA, Takrolimus → ↑ Hcy
- ↑ Hcy → ↑ ryzyka sercowo-naczyniowego w ogólnej populacji i u
biorców nerki
- suplementacja wit. B6, B12, kwasu foliowego → Hcy → wpływ na
ryzyko sercowo-naczyniowe?

Duclos, J. Am. Soc.

Nephrol.

Fernandez Miranda, Clin. Transplant.

Hiperurykemia

- St. kw.moczowego >6 mg/dl (K)
>7 mg/dl (M)
- Patogeneza:
 - nefrotoksyczność CNI
 - diuretyki
 - niewydolność nerki przeszczepionej
- Częstość występowania:
 - hiperurikemia - 30-84% leczonych CsA
 - dna - 4-10%
- Leczenie napadu dny: kolchicina, ↑dawki GS, bez NLPZ i COX2-I
- Zapobieganie: allopurinol ale:
 - Aza + allopurinol → nasilenie mielosupresyjności Aza, nie łączyć
 - MMF + allopurinol → bez interakcji
- ⇒ gdy konieczne podanie allopurinolu → konwersja z Aza na MMF
(dawniej redukcja dawki Aza do 1/3 i kontrola morfologii)
- Febuksostat ?– brak badań po tx



Powikłania hematologiczne

- Potransplantacyjna choroba limfoproliferacyjna (PTLD)
- Cytopenie – niedokrwistość, leukopenia, małopłytkowość
- Nadkrwistość
- Mikroangiopatia zakrzepowa i aHUS
- Choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi (GVHD)
- Limfohistiocytoza hemofagocytowa

Niedokrwistość

- Pacjenci po przeszczepieniu nerki traktowani są jako grupa chorych z PChN
- Stanowisko EBRP (*European Renal Best Practice*) u chorych z PChN niedokrwistość rozpoznajemy: u mężczyzn $Hb < 13,5$ g/dl ($< 13,2$ dla mężczyzn > 70 rż), u kobiet < 12 g/dl
- Niedokrwistość potransplantacyjna występuje u 30-50% biorców po upływie 3 m-cy po KTx
- Jest wtórna do czynności przeszczepu nerkowego i stosowanych leków IS
- Późna – rozwija się wraz z pogorszeniem czynności nerki

TABELA 5. Przyczyny niedokrwistości u

Zmniejszona erytropoeza

- Aplazja szpiku polekowa
- leki immunosupresyjne (ATG, azatiopry
- blokery układu renina-angiotensyna-
- leki przeciwdrobnoustrojowe (gancyklo
- niedobór erytropoetyny (upośledzenie
- Oporność na erytropoetynę (niedobór z
- zakażenia: parwovirus B19, CMV, EBV, HIV, r
- kostnego w przebiegu przeszczepowi

Przyspieszone niszczenie erytrocytów

- Hemoliza uwarunkowana immunologicznie
- zespół limfocytów pasażerowych
- leki immunosupresyjne (ATG, immunogl
- poprzyszczepowa choroba limfoprolifera
- Niedokrwistość hemolityczna mikroang
- Hemoliza nieuwarunkowana immunologicznie
- niedobór dehydrogenazy glukozy-6-fosf
- dapsony
- trimetoprim-sulfametoksazol
- Hemoglobinopatie
- Niedokrwistość spowodowana utratą kr
- utrata krwi w trakcie zabiegu chirurgiczn
- krwawienia z przewodu pokarmowego
- częste pobieranie krwi do badań

Tabela 1. Przyczyny niedokrwistości potransplantacyjnej

Starszy wiek

Płeć żeńska

Utrata krwi

Hemoliza

Nowotwory

Zapalenie i stres oksydacyjny

Infekcje wirusowe:

- Parvovirus B19
- CMV
- HHV 6

Upośledzona czynność nerki przeszczepionej (↓ GFR):

- ostra
- przewlekła

Niedobór żelaza:

- całkowity
- czynnościowy (zapalenie, mocznica)

Niedobór witaminy B12, kwasu foliowego

Leki immunosupresyjne

Inhibitory ACE/ARBs

Inne leki (gancyklowir, trimetoprim/sulfametoksazol)

Niedokrwistość po ktx

- AZA i MMF – mielosupresja
- mTOR-i niedokrwistość mikrocytarna
wpływ na gosp. Fe i hamowanie proliferacji prekursorów linii erytrocytarnej w szpiku
- CNI – rzadko niedokrwistość, niedokrwienie komórek okołocewkowych syntezujących EPO w mechanizmie skurczu naczyń lub TMA
- Zespół pasażerskich limfocytów – niedokrwistość immunologiczna, produkcja p/ciał przeciw RBC przez limfocyty B lub plazmocyty dawcy przeniesione z przeszczepem, przy niezgodnych grupach krwi, najczęściej hemoliza jest łagodna

Tabela 2. Leki immunosupresyjne powodujące niedokrwistość

Leki immunosupresyjne	Mechanizm działania
Leki antyproliferacyjne: — mykofenolan mofetylu (CellCept) — mykofenolan sodu (Myfortic)	Bezpośredni wpływ na proliferację komórek krwiotwórczych
Azatiopryna — niedokrwistość makrocytarna	
Inhibitory mTOR — niedokrwistość mikrocytarna: — sirolimus — ewerolimus	Mechanizm niejasny

1. Cel leczenia: stężenie Hb w przedziale 10–11,5 g/dl (hematokryt [Ht] 30–36%). Nie przekraczaj stężeń Hb >13 g/dl ze względu na wzrost ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych.

2. Leki: preparaty żelaza i leki pobudzające erytropoezę. W przypadku objawowej niedokrwistości odpornej na leczenie stosuje się przetoczenia koncentratu krwinek czerwonych.

3. Preparaty żelaza: najpierw uzupełnij niedobór żelaza, jeżeli stężenie ferrytyny w surowicy wynosi $\leq 500 \mu\text{g/l}$ i TSAT $\leq 30\%$. Doustne podawanie żelaza – zwykle 200 mg żelaza elementarnego na dobę w postaci **siarczanu żelaza** może nie wystarczyć z powodu upośledzonego wchłaniania jelitowego i często wiąże się z objawami niepożądanymi ze strony przewodu pokarmowego. W przypadku nieskutecznego leczenia doustnego (nieuzyskania celu leczenia w ciągu 4–6 tyg.) lub utrzymujących się objawów niepożądanych należy podawać żelazo *i.v.* Wskaźniki niedoboru żelaza i preparaty → **rozdz. 15.1.2**. Po wyrównaniu niedoboru żelaza stosuj leczenie podtrzymujące, aby utrzymać stężenie ferrytyny w przedziale 100–800 ng/ml i TSAT 20–50%. U chorych dializowanych najlepiej podawać żelazo *i.v.* W ciągu pierwszych 6 mies. stosowania **ESA** przeciętna dawka żelaza *i.v.* wynosi 25–150 mg/tydz.; następnie dobiera się ją na podstawie oznaczanych co 1–3 mies. wskaźników gospodarki żelazowej.

4. Leki pobudzające erytropoezę (ESA):

1) ludzka rekombinowana **erytropoetyna α** (epoetyna α [**Binocrit**]) i **erytropoetyna β** (epoetyna β [**NeoRecormon**]) – początkowo zwykle 50 j./kg *i.v.* (erytropoetynę β można s.c.) 1–3 × w tyg.

2) **darbepoetyna α** (**Aranesp**) – początkowo 0,45 $\mu\text{g/kg}$ *i.v.* lub s.c. 1 × w tyg.

3) **glikol metoksypolietylenowy epoetyny β** (**Mircera**): początkowo 0,6 $\mu\text{g/kg}$ co 2 tyg. lub 1,2 $\mu\text{g/kg}$ 1 ×/mies. **ESA** stosuje się u osób ze stężeniem Hb <10 g/dl, po wykluczeniu innych niż **PChN** przyczyn niedokrwistości oraz po wstępnym uzupełnieniu istniejącego niedoboru żelaza lub wraz z uzupełnianiem tego niedoboru (→wyżej). U chorych nieleczonych dializami oraz dializowanych otrzewnowo preferuje się podawanie leku s.c., a u hemodializowanych – *i.v.* Dawkę modyfikuje się tak, aby uzyskać przyrost stężeń Hb o 1–2 g/dl na miesiąc, a po uzyskaniu docelowego stężenia Hb – tak, aby utrzymywało się w przedziale docelowym. **Działania niepożądane ESA:** nadciśnienie tętnicze (u 20–30% leczonych), nadkrzepliwość z zakrzepicą dostępu naczyniowego (u 5–10%), drgawki (rzadko, najczęściej towarzyszące encefalopatii nadciśnieniowej),

erytropoetynie (rozwijają się sporadycznie po podawaniu s.c.). **Przeciwwskazania do stosowania ESA:** ciężkie nadciśnienie tętnicze odporne na leczenie, wybiórcza aplazja czerwonych krwinek, nadwrażliwość na lek, niedawno przebyty udar mózgu, czynna choroba nowotworowa potencjalnie uleczalna.

5. Leki stymulujące produkcję erytropoetyny endogennej: **roksadustat** (**Evrenzo**) 70 mg (100 mg u osób o mc. >100 kg) p.o. 3 ×/tydz. u osób nieleczonych dotychczas lekiem stymulującym erytropoezę. Wskazania do stosowania jak w przypadku ESA →wyżej.

Niedokrwistość w przewlekłej chorobie nerek

Autorzy: Michał Myśliwiec, Robert Drabczyk

Data aktualizacji: 10 sierpnia 2023

Data weryfikacji: 10 sierpnia 2023

▶ DEFINICJA I ETIOLOGIA

początek strony ↗

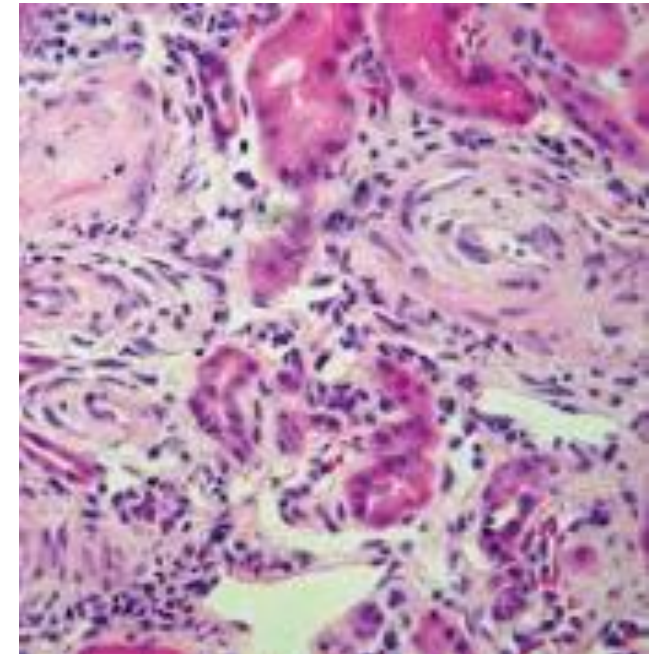
U chorych na przewlekłą chorobę nerek (PChN), w zależności od przyczyny i stopnia upośledzenia czynności nerek, typowo występuje niedokrwistość normocytowa normobarwliwa. Rozpoznaje się ją, gdy stężenie hemoglobiny (Hb) wynosi <12 g/dl u kobiet i <13 g/dl u mężczyzn.

Przyczyny niedokrwistości w PChN:

- 1) główna – względny niedobór erytropoetyny (niedostateczna synteza w stosunku do stopnia niedokrwistości, względna oporność szpiku na erytropoetynę spowodowana przewlekłym stanem zapalnym)
- 2) inne – niedobór żelaza (czynnościowy lub bezwzględny), utrata krwi (utajona lub jawna), hamowanie czynności szpiku przez toksyny mocznicowe lub czynniki zapalne, skrócony okres przeżycia erytrocytów, niedobór kwasu foliowego i witaminy B₁₂, zakażenia wirusowe (parwowirus B19, CMV, HHV-6), wtórna nadczynność przytarczyc, leki stosowane w chorobach współistniejących (m.in. immunosupresyjne, przeciwnowotworowe, gancyklowir, kotrimoksazol, lamiwudyna, interferony, rybawiryna).

Mikroangiopatia zakrzepowa (thrombotic microangiopathy, TMA)

- Rozpoznanie hist-pat, uszkodzenie śródbłónka
zakrzepy w mikrokrażeniu
- Klinicznie m.in. HUS
- Nawrót po tx lub rozwój *de novo* (90%)
- CNI, ABMR, nawrót, zakażenia (CMV), z. antyfosfolipidowy
- Leczenie – usunięcie czynnika wywołującego
ekulizumab (w TMA zależnej od dopełniacza)
- IS podtrzymująca: mała dawka takrolimusa +Gs+MMF
optymalnie belatacept (niedostępny w PL)

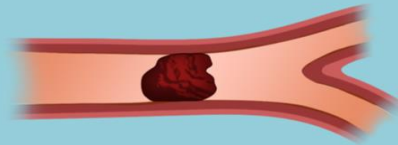


Definition & Characteristics

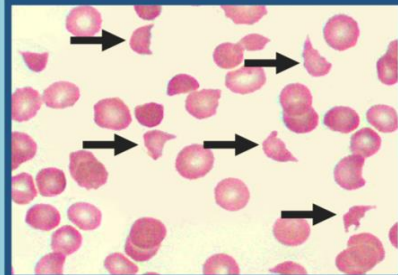
Thrombotic Microangiopathy (TMA)

is an overarching term that encompasses a highly diverse group of disorders with unique pathophysiologies.

- Describes occlusive microvascular or macrovascular disease, often with intraluminal thrombus formation [1,2], characterized by:



Microangiopathic Hemolytic Anemia (MAHA)



Classically characterized by many of the following:

- ↑ Lactate dehydrogenase
- ↑ Indirect bilirubin
- Negative direct antiglobulin test
- ↓ Haptoglobin
- ↑ Reticulocytes

- **Microangiopathy:** fragmented red blood cells seen on peripheral smear (schistocytes)

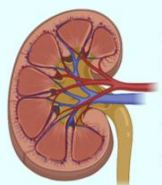
and

Non-Immune Thrombocytopenia

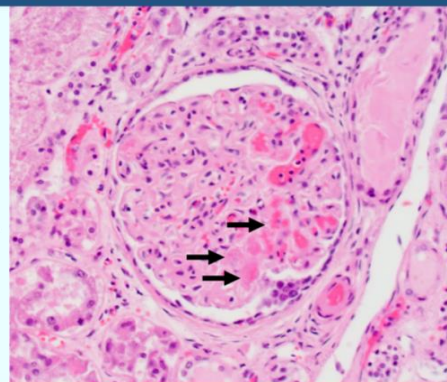
and/or

End-Organ Ischemia

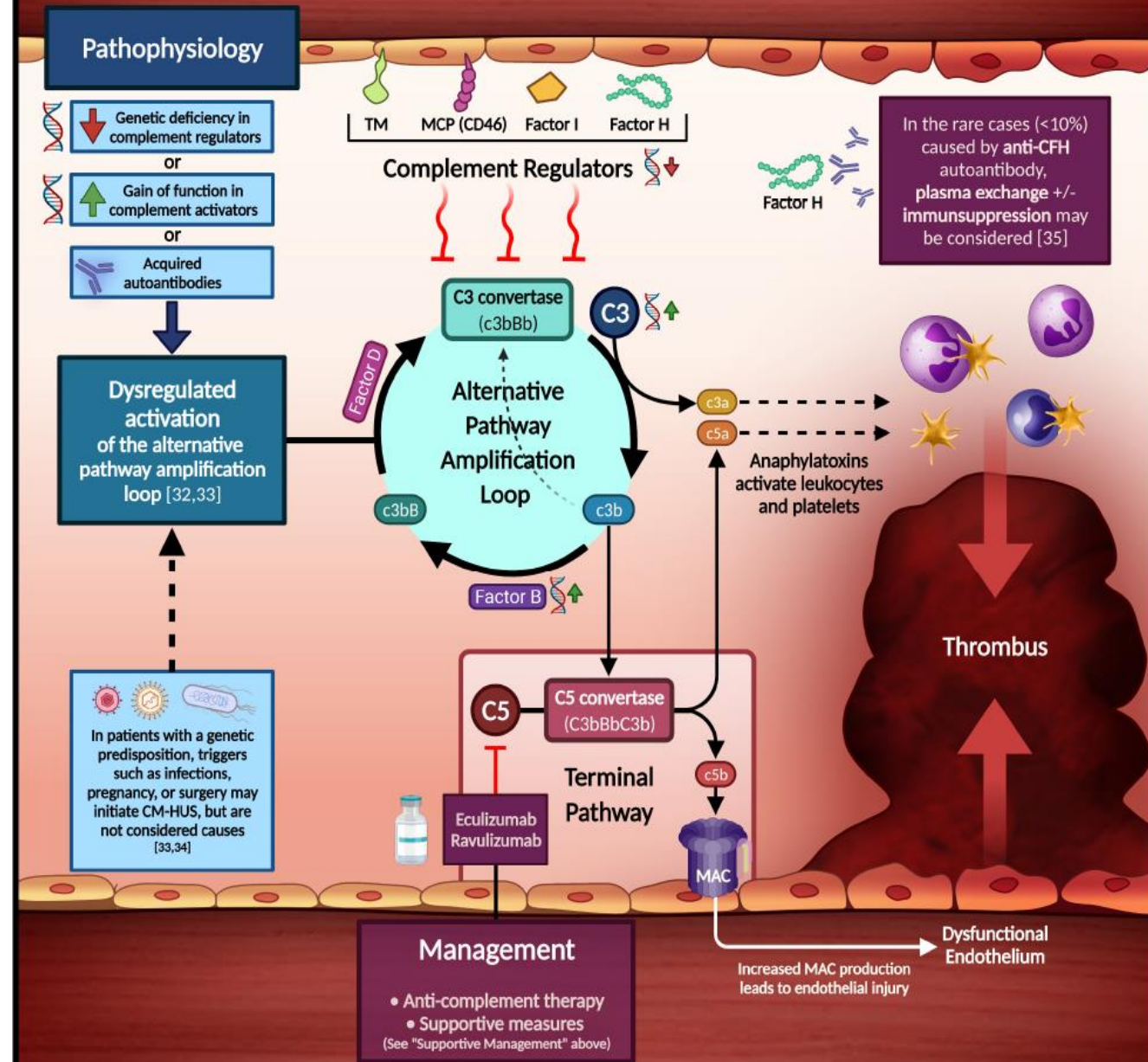
- Varying degrees of organ ischemia/infarction (e.g. brain, heart, kidneys), often associated with high morbidity or mortality



- Focal TMA refers to microvascular thrombosis seen histologically, without peripheral MAHA or thrombocytopenia



Complement-Mediated Hemolytic Uremic Syndrome



Histological signs

- Fibrin thrombi in arterioles and glomerular capillary loops
- Fragmentation of red blood cells
- Severe mucoid or concentric thickening of small arteries
- Amorphous material and endothelial swelling that fills the glomerular capillaries

PT-TMA

Biochemical parameters

- Thrombocytopenia
- ↓ Haematocrit and haemoglobin levels
- ↓ Haptoglobin levels
- ↑ LDH levels
- Schistocytes in the peripheral blood

FIGURE 1. Histological signs and biochemical parameters that characterize posttransplant thrombotic microangiopathy (PT-TMA).

TMA po przeszczepieniu nerki

- *De novo* (90%)
 - aHUS *de novo* – niedobór CFH, CFI, CFB, MCP, C3...
 - ABMR
 - CNI, m-TOR-I
 - CMV, BKV, parvoB19, HCV
 - leki: INF, rybawiryna, anty-VEGF
 - zmiana fenotypu GC3 na ahus po ktx
 - ciąża, kzn w nerce tx, nowotwory
- Nawrót (10%)
 - -aHUS
 - Nawrót związany z anty-CFH
 - ch. A-I: SLE, APS...

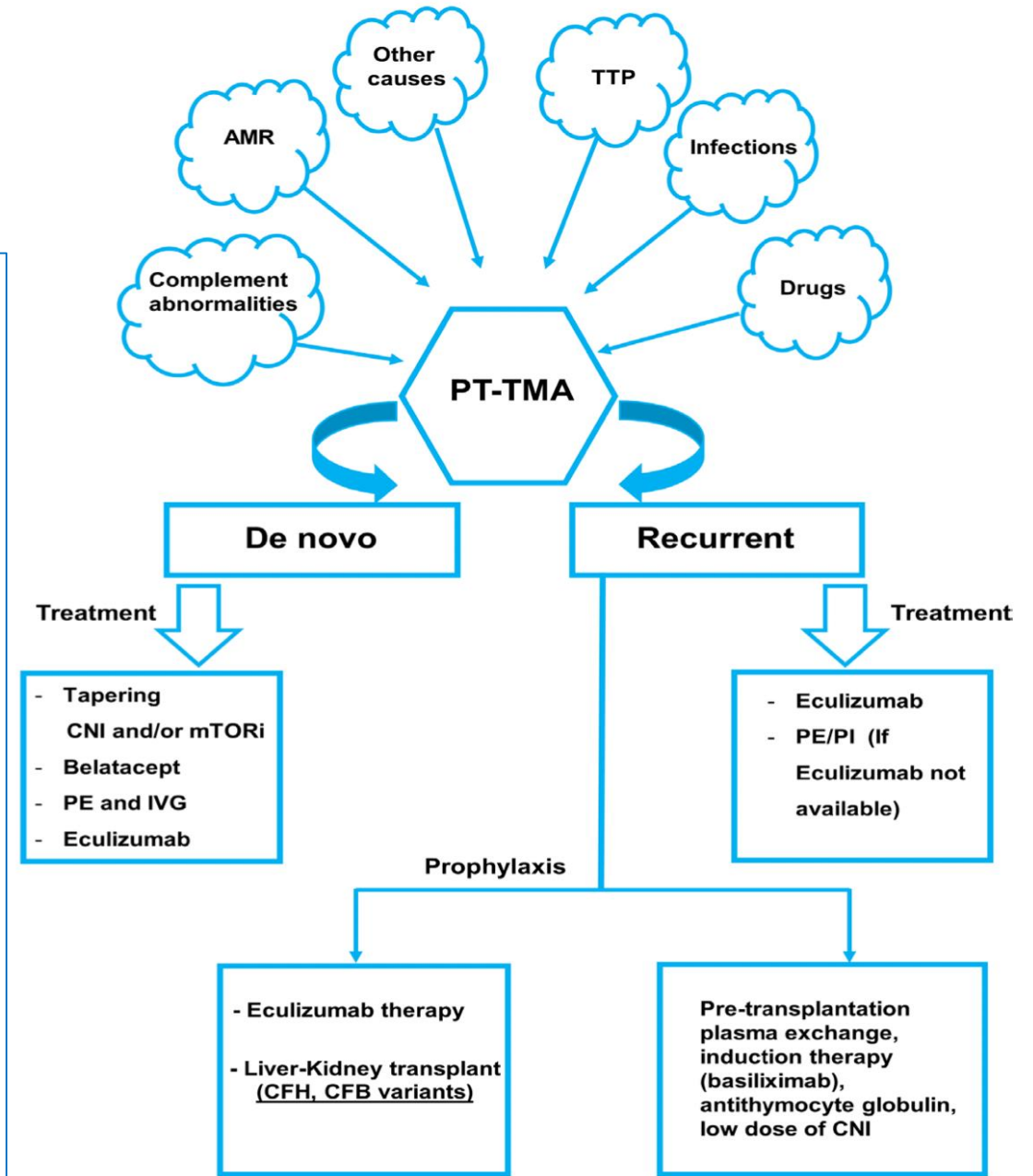


FIGURE 2. An overarching figure illustrating the causes, the classification, and the different managements of posttransplant thrombotic microangiopathy (PT-TMA). AMR, antibody-mediated rejection; CFB, complement factor B; CFH, complement factor H; CNI, calcineurin inhibitor; mTORi, mammalian target of rapamycin inhibitors; PE, plasma exchange; PI, plasma infusion.

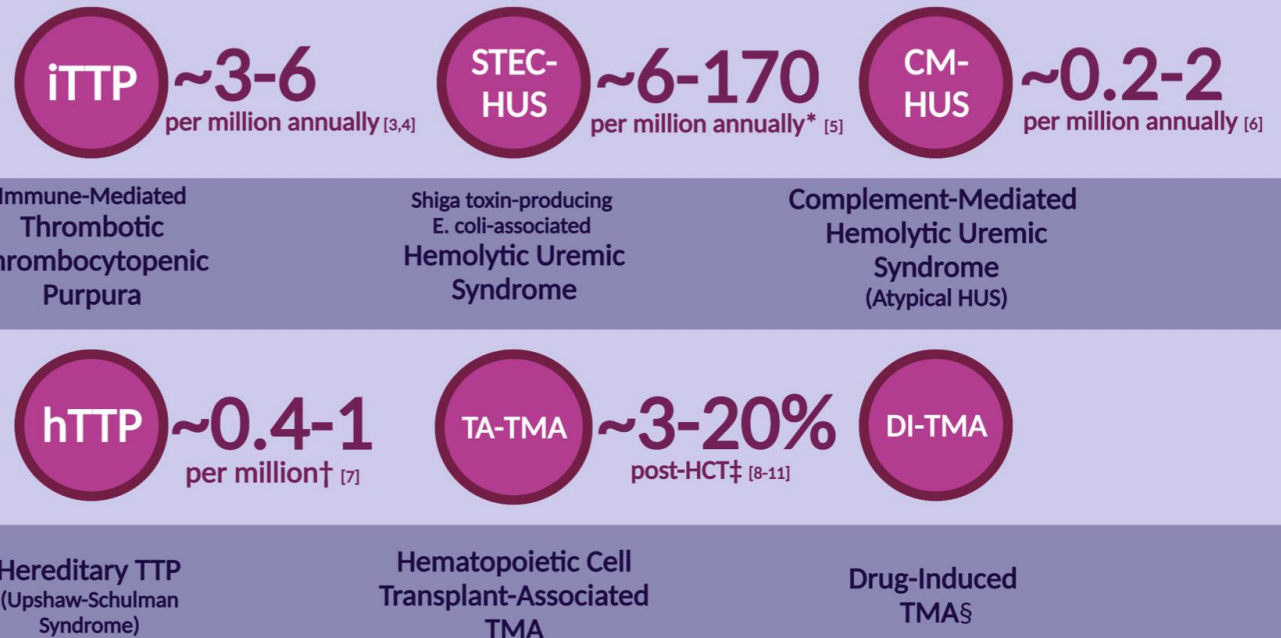
Czynniki wyzwalające TMA po ktx

- Skutki śmierci mózgu, aktywacja dopełniacza
- Uszkodzenie niedokrwienno-reperfuzyjne
- Długi czas niedokrwienia/DGF
- CNI
- AR
- Infekcje
- ...

TMA Epidemiology

- TMA classification and nomenclature is challenging, as it lacks consensus and is constantly evolving.

In this review, we highlight various TMAs based on their unique pathophysiologic mechanisms, and focus on the following TMA syndromes:



* varies by age and geographic location

Tabela I
Epidemiologia i patogeneza TMAs [27].
Epidemiology and pathogenesis of TMAs.

TMA	Epidemiologia	Patogeneza
Związane z dopełniaczem <i>Complement mediated aHUS</i>	0,42/mln/rok (UK) Wrodzony: niekompletna penetracja mutacji, może pojawić się w każdym wieku, potrzebny dodatkowy czynnik spustowy Nabyty: anty-FH Ab aHUS - częstszy u dzieci	Zaburzenia układu dopełniacza: Wrodzone: heterozygotyczna mutacja w CFH, CFI, CD46, C3 i CFB Nabyte: anty-FH Ab
TTP związany z niedoborem		Niedobór ADAMTS13

		Z powstawaniem autoprzeciwciał
De novo TMA po transplantacji narządu unaczynionego	Po transplantacji nerki: 0,8% (dane USRDS); wątroby 4%, płuc 2,3%	Patogeneza wieloczynnikowa: uszkodzenie reperfuzyjne, odrzucanie zależne od przeciwciał, infekcja CMV, CNIs Mutacje genów układu dopełniacza zidentyfikowano w 29% przypadków
TMA po transplantacji szpiku	Wielonarządowe TMA komplikuje 10-40% transplantacji szpiku; śmiertelność 21-75%	Patogeneza wieloczynnikowa: CNIs, GVHD, HLA mismatch, chemioterapia, napromienianie, infekcje, w rzadkich przypadkach zidentyfikowano mutacje genów dopełniacza i przeciwciała przeciw CFH

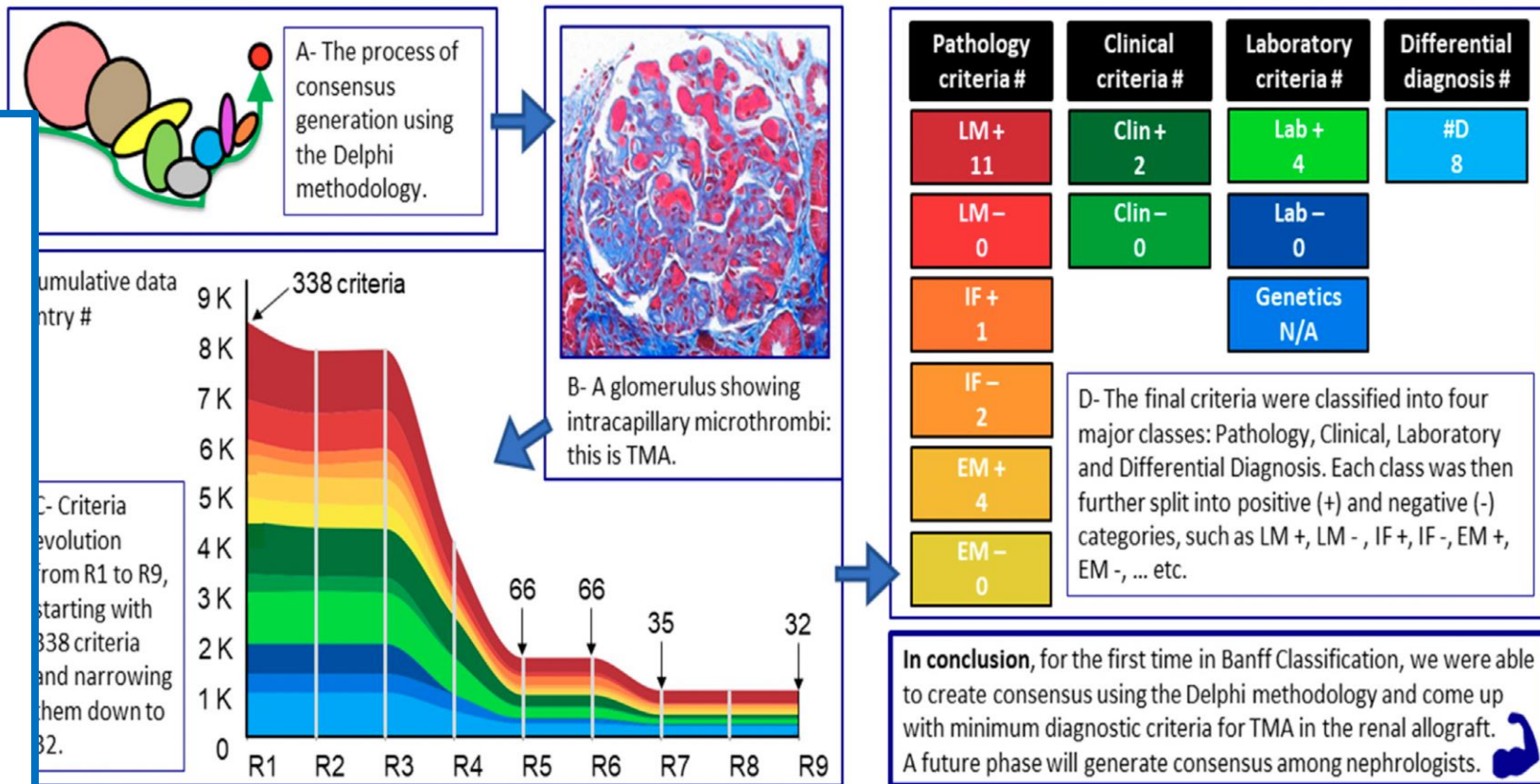
Związana z ciążą TMA <i>Pregnancy associated</i>	<i>Complement mediated aHUS</i> : ciąża uaktywnia defekt układu dopełniacza u około 20% kobiet z aHUS TTP: u 10-36% kobiet z TTP ciąża ujawnia predyspozycję, zwykle w 2 i 3 trymestrze HELLP występuje w 0,5-0,9% wszystkich ciąż, komplikuje 5-10% przypadków ciężkiego stanu	Mutacje w genach dopełniacza występują u ok. 86% chorych vWf wzrasta w normalnej ciąży i konsumuje ADAMTS13 u kobiet z predyspozycją genetyczną, jego aktywność może spaść wystarczająco nisko aby spowodować TTP Patomechanizm nieznany, uszkodzenie śródbłoków przez substancje wydzielane przez trofoblast, Obserwowana jest aktywacja dopełniacza w stanie przedrzucawkowym, na on udział w patogenezie tych schorzeń
TMA spowodowane <i>Drug-mediated TMA</i>		ciężka indukowana stosowanym lekiem (chlorochinina) różnorodne w zależności od leku i dawki nabyty niedobór ADAMTS 13 związany z autoantyciałami i autoprzeciwciałami
De novo TMA po transplantacji narządu unaczynionego	Po transplantacji nerki: 0,8% (dane USRDS); wątroby 4%, płuc 2,3%	uszkodzenie reperfuzyjne, odrzucanie zależne od przeciwciał, infekcja CMV, CNIs Mutacje genów układu dopełniacza zidentyfikowano w 29% przypadków
TMA po transplantacji szpiku	Wielonarządowe TMA komplikuje 10-40% transplantacji szpiku; śmiertelność 21-75%	Patogeneza wieloczynnikowa: CNIs, GVHD, HLA mismatch, chemioterapia, napromienianie, infekcje, w rzadkich przypadkach zidentyfikowano mutacje genów dopełniacza i przeciwciała przeciw CFH
TMA związane z ciężkim nadciśnieniem tętniczym <i>Hypertension associated TMA</i>	Zapadalność raportowana różnorodnie, nawet 27-44% przypadków ciężkiego nadciśnienia	Patomechanizm uszkodzenia śródbłoków nieznany, zazwyczaj w TMA związanych z nadciśnieniem funkcja nerek i anemia hemolityczna ustępują w wyniku leczenia nadciśnienia Doniesienia o mutacjach w genach układu dopełniacza u chorych z pierwotnie rozpoznany TMA związanym z nadciśnieniem i progresją do ESRD
TMA związane z nowotworami <i>Malignancy associated TMA</i>	Zapadalność nieznana, rokowanie bardzo złe	Patogeneza wieloczynnikowa, trudno zróżnicować czy przyczyną jest chemioterapia czy nowotwór. W rozsiały nowotworach może dojść do uszkodzania RBCs w czasie kontaktu z mikrokrażeniem w tkankach guza

Częstość występowania TMA po ktx 3-14%

Jak rozpoznać TMA po ktx?

- **renal-limited TMA** >50% przypadków – BIOPSJA!
-najczęściej 3-6 mcy po ktx
-wzrost sCr i pogorszenie RR
- **systemic TMA** – objawy ogólnoustrojowej MAHA
- ostra vs przewlekła TMA

Thrombotic microangiopathy in the renal allograft: results of the TMA Banff Working Group consensus on pathologic diagnostic criteria



Afrouzian M., et al. *Transpl. Int.* 2023

doi: [10.3389/ti.2023.11590](https://doi.org/10.3389/ti.2023.11590)



Postępowanie w TMA po ktx

Postępowanie w atypowym zespole hemolityczno-mocznicowym – stanowisko Grupy Roboczej Polskiego Towarzystwa Nefrologicznego

Zalecenia Grupy Roboczej Polskiego Towarzystwa Nefrologicznego ds. atypowego zespołu hemolityczno-mocznicowego (aHUS) objęły kompleksowe przedstawienie diagnostyki różnicowej różnych typów mikroangiopatii zakrzepowych. Opisano też szczegółową klasyfikację tej patologii na podstawie cech patofizjologicznych, omówiono praktyczne zasady diagnozowania aHUS na podstawie badań laboratoryjnych i cech histopatologicznych w biopsji zajętego narządu. Omówiono problematykę nawrotu aHUS w przeszczepionej nerce i postępowanie zarówno w sytuacji nawrotu choroby i postaci powstałej *de novo*. Przedstawiono aktualne zasady leczenia aHUS w Polsce w tym z zastosowaniem terapii osoczem, plazmaferazy i stosowanie ekulizumabu w ramach programu lekowego Narodowego Funduszu Zdrowia wdrożonego w 2018 roku. Opisano także specyfikę postępowania w aHUS u dzieci. Zalecenia mają na celu poprawę wykrywalności, diagnostyki i leczenia aHUS w Polsce.

(NEFROL. DIAL. POL. 2019, 23, 55-68)

WYTYCZNE

Michał NOWICKI¹
Alicja DĘBSKA-ŚLIZIEN²
Magdalena DURLIK³
Tomasz HOŁUB¹
Henryk KARKOSZKA⁴
Tomasz STOMPÓR⁵
Maria SZCZEPAŃSKA⁶
Aleksandra ŻUROWSKA⁷

¹Klinika Nefrologii, Hipertensjologii

KI REPORTS
KIReports.org

Review

TMA in Kidney Transplantation

Zahra Imanifard, PhD,¹ Lucia Liguori, BiolSciD,¹ and Giuseppe Remuzzi, MD¹

Abstract. Thrombotic microangiopathy (TMA) is a rare and devastating complication of kidney leads to graft failure. Posttransplant TMA (PT-TMA) may occur either *de novo* or as a recurrence. TMA can be triggered by immunosuppressant drugs, antibody-mediated rejection, viral infection, injury in patients with no evidence of the disease before transplantation. Recurrent TMA may patients with a history of atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS) in the native kidney. St

CLINICAL RESEARCH

“Eculizumab First” in the Management of Posttransplant Thrombotic Microangiopathy



Federica Maritati¹, Valeria Corradetti¹, Claudia Bini^{1,2}, Michele Provenzano^{1,2,3}, Vania Cuna¹, Marco Busutti¹, Francesco Tondolo^{1,2}, Fulvia Zappulo^{1,2}, Gisella Vischini¹, Francesca Iacovella⁴, Chiara Abenavoli^{1,2}, Greta Borelli¹, Marcello Demetri², Benedetta Fabbri⁵, Giorgia Radi⁶, Matteo Ravaioli^{2,6}, Caterina Mele⁷, Gaetano La Manna^{1,2} and Giorgia Comai^{1,2}

¹Nephrology, Dialysis and Kidney Transplant Unit, IRCCS-Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna, Bologna, Italy;

²Department of Medical and Surgical Sciences (DIMEC), Alma Mater Studiorum - University of Bologna, Bologna, Italy;

³Department of Pharmacy, Health and Nutritional Sciences, University of Calabria, Rende, Italy; ⁴Nephrology and Dialysis Unit, Azienda USL della Romagna, Infermi Hospital, Rimini, Italy; ⁵Pathology Unit, IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna, Bologna, Italy; ⁶Hepato-biliary Surgery and Transplant Unit, IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna, Bologna, Italy; and ⁷Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS, Clinical Research Center for Rare Diseases Aldo e Cele Daccò Ranica, Bergamo, Italy



ZALECENIA DOTYCZĄCE LECZENIA IMMUNOSUPRESYJNEGO PO PRZESZCZEPIENIU NARZĄDÓW UNACZYNIONYCH



Opracowane przez: Polskie Towarzystwo Transplantacyjne

Redaktorzy: **Prof. Magdalena Durlik, Prof. Roman Danielewicz**

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

Tabela 1. Profilaktyka nawrotu aHUS po przeszczepieniu - stratyfikacja ryzyka

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

LECZENIE CHORYCH Z ATYPOWYM ZESPOŁEM HEMOLITYCZNO-MOCZNICOWYM (aHUS) (ICD-10: D59.3)

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
Kwalifikacja do - profilaktyki anty-C5 (ekulizumab lub rawulizumab) od dnia transplantacji lub - leczenia jawnego nawrotu po transplantacji		
Narodowego Funduszu Zdrowia.	pierwsze 4 tygodnie, b) dawka podtrzymująca maksymalna to	3) wykonanie badania potwierdzającego lub wykluczającego ciążę (u kobiet w wieku rozrodczym);
1. Kryteria kwalifikacji 1.1. Do leczenia młodozieży lub dzieci leczonych wcześniej rozpoznany atypowy aHUS i spełniający łącznie 1) pacjenci z aHUS zakrzepowej; 2) spełnianie i	Zasady profilaktyki i leczenia anty-C5 u biorców przeszczepu W przypadku stosowania <u>profilaktyki</u> – 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	wita (LDH); histocyty; GFR; aspAT) i alaninowa (AlAT); 3, CH50; leczenie można ;

Podawanie anty-C5 w okresie okołotransplantacyjnym

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

Przerywanie leczenia anty-C5

Zasady planowego przerywania 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 anty-C5.

- Stratyfikacja ryzyka nawrotu ahus opiera się o badanie genetyczne i wywiad (nawroty, utrata poprzedniego przeszczepu w wyniku ahus)
- Pacjent kwalifikowany jest przez ZK programu lekowego NFZ
 - profilaktyka od dnia transplantacji
 - leczenie jawnego nawrotu
- Możliwa jest kwalifikacja *de novo* do rawulizumabu
- W przypadku indukcji – najpierw podać anty-C5
- Nie przerywa się leczenia
 - u chorych wysokiego ryzyka nawrotu
 - z pogarszającą się czynnością przeszczepu

Nadkrwistość u biorcy nerki

Częstość występowania: 10-15%
(do 20% w zal. od kryterium rozpoznania)

Patogeneza:

- ↑ syntezy erytropoetyny (EPO) w nerce przeszczepionej i nerkach własnych – nadmierne i nieadekwatne
- ↑ wrażliwości komórek szpiku na EPO
- ↑ wrażliwość prekursorów erytrocytów na EPO
- ↑ wydzielania AngII w szpiku
- ↑ wydzielania IGF-1 (insulinopodobny czynnik wzrostu) i CSF (czynnik pobudzający komórki pnia)

EDICA
edica.pl

Bolesław Rutkowski¹, Andrzej Więcek², Magdalena Durlik³ z Grupą Ekspertów

¹Katedra i Klinika Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

²Katedra i Klinika Nefrologii, Endokrynologii i Chorób Przemiany Materii SPSK im. A. Mieleckiego

Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

³Klinika Medycyny Transplantacyjnej i Nefrologii Instytutu Transplantologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Stanowisko Zespołu Ekspertów dotyczące aktualnych problemów diagnostyki i terapii zaburzeń układu czerwonokrwinkowego u pacjentów po przeszczepieniu nerki

Position statement of the Expert Panel concerning actual problems connected with diagnostics and therapy of red blood cell disturbances in patient after kidney transplantation

W imieniu Grupy Ekspertów:

Krzysztof Bidas (Szpital Wojewódzki w Kielcach), Alicja Dębska-Słizień (Gdański Uniwersytet Medyczny), Ryszard Gellert (Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego w Warszawie), Ryszard Grenda (Centrum Zdrowia Dziecka w Warszawie), Marian Klinger (Akademia Medyczna we Wrocławiu), Jolanta Małyszko (Uniwersytet Medyczny w Białymstoku), Michał Mysliwiec (Uniwersytet Medyczny w Białymstoku), Iłona Piechocka (Uniwersytet Medyczny w Poznaniu), Stanisław Niemczyk (Warszawski Uniwersytet Medyczny), Michał Nowicki (Uniwersytet Medyczny w Łodzi), Andrzej Rydzewski (Centralny Szpital MSWiA w Warszawie), Tomasz Stompór (Collegium Medicum Uniwersytetu Warmińskiego w Olsztynie), Władysław Sułowicz (Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie)

ABSTRACT

Chronic kidney disease (CKD) is present in the majority of patients after renal transplantation. On the other hand renal anemia is quite often complication in these subjects. This syndrome is developing earlier and is

only 12% of them are included to the therapeutic program dealing with renal anemia. On the other hand 10–15% of the patients after successful renal transplantation have erythrocytosis with Ht > 50–60%. Presented position statement of the Expert Panel was prepared aiming to put attention of the transplant and nephrological community on described red blood cell

Nadkrwistość

- HCT >51%, HGB >17 g/dl bez nadpłytkowości i leukocytozy przez min 6 mcy
- Najczęściej – nadmierne wytwarzanie EPO przez wielotorbielowate nerki własne
- Zwężenie t. nerki przeszczepionej – angiotensyna II stymuluje komórki progenitorowe RBC i nasila wydzielanie EPO bezpośrednio i przez wzrost czynnika indukowanego hipoksją (HIF-1)
- Płeć męska (androgeny), dobra czynność przeszczepu, spktx, brak niedokrwistości przed tx, zachowane nerki własne, palenie tytoniu
- Nadkrwistość niezwiązana z tx – rak nerki, piersi i HCC, choroby płuc i hematologiczne!

Nadkrwistość

- HBG >18,5 g/dl – krwioupuść co 3 mce
- HGB >17,5 g/dl – podać ACE-I lub sartan

-teofilina? NIE!

-zwiększyć MMF?

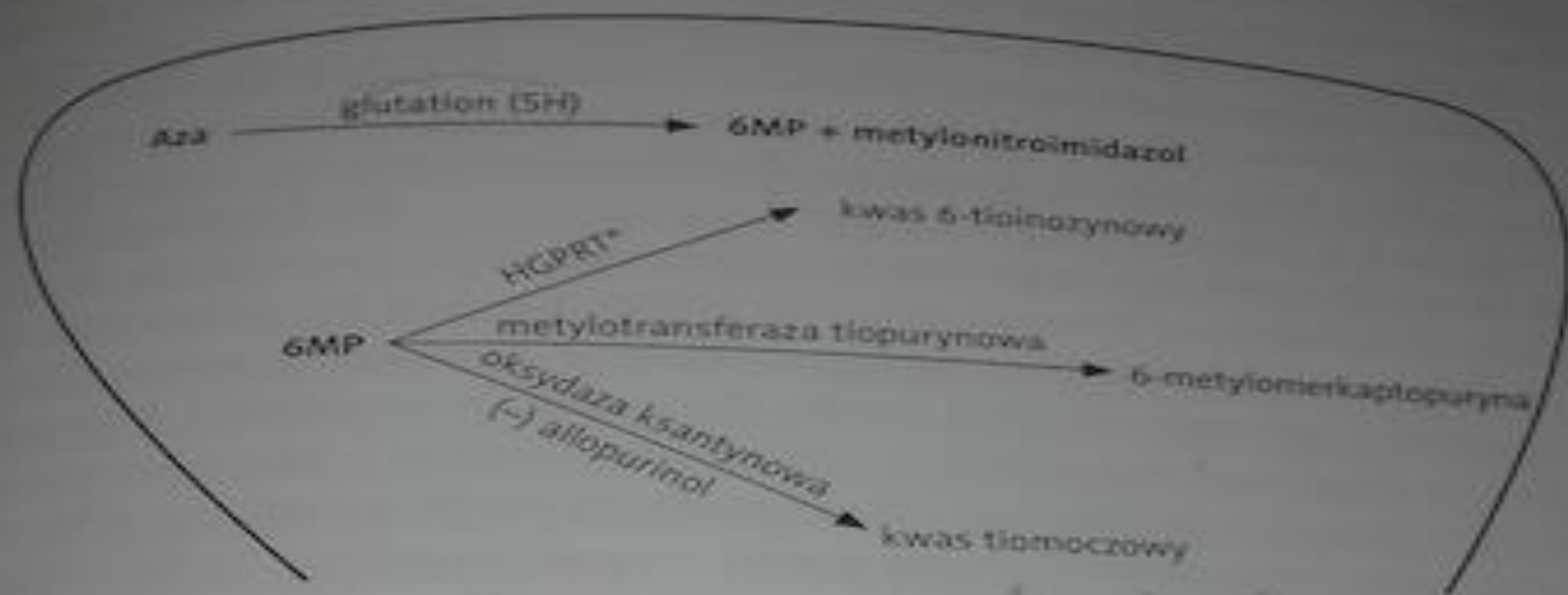
można, jeśli dobra tolerancja

Wykonane badania			2012-09-27 1662 800923804 Drukuj	2012-07-26 1662 800874470 Drukuj	2012-06-14 1662 800859688 Drukuj	2012-05-28 911B 800827716 Drukuj	2012-05-28 911B 800827717 Drukuj
HEMATOLOGIA							
Morfologia krwi. . .							
WBC	G/L	4,10 - 10,90	9,14	11,46 H	15,58 H	19,90 H	19,51 H
NEUT	G/L	1,60 - 7,60	5,45	6,35	10,00 H	15,75 H	16,57 H
LYM	G/L	0,8 - 4,4	2,09	3,33	3,46	2,01	1,40
Monocyty	G/L	0,10 - 0,90	1,51 H	1,40 H	1,39 H	2,06 H	1,40 H
Gr. kwasochłonne	G/L	0,00 - 0,50	0,08	0,34	0,67 H	0,06	0,11
Gr. zasadochłone	G/L	0-0,1	0,01	0,04	0,06	0,02	0,03
NEU	%	40,0 - 70,0	59,6	55,4	64,2	79,1 H	84,8 H
LYM	%	20,0 - 40,0	22,9	29,1	22,2	10,1 L	7,2 L
MONO	%	3,0 - 8,0	16,5 H	12,2 H	8,9 H	10,4 H	7,2
Gr. kwasochłonne	%	1,0 - 5,0	0,9 L	3,0	4,3	0,3 L	0,6 L
Gr. zasadochłone	%	0,0 - 1,0	0,1	0,2	0,4	0,1	0,2
RBC	T/L	4,20 - 6,30	4,73	4,47	5,29	5,63	5,50
HGB	g/L	120,0 - 160,0	133,0	130,0	162,0 H	164,0 H	162,0 H
HCT	L/L	0,370 - 0,510	0,415	0,399	0,465	0,504	0,490
MCV	fL	80 - 97	87,7	89,3	87,9	89,5	89,1
MCH	pg	26 - 32	28,1	29,1	30,6	29,1	29,5
MCHC	g/L	310,0 - 360,0	320,0	326,0	348,0	325,0	331,0
RDW	%	11,5 - 14,5	13,5	13,5	13,8	14,0	13,9
PLT	G/L	140 - 400	173	230	301	180	177
MPV	fL	7,0 - 12,0	12,2 H	12,0	11,8	11,9	11,8
CHEMIA KLINICZNA							
HPT	mg/dl	30-200	208,0 H				
Sód (Na)	mmol/l	136 - 145	132 L	144	138		138
Sód (Na)	mmol/l	136 - 145				134 L	
Potas (K)	mmol/l	3,50 - 5,10	5,4 H	5,3 H	5,7 H		5,8 H
Potas (K)	mmol/l	3,5 - 5,1				5,1	
GL w surow	mg/dl	70 - 110	110	87			
Mocznik	mg/dl	15,0 - 38,0	89,0 H				
Mocznik	mg/dl	7,0 - 38,0				54,0 H	
Kreatynina	mg/dl	0,60 - 1,30	2,80 H	1,40 H	1,50 H		
Kreatynina	mg/dl	0,60 - 1,30				1,27	
GFR	ml/min	powyżej 60,0	25,2 L	56,4 L	52,1 L		

Leukopenia

- Najczęściej polekowa!
AZA, MMF, ATG, biseptol, GCV, dapson
- Wykluczyć CMV!
- Odstawić leki mielotoksyczne, dać G-CSF (filgrastym)

Badanie			27-04		28-04		29-04		30-04		01-05		02-05		04-05									
	Jednostka	Norma	06:47	07:01	10:45	06:50	06:57	07:20	10:10	13:07	13:12	13:15	17:10	17:29	06:43	06:54	06:32	06:49	06:57	07:15	10:01	07:40	11:23	06:58
☐ Mocznik	mg/dl	15-48														76.4 *			69.6 *		51.8 *		48.6 *	
Morfologia krwi z automatycznym różnicowan...																								
☐ WBC	10^3/μL	4-12	2.86 *			2.19 *		2.21 *							2 *		1.19 *			1.51 *		4.51 *		5.4 *
☐ LYMPH #	10^3/μL	1-4	0.37 *			0.4 *		0.25 *							0.41 *		0.26 *			0.34 *		0.38 *		0.37 *
☐ NEUT #	10^3/μL	1.5-7.5	1.84 *			1.26 *		1.03 *							1.09 *		0.62 *			0.98 *		2.8 *		4.11 *
☐ MONO #	10^3/μL	0.1-1.3	0.11 *			0.09 *		0.09 *							0.13 *		0.08 *			0.12 *		0.17 *		0.26 *
☐ EOSYNO #	10^3/μL	< 0.3	0.02 *			0.02 *		0 *							0.04 *		0.03 *			0.03 *		0.04 *		0.04 *
☐ BASO #	10^3/μL	< 0.2	0.01 *			0.01 *		0 *							0.01 *		0 *			0.01 *		0.01 *		0.04 *
☐ IG #	10^3/μL		0.51 *			0.41 *		0.84 *							0.32 *		0.2 *			0.03 *		1.11 *		0.58 *
☐ LYMPH %	%	18-42	12.9 *			18.3 *		11.3 *							20.5 *		21.8 *			22.5 *		8.4 *		6.9 *
☐ NEUT %	%	50-70	64.5 *			57.5 *		46.6 *							54.5 *		52.2 *			64.9 *		62.1 *		76.2 *



*działanie immunosupresyjne, objawy uboczne
 brak HGPRT* – zespół Lesh-Nyhana
 przy allopurynolu redukcja dawki Aza o 66–75%
 polimorfizm genu dla metylotransferazy tiopurynowej [Aziaci] – czynniki ryzyka cytopenii

Aza – azatiopryna; 6MP – 6-merkaptopuryna; HGPRT – fosforyborylotransferaza hipoksantyny-guaninowa

RYCINA 5. Mechanizm działania, metabolizm azatiopryny

