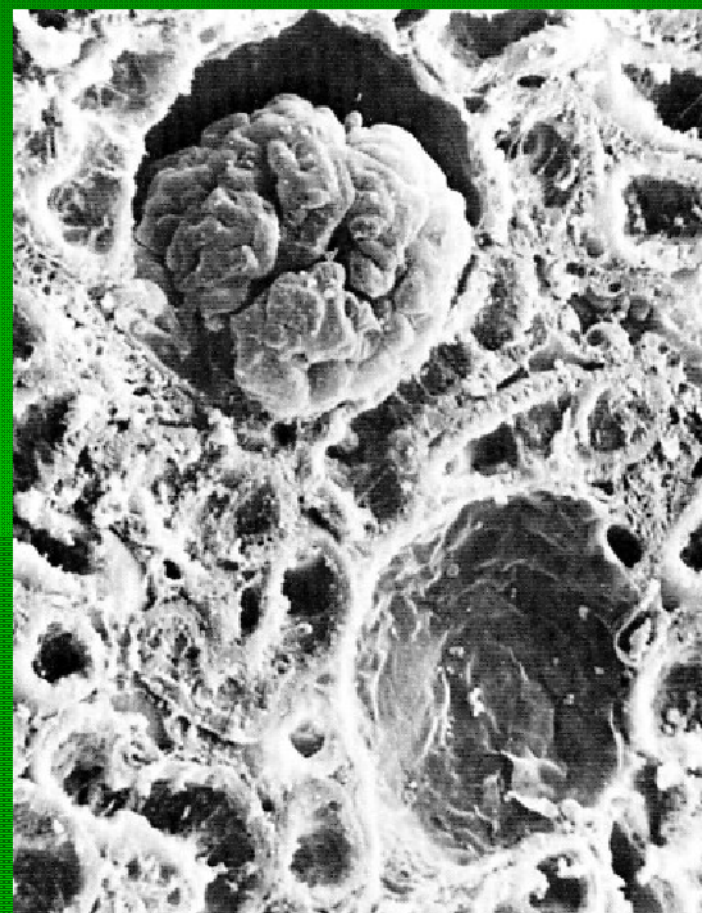


Trudności we wprowadzeniu współczesnego protokołu diagnostyczno-leczniczego dla atypowego zespołu hemolityczno -mocznicowego?

**Maria Szczepańska
Katedra i Klinika Pediatrii
w Zabrze
Śląski Uniwersytet Medyczny
w Katowicach**



Semmelweis University, 3rd Department of Internal Medicine

Director: Dr. Tamás Masszi

Research Laboratory

Head: Dr. Zoltán Prohászka



ADAMTS13 metalloprotease activity	100% (reference range 67-150 %)
Total complement activity, classical pathway (hemolytic test):	56 CH50/ml (ref range 48-103 CH50/ml)
Total complement activity, alternative pathway (WIELISA-Alt):	72 % (reference range 70-125%)
Complement C3:	1,16 g/L (reference range 0,9-1,8 g/L)
Complement C4:	0,37 g/L (reference range: 0,15-0,55 g/L)
Factor H antigen:	201 (reference range 250-880 mg/L)
Complement factor I antigen:	97 % (reference range 70-130%)
Complement factor B antigen:	96 % (reference range 70-130%)
Anti- factor H IgG autoantibody:	POSITIVE (824 AU/mL, ref <110)
C1q antigen	74 mg/L (ref: 60-180)
Anti-C1q IgG autoantibody	11 U/mL (ref <52)
sC5b-9 (terminal complement complex)	253 ng/mL (ref 110-252 ng/mL)
C3a anaphylatoxin	191 ng/mL (ref 70-270 ng/mL)
Haptoglobin	0,27 g/L (ref: 0,3-2,0 g/L)



INSTYTUT HEMATOLOGII I TRANSFUZJOLOGII

Zakład Hemostazy i Chorób Metabolicznych

02-776 Warszawa, ul. Indyry Gandhi 14

tel. 022 349-61-00

Kierownik: prof. dr hab. med. Jerzy Windyga



@P0002161024

Sprawozdanie z badania laboratoryjnego

Nr Zlecenia: **0000260112**

Imię i nazwisko pacjenta:

PESEL:

Data ur.: 2008-07-13

Płeć: Mężczyzna

Jednostka kierująca: **Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny nr 1 im. Prof. Stanisława Szyszko Śląskiego
Uniwersytetu Medycznego w Katowicach**

Osoba kierująca:

Miejsce przesłania wyniku lub dane osoby upoważnionej do odebrania wyniku:

Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny nr 1 im. Prof. Stanisława Szyszko Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach ,
ul. 3-Maja 13-15 41-800 Zabrze

Lista próbek:

Rodzaj materiału	Nr próbki	Data i godz. pobrania	Data i godz. przyjęcia
Krew cytrynian.	1216883341	2017-04-05 00:00	2017-04-13 08:00

Badanie	Wynik	Norma	Opis
Oznaczenie aktywności ADAMTS13 met. chromogenną (czas wykonania badania do 2 tyg.) data wyk: 2017-04-14 10:38, os. 1)	87 %	40-130 %	N

Wykonał:



CENNIK BADAŃ LABORATORYJNYCH

PRACOWNIA CHOROBY VON WILLEBRANDA (ul. Indiry Gandhi 14)

tel. 34 96 160, 34-96-534

kbykowska@ihit.waw.pl

252

kierownik: Prof. dr hab. n. med. Ksenia Bykowska

Kod bad.	L.p.	NAZWA BADANIA	CENA
252-001	1	Analiza multimerów czynnika von Willebranda	533,00 zł
252-002	2	Oznaczenie aktywności ADAMTS13 met. chromogenną (czas wykonania badania do 2 tyg.)	487,00 zł
252-003	3	Oznaczenie aktywności ADAMTS13 met. chromogenną (czas wykonania badania do 2 miesięcy)	355,00 zł
252-006	4	Oznaczenie inhibitora ADAMTS13 met. chromogenną (czas wykonywania badania do 2 tyg.)	344,00 zł
252-007	5	Oznaczenie inhibitora ADAMTS13 met. chromogenną (czas wykonywania badania do 2 miesięcy)	270,00 zł
252-009	6	Test Ripa (ocena agregacji płytek przy niskich stężeniach ristocetyny)	378,00 zł
252-010	7	Wykrywanie mutacji typu Leiden genu czynnika V	170,00 zł
252-011	8	Wykrywanie mutacji genu protrombiny G20210A	174,00 zł
252-012	9	Wykrywanie mutacji genu MTHFR C677T	240,00 zł
252-013	10	Badanie funkcji płytek krwi (ADP, kolagen, ristocetyna, epinefryna, kwas arachidonowy)	419,00 zł
252-014	11	Badanie funkcji płytek krwi (ADP, kolagen, ristocetyna, epinefryna) i test RIPA	500,00 zł
252-017	12	Oznaczenie antygenu ADAMTS13 metodą chromogenną (czas wykonania badania do 2 dni)	780,00 zł
252-018	13	Oznaczenie inhibitora ADAMTS13 (czas wykonania badania do 2 dni)	587,00 zł

1. Pobieranie i transport krwi na badania aktywności/inhibitora ADAMTS13

- Materiałem do badań aktywności /inhibitora ADAMTS13 jest osocze bezpłytkowe, otrzymywane z krwi żyłnej, pobranej na cytrynian sodu.
- Krew powinna być pobierana przed rozpoczęciem leczenia lub w trakcie leczenia: przed podaniem świeżo mrożonego osocza (FFP) lub przed zabiegiem plazmaferezy i nie wcześniej niż po upływie 2 tygodni od podania (FFP) lub zabiegu plazmaferezy.
- Od pacjenta należy pobrać 2 x 5 ml krwi żyłnej do probówki próżniowej zawierającej 3,2% cytrynianu sodu (probówka z zielonym korkiem) w stosunku 1 obj. cytrynianu do 9 obj. krwi.
- Pobrana krew powinna być w ciągu 2 godzin dostarczona do Pracowni Choroby von Willebranda, gdzie próbka zostaje sprawdzona i zarejestrowana.
- Badanie jest wykonywane w ciągu 2 tygodni (tryb pilny) lub 2 miesięcy (tryb normalny)
- Jeżeli nie jest możliwe dostarczenie materiału do Pracowni Choroby von Willebranda w ciągu 2 godzin od momentu pobrania, wówczas należy krew odwirować na osocze bezpłytkowe, następnie rozlać je do 4 probówek Eppendorfa po 0,4-0,5 ml i zamrozić w -20°C. Zamrożone osocze należy transportować w suchym lodzie w szczelnie zamkniętych pojemnikach, opisanych jako „Materiał zakaźny” przez upoważniony personel.

Centralne Laboratorium Kliniczne UCML
Uniwersyteckie Centrum Kliniczne
80-952 Gdańsk, ul. Dębinki 7, bud. 32
tel/ fax (58) 349 27 72

Oznaczenie aktywności i przeciwciał ADAMTS 13

Informacje ogólne

- Badanie wykonywane jest metodą immunoenzymatyczną.
- Badanie wykonywane jest na podstawie czytelnie wypełnionego skierowania na badania.
- Na skierowaniu należy umieścić telefon kontaktowy do lekarza kierującego.
- Badania należy umówić telefonicznie z laboratorium (nr tel. 58 349 2769).
- Materiał do badań należy pobrać i dostarczyć zgodnie z zasadami pobierania i transportu materiału (poniżej).
- Materiał biologiczny wraz ze skierowaniem należy dostarczyć do laboratorium w dni robocze w godz. 8.00 – 14.00. Możliwość dostarczenia materiału w innym terminie należy ustalić telefonicznie (nr tel. 58 349 2769).

W przypadku ośrodków zewnętrznych, które nie zawarły umowy z UCK wykonywanie badań laboratoryjnych, do skierowania należy dołączyć zgodę na pokrycie kosztów badania, zatwierdzoną przez Dyrektora lub Głównego Księgowego jednostki zlecającej.

Czas oczekiwania na wynik: 2 – 14 dni (w zależności od stanu klinicznego pacjenta po uzgodnieniu telefonicznym, nr tel. 58 349 2769).

Cena badania aktywności ADAMTS 13 – 280 zł.

Cena badania przeciwciał ADAMTS 13 – 280 zł.

dr. n. med. Anna Skibowska-Bielińska
Z-ca Kierownika UCML ds Analityki i Banku Krwi
Uniwersyteckie Centrum Medycyny Laboratoryjnej
Uniwersyteckie Centrum Kliniczne tel (58) 349 27 57



NARODOWY INSTYTUT ZDROWIA PUBLICZNEGO

- Państwowy Zakład Higieny

Oznaczanie werotoksycznych właściwości *Escherichia coli* (VTEC)

Werotoksyczne pałeczki *Escherichia coli* (VTEC lub STEC) są jednym z ważniejszych bakteryjnych czynników etiologicznych powodujących ostre, krwawe biegunki. Wytwarzana w przebiegu zakażenia werotoksyna (toksyna Shiga-like) może wywołać u pacjenta zespół hemolityczno-mocznicowy (HUS).

Laboratorium Zakładu Bakteriologii NIZP-PZH oferuje usługę oznaczenia werotoksycznych właściwości pałeczek *E. coli* w zakresie zarówno badań molekularnych (techniką PCR) jak i fenotypowej analizy zdolności wytwarzania toksyny. Badanie to jest wykonywane zgodnie z metodyką zaproponowaną przez Europejskie Laboratorium Referencyjne ds. *E. coli*. Jedynie analizy molekularne (obok pracochłonnych i drogich badań na liniach komórkowych) pozwalają jednoznacznie oznaczyć badane szczepy *E. coli* jako patotyp VTEC.

Adres do przesłania materiału:

Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego – Państwowy Zakład Higieny
ul. Chocimska 24, 00-791 Warszawa
tel. kontaktowy: 22 54 21 263; 22 54 21 240; 22 54 21 238;
www: www.pzh.gov.pl

BEATA LESZCZYŃSKA^{1, A–D}, HELENA ZIÓŁKOWSKA^{1, A–D}, EDYTA PODSIADŁY^{2, A, C, D},
JOLANTA SZYCH^{3, B, C}, WALDEMAR RASTAWICKI^{3, A–C}, URSZULA DEMKOW^{2, C},
MARIA ROSZKOWSKA-BLAIM^{1, C}

Diagnostic Value of Serological Tests Against Verotoxigenic *Escherichia coli* in Hemolytic Uremic Syndrome in Children

¹ Department of Pediatric Nephrology, Medical University of Warsaw, Poland

² Department of Laboratory Diagnostics and Clinical Immunology of Developmental Age,
Medical University of Warsaw, Poland

³ Department of Bacteriology, National Institute of Public Health – National Institute of Hygiene, Poland

Serum levels of IgA, IgG and IgM antibodies against *E. coli* from O26, O103, O104, O111, O121, O145 and O157 serological groups were measured in the studied patients. Lipopolysaccharide (LPS) antigens obtained with a modified Boivin method were used as antigens in ELISA assay [14].



warsaw
genomics



UNIwersYTET
WARSAWski

Zlecono analizę wybranych genów:

Atypowy zespół hemolityczno mocznicowy: *ADAMTS13*; *C3*; *CD46*; *CFB*; *CFH*; *CFI*; *THBD*; *CFHR1*; *CFHR2*; *CFHR3*; *CFHR4*; *CFHR5*.

Wykonano następujące analizy:

Analiza poziomu przeciwciał przeciw czynnikowi H metodą immunoenzymatyczną.

Analiza dużych delecji i rearanżacji genów *CFH*, *CFHR1*, *CFHR2*, *CFHR3* oraz *CFHR5* metodą MLPA.

Analiza wariantów oraz krótkich insercji i delecji genów *ADAMTS13*, *C3*, *CD46*, *CFB*, *CFH*, *CFHR5*, *CFI*, *THBD*, *CFHR1*, *CFHR2*, *CFHR3*, *CFHR4*, *CFHR5* przy pomocy sekwencjonowania nowej generacji NGS (szczegóły poniżej).

Opis wyniku badania i interpretacja kliniczna:

Analiza poziomu przeciwciał przeciw czynnikowi H:

Wynik badania wskazuje na słabo dodatnie miano przeciwciał IgG skierowanych przeciwko czynnikowi H.

Otrzymano następujący wynik poziomu przeciwciał:

Oznaczenie – 32 AU/ml

Z uwagi na brak informacji na temat poziomu przeciwciał w zdrowej populacji polskiej, wykonano krzywą oznaczeń IgG anty-H w osoczu zdrowych ochotników. Uzyskano średnią prawidłową wartość 7,89 AU/ml, zaś najwyższy poziom przeciwciał u osoby zdrowej wyniósł 29,24 AU/ml.



warsaw
genomics



UNIwersytet
Warszawski

Analiza dużych delecji i rearanżacji - nieobecne

Analiza punktowych wariantów genetycznych:

Analiza punktowych wariantów genetycznych może wskazywać na zwiększone ryzyko zachorowania na atypowy zespół hemolityczno- mocznicowy.

Pacjentka jest heterozygotyczna pod względem dwóch wariantów wysokiego ryzyka w genie *CFH*: c.2016A>G (rs3753396, alternatywna nomenklatura: A2089G) oraz c.2808G>T (rs1065489, alternatywna nomenklatura G2881T). Posiada także homozygotyczny wariant c.1204C>T (rs1061170) wchodzący wraz z wymienionymi wcześniej wariantami w skład haplotypu ryzyka aHUS. Pacjentka jest ponadto homozygotyczna pod względem dwóch wariantów związanych ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia schyłkowej niewydolności nerek: rs1061147 i rs1061170.

Obecność zmian w genie *CFH* związana jest z niekorzystnym przebiegiem choroby i zwiększonym ryzykiem utraty przeszczepionej nerki.

Pacjentka posiada także wariant rs3795341 w genie *CFHR4*, którego występowanie jest znacząco częstsze u pacjentów z aHUS w porównaniu ze zdrowymi ochotnikami.

Warianty punktowe zidentyfikowane w badanych genach:

Gen	Sekwencja referencyjna	Lokalizacja wariantu	Zmiana nukleotydu	Zmiana aminokwasu	Zygoticzność wariantu	Częstość występowania (MAF)-globalnie	Częstość występowania (MAF)-populacja europejska	Referencja	Potencjalny udział w patogenezie aHUS
ADAMTS13	ENST00000371929	ekson_12/29	c.1342C>G	p.Gln448Glu	heterozygota	0.2716	0.4254	rs230161	brak danych
ADAMTS13	ENST00000371929	ekson_29/29	c.4221C>A	p.Thr1407Thr	heterozygota	0.2306	0.334	rs105543	brak danych
ADAMTS13	ENST00000371929	intron_13/28	c.1585-113T>C	.	heterozygota	0.2722	0.4254	rs202800	brak danych
ADAMTS13	ENST00000371929	intron_13/28	c.1584+106C>G	.	heterozygota	0.2668	0.4245	rs202800	brak danych
ADAMTS13	ENST00000371929	intron_15/28	c.1787-26G>A	.	heterozygota	0.5142	0.4215	rs207393	Wariant związany ze zwiększonym poziomem czynnika VIII (Bitar et al., Thrombosis/Hemostasis, 2011)
ADAMTS13	ENST00000371929	ekson_19/29	c.2280C>T	p.Gly760Gly	heterozygota	0.4968	0.4006	rs312476	brak danych
ADAMTS13	ENST00000371929	ekson_15/29	c.1716A>G	p.Thr572Thr	heterozygota	0.516	0.4215	rs312476	brak danych
ADAMTS13	ENST00000371929	intron_10/28	c.1245-32G>C	.	heterozygota	0.518	0.4215	rs739469	brak danych
ADAMTS13	ENST00000371929	intron_2/28	c.173-67T>C	.	heterozygota	0.7081	0.6163	rs228548	brak danych
ADAMTS13	ENST00000371929	ekson_5/29	c.420C>T	p.Ala140Ala	heterozygota	0.5819	0.5119	rs311866	brak danych
ADAMTS13	ENST00000371929	intron_6/28	c.686+74A>G	.	homozygota	0.9948	1	rs311866	brak danych
ADAMTS13	ENST00000371929	intron_8/28	c.987+69A>C	.	homozygota	0.9597	0.997	rs312476	brak danych
ADAMTS13	ENST00000371929	intron_21/28	c.2731+77G>A	.	heterozygota	0.5351	0.7247	rs65260	brak danych
ADAMTS13	ENST00000245907	intron_24/40	c.3155-73G>A	.	heterozygota	0.3906	0.4235	rs1108544	brak danych



warsaw
genomics



UNIwersytet
Warszawski

Informacja na temat oceny znalezionych wariantów:

W niniejszym raporcie przedstawiono informację na temat wszystkich wariantów genetycznych zidentyfikowanych w badanych genach. Ocenę potencjalnego związku z aHUS oraz interpretację znalezionych wariantów wykonano wykorzystując dane literaturowe oraz bazy danych wariantów genetycznych, w tym bazę fH aHUS Mutation Database <http://www.fh-hus.org>

Informacje na temat metody badania:

Analizę dużych delecji i rearanżacji genów *CFH*, *CFHR1*, *CFHR2*, *CFHR3* oraz *CFHR5* wykonano metodą zależnej od ligacji multipleksowej amplifikacji sond MLPA P236-A (MRC Holland).

Badanie poziomu przeciwciał wykonano przy użyciu ELISA-VIDITEST anti-complement factor H IgG – zestaw do oznaczania obecności przeciwciał przeciw czynnikowi H w osoczu lub surowicy krwi

Badanie sekwencji genów z wykorzystaniem sekwencjonowania nowej generacji obejmowało analizę sekwencji eksonów (wraz z flankami intronowymi) następujących genów: *C3*; *CD46*; *CFB*; *CFH*; *CFHR1*; *CFHR2*; *CFHR3*; *CFHR4*; *CFHR5*; *CFI*; *THBD*

Leki stosowane w chorobach rzadkich

to w większości innowacyjne terapie, nazywane lekami sierocymi. W Polsce pacjenci mają dostęp do 18 refundowanych terapii. Tymczasem w Europejskiej Agencji Leków zarejestrowanych i dopuszczonych do obrotu jest już 212 leków sierocych.

Eksperci wskazują, że w opiece nad pacjentami z chorobami rzadkimi konieczna jest też poprawa dostępności farmakoterapii. Ich zdaniem trzeba odejść od trzymania się współczynnika efektywności kosztowej danej terapii. Wyjaśniali, że leki stosowane w chorobach rzadkich – zazwyczaj unikatowe, najczęściej mające jednego producenta na świecie – są często bardzo drogie. W efekcie, gdy konkurują z lekami stosowanymi przy schorzeniach powszechnych na tych samych zasadach, często nie mają szans na refundację.

Polscy pacjenci z chorobami rzadkimi i ich rodziny czekają także na uregulowanie form wsparcia w ramach zabezpieczenia społecznego. Obecnie nie ma zasad, które określałyby standardy opieki społecznej dedykowanej takim chorym, chociaż choroby rzadkie zazwyczaj wiążą się z niepełnosprawnością.

– Sytuacja rodzin dotkniętych taką chorobą zazwyczaj z biegiem czasu się pogarsza. Dlatego, mówiąc o systemowym otoczeniu opieką tych pacjentów, kwestie wsparcia socjalnego muszą być również uwzględniane

Jak daleko do refundacji ?

Wniosek o objęcie refundacją

Leku Soliris (ekulizumab)

W ramach programu lekowego

„Leczenie atypowego zespołu hemolityczno-mocznicowego (aHUS) (ICD D59.3)”

Analiza weryfikacyjna 27.10.2016r



Postępowanie administracyjne może być procedowane do 180 dni, z tym że w przypadku konieczności uzupełnienia danych niezbędnych do rozpatrzenia złożonego przez podmiot odpowiedzialny wniosku, bieg tego terminu ulega zawieszeniu do dnia otrzymania uzupełnienia danych albo do dnia upływu terminu uzupełnienia wniosku. Dodatkowo, w przypadku wniosku o objęcie refundacją leku w ramach programu lekowego, powyższy termin ulega zawieszeniu do czasu uzgodnienia treści programu pomiędzy wnioskodawcą a ministrem właściwym do spraw zdrowia.





Następnie, zgodnie

z art. 35 ustawy refundacyjnej, minister właściwy do spraw zdrowia zwraca się do Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w celu przygotowania analizy weryfikacyjnej przez Agencję Oceny Technologii Medycznych, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa Agencji. Następnie oceniony wniosek jest przekazywany do przeprowadzenia negocjacji cenowych i rekomendacji przez Komisję Ekonomiczną, zgodnie z art. 18, 19 przedmiotowej ustawy. Zakończeniem procesu jest wydanie ostatecznej pozytywnej lub negatywnej decyzji administracyjnej przez Ministra Zdrowia w przedmiotowej sprawie.



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesie Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Stanowisko Rady Przejrzystości

nr 117/2016 z dnia 7 listopada 2016 roku

w sprawie oceny leku Soliris (ekulizumab) kod EAN: 5909990643776,
w ramach programu lekowego „Leczenie atypowego zespołu
hemolityczno-mocznicowego (aHUS) (ICD-10 D 59.3) ”

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego, Soliris (ekulizumab) koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 300 mg (10 mg/ml), kod EAN 5909990643776; w ramach programu lekowego „Leczenie atypowego zespołu hemolityczno-mocznicowego (aHUS) (ICD-10 D 59.3)”, w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie go pacjentom bezpłatnie, pod warunkiem bardzo znacznego obniżenia ceny leku do wartości ją uzasadniającej. Rada zgłasza uwagi dotyczące kryteriów włączenia do leczenia oraz stosowania ekulizumabu (EKU) profilaktycznie:



1. Ze względu na bardzo wysoką cenę leku, Rada proponuje jego zastosowanie tylko w przypadkach aHUS z ostrym uszkodzeniem nerek lub innymi ciężkimi powikłaniami narządowymi, opornych na leczenie plazmaferezami i wlewy świeżo mrożonego osocza albo niemożliwością ich kontynuowania (brak dostępu do dużych naczyń, uczulenie, niewydolność serca). W badaniu Loirat 2016 PE (bez ECU) były skuteczne u 2/3 chorych z aHUS. W badaniu Legendre 2013 ECU stosowano po niepowodzeniu leczenia PE. Dodatkowo, 10% aHUS spowodowane jest obecnością przeciwciał przeciw czynnikowi H gdzie skutecznym leczeniem może być leczenie immunosupresyjne.

2. ECU powinien być odstawiony po uzyskaniu remisji hematologicznej (przede wszystkim ustąpienie trombocytopenii i cech hemolizy) oraz poprawy funkcji nerek. Wiadomo, że nie wszyscy pacjenci wymagają podtrzymującego leczenia ECU. W badaniu Ardissimo 2014 u 10 przerwano ECU, z czego u 7 utrzymywała się remisja a u 3, u których nastąpił nawrót w ciągu 6 tygodni, uzyskano pełną remisję po ponownym włączeniu ECU. Wiadomo, że nawet w rodzinnym aHUS jest jakiś czynnik wyzwalający hemolizę, w ok. 80% infekcyjny. W badaniu Loirat 2016 remisja utrzymywała się przez 2 lata, pomimo niestosowania ECU u 4 chorych.

4. U pacjentów z aHUS leczonych nerkozastępczo należy w pierwszej kolejności rozważać przeszczepienie nerki i wątroby. Chorzy nie kwalifikujący się do dwunarządowej transplantacji, a zakwalifikowani do przeszczepienia nerki, powinni mieć możliwość ratunkowego lub profilaktycznego otrzymywania EKU po transplantacji (szczególnie w przypadku stwierdzenia u nich mutacji czynnika H).
5. Do kryteriów włączenia do programu należy dodać:
 - a. zwięzłą charakterystykę kryteriów mikroangiopatycznej niedokwistości hemolitycznej z zajęciem nerek,
 - b. wykonywania przed zastosowaniem EKU u osób w wieku poniżej 18 lat także szczepień przeciwko *Haemophilus influenzae* i pneumokokom,
 - c. wynik testu Coombsa powinien być ujemny.
6. Wśród kryteriów wyłączenia powinna być ciąża, poza przypadkami „jeśli korzyść z zastosowania leku przeważa nad ryzykiem dla ciężarnej i płodu”.

Hemolytic Uremic Syndrome and Kidney Transplantation: A Case Series and Review of the Literature

Sabrina Milan Manani^{a, c} Grazia Maria Virzi^{a, c} Anna Giuliani^{a, c}
Anna Clementi^d Alessandra Brocca^{a, c, e} Daniela Dissegna^{a, c}
Francesca Martino^{a, c} Emanuele Stefano Giovanni d'Amore^b
Claudio Ronco^{a, c}

^aDepartment of Nephrology, Dialysis and Transplantation, and ^bDepartment of Pathology, San Bortolo Hospital,
^cIRRIV-International Renal Research Institute Vicenza, Vicenza, ^dDepartment of Nephrology and Dialysis,
San Giovanni di Dio Hospital, Agrigento, and ^eDepartment of Medicine, University of Padova, Padova, Italy

Experimental Nephrology and Genetics: Original Paper

Nephron
DOI: 10.1159/000468528

Received: September 19, 2016
Accepted after revision: March 2, 2017
Published online: April 19, 2017

Keywords

Hemolytic uremic syndrome · Kidney transplantation · Anti-complement factor H antibodies · Complement gene mutation · Eculizumab · Therapy · Mutation analysis

Abstract

Background: Hemolytic uremic syndrome (HUS) can be triggered by Shiga toxin producing *Escherichia coli* (STEC) infection or it can be defined as atypical HUS (aHUS) if it is related to uncontrolled complement activation. aHUS is characterized by a high incidence of recurrence after kidney transplantation, and it can also occur de novo in transplant recipients. Eculizumab is used both to prevent and to treat aHUS following kidney transplantation. In this paper, we report our centre experience and we present 4 cases of HUS in patients who underwent kidney transplantation. **Methods:** This is a single-center experience about HUS development in transplanted patients. **Results:** Patient 1 with end-stage renal disease (ESRD) due to STEC-HUS undergoing kidney

transplantation without prophylactic therapy with eculizumab. Patient 2 with HUS secondary to an episode of diarrhea at 8 years old. After a slow progression to ESRD, she underwent kidney transplantation and she received prophylactic therapy with eculizumab due to the presence of anti-complement factor H antibodies. Patient 3 underwent pre-emptive living donor ABO-incompatible kidney transplantation and developed HUS secondary to antibody-mediated rejection. Patient 4 developed de novo HUS 16 years after kidney transplantation without a known cause. **Conclusion:** The correct diagnosis of HUS and the identification of the complement component alterations in case of aHUS are important parameters required to predict the risk of post-transplant recurrence of the disease. In the cases we reported, eculizumab has been found to be effective both to prevent and to treat aHUS following kidney transplantation.

S.M.M. and G.M.V. contributed equally to this work.

4. U pacjentów z aHUS leczonych nerkozastępczo należy w pierwszej kolejności rozważać przeszczepienie nerki i wątroby. Chorzy nie kwalifikujący się do dwunarządowej transplantacji, a zakwalifikowani do przeszczepienia nerki, powinni mieć możliwość ratunkowego lub profilaktycznego otrzymywania EKU po transplantacji (szczególnie w przypadku stwierdzenia u nich mutacji czynnika H).
5. Do kryteriów włączenia do programu należy dodać:
 - a. zwięzłą charakterystykę kryteriów mikroangiopatycznej niedokrwistości hemolitycznej z zajęciem nerek,
 - b. wykonywania przed zastosowaniem EKU u osób w wieku poniżej 18 lat także szczepień przeciwko *Haemophilus influenzae* i pneumokokom,
 - c. wynik testu Coombsa powinien być ujemny.
6. Wśród kryteriów wyłączenia powinna być ciąża, poza przypadkami „jeśli korzyść z zastosowania leku przeważa nad ryzykiem dla ciężarnej i płodu”.

W toku postępowania Prezes Agencji Oceny Technologii Medycznych wydał Rekomendację nr 69/2016 z dnia 10 listopada 2016 r., w której nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Soliris (ekulizumab), we wnioskowanym wskazaniu. W uzasadnieniu wskazano, iż w dołączonej do wniosku dokumentacji brak jest wystarczających dowodów dotyczących skuteczności wnioskowanej technologii lekowej - brak randomizowanych badań klinicznych potwierdzających efektywność. Wszystkie przedstawione w ramach analizy klinicznej badania były jednoramienne, co oznacza, że nie przeprowadzono ich w odniesieniu do komparatora.

przedmiotowa technologia lekowa jest nieefektywna kosztowo. Podkreślono jednak, że zgodnie z podejściem egalitarnym, należy dążyć do zrównania możliwości terapeutycznych również tych pacjentów, którzy z uwagi na rzadkość występowania choroby mają ograniczone możliwości terapeutyczne, a wszystkie rekomendacje kliniczne rekomendują zastosowanie ekulizumabu jako leczenie z wyboru pacjentów z aHUS. Dlatego też Prezes Agencji w sytuacji zapewnienia przez wnioskodawcę mechanizmów podziału ryzyka, rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Soliris w ramach programu „Leczenie atypowego zespołu hemolityczno-mocznicowego (aHUS) (ICD-10 D 59.3)”



Uzupełniając odpowiedź, uprzejmie informuję, że z uwagi na obecnie funkcjonujące regulacje prawne, Minister Zdrowia niestety nie posiada uprawnień do wydawania indywidualnych decyzji w zakresie refundacji produktów leczniczych oraz do kierowania dodatkowych środków finansowych w celu refundacji produktu leczniczego dostępnego na terytorium RP na indywidualny wniosek pacjenta.



Jak daleko do refundacji ?

