

Penggunaan Eculizumab sebagai Pilihan Terapi pada Pasien HUS dengan Transplantasi Ginjal

Ilma Tria Nursyifa
Puspa Dewanti
Inggerit Inggerit
Johansen Johansen
Sylvia Regina

Universitas Tarumanagara
Universitas Tarumanagara
RSU Santo Vincentius Kalimantan Barat
Universitas Tarumanagara
Universitas Tarumanagara

Latar Belakang: *Hemolytic Uremic Syndrome* (HUS) adalah bentuk trombotik mikroangiopati yang ditandai dengan trombositopenia, anemia hemolitik mikroangiopati dan gagal ginjal akut, serta dapat terjadi baik pada anak-anak maupun orang dewasa. Eculizumab adalah antibodi monoklonal chimeric IgG2/4 yang berpasangan dengan protein komplemen C5 dan digunakan untuk mengobati atau mencegah kekambuhan HUS setelah transplantasi ginjal. Tujuan: Artikel ini bertujuan untuk mengetahui penggunaan eculizumab sebagai pilihan terapi pada pasien HUS yang telah menjalani transplantasi ginjal mengenai dampak dan cara pemberiannya. Metode: Tinjauan literatur dari dua database yaitu Google Scholar dan PubMed yang terbit dalam rentang waktu 5 tahun yaitu dari tahun 2018-2023. Hasil: Didapatkan 11 literatur yang membuktikan eculizumab dapat dipertimbangkan sebagai pilihan terapi pada pasien HUS dengan transplantasi ginjal. Dampak eculizumab dapat menurunkan risiko kekambuhan atau timbulnya HUS pasca transplantasi ginjal. Walaupun kebanyakan efek samping pemberian eculizumab tidak serius, meningitis hingga kematian tidak dapat dikesampingkan. Maka dibutuhkan pedoman tatacara penggunaan eculizumab berdasarkan data yang lebih besar untuk mengurangi risiko infeksi dan memangkas biaya.

PENDAHULUAN

Hemolytic Uremic Syndrome (HUS) adalah bentuk trombotik mikroangiopati yang ditandai dengan trombositopenia, anemia hemolitik mikroangiopati dan gagal ginjal akut yang dapat terjadi baik pada anak-anak maupun orang dewasa (Pugh et al., 2021). Atypical HUS (aHUS) dapat bersifat kronis, hereditas, atau idiopatik, sedangkan HUS tipikal sering disebabkan oleh infeksi strain *Escherichia coli* tertentu yang menghasilkan eksotoksin seperti toksin Shiga (Oh et al., 2022). Pada aHUS tidak ada keterkaitan baik dengan Shiga Toxin *Escherichia coli* (STEC) atau defisiensi ADAMTS13. Sebaliknya, biasanya terkait dengan disregulasi jalur komplemen alternatif. Lesi patologis berupa mikroangiopati trombotik dapat ditemukan sebagai respon terhadap cedera endotel. Sekitar 10% kasus sindrom HUS pediatrik dan sebagian besar kasus pada orang dewasa disebabkan oleh HUS atipikal (Suarez et al., 2019).

Eculizumab adalah antibodi monoklonal chimeric IgG2/4 yang berpasangan dengan protein komplemen C5, selain itu juga Eculizumab merupakan obat pertama yang secara khusus menargetkan aktivasi komplemen. Awalnya obat ini dipakai untuk Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH), kemudian diperluas untuk pengobatan aHUS. Saat ini, eculizumab juga digunakan untuk mengobati atau mencegah kekambuhan aHUS setelah transplantasi ginjal, dengan dampak yang signifikan pada klinis dan kualitas hidup pasien (Duval et al., 2019).

Berdasarkan data dari United States Renal Data System (USRDS) mayoritas pasien yang menderita

penyakit ginjal stadium akhir (end stage renal disease/ESRD) dan menjalani transplantasi ginjal lebih sering disebabkan oleh aHUS daripada HUS tipikal. Terjadinya aHUS kembali setelah transplantasi ginjal meningkatkan risiko kegagalan graft hingga kematian. Pemberian eculizumab ditujukan sebagai profilaksis HUS berulang yang mungkin timbul dengan meningkatkan ketahanan graft pada pasien penerima transplantasi ginjal (Plasse et al., 2021).

METODE

Penulis melakukan pencarian, seleksi, lalu peninjauan literatur dengan metode tinjauan pustaka terkait eculizumab sebagai pilihan terapi pada pasien HUS dengan transplantasi ginjal. Sumber literatur yang digunakan yaitu Google Scholar serta PubMed. Penulis memilih literatur yang terbit dalam rentang waktu 5 tahun yaitu dari tahun 2018-2023. Dari hasil pencarian didapatkan total artikel dari PubMed sebanyak 4 artikel dan dari Google Scholar sebanyak 13 artikel. Setelah itu, dilakukan seleksi artikel dengan kriteria akses terbuka dan berbahasa Inggris, didapatkan literatur yang memenuhi kriteria sebanyak 11 artikel. Penulisan artikel dimulai dengan melakukan peninjauan isi dari setiap literatur yang memenuhi kriteria, melakukan diskusi dan tukar pikiran, lalu mencocokkan silang dengan sumber literatur lainya.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Sebagian besar pasien aHUS respon dengan pemberian eculizumab atau terapi anti-C5. Pada pasien aHUS, risiko ESRD telah menurun dari 60% hingga 70% pada awalnya menjadi 10% hingga 15%. Akan tetapi, timbul beberapa hal yang menjadi perdebatan khususnya terkait durasi optimal pemberian eculizumab. Inhibisi komplemen yang dapat menyebabkan meningitis, kebutuhan untuk infus berulang, dan biaya pengobatan yang tinggi menimbulkan pertanyaan kapan pemberian eculizumab dapat dihentikan tanpa risiko aHUS berulang maupun cedera ginjal yang lebih parah (Fakhouri et al., 2021).

Transplantasi ginjal pada pasien aHUS

Sejak awal 1990-an pertukaran plasma dan infus plasma telah menjadi terapi utama untuk aHUS dan bekerja dengan cara melengkapi protein komplemen yang tidak ada atau menghilangkan protein komplemen yang abnormal. Meskipun setelah pengenalan terapi plasma angka kematian menurun secara signifikan, sebagian pasien tetap menghadapi kesulitan untuk mentolerir terapi plasma secara reguler dan kambuh setelah penghentian pengobatan. Berbagai agen lain termasuk kortikosteroid, agen antiplatelet dan trombolitik telah dipelajari dengan hasil yang bervariasi. Pada sejumlah kecil pasien dengan defisiensi faktor komplemen genetik, transplantasi hati juga digunakan sebagai pengobatan. Hal ini karena faktor pelengkap tertentu seperti faktor H dan faktor I dapat diproduksi apabila transplantasi hati berhasil, baik secara tunggal maupun dikombinasikan dengan transplantasi ginjal, memberikan potensi penyembuhan aHUS pada subset pasien ini. Akan tetapi, tetap ada risiko komorbid hingga kematian dan tidak tersedia di semua fasilitas kesehatan (Pugh et al., 2021).

Sebelum tersedianya obat untuk inhibisi komplemen terminal, hasil pada pasien dengan aHUS yang menjalani terapi pertukaran plasma/ infus plasma masih belum optimal, sebanyak 29% anak-anak dan 56% orang dewasa memerlukan hemodialisis atau meninggal dalam waktu 1 tahun dan 48% anak-anak serta 67% orang dewasa mengalami ESRD atau meninggal dalam 3 tahun. Eculizumab telah disetujui untuk pengobatan pasien dengan aHUS pada tahun 2011, dengan efikasi dan keamanan yang ditunjukkan di 4 uji klinis prospektif serta data tambahan dari registri selama satu dekade maupun data pasien non percobaan. Meskipun efektif dalam mengobati aHUS, eculizumab memerlukan rejimen pengobatan standar berupa infus intravena setiap 2 minggu pada pasien dengan berat badan 10 kg atau lebih (Rondeau et al., 2020).

Pada 50% pasien dengan aHUS yang telah menjalani transplantasi ginjal mengalami ESRD dan

risiko rekurensi yang tinggi. Sekitar 60-70% pasien aHUS mengalami mutasi pada faktor sistem komplemen atau antibodi terhadap faktor komplemen H. Dalam beberapa kasus, kekambuhan aHUS dialami tidak lama setelah transplantasi dan pasien lainya memiliki risiko yang lebih rendah untuk kambuh. Risiko kekambuhan aHUS setelah transplantasi lebih tinggi pada pasien dengan mutasi gen yang mengkodekan faktor komplemen sirkulasi (C3, complement factor H (CFH), complement factor I (CFI)) jika dibandingkan dengan pasien dengan mutasi gen yang mengkodekan protein fase padat seperti CD46 (Suarez et al., 2019).

Pasien tanpa riwayat aHUS sebelumnya juga mungkin berkembang menjadi aHUS de novo setelah transplantasi ginjal. Beberapa terapi dapat diberikan pasca transplantasi untuk mengurangi risiko kejadian aHUS berulang seperti pertukaran plasma, rituximab (digunakan untuk autoantibodi anti-Faktor H; membantu mempertahankan tingkat antibodi yang rendah, mencegah kekambuhan aHUS setelah transplantasi), transplantasi hati dan ginjal secara simultan pada pasien dengan mutasi CFH, dan penggunaan eculizumab (antibodi monoklonal manusia yang ditargetkan melawan protein komplemen C5 sehingga dapat menghambat aktivasi komplemen terminal). Sebelum penggunaan eculizumab, pasien dengan mutasi gen CFH, CFH-CFHR1/3, CFI, C3, dan CFB memiliki risiko 50% berkembang menjadi ESRD atau kematian karena timbul aHUS berulang pada tahun pertama, dan risiko ini meningkat menjadi 75% setelah 3 - 5 tahun (Suarez et al., 2019).

Selain itu, aHUS yang bersifat de novo pasca transplantasi dapat timbul dan dikaitkan dengan beberapa faktor seperti siklosporin dan tacrolimus yang dihubungkan dengan peningkatan indikator cedera vaskular seperti von Willebrand factor atau sel endotel dalam plasma. Iskemia juga berkaitan dengan Calcineurin inhibitor yang memicu kerusakan vaskular dan trombotik mikroangiopati. Selanjutnya, penggunaan ginjal donor pasca henti jantung, serta infeksi virus seperti cytomegalovirus, parvovirus B19 dan polyoma BK juga dikaitkan dengan terjadinya aHUS de novo (Oh et al., 2022).

Manfaat pemberian eculizumab

Kekambuhan HUS atipikal setelah transplantasi didiagnosis dengan adanya abnormalitas pada hasil lab seperti timbul gagal ginjal, anemia hemolitik mikroangiopati, trombositopenia dan oklusi mikrovaskuler. Dalam banyak kasus, kekambuhan aHUS dikonfirmasi dengan biopsi ginjal yang menunjukkan adanya trombus intrakapiler glomerulus, kongesti, pembengkakan endotel, dan penebalan dinding kapiler. Berdasarkan systematic review oleh Suarez et al., 2019 menunjukkan bahwa mutasi pada gen yang mengkode CFH, diikuti oleh mutasi pada gen CFI adalah hal yang sering ditemukan pada pasien transplantasi ginjal dengan aHUS berulang. Selain itu juga beberapa penelitian juga menggambarkan adanya mutasi genetik faktor komplemen pada sekitar 30% pasien yang datang dengan aHUS de novo setelah transplantasi ginjal. Namun, tidak ada mutasi yang diidentifikasi pada empat pasien yang mengalami HUS de novo dan mengalami kegagalan graft (Suarez et al., 2019)

Dalam penelitian tersebut juga ditemukan kurang dari 6% pasien yang mendapatkan profilaksis eculizumab menunjukkan kekambuhan aHUS, dan kekambuhan lebih mungkin terjadi ketika eculizumab dihentikan. Baru-baru ini, berdasarkan data global untuk aHUS dengan 1549 pasien selama periode 5 tahun. Seratus delapan puluh delapan pasien menjalani transplantasi ginjal. Dari jumlah tersebut, 88 pasien menerima eculizumab sebelum atau selama operasi transplantasi. Kelompok pasien ini menunjukkan kondisi graft yang lebih baik dibandingkan dengan pasien yang hanya menerima eculizumab karena kekambuhan aHUS atau aHUS de novo pasca transplantasi. Pada kelompok yang mendapat eculizumab kekambuhan aHUS dapat timbul mulai dari 3 hari dan sampai 6 tahun (median 2 bulan) setelah transplantasi (Suarez et al., 2019) .

Pada penelitian lain 23 dari 335 pasien yang menerima transplantasi ginjal mendapat terapi profilaksis dengan eculizumab menunjukkan tidak ada tanda rekurensi aHUS atau kegagalan graft setelah transplantasi dengan durasi follow up 5.8 ± 2.7 tahun. Profilaksis/ penggunaan eculizumab secara dini memberikan risiko kegagalan graft yang lebih rendah, hal ini konsisten dengan studi

sebelumnya berdasarkan data registri aHUS. Akan tetapi pemberian eculizumab membutuhkan ketelitian dan pertimbangan seksama mengingat biaya yang dikeluarkan, dalam studi ini besar median biaya yang dikeluarkan untuk satu pasien adalah US\$706518. Disamping itu terdapat temuan dari serangkaian kasus kecil menunjukkan bahwa transplantasi ginjal hidup pada pasien aHUS tanpa profilaksis eculizumab dapat dicapai dengan menggunakan protokol dengan target yang lebih rendah pada inhibitor kalsineurin, kontrol tekanan darah yang ketat, dan penggunaan blokade sistem renin-angiotensin-aldosteron dan statin. Terkait lama pemberian obat, dalam penelitian ini disebutkan tidak satu pun dari 9 pasien yang menghentikan eculizumab mengalami kegagalan graft setelah menerima rata-rata 24 kali infus. Dengan demikian, penghentian eculizumab dapat dilakukan setelah 1 tahun dengan pemeliharaan regimen yang dilakukan tiap minggu (Plasse et al., 2021).

Terdapat sebuah cohort melaporkan 10 subjek post transplantasi yang mendapat terapi dan profilaksis eculizumab tidak ada yang mengalami kekambuhan aHUS. 3 orang mendapat eculizumab hingga 6 bulan pasca transplantasi dan 7 orang lain menerima eculizumab seumur hidup karena adanya mutasi genetik. Follow-up dilakukan dengan median 39,5 bulan (4-88 bulan). Rata-rata eGFR pada follow-up terakhir adalah 59,5 ml/menit/m². Tidak ada subjek dalam studi ini yang mengalami infeksi meningokokus (Kant et al., 2020).

Dalam sebuah laporan kasus lain, eculizumab juga menunjukkan hasil yang signifikan jika diberikan pada pasien yang mengalami aHUS de novo pasca transplantasi ginjal. Eculizumab diberikan pada pasien yang refrakter terhadap terapi plasmapheresis, dengan level kreatinin pasien tidak menunjukkan penurunan. Dengan total pemberian berjumlah 16 dosis diberikan selama 27 minggu yaitu 900 mg/ minggu selama 4 minggu, 1200 mg pada minggu ke 5 dan 1200 mg setiap 2 minggu setelahnya). Semakin awal inisiasi pemberian eculizumab akan menunjukkan respons yang lebih baik pula. (Min et al., 2023).

Selain pada pasien aHUS, eculizumab juga dapat diberikan pada pasien dengan HUS tipikal. Sebuah case report menggabungkan pemberian eculizumab dengan Toraymyxin (adsorber endotoxin kuat) dan CytoSorb (terdokumentasi dapat menghilangkan Shiga-like Toxin), efek yang diberikan yaitu menurunkan risiko kerusakan multi organ dan memperbaiki kondisi klinis pada pasien HUS karena Shiga Toxin associated Escherichia Colli (STEC) (Pronzo et al., 2020). Pada kasus lain, eculizumab juga tetap diberikan pada pasien dengan COVID-19 dengan riwayat aHUS yang menerima transplantasi ginjal dan tidak mengganggu penyembuhannya. Eculizumab tetap harus diberikan pada pasien COVID-19 dan tidak dihentikan kecuali ada efek samping atau komplikasi lain yang timbul (Cognard et al., 2021).

Komplikasi dan Efek Samping

Efek samping serius terjadi pada 37% pasien yang termasuk dalam studi eculizumab primer. Efek samping terjadi pada 100% pasien. Kejadian yang paling sering dilaporkan termasuk diare (23%), demam (21%), sakit kepala (19%), infeksi saluran pernapasan atas (19%), batuk (17%), dan infeksi saluran kemih (10%) (Pugh et al., 2021).

Infeksi meningokokus terjadi pada dua pasien (2%) pada studi primer. Satu pasien mengembangkan meningitis meningokokus yang menyebabkan penghentian permanen terapi eculizumab. Pasien kedua mengalami sepsis meningokokus dan dirawat di rumah sakit tetapi dapat melanjutkan eculizumab. Dalam kedua kasus tersebut, pasien sembuh. Kedua pasien telah menerima vaksinasi meningokokus terhadap serogrup A, C, W, dan Y tetapi belum diberi resep antibiotik jangka panjang (Pugh et al., 2021).

Mengenai efek samping pemberian pada wanita hamil, dalam sebuah laporan kasus tidak ditemukan adanya komplikasi maupun tanda infeksi pada janin. Eculizumab tetap dapat dideteksi pada plasenta, walaupun jumlahnya tidak adekuat untuk mengaktivasi komplemen. Eculizumab juga ditemukan tidak dieksresikan pada ASI dan tidak menimbulkan komplikasi pada bayi yang

dipantau hingga usia 10 bulan (Duval et al., 2019).

KESIMPULAN

Pemberian eculizumab pada pasien HUS yang menerima transplantasi ginjal maupun pada pasien HUS de novo usai transplantasi dapat dipertimbangkan khususnya untuk mengurangi risiko kegagalan graft. Eculizumab dapat diberikan sedini mungkin saat dilakukan prosedur transplantasi, sedangkan lama waktu pemberian eculizumab bervariasi. Berdasarkan penelitian, komplikasi dan efek samping yang mungkin timbul sebagian besar tidak serius apabila diberikan dengan kehati-hatian dan dosis yang sesuai. Sehubungan dengan itu, perlu adanya pedoman dengan dasar data yang lebih besar untuk menurunkan risiko efek samping dan memangkas biaya pengobatan.

DAFTAR PUSTAKA

Cognard, N., Gautier-Vargas, G., Perrin, P., Benotmane, I., & Caillard, S. (2021). COVID-19 in a kidney transplant recipient treated with eculizumab for atypical hemolytic uremic syndrome: a case report. *Journal of Nephrology*, 34(4), 1045-1048. <https://doi.org/10.1007/s40620-021-01057-3>

Duval, A., Olagne, J., Cognard, N., Gautier Vargas, G., Joly, M., Perrin, P., Fritz, G., Fourtage, M., Moulin, B., & Caillard, S. (2019). Pregnancy in a Kidney Transplant Woman Under Treatment With Eculizumab for Atypical Hemolytic Uremic Syndrome: Is It Safe? *Kidney International Reports*, 4(5), 733-739. <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2018.12.014>

Fakhouri, F., Fila, M., Hummel, A., Ribes, D., Sellier-Leclerc, A. L., Ville, S., Pouteil-Noble, C., Coindre, J. P., Le Quintrec, M., Rondeau, E., Boyer, O., Provôt, F., Djeddi, D., Hanf, W., Delmas, Y., Louillet, F., Lahoche, A., Favre, G., Châtelet, V., ... Frémeaux-Bacchi, V. (2021). Eculizumab discontinuation in children and adults with atypical hemolytic-uremic syndrome: a prospective multicenter study. *Blood*, 137(18), 2438-2449. <https://doi.org/10.1182/blood.2020009280>

Kant, S., Bhalla, A., Alasfar, S., & Alachkar, N. (2020). Ten-year outcome of Eculizumab in kidney transplant recipients with atypical hemolytic uremic syndrome - a single center experience. 1-6.

Min, E. K., Kim, H. J., Kim, S., Jung, M., Kim, J. S., Han, S. H., & Huh, K. H. (2023). The first successful eculizumab rescue therapy of a kidney transplant recipient with atypical hemolytic uremic syndrome in South Korea: a case report. *Korean Journal of Transplantation*, 37(1), 57-62. <https://doi.org/10.4285/kjt.22.0050>

Oh, Y. J., Lee, J., Kim, Y., Jun, H., Sim, J., Kim, M. G., & Jung, C. W. (2022). Eculizumab as rescue therapy in a kidney transplant recipient with atypical hemolytic uremic syndrome: a case report. *Korean Journal of Transplantation*, 36(4), 283-288. <https://doi.org/10.4285/kjt.22.0027>

Plasse, R. A., Olson, S. W., Yuan, C. M., Agodoa, L. Y., Abbott, K. C., & Nee, R. (2021). Prophylactic or Early Use of Eculizumab and Graft Survival in Kidney Transplant Recipients With Atypical Hemolytic Uremic Syndrome in the United States: Research Letter. *Canadian Journal of Kidney Health and Disease*, 8. <https://doi.org/10.1177/20543581211003763>

Pronzo, A. V, Simone, S., Rossini, M., Pertosa, G. B., Manno, C., & Gesualdo, L. (2020). SUCCESSFUL TREATMENT OF TYPICAL HEMOLYTIC UREMIC SYNDROME IN A KIDNEY TRANSPLANT RECIPIENT Typical hemolytic uremic syndrome potentially fatal disease caused by CLINICAL HISTORY & PATIENT DATA. 1.

Pugh, D., O'Sullivan, E. D., Duthie, F. A. I., Masson, P., & Kavanagh, D. (2021). Interventions for atypical haemolytic uraemic syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2021(3). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012862.pub2>



Rondeau, E., Scully, M., Ariceta, G., Barbour, T., Cataland, S., Heyne, N., Miyakawa, Y., Ortiz, S., Swenson, E., Vallee, M., Yoon, S. S., Kavanagh, D., & Haller, H. (2020). 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*, 97(6), 1287-1296. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.01.035>

Suarez, M. L. G., Thongprayoon, C., Mao, M. A., Leeaphorn, N., Bathini, T., & Cheungpasitporn, W. (2019). Outcomes of kidney transplant patients with atypical hemolytic uremic syndrome treated with eculizumab: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Medicine*, 8(7). <https://doi.org/10.3390/jcm8070919>