

臺灣非典型溶血性 尿毒症候群患者

腎臟移植處置共識



台灣兒童腎臟醫學會
TAIWAN SOCIETY OF PEDIATRIC NEPHROLOGY



台灣腎臟醫學會
Taiwan Society of Nephrology



台灣移植醫學學會
Transplantation Society of Taiwan

與會專家名單

(依姓氏筆畫排序)

王敘涵 醫師	林口長庚紀念醫院	臺灣移植醫學學會
吳麥斯 醫師	臺北醫學大學	臺灣腎臟醫學會
李志元 醫師	臺灣大學醫學院附設醫院	臺灣移植醫學學會
李明哲 醫師	衛生福利部雙和醫院	臺灣移植醫學學會
張勝勛 醫師	國立成功大學醫學院附設醫院	臺灣移植醫學學會
陳呈旭 醫師	臺中榮民總醫院	臺灣腎臟醫學會
陳怡儒 醫師	中國醫藥大學附設醫院	臺灣腎臟醫學會
曾敏華 醫師	林口長庚紀念醫院	臺灣兒童腎臟醫學會
塗昆樺 醫師	林口長庚紀念醫院	臺灣腎臟醫學會
蔡宜蓉 醫師	臺灣大學附設醫院兒童醫院	臺灣兒童腎臟醫學會

目錄

中英文及縮寫對照表

前言

建議內容

1 移植前	08
2 手術期	20
3 移植後	24
4 其他建議	30
結語	32
參考資料	33

中英文及縮寫對照表

英文全名	英文縮寫	中文全名
50% hemolytic complement	CH50	
Advisory Committee on Immunization Practices	ACIP	美國預防接種諮詢委員會
Alternative complement pathway activity assessment	AP100	
Antiphospholipid syndrome	APS	抗磷脂質症候群
Atypical hemolytic uremic syndrome	aHUS	非典型溶血性尿毒症候群
C3 glomerulopathy	C3G	C3 腎絲球病變
Calcineurin inhibitor	CNI	鈣調神經磷酸酶抑制劑
Catastrophic antiphospholipid syndrome	catastrophic APS	災難性抗磷脂質症候群
Centers for Disease Control and Prevention	CDC	美國疾病防控中心
End stage kidney disease	ESKD	末期腎臟病
Fresh frozen plasma	FFP	新鮮冷凍血漿
Gain-of-function		新增功能性
Hemolysis, Elevated Liver enzymes and Low Platelets syndrome	HELLP syndrome	HELLP 症候群
Kidney Disease Improving Global Outcomes	KDIGO	腎臟病全球改善預後組織
Lactate dehydrogenase	LDH	乳酸脫氫酶
Mammalian target of rapamycin	mTOR	哺乳動物雷帕黴素標的物
Meningococcal disease		腦膜炎雙球菌病
Microangiopathic hemolytic anemia	MAHA	微血管病性溶血性貧血
Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria	PNH	陣發性夜間血紅素尿症
Thrombotic microangiopathy	TMA	血栓性微血管病變
Thrombotic thrombocytopenic purpura	TPP	血栓性血小板低下紫斑症

《臺灣非典型溶血性尿毒症候群患者腎臟移植處置共識》

前言

臨牀上，許多末期腎臟病 (end stage kidney disease, ESKD) 患者的腎衰竭原因並不明確，使臨床照護難以針對其根本病因進行治療。根據現有研究，估計每十位成人 ESKD 病患，就有一位病因不明，其中約 10% 至 15% 可能與基因突變相關疾病有關。在這些基因疾病當中，部分已有藥物可用以治療並延緩疾病惡化；非典型溶血性尿毒症候群 (atypical hemolytic uremic syndrome, aHUS) 即為其中之一例，可透過 C5 補體抑制劑 (如 eculizumab) 進行治療 [1]。aHUS 是一種罕見且可引發血栓性微血管病變 (thrombotic microangiopathy, TMA) 的疾病。由於診斷工具的不足以及基因檢測費用高昂，目前臺灣 aHUS 的診斷率低於預期 [2]。未經診斷的 aHUS 患者，一旦進入 ESKD 階段，因欠缺完整評估與適當治療，於接受腎臟移植後，可能出現新發或復發 aHUS 臨床表現，進而損害移植腎臟功能。

腎臟移植是一項複雜與特別的治療過程，其中包含手術、免疫抑制藥物、排斥反應、以及感染等多種潛在可誘發 TMA 的風險因子。臨牀上，要區別這些 TMA 的繼發性誘因與原發性 aHUS 相當困難，但對臨床診治至關重要。對於這些移植前未被診斷出的 aHUS 患者而言，若在移植後發生 TMA 的臨床表現，被認定為其他 TMA 的繼發性誘因所導致，僅採取停用相關藥物、治療排斥反應或感染等保守處置，往往無法奏效 [3]。此外，文獻亦顯示，延遲診斷 (在移植後才確診為 aHUS) 及延後使用 eculizumab 治療，與較低的器官存活率及較高的 aHUS 復發率等不良預後相關 [4]。

因此，本處置共識旨在根據國際專家建議與最新文獻證據，提供非典型溶血性尿毒症候群 (aHUS) 患者，在腎臟移植前、移植準備期及移植後 (包括術後才確診之患者) 的評估與診療指引，以預防或降低移植後 aHUS 復發風險，並提升移植腎存活率。本共識依臨床流程分為四部分：移植前、手術期、移植後三個階段的管理，以及其他與 aHUS 患者移植相關情況的考量與處置 (圖一)：

圖一 本共識內容分為四個部分：移植前、手術期、移植後、以及其他與 aHUS 患者移植相關情況的考量與處置。各部分目的不同，均旨在為接受腎臟移植的 aHUS 患者提供診療指引，以預防或降低移植後 aHUS 的復發風險，並提升移植腎存活率。

共識主旨

預防或減少移植後 aHUS 復發、提升器官存活率



移植前

篩檢與評估
等候名單中的潛在及
已確診 aHUS 患者



手術期

確診 aHUS 患者
移植前預防性
C5 補體抑制劑治療
(如 eculizumab)



移植後

新發或復發 aHUS 患者
移植後治療性
C5 補體抑制劑使用
(如 eculizumab)

其他建議

aHUS 患者移植相關情況之考量與處置

本共識之建議以英國專家指引為基礎 [5]，並輔以其他國際專家指引及近期相關研究文獻，依臺灣本土臨床情況加以修訂。所有指引及文獻證據均摘錄相關內容，供參照其證據品質。每項建議之強度與證據等級分級如下：

建議強度分級	具體描述
強 (1)	明確顯示介入措施利大於弊 (進行此介入措施為強烈建議)，或明確顯示介入措施弊大於利 (不進行此介入措施為強烈建議)。
弱 (2)	大致上可顯示介入措施利大於弊 (進行此介入措施為弱建議)，或大致上顯示介入措施弊大於利 (不進行此介入措施為弱建議)；但仍可能存在不確定性。

證據等級分級	具體描述
高 (A)	非常有把握觀察值接近真實值。
中 (B)	對觀察值有中等把握：觀察值有可能接近真實值，但也有可能差距很大。
低 (C)	觀察值的把握有限：觀察值可能與真實值有很大差別。
極低 (D)	對觀察值幾乎沒有把握：觀察值與真實值可能有極大差別。

本共識建議內容係經由臺灣腎臟醫學會、臺灣移植醫學學會及臺灣兒童腎臟醫學會專家，於 2024 年 10 月 13 日及 12 月 12 日舉行的兩次共識會議中討論與投票產生。每項建議之同意百分比，將與佐證文獻的綜合等級並列，以呈現專家同意程度。

《臺灣非典型溶血性尿毒症候群患者腎臟移植處置共識》

建議內容

臨床建議	佐證文獻 綜合等級	同意百分比
移植前 – 等候名單中潛在及已確診 aHUS 患者之篩檢與評估		
1.1 針對已確診之 aHUS 患者，移植前應依基因檢測結果、自體抗體檢出情形及既往移植史，評估其復發風險。	1B	100%
1.2 對於預計接受腎臟移植的 ESKD 患者，若其原發腎病病因不明、既往臨床表現或腎臟切片檢查顯示可能存在微血管病性溶血性貧血 (microangiopathic hemolytic anemia, MAHA) 或血栓性微血管病變 (thrombotic microangiopathy, TMA)，應詳細評估 aHUS 的可能性 (如進行基因檢測)，以利評估移植後發生 aHUS 的風險。	1B	100%
1.3 復發風險屬高或中度之患者，應接受預防性 C5 補體抑制劑治療 (如 eculizumab*)。	1C	100%
1.4 對於復發風險屬低度之患者，應告知其移植後仍可能復發，並於移植後持續監測疾病復發情形。	2C	100%
1.5 對於移植前已接受規則 C5 補體抑制劑治療 (如 eculizumab*) 之 aHUS 患者，於移植手術前無須另行血漿置換以預防疾病復發。	2C	71%
1.6 所有接受腎臟移植評估的 aHUS 患者，均應遵循預防腦膜炎雙球菌病 (meningococcal disease) 之相關指引。	1B	100%
1.7 若考慮為 aHUS 患者進行親屬活體捐贈，所有潛在捐贈者均應接受基因檢測，以評估捐贈者未來發生新發 aHUS 的風險。	1C	75%
手術期 – 確診 aHUS 患者之移植前預防性 C5 補體抑制劑治療 (如 eculizumab*)		
2.1 成年患者應於手術開始前完成單劑量 900 毫克 eculizumab 之給藥。 兒童患者則應依其體重調整劑量與給藥時程，並依兒童給藥方案執行。	1B	100%
2.2 成年患者可於手術後 24 小時內再給予單劑量 900 毫克 eculizumab。 兒童患者則可依兒童給藥時程，於 24 小時內再給予單劑量 eculizumab。	2C	100%
2.3 成年患者應於手術後再接受每週一次 900 毫克 eculizumab，共三次。於最後一次 900 毫克給藥後一週 (即第五週)，改為給予 1,200 毫克，此後每兩週給予 1,200 毫克。 兒童患者則應依兒童給藥方案，根據體重調整劑量與給藥時程。	1B	100%
2.4 如果出現大量失血，需要給予新鮮冷凍血漿 (fresh frozen plasma, FFP) 輸注、血漿置換或其他相似治療，可考慮增加 C5 補體抑制劑 (如 eculizumab*) 劑量。	2C	100%
移植後 – 新發或復發 aHUS 患者之治療性 C5 補體抑制劑使用 (如 eculizumab*)		
3.1 移植後出現新發或復發 aHUS 之患者，應考慮啟動 C5 補體抑制劑治療 (如 eculizumab*)。	1B	100%
3.2 aHUS 患者於腎臟移植後，應持續接受 C5 補體抑制劑治療 (如 eculizumab*)。	1B	100%
3.3 aHUS 患者可如同一般腎臟移植患者，接受以鈣調神經磷酸酶抑制劑 (calcineurin inhibitor, CNI) 為基礎的免疫抑制方案。其他免疫抑制藥物之使用可依當地常規治療原則調整。 對於具有復發 aHUS 風險的患者，移植後可考慮減少哺乳動物雷帕黴素標的物抑制劑 (mammalian target of rapamycin inhibitor, mTOR inhibitor) 之使用。	2B	63%
其他與 aHUS 患者移植相關情況之考量與處置		
4.1 對於 aHUS 患者，肝臟移植 (於腎功能仍保留者) 或肝腎聯合移植，不應視為優先治療方式。	2C	100%

* 自 2025 年 2 月起，健保給付範圍已納入 ravulizumab，與 eculizumab 皆適用於 aHUS 患者 [6]。目前，長效型 ravulizumab 可作為 C5 補體抑制劑治療選項之一，西班牙部分地區衛生單位亦已制定針對腎臟移植病人使用 ravulizumab 進行預防性治療之相關指引 [7]。然而，其使用仍應依臨床情況審慎評估，並持續關注最新實證之更新 [8]。此外，關於 ravulizumab 於孕期使用之證據有限；英國國家治療中心建議，對於計畫懷孕或已懷孕之患者，應改回使用 eculizumab [9]。

目的：篩檢與評估等候移植名單中的潛在及已確診的 aHUS 患者

1.1 已確診 aHUS 患者的評估與處置

臨床建議 1.1

佐證資料

針對已確診之 aHUS 患者，移植前應依基因檢測結果、自體抗體檢出情形及既往移植史，評估其復發風險	附表一
---------------------------------------------------	-----

aHUS 患者的基因型與臨床表現密切相關，基因檢測可協助評估預後、預測疾病進展、治療反應及移植後復發風險 [10,11]。由於復發風險會因致病補體基因突變類型而異，英國專家指引建議，應綜合基因檢測結果、補體 H 因子自體抗體檢測、以及既往移植史，來評估 aHUS 患者的復發風險 [5]。

一項多國多中心回溯性世代研究（「全球 aHUS 登錄計劃」）對 145 位確診 aHUS 的腎臟移植受贈者進行基因檢測。結果顯示，成人患者中有 68% (74/109) 檢測出相關基因突變，而兒童患者則為 81% (29/36) [4]。美國近期一項基因分析研究亦發現，在經腎臟切片檢查確診為 TMA 或 C3G 的患者中，有 44% (33/76) 帶有補體基因突變 [3]。在臺灣，一項本土研究納入 10 位 aHUS 兒童患者，均檢測出與補體或凝血相關的基因突變 [12]。另外一項針對臺灣 aHUS 成人患者的研究，對 27 位患者（包括腎臟移植受贈者）進行基因分析，其中 14 位檢測出多個基因突變 [13]。

基於此基礎，國際指引、專家共識及文獻回顧均建議 aHUS 患者應接受移植風險評估，其中基因檢測在評估移植後復發風險上尤為重要 [10-11,14-175]。

《KDIGO 腎臟移植候選者評估與處置臨床實務指引 2020》以 1B 等級建議，對懷疑 aHUS 的患者進行基因檢測以評估復發風險 [14]。此外，KDIGO 於 2017 年發表關於 aHUS 與 C3 腎絲球病變 (C3 glomerulopathy, C3G) 的會議總結亦指出，風險評估內容應包括既往復發史、基因及補體 H 因子自體抗體 [10]。

《aHUS 兒童患者國際處置共識》建議所有兒童患者於移植前接受復發風險評估，內容包括基因檢測、既往移植復發史及補體 H 因子自體抗體，以協助預後判斷、復發風險評估、治療與移植決策，並為患者及其家屬提供遺傳諮詢 [11]。

澳洲及紐西蘭的 TMA 專家共識則認為，基因檢測可納入規劃接受移植之 ESKD 患者的移植前評估 [15]。西班牙專家共識進一步指出，完整的 aHUS 風險評估應涵蓋基因突變、補體 H 因子自體抗體、aHUS 家族史、TMA 發作史及腎臟移植史，以協助治療決策（例如是否停藥）[16]。

在臺灣，本土 aHUS 診療共識建議所有受贈者進行基因檢測以評估復發風險，並將既往移植後復發史、基因與補體 H 因子自體抗體列為重要評估內容，以決定是否使用預防性 C5 補體抑制劑 [17]。

需注意，不同實驗室所涵蓋之基因檢測範圍可能有所差異，臨床醫師應與實驗室充分溝通，以釐清檢測結果的臨床意義 [18]。

附表一 建議 1.1 佐證資料

指引或文獻	設計	內容摘要
英國接受腎臟移植 aHUS 患者的治療方案 [5]	英國專家指引	在風險評估方面，aHUS 的復發風險會因導致補體調節異常的原因不同而有所差異，評估內容應包括既往復發史、基因檢測及補體 H 因子自體抗體。
KDIGO 腎臟移植候選者評估與處置臨床實務指引 2020 [14]	國際指引	建議懷疑 aHUS 之患者進行基因檢測，以評估其復發風險 (1B)。

(下頁續)

附表一 建議 1.1 佐證資料 (續)

指引或文獻	設計	內容摘要
KDIGO 關於 aHUS 及 C3G 會議總結 [10]	國際會議總結文章	是否使用預防性 eculizumab 應根據復發風險評估決定，而風險評估內容則包括既往復發史、基因檢測及補體 H 因子自體抗體。
aHUS 兒童患者 國際處置共識 [11]	國際專家共識	<ul style="list-style-type: none"> 所有 aHUS 患者均應進行基因檢測；若患者出現 aHUS 復發、有家族史、於妊娠或產後發生 aHUS，或於移植後出現新發 aHUS，更應及早進行檢測。 所有 aHUS 患者移植前均應接受基因檢測。 基因檢測可以確認疾病是否屬於補體相關型 HUS，並協助評估患者的預後、復發風險及進展至 ESKD 的可能性。同時，基因檢測結果亦可作為遺傳諮詢的依據，為患者及其家屬提供相關資訊。此外，基因檢測在腎臟移植決策上亦具有重要參考價值，包括捐贈者的選擇、預防復發治療計畫的制定、以及是否考慮進行肝腎聯合移植。 移植後復發風險的評估，應作為決定是否使用預防性 eculizumab 的依據，內容包括既往移植復發史、基因檢測及補體 H 因子自體抗體。
臺灣 aHUS 診療共識 [17]	臺灣專家共識	移植風險評估可根據捐贈者與受贈者之基因檢測結果進行判斷；是否使用預防性 C5 補體抑制劑，則應依 aHUS 復發風險評估決定。評估內容包括既往移植後復發史、基因檢測及補體 H 因子自體抗體。
澳洲及紐西蘭 TMA 診療共識 [18]	澳洲及紐西蘭 專家共識	<ul style="list-style-type: none"> 基因檢測可協助確立 aHUS 診斷，並用以評估其預後。 基因檢測可考慮應用於多種臨床情境，例如決定 eculizumab 治療期間的長短，或作為已進入 ESKD 患者計劃接受移植時之移植前評估依據。
Ávila et al [19]	西班牙專家共識	停藥後 TMA 復發的風險因子包括：治療前已出現腎臟以外的臨床表徵、存在致病性基因突變、具有 aHUS 家族史、檢出補體 H 因子自體抗體、兒童期發病、多次 TMA 發作史、曾接受腎臟移植或經歷妊娠、以及特定基因突變 (例如 CFH、C3、CFB、CFI)。完整的風險評估應將上述因子納入考量，若患者具有這些風險因子，應避免停止治療。
Java A [18]	專家文獻回顧	<ul style="list-style-type: none"> 所有 aHUS 患者應進行基因檢測。 需注意，不同實驗室所提供之基因檢測套組，其涵蓋的基因範圍可能有所差異。
Ren et al [3]	美國基因分析研究	<ul style="list-style-type: none"> 對 60 位經腎臟切片檢查確診為 TMA (包括移植前或移植後新發者) 及 16 位確診為 C3G 患者進行基因檢測，結果顯示其中 33 位 (44%) 帶有補體基因突變。 建議 TMA 或 C3G 患者於移植前進行補體基因檢測及補體 H 因子自體抗體測試，並結合臨床病史、實驗室檢查及病理結果，以評估移植後復發風險。
Siedlecki et al [4]	多國多中心試驗 (「全球 aHUS 登錄計劃」)、回溯性世代研究	<ul style="list-style-type: none"> 在 145 位確診 aHUS 的腎臟移植受贈者 (包括移植前確診及移植後新發病例)，成人患者有 68% (74/109)，兒童患者有 81% (29/36) 檢測出相關基因突變。 若移植等候者之臨床表現或腎臟切片檢查顯示可能存在 TMA，應進一步詳細評估 aHUS 的可能性。
Tseng et al [12]	臺灣基因分析研究	針對 10 位臺灣 aHUS 兒童患者 (6 男、4 女；發病年齡 2 日至 11 歲，平均 5.2 歲) 進行補體檢測、補體 H 因子自體抗體及基因分析。所有患者皆檢測出與補體或凝血相關的基因突變，其中 6 位具有多個相關基因突變。
Chen et al [13]	臺灣研究	針對 27 位臺灣 aHUS 成人患者 (14 女、13 男；發病年齡 19 至 91 歲；其中 5 位由妊娠觸發、1 位由腎臟移植觸發；另有 4 位曾接受肝臟移植及 2 位曾接受腎臟移植，並於移植多年後才確診 aHUS) 進行基因分析，其中 14 位具有多個基因突變。基因檢測可作為預後分析的重要依據，但治療不應因等候基因檢測結果而延誤。

1.2 潛在 aHUS 患者的篩檢與評估

臨床建議 1.2

佐證資料

對於預計接受腎臟移植的 ESKD 患者，若其原發腎病病因不明、既往臨床表現或腎臟切片檢查顯示可能存在微血管病性溶血性貧血 (microangiopathic hemolytic anemia, MAHA) 或血栓性微血管病變 (thrombotic microangiopathy, TMA)，應詳細評估 aHUS 的可能性 (如進行基因檢測)，以利評估移植後發生 aHUS 的風險。	附表二
--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----

已進入 ESKD 階段而在移植前未被明確診斷的潛在 aHUS 患者，因欠缺完整評估與妥善治療，於接受腎臟移植後可能出現新發或復發 aHUS 臨床表徵，進而對移植腎造成傷害。《KDIGO 腎臟移植候選者評估與處置臨床實務指引 2020》就以最高等級 1A，建議盡可能釐清受贈者 ESKD 病因，以便告知相關風險並規劃移植後可能所需的處置 [14]。

《KDIGO 關於 aHUS 及 C3G 會議總結》指出，確診 TMA 後須進行臨床評估與實驗室檢查，以釐清並排除血栓性血小板低下紫斑症 (thrombotic thrombocytopenic purpura, TTP) 等其他病因，方能診斷 aHUS。同時，所有懷疑 aHUS 的患者都應進行補體相關基因及自體抗體檢測 [10]。然而，臨床上區分 aHUS 與其他繼發性 TMA 並不容易，部分繼發性 TMA 患者亦可能同時具有與 aHUS 相關的基因突變或自體抗體 [15,17]。

《KDIGO 關於 aHUS 及 C3G 會議總結》亦指出，許多 aHUS 患者終身皆有復發風險，而致病基因負荷 (mutational burden，指患者攜帶的致病基因突變數量或組合) 可能影響疾病的外顯率 (penetrance，即帶有突變後實際出現臨床症狀的比例)。此外，病理表現有時與臨床表現並不一致，例如腎臟切片顯示 TMA，但臨床上卻未出現血小板減少。目前仍缺乏針對腎臟切片顯示慢性微血管病變特徵，但無急性發作病史患者的長期追蹤數據 [10]。

另一方面，妊娠相關 TMA 的診斷與治療亦面臨諸多挑戰。aHUS 是其中主要病因之一，其臨床表現與其他常見病因，如 TTP、HELLP 症候群及抗磷脂質症候群 (antiphospholipid syndrome, APS) 之間存在高度重疊 [19]。在鑑別診斷上，嚴重腎損傷於 HELLP 症候群中並不常見，因此若患者出現嚴重腎損傷，應將 aHUS 視為可能的診斷 [19]。

流產或自然流產在妊娠合併 aHUS 的患者中並不罕見。在「全球 aHUS 登錄計劃」研究中，共納入 41 位 aHUS 患者的 44 次妊娠，其中 7 次妊娠患者屬於功能良好的腎臟移植受贈者或仍規則接受透析治療者；結果顯示，4 次妊娠 (9.1%，4/44) 發生流產 [20]。另一項藥物安全監視數據分析納入 54 位 aHUS 妊娠患者，結果顯示 8 位 (14.8%) 發生流產或自然流產，11 位 (20.4%) 因醫學因素接受人工流產，另有 3 位 (5.6%) 出現死胎 [21]。

然而，在臨床鑑別上需注意，反覆流產是 APS 的特徵之一。一般女性反覆流產的發生率約為 1%，但在 APS 女性患者中可高達 10-15% [19]。至於流產史與其他妊娠相關併發症 (如妊娠高血壓) 的關聯，目前仍存在不確定性 [22]；同時，目前亦無證據顯示流產史與 aHUS 相關。

附表二 建議 1.2 佐證資料

指引或文獻	設計	內容摘要
KDIGO 腎臟移植候選者評估與處置臨床實務指引 2020 [14]	國際指引	建議盡可能釐清 ESKD 病因，以便告知相關風險並規劃移植後可能所需的處置 (1A)。
KDIGO 關於 aHUS 及 C3G 會議總結 [10]	國際會議總結文章	<ul style="list-style-type: none">確診 TMA 後須進行臨床評估及實驗室檢查，以釐清並排除血栓性血小板低下紫斑症 (thrombotic thrombocytopenic purpura, TTP) 等其他病因。所有懷疑 aHUS 的患者均應接受補體相關基因與自體抗體檢測。aHUS 急性發作與慢性疾病的關係：許多 aHUS 患者終生存在復發風險，而致病基因負荷 (mutational burden) 可能影響其外顯率 (penetrance)。此外，病理表現有時與臨床表現不一致，例如腎臟切片顯示 TMA，但臨床上卻未出現血小板減少。研究建議：應對腎臟切片顯示有慢性微血管病變特徵、但沒有急性發作病史的患者進行縱向研究，以釐清其與臨床特徵、病因及預後之間的關聯。

(下頁續)

附表二 建議 1.2 佐證資料 (續)

指引或文獻	設計	內容摘要
澳洲及紐西蘭 TMA 診療共識 [15]	澳洲及紐西蘭 專家共識	區分繼發性與原發性 TMA 在臨牀上相當困難，甚至不可能完全區別，因為在 TTP 或 aHUS 的患者中 (包括具有補體相關基因變異者)，往往可能同時存在一種或多種與 TMA 相關的病況或藥物暴露。因此，所有 TMA 患者都需要考慮潛在 TTP 或 aHUS 診斷的可能性。
臺灣 aHUS 診療共識 [17]	臺灣專家共識	少數 HUS 患者可能因基因異常或補體 H 因子自體抗體而實際屬於 aHUS。
Urra et al [19]	專家文獻回顧	<ul style="list-style-type: none"> 妊娠相關 TMA 的四個主要病因：TTP、HELLP 症候群、aHUS 及抗磷脂質症候群 (antiphospholipid syndrome, APS) 之間，存在高度重疊的臨床表現。完整的病史詢問、實驗室檢查，以及對其腎損傷模式的辨識，皆有助於協助診斷。 反覆流產是 APS 的典型特徵之一。一般人群中反覆流產的發生率約為 1%，但在 APS 女性患者中則可高達 10-15%。 在 HELLP 症候群中，嚴重腎損傷並不常見；若患者出現嚴重腎損傷，應將 aHUS 視為可能的診斷。
Rondeau et al [20]	「全球 aHUS 登錄計劃」回溯性世代研究	在 41 位 aHUS 患者的 44 次妊娠中，其中 7 位患者於妊娠期間為功能良好的腎臟移植受贈者，或仍規則接受透析治療者；結果顯示，4 次妊娠 (9.1%, 4/44) 發生流產。
Socié et al [21]	藥物安全監視 數據分析	在 54 位 aHUS 妊娠患者中，8 位 (14.8%) 發生流產或自然流產、11 位 (20.4%) 因醫學因素接受人工流產、另外 3 位 (5.6%) 出現死胎。

1.3 高或中度復發風險 aHUS 患者的處置

臨床建議 1.3

佐證資料

復發風險屬高或中度之患者，應接受預防性 C5 補體抑制劑治療 (如 eculizumab)。

附表三

在 aHUS 患者中，若存在一個或多個影響補體系統調節的基因突變，將增加腎臟移植後復發的風險 [18]。英國專家指引建議，對於高或中度復發風險的 aHUS 患者，應給予預防性 eculizumab [5]。

目前已有多國回顧性世代研究顯示，在高或中度復發風險的 aHUS 患者中，預防性使用 eculizumab 可改善移植相關預後。

在「全球 aHUS 登錄計劃」中，共納入 188 位接受過 eculizumab 的腎臟移植 aHUS 患者。結果顯示，在移植手術後 5 年內需要再次進入透析治療的風險，於「移植後才確診並開始使用 eculizumab」的組別顯著增加 (HR 4.6, 95% CI 1.7-12.4)。同時，腎功能亦有差異：在移植前或移植期間即接受 eculizumab 的組別，其腎功能較佳 (60.6 mL/min/1.73m²)，明顯優於移植後才開始接受 eculizumab 的兩個組別 (移植前確診組 31.5 mL/min/1.73m², p=0.004；移植後確診組 9.6 mL/min/1.73m², p=0.0001)，顯示及早治療能改善移植腎存活率 [4]。

英國的一項研究比較 38 位在移植前接受預防性 eculizumab 的 aHUS 患者、與 32 位未接受預防性治療的中高度風險患者，結果顯示預防性治療能顯著改善移植腎存活率 (一年存活率分別為 97% 及 64%, p=0.006) [23]。

法國一項多中心研究，52 次中高度風險 aHUS 患者的腎臟移植並給予預防性 eculizumab，與 74 次未給予預防性治療 (其中 87.8% 為中高度風險) 相比，結果顯示預防性治療組的 aHUS 復發率 (1.9% vs 40.5%, p <0.001) 及移植腎衰竭率 (3.8% vs 37.8%, p <0.001) 皆顯著較低 [24]。

西班牙一項研究納入 14 位中高度風險患者，其中 9 位在移植時接受預防性 eculizumab 的患者，於追蹤期間均未復發，而 3 位未接受預防性治療的患者則於移植後 2 月至 10 年內發生復發 [25]。

巴西的一項研究追蹤 38 位接受腎臟移植的 aHUS 患者，結果顯示：11 位未曾接受 eculizumab 的患者中，因 TMA 導致移植腎衰竭率為 91%，10 位在移植前已確診並接受預防性治療的患者，因 TMA 導致移植腎衰竭率僅為 10% (HR 0.07, 95% CI 0.01-0.55)；另有 17 位於移植後發生 TMA 才開始接受治療的患者，因 TMA 導致移植腎衰竭率為

5.9% (HR 0.04, 95% CI 0.00-0.28) [26]。

美國的一項研究則納入 19 位 aHUS 患者共 36 次腎臟移植，其中 10 位在最近一次移植時接受預防性 eculizumab，後續均未出現復發 [27]。

目前已有兩篇系統性文獻回顧及統合分析論文分析評估了 aHUS 患者使用預防性 eculizumab 的效果 [28,29]。第一篇研究納入 380 位接受腎臟移植的 aHUS 成人患者，結果顯示接受預防性 eculizumab 的患者，移植後 TMA 復發率為 6.3% (95% CI 2.8-13.4%)，因 TMA 導致的移植腎衰竭率為 5.5% (95% CI 2.9-10.0%)，低於「移植後復發 aHUS 時才接受治療性 eculizumab 患者」的移植腎衰竭率 22.5% (95% CI 13.6-34.8%) [28]。

另一篇研究納入 618 位接受腎臟移植的 aHUS 成人患者，顯示 eculizumab 治療與較低的 aHUS 復發風險 (OR 0.05, 95% CI 0.00-0.13)、移植腎衰竭風險 (OR 0.13, 95% CI 0.01-0.32) 及排斥風險 (OR 0.09, 95% CI 0.01-0.22) 相關。然而，此研究是將預防性與治療性治療合併分析，並未分別呈現其效果 [29]。需注意，這兩篇統合分析皆未依 aHUS 患者的復發風險程度進行分層，因此無法提供針對高或中度風險患者的專屬分析結果 [28,29]。

《KDIGO 腎臟移植候選者評估與處置臨床實務指引 2020》以 1B 等級建議，對於檢測出補體調節基因異常、而可能導致高度復發風險的 aHUS 患者，應將使用補體抑制劑治療或進行肝腎聯合移植，視為進行腎臟移植的先決條件 [14]。

《KDIGO 關於 aHUS 及 C3G 會議總結》則建議，應依復發風險評估決定是否使用預防性 eculizumab：高度風險患者應接受預防性 eculizumab；中度風險者則可接受預防性 eculizumab 或血漿置換 (表一) [10]。

《aHUS 兒童患者國際處置共識》亦提出類似建議，但對於風險等級的定義略有不同，高度風險包括帶有 CFH、C3、CFB 基因突變，或曾因復發導致移植腎衰竭 (無論是否檢測到突變)；中度風險則包括 CFI 突變、或 CFH/CFI/C3 基因突變合併 MCP 突變 [11]。

西班牙專家指引同樣建議，高或中度復發風險患者應於移植手術當天接受預防性 C5 補體抑制劑治療 [16]。

另有一篇專家文獻回顧則主張，除帶有致病性 MCP 突變的患者外，所有具致病性補體基因突變的 aHUS 患者皆應於移植前接受預防性 eculizumab 治療；甚至部分潛在 aHUS 患者 (過去腎臟切片確認 TMA、已排除其他可導致 TMA 病因，但未檢測出基因突變) 亦應考慮給予預防性治療 [18]。

綜合以上，目前針對高度復發風險 aHUS 患者使用預防性 C5 補體抑制劑 (如 eculizumab) 的證據最為充足；相較之下，中度風險患者的支持證據則相對有限。此外，關於其他 C5 補體抑制劑的研究證據仍然稀少，但可預期隨時間累積將逐步增加，需持續關注後續發展。

表一 依照 aHUS 復發風險評估給予預防性治療方案 [10]

aHUS 復發風險	評估內容	預防性治療方案
高度風險	<ul style="list-style-type: none">過去曾出現早期復發攜帶致病性突變[^]攜帶功能增益型 (gain-of-function) 突變	預防性 eculizumab [#]
中度風險	<ul style="list-style-type: none">未檢出基因突變單獨 CFI 突變意義未明的補體基因變異持續檢出低濃度之補體 H 因子自體抗體	預防性 eculizumab 或 血漿置換 [†]
低度風險	<ul style="list-style-type: none">單獨 MCP 突變持續未檢出補體 H 因子自體抗體	不需要預防性治療

[^] 應篩檢目前已知所有與 aHUS 相關的基因。

[#] 由於目前尚無臨床試驗證實哪一方案較優，預防性 eculizumab 治療方案可依各治療中心之標準流程執行。若患者帶有由肝臟產生的補體調節蛋白相關基因突變、已為腎臟移植受贈者、其病情即使接受 eculizumab 治療仍無法控制、或因長期治療成本考量，可以考慮進行肝臟移植。

[†] 是否進行預防性血漿交換或使用補體抑制劑，應由臨床醫師依個別病情決定。

附表三 建議 1.3 佐證資料

指引或文獻	設計	內容摘要
英國接受腎臟移植 aHUS 患者的治療方案 [5]	英國專家指引	疾病復發風險會因導致 aHUS 的補體調節異常而有所不同。對於高或中度復發風險的 aHUS 患者，應給予預防性 eculizumab，目前已有相關使用經驗的報告。
KDIGO 腎臟移植候選者評估與處置臨床實務指引 2020 [14]	國際指引	建議對於檢測出補體調節基因異常，且可能導致高度復發風險的患者，若無法獲得補體抑制劑治療，或無法進行肝腎聯合移植，不應進行腎臟移植 (1B)。
KDIGO 關於 aHUS 及 C3G 會議總結 [10]	國際會議總結文章	應根據復發風險評估以決定是否使用預防性 eculizumab： <ul style="list-style-type: none"> 高度風險患者：包含曾出現早期復發、攜帶致病性突變、或具功能增益型 (gain-of-function) 突變者；應接受預防性 eculizumab。 中度風險患者：包括未檢出基因突變、僅有單獨 CFI 突變、帶有意義未明的補體基因變異、或持續檢出低濃度之補體 H 因子自體抗體；應接受預防性 eculizumab 或血漿置換。
aHUS 兒童患者 國際處置共識 [11]	國際專家共識	應根據復發風險評估以決定是否使用預防性 eculizumab： <ul style="list-style-type: none"> 高度風險患者：包括帶有 CFH、C3、CFB 基因突變、或過去曾因復發導致移植腎衰竭 (無論基因檢測結果)；應接受預防性 eculizumab； 中度風險患者：包括 CFI 突變、或 CFH/CFI/C3 基因突變合併 MCP 突變；應接受預防性 eculizumab 或血漿置換。
Ávila et al [16]	西班牙專家共識	高度及中度復發風險患者，應於移植手術當天接受預防性 C5 補體抑制劑治療。
Java A [18]	專家文獻回顧	除帶有致病性 MCP 突變的 aHUS 患者外，所有具致病性補體基因突變的患者應於移植前接受預防性 eculizumab 治療。至於腎臟切片檢查確認 TMA、已排除其他可致 TMA 病因但未檢測出基因突變的患者，亦可考慮給予預防性 eculizumab 治療。
Siedlecki et al [4]	「全球 aHUS 登錄計劃」回溯性世代研究	<ul style="list-style-type: none"> 在 188 位曾使用 eculizumab 的腎臟移植 aHUS 患者中，88 位於移植前或移植期間即使用 eculizumab (第 1 組)；其餘 100 位是移植後才開始治療，其中 52 位為移植前已確診 aHUS (2a 組)，48 位為移植後才確診 (2b 組)。結果顯示，移植手術後 5 年內需要再次進入透析治療的風險，在 2b 組顯著增加 (HR 4.6, 95% CI 1.7-12.4)；2a 組風險亦較高 (HR 2.3; 95% CI 0.9-6.2)。 移植後腎功能方面，第 1 組平均腎絲球過濾率為 60.6 mL/min/1.73m²，顯著優於 2a 組 (31.5 mL/min/1.73m², p=0.004) 及 2b 組 (9.6 mL/min/1.73m², p=0.0001)。此研究結果顯示，腎臟移植患者若延遲確認 aHUS 診斷，其移植腎預後越差；而及早給予 eculizumab 則能改善移植腎存活率。
Glover et al [23]	英國回溯性世代研究	38 位 aHUS 患者於移植前接受預防性 eculizumab 治療，並與對照組 (32 位未接受預防性治療的中度及高度風險 aHUS 患者) 比較。結果顯示，預防性 eculizumab 可顯著改善移植腎存活率 (p=0.006)，一年存活率分別為 97% 及 64%。
Zuber et al [24]	法國多中心回溯性研究	本研究分析 aHUS 患者接受腎臟移植共 126 次，其中 52 次在中度或高度風險患者使用預防性 eculizumab，與 74 次未使用者 (其中 87.8% 為中度或高度風險者) 相比，預防治療組的 aHUS 復發率 (1.9% vs 40.5%, p <0.001) 及移植腎衰竭率 (3.8% vs 37.8%, p <0.001) 均顯著較低。
Portoles et al [25]	西班牙回溯性研究	本研究納入 14 位中度與高度風險 aHUS 患者，其中 9 位於移植時接受預防性 eculizumab (其中 2 位中度風險患者於術後 1 個月與 1 年後停藥，其餘皆持續治療)，追蹤期間均未發生復發。相對地，5 位未接受預防性治療的患者中，有 3 位於移植後 2 個月至 10 年發生復發；其中 2 位接受 eculizumab 補救治療後移植腎功能恢復，而未接受補救治療者則很快進入移植腎衰竭，該名患者於後續移植時接受預防性 eculizumab 後未再復發。

(下頁續)

附表三 建議 1.3 佐證資料 (續)

指引或文獻	設計	內容摘要
Nga et al [26]	巴西多中心回溯性研究	本研究追蹤 38 位接受腎臟移植的 aHUS 患者。結果顯示，未曾接受 eculizumab 的 11 患者，因 TMA 導致的移植腎衰竭率高達 91%；相較之下，10 位移植前已確診 aHUS 並接受預防性 eculizumab 治療的患者，其移植腎衰竭率僅為 10% (HR 0.07, 95% CI 0.01-0.55)。另有 17 位於移植後確診 TMA 才開始接受 eculizumab 治療，其衰竭率為 5.9% (HR 0.04, 95% CI 0.00-0.28)
Kant et al [27]	美國單一中心 (John Hopkins)回溯性研究	本研究納入 19 位 aHUS 患者，共 36 次腎臟移植。其中，10 位在最近一次移植時接受預防性 eculizumab，後續均未出現復發。其餘在 24 次未給予預防性治療的腎臟移植中，有 17 次 (涉及 13 位患者) 發生復發。其中 3 位於復發後接受 eculizumab 治療：一位因治療啟動過晚而無反應；一位治療反應良好但因其他原因導致移植腎衰竭：最後一位則移植腎功能恢復。
Suarez et al [28]	系統性文獻回顧及統合分析	本統合分析納入 13 篇世代研究文章與 5 篇病例系列，共 380 位接受腎臟移植的成人 aHUS 患者。結果顯示，接受預防性 eculizumab 的患者 (n=188)，移植後 TMA 復發率為 6.3% (95% CI 2.8-13.4%)，因 TMA 造成移植腎衰竭率為 5.5% (95% CI 2.9-10.0%)；相較之下，於復發後才接受治療性 eculizumab 的患者 (n=192)，其移植腎衰竭率為 22.5% (95% CI 13.6-34.8%)。
Tang et al [29]	系統性文獻回顧及統合分析	本統合分析涵蓋 18 篇文章，共 618 位成人 aHUS 患者接受腎臟移植。結果顯示，eculizumab 治療與較低 aHUS 復發風險 (OR 0.05, 95% CI 0.00-0.13)、移植腎衰竭風險 (OR 0.13, 95% CI 0.01-0.32) 及排斥風險 (OR 0.09, 95% CI 0.01-0.22) 相關，並能有效降低血清肌酸酐、改善腎絲球濾過率及血小板與乳酸脫氫酶 (lactate dehydrogenase, LDH) 水平。

1.4 低度復發風險 aHUS 患者的處置

臨床建議 1.4

佐證資料

對於復發風險屬低度之患者，應告知其移植後仍有可能復發，並於移植後持續監控疾病復發情形。	附表四
---------------------------------------------	-----

英國專家指引建議，對於低度復發風險的 aHUS 患者，應提醒其仍存在復發可能，並進行密切監測；目前使用預防性藥物的證據主要針對高及中度風險患者 [5]。《KDIGO 腎臟移植候選者評估與處置臨床實務指引 2020》則以 1A 最高等級建議，所有 ESKD 患者均應盡可能釐清病因，以便告知風險及移植後可能的處置；同時也建議應讓患者了解疾病復發及移植腎衰竭的風險 (未評等) [14]。韓國的 aHUS 實務指引亦指出，應告知患者復發風險與其基因突變狀況相關 [30]。

然而，雖然基因和自體抗體等檢測可協助確診 aHUS 並評估預後，但其臨床相關性仍存在不確定性 [31]。目前對於 aHUS 發作的風險、時間進程及外顯性，與基因或其他病理因子之間的關聯，尚未完全釐清 [10]。接受腎臟移植的 aHUS 患者若於移植後出現 TMA，鑑別診斷仍具挑戰性。除了 aHUS 復發，TMA 也可能由器官摘取過程中造成的損傷、感染症 (如巨細胞病毒等)、免疫抑制藥物或排斥反應等因素引發 [31]；此外，在先前未被檢測出致病性基因變異的患者，亦可能於術後發生 TMA [15]。因此，即便是低風險患者，移植後仍需監測復發情形。

附表四 建議 1.4 佐證資料

指引或文獻	設計	內容摘要
英國接受腎臟移植 aHUS 患者的治療方案 [5]	英國專家指引	對於低風險患者，應提醒其仍存在復發可能，並進行密切監測。
KDIGO 腎臟移植候選者評估與處置臨床實務指引 2020 [14]	國際指引	<ul style="list-style-type: none"> 建議盡可能釐清 ESKD 病因，以便告知風險及並規劃移植後的處置 (1A)。 建議告知患者疾病復發及移植腎衰竭的潛在風險 (未評等)。
韓國 aHUS 實務指引 [30]	韓國專家共識	應說明復發風險與基因突變類型相關。

1.5 已接受規則預防性治療之 aHUS 患者的處置

臨床建議 1.5

佐證資料

對於移植前已接受規則 C5 補體抑制劑 (如 eculizumab) 治療之 aHUS 患者， 於移植手術前無須另行血漿置換以預防疾病復發。	附表五
---------------------------------------------------------------------------	-----

血漿置換的主要原理在於替換異常的補體調節蛋白。在 C5 補體抑制劑尚未問世之前，血漿置換是 aHUS 唯一有效的治療方式，同時也用於預防復發。英國專家指引指出，根據現有文獻，在導入補體抑制劑治療中無論是否包括血漿置換，患者預後並無顯著差異；因此，若已使用 eculizumab，aHUS 患者在移植前不需要再進行血漿置換 [5]。

《KDIGO 關於 aHUS 及 C3G 會議總結》則提醒，在 eculizumab 可取得的情況下使用血漿置換，可能延誤 eculizumab 的啟動，導致最終療效不理想 [10]。另有一篇專家文獻回顧也建議，確診 aHUS 後應立即停用血漿置換，並改用 C5 補體抑制劑 [31]。在一項西班牙回溯性研究中，所有患者在開始 eculizumab 治療時均已停止血漿置換 [25]。

在臺灣，為 aHUS 患者在移植手術前進行血漿置換以預防疾病復發並非常規作法。然而，血漿置換在特定 TMA 的治療中仍具重要角色。《KDIGO 關於 aHUS 及 C3G 會議總結》建議，對於補體 H 因子自體抗體相關的 aHUS，以及高度懷疑 TTP 的 TMA，可考慮血漿置換 [10]。此外，在懷孕或免疫相關 TMA、確診 TTP，或災難性抗磷脂質症候群 (catastrophic anti-phospholipid syndrome, APS) 的患者中，血漿置換亦為專家建議的治療選項之一 [19,32]。

需要注意的是，血漿置換可能清除循環中的藥物而影響其療效；因此，若同時使用 C5 補體抑制劑 (如 eculizumab)，應考慮增加劑量 (見建議 2.4) [11]。

附表五 建議 1.5 佐證資料

指引或文獻	設計	內容摘要
英國接受腎臟移植 aHUS 患者的治療方案 [5]	英國專家指引	<ul style="list-style-type: none">血漿置換曾被用於預防 aHUS 復發，其原理在於替換血液中異常的補體調節蛋白。然而文獻顯示，在導入補體抑制劑治療中無論是否包括血漿置換，患者預後並無顯著差異。在已使用 eculizumab 的情況下，aHUS 患者在移植前無須再進行血漿置換。
KDIGO 關於 aHUS 及 C3G 會議總結 [10]	國際會議總結文章	雖然在 eculizumab 可取得時使用血漿置換，仍可能帶來病況的短暫改善，但也存在延誤 eculizumab 治療而導致最終療效不佳的風險。
Fakhouri et al [31]	專家文獻回顧	一旦確診 aHUS，應立即停止進行血漿置換，並開始使用 C5 補體抑制劑。
Portoles et al [25]	西班牙回溯性研究	所有患者在開始 eculizumab 治療時即停止血漿置換。

1.6 預防腦膜炎雙球菌感染

臨床建議 1.6

佐證資料

所有接受腎臟移植評估的 aHUS 患者，均應遵循預防腦膜炎雙球菌病 (meningococcal disease) 之相關指引。	附表六
------------------------------------------------------------------	-----

英國專家指引建議，所有接受腎臟移植評估的 aHUS 患者均應遵守預防腦膜炎雙球菌病的指引 [5]。過去已知補體抑制會顯著增加腦膜炎雙球菌感染風險，「全球 aHUS 登錄計劃」回溯性世代研究即收錄過一例於 eculizumab 治療後發生腦膜炎雙球菌感染的患者。雖然該患者在抗生素治療後症狀緩解，但該研究強調，在開始 eculizumab 治療之前及治療期間，必須透過疫苗接種或給予預防性抗生素來降低感染風險，且需持續警覺感染相關症狀 [4]。

《KDIGO 腎臟移植候選者評估與處置臨床實務指引 2020》以 1B 等級建議，所有在移植手術期間或移植後需要使用補體抑制劑的患者應接種腦膜炎雙球菌疫苗，並指出接受 eculizumab 或其他補體抑制劑的患者應接種兩劑四價結合型 (涵蓋 A、C、Y 及 W-135 四種血清型)，以及針對血清型 B 的疫苗 [14]。《KDIGO 關於 aHUS 及 C3G 會議總結》亦建議，aHUS 患者應接種包括包含血清型 B 的腦膜炎雙球菌疫苗，並於治療的最初兩週使用預防性抗生素，不應因等待疫苗接種而延誤 eculizumab 治療 [10]。

若情況許可，疫苗應儘早接種。《aHUS 兒童患者國際處置共識》特別提醒，因 aHUS 造成 ESKD 的患者應在登錄移植等候清單前完成疫苗接種，並可考慮為家庭中密切接觸者(如兄弟姊妹及父母等)接種疫苗 [11]。臺灣本土 aHUS 專家診療共識亦建議，患者應於開始治療兩週前接種疫苗；若因緊急情況而未能接種，應給予預防性抗生素 [17]。臺灣兒童感染症醫學會則指出，正接受或準備接受 eculizumab 治療者，以及先天性補體缺損或原發性免疫缺損患者，應接種針對血清型 B 的四成份重組蛋白疫苗，因臺灣主要流行情況以血清型 B 為主 [33]。臺灣疾病管制署也建議，高危險群如持續性補體缺損的成人、以及接受類固醇或其他免疫抑制劑治療的兒童與青少年，應接種腦膜炎雙球菌疫苗 [34,35]。

美國預防接種諮詢委員會 (Advisory Committee on Immunization Practices, ACIP) 則指出，使用 eculizumab 會使腦膜炎雙球菌感染發病率增加約 2,000 倍，且即使已接種疫苗後仍存在感染風險。因此，建議所有使用補體抑制劑(包括 eculizumab 及 ravulizumab)、10 歲或以上的高風險族群，每 5 年接種一次四價結合型疫苗(涵蓋 A、C、Y、W-135)，並每 2 至 3 年接種一次針對血清型 B 的四成份重組蛋白疫苗(但屬於仿單標示外使用) [36]。

由於疫苗接種無法提供完全保護，美國疾病防控中心 (Centers for Disease Control and Prevention, CDC) 建議醫療團隊在 eculizumab 治療期間考慮持續使用預防性抗生素，並提醒患者與醫療團隊對感染症狀保持高度警覺 [37]。兩篇專家文獻回顧同樣建議，接受 eculizumab 治療的 aHUS 患者(包括兒童)在治療期間應長期使用預防性抗生素(以 penicillin 為主，如對 penicillin 過敏則改用 macrolides 類藥物) [31,38]，並於停藥後持續抗生素使用兩個月(直至藥物完全代謝) [31]。值得注意的是，即使在治療期間發生感染(包括腦膜炎雙球菌感染)，也不建議停止 eculizumab 使用，因為感染本身亦可能誘發補體活化，進而導致 aHUS 復發 [31]。

附表六 建議 1.6 佐證資料

指引或文獻	設計	內容摘要
英國接受腎臟移植 aHUS 患者的治療方案 [5]	英國專家指引	補體抑制劑會增加感染腦膜炎雙球菌的風險。所有接受腎臟移植評估的 aHUS 患者均應遵守預防腦膜炎雙球菌病的指引。
KDIGO 腎臟移植候選者評估與處置臨床實務指引 2020 [14]	國際指引	<ul style="list-style-type: none"> 建議手術期間或移植後需要使用補體抑制劑的患者接種腦膜炎雙球菌疫苗 (1B)。 接受 eculizumab 或其他補體抑制劑的患者，應接種兩劑四價結合型(涵蓋血清型 A、C、Y、W-135)，以及針對血清型 B 的疫苗。
KDIGO 關於 aHUS 及 C3G 會議總結 [10]	國際會議總結文章	Eculizumab 會增加腦膜炎雙球菌感染風險。患者應接種包括血清型 B 在內的疫苗，但不應因等待疫苗接種而延誤 eculizumab 治療。在治療的最初兩星期必須使用預防性抗生素。
aHUS 兒童患者國際處置共識 [11]	國際專家共識	接種腦膜炎雙球菌疫苗是必要措施，應在開始 eculizumab 治療前完成；若是因緊急情況須立即使用 eculizumab 治療，則應於治療後儘快接種。由於在補體抑制或免疫抑制治療下疫苗效力有限，因此建議另行使用預防性抗生素。aHUS 造成 ESKD 的患者應在登錄移植等候清單前完成疫苗接種，並可考慮為家庭密切接觸者(如兄弟姊妹及父母等)接種疫苗。
臺灣 aHUS 診療共識 [17]	臺灣專家共識	Eculizumab 會增加腦膜炎雙球菌感染風險，患者應於開始治療兩週前接種疫苗；若因緊急情況未能接種，則應給予預防性抗生素。
臺灣兒童感染症醫學會 [33]	B 型流行性腦脊髓膜炎四成份疫苗接種建議	<p>凡有以下健康狀況者，建議接種 B 型流行性腦脊髓膜炎四成份疫苗。</p> <ul style="list-style-type: none"> 先天或後天脾臟缺損、鐮型血球貧血或是其他血紅蛋白病 (hemoglobinopathy) 或是合併 T 細胞及 B 細胞免疫缺損。 人類免疫不全病毒疾病或感染。 先天性補體缺損或是原發性免疫缺損。 正在接受或是準備接受補體抑制劑 eculizumab 治療者。 正在接受或是準備接受造血幹細胞移植者。
臺灣衛生福利部疾病管制署 [34]	成人預防接種建議時程表	流行性腦脊髓膜炎感染高危險群建議自費接種，包括持續性補體缺損患者、脾臟功能缺損者、人類免疫缺乏病毒感染患者，及居住或往返於流行地區等對象。 <ul style="list-style-type: none"> 腦膜炎雙球菌四價接合型疫苗 (MCV4) 之血清型為 A、C、Y 及 W135，適用於滿 2 歲以上兒童、青少年與成人 (≤55 歲)，接種 1 劑。 B 型流行性腦脊髓膜炎四成份疫苗 (MenB) 針對血清型 B，適用於 2 歲以上嬰幼童、青少年與成人 (≤50 歲)，接種 2 至 3 劑。

(下頁續)

附表六 建議 1.6 佐證資料 (續)

指引或文獻	設計	內容摘要
臺灣衛生福利部 疾病管制署 [35]	免疫不全病人 預防接種建議 與指引	兒童及青少年接種時程工作小組： <ul style="list-style-type: none"> 免疫不全分類及定義涵蓋其他影響免疫功能的疾病，包括腎臟病、糖尿病、肝硬化及慢性肝病、無脾症及自體免疫疾病正接受類固醇或其他免疫調節劑治療者。 即使先前有臨床試驗證實可在免疫不全病人身上產生夠好的抗體濃度或保護力，但這類病人的個別差異性仍然很大，抗體消失速度也往往比一般人快。因此，對疫苗接種效果的評估則需審慎，必要時可進行抗體濃度檢測或追加劑接種。 流行性腦脊髓膜炎疫苗為不活化疫苗，非常規疫苗接種建議之一。
Mbaeyi et al [36]	美國 ACIP 接種建議	<ul style="list-style-type: none"> 使用 eculizumab 會使腦膜炎雙球菌感染發病率增加約 2,000 倍。即使已接種疫苗，患者仍存在感染風險。美國疾病控制與預防中心 (CDC) 建議醫療提供者於治療期間考慮使用預防性抗生素。 高風險族群應每 5 年接種一次四價接合型疫苗 (A、C、Y、W-135)，並每 2 至 3 年接種一次針對血清型 B 型四成份重組蛋白疫苗 (屬於仿單標示外使用)。
McNamara et al [37]	美國 CDC 專家 回顧及建議	<ul style="list-style-type: none"> 醫療提供者可考慮在 eculizumab 治療期間使用預防性抗生素，以降低感染風險。 無論是否接種疫苗或使用預防性抗生素，所有接受 eculizumab 治療的患者及其醫療團隊均應保持對感染症狀的高度警覺。
Fakhouri et al [31]	專家文獻回顧	接種疫苗無法提供完全保護，建議在補體抑制劑治療期間全程使用預防性抗生素 (主要為 penicillin)，停藥後再持續給予抗生素兩個月 (直至藥物完全代謝)。若在 eculizumab 治療期間出現感染 (包括腦膜炎雙球菌感染)，亦不建議停止 eculizumab，以避免感染本身誘發補體活化而導致 aHUS 復發。
Gurevich et al [38]	專家文獻回顧	接受 eculizumab 治療的兒童患者應接種 4 價結合型 (針對血清型 A、C、Y 及 W-135) 及針對血清型 B 之腦膜炎雙球菌疫苗，並在治療期間長期使用預防性抗生素 (penicillin 為主，若對 penicillin 過敏則改用 macrolides 類藥物)。
Siedlecki et al [4]	「全球 aHUS 登錄計劃」回溯性 世代研究	全球性登錄研究收錄了一例 aHUS 患者在 eculizumab 治療後發生腦膜炎雙球菌感染，經抗生素治療後緩解。根據本案例的經驗，該研究強調在治療前與治療期間，必須透過疫苗或預防性抗生素以降低風險，並提高對感染症狀的警覺。

1.7 潛在親屬活體捐贈者的風險評估

臨床建議 1.7

佐證資料

若考慮為 aHUS 患者進行親屬活體捐贈，所有潛在捐贈者均應接受基因檢測，以評估捐贈者未來發生新發 aHUS 的風險。

附表七

親屬活體捐贈在 aHUS 患者接受腎臟移植的情境下存在雙重風險：受贈者可能面臨 aHUS 復發，而捐贈者若帶有致病性基因突變，也可能發生新發 aHUS [10]。此外，腎臟切除手術本身可能誘發 TMA，特別是在帶有相關基因突變的捐贈者中。雖然基因檢測可協助識別潛在的 aHUS 風險，但仍有其侷限；部分受贈者可能帶有多重基因變異，而多達三分之一的 aHUS 患者並未檢出補體調節基因異常 [3]。因此，即使基因檢測結果陰性，也無法完全排除捐贈者未來罹患 aHUS 的可能性 [39]。

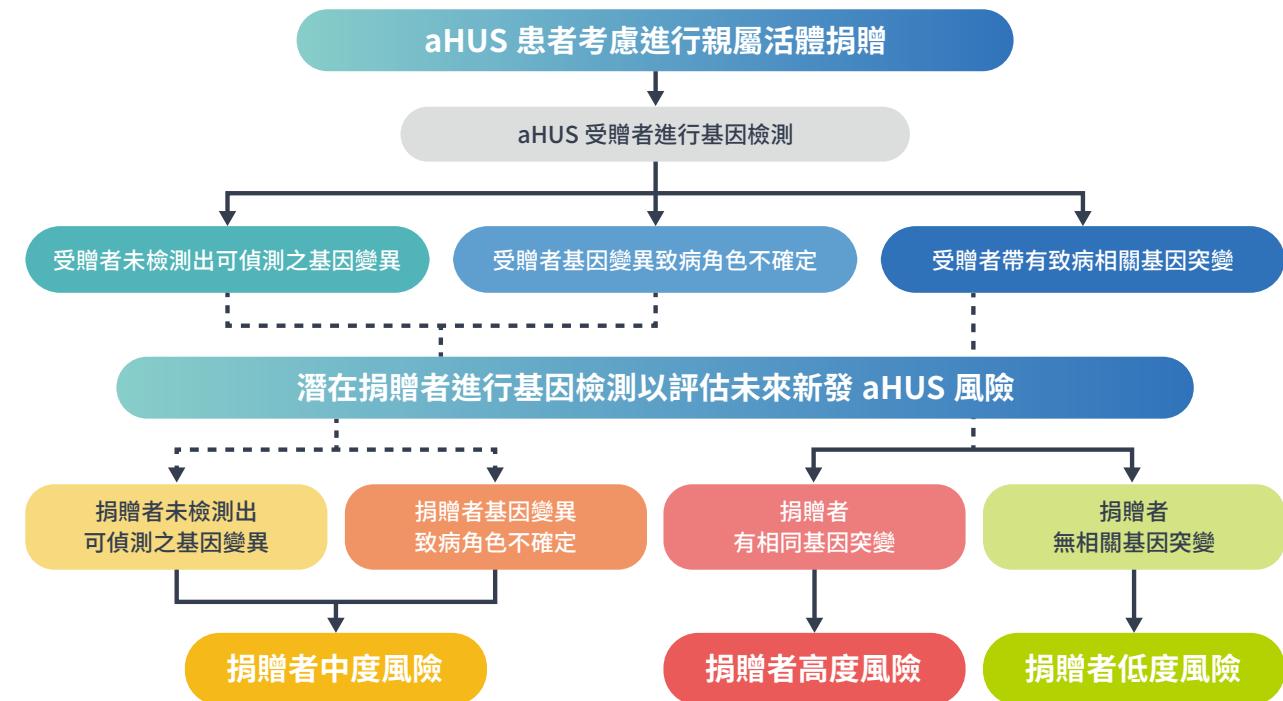
英國專家指引建議，若受贈者帶有致病性基因突變，潛在親屬捐贈者必須接受基因檢測；若檢測出相同突變，則為捐贈禁忌症；若無突變，則可考慮捐贈，但必須告知無法完全排除新發 aHUS 的風險 [5]。《KDIGO 關於 aHUS 及 C3G 會議總結》則建議，應排除所有具有補體替代路徑異常的捐贈者，只有在無致病性基因突變、且無異常補體活化證據，方可進行親屬活體捐贈 [10]。歐洲腎臟移植捐贈者與受贈者照護指引進一步指出，除非已確定捐贈者不帶有致病性突變，否則不建議懷疑 aHUS 患者進行親屬活體捐贈 (證據評等為 1D) [40]。

《aHUS 兒童患者國際處置共識》亦提出風險分級的概念：若捐贈者未帶有受贈者的致病基因突變，屬於低度風險；若帶有相同基因突變，則為高度風險；若變異意義不明或雙方均未檢出突變，則列為中度風險 (圖二) [11]。另一篇專家文獻回顧及病例系列也有類似的建議：若受贈者帶有致病性或意義不明的補體基因突變，應對潛在捐贈者進行篩檢；若

雙方帶有相同致病性突變，則不建議進行親屬活體腎臟移植 [41]。

不過，也有個案報告顯示，帶有 *CFH* 致病性基因突變的患者接受未帶突變之父親的活體捐贈，並合併使用預防性 C5 補體抑制劑治療、移植三年後器官功能維持良好且未發生 aHUS 復發 [31]。因此，移植團隊應確保捐贈者充份理解所有資訊，包括風險評估結果、捐贈的潛在風險與益處、以及受贈者的替代治療選項，並在完全自願的前提下作出決定 [39]。

圖二 aHUS 患者考慮進行親屬活體捐贈時潛在捐贈者之風險評估 [11]



附表七 建議 1.7 佐證資料

指引或文獻	設計	內容摘要
英國接受腎臟移植 aHUS 患者的治療方案 [5]	英國專家指引	<ul style="list-style-type: none"> 若受贈者帶有已知的致病相關基因突變，可針對潛在親屬捐贈者進行基因檢測；若檢測出相同的致病相關基因突變，則為捐贈禁忌症。 若潛在捐贈者未帶有致病相關基因突變，可考慮捐贈，但需告知捐贈者無法完全排除未來新發 aHUS 的風險。
KDIGO 關於 aHUS 及 C3G 會議總結 [10]	國際會議總結文章	親屬活體捐贈對於受贈者存在 aHUS 復發風險；若捐贈者帶有致病性基因突變，也可能有新發 aHUS 的風險。建議排除所有具有補體替代路徑異常證據的潛在捐贈者；若無致病性補體基因突變，且未見異常補體活化的證據，則可進行親屬活體捐贈。
aHUS 兒童患者 國際處置共識 [11]	國際專家共識	受贈者與捐贈者接受基因檢測是親屬活體捐贈的先決條件，並需進行 aHUS 風險分級。若捐贈者無受贈者的致病相關基因突變，屬於低度風險，可考慮活體捐贈；若捐贈者帶有相同基因突變，屬於高度風險，不建議捐贈；若突變意義不明或雙方均未檢出基因變異，屬於中度風險，不建議捐贈。
Ren et al [3]	美國基因分析研究	<ul style="list-style-type: none"> 腎臟切除手術可能誘發 TMA，尤其在本身帶有相關基因異常的捐贈者中。 基因檢測雖可識別部分潛在 aHUS 患者，但部分受贈者可能帶有多個基因變異，且約三分之一 aHUS 患者在檢測中未檢出補體調節基因異常。 即使已知受贈者的特定基因突變型別，目前的基因檢測仍無法完全排除潛在捐贈者實際上是 aHUS 患者的可能性。 移植團隊需確保潛在捐贈者已充分理解風險評估結果、捐贈可能的風險與益處，以及受贈者可替代的治療方案，並在充分理解與自願的前提下作出決定。
Lentine et al [39]	KDIGO 照護活體捐贈者實務指引	(下頁續)

附表七 建議 1.7 佐證資料 (續)

指引或文獻	設計	內容摘要
Abramowicz et al [40]	歐洲腎臟移植捐贈者與受贈者照護指引	<ul style="list-style-type: none"> 在已知帶有致病性 <i>MCP</i> 突變及檢出補體 H 因子自體抗體的 aHUS 患者，腎臟移植為可接受的選擇。(未評等) 除非已確認捐贈者未帶有致病性基因突變，否則不建議進行親屬活體捐贈。(1D)
Kurup et al [41]	專家文獻回顧及病例系列	<ul style="list-style-type: none"> 若受贈者檢出致病性或意義不明突變，應對捐贈者進行基因檢測。 若雙方均未檢出突變，或捐贈者未帶有突變，可考慮進行親屬活體腎臟移植。 若捐贈者與受贈者帶有相同突變，則不建議進行親屬活體腎臟移植。
Fakhouri et al [31]	專家文獻回顧及病例系列	一名帶有 <i>CFH</i> 致病性基因突變的 37 歲女性患者，接受未帶有相同突變之父親的活體腎臟捐贈，並合併使用預防性 C5 補體抑制劑治療。移植後追蹤三年，移植腎功能維持良好，且未發生 aHUS 復發。

目的：確診 aHUS 患者之移植前預防性 C5 補體抑制劑治療 (如 eculizumab)

2.1 手術前單劑量預防性 C5 補體抑制劑給藥

臨床建議 2.1

佐證資料

成年患者應於手術開始前完成單劑量 900 毫克 eculizumab 之給藥。
兒童患者則應依其體重調整劑量與給藥時程，並依兒童給藥方案執行。

附表八

針對 aHUS 患者在移植前的預防性 C5 補體抑制劑使用，英國專家指引建議成年患者應於手術前給予單劑量 900 毫克 eculizumab，並在手術開始前完成給藥；兒童患者則應依體重調整與給藥計畫，並依兒童方案執行 (表二)。對於已經規則使用 eculizumab 治療的患者，指引建議於手術前四週加強給藥 [5]。

不同國家的專家建議或研究方案稍有差異，《KDIGO 關於 aHUS 及 C3G 會議總結》指出，目前沒有臨床試驗證明哪一方案較為優越，因此可依各治療中心所自訂的標準方案執行 [10]。KDIGO 會議總結與西班牙專家共識均建議於移植當天開始給予預防性 eculizumab [10,16]；韓國專家共識註明移植第 0 天給予 [42]；另有專家文獻回顧建議於手術前 24 小時給藥 [18]。

表二 aHUS 兒童及成人患者進行腎臟移植手術期 eculizumab 劑量與療程 [5]

體重 10* - <20 公斤	體重 20 - <30 公斤	體重 30 - <40 公斤	體重 ≥40kg 及成人
第 0 天 600 mg [^]	第 0 天 600 mg [^]	第 0 天 600 mg [^]	第 0 天 900 mg [^]
第 1 天 300 mg [†]	第 1 天 600 mg [†]	第 1 天 600 mg [†]	第 1 天 900 mg [†]
第 7 天 300 mg	第 7 天 600 mg	第 7 天 600 mg	第 7 天 900 mg
第 21 天 300 mg	第 14 天 600 mg	第 14 天 900 mg	第 14 天 900 mg
其後開始維持劑量 (每 14 天) 300 mg	第 21 天 600 mg	其後開始維持劑量 (每 14 天) 900 mg	第 21 天 900 mg
	其後開始維持劑量 (每 14 天) 600 mg		第 28 天 (維持劑量) 1,200 mg
			第 42 天 (其後開始每 14 天 維持劑量) 1,200 mg

* 腎臟移植患者體重極少低於 10 公斤；如遇此罕見情況，建議與相關專家討論治療方案。

† 手術後 24 小時內可考慮再給予一劑 eculizumab。

[^] 手術開始前應完成給藥。如手術過程中出現大量失血並需輸注新鮮冷凍血漿 (fresh frozen plasma, FFP)、血漿置換或其他等效治療，則應考慮追加 eculizumab 劑量。

附表八 建議 2.1 佐證資料

指引或文獻	設計	內容摘要
英國接受腎臟移植 aHUS 患者的治療方案 [5]	英國專家指引	<ul style="list-style-type: none"> 成年患者應於手術前給予單劑量 900 毫克 eculizumab，並於手術開始前完成給藥。兒童患者則需依體重調整劑量與給藥時程，並依兒童方案執行。 已規則使用 eculizumab 的 aHUS 患者，仍應依指引於手術前四週加強治療。
KDIGO 關於 aHUS 及 C3G 會議總結 [10]	國際會議總結文章	<p>高度風險患者建議於手術當天開始使用預防性 eculizumab。 備註：目前無臨床試驗證明哪一方案較為優越，預防性治療可依各治療中心自訂之標準方案執行。</p>
aHUS 兒童患者 國際處置共識 [11]	國際專家共識	為達到最佳移植後器官功能，高風險患者應接受預防性 eculizumab，劑量依藥品仿單及兒童體重調整。
Ávila et al [16]	西班牙專家共識	高度與中度復發風險患者應於移植手術當天開始接受預防性 C5 補體抑制劑治療。
Java A [18]	專家文獻回顧	<ul style="list-style-type: none"> 非親屬活體捐贈：手術前 24 小時給予 900 毫克 eculizumab、並於手術後的第 7 天、14、21 天給藥；之後於第 5 週及其後每兩週給予 1,200 毫克。 大愛捐贈：手術當天給予 900 毫克 eculizumab，並於術後連續三週每週給予一次 900 毫克；之後於第 5 週及其後每兩週給予 1,200 毫克。
韓國 aHUS 診療共識 [42]	韓國專家共識	預防性 eculizumab 應於手術前開始給藥 (即移植手術第 0 天)。

2.2 手術後追加 C5 補體抑制劑的考量

臨床建議 2.2

佐證資料

成年患者可於手術後 24 小時內再給予單劑量 900 毫克 eculizumab。 兒童患者則可依兒童給藥時程，於 24 小時內再給予單劑量 eculizumab。	附表九
---------------------------------------------------------------------------------------	-----

英國專家指引建議，aHUS 成年患者應於手術後 24 小時內再給予單劑量 900 毫克 eculizumab；兒童患者應依兒童給藥時程在 24 小時內追加一劑。對於已經規則使用 eculizumab 的患者，仍應依指引於手術後的前四週加強治療 [5]。

韓國專家共識同樣建議，預防性 eculizumab 應在手術前 (即移植手術第 0 天) 紿藥，並指出三份文獻支持於手術後一天內 (手術第 1 天) 再追加一劑 [42]。其中，法國一項多中心回溯性研究納入 9 位高度風險 aHUS 患者，其中 4 位在手術前數小時內給予第一劑 eculizumab，並於 24 小時內追加一劑；追蹤其間 3 位未出現復發，另一位因動脈栓塞導致移植腎衰竭 [43]。該研究的作者亦在一篇文獻回顧中建議，高度風險患者應於手術前 (第 0 天) 開始治療，並於第 1 天追加一劑 [44]。另外有一項類似臨床情況的研究，美國一項開放標籤試驗針對帶有高濃度捐贈者特異性異體抗體 (donor-specific alloantibody, DSA) 的腎臟移植患者進行研究，共 26 位患者於移植手術前接受 1,200 毫克、手術後第 1 天再給予 600 毫克 eculizumab，可顯著降低抗體介導性排斥 (antibody-mediated rejection, AMR) 的發生率 (7.7% [2/26] vs 41.2% [21/51], p=0.0031) [45]。

綜合以上，我們建議 aHUS 患者應於手術前完成第一劑 eculizumab，並可考慮於手術後 24 小時內再追加一劑 (表二)。

附表九 建議 2.2 佐證資料

指引或文獻	設計	內容摘要
英國接受腎臟移植 aHUS 患者的治療方案 [5]	英國專家指引	<ul style="list-style-type: none"> 成年患者應於手術後 24 小時內再給予單劑量 900 毫克 eculizumab。 兒童患者則應依兒童給藥時程於 24 小時內追加一劑。 已經規則使用 eculizumab 治療的 aHUS 患者，仍應依指引於手術後的前四週加強用藥。

(下頁續)

附表九 建議 2.2 佐證資料 (續)

指引或文獻	設計	內容摘要
韓國 aHUS 診療共識 [42]	韓國專家共識	預防性 eculizumab 應於移植手術前 (第 0 天) 紿藥，部分文獻建議於手術後一天內 (第 1 天) 再追加一劑。
Zuber et al [43]	法國多中心回溯性研究	9 位高度風險的 aHUS 患者，於移植時接受 eculizumab 治療以預防復發，其中 4 位在手術前數小時內完成第一劑 eculizumab，並於 24 小時內再追加一劑；追蹤期間 3 位未出現復發，另一位則因動脈栓塞導致移植腎衰竭。
Zuber et al [44]	專家文獻回顧	對於高度復發風險 aHUS 患者，建議接受預防性 eculizumab，於手術前 (第 0 天) 開始治療，並於術後第 1 天追加一劑。
Stegall et al [45]	美國開放標籤試驗	本研究納入 26 位高敏感性、血液中帶有高濃度捐贈者特異性異體抗體 (donor-specific alloantibody) 的腎臟移植患者，於手術前接受 1,200 毫克 eculizumab，並於手術後第 1 天再給予 600 毫克，以預防抗體介導性排斥 (antibody-mediated rejection, AMR)。結果顯示，AMR 發生率治療組為 7.7% (2/26)，遠低於對照組 (51 位歷史病例) 的 41.2% (21/51) ($p=0.0031$)。

2.3 手術後 C5 補體抑制劑的治療方案

臨床建議 2.3

佐證資料

成年患者應於手術後再接受每週一次 900 毫克 eculizumab，共三次。 於最後一次 900 毫克給藥後的一週 (即第五週)，改為給予 1,200 毫克，此後每兩週給予 1,200 毫克。 兒童患者則應依兒童給藥方案，根據體重調整劑量與給藥時程。	附表十
--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----

英國專家指引建議，aHUS 成年患者於手術後應持續接受每週一次 900 毫克的 eculizumab，共三次。於最後一次 900 毫克給藥後的一週 (即第五週)，劑量調整為 1,200 毫克，此後每兩週給予 1,200 毫克維持治療。兒童患者則應依兒童給藥方案，根據體重調整劑量與給藥間隔 (表二) [5]。

一篇專家文獻回顧亦提出類似相似建議，但依捐贈來源不同而稍有差異：非親屬活體捐贈移植，於手術前 24 小時給予 900 毫克 eculizumab，術後的第 7、14、21 天再給予 900 毫克，第 5 週起改為每兩週 1,200 毫克；大愛捐贈移植，手術當天給予 900 毫克 eculizumab，術後連續三週給予每週 900 毫克，第 5 週起改為每兩週 1,200 毫克 [18]。

附表十 建議 2.3 佐證資料

指引或文獻	設計	內容摘要
英國接受腎臟移植 aHUS 患者的治療方案 [5]	英國專家指引	成年患者應再接受每週一次 900 毫克的 eculizumab 治療總共三次。在最後一次 900 毫克後的一週 (第五週)，給予 1,200 毫克，此後每兩週給予 1,200 毫克。對於兒童患者，應按照兒童給藥方案根據體重調整劑量和給藥時程。
Java A [18]	專家文獻回顧	<ul style="list-style-type: none"> 非親屬活體捐贈移植手術前 24 小時給予 900 毫克 eculizumab、以及在手術後的第 7 天、第 14 天及第 21 天，接著在第 5 週及隨後的每兩週給予 1,200 毫克 eculizumab。 大愛捐贈移植手術時給予 900 毫克 eculizumab、術後連續三週給予每週一次 900 毫克，接著在第 5 週及隨後的每兩週給予 1,200 毫克 eculizumab。

2.4 手術期增加 C5 補體抑制劑劑量的考量

臨床建議 2.4

佐證資料

如果出現大量失血，需要給予新鮮冷凍血漿 (fresh frozen plasma, FFP) 輸注、血漿置換或其他相似治療，可考慮增加 C5 補體抑制劑 (如 eculizumab) 劑量。	附表十一
-------------------------------------------------------------------------------------------------	------

英國專家指引建議，若在移植手術中發生大量失血並需輸注新鮮冷凍血漿 (FFP) 或類似治療時，應考慮增加 eculizumab 劑量 [5]。《aHUS 兒童患者國際處置共識》亦指出，血漿置換會清除部分循環中的藥物，因此若同時進行血漿置換。需追加劑量 [11]。

綜合以上，建議在移植手術期間，若患者因大量失血而接受 FFP 輸注、血漿置換或其他類似治療，應考慮增加 C5 補體抑制劑 (如 eculizumab) 劑量。

附表十一 建議 2.4 佐證資料

指引或文獻	設計	內容摘要
英國接受腎臟移植 aHUS 患者的治療方案 [5]	英國專家指引	如果移植手術期間出現大量失血，需要給予 FFP 或類似治療，應考慮增加 eculizumab 劑量。
aHUS 兒童患者 國際處置共識 [11]	國際專家共識	由於血漿置換會清除循環中的藥物，因此在同時進行血漿置換時，需追加 eculizumab 劑量。

目的：針對新發或復發的 aHUS 患者，於移植後給予治療性 C5 補體抑制劑 (如 eculizumab*)

3.1 移植後啟動 C5 補體抑制劑治療

臨床建議 3.1

佐證資料

移植後出現新發或復發 aHUS 之患者，應考慮啟動 C5 補體抑制劑治療 (如 eculizumab)。

附表十二

腎臟移植本身是一項複雜的治療過程，其中包含多種可能誘發 TMA 的風險因素，例如缺血—再灌流損傷 (ischemia-reperfusion injury)、免疫抑制藥物如鈣調神經磷酸酶抑制劑 (calcineurin inhibitor, CNI) 或哺乳動物雷帕黴素標的物抑制劑 (mammalian target of rapamycin inhibitor, mTOR inhibitor)、抗體介導性排斥 (抗原—抗體複合體可活化補體系統) 以及感染 (如巨細胞病毒) [3,18]，同時移植也可能誘發 aHUS。因此，若移植後出現 TMA，需先排除這些可能原因，方能確診為新發或復發 aHUS [18]。

英國專家指引指出，大多數 aHUS 復發發生於移植後三個月內，但亦有多年後才復發的病例。移植後及早使用 eculizumab 可預防早期復發 [5]。《KDIGO 關於 aHUS 及 C3G 會議總結》則建議，所有臨床確診 aHUS 的患者都應考慮補體抑制劑治療 [10]。西班牙專家共識同樣建議，移植後新發 aHUS 患者應使用 C5 補體抑制劑，至少治療至腎功能恢復並排除致病性基因變異為止；若基因檢測顯示高度復發風險，則應持續治療 12 個月以上，甚至考慮終身 [16]。專家文獻回顧也支持及早開始使用 eculizumab，以降低復發並改善移植腎功能的預後 [18]。

多國的回溯性世代研究亦支持移植後治療性使用 eculizumab。西班牙的一項研究納入 5 位中高度風險 aHUS 患者，未接受預防性 eculizumab 有 3 位於移植後 2 月至 10 年發生復發，其中 2 位接受 eculizumab 補救治療後移植腎功能恢復，未補救治療者則進展至移植腎衰竭 [25]。巴西的一項研究納入 17 位接受移植的 aHUS 患者，移植後出現 TMA 後才開始接受 eculizumab 治療的患者，其因 TMA 導致移植腎衰竭率僅為 5.9%，遠低於未治療者的 91% (HR 0.04, 95% CI 0.00-0.28) [26]。美國一項單一中心研究追蹤 19 位 aHUS 患者共 36 次移植，共有 17 次移植 (於 13 名患者中) 發生復發，當中有 3 位於接受 eculizumab 治療：兩位反應良好但其中一位因其他原因導致移植腎衰竭；一位很晚才開始治療而沒有反應 [27]。「全球 aHUS 登錄計劃」研究顯示，移植後才確診並開始 eculizumab 治療的患者，相較於移植前開始治療、或移植前已確診 aHUS 的患者，移植腎預後顯著較差；及早確診並給予 eculizumab 能改善移植腎存活率 [4]。荷蘭一項研究納入 15 位移植後發生 aHUS 復發並使用 eculizumab 的患者，14 位腎功能改善或漸趨穩定。其中 7 位嘗試停藥，但 4 位患者停藥後復發需重啟治療 [46]。

系統性文獻回顧及統合分析提供了更廣泛的證據。第一篇研究整合了 13 篇世代研究文章與 5 篇病例系列報告共 380 位成人 aHUS 患者接受腎臟移植，192 位於移植後復發時接受治療性 eculizumab，其因 TMA 造成移植腎衰竭率為 22.5% (95% CI 13.6-34.8%) [28]，遠低於 eculizumab 面世前的超過 50% 復發率與 80-90% 移植失敗率 [18]。另一篇研究分析了 18 篇文章共 618 位成人 aHUS 患者接受腎臟移植，使用 eculizumab 與較低 aHUS 復發風險 (OR 0.05, 95% CI 0.00-0.13)、移植腎衰竭風險 (OR 0.13, 95% CI 0.01-0.32) 及排斥風險 (OR 0.09, 95% CI 0.01-0.22) 相關，同時能改善血清肌酸酐、腎絲球過濾率、血小板及乳酸脫氫酶 (lactate dehydrogenase, LDH) 水平 [29]。

另一方面，有越來越多證據支持，在妊娠期或產後使用 C5 補體抑制劑治療 aHUS 的有效性與安全性，部分資料與移植後新發或復發相關。「全球 aHUS 登錄計劃」納入了 41 位 aHUS 患者 44 次懷孕，在妊娠期間為腎臟移植受贈者或規則透析患者，其中 6 位接受 eculizumab 治療，4 位順利活產 [20]。其他病例與回溯性研究亦顯示，eculizumab 可提高疾病緩解率、降低腎衰竭與死亡風險 [47-49]。專家共識建議，產後低風險患者至少治療 6 至 12 個月，高風險者則需超過 12 個月甚至終身治療 [16]。部分文獻亦認為，懷孕期間可能需增加劑量或頻率並監測 CH50，以確保足夠的補體阻斷效果 [31,50]。

附表十二 建議 3.1 佐證資料

指引或文獻	設計	內容摘要
英國接受腎臟移植 aHUS 患者的治療方案 [5]	英國專家指引	大多數 aHUS 復發發生在移植後的前三個月內，但亦有多年後復發的報告。移植後使用 eculizumab 可預防早期復發。
KDIGO 關於 aHUS 及 C3G 會議總結 [10]	國際會議總結文章	所有臨床確診 aHUS 的患者都可考慮補體抑制劑治療。
Ávila et al [16]	西班牙專家共識	移植後新發 aHUS 患者應使用 C5 補體抑制劑，至少治療至腎功能恢復，且基因檢測確認無致病性基因變異為止；對於高度復發風險者 (包含 CFH、C3、CFB、CFI 或 MCP 致病性基因突變；多基因突變；CFH 基因重組或補體 H 因子自體抗體；基因檢測呈現多型性合併其他突變等)，建議治療 12 個月以上，甚至終身。
Java et al [18]	專家文獻回顧	aHUS 患者應及早啟動 eculizumab 治療，以預防復發並提升復發後腎功能恢復機會。
Portoles et al [25]	西班牙回溯性研究	在 14 位中度或高度風險 aHUS 患者中，9 位於移植時接受給予 eculizumab 治療，其中 2 位中度風險患者分別於移植後 1 個月與 1 年停藥，其餘皆持續治療；9 位用藥患者於追蹤期間均未復發。另外 5 位中度或高度風險 aHUS 患者未接受預防性 eculizumab，3 位於移植後 2 個月至 10 年間先後出現復發；其中 2 位接受 eculizumab 補救治療後移植腎功能恢復，未接受補救治療者很快進入移植腎衰竭，該名患者於後續移植時有接受預防性 eculizumab，未再遭遇復發。
Nga et al [26]	巴西多中心回溯性研究	在 38 位接受移植的 aHUS 患者中比較其因 TMA 導致移植腎衰竭率，未曾接受 eculizumab 治療 (共 11 位) 為 91%；移植前已確診 aHUS 並接受預防性 eculizumab 治療 (共 10 位) 為 10% (HR 0.07, 95% CI 0.01-0.55)，移植後出現 TMA 才啟動 eculizumab 治療 (共 17 位) 為 5.9% (HR 0.04, 95% CI 0.00-0.28)。
Kant et al [27]	美國單一中心 (John Hopkins) 回溯性研究	本研究納入 19 位 aHUS 患者共 36 次腎臟移植。其中 10 位在最近一次移植時接受預防性 eculizumab 治療，後續皆未復發。在 24 次未接受預防性 eculizumab 治療的移植中，發生 17 次復發 (於 13 名患者)，當中有 3 次復發後啟動 eculizumab 治療；一位很晚才開始治療而無反應，一位治療反應良好但因其他原因導致移植衰竭：一位治療反應良好且移植腎功能恢復。
Siedlecki et al [4]	「全球 aHUS 登錄計劃」回溯性世代研究	本研究 188 位曾使用 eculizumab 之 aHUS 腎臟移植患者。88 位患者於移植前或期間即開始治療 (第 1 組)；其餘 100 位於移植後給予治療性 eculizumab。其中 52 位為移植前即確診 (2a 組)，48 位為移植後才確診 (2b 組)。移植後 5 年內需透析之風險在 2b 組顯著增加 (HR 4.6, 95% CI 1.7-12.4; 2a 組 HR 2.3, 95% CI 0.9-6.2)。移植後腎絲球過濾率於第 1 組為 60.6 mL/min/1.73m ² ，明顯高於 2a 組 31.5 mL/min/1.73m ² (p=0.004) 及 2b 組 9.6 mL/min/1.73m ² (p=0.0001)。本研究顯示確診越晚，移植腎預後越差；及早給予 eculizumab 則可改善移植腎存活率。
Duineveld et al [46]	荷蘭回溯性世代研究	15 位於移植後疑似 aHUS 復發者接受 eculizumab 補救治療，其中 14 位腎功能改善或漸趨穩定。7 位嘗試停藥僅 3 位成功，其餘 4 位停藥後疑似復發並重啟治療。
Suarez et al [28]	系統性文獻回顧及統合分析	統合 13 篇世代研究文章與 5 篇病例系列報告，共 380 位成人 aHUS 患者接受腎臟移植；預防性 eculizumab 治療組 (共 188 位)，移植後 TMA 復發率為 6.3% (95% CI 2.8-13.4%)，因 TMA 導致移植腎衰竭率為 5.5% (95% CI 2.9-10.0%)；治療性 eculizumab 組 (共 192 位)，其因 TMA 導致移植腎衰竭率為 22.5% (95% CI 13.6-34.8%)。
Tang et al [29]	系統性文獻回顧及統合分析	本研究分析 18 篇文章，共 618 位成人 aHUS 患者接受腎臟移植：使用 eculizumab 治療與較低 aHUS 復發風險 (OR 0.05, 95% CI 0.00-0.13)、移植腎衰竭風險 (OR 0.13, 95% CI 0.01-0.32) 及排斥風險 (OR 0.09, 95% CI 0.01-0.22) 相關，並能降低血清肌酸酐、改善腎絲球濾過率、血小板及 LDH 水平。

(下頁續)

附表十二 建議 3.1 佐證資料 (續)

指引或文獻	設計	內容摘要
妊娠期或產後 aHUS 患者相關佐證資料		
Ávila et al [16]	西班牙專家共識	<p>產後 aHUS 的 C5 補體抑制劑使用建議：</p> <ul style="list-style-type: none"> 低度 TMA 復發風險者：治療至少 6 至 12 個月。 高度 TMA 復發風險者 (包含 CFH、C3、CFB、CFI 或 MCP 致病性突變；多基因突變；CFH 基因重組或補體 H 因子自體抗體；基因檢測呈現多型性合併其他突變等)：治療 12 個月以上，甚至終身。
英國國家治療中心 [9]	英國專家建議	<ul style="list-style-type: none"> 有限的證據顯示，妊娠期間發生補體相關 aHUS 可能需要較高劑量或較密集之 eculizumab 治療；建議在下列時間點進行評估，監測血液指標如 CH50 或 AP100，以確保達到充分補體抑制： <ul style="list-style-type: none"> 首次產檢 / 告知懷孕時即進行評估。 妊娠第 17 週至產後 6 週，每兩週監測，若阻斷不足則考慮增加劑量或頻率，並加強監測。 產後 6 週時如無法順利減回標準劑量 (每兩週 1,200 mg)，持續監測血液指標直至可回復標準劑量為止。 每次回診建議檢查全血球計數 (complete blood cell count, CBC)、血液及尿液生化檢驗、及 LDH 等溶血相關指標，以偵測 aHUS 是否發作。 無證據顯示 eculizumab 危害新生兒。 有限證據顯示接受治療之哺乳女性，其乳汁多檢測不出含有 eculizumab，推測在哺乳期接受治療對於嬰幼兒應屬安全。
Fakhouri et al [31]	專家文獻回顧	<ul style="list-style-type: none"> 妊娠期 / 產後 HUS 皆屬補體相關之 aHUS，其治療原則與非妊娠期相近，藥物的效用也相近。 現有陣發性夜間血紅素尿症 (paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, PNH) 與 aHUS (資料有限) 之妊娠期經驗顯示，C5 補體抑制劑對母嬰皆無顯著不良影響。 妊娠期可能需提高給藥劑量或頻率以達理想抑制效果。 C5 補體阻斷劑無法預防妊娠高血壓等相關併發症；因此潛在的腎功能受損 (也許臨床上並不顯著)，與 aHUS 復發與否同樣值得關注。 aHUS 病史已非妊娠禁忌症，但若疾病緩解未滿四至六個月，仍不建議懷孕。 若在妊娠期已接受 C5 補體抑制劑，應監測血液 CH50 (目標為低於 20%) 並按其需要增加給藥劑量或頻率；若未使用 C5 補體抑制劑，建議每個月密切監測直至產後 3 個月，期間一旦復發即啟動治療。 無論是否接受 C5 補體抑制劑治療，皆屬孕期中發生子癇症 (eclampsia)、子癇前症 (preeclampsia) 及 HELLP 症候群的高危險群。
Duval et al [47]	病例報告及專家文獻回顧	含病例報告在內，共 11 位 aHUS 患者於 eculizumab 治療過程中共 13 次妊娠；6 次於受孕前即已用藥 (一例為移植後第 6 天開始治療、21 個月後成功受孕)，7 次為妊娠期間開始用藥；腎功能皆改善或穩定，12 次活產。部分新生兒有輕微發展遲緩或其他併發症。
Gupta et al [49]	專家文獻回顧	回顧 1975-2018 年間 796 篇文獻，54 位妊娠期或產後初次確診 aHUS 患者，其中 17 位於血漿置換療效不佳下，接受 eculizumab 做為第二線或第三線治療 (妊娠期 2 位、產後 15 位)。相較於未使用 eculizumab 者，用藥組疾病緩解率較高 (88% vs 57%, p=0.02)，且未出現任何 ESKD 或死亡等嚴重不良結果 (未用藥組則為 24%, 9/37)。
Bruel et al [48]	多國回溯性世代研究	87 位妊娠相關 HUS 患者中，4 位接受 eculizumab 治療 (3 位於產後發病、1 位於妊娠期發病但於產後才開始治療)；這 4 位患者皆遭遇嚴重急性腎損傷需透析，其中 3 位腎功能完全恢復，但一位仍需長期透析。
Rondeau et al [20]	「全球 aHUS 登錄計劃」回溯性世代研究	41 位 aHUS 患者共 44 次妊娠中，7 位於妊娠期間是功能正常之腎臟移植受贈者 (4 位) 或規則透析患者 (共 3 位，2 位曾接受腎臟移植)；其中 6 位接受 eculizumab 治療，4 位順利活產 (包含兩位移植受贈者與 1 位規則透析而過去曾接受腎臟移植者)。

3.2 移植後繼續 C5 補體抑制劑治療

臨床建議 3.2

佐證資料

aHUS 患者於腎臟移植後，應持續接受 C5 補體抑制劑治療 (如 eculizumab)。	附表十三
------------------------------------------------	------

目前有關在 aHUS 患者中使用 C5 補體抑制劑 (如 eculizumab) 後是否能安全停藥的證據，大多來自原腎 (native kidney) 的研究 [51]，移植腎發生的 aHUS 常常被研究列為排除標準 [52]。然而，多數專家與研究均指出，停藥存在一定風險的復發風險，尤其在腎臟移植患者需更加謹慎。

荷蘭一項有關使用 eculizumab 作為補救治療的研究，15 位疑似於移植後出現 aHUS 復發的患者接受治療，其中 14 位腎絲球過濾率改善或漸趨穩定。7 位患者嘗試停藥，但只有 3 位成功，其餘 4 位停藥後復發而須重啟治療 [46]。法國一項多中心前瞻性世代研究追蹤 55 位 aHUS 患者 (含 3 位移植受贈者)，結果 13 位 (7 位成人、6 位兒童，其中包括 1 名成人移植受贈者) 於停藥後復發 [52]。「全球 aHUS 登錄計劃」回溯性世代研究，納入 1,147 位接受 eculizumab 治療的 aHUS 患者，結果顯示持續治療者的 TMA 復發率明顯低於停藥者 (每 100 位患者年 3.6 vs 10.7 例) [50]。西班牙一項回溯性研究中，9 位患者移植後出現早發性新發 aHUS 且血漿置換療效不佳，其中 8 位接受 7 至 473 天 eculizumab 治療後停藥，皆未復發，作者因此建議替患者進行基因檢測以評估風險，未帶基因突變者於疾病緩解後可考慮停藥 [25]。

各國與國際指引則普遍持審慎立場。英國專家指引建議應持續使用 eculizumab，除非在臨床研究中並配合密切監測方可嘗試停藥 [5]。《KDIGO 關於 aHUS 及 C3G 會議總結》明確指出，對於移植後的 aHUS 患者，尤其是曾移植腎衰竭者，不建議停藥 [10]。《aHUS 兒童患者國際處置共識》亦建議若為移植後復發的兒童患者不應停藥；此外，即使是在原生腎臟而非移植腎，初發病或復發時出現危及生命的表現 (如嚴重神經學症狀、心肌衰竭等) 或是腎功能未完全恢復者，也不應停藥 [11]。

西班牙專家共識進一步指出，停藥後約有 20 至 35% 患者會在中位數三個月左右復發，且 90% 復發發生於停藥後一年內。其中腎臟移植是復發的重要風險因子之一，因此應避免在移植的情況下停藥 [16]。澳洲與紐西蘭 TMA 診療共識則認為，目前停藥相關證據有限，但有復發病史或補體基因突變者，其停藥後復發風險似乎更高 [15]。另有專家文獻回顧亦建議，對於帶有致病性基因突變的高度復發風險患者，應持續使用 C5 補體抑制劑 [31]。

附表十三 建議 3.2 佐證資料

指引或文獻	設計	內容摘要
英國接受腎臟移植 aHUS 患者的治療方案 [5]	英國專家指引	應持續使用 eculizumab 治療，除非作為臨床研究的一部分且在密切監測下停藥。
Ariceta et al [50]	「全球 aHUS 登錄計劃」回溯性世代研究	在 1,147 位接受 eculizumab 治療的 aHUS 患者中，持續接受治療者其 TMA 復發率低於停止治療的患者 (分別為每 100 患者年 3.6 例對比 10.7 例)，大部分復發患者在重新開始 eculizumab 治療後可以獲得緩解。
KDIGO 關於 aHUS 及 C3G 會議總結 [10]	國際會議總結文章	在已進行腎臟移植的 aHUS 患者，尤其是曾經移植腎衰竭者，不建議停藥。
aHUS 兒童患者國際處置共識 [11]	國際專家共識	<ul style="list-style-type: none">用於治療移植後復發 aHUS 的兒童患者不應停藥。關於原生腎臟 (native kidney) 的建議中提及，初發病或復發時出現危及生命的表現 (如嚴重神經學症狀、心衰竭等)、或腎功能未完全恢復的患者不應停藥。除了帶有 MCP 基因變異患者外，停藥時機應延遲至 3 至 5 歲後 (此時易誘發復發的季節性感染已較不頻繁發生)。
Ávila et al [16]	西班牙專家共識	停藥有 20 至 35% 患者會在中位數三個月左右復發，而 90% 復發發生在停藥後一年內。在開始用藥前有腎外症狀、帶有致病性基因突變、具有 aHUS 家族史等是停藥後復發的危險因子。其他危險因子包括補體 H 因子自體抗體、兒童期發病、多次 TMA 復發、懷孕、腎臟移植、以及慢性腎功能不全等。CFH、C3、CFB 及 CFI 等基因突變也與疾病復發相關。因此若帶有以上條件之患者，應避免停藥。

(下頁續)

附表十三 建議 3.2 佐證資料 (續)

指引或文獻	設計	內容摘要
澳洲及紐西蘭 TMA 診療共識 [15]	澳洲及紐西蘭 專家共識	終身治療所帶來的持續回診需求、腦膜炎雙球菌感染風險及可觀的醫療費用，促使臨牀上考慮應在可行或適當情況下停藥。然而，停藥相關證據有限，而有復發病史或補體基因突變者，停藥後復發風險似乎更高。
Fakhouri et al [31]	專家文獻回顧	具有 <i>CFH</i> 、 <i>C3</i> 、 <i>CFB</i> 致病性基因突變的患者建議持續使用 C5 補體抑制劑治療；具有 <i>MCP</i> 及 <i>CFI</i> 致病性基因變異則應按個案情況決定。在 C5 補體抑制劑治療下，若患者之血漿 sC5b-9 較高者，在停藥後似乎有較高的復發風險。
Fakhouri et al [52]	法國多中心 前瞻性世代研究	追蹤 55 位 aHUS 患者 (包括 3 位移植受贈者) 停藥後情況，13 位患者 (7 位成人、6 位兒童，包括 1 位成人移植受贈者) 出現復發，其中 12 位帶有補體相關基因突變。這 13 位患者重新啟動治療後，11 位腎功能回到原本的水平，其餘 2 位腎功能則較停藥前惡化。此研究顯示根據基因突變情況制定停藥策略較為合理且安全。
Duineveld et al [46]	荷蘭 回溯性世代研究	15 位懷疑於移植後復發的患者接受 eculizumab 補救治療，14 位腎功能改善或漸趨穩定。其中 7 位嘗試停藥，僅 3 位成功，其餘 4 位停藥後復發並重啟治療。
Portoles et al [25]	西班牙 回溯性研究	<ul style="list-style-type: none"> 9 位移植後早發性新發 aHUS 患者，且接受血漿置換後療效不佳，8 位接受 7 至 473 天 eculizumab 治療後停藥，全部沒有出現復發。 建議完成基因檢測以評估風險，若無基因突變於疾病緩解後可考慮停藥。

3.3 移植後免疫抑制治療方案之考量

臨床建議 3.3

佐證資料

aHUS 患者可如同一般腎臟移植患者，接受以以鈣調神經磷酸酶抑制劑 (calcineurin inhibitor, CNI) 為基礎的免疫抑制方案，其他免疫抑制藥物之使用可依當地常規治療原則調整。對於具有復發風險的患者，移植後可考慮減少哺乳動物雷帕黴素標的物抑制劑 (mammalian target of rapamycin inhibitor, mTOR inhibitor) 之使用。	附表十四
-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------

目前有關腎臟移植後免疫抑制藥物與 aHUS 復發風險相關的證據有限。

法國一項回溯性世代研究分析 57 位 aHUS 患者共 71 次腎臟移植的資料，顯示 mTOR 抑制劑的使用與復發風險顯著相關 (RR 2.21, p=0.043)，而 CNI 類藥物則無明顯相關性 (RR 0.67, p=0.294) [53]。美國一項回溯性分析 USRDS 資料庫的研究也顯示，腎移植患者共有 14 位被診斷為 aHUS，高達 35.7% (共 5 位) 使用 sirolimus，顯著高於非 aHUS 患者 (20,593/179,069, 11.5%, p=0.015)。tacrolimus 的使用比例在兩組患者間則相近 (85.0% vs 81.3%) [54]。荷蘭的一項關於 eculizumab 補救治療的回溯性世代研究，提及腎臟移植之免疫抑制方案包含了較低劑量的 tacrolimus，以避免誘發血管內皮受損 [46]。

英國專家指引建議，考慮到 CNI 類藥物在降低排斥的顯著優勢、且缺乏其增加 aHUS 復發風險的證據，因此在 aHUS 患者移植後應選用 CNI 類藥物作為主要免疫抑制劑。特別是 tacrolimus 的移植後 TMA 發生率相對較低，因此建議患者應接受以 tacrolimus 為基礎的免疫抑制方案。其他免疫抑制藥物的使用則可依循當地一般治療原則；對於有復發風險的患者，建議應減少使用 sirolimus [5]。

《aHUS 兒童患者國際處置共識》則指出，CNI 類藥物本身不是復發的獨立風險因子，但須密切監測血中濃度以避免藥物過量。同時也建議避免使用不含 CNI 類藥物、而以 mTOR 抑制劑為基礎的免疫抑制治療方案 [11]。

附表十四 建議 3.3 佐證資料

指引或文獻	設計	內容摘要
英國接受腎臟移植 aHUS 患者的治療方案 [5]	英國專家指引	<ul style="list-style-type: none"> 考慮到 CNI 抑制劑在降低排斥的顯著優勢、且目前缺乏證據顯示其會增加 aHUS 復發風險，因此建議移植後應使用 CNI 類藥物。報告顯示，移植後使用 tacrolimus 的 TMA 發生率相對較低，且在預防排斥方面效果更佳。 患者應接受以 tacrolimus 為基礎的免疫抑制方案。其他免疫抑制藥物則應依循當地一般治療原則。對於有復發 aHUS 風險的患者，應考慮在移植後減少使用 sirolimus。
aHUS 兒童患者國際處置共識 [11]	國際專家共識	<ul style="list-style-type: none"> CNI 類藥物並不被視為禁忌 (非復發的獨立風險因子)，但需要密切監測血中濃度以避免用藥過量。 應避免使用不含 CNI 類藥物、而以 mTOR 抑制劑為基礎的免疫抑制方案。
Duineveld et al [46]	荷蘭 回溯性世代研究	為避免誘發血管內皮受損，腎臟移植之免疫抑制方案包括使用較低劑量的 tacrolimus。
Le Quintrec et al [53]	法國 回溯性世代研究	本研究分析了 57 位 aHUS 患者共 71 次腎臟移植，mTOR 抑制劑與復發風險顯著相關 (RR 2.21, p=0.043)；而 CNI 類藥物則無顯著相關性 (RR 0.67, p=0.294)。
Raina et al [54]	美國 回溯性數據庫分析	USRDS 資料庫中腎臟移植患者有 14 位診斷為 aHUS，其中 5 位 (35.7%) 使用 sirolimus，明顯高於其他非 aHUS 患者 (20,593/179,069, 11.5%, p=0.015)。tacrolimus 的使用比例在兩組患者間則相近 (85.0% vs 81.3%)。14 位 aHUS 患者中，無人使用 everolimus。

4.1 有關進行肝臟移植的考量

臨床建議 4.1

佐證資料

對於 aHUS 患者，肝臟移植 (於腎功能仍保留者) 或肝腎聯合移植，不應視為優先治療方式。	附表十五
------------------------------------------------	------

由於大部分與 aHUS 機轉相關的補體蛋白或調節蛋白均在肝臟中產生，在帶有補體調節基因異常的患者中，肝臟移植有可能恢復正常的補體調控。英國專家指引建議，對於腎功能尚保留的患者可考慮肝臟移植，對於腎衰竭的患者則可考慮肝腎聯合移植，作為 aHUS 的潛在治療選項。早期的研究並不支持肝臟移植，但近期研究顯示若在手術前進行預防性血漿置換可獲得良好結果。治療方式的選擇必須在 eculizumab 長期治療的可接受性及花費，與肝臟或雙器官移植可能造成的病患死亡間做出權衡 [5]。

《KDIGO 腎臟移植候選者評估與處置臨床實務指引 2020》以 1B 等級建議，對於因補體調節基因異常而屬高復發風險的 aHUS 患者，肝腎聯合移植與補體抑制劑治療一樣，均可視為讓這些患者接受腎臟移植的先決條件 [14]。《KDIGO 關於 aHUS 及 C3G 會議總結》則認為，若患者的致病基因突變主要是影響肝臟所產生的補體調節蛋白，尤其是已接受腎臟移植，但病情即使在 eculizumab 治療下仍難以控制、或因長期成本考量無法持續接受 eculizumab 治療時，可以考慮進行肝臟移植 [10]。

《aHUS 兒童患者國際處置共識》也指出，肝腎聯合移植應被視為治療選項之一，治療選擇應根據個案情況、與風險效益評估而決定，並需考慮當地健康保險是否給付移植後的長期使用 eculizumab 的治療費用。該共識也提及，對於仍保有一定腎功能但病情嚴重或反覆復發，帶有 CFH、CFB 或 C3 基因突變、血漿置換療效不佳或產生治療相關併發症，或無法取得 eculizumab 的患者，可以考慮預防性 (pre-emptive) 肝臟移植 [11]。

在臺灣，依衛生福利部現行肝移植適應症標準，aHUS 並不符合適應症 [55]。考量器官短缺、肝移植可能產生之併發症、以及 eculizumab 的優異療效，本土 aHUS 診療共識建議肝腎聯合移植僅可作為部分患者的第二選擇，尤其適用於血漿置換療效不佳且無法獲得 eculizumab 治療時。而由於 eculizumab 的安全性與有效性，單獨肝臟移植在 aHUS 患者已較少被建議 [17]。此外，本土案例分析顯示，亦有患者在接受肝臟移植後多年仍被確診為 aHUS，說明肝臟移植的療效可能僅限於部分帶有特定補體調節基因異常的患者 [13]。

綜合以上，肝臟移植 (於腎功能保留者) 或肝腎聯合移植不應視為 aHUS 的優先治療方式。

附表十五 建議 4.1 佐證資料

指引或文獻	設計	內容摘要
英國接受腎臟移植 aHUS 患者的治療方案 [5]	英國專家指引	肝臟移植 (在腎功能保留的病人中) 或肝腎聯合移植是 aHUS 的一種潛在治療方法，在手術前使用預防性血漿置換的報告顯示可獲得良好結果。但必須權衡 eculizumab 長期治療的可接受性和成本，以及與肝臟或雙器官移植相關的死亡率。
KDIGO 腎臟移植候選者評估與處置臨床實務指引 2020 [14]	國際指引	建議基因檢測出補體調節基因異常導致高復發風險的患者，除非可獲得補體抑制劑治療、或可進行肝腎聯合移植，否則不應進行腎臟移植 (1B)
KDIGO 關於 aHUS 及 C3G 會議總結 [10]	國際會議總結文章	aHUS 患者若其基因突變為肝臟所產生的補體調節蛋白 (如 CFH、CFB、C3 等基因)，尤其是已接受腎臟移植，但在 eculizumab 治療下仍無法控制病情，或是考量 eculizumab 長期治療的所產生的醫療花費，可以考慮進行肝臟移植。
aHUS 兒童患者 國際處置共識 [11]	國際專家共識	<ul style="list-style-type: none"> 雖然在接受 eculizumab 治療下進行腎臟移植可能是多數患者的選擇，肝腎聯合移植仍應視作治療選項之一，不應完全排除。所有治療選項都應與患者及家屬討論，並根據個案情況與風險效益評估而決定；部分患者的選擇亦取決於當地健康保險是否給付腎臟移植後的 eculizumab 長期治療。 預防性 (pre-emptive) 肝臟移植對以下患者可能也是治療選項：仍保有一定程度腎功能但病情嚴重或反覆復發，帶有 CFH、CFB 或 C3 基因變異，血漿置換療效不佳或產生治療相關併發症，或無法取得 eculizumab 者。
臺灣 aHUS 診療共識 [17]	臺灣專家共識	<ul style="list-style-type: none"> 考量器官短缺、肝移植相關併發症、與 eculizumab 的優越療效，肝腎聯合移植僅可作為部分患者的第二選擇，尤其適用於血漿置換療效不佳及無法獲得 eculizumab 治療時。 由於 eculizumab 的安全性與有效性，限制了單獨肝臟移植在 aHUS 患者的角色，目前不建議針對 aHUS 患者進行單獨肝臟移植。
Chen et al [13]	臺灣病例分析研究	本研究納入 27 位臺灣 aHUS 成人患者，其中 4 位曾接受肝臟移植，並於移植多年後方確診為 aHUS。

結語

對於 aHUS 此一罕見疾病，其致病機轉與治療策略在近年已有重大進展。C5 補體抑制劑的應用 (包括預防性與治療性使用 eculizumab)，大幅降低了 aHUS 患者腎臟移植後的復發風險，為過去因高復發風險而無法接受移植的患者帶來新的契機。

然而，部分 ESKD 患者，特別是未被診斷出的潛在 aHUS 患者，若缺乏完整評估與妥善治療，仍可能在移植後發生新發或復發的 aHUS，進而造成移植腎損傷。《臺灣非典型溶血性尿毒症候群患者腎臟移植處置共識》結合國際專家建議與近期國內外研究成果，針對移植前、手術期及移植後三個臨床階段提出建議，涵蓋篩檢、評估及治療方案，目的在於降低移植後 aHUS 的復發風險並提升移植腎存活率。

儘管如此，aHUS 相關的補體調節蛋白機制，包括基因致病性、異質性、外顯率、以及 C5 補體抑制劑的最適治療期限等議題，均有待進一步釐清。本共識是在既有臺灣 aHUS 診療共識的基礎上 [14]，延續並深化針對腎臟移植情境的專家建議。隨著基因檢測技術的進步與補體療法的持續創新，未來有望為 aHUS 患者提供更精準且個人化的治療選擇。同時，臨床醫師應與患者及家屬共同決策，以確保治療方針兼顧科學證據與個別需求。

參考資料

1. T Fujimaru, T Mori, M Chiga et al. Genetic Diagnosis of Adult Hemodialysis Patients With Unknown Etiology, *Kidney International Reports*, 2024, ISSN 2468-0249, <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2024.01.027>.
2. Chung CH, Tsai IJ, Tseng MH, et al. Clinical characteristics, triggering etiologies, and response of plasmapheresis in thrombotic microangiopathy in Taiwan. *Medicine (Baltimore)*. 2021;100(20):e25986. doi:10.1097/MD.00000000000025986
3. Ren Z, Perkins SJ, Love-Gregory L, Atkinson JP, Java A. Clinicopathologic Implications of Complement Genetic Variants in Kidney Transplantation. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:775280. Published 2021 Nov 29. doi:10.3389/fmed.2021.775280
4. Siedlecki AM, Isbel N, Vande Walle J, James Eggleston J, Cohen DJ; Global aHUS Registry. Eculizumab Use for Kidney Transplantation in Patients With a Diagnosis of Atypical Hemolytic Uremic Syndrome. *Kidney Int Rep*. 2018;4(3):434-446. Published 2018 Dec 3. doi:10.1016/j.ekir.2018.11.010
5. Protocol for the Management of Patients with Atypical Haemolytic Uraemic Syndrome Undergoing Kidney Transplantation. UK National renal complement therapeutics centre. Available at: <https://www.atypicalhus.co.uk/wp-content/uploads/2022/12/aHUS-Service-Transplant-protocol-Version-07.11.22.pdf> [Accessed October 21, 2024]
6. 公告. 衛生福利部中央健康保險署 (2025 年 1 月 16 日) <https://www.nhi.gov.tw/ch/cp-17846-e223a-3258-1.html>. Accessed September 25, 2025.
7. PROTOCOLO DE TRASPLANTE RENAL EN PACIENTES CON SÍNDROME HEMOLÍTICO URÉMICO ATÍPICO, BAJO PROFILAXIS CON RAVULIZUMAB (machine-translated). Available at: https://www.sergas.es/Asistencia-sanitaria/Documents/1879/Ditame_RAVULIZUMAB_Proocolo_transplante_renal_SHUa.pdf.
8. Schaefer F, Al-Dakkak I, Anokhina K, Cohen D, Greenbaum LA, Ariceta G. Global aHUS Registry Analysis of Patients Switching to Ravulizumab From Eculizumab. *Kidney Int Rep*. 2024 Jun 20;9(9):2648-2656. Accessed September 25, 2025.
9. UK National Renal Complement Therapeutic Centre. Eculizumab and Pregnancy. Available at: <https://www.atypicalhus.co.uk/eculizumab-and-pregnancy/>. Accessed October 21, 2024.
10. Goodship TH, Cook HT, Fakhouri F, et al. Atypical hemolytic uremic syndrome and C3 glomerulopathy: conclusions from a "Kidney Disease: Improving Global Outcomes" (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int*. 2017;91(3):539-551. doi:10.1016/j.kint.2016.10.005
11. Loirat C, Fakhouri F, Ariceta G, et al. An international consensus approach to the management of atypical hemolytic uremic syndrome in children. doi:10.1007/s00467-015-3076-8
12. Tseng MH, Tsai JD, Tsai IJ, et al. Whole-exome sequencing detects mutations in pediatric patients with atypical hemolytic uremic syndrome in Taiwan. *Clin Chim Acta*. 2019;494:143-150. doi:10.1016/j.cca.2019.03.1623
13. Chen et al. WCN23-1059. Outcome of atypical hemolytic uremic syndrome in adult: a single-center study in Taiwan. *Kidney International Reports*, Volume 8, Issue 3, S108. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2023.02.240>
14. Chadban SJ, Ahn C, Axelrod DA, et al. KDIGO Clinical Practice Guideline on the Evaluation and Management of Candidates for Kidney Transplantation. *Transplantation*. 2020;104(4S1 Suppl 1):S11-S103. doi:10.1097/TP.0000000000003136
15. Fox LC, Cohney SJ, Kausman JY, et al. Consensus opinion on diagnosis and management of thrombotic microangiopathy in Australia and New Zealand. *Nephrology (Carlton)*. 2018;23(6):507-517. doi:10.1111/nep.13234
16. Ávila A, Cao M, Espinosa M, Manrique J, Morales E. Recommendations for the individualised management of atypical hemolytic uremic syndrome in adults. *Front Med (Lausanne)*. 2023;10:1264310. Published 2023 Dec 1. doi:10.3389/fmed.2023.1264310
17. Tseng MH, Lin SH, Tsai JD, et al. Atypical hemolytic uremic syndrome: Consensus of diagnosis and treatment in Taiwan. *J Formos Med Assoc*. 2023;122(5):366-375. doi:10.1016/j.jfma.2022.10.006
18. Java A. Peri- and Post-operative Evaluation and Management of Atypical Hemolytic Uremic Syndrome (aHUS) in Kidney Transplantation. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2020;27(2):128-137. doi:10.1053/j.ackd.2019.11.003
19. Urra M, Lyons S, Teodosiu CG, Burwick R, Java A. Thrombotic Microangiopathy in Pregnancy: Current Understanding and Management Strategies. *Kidney Int Rep*. 2024;9(8):2353-2371. Published 2024 May 22. doi:10.1016/j.ekir.2024.05.016
20. Rondeau E, Ardissono G, Caby-Tosi MP, et al. Pregnancy in Women with Atypical Hemolytic Uremic Syndrome. *Nephron*. 2022;146(1):1-10. doi:10.1159/000518171
21. Socié G, Caby-Tosi MP, Marantz JL, et al. Eculizumab in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria and atypical haemolytic uraemic syndrome: 10-year pharmacovigilance analysis. *Br J Haematol*. 2019;185(2):297-310. doi:10.1111/bjh.15790
22. Norman SJ, Fontus G, Forestier C, et al. The Protective Effect of Abortion on Preeclampsia: An Analysis of Current Research. *Cureus*. 2024;16(2):e54131. Published 2024 Feb 13. doi:10.7759/cureus.54131
23. Glover EK, Smith-Jackson K, Brocklebank V, et al. Assessing the Impact of Prophylactic Eculizumab on Renal Graft Survival in Atypical Hemolytic Uremic Syndrome. *Transplantation*. 2023;107(4):994-1003. doi:10.1097/TP.0000000000004355
24. Zuber J, Frimat M, Caillard S, et al. Use of Highly Individualized Complement Blockade Has Revolutionized Clinical Outcomes after Kidney Transplantation and Renal Epidemiology of Atypical Hemolytic Uremic Syndrome. *J Am Soc Nephrol*. 2019;30(12):2449-2463. doi:10.1681/ASN.2019040331

25. Portoles J, Huerta A, Arjona E et al. Characteristics, management and outcomes of atypical haemolytic ureaemic syndrome in kidney transplant patients: a retrospective national study. *Clinical Kidney Journal*, Volume 14, Issue 4, April 2021, Pages 1173–1180, <https://doi.org/10.1093/ckj/sfaa096>
26. Nga HS, Palma LMP, Ernandes Neto M, et al. Thrombotic microangiopathy after kidney transplantation: Analysis of the Brazilian Atypical Hemolytic Uremic Syndrome cohort. *PLoS One*. 2021;16(11):e0258319. Published 2021 Nov 8. doi:10.1371/journal.pone.0258319
27. Kant, S., Bhalla, A., Alasfar, S. et al. Ten-year outcome of Eculizumab in kidney transplant recipients with atypical hemolytic uremic syndrome – a single center experience. *BMC Nephrol* 21, 189 (2020). <https://doi.org/10.1186/s12882-020-01847-0>
28. Gonzalez Suarez ML, Thongprayoon C, Mao MA, Leeaphorn N, Bathini T, Cheungpasitporn W. Outcomes of Kidney Transplant Patients with Atypical Hemolytic Uremic Syndrome Treated with Eculizumab: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med*. 2019;8(7):919. Published 2019 Jun 27. doi:10.3390/jcm8070919
29. Tang ZC, Hui H, Shi C, Chen X. New findings in preventing recurrence and improving renal function in AHUS patients after renal transplantation treated with eculizumab: a systemic review and meta-analyses. *Ren Fail*. 2023;45(1):2231264. doi:10.1080/0886022X.2023.2231264
30. Cheong HI, Jo SK, Yoon SS, et al. Clinical Practice Guidelines for the Management of Atypical Hemolytic Uremic Syndrome in Korea. *J Korean Med Sci*. 2016;31(10):1516-1528. doi:10.3346/jkms.2016.31.10.1516
31. Fakhouri F, Schwotzer N, Frémeaux-Bacchi V. How I diagnose and treat atypical hemolytic uremic syndrome. *Blood*. 2023;141(9):984-995. doi:10.1182/blood.2022017860
32. Duineveld C, Wetzels JFM. Complement inhibitors are not useful in secondary hemolytic uremic syndromes. *Kidney Int*. 2019;96(4):829-833. doi:10.1016/j.kint.2019.08.001
33. B型流行性腦脊髓膜炎四成份疫苗接種建議. 臺灣兒童感染症醫學會. Available at: <https://www.pids.org.tw/index.php?route=education/education&path=120>. Accessed 16 October, 2024.
34. 成人預防接種建議時程表. 臺灣衛生福利部疾病管制署. Available at: <https://www.cdc.gov.tw/File/Get/OS3EOvISSbA64nlUvj9Xiw>. Accessed 16 October, 2024.
35. 免疫功能低下者預防接種建議. 臺灣衛生福利部疾病管制署. Available at: <https://www.cdc.gov.tw/Category/Page/g9rqm1jhlt65b8sr5Vap8w>. Accessed 16 October, 2024.
36. Mbaeyi SA, Bozio CH, Duffy J, et al. Meningococcal Vaccination: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices, United States, 2020. *MMWR Recomm Rep*. 2020;69(9):1-41. doi:10.15585/mmwr.rr6909a1
37. McNamara LA, Topaz N, Wang X, Hariri S, Fox L, MacNeil JR. High Risk for Invasive Meningococcal Disease Among Patients Receiving Eculizumab (Soliris) Despite Receipt of Meningococcal Vaccine. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2017;66(27):734-737. Published 2017 Jul 14. doi:10.15585/mmwr.mm6627e1
38. Gurevich E, Landau D. Pharmacological Management of Atypical Hemolytic Uremic Syndrome in Pediatric Patients: Current and Future. *Paediatr Drugs*. 2023;25(2):193-202. doi:10.1007/s40272-022-00555-6
39. Lentine KL, Kasiske BL, Levey AS, et al. KDIGO Clinical Practice Guideline on the Evaluation and Care of Living Kidney Donors. *Transplantation*. 2017;101(8S Suppl 1):S1-S109. doi:10.1097/TP.0000000000001769
40. Abramowicz D, Cochat P, Claas FH, et al. European Renal Best Practice Guideline on kidney donor and recipient evaluation and perioperative care. *Nephrol Dial Transplant*. 2015;30(11):1790-1797. doi:10.1093/ndt/gfu216
41. Kurup M, Mandelbrot D, Garg N, Singh T. Living Related Donor Kidney Transplantation in Atypical HUS: When Should It Be Considered?. *Kidney360*. 2021;2(3):524-527. Published 2021 Jan 21. doi:10.34067/KID.0007112020
42. Lee H, Kang E, Kang HG, et al. Consensus regarding diagnosis and management of atypical hemolytic uremic syndrome. *Korean J Intern Med*. 2020;35(1):25-40. doi:10.3904/kjim.2019.388
43. Zuber J, Le Quintrec M, Krid S, et al. Eculizumab for atypical hemolytic uremic syndrome recurrence in renal transplantation. *Am J Transplant*. 2012;12(12):3337-3354. doi:10.1111/j.1600-6143.2012.04252.x
44. Zuber J, Fakhouri F, Roumenina LT, Loirat C, Frémeaux-Bacchi V; French Study Group for aHUS/C3G. Use of eculizumab for atypical haemolytic uraemic syndrome and C3 glomerulopathies. *Nat Rev Nephrol*. 2012;8(11):643-657. doi:10.1038/nrneph.2012.214
45. Stegall MD, Diwan T, Raghavaiah S, et al. Terminal complement inhibition decreases antibody-mediated rejection in sensitized renal transplant recipients [published correction appears in Am J Transplant. 2013 Jan;13(1):241]. *Am J Transplant*. 2011;11(11):2405-2413. doi:10.1111/j.1600-6143.2011.03757.x
46. Duineveld C, Bouwmeester RN, Wijnsma KL, et al. Eculizumab Rescue Therapy in Patients With Recurrent Atypical Hemolytic Uremic Syndrome After Kidney Transplantation. *Kidney Int Rep*. 2023;8(4):715-726. Published 2023 Jan 19. doi:10.1016/j.ekir.2023.01.016
47. Duval A, Olagne J, Cognard N, et al. Pregnancy in a Kidney Transplant Woman Under Treatment With Eculizumab for Atypical Hemolytic Uremic Syndrome: Is It Safe?. *Kidney Int Rep*. 2019;4(5):733-739. Published 2019 Jan 15. doi:10.1016/j.ekir.2018.12.014
48. Bruel A, Kavanagh D, Noris M, et al. Hemolytic Uremic Syndrome in Pregnancy and Postpartum. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017;12(8):1237-1247. doi:10.2215/CJN.00280117

49. Gupta M, Govindappagari S, Burwick RM. Pregnancy-Associated Atypical Hemolytic Uremic Syndrome: A Systematic Review. *Obstet Gynecol*. 2020;135(1):46-58. doi:10.1097/AOG.0000000000003554
50. Ariceta G. Optimal duration of treatment with eculizumab in atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS)-a question to be addressed in a scientific way. *Pediatr Nephrol*. 2019 May;34(5):943-949. doi: 10.1007/s00467-019-4192-7.
51. Bouwmeester RN, Duineveld C, Wijnsma KL, et al. Early Eculizumab Withdrawal in Patients With Atypical Hemolytic Uremic Syndrome in Native Kidneys Is Safe and Cost-Effective: Results of the CUREiHUS Study. *Kidney Int Rep*. 2022 Oct 18;8(1):91-102. doi: 10.1016/j.kir.2022.10.013. PMID: 36644349; PMCID: PMC9832049.
52. Fakhouri F, Fila M, Hummel A, et al. Eculizumab discontinuation in children and adults with atypical hemolytic-uremic syndrome: a prospective multicenter study. *Blood*. 2021;137(18):2438-2449. doi:10.1182/blood.2020009280
53. Le Quintrec M, Zuber J, Moulin B, et al. Complement genes strongly predict recurrence and graft outcome in adult renal transplant recipients with atypical hemolytic and uremic syndrome. *Am J Transplant*. 2013;13(3):663-675. doi:10.1111/ajt.12077
54. Raina R, Chauvin A, Fox K, et al. Effect of Immunosuppressive Therapy on the Occurrence of Atypical Hemolytic Uremic Syndrome in Renal Transplant Recipients. *Ann Transplant*. 2018;23:631-638. Published 2018 Sep 7. doi:10.12659/AOT.909781
55. 器官捐贈移植登錄系統相關文件表單 - 財團法人器官捐贈移植登錄及病人自主推廣中心網站. Available at: https://www.torsc.org.tw/docDetail.jsp?uid=264&pid=30&doc_id=944&rn=873983961. Accessed October 18, 2024.



台灣兒童腎臟醫學會
TAIWAN SOCIETY OF PEDIATRIC NEPHROLOGY



台灣腎臟醫學會
Taiwan Society of Nephrology



台灣移植醫學學會
Transplantation Society of Taiwan

