



**Το δευτεροπαθές aHUS στην κλινική πράξη:
το παράδειγμα της
“pregnancy-induced complement-mediated TMA”**

Φράγκου Ελένη, Νεφρολόγος
Γ.Ν. Λεμεσού, ΟΚΥΠΥ και Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Λευκωσίας
Ιατρική Σχολή Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών
Σεπτέμβριος 2024

DISCLAIMER

“Οι παρουσιάσεις προορίζονται μόνο για εκπαιδευτικούς σκοπούς και δεν αντικαθιστούν την ανεξάρτητη επαγγελματική κρίση. Οι δηλώσεις και οι απόψεις που εκφράζονται είναι αυτές των ομιλητών μεμονωμένα και, εκτός αν αναφέρεται ρητά στο αντίθετο, δεν είναι η άποψη ή η θέση της AstraZeneca.

AstraZeneca δεν υποστηρίζει, δεν εγκρίνει, και δεν αναλαμβάνει καμία ευθύνη για το περιεχόμενο, την ακρίβεια ή την πληρότητα των πληροφοριών που παρουσιάζονται.”

“ Presentations are intended for educational purposes only and do not replace independent professional judgment. Statements of fact and opinions expressed are those of the speakers individually and, unless expressly stated to the contrary, are not the opinion or position of AstraZeneca.

AstraZeneca does not endorse or approve, and assumes no responsibility for, the content, accuracy or completeness of the information presented.”

ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ (1)

- **Γυναίκα 32 ετών, δευτεροτόκος στην 36^η βδομάδα κύησης**

Ιστορικό αυτόματης αποβολής

- **Επιλεγμένη κύηση**

Αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο
στα πλαίσια ΣΕΛ (ASA)

- Οιδήματα κάτω άκρων, υπέρταση

Αύξηση LDH, τρανσαμινασαιμία, αναιμία, θρομβοπενία

Υπόνοια συνδρόμου HELLP και επείγουσα καισαρική τομή: υγιές νεογνό, άρρεν



ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ (1)

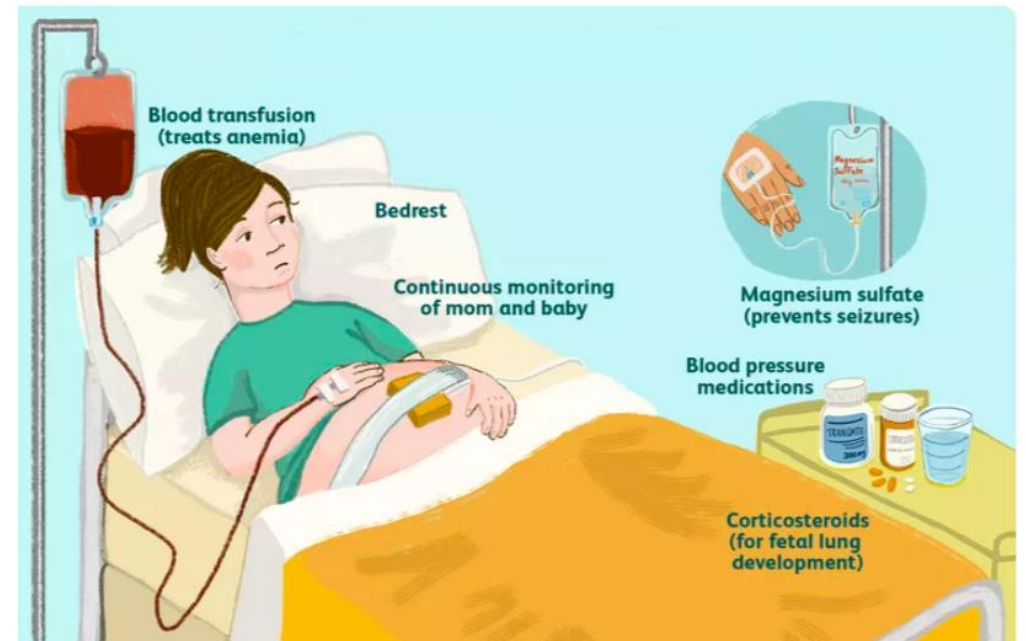
Παρά τον τοκετό, προδευτικά εμφανίζει:

- Υπέρταση μη ελεγχόμενη
- Ολιγουρία, ανουρία
- Μηριαίος καθετήρας και αιμοκάθαρση

**Λόγω ιστορικού, τίθεται υπόνοια
aHUS στα πλαίσια SLE**

- ADAMTS13 φυσιολογικό
- Βιοψία νεφρού
- PLEX

RTX (1gr x2) και MPP



ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ (1)

3 μήνες μετά, υπό PLEX

- SCre 2.5 mg/dl και επιπλοκή από ΓΕΣ
- Έναρξη eculizumab, εμβολιασμός, ΧΜΠ
- Έλεγχος συμπληρώματος

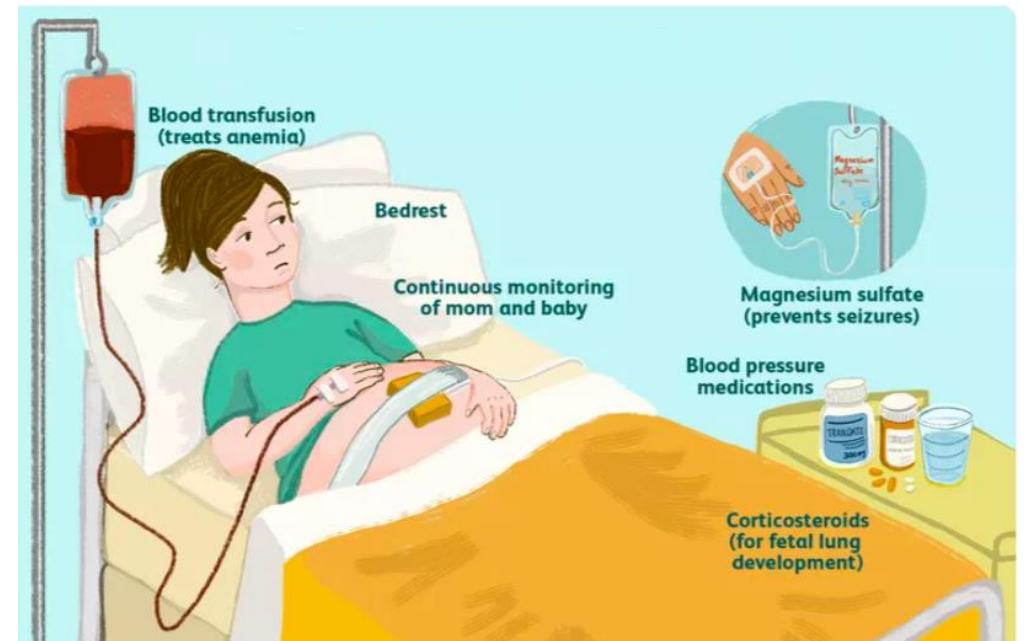
Υποτροπή aHUS στη διακοπή eculizumab

Σήμερα, 7 χρόνια μετά,

έκπτωση νεφρικής λειτουργίας

(SCre 1.4 mg/dl) με UPCr>0.5

υπό ravulizumab και RAS inhibition



ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ (2)

ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ (2)

- **Γυναίκα 39 ετών, τριτοτόκος στην 38^η βδομάδα κύησης**

Προηγούμενες εγκυμοσύνες φυσιολογικές

- **Επιλεγμένη κύηση**

Προδρομικός πλακούντας (υπό ASA)

Υπέρταση (από τη 12^η βδομάδα)

- Οιδήματα κάτω άκρων, ανθεκτική υπέρταση

Αύξηση LDH, υπερχολερυθριναιμία, τρανσαμινασαιμία, αναιμία, θρομβοπενία

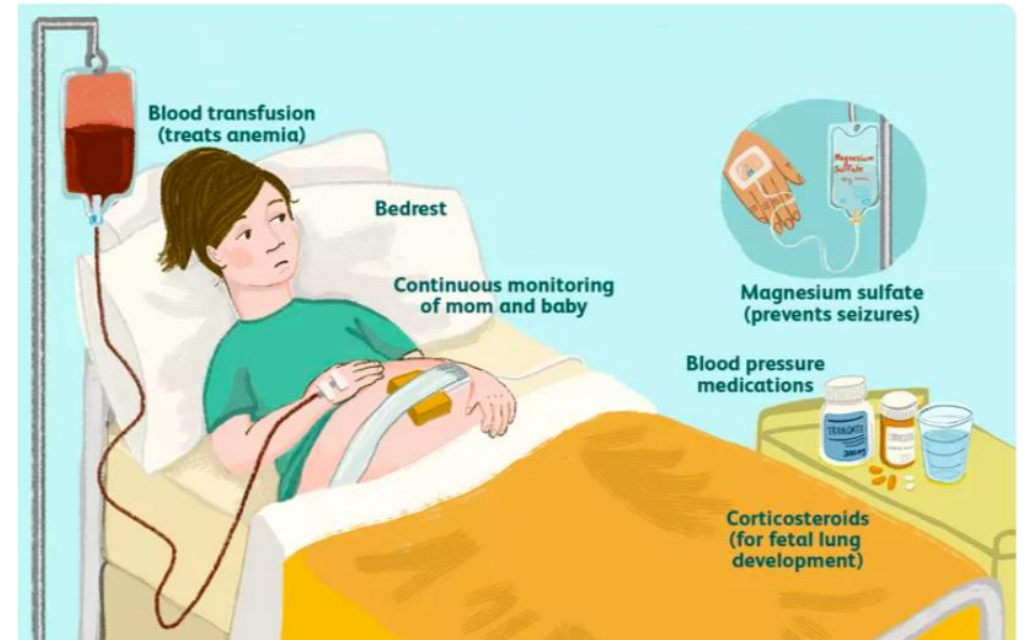
Υπόνοια συνδρόμου HELLP και επείγουσα καισαρική τομή: υγιές νεογνό, θήλυ



ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ (2)

Παρά τον τοκετό, η μητέρα προοδευτικά εμφανίζει:

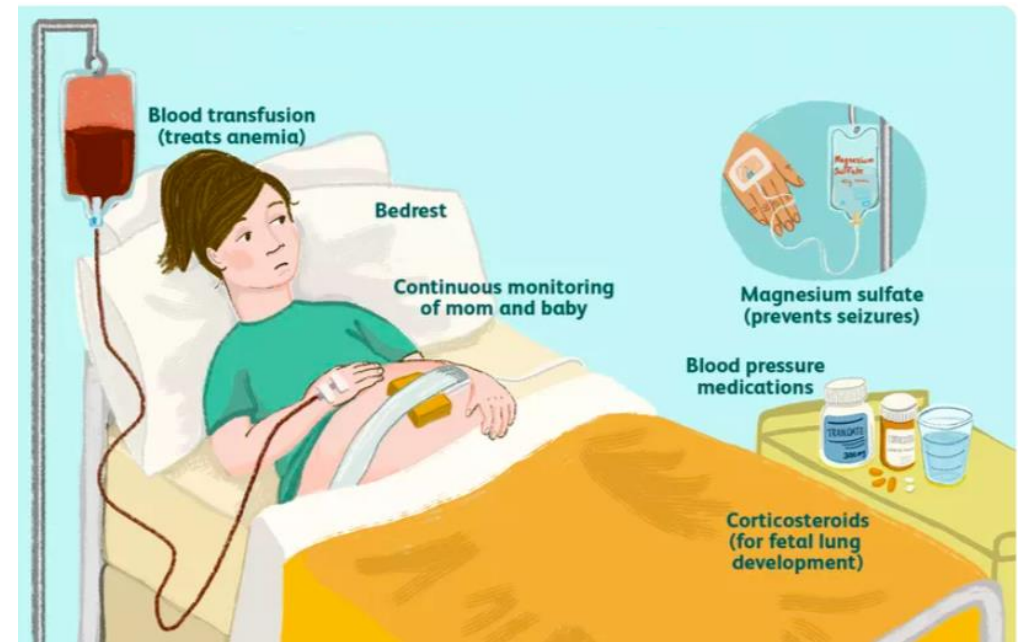
- Υπέρταση μη ελεγχόμενη
- Ολιγουρία (μη ανταπόκριση σε ενυδάτωση)
- Ανουρία (μη ανταπόκριση σε διουρητικά)
- Επιδείνωση οιδημάτων και δύσπνοια
- Πλευριτικές συλλογές



ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ (2)

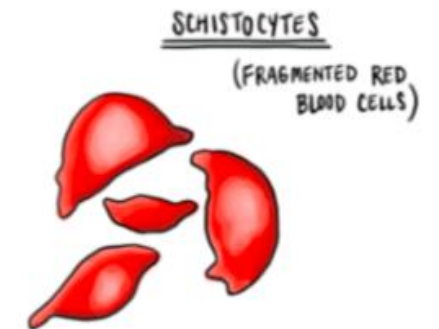
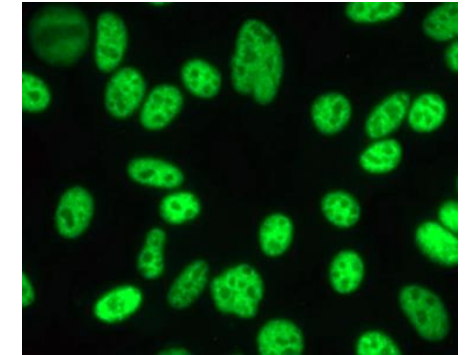
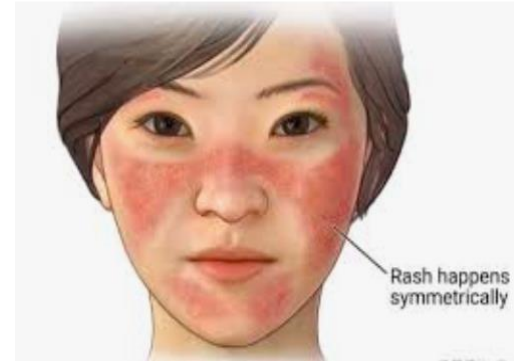
Διακομιδή στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας

- Μηριαίος καθετήρας και αιμοκάθαρση
- Ρύθμιση υπέρτασης
(labetalol, hydralazine, amlodipine)
- Επιμονή αναιμίας και θρομβοπενίας:
2 φιάλες συμπυκνωμένα ερυθρά και
4 φιάλες φρέσκο κατεψυγμένο πλάσμα
- Επιμονή νεφρικής ανεπάρκειας



ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ (2)

- Χωρίς αιμορραγία ή υπόταση στην ΚΤ
- Χωρίς αρθραλγίες, εξάνθημα ή συστηματικά
- Χωρίς διατάσεις ΠΚΣ από U/S ουροποιητικού
- **C3 καταναλωμένο, C4 φυσιολογικό**
- ANA, anti-dsDNA αρνητικά
LA, καρδιολιπίνες αρνητικά
ENA, ANCA αρνητικά
- UPCR = 2.9, UACR = 1.3
Μικροσκοπική αιματουρία
Χωρίς κυλίνδρους



ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ (2)

- Αύξηση LDH

Χωρίς σχιστοκύτταρα στο περιφερικό αίμα

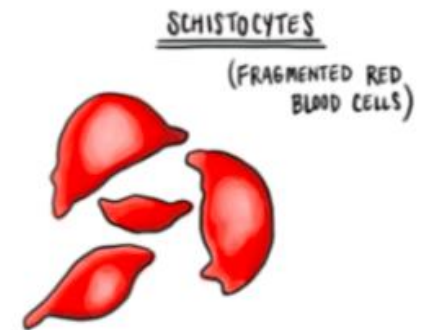
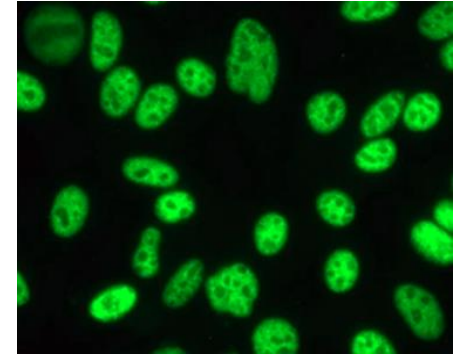
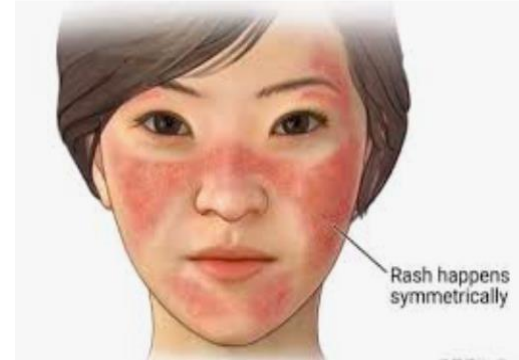
Coombs αρνητική

Απτοσφαιρίνες χαμηλές

INR=1, aPTT=38, Ινωδογόνο=215

PLASMIC Score = 4 (low-risk για TTP)

ADAMTS13 φυσιολογικό



ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ (2)

- Υπόνοια **pregnancy-induced CM-TMA**

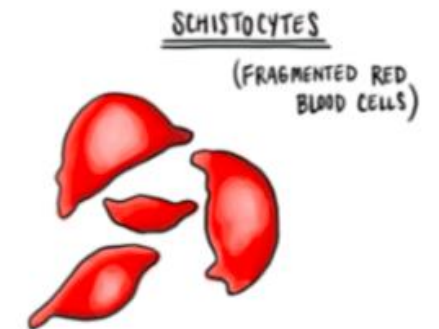
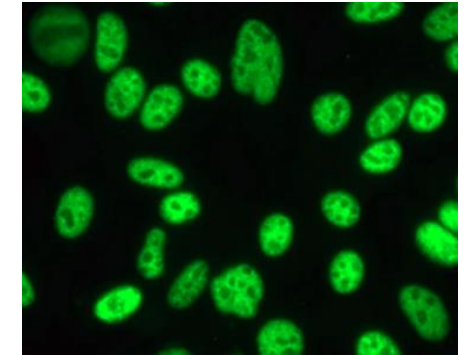
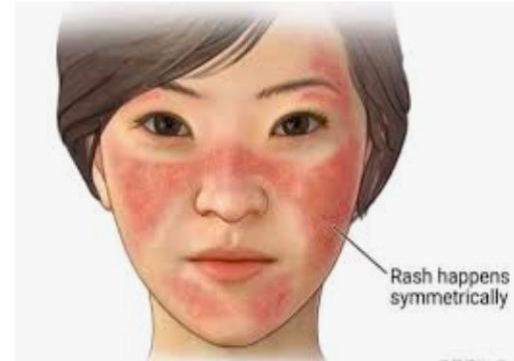
Άμεσα έναρξη eculizumab χωρίς PLEX

Εμβολιασμός και ΧΜΠ

- Έλεγχος συμπληρώματος

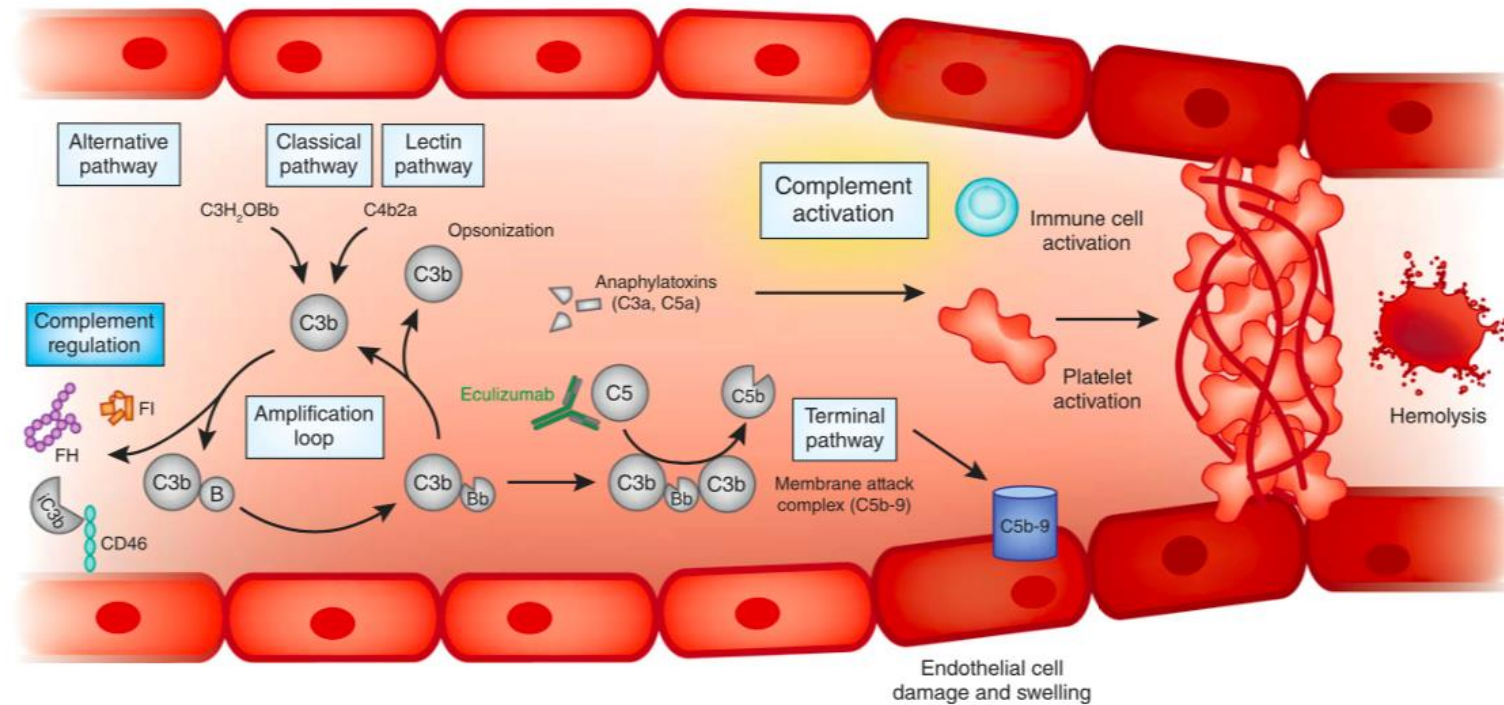
- Βιοψία νεφρού

- 10 μήνες μετά,
φυσιολογική νεφρική λειτουργία
με UPCr<0.1, υπό ravulizumab



ΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗ ΜΙΚΡΟΑΓΓΕΙΟΠΑΘΕΙΑ (ΤΜΑ)

σύνολο συνδρόμων με πολλαπλές αιτιολογίες που οδηγούν σε ενδοθηλιακή βλάβη μικρών αγγείων, προκαλώντας ΜΑΗΑ και θρομβοπενία



ΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗ ΜΙΚΡΟΑΓΓΕΙΟΠΑΘΕΙΑ (ΤΜΑ)

Thrombocytopenia
Platelet count < 150 000/mm³ or
>25% decrease from baseline

and

Microangiopathic hemolysis
Schistocytes and/or
Elevated LDH level and/or
Decreased haptoglobin level and/or
Decreased hemoglobin level

Plus 1 or more
of the following:

Common Symptoms

Neurological symptoms
Confusion and/or
Seizures and/or
Stroke and/or
Other cerebral abnormalities

Renal impairment
Elevated creatinine level and/or
Decreased eGFR and/or
Elevated blood pressure and/or
Abnormal urinalysis results

GI symptoms
Diarrhea ± blood and/or
Nausea/vomiting and/or
Abdominal pain and/or
Gastroenteritis/pancreatitis

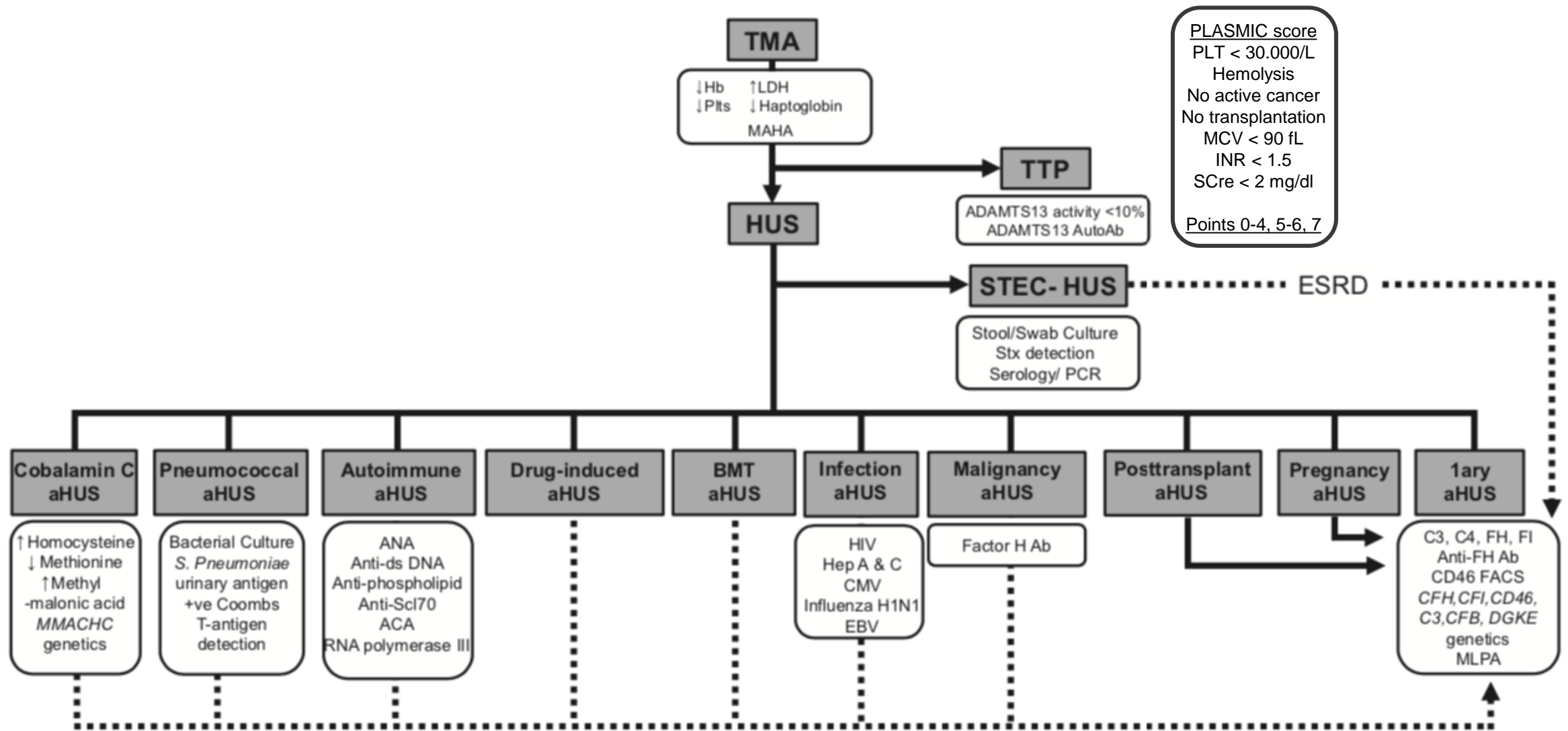
Other Symptoms

CV symptoms
Myocardial infarction and/or
Hypertension and/or
Arterial stenosis and/or
Peripheral gangrene

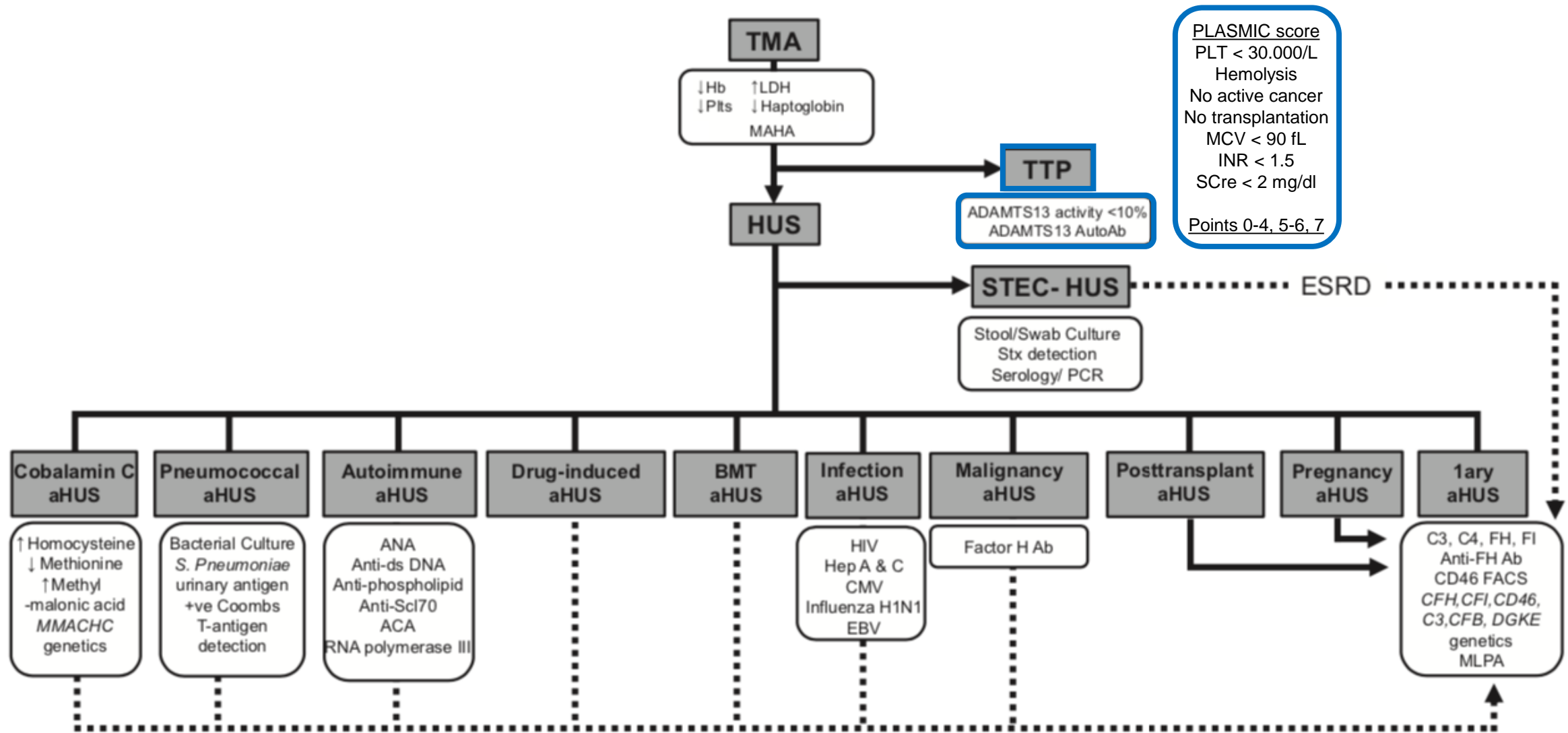
Pulmonary symptoms
dyspnea and/or
Pulmonary hemorrhage and/or
Pulmonary edema

Visual symptoms
Pain and blurred vision and/or
Retinal vessel occlusion and/or
Ocular hemorrhage

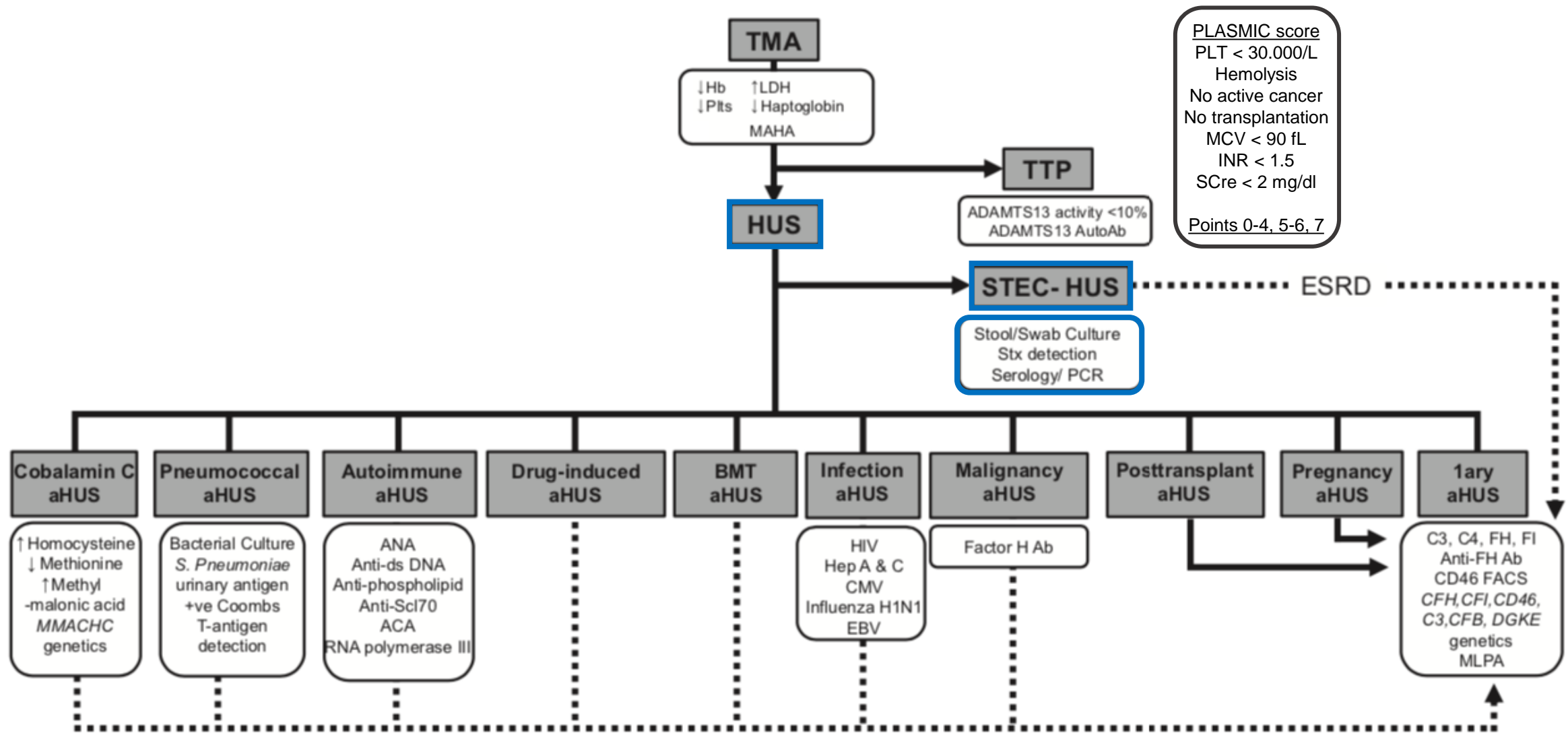
ΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗ ΜΙΚΡΟΑΓΓΕΙΟΠΑΘΕΙΑ (ΤΜΑ) - ΑΙΤΙΑ Κ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ



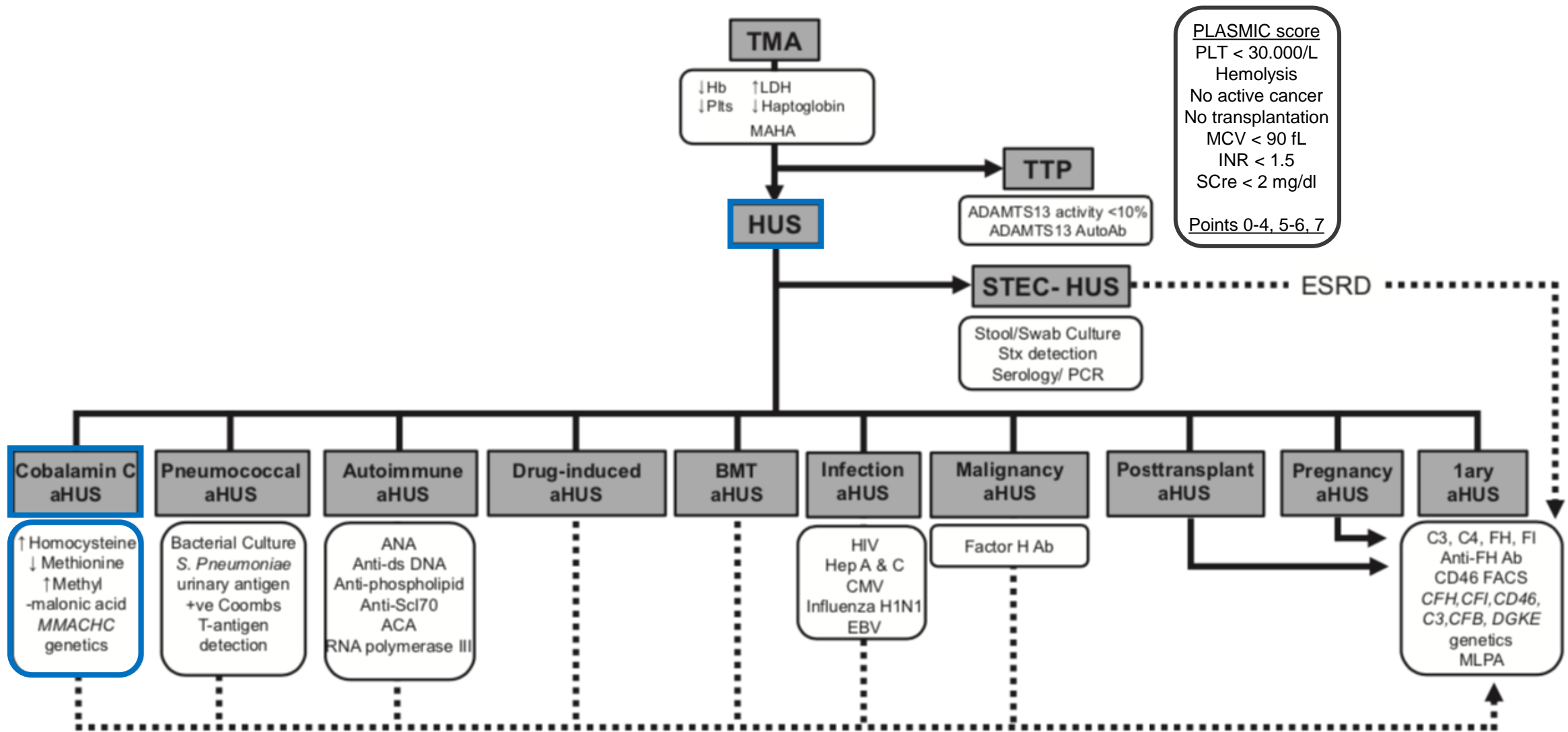
ΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗ ΜΙΚΡΟΑΓΓΕΙΟΠΑΘΕΙΑ (ΤΜΑ) - ΑΙΤΙΑ Κ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ



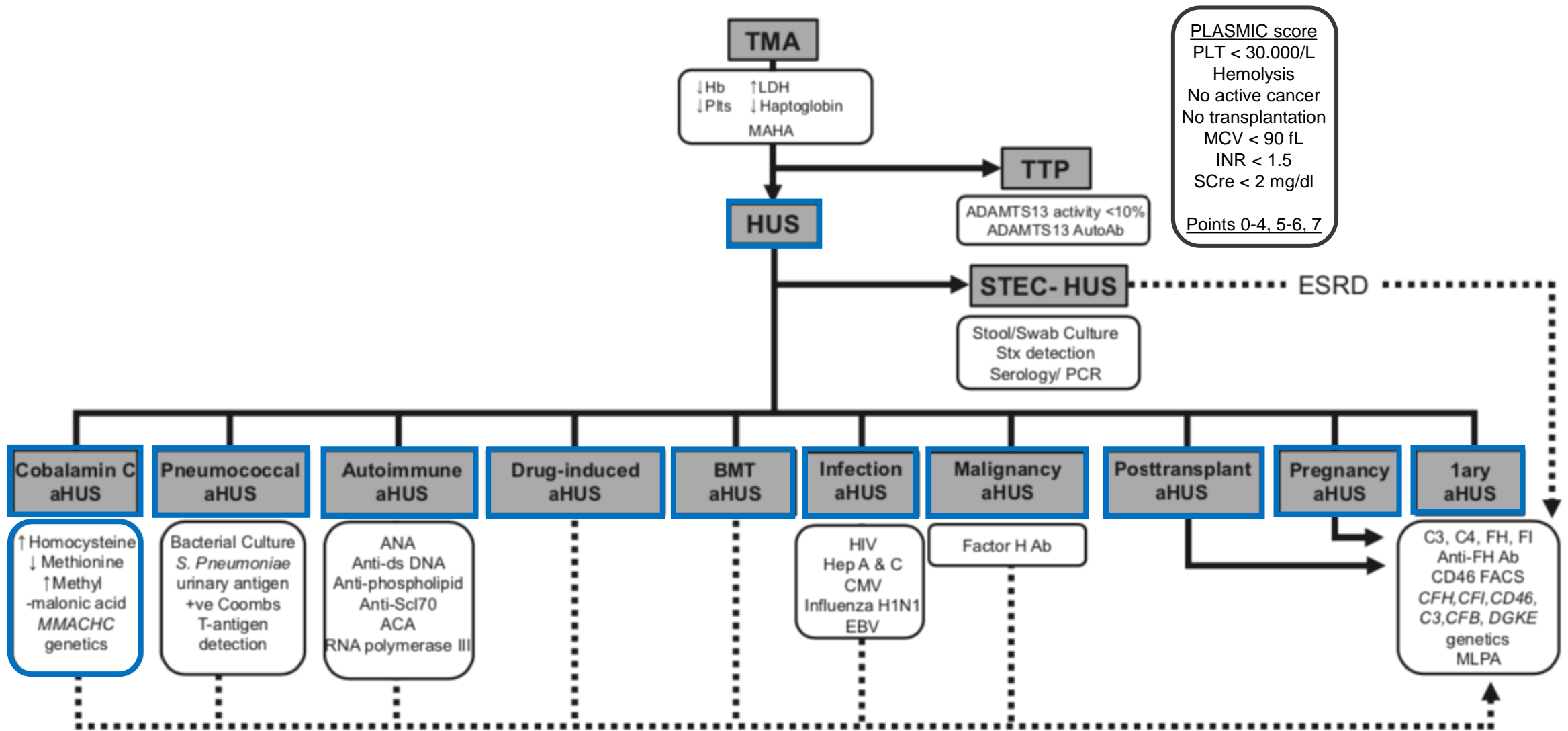
ΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗ ΜΙΚΡΟΑΓΓΕΙΟΠΑΘΕΙΑ (ΤΜΑ) - ΑΙΤΙΑ Κ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ



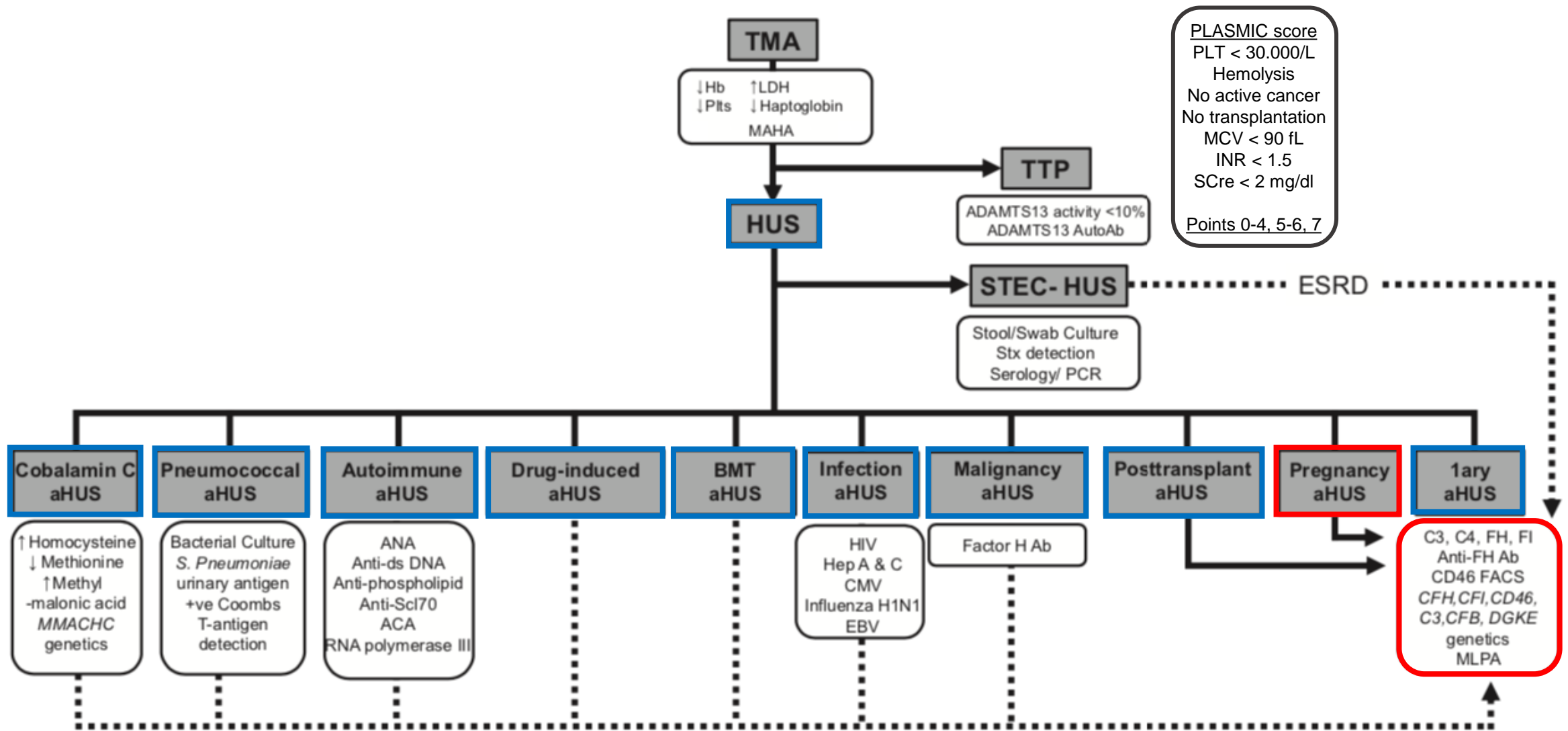
ΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗ ΜΙΚΡΟΑΓΓΕΙΟΠΑΘΕΙΑ (ΤΜΑ) - ΑΙΤΙΑ Κ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ



ΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗ ΜΙΚΡΟΑΓΓΕΙΟΠΑΘΕΙΑ (ΤΜΑ) - ΑΙΤΙΑ Κ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ



ΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗ ΜΙΚΡΟΑΓΓΕΙΟΠΑΘΕΙΑ (ΤΜΑ) - ΑΙΤΙΑ Κ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ



- ✓ Η διάγνωση aHUS είναι κλινική και τίθεται εξ' αποκλεισμού
- ✓ Δεν υπάρχει κλινικός βιοδείκτης που να επιβεβαιώνει τη διάγνωσή της
- ✓ Η καθυστέρηση στη διάγνωση και θεραπεία έχει κακή πρόγνωση
 - ✓ Τα υποκείμενα νοσήματα, συχνά, αποτελούν το **ερέθισμα** για την αποκάλυψη υποκείμενης **διαταραχής συμπληρώματος**

ΟΔΟΣ ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΟΣ

■ Πρωτεΐνες της μη ειδικής ανοσίας:

κάθαρση ανοσοσυμπλεγμάτων,
οψωνινοποίηση μικροοργανισμών,
λύση κυττάρων (ξένων, εαυτού)

■ Γενετική ή επίκτητη

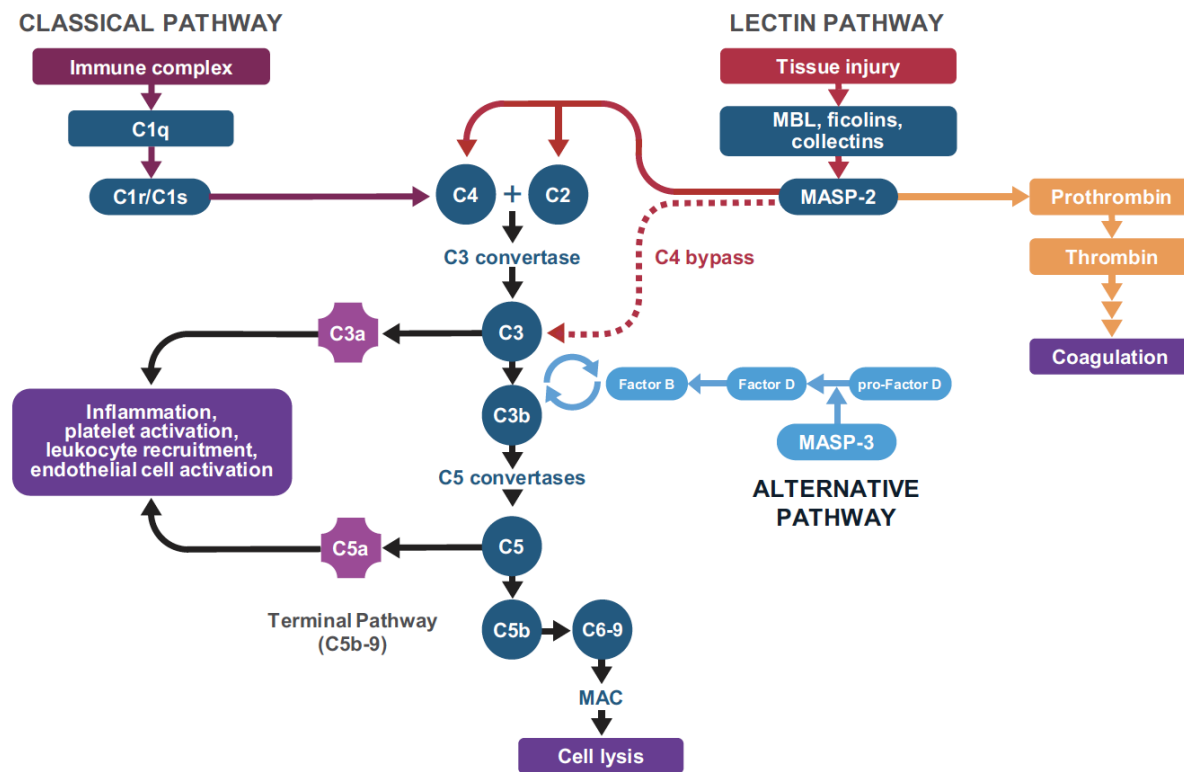
διαταραχή εναλλακτικής οδού:

(Mutations: *C3*, *CFB*, *CFH*, *CFI*, *MCP*, *THBD*)

Polymorphisms: *MCP*, *CFH*, *CFHR*

Autoantibodies: anti-CFH)

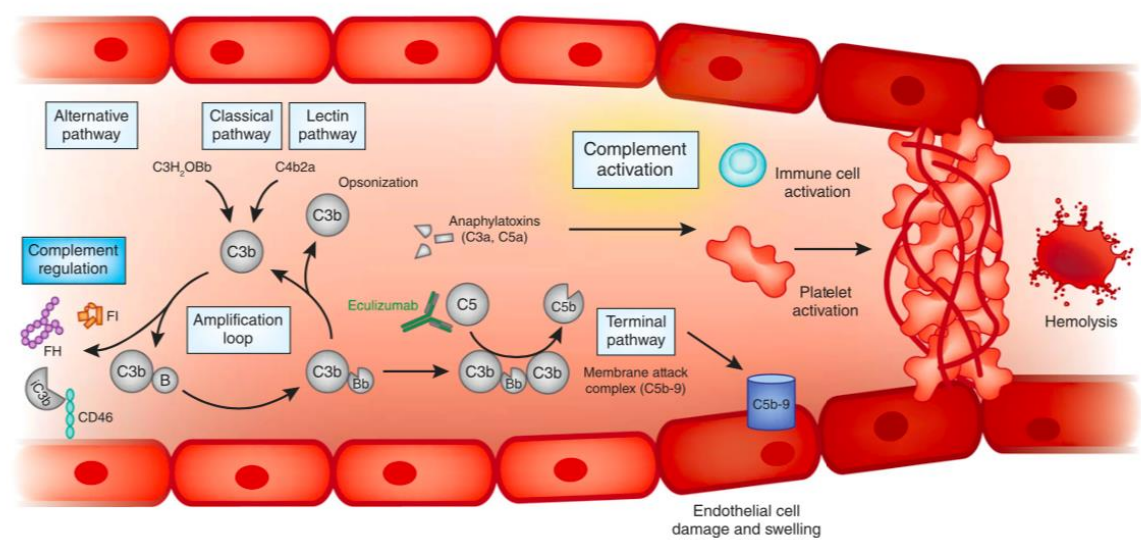
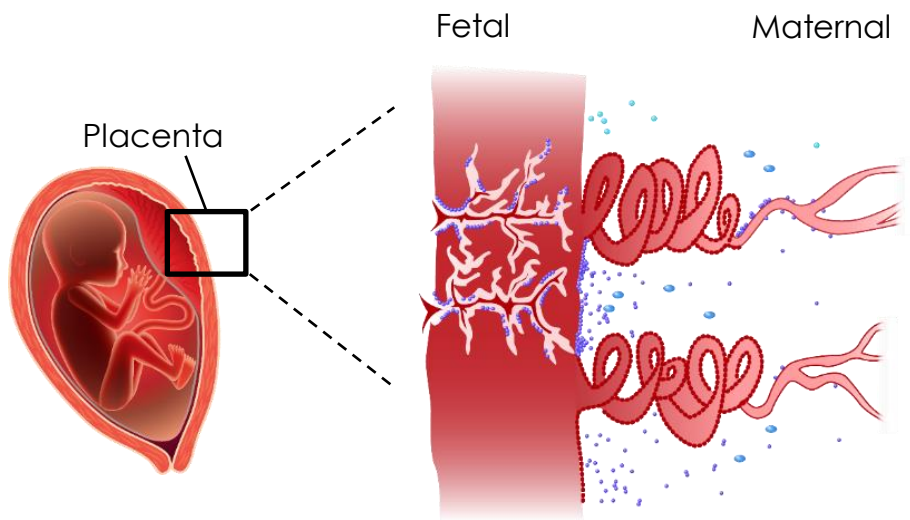
ανεξέλεγκτη ενεργοποίηση C και λύση κυττάρων



PREGNANCY-INDUCED CM-aHUS

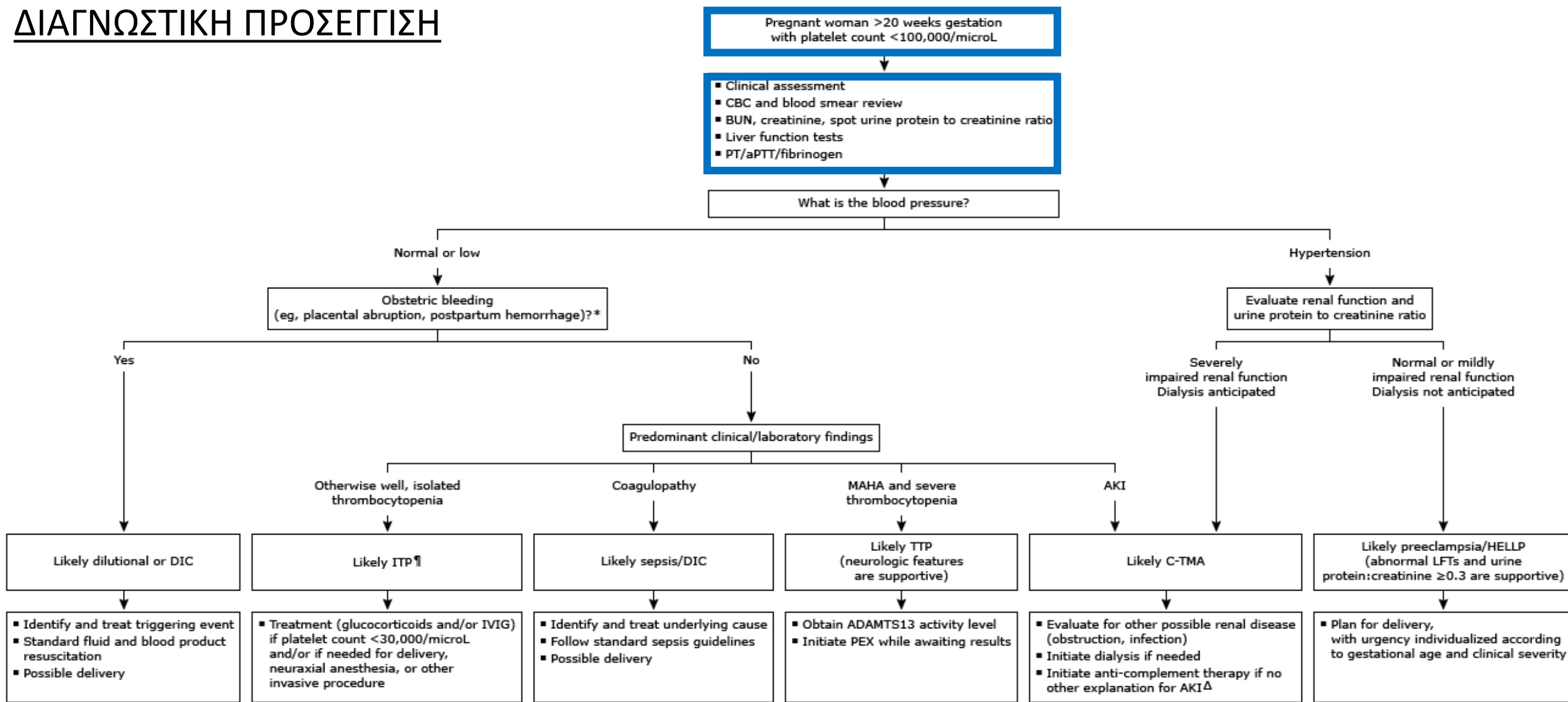
ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

- 2^ο-3^ο τρίμηνο κύησης ή άμεσα μετά τον τοκετό
- **Παρά τον τοκετό, επιμένει η αιμολυτική αναιμία, θρομβοπενία και η νεφρική ανεπάρκεια**
- ONB στο 11%: 50% με ανάγκη για AMK
- **Χωρίς θεραπεία: 53% ΧΝΝΤΣ και 45% θάνατος**



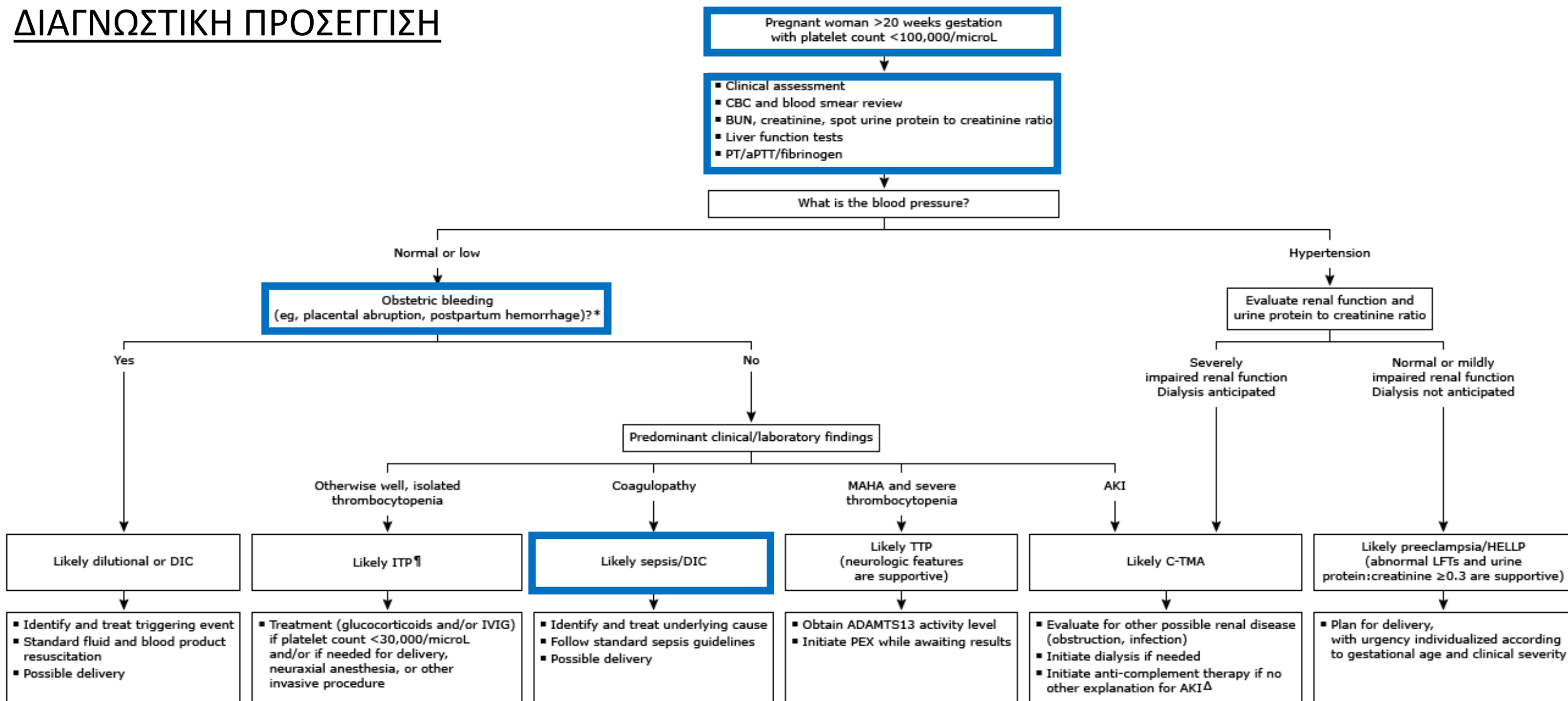
PREGNANCY-INDUCED CM-aHUS

ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ



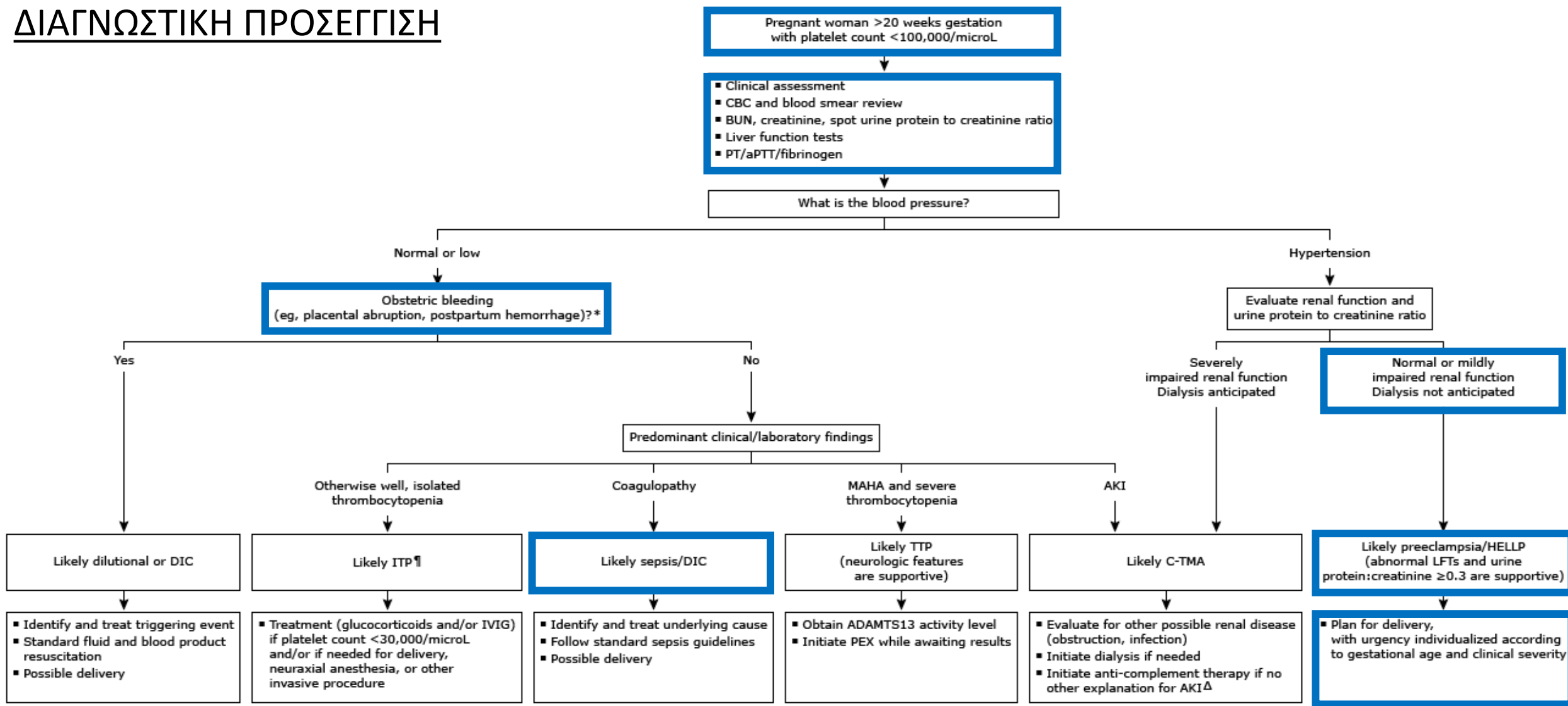
PREGNANCY-INDUCED CM-aHUS

ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ



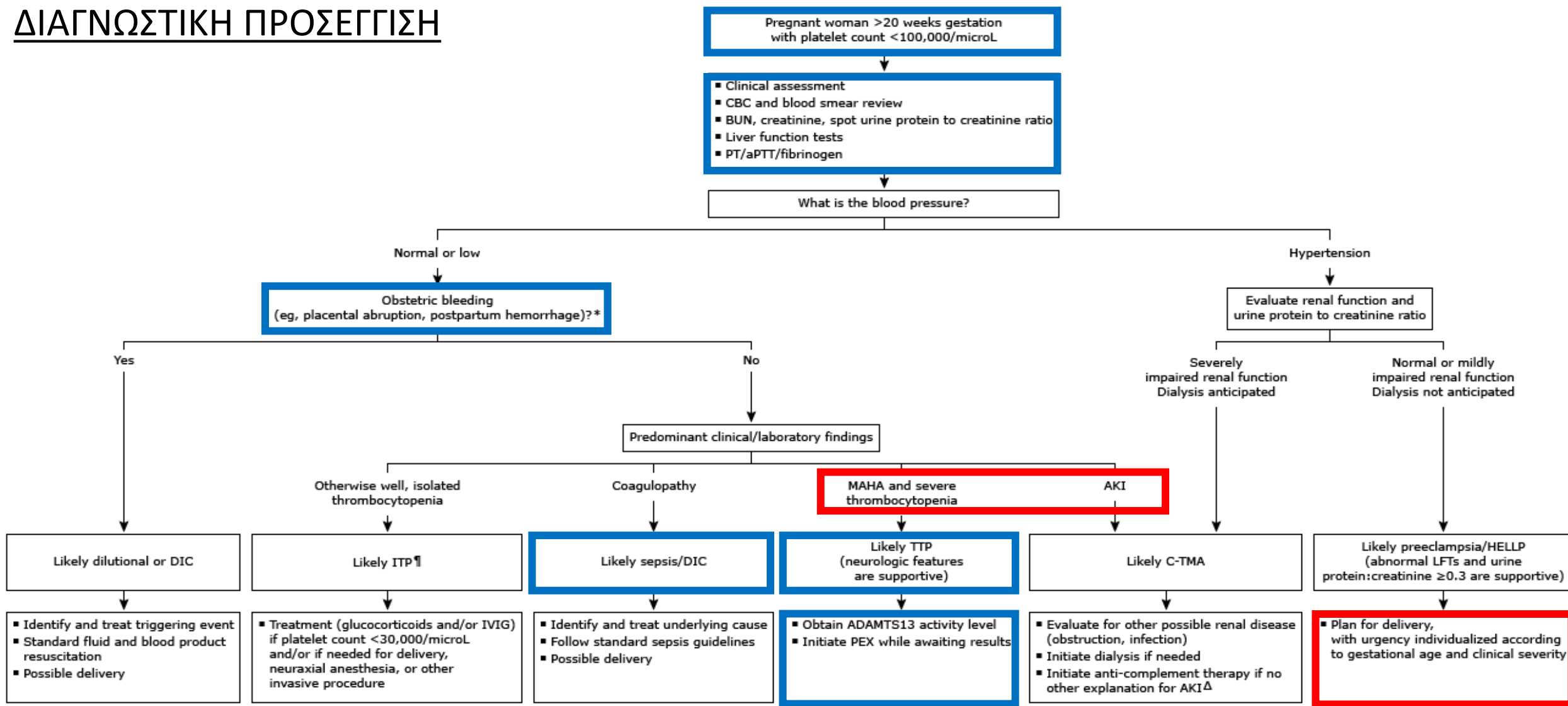
PREGNANCY-INDUCED CM-aHUS

ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ



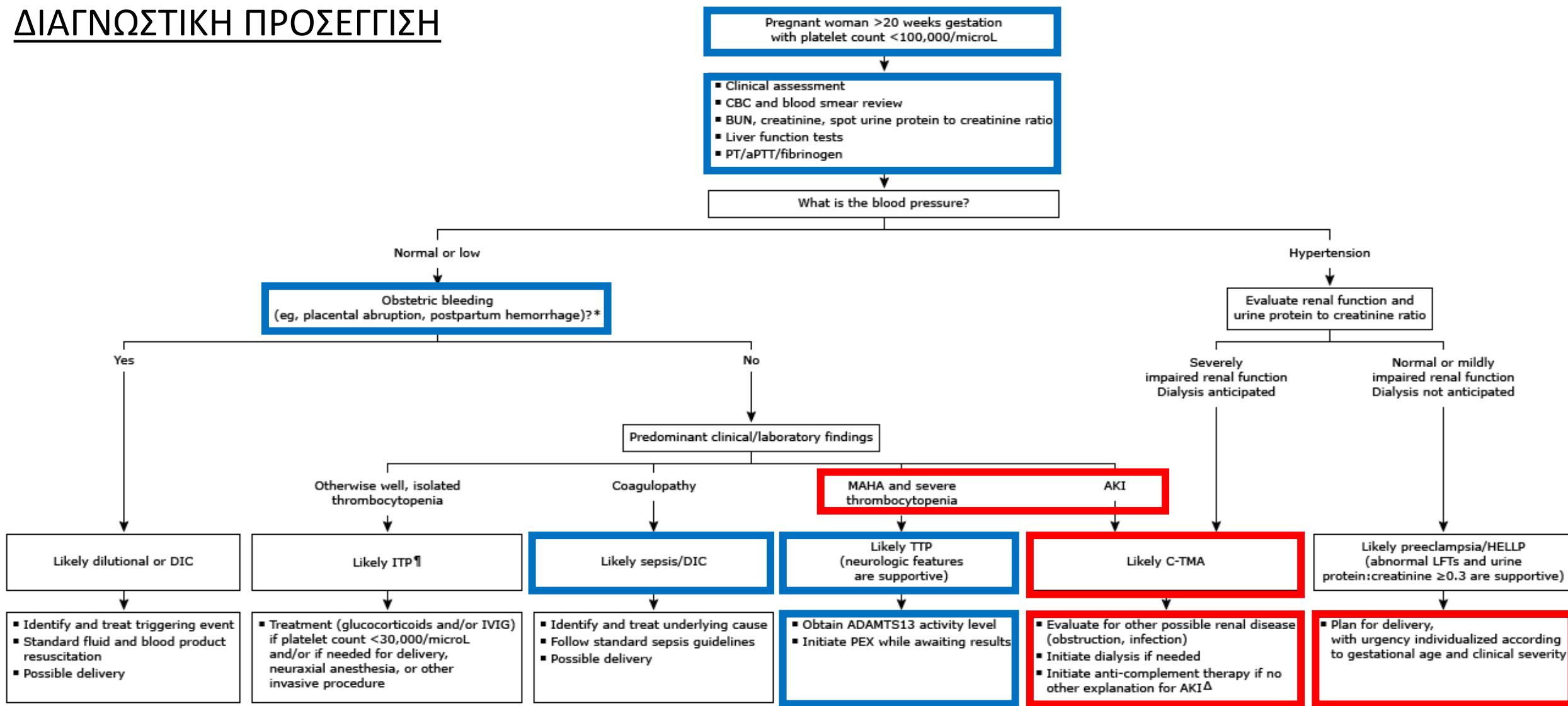
PREGNANCY-INDUCED CM-aHUS

ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ



PREGNANCY-INDUCED CM-aHUS

ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ



PREGNANCY-INDUCED CM-aHUS

ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Etiology	Usual onset	Typical severity of acute kidney injury	Elevated liver enzymes	Clinical manifestations of acute liver failure*	Spontaneous recovery or improvement after delivery	Other characteristics
Preeclampsia with severe features/HELLP	Third trimester [¶]	Variable	Common	Uncommon	Yes	More likely to occur in the first pregnancy
TTP	Second and third trimesters	Mild ^Δ	Uncommon	Rare	No	Severely reduced ADAMTS13 activity
CM-TMA	Late third trimester or immediately postpartum	Severe	Uncommon	Rare	No	Less likely to occur in the first pregnancy

PREGNANCY-INDUCED CM-aHUS

ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Etiology	Usual onset	Typical severity of acute kidney injury	Elevated liver enzymes	Clinical manifestations of acute liver failure*	Spontaneous recovery or improvement after delivery	Other characteristics
Preeclampsia with severe features/HELLP	Third trimester [¶]	Variable	Common	Uncommon	Yes	More likely to occur in the first pregnancy
TTP	Second and third trimesters	Mild ^Δ	Uncommon	Rare	No	Severely reduced ADAMTS13 activity
CM-TMA	Late third trimester or immediately postpartum	Severe	Uncommon	Rare	No	Less likely to occur in the first pregnancy

PREGNANCY-INDUCED CM-aHUS

ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ

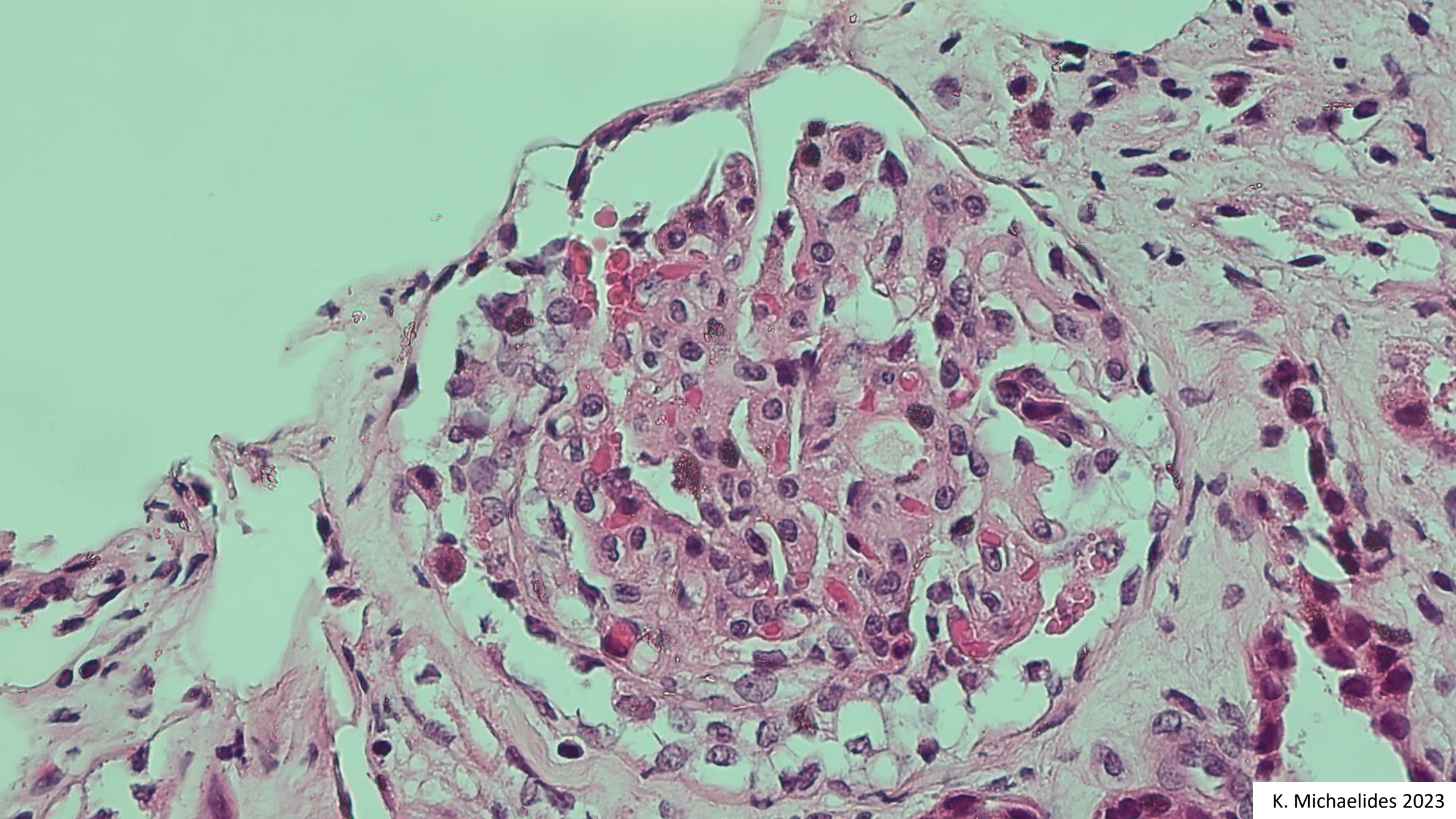
Etiology	Usual onset	Typical severity of acute kidney injury	Elevated liver enzymes	Clinical manifestations of acute liver failure*	Spontaneous recovery or improvement after delivery	Other characteristics
Preeclampsia with severe features/HELLP	Third trimester [¶]	Variable	Common	Uncommon	Yes	More likely to occur in the first pregnancy
TTP	Second and third trimesters	Mild ^Δ	Uncommon	Rare	No	Severely reduced ADAMTS13 activity
CM-TMA	Late third trimester or immediately postpartum	Severe	Uncommon	Rare	No	Less likely to occur in the first pregnancy

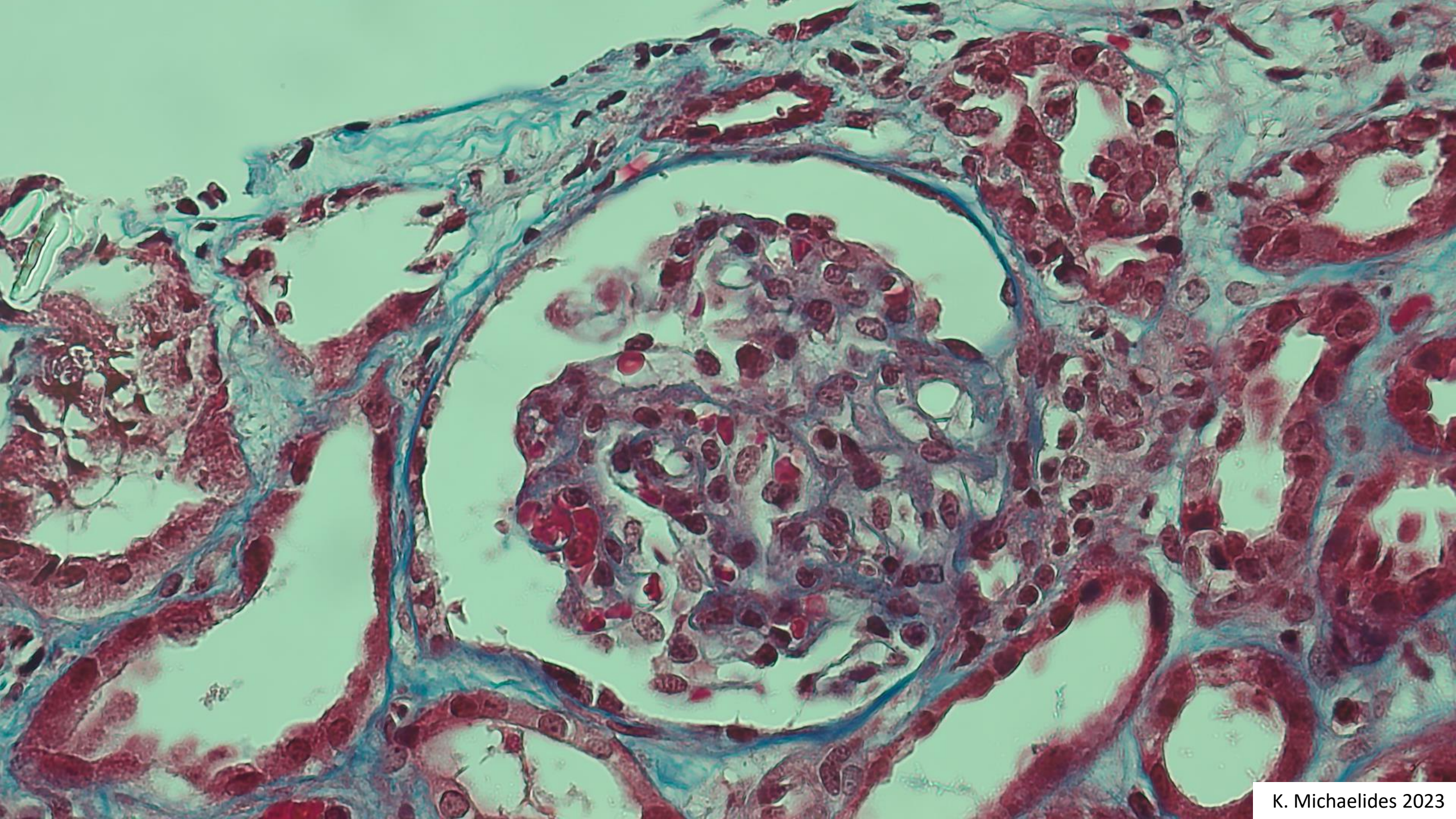
PREGNANCY-INDUCED CM-aHUS

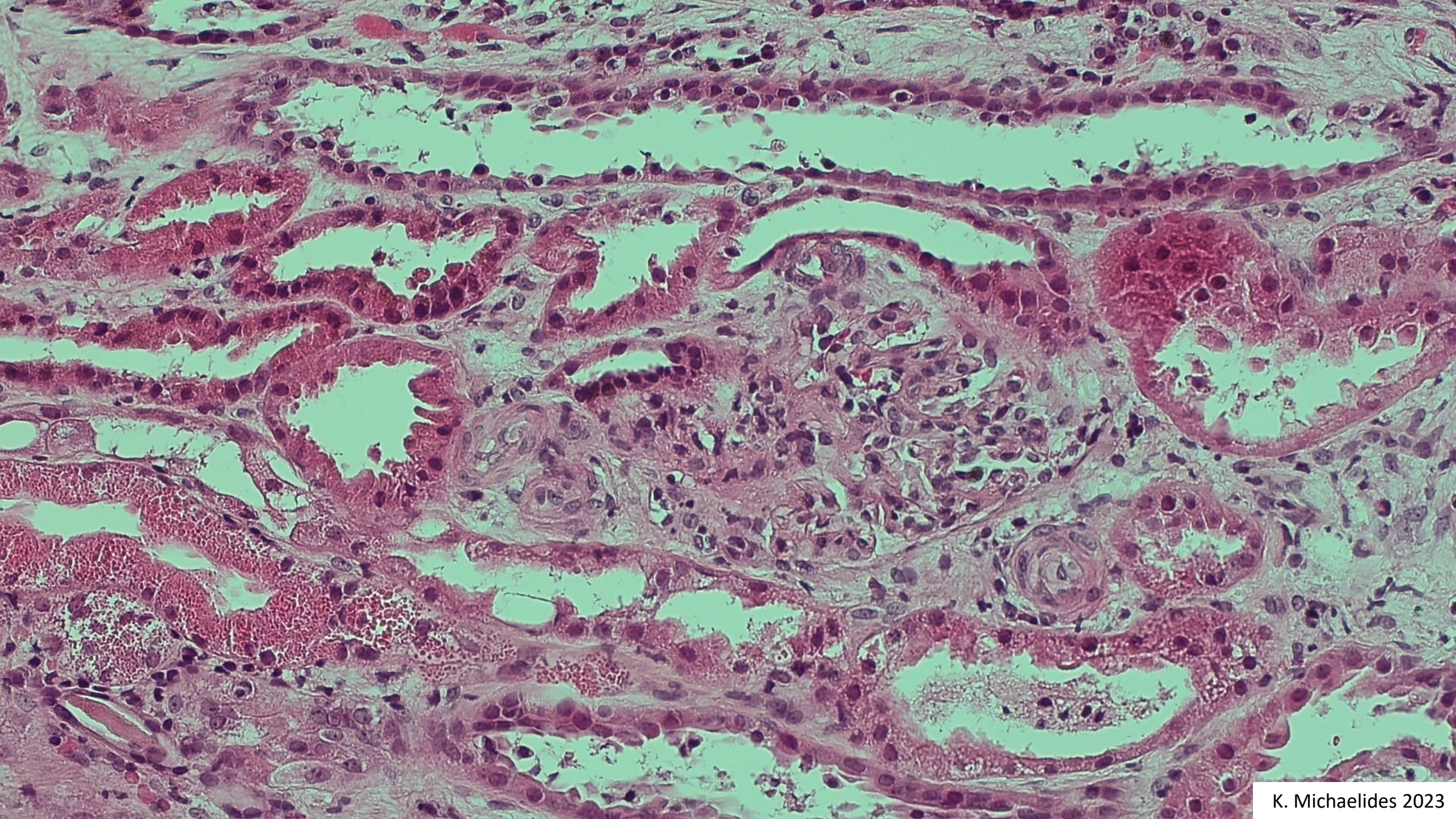
ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ

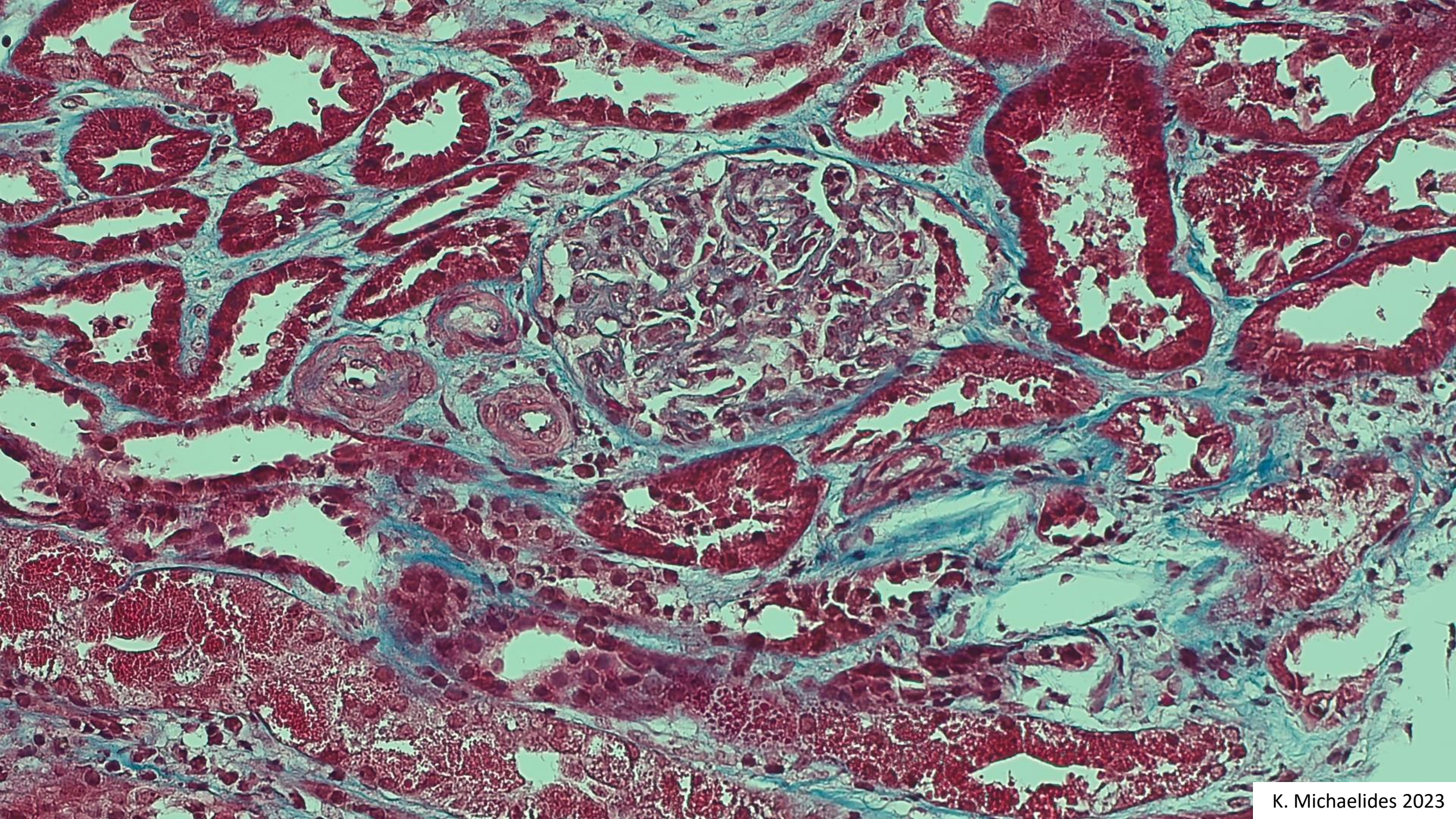
Etiology	Usual onset	Typical severity of acute kidney injury	Elevated liver enzymes	Clinical manifestations of acute liver failure*	Spontaneous recovery or improvement after delivery	Other characteristics
Preeclampsia with severe features/HELLP	Third trimester [¶]	Variable	Common	Uncommon	Yes	More likely to occur in the first pregnancy
TTP	Second and third trimesters	Mild ^Δ	Uncommon	Rare	No	Severely reduced ADAMTS13 activity
CM-TMA	Late third trimester or immediately postpartum	Severe	Uncommon	Rare	No	Less likely to occur in the first pregnancy

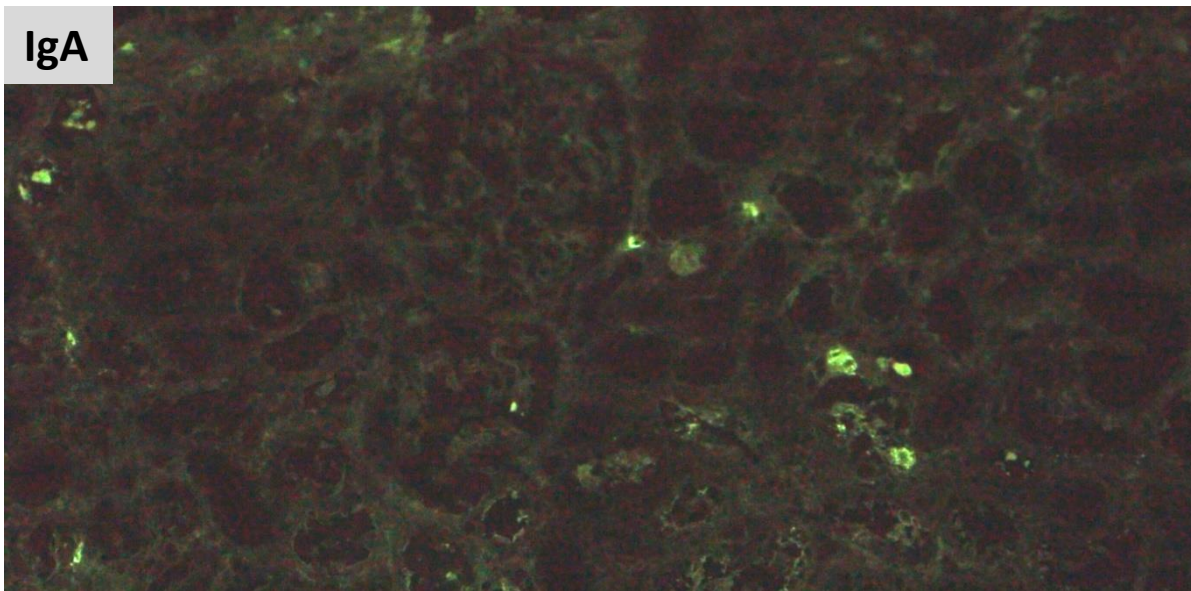
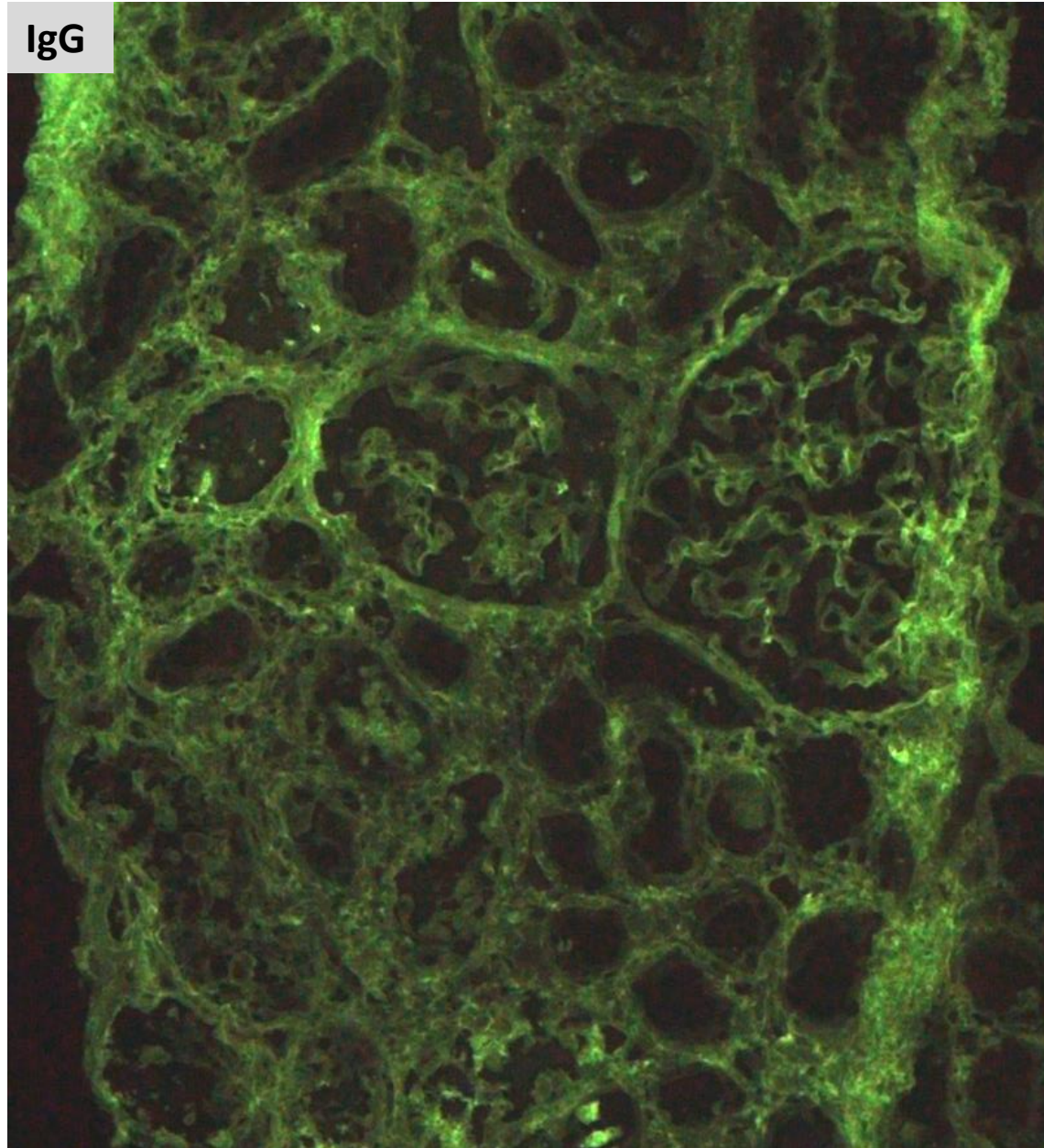
✓ Δεν είναι απαραίτητη η διενέργεια βιοψίας νεφρού για τη διάγνωση



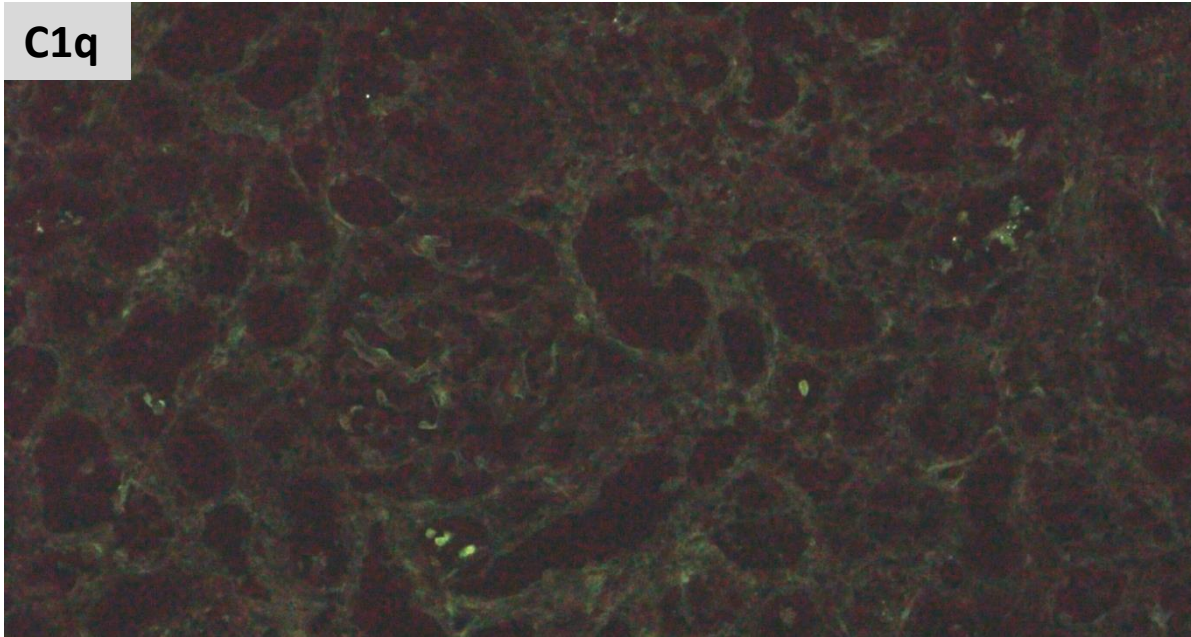




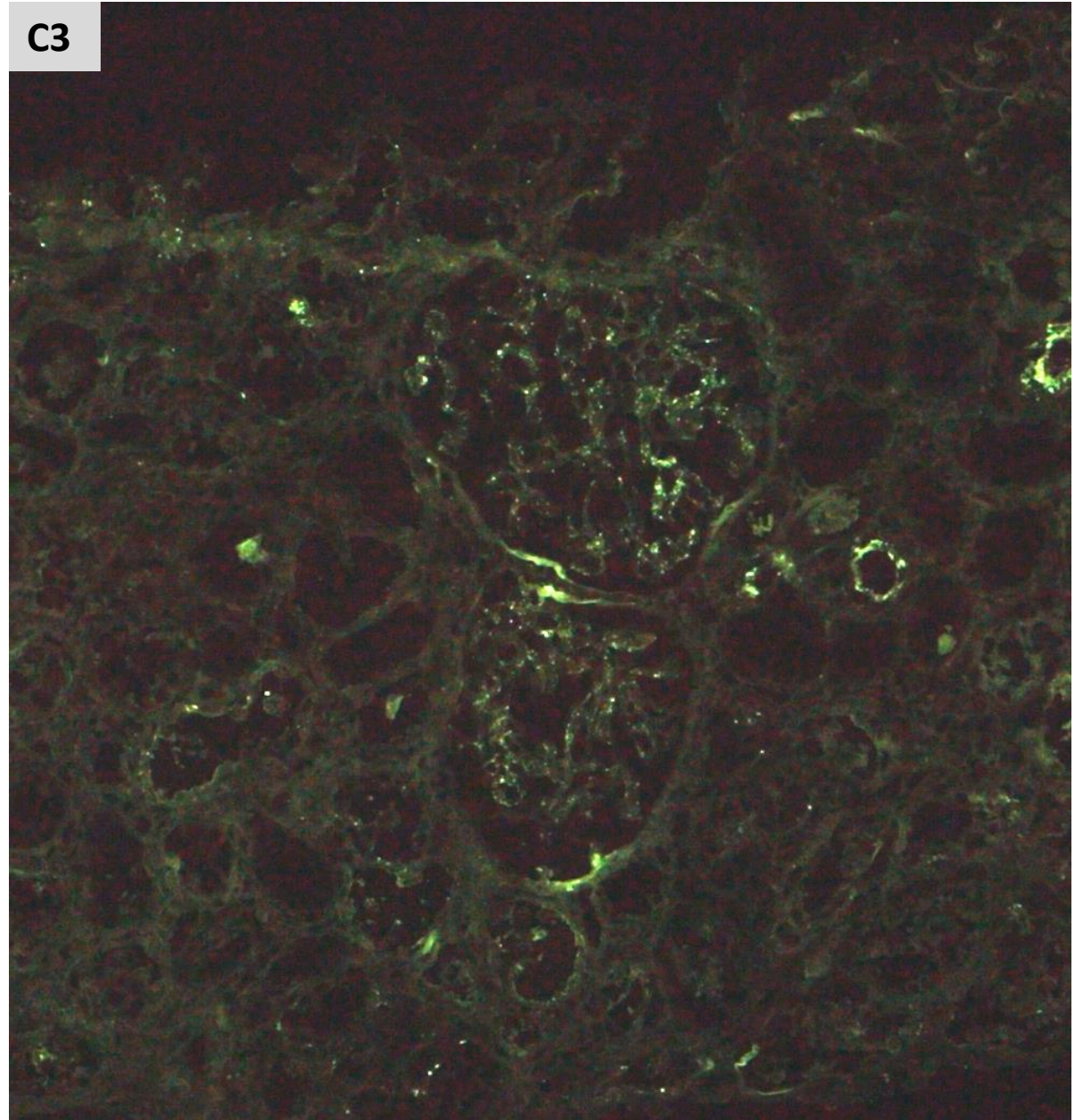




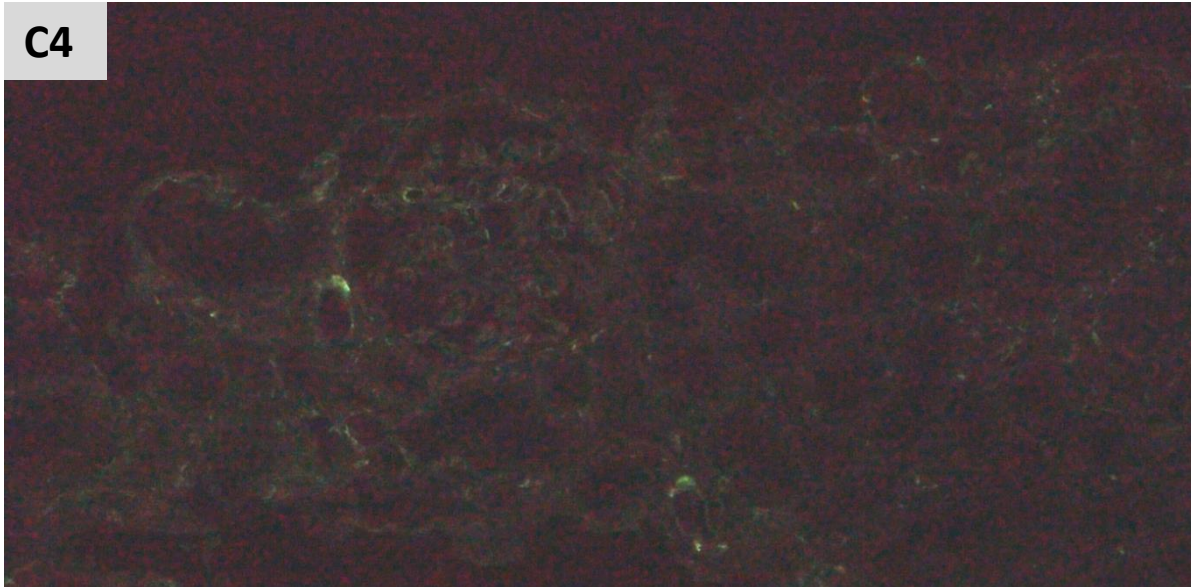
C1q

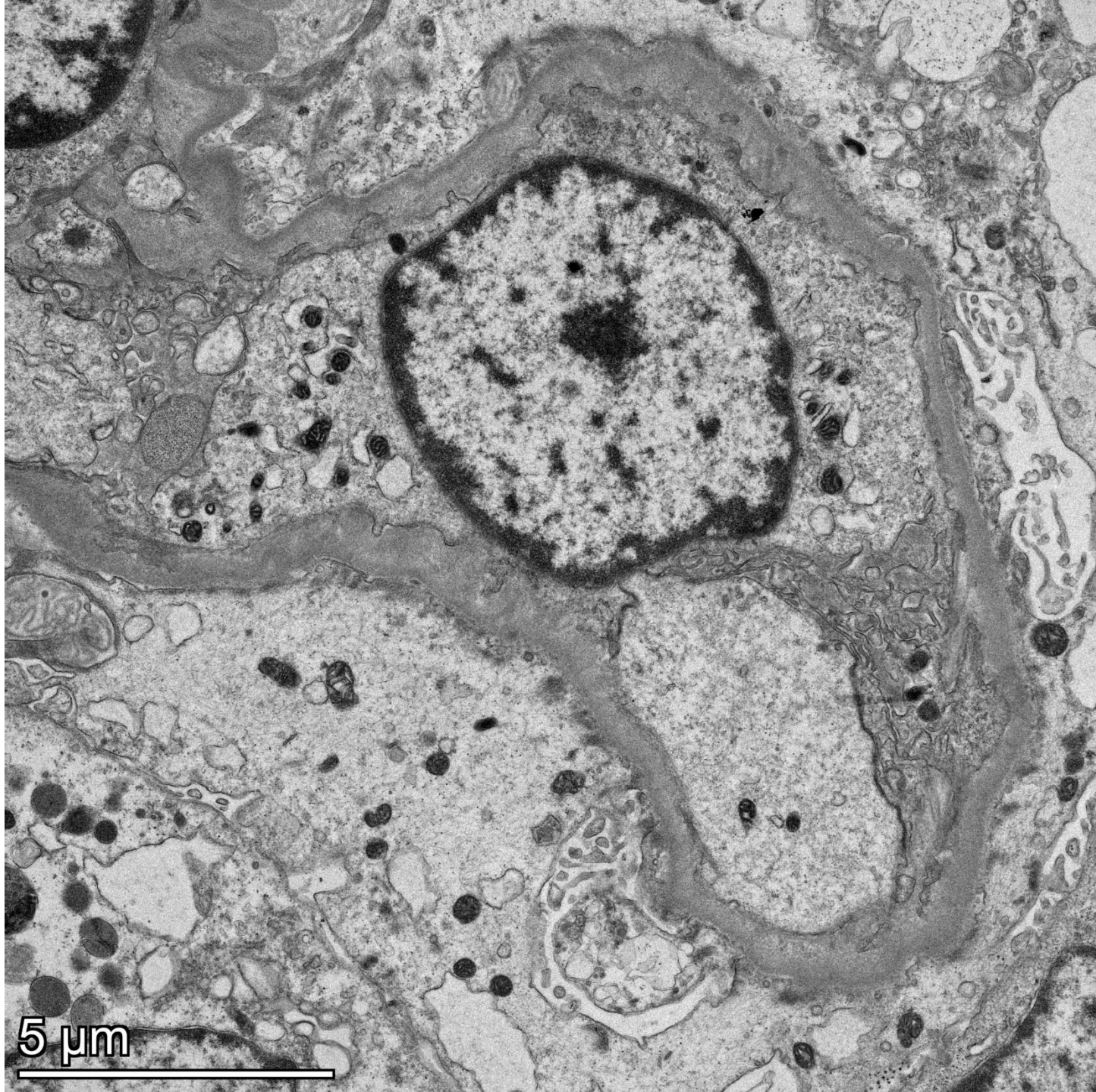


C3

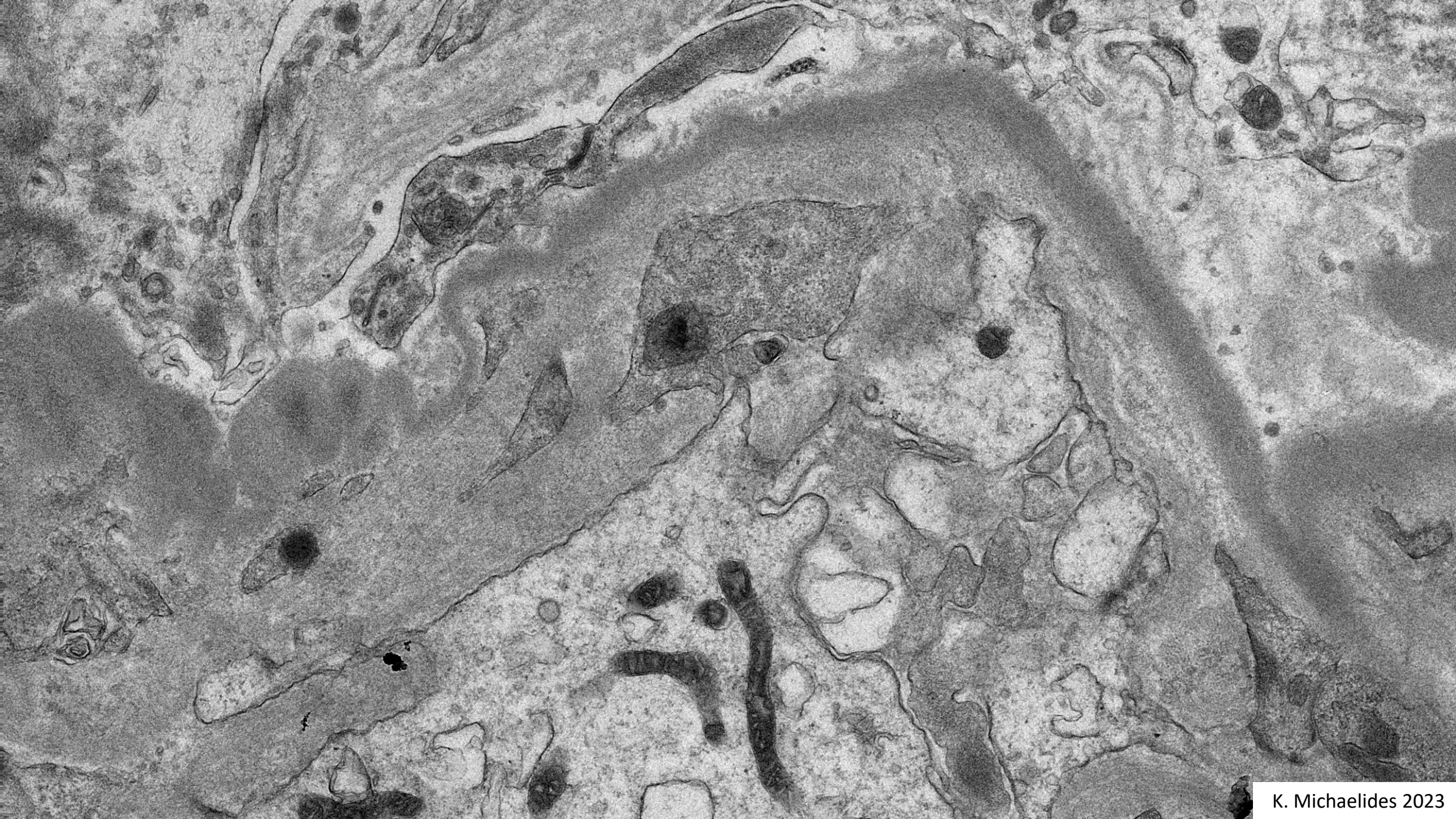


C4

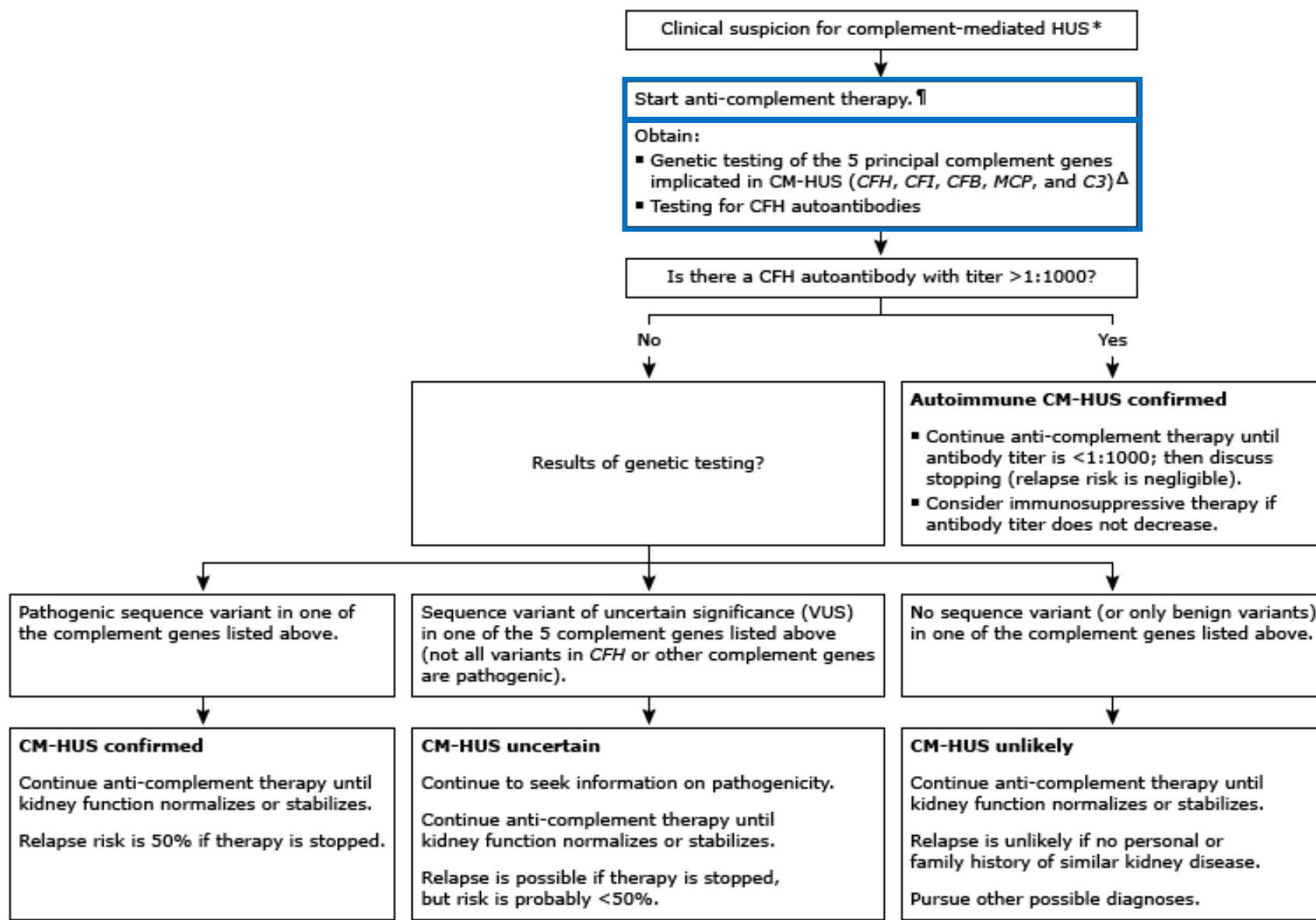




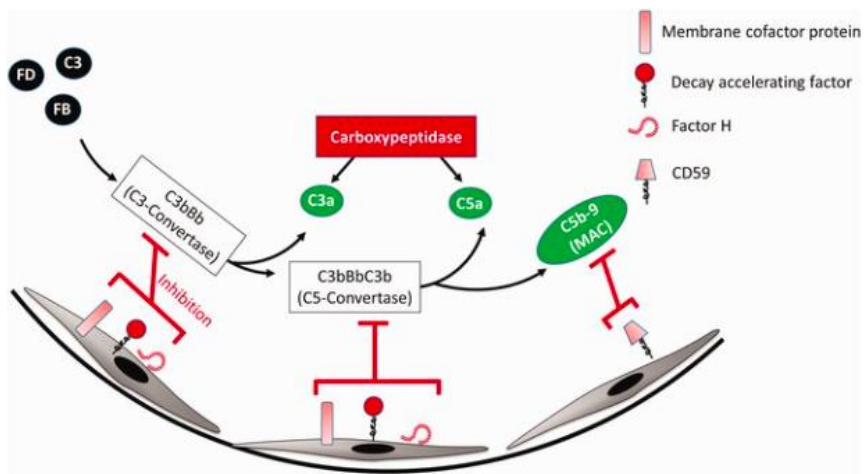
5 μm



ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ Κ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ CM-aHUS



ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ Κ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ CM-aHUS



Αυξημένη εναπόθεση C5b-9 σε HMECs

Clinical suspicion for complement-mediated HUS*

Start anti-complement therapy. \uparrow

Obtain:

- Genetic testing of the 5 principal complement genes implicated in CM-HUS (*CFH*, *CFI*, *CFB*, *MCP*, and *C3*) Δ
- Testing for CFH autoantibodies

Is there a CFH autoantibody with titer >1:1000?

No

Yes

Results of genetic testing?

Autoimmune CM-HUS confirmed

- Continue anti-complement therapy until antibody titer is <1:1000; then discuss stopping (relapse risk is negligible).
- Consider immunosuppressive therapy if antibody titer does not decrease.

Pathogenic sequence variant in one of the complement genes listed above.

CM-HUS confirmed

Continue anti-complement therapy until kidney function normalizes or stabilizes.

Relapse risk is 50% if therapy is stopped.

Sequence variant of uncertain significance (VUS) in one of the 5 complement genes listed above (not all variants in *CFH* or other complement genes are pathogenic).

CM-HUS uncertain

Continue to seek information on pathogenicity.

Continue anti-complement therapy until kidney function normalizes or stabilizes.

Relapse is possible if therapy is stopped, but risk is probably <50%.

No sequence variant (or only benign variants) in one of the complement genes listed above.

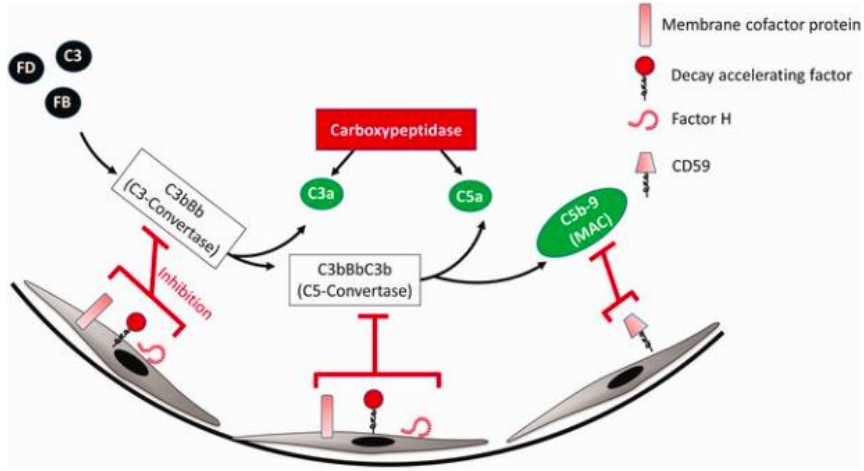
CM-HUS unlikely

Continue anti-complement therapy until kidney function normalizes or stabilizes.

Relapse is unlikely if no personal or family history of similar kidney disease.

Pursue other possible diagnoses.

ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ Κ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ CM-aHUS



Αυξημένη εναπόθεση C5b-9 σε HMECs

Clinical suspicion for complement-mediated HUS*

Start anti-complement therapy. \uparrow

Obtain:

- Genetic testing of the 5 principal complement genes implicated in CM-HUS (*CFH*, *CFI*, *CFB*, *MCP*, and *C3*) Δ
- Testing for CFH autoantibodies

Is there a CFH autoantibody with titer >1:1000?

No

Yes

Results of genetic testing?

Autoimmune CM-HUS confirmed

- Continue anti-complement therapy until antibody titer is <1:1000; then discuss stopping (relapse risk is negligible).
- Consider immunosuppressive therapy if antibody titer does not decrease.

Pathogenic sequence variant in one of the complement genes listed above.

CM-HUS confirmed

Continue anti-complement therapy until kidney function normalizes or stabilizes.

Relapse risk is 50% if therapy is stopped.

Sequence variant of uncertain significance (VUS) in one of the 5 complement genes listed above (not all variants in *CFH* or other complement genes are pathogenic).

CM-HUS uncertain

Continue to seek information on pathogenicity.

Continue anti-complement therapy until kidney function normalizes or stabilizes.

Relapse is possible if therapy is stopped, but risk is probably <50%.

No sequence variant (or only benign variants) in one of the complement genes listed above.

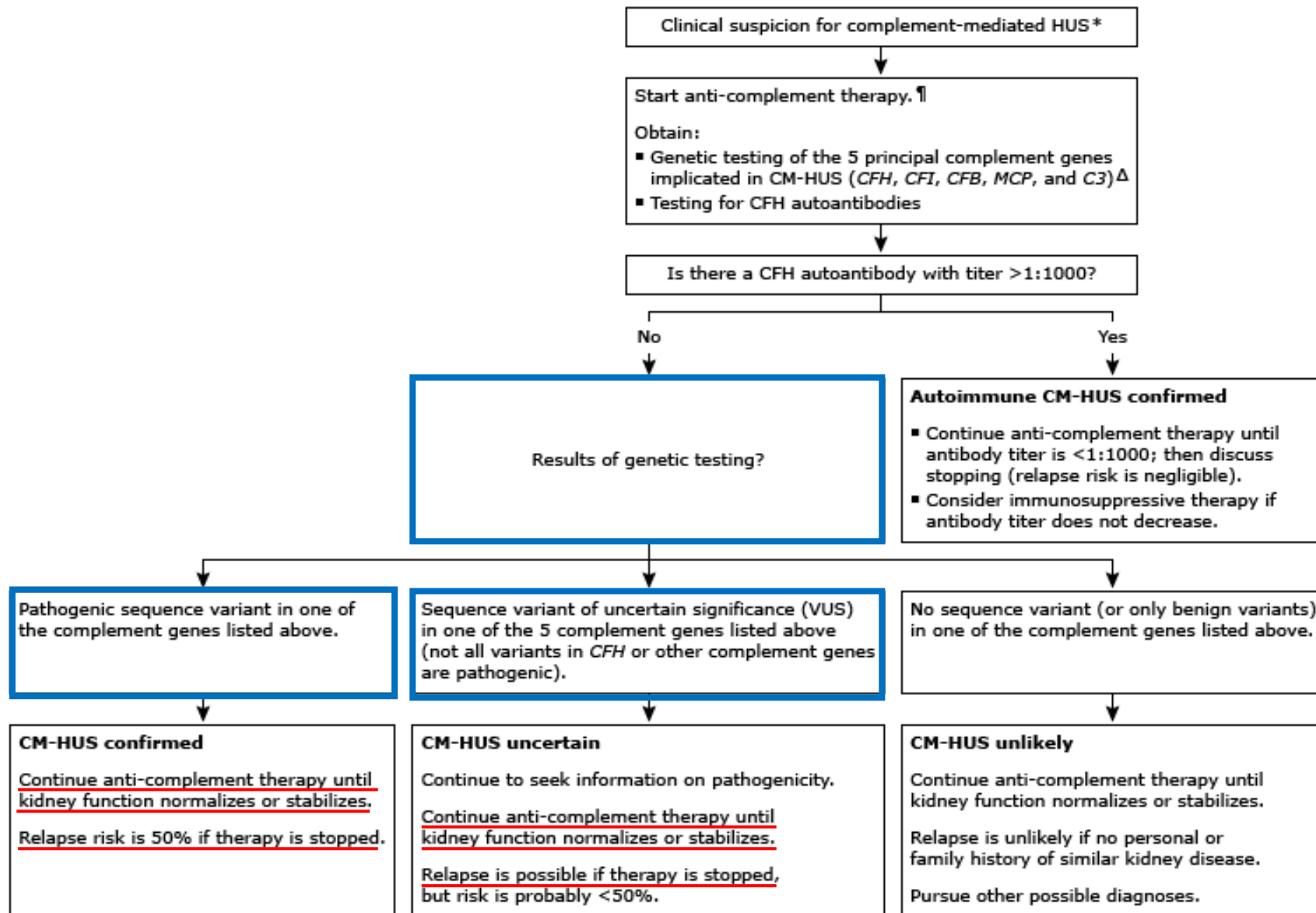
CM-HUS unlikely

Continue anti-complement therapy until kidney function normalizes or stabilizes.

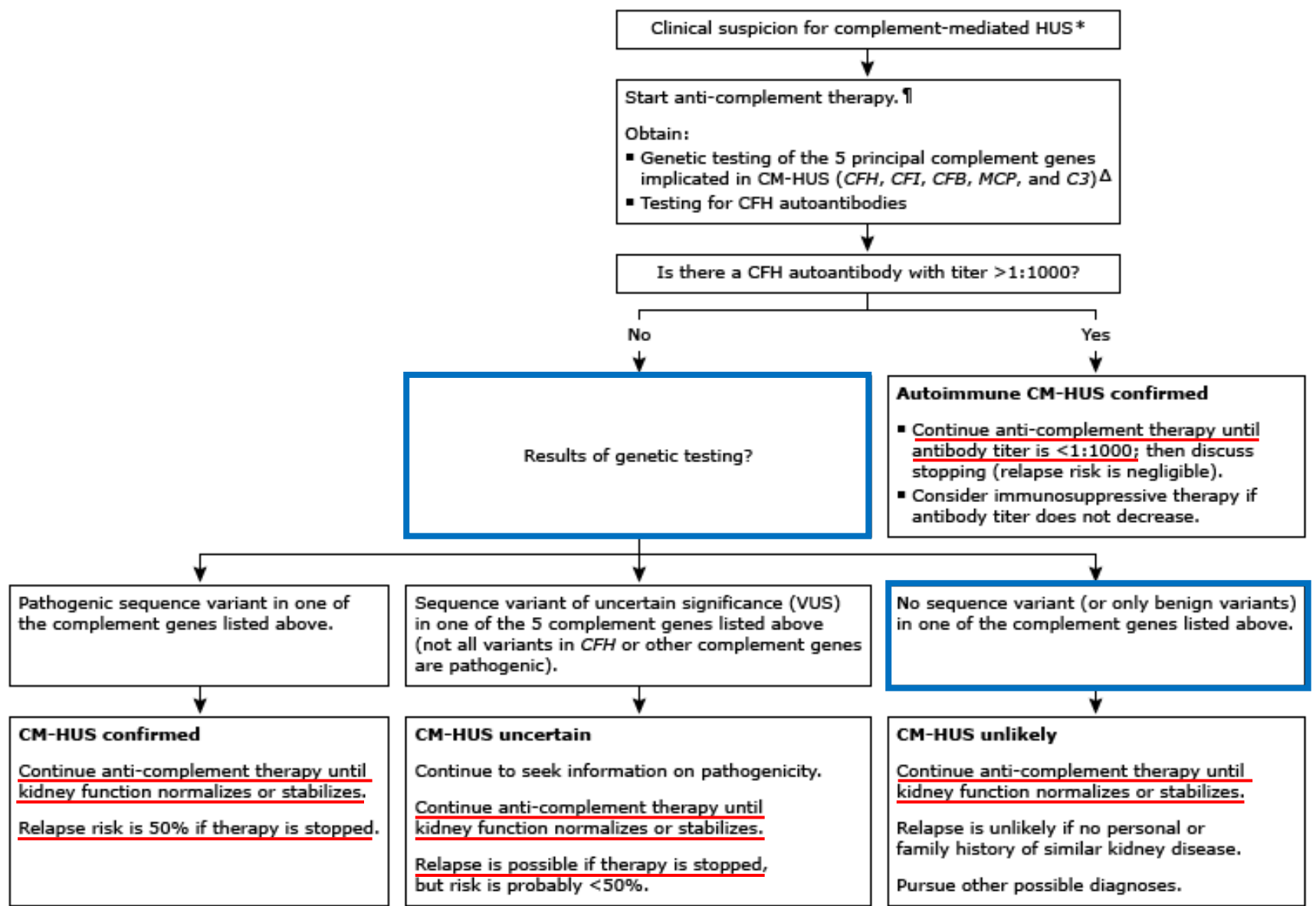
Relapse is unlikely if no personal or family history of similar kidney disease.

Pursue other possible diagnoses.

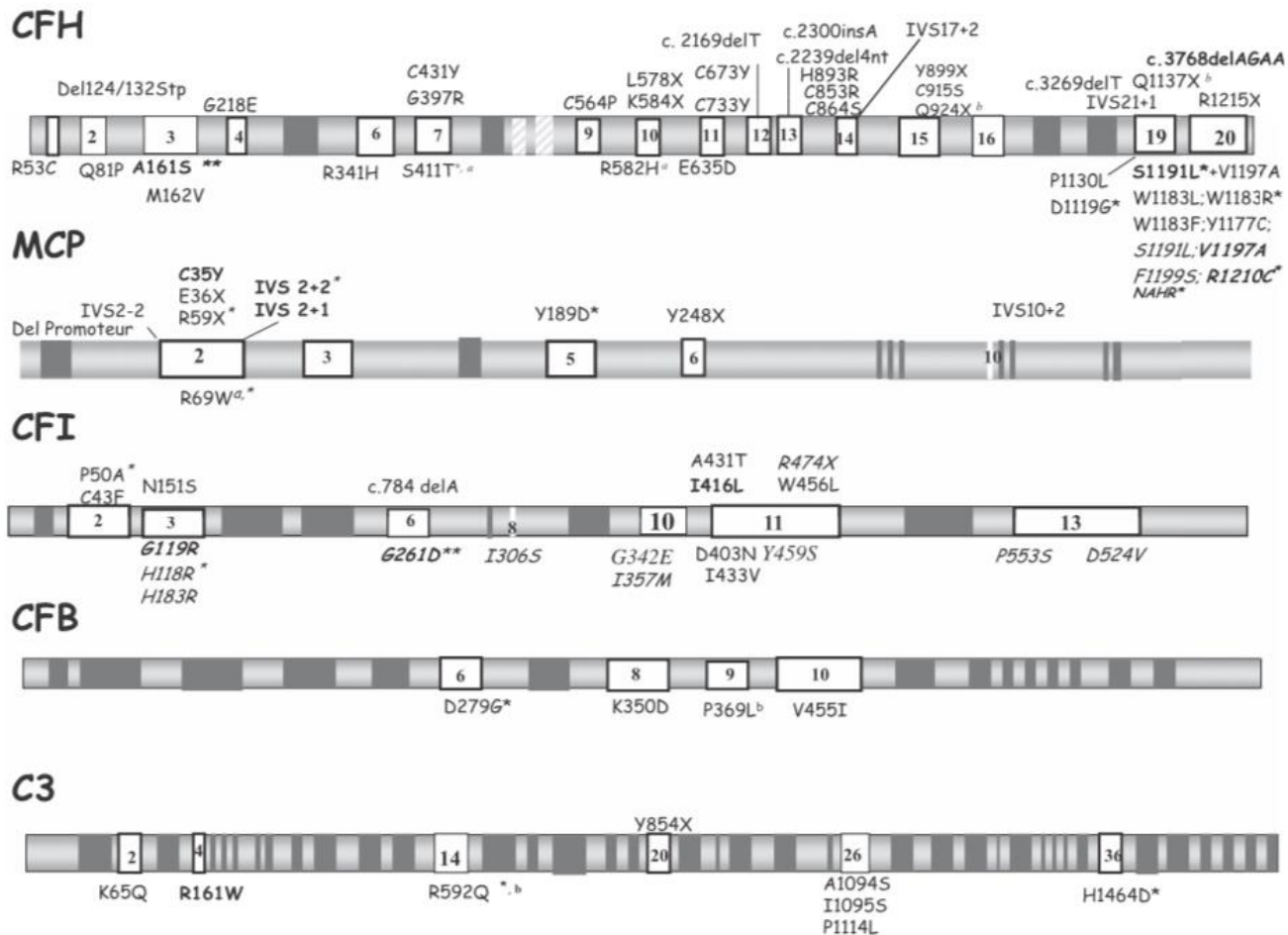
ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ Κ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ CM-aHUS



ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ Κ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ CM-aHUS



ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΩΝ



Polymorphism c.332C>T στο **CFH** γονίδιο

Polymorphism c.897T>C στο **MCP** γονίδιο

Polymorphism GGAAC στο **MCP** γονίδιο

ΘΕΡΑΠΕΙΑ CM-aHUS

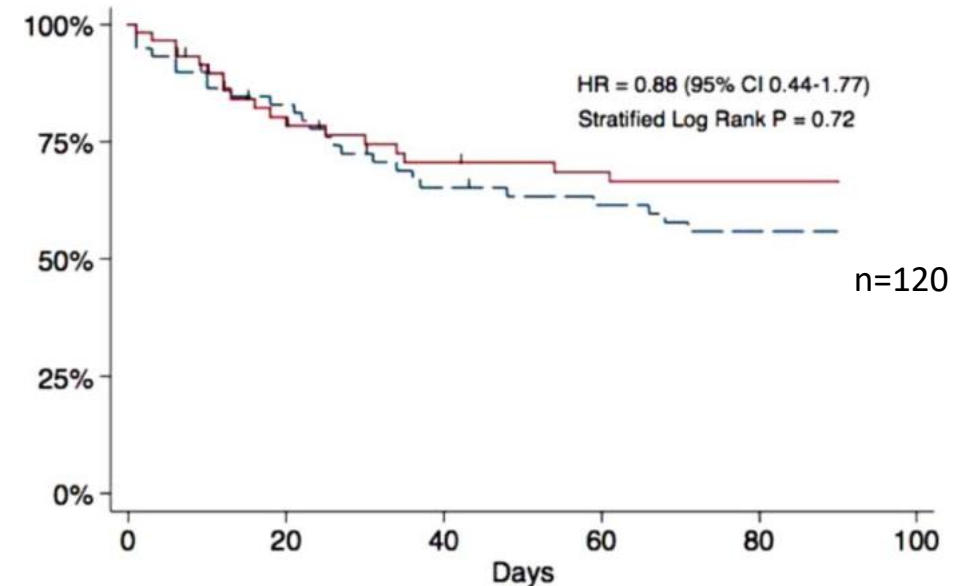
1. ΠΛΑΣΜΑΦΑΙΡΕΣΗ

1. ΠΛΑΣΜΑΦΑΙΡΕΣΗ

- Χωρίς μείωση ΧΝΝΤΣ
- Χωρίς βελτίωση επιβίωσης

	High-intensity treatment	Low-intensity treatment /no plasma	p
CFH (28)	11/21 (52%)	5 /7 (71%)	0.3
C3 (n=7)	2/4 (50%)	1/3 (33%)	1
CFB (n=2)	2/2 (100%)	0/0	-
CFI (n=10)	1/4 (25%)	3/6 (50%)	0.57
MCP (n=5)	1/5 (20%)	0/0	-
No identified mutation (n=20)	5/11 (45%)	4/9 (44%)	1

Γαλλική κοορτή
200 ασθενείς aHUS (παιδιά και ενήλικες), t = 8 yrs
High-intensity vs low-intensity/no PLEX



✓ ASFA: αδύναμη σύσταση (κατηγορία III) για PLEX σε CM-TMA

✓ **PLEX σε απουσία αναστολέα συμπληρώματος (+ CYC, RTX, MMF, prednisone) και/ή anti-CFH**

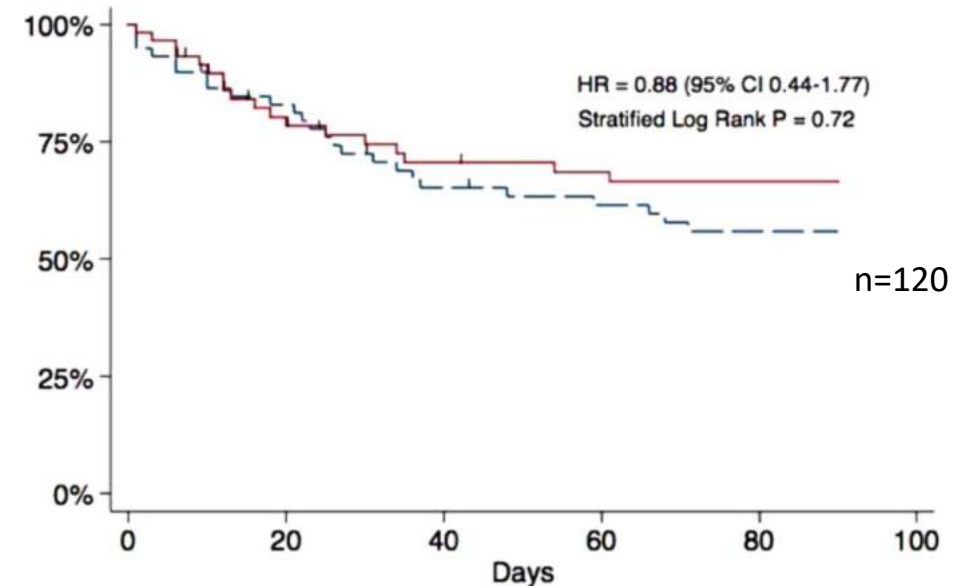
1. ΠΛΑΣΜΑΦΑΙΡΕΣΗ



- Χωρίς μείωση ΧΝΝΤΣ
- Χωρίς βελτίωση επιβίωσης

	High-intensity treatment	Low-intensity treatment /no plasma	p
CFH (28)	11/21 (52%)	5 /7 (71%)	0.3
C3 (n=7)	2/4 (50%)	1/3 (33%)	1
CFB (n=2)	2/2 (100%)	0/0	-
CFI (n=10)	1/4 (25%)	3/6 (50%)	0.57
MCP (n=5)	1/5 (20%)	0/0	-
No identified mutation (n=20)	5/11 (45%)	4/9 (44%)	1

Γαλλική κοορτή
200 ασθενείς aHUS (παιδιά και ενήλικες), t = 8 yrs
High-intensity vs low-intensity/no PLEX



✓ ASFA: αδύναμη σύσταση (κατηγορία III) για PLEX σε CM-TMA

✓ **PLEX σε απουσία αναστολέα συμπληρώματος (+ CYC, RTX, MMF, prednisone) και/ή anti-CFH**

2. ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ ΝΕΦΡΟΥ

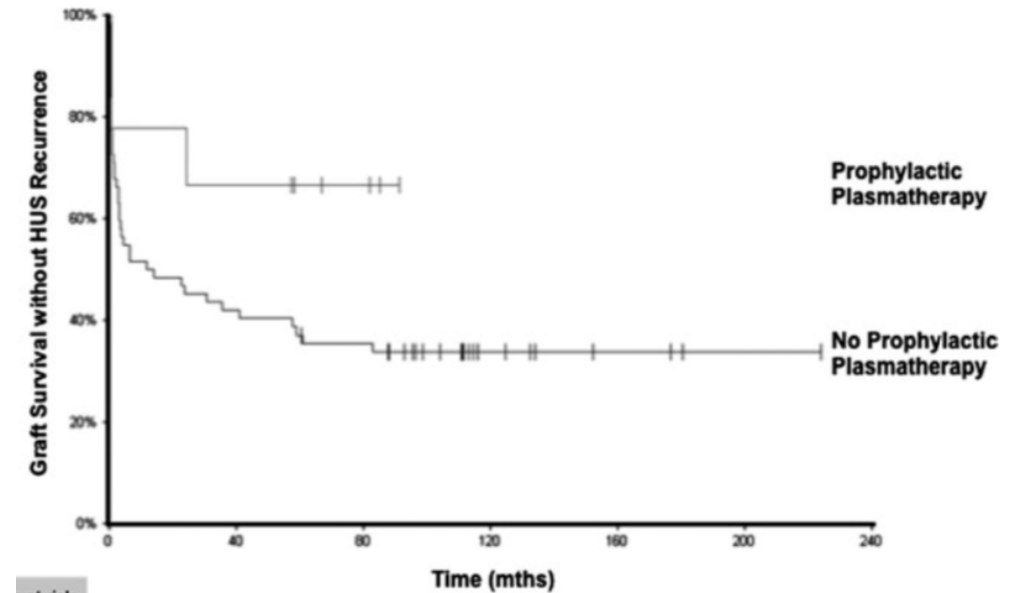
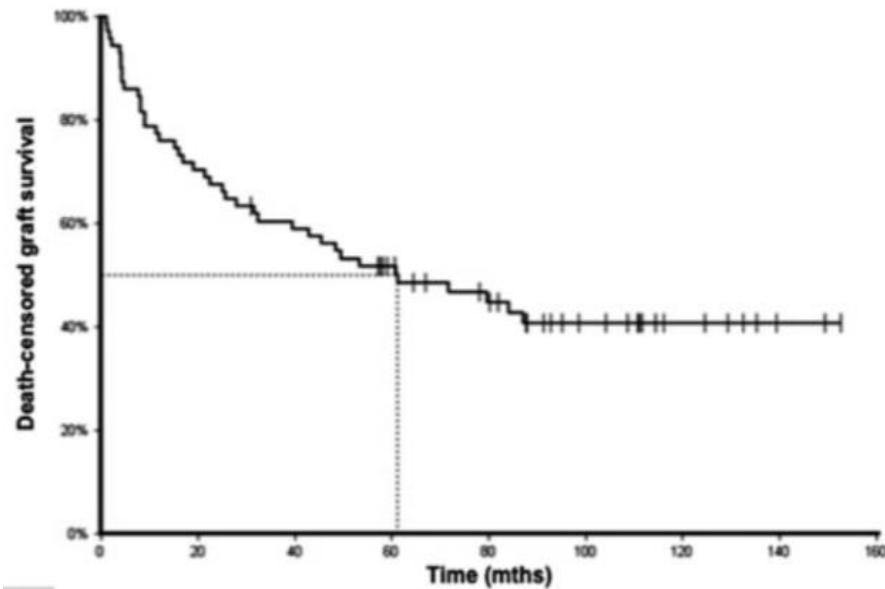
2. ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ ΝΕΦΡΟΥ

- Υποτροπή aHUS στο 60% των μεταμοσχευμένων
- Η προφυλακτική PLEX ίσως βελτιώνει την έκβαση

Γαλλική κοορτή

57 ασθενείς aHUS με μεταμόσχευση νεφρού

Prophylactic PLEX vs no PLEX



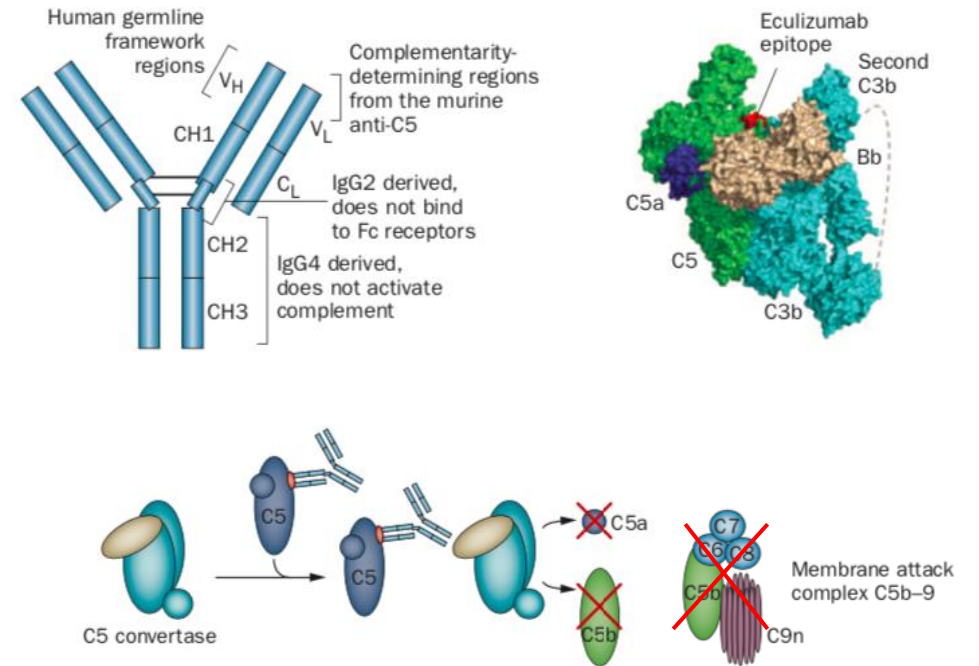
✓ Η προφυλακτική PLEX (προ της μεταμόσχευσης) δεν τεκμηριώνεται

3. ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΟΣ

3. ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΟΣ

ECULIZUMAB: Μονοκλωνικό αντίσωμα που δεσμεύεται ισχυρά στο C5

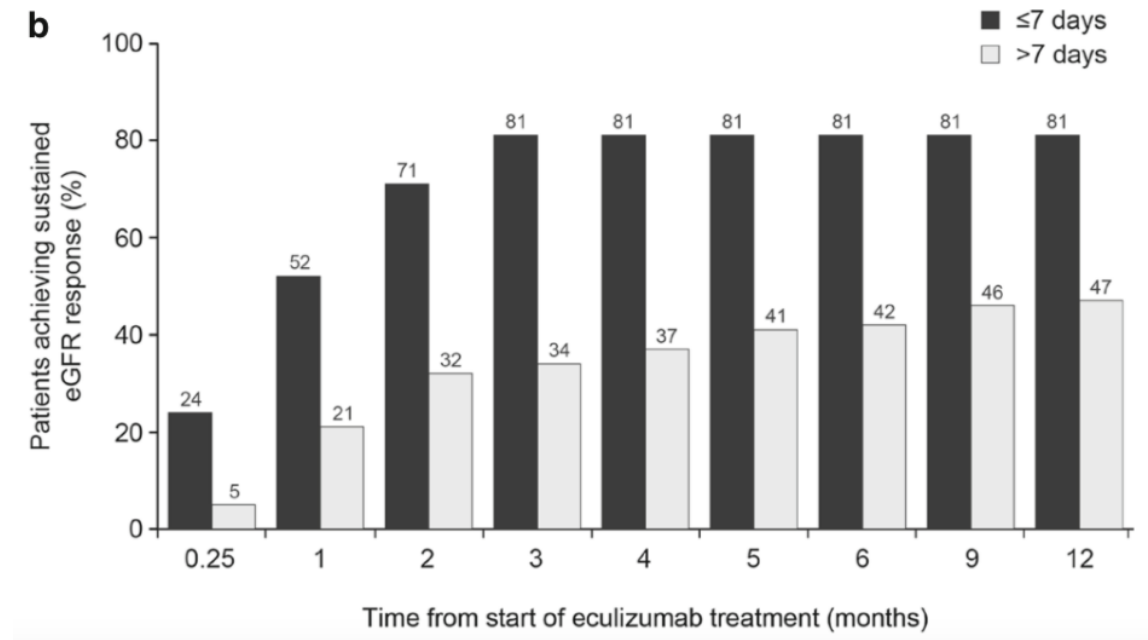
- **Θεραπεία εκλογής για aHUS (2011)**
- Αρχική φάση: iv 900 mg/βδομάδα για 4 φορές
Φάση συντήρησης: iv 1200 mg την 5^η βδομάδα, μετά 1200 mg/15μέρες
Home infusions (έγχυση 25-45 λεπτά)
- Ευπάθεια σε μηνιγγιτιδοκοκκική λοίμωξη



3. ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΟΣ

ECULIZUMAB: Μονοκλωνικό αντίσωμα που δεσμεύεται ισχυρά στο C5

- **Θεραπεία εκλογής για aHUS (2011)**
- Αρχική φάση: iv 900 mg/βδομάδα για 4 φορές
Φάση συντήρησης: iv 1200 mg την 5^η βδομάδα, μετά 1200 mg/15μέρες
Home infusions (έγχυση 25-45 λεπτά)
- Ευπάθεια σε μηνιγγιτιδοκοκκική λοίμωξη
- **Η άμεση έναρξη θεραπείας αυξάνει τη βελτίωση της νεφρικής λειτουργίας**

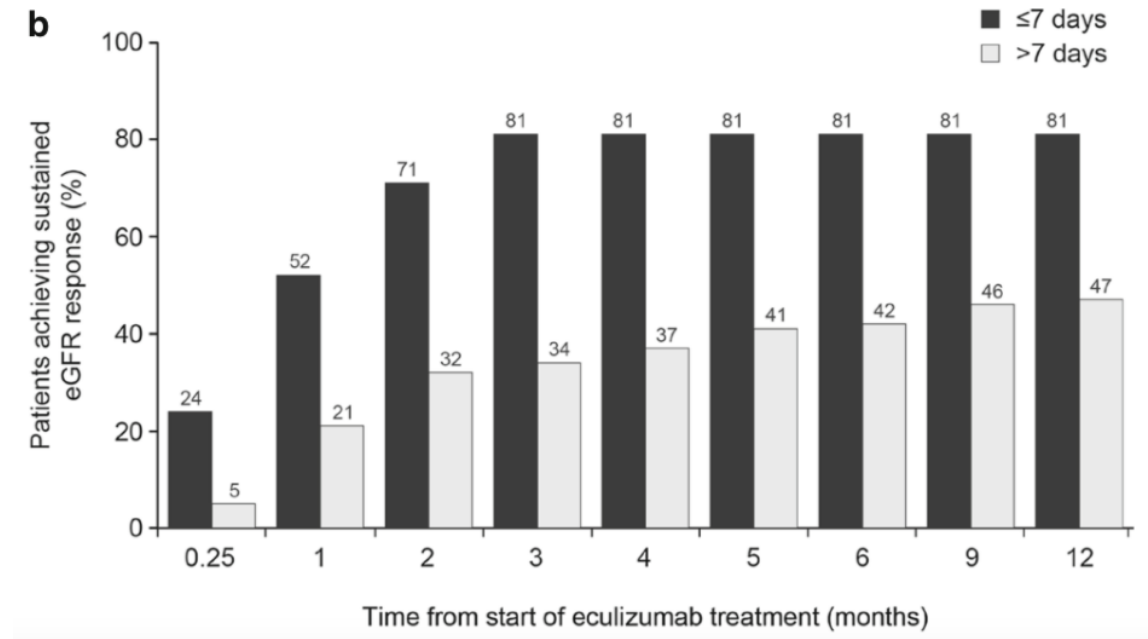


3. ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΟΣ

ECULIZUMAB: Μονοκλωνικό αντίσωμα που δεσμεύεται ισχυρά στο C5



- **Θεραπεία εκλογής για aHUS (2011)**
- Αρχική φάση: iv 900 mg/βδομάδα για 4 φορές
Φάση συντήρησης: iv 1200 mg την 5^η βδομάδα, μετά 1200 mg/15μέρες
Home infusions (έγχυση 25-45 λεπτά)
- Ευπάθεια σε μηνιγγιτιδοκοκκική λοίμωξη
- **Η άμεση έναρξη θεραπείας αυξάνει τη βελτίωση της νεφρικής λειτουργίας**



3. ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΟΣ

RAVULIZUMAB: Μονοκλωνικό αντίσωμα που δεσμεύεται ισχυρά στο C5

3. ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΟΣ

RAVULIZUMAB: Μονοκλωνικό αντίσωμα που δεσμεύεται ισχυρά στο C5

- **Τροποποίηση eculizumab σε 4 αμινοξέα**

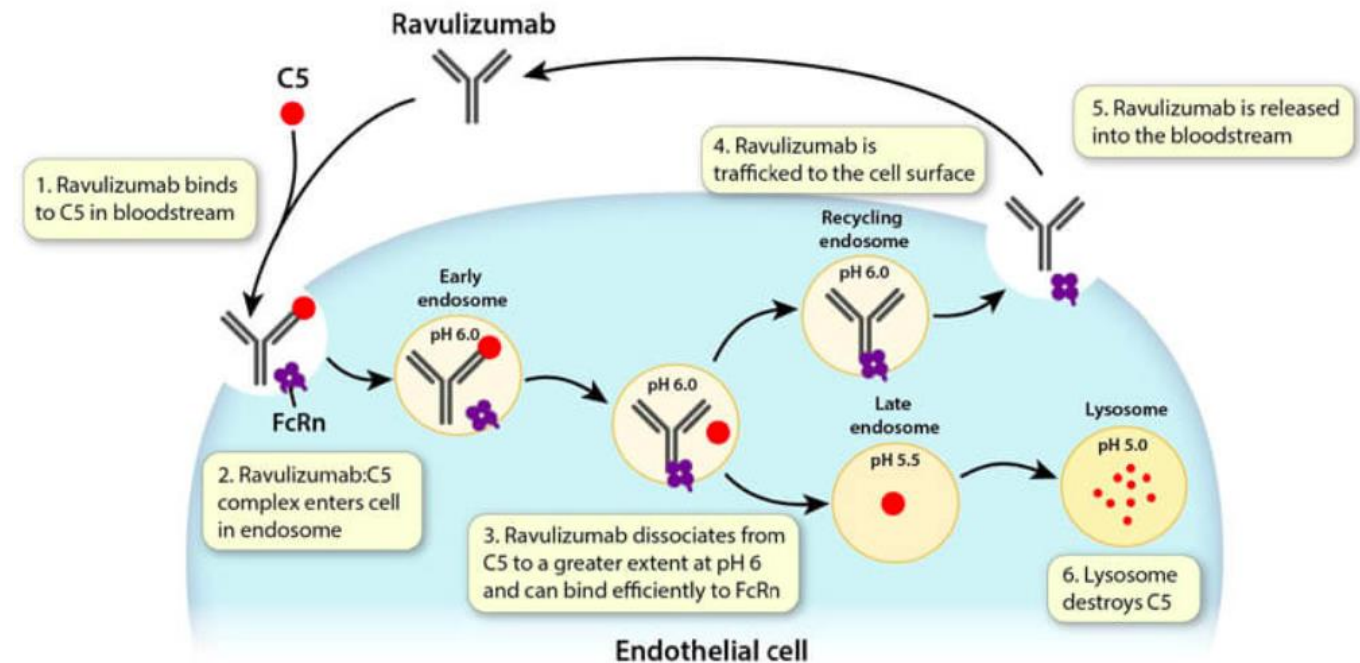
Αποδέσμευση από C5 στα ενδοσώματα

Ανακύκλωση στην κυκλοφορία

Αύξηση $t_{1/2}$

- **Δοσολογικό πρόγραμμα συντήρησης**

κάθε 8 βδομάδες



3. ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΟΣ

RAVULIZUMAB: Μονοκλωνικό αντίσωμα που δεσμεύεται ισχυρά στο C5

[D1: iv 2.4g (>40kg), 2.7g (>60kg), 3.0g (>100kg); D15 : iv 3.0g (>40kg), 3.3g (>60kg), 3.6g (>100kg); q8w: iv 3.0g (>40kg), 3.3g (>60kg), 3.6g (>100kg)]

ALXN1210-aHUS-311 phase 3

58 ασθενείς aHUS

χωρίς προηγούμενη λήψη αναστολέα C

t=26 weeks

Variable	Overall (N = 56)
Complete TMA response (Median 86 days)	30 (53.6)
95% CI	39.6–67.5
Hematologic normalization ^a	41 (73.2)
95% CI	60.7–85.7
Platelet count normalization	47 (83.9)
95% CI	73.4–94.4
LDH normalization	43 (76.8)
95% CI	64.8–88.7
≥25% improvement in serum creatinine from baseline	33 (58.9)
95% CI	45.2–72.7

3. ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΟΣ

RAVULIZUMAB: Μονοκλωνικό αντίσωμα που δεσμεύεται ισχυρά στο C5

[D1: iv 2.4g (>40kg), 2.7g (>60kg), 3.0g (>100kg); D15 : iv 3.0g (>40kg), 3.3g (>60kg), 3.6g (>100kg); q8w: iv 3.0g (>40kg), 3.3g (>60kg), 3.6g (>100kg)]

ALXN1210-aHUS-311 phase 3

58 ασθενείς aHUS

χωρίς προηγούμενη λήψη αναστολέα C

t=26 weeks

68% των ασθενών βελτίωσαν το στάδιο ΧΝΝ στους 6 m

Variable	Overall (N = 56)
Complete TMA response (Median 86 days)	30 (53.6)
95% CI	39.6–67.5
Hematologic normalization ^a	41 (73.2)
95% CI	60.7–85.7
Platelet count normalization (From Day 8)	47 (83.9)
95% CI	73.4–94.4
LDH normalization	43 (76.8)
95% CI	64.8–88.7
≥25% improvement in serum creatinine from baseline	33 (58.9)
95% CI (From Day 15)	45.2–72.7

eGFR categories at baseline (N=47) ^a	eGFR categories at day 183					
	1 (≥90)	2 (60–89)	3a (45–59)	3b (30–44)	4 (15–29)	5 (<15)
1 (≥90)	0 (0.0)					
2 (60–89)	2 (4.3)	1 (2.1)				
3a (45–59)	1 (2.1)					
3b (30–44)	2 (4.3)					
4 (15–29)	1 (2.1)			3 (6.4)	1 (2.1)	2 (4.3)
5 (<15)	6 (12.8)	6 (12.8)	3 (6.4)	3 (6.4)	5 (10.6)	11 (23.4)

3. ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΟΣ

RAVULIZUMAB: Μονοκλωνικό αντίσωμα που δεσμεύεται ισχυρά στο C5

[D1: iv 2.4g (>40kg), 2.7g (>60kg), 3.0g (>100kg); D15 : iv 3.0g (>40kg), 3.3g (>60kg), 3.6g (>100kg); q8w: iv 3.0g (>40kg), 3.3g (>60kg), 3.6g (>100kg)]

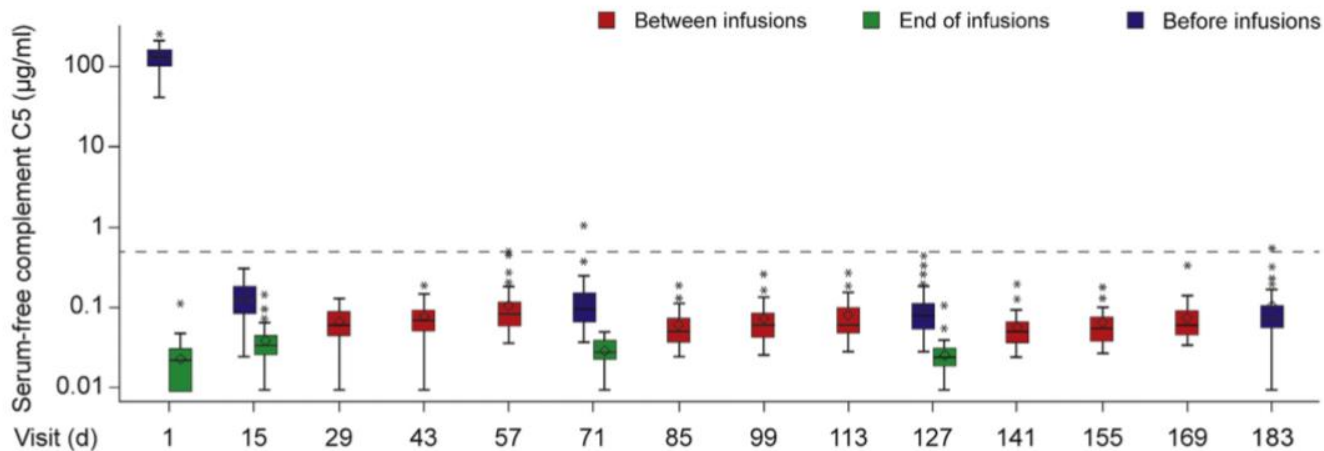
ALXN1210-aHUS-311 phase 3

58 ασθενείς aHUS

χωρίς προηγούμενη λήψη αναστολέα C

t=26 weeks

- ✓ Άμεση, πλήρης και διαρκής αναστολή C5
- ✓ Ασφαλές φαρμακευτικό προφίλ



Adverse event term	Overall (N = 58)	
	n (%)	Events
Headache	21 (36.2)	28
Diarrhea	18 (31.0)	24
Vomiting	15 (25.9)	18
Hypertension	13 (22.4)	20
Nausea	13 (22.4)	16
Urinary tract infection	10 (17.2)	21
Dyspnea	10 (17.2)	13
Arthralgia	10 (17.2)	12
Pyrexia	10 (17.2)	11
Cough	10 (17.2)	10
Hypokalemia	9 (15.5)	18
Edema peripheral	9 (15.5)	13

✓ Έλαβε έγκριση για θεραπεία aHUS σε ενήλικες και παιδιά

3. ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΟΣ

RAVULIZUMAB: Μονοκλωνικό αντίσωμα που δεσμεύεται ισχυρά στο C5

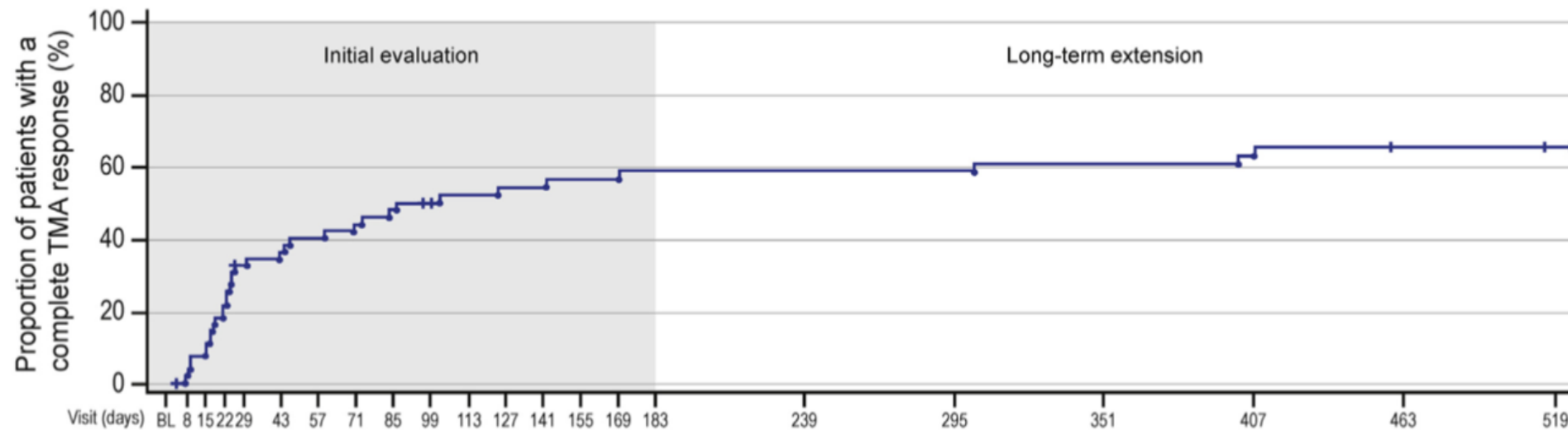
[D1: iv 2.4g (>40kg), 2.7g (>60kg), 3.0g (>100kg); D15 : iv 3.0g (>40kg), 3.3g (>60kg), 3.6g (>100kg); q8w: iv 3.0g (>40kg), 3.3g (>60kg), 3.6g (>100kg)]

ALXN1210-aHUS-311 LTE trial

56 ασθενείς aHUS

χωρίς προηγούμενη λήψη αναστολέα C

t=4.5 years



3. ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΟΣ

RAVULIZUMAB: Μονοκλωνικό αντίσωμα που δεσμεύεται ισχυρά στο C5

[D1: iv 2.4g (>40kg), 2.7g (>60kg), 3.0g (>100kg); D15 : iv 3.0g (>40kg), 3.3g (>60kg), 3.6g (>100kg); q8w: iv 3.0g (>40kg), 3.3g (>60kg), 3.6g (>100kg)]

ALXN1210-aHUS-311 LTE trial

56 ασθενείς aHUS

χωρίς προηγούμενη λήψη αναστολέα C

t=4.5 years

Table 1. Baseline demographics and disease characteristics

Variables	Overall (N = 56)
Women	37 (66.1)
Median age at the time of the first aHUS symptoms, y (range)	40.1 (9.3–76.6)
Median age at the time of the first infusion, y (range)	41.1 (19.5–77.1)
Kidney transplant before entering the study, n (%)	8 (14.3)
Dialysis within 5 days of the first dose, n (%)	29 (51.8)
PE/PI before the first dose and related to the current TMA, n (%)	48 (82.8) ^a
Postpartum, n (%) (AMK, ΜΕΘ)	8 (14.3)
In ICU at screening (mean duration of 10.1 days), n (%)	27 (50.9) ^b

3. ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΟΣ

RAVULIZUMAB: Μονοκλωνικό αντίσωμα που δεσμεύεται ισχυρά στο C5

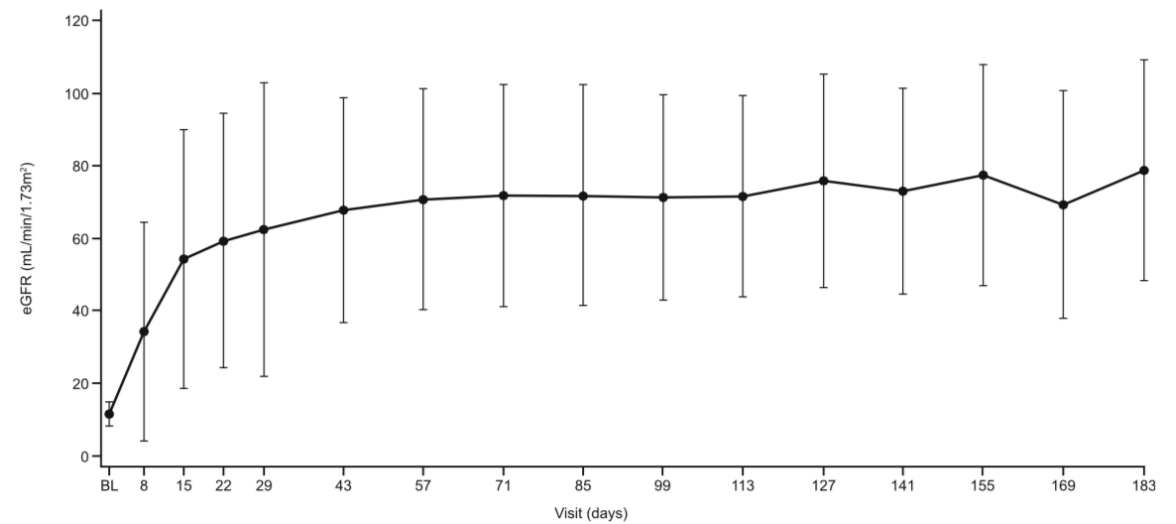
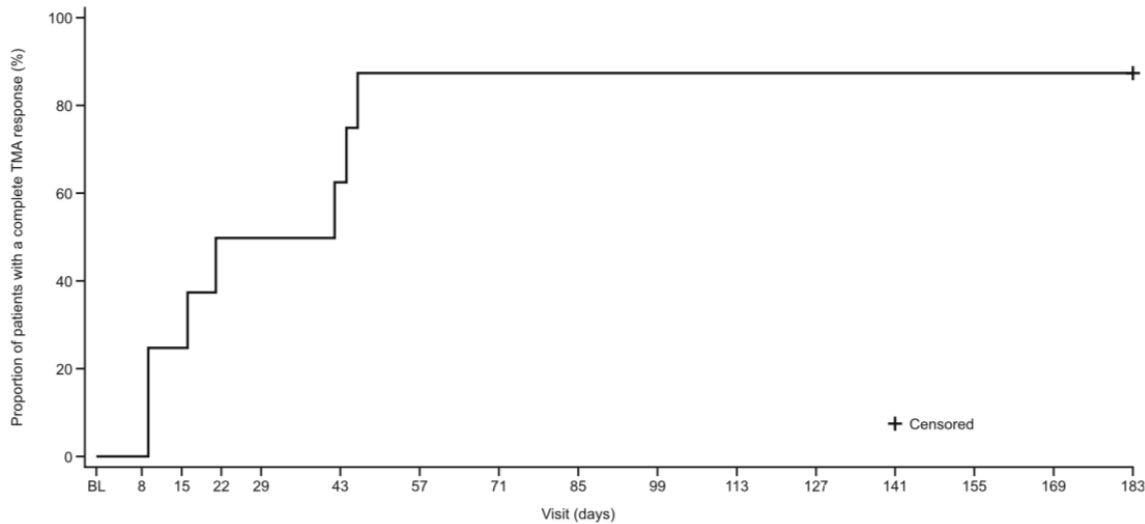
[D1: iv 2.4g (>40kg), 2.7g (>60kg), 3.0g (>100kg); D15 : iv 3.0g (>40kg), 3.3g (>60kg), 3.6g (>100kg); q8w: iv 3.0g (>40kg), 3.3g (>60kg), 3.6g (>100kg)]

ALXN1210-aHUS-311 LTE trial

8 postpartum aHUS

χωρίς προηγούμενη λήψη αναστολέα C

t=4.5 years



- ✓ Η TMA υποχώρησε ταχέως στο 100% των ασθενών, με διατήρηση στο χρόνο
- ✓ 100% χωρίς AMK, στις πρώτες 21 μέρες

3. ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΟΣ

RAVULIZUMAB: Μονοκλωνικό αντίσωμα που δεσμεύεται ισχυρά στο C5

[D1: iv 2.4g (>40kg), 2.7g (>60kg), 3.0g (>100kg); D15 : iv 3.0g (>40kg), 3.3g (>60kg), 3.6g (>100kg); q8w: iv 3.0g (>40kg), 3.3g (>60kg), 3.6g (>100kg)]

ALXN1210-aHUS-311 LTE trial

8 postpartum aHUS

χωρίς προηγούμενη λήψη αναστολέα C
t=4.5 years

<u>AE Categories</u>	<u>Overall (N = 8) n (%)</u>
Any AE	8 (100.0)
Any SAE	1 (12.5)
Fatal TEAEs	0 (0.0)
TEAEs or TESAEs resulting in drug discontinuation	0 (0.0)
TEAEs or TESAEs resulting in study discontinuation	0 (0.0)
Meningococcal infections	0 (0.0)
Treatment-related AEs (all considered possibly-relat	2 (25.0)

- **Ασφαλές φαρμακευτικό προφίλ στη λοχεία**
- **Υποχρεωτικός ο εμβολιασμός, βάσει οδηγιών χώρας**
N. Meningitis (ορότυποι A, C, Y, W135, B)
[Χημειοπροφύλαξη (κεφτριαξόνη, ciprofloxacin)]
S. Pneumoniae, H. influenza type b
- **Στενή παρακολούθηση**
Έγκαιρη αντιβιοτική αγωγή

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

- ✓ Η διάγνωση aHUS είναι κλινική και τίθεται εξ' αποκλεισμού
- ✓ Η διαφορική διάγνωση μεταξύ προεκλαμψίας, συνδρόμου HELLP και CM-aHUS είναι κρίσιμη για την **έγκαιρη χορήγηση θεραπείας** για βελτίωση της έκβασης
 - ✓ Η πλασμαφαίρεση δεν αποτελεί θεραπεία εκλογής στο CM-aHUS
 - ✓ Το ravulizumab έλαβε έγκριση για θεραπεία aHUS σε ενήλικες και παιδιά
Προκαλεί άμεση, πλήρη και διαρκή αναστολή C5, με δυνατότητα χορήγησης ανά 8 βδομάδες
 - ✓ Υποχρεωτικός ο εμβολιασμός

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

ΓΕΝΙΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΛΕΥΚΩΣΙΑΣ

Μιχάλης Σπαρτάλης, Νεφρολόγος
Κυπούλα Δημητρίου, Νεφρολόγος
Κωνσταντίνος Μιχαηλίδης, Παθολογοανατόμος



ΓΕΝΙΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΛΕΜΕΣΟΥ

Άριστος Μιχαήλ, Νεφρολόγος

