



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ ΑΙΜΑΦΑΙΡΕΣΗΣ

South-East
Europe
Initiative
for Apheresis

10th

**Hellenic
Haemapheresis**
Association Conference

ΤΟ aHUS ΑΠΟ ΤΗΝ ΑΠΟΨΗ ΤΟΥ ΝΕΦΡΟΛΟΓΟΥ

ΓΙΑΝΝΟΥ ΠΑΝΑΓΙΩΤΑ, MD,Phd
ΕΠΙΜΕΛΗΤΡΙΑ ΎΑ
ΕΞΙΔΙΚΕΥΘΕΙΣΑ ΣΤΗΝ ΥΠΕΡΗΧΟΓΡΑΦΙΑ
ΝΕΦΡΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ
ΓΝΑ ΙΠΠΟΚΡΑΤΕΙΟ

ΑΤΥΠΟ ΟΥΡΑΙΜΙΚΟ ΑΙΜΟΛΥΤΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ (aHUS)

Το aHUS είναι σπάνιο²

- Περίπου 2 περιστατικά ανά εκατομμύριο τον χρόνο στις ΗΠΑ^{2,3}
- 0.11 με 0.23 περιστατικά ανά εκατομμύριο στην Ευρώπη^{1,4}
- Από τους επιζώντες, περίπου 50% υποτροπές, >30% χρειάζονται χρόνια αιμοκάθαρση

Το aHUS έχει κοινά κλινικά χαρακτηριστικά με άλλες νόσους⁵

- Όλες οι TMAs παρουσιάζονται με θρομβοπενία και αιμολυτική αναιμία

Το aHUS απαιτεί κλινική διάγνωση^{1,5}

- Δεν υπάρχει διαγνωστικό τεστ για το aHUS
- Διαγνωστικά τεστ για άλλες TMAs χρησιμοποιούνται για να αποκλείσουν το aHUS

Το aHUS μπορεί να παρουσιαστεί με άλλες νόσους ή καταστάσεις⁵

- Η πρώτη εκδήλωση της νόσου μπορεί να συμβεί σε οποιαδήποτε ηλικία

PLASMIC score

Table 1: PLASMIC score components ¹	
PLASMIC component	Relative score
Platelet count <30 x 10 ⁹ /L	1
Hemolysis*	1
No active cancer or not treated for cancer within the last year	1
No history of solid-organ/stem-cell transplantation	1
Mean corpuscular volume <9 x 10 ⁻¹⁴ L	1
INR <1.5	1
Creatinine <2 mg/dL	1

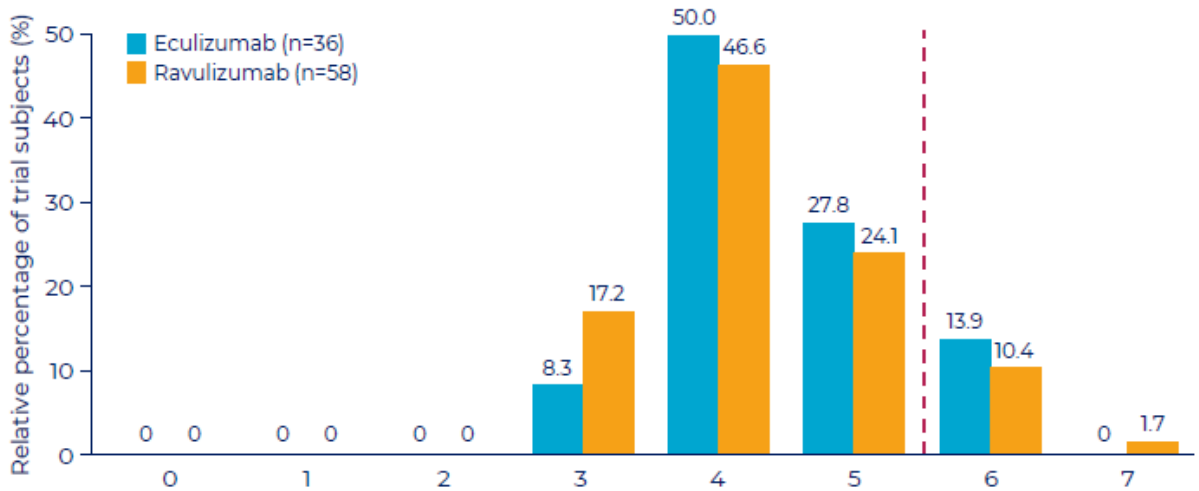
*Reticulocyte count >2.5%, haptoglobin undetectable, or indirect bilirubin >2 mg/dL

Low risk (PLASMIC Scores ≤4): consider alternative diagnoses.

Intermediate risk (PLASMIC Score 5): send ADAMTS-13 testing, keep close observation, obtain expert consultation, consider plasma exchange if no other cause identified.

High risk (PLASMIC Scores ≥6): send for ADAMTS-13 testing, obtain expert consultation, immediate plasma exchange.

Figure 2: Across both trials, approximately 87% patients had PLASMIC scores of <6, with approximately 50% scoring 4



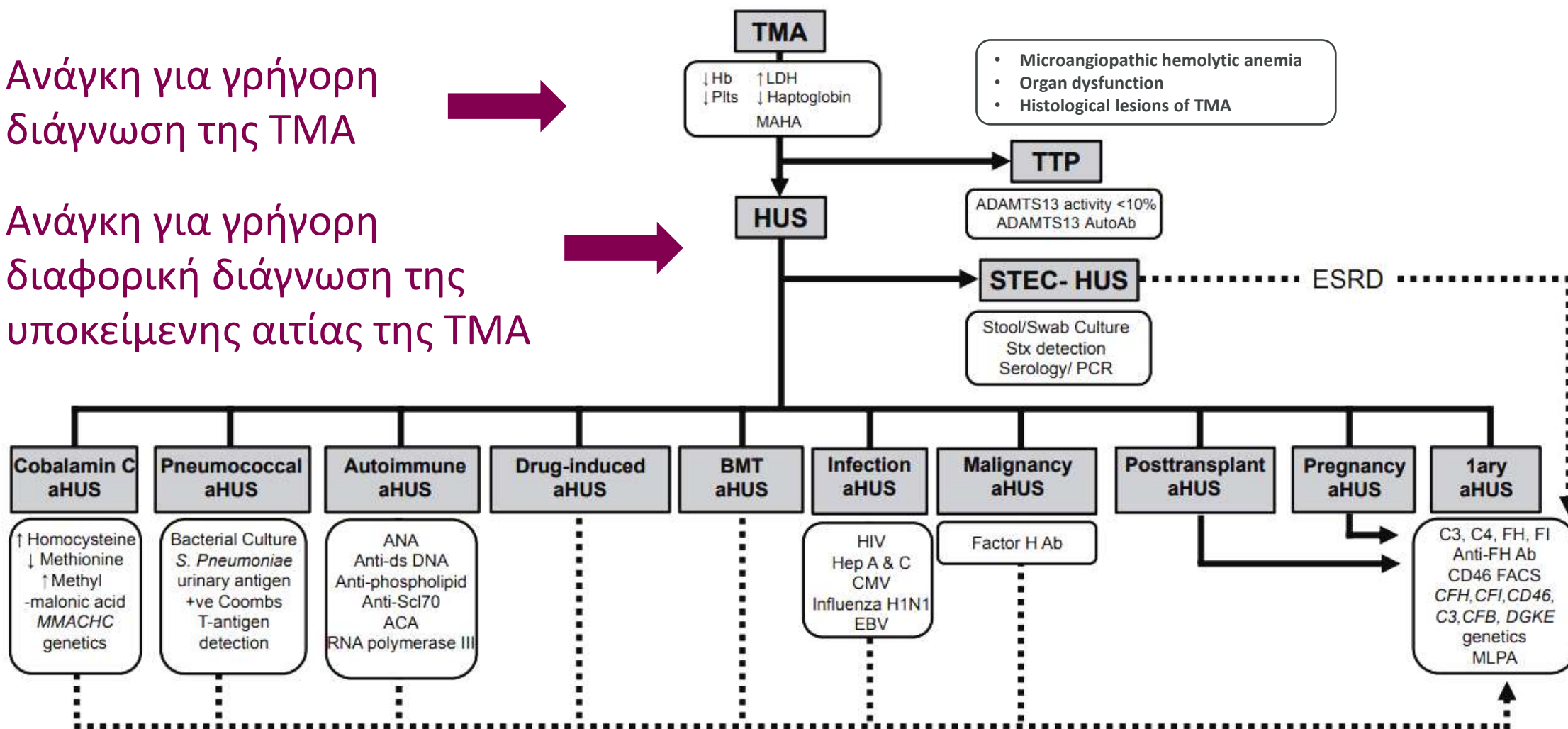
8. Poster TH-PO501 PLASMIC score to aid diagnosis of aHUS: A post-hoc analysis of data from C5 inhibitor trials, Miguel Giovanni Uriol Rivera, Ana Avila Bernabeu, John N Booth III, Frank R Ernst, Angels Comas, Christoph Gasteyger, Ioannis Tomazos, Ching Lum, Yan Wang, Robert S Makar, Pavan K Bendapudi 9. Goodship THJ, et al. Kidney Int. 2017;91:539-551. 10. Azoulay E, et al. Chest. 2017;152:424- 434. 11. Laurence J, et al. Clin Adv Hematol Oncol. 2016;14:2-15. 12. Asif A, et al. J Nephrol. 2017;30:347-362

ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Ανάγκη για γρήγορη
διάγνωση της TMA



Ανάγκη για γρήγορη
διαφορική διάγνωση της
υποκείμενης αιτίας της TMA



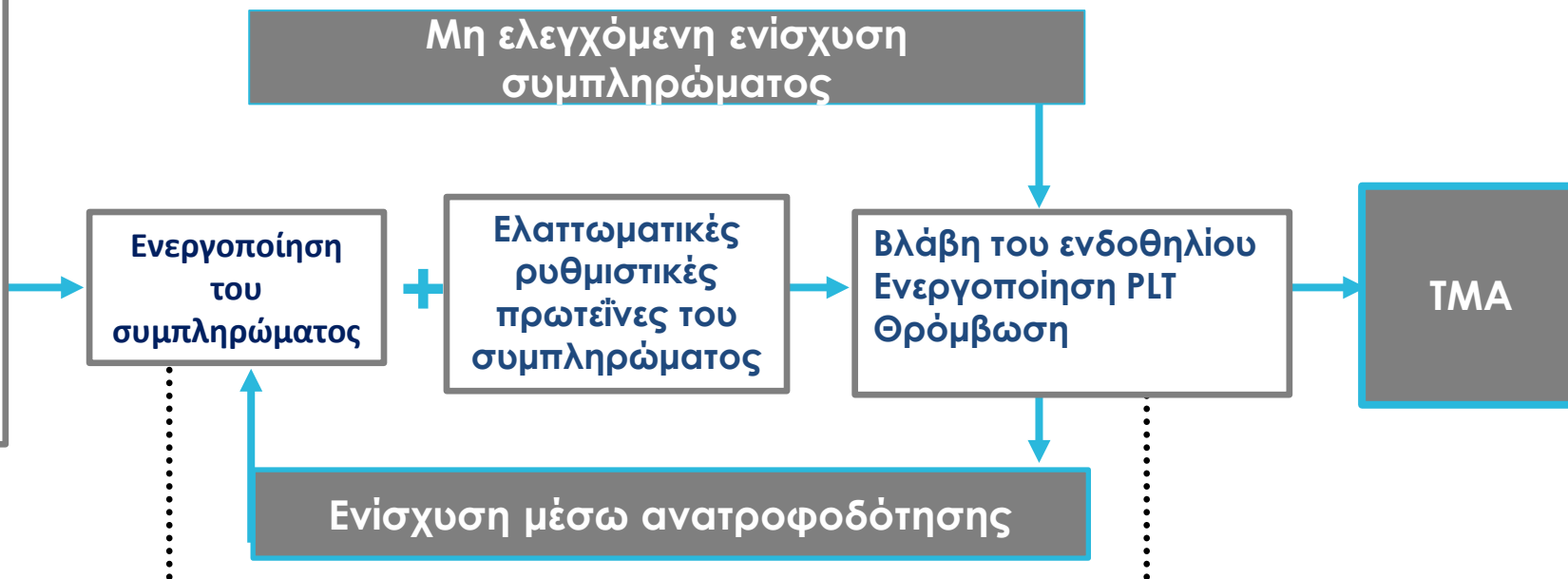
Goodship, Timothy H J et al. "Atypical hemolytic uremic syndrome and C3 glomerulopathy: conclusions from a "Kidney Disease: Improving Global Outcomes" (KDIGO) Controversies Conference." Kidney international vol. 91,3 (2017): 539-551. doi:10.1016/j.kint.2016.10.005

1ary, primary; Ab, antibody; ACA, anticentromere antibody; aHUS, atypical hemolytic uremic syndrome; ANA antinuclear antibody; anti-Scl-70, anti-topoisomerase I antibody; BMT, bone marrow transplant; CMV, cytomegalovirus; DGKE, diacylglycerol kinase ε; EBV, Epstein-Barr virus; ESRD, end-stage renal disease; FACS, flow cytometry; Hb, hemoglobin; Hep, hepatitis; HUS, hemolytic uremic syndrome; LDH, lactate dehydrogenase; MAHA, microangiopathic hemolytic anemia; MLPA, multiplex ligation-dependent probe amplification; PCR, polymerase chain reaction; Plts, platelets; STEC-HUS, Shiga toxin E. coli HUS; Stx, Shiga toxin; TMA, thrombotic microangiopathy; TTP, thrombotic thrombocytopenic purpura.

Παράγοντες και συμπλήρωμα

Triggers

- Εγκυμοσύνη
- Κακοήθης υπέρταση
- Μεταμόσχευση (όργανο/μυελός των οστών)
- Ορισμένα φάρμακα
- Λοιμώξεις
- Αυτοάνοσα νοσήματα
- Χειρουργείο/τραύμα
- Άλλος



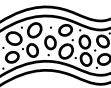
Trigger further amplifies complement because of patient's genetic predisposition²

In patients with aHUS, despite the condition being treated or resolved or causal agent being removed, complement continues to be amplified because of genetic predisposition^{2,3}

Εάν τα σημεία και τα συμπτώματα της TMA δεν υποχωρούν γρήγορα στη διαχείριση του εκλυτικού παράγοντα , συνεχίζουμε την αξιολόγηση ακολουθώντας τη διαφορική διαγνωστική οδό των TMA^{s2}

Αιτίες και αποτελέσματα των θρομβωτικών Μικροαγγειοπαθειών

What are the etiologies and outcomes of thrombotic microangiopathies (TMAs)?

Methods and cohort	Results	
 Retrospective chart review 2009–2016  4 hospitals in France  564 patients with adjudicated TMA  6% Primary TMA 94% Secondary TMA	Causes  Primary TMA 3% TTP  3% aHUS  35% Pregnancy 15% Transplant 9% Autoimmune  33% Infection  26% Drugs 6% Shiga toxin 4% Malignant HTN  19% Cancer 57% with multiple causes	Treatment  41% of all TMA Red cell transfusion  94% of TTP Plasma infusion or exchange  67% of aHUS Eculizumab Outcomes  15% Dialysis  11% Major CV Event  4% Neurologic complications  10% Death Complications varied widely by cause

Συμπέρασμα Οι δευτεροπαθείς TMAs αποτελούν την πλειοψηφία των TMAs. Πολλαπλές αιτίες ευθύνονται στις μισές από τις δευτεροπαθείς TMAs. Ο κίνδυνος αιμοκάθαρσης, νευρολογικών και καρδιολογικών επιπλοκών και θανάτου ποικίλουν ανάλογα με την αιτία.¹

1. Bayer G, et al. CJASN 2019;14(4):557–66.

aHUS, atypical hemolytic uremic syndrome; CV, cardiovascular; HTN, hypertension; TMA, thrombotic microangiopathy; TTP, thrombotic thrombocytopenic purpura.

Image is used for educational purpose only. AstraZeneca is not responsible for data and copyrights.

ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ



OPEN ACCESS

EDITED BY
Piergiorgio Messa,
University of Milan, Italy

REVIEWED BY
Marina Noris,
Mario Negri Institute for Pharmacological
Research (IRCCS), Italy
Marie-Agnes Dragon-Durey,
Université Paris Cité, France

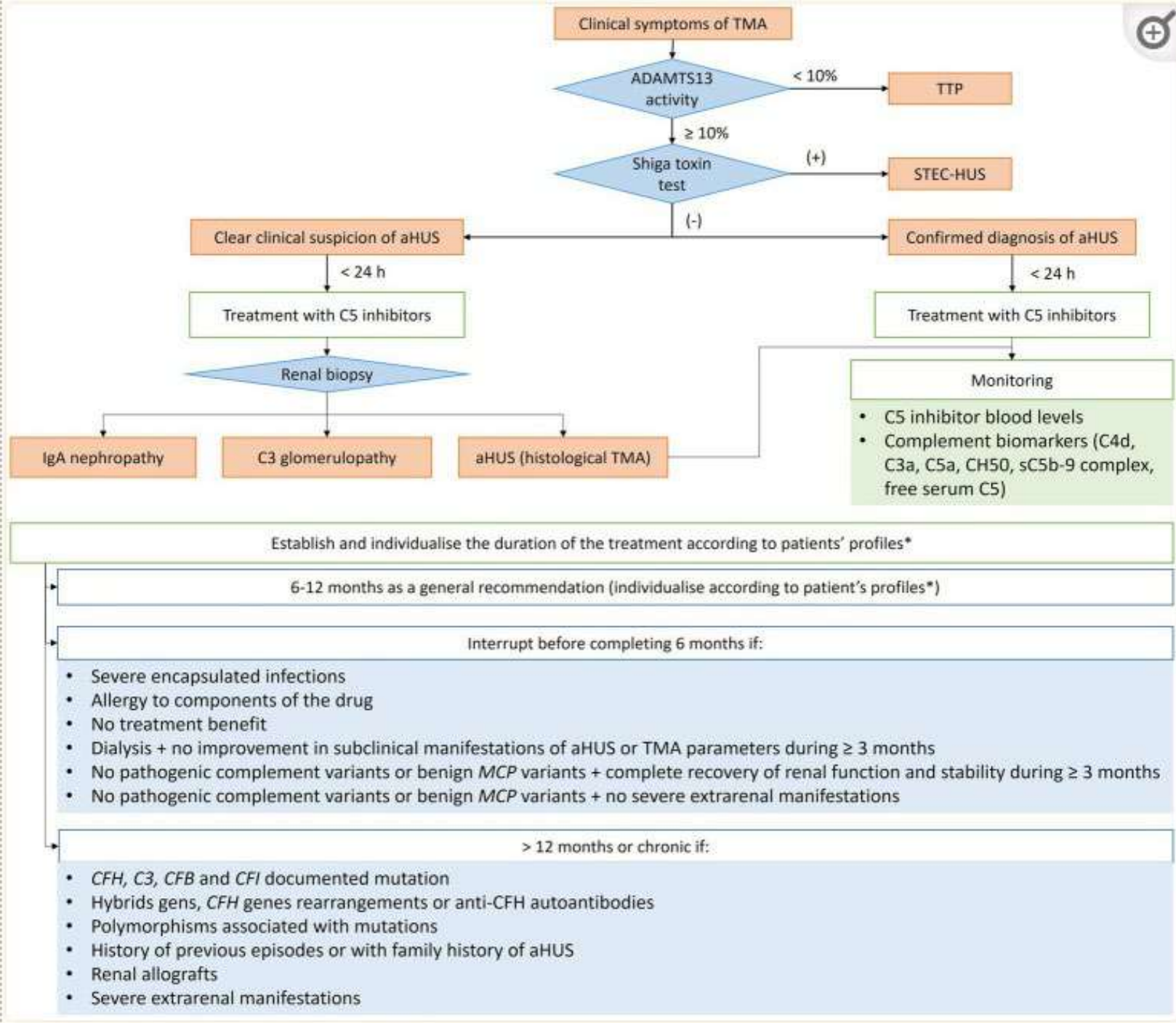
*CORRESPONDENCE
Ana Ávila
✉ aaaavilab@gmail.com

[†]These authors have contributed equally to this work and share first authorship

Recommendations for the individualised management of atypical hemolytic uremic syndrome in adults

Ana Ávila^{1*†}, Mercedes Cao^{2†}, Mario Espinosa^{3†},
Joaquín Manrique^{4†} and Enrique Morales^{5†}

¹Department of Nephrology, Hospital Universitario Dr. Peset, Valencia, Spain, ²Department of Nephrology, Hospital Universitario A Coruña, A Coruña, Spain, ³Department of Nephrology, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, Spain, ⁴Department of Nephrology, Complejo Hospitalario de Navarra, Pamplona, Spain, ⁵Department of Nephrology, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, Spain



Στοχευμένη φαρμακευτική αγωγή

Χαρακτηριστικό	Ravulizumab	Eculizumab
Κατηγορία φαρμάκου	Μονοκλωνικό αντίσωμα	Μονοκλωνικό αντίσωμα
Στόχος	Αναστολέας του συμπληρώματος	Αναστολέας του συμπληρώματος
Μηχανισμός δράσης	Αναστέλλει την τελική ενεργοποίηση του συμπληρώματος δεσμεύοντας το C5, εμποδίζοντας έτσι το σχηματισμό του συμπλέγματος προσβολής της μεμβράνης (MAC)	Ίδιος μηχανισμός με το ravulizumab
Αποτέλεσμα	Μειώνει τη βλάβη του ενδοθηλίου, τη θρόμβωση και τη μικροαγγειοπάθεια που προκαλείται από την ενεργοποίηση του συμπληρώματος στο aHUS	Ίδιο αποτέλεσμα με το ravulizumab

	Eculizumab	Ravulizumab
Συχνότητα δόσης	Κάθε 2 εβδομάδες	Κάθε 8 εβδομάδες
Χρόνος έγχυσης ανά έτος	15.2–52 ώρες	3.3–10.4 ώρες
Χρόνος ημίσειας ζωής	~11 ημέρες	~49.7 ημέρες
Αποτελεσματικότητα	Υψηλή	Αντίστοιχη με το eculizumab
Προφίλ ασφάλειας	Παρόμοιο με το ravulizumab	Παρόμοιο με το eculizumab
Προτίμηση ασθενών	Βασική	Υψηλότερη λόγω λιγότερων ενέσεων και ταχύτερης χορήγησης
Ετήσιο κόστος	Υψηλό (~600.000 \$ ΗΠΑ)	Χαμηλότερο (~400.000 \$ ΗΠΑ)
Εξοικονόμηση κόστους	—	Σημαντική λόγω μικρότερης συχνότητας χορήγησης
Δεδομένα από χρήση	Εκτενή	Νεότερα αλλά θετικά
Μελέτες μετάβασης	—	Καλά αποτελέσματα σε ασθενείς που μεταπήδησαν από eculizumab



[Articles](#)

[Publish](#)

[Topics](#)

[About](#)

[Contact](#)

ORIGINAL INVESTIGATION | PATHOGENESIS AND TREATMENT OF KIDNEY DISEASE · [Volume 68, Issue 1](#), P84-93, July 2016 · [Open Access](#)

Terminal Complement Inhibitor Eculizumab in Adult Patients With Atypical Hemolytic Uremic Syndrome: A Single-Arm, Open-Label Trial

[Fadi Fakhouri, MD, PhD](#) ¹  · [Maryvonne Hourmant, MD, PhD](#)¹ · [Josep M. Campistol, MD](#)² · ... · [Masayo Ogawa, MD](#)¹² · [Camille L. Bedrosian, MD](#)¹² · [Christophe M. Legendre, MD](#)¹³ ... [Show more](#)

Adults (age ≥ 18 years) with clinical diagnosis of aHUS with:

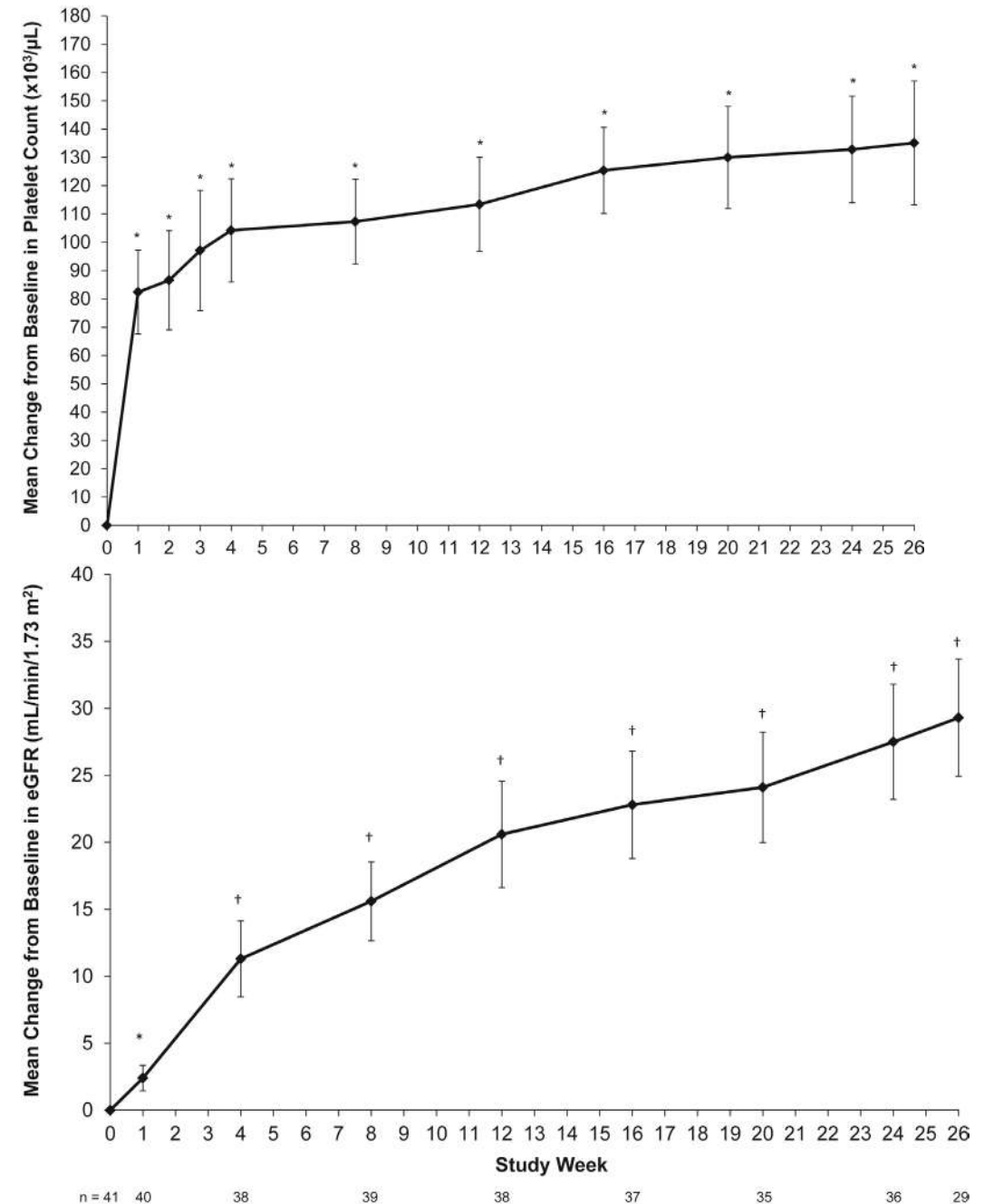
- Platelet count $< 150 \times 10^3/\mu\text{L}$
- Hemoglobin level $\leq \text{ULN}$
- LDH level $\geq 1.5 \text{ ULN}$
- Serum creatinine level $\geq \text{ULN}$

44 Patients were enrolled

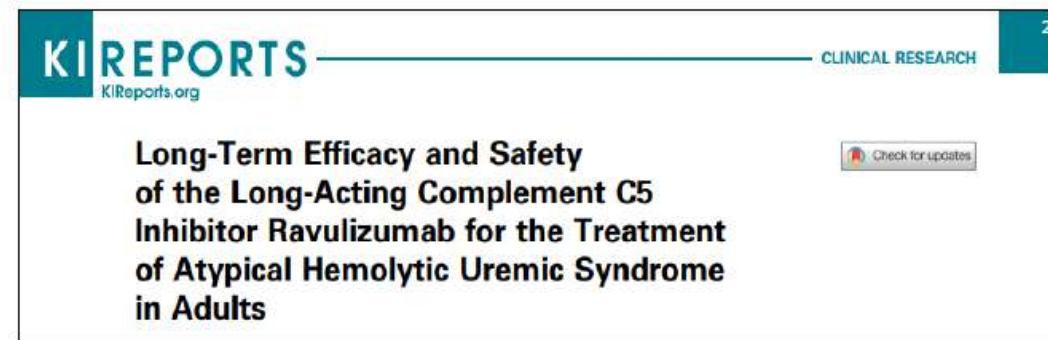
41 Were treated with eculizumab

3 Withdrew
(SAE^a; lack of efficacy^b; pregnancy)

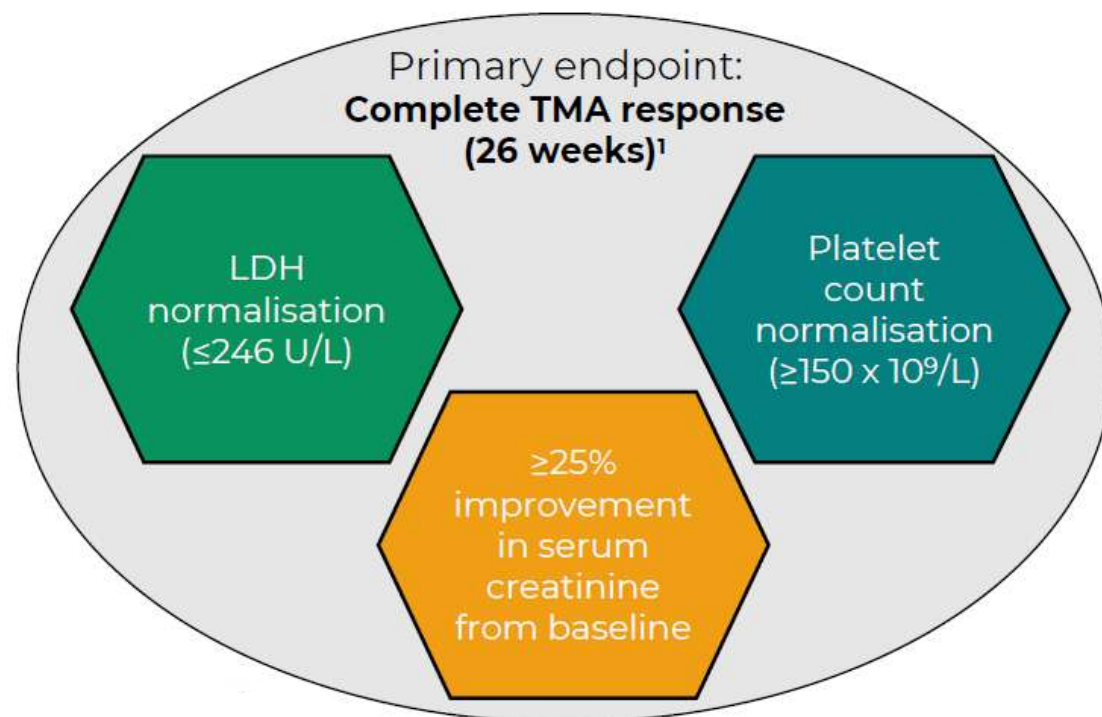
38 Completed 26 weeks of treatment



Το Ravulizumab σε ενήλικες ασθενείς με aHUS



Οι ασθενείς έπρεπε να πετύχουν όλα τα κριτήρια της απόκρισης στην TMA ταυτόχρονα και κάθε κριτήριο έπρεπε να επιτευχθεί σε 2 ξεχωριστές αξιολογήσεις με χρονικό διάστημα μεταξύ τους τουλάχιστον 28 μέρες αλλά και σε κάθε ενδιαμέση μέτρηση μεταξύ των δυο αξιολογήσεων



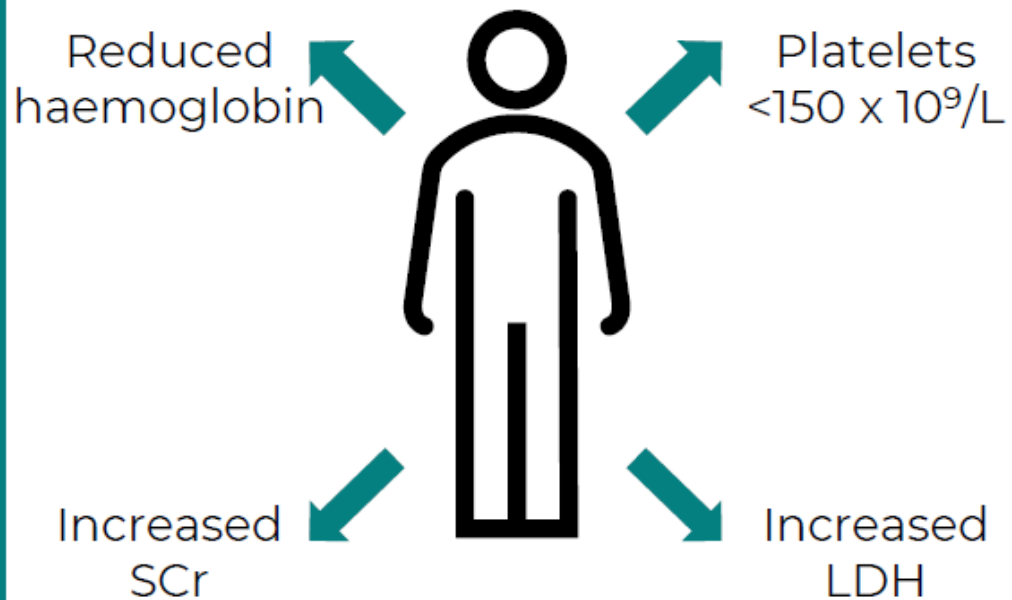
Phase 3, global, single arm study in complement inhibitor naïve adult patients with aHUS evaluating efficacy and safety of ravulizumab through an initial evaluation period of 26 weeks (n=58) and the long term extension period of 4.5 year s (n=10) aHUS, atypical haemolytic uraemic syndrome; C5, complement component 5; LDH, lactate dehydrogenase; TMA, thrombotic microangiopathy

1. Rondeau E, et al. Kidney Int 2020;97:1287-96; 2. Barbour T, et al. Kidney Int Rep 2021;6:1603-13

Το Ravulizumab σε πρωτοθεραπευόμενους με αναστολείς συμπληρώματος ενήλικες ασθενείς με aHUS

Who was tested?

56 patients with aHUS



- **All patients with acute TMA**
- **88% with eGFR $<29^*$**
- **52% on dialysis**

What was done?

Ravulizumab
induction
dose



Day 1

Ravulizumab
maintenance
dose



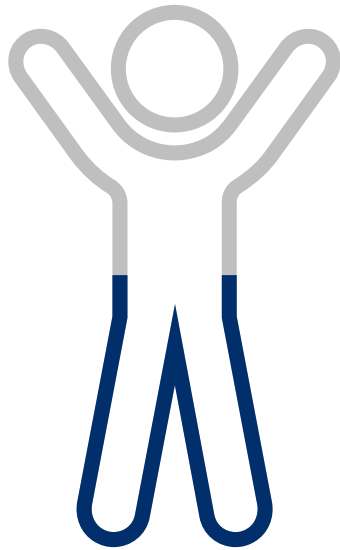
Day 15
Day 71
Day 127

*eGFR range corresponds to eGFR category 4–5

aHUS, atypical haemolytic uraemic syndrome; eGFR, estimated glomerular filtration rate; LDH, lactate dehydrogenase; SCr, serum creatinine; TMA, thrombotic microangiopathy Rondeau E, et al. Kidney Int 2020;97:1287–96 [graphical abstract, ISN 2019]

Το Ravulizumab σε πρωτοθεραπευόμενους με αναστολείς συμπληρώματος ενήλικες ασθενείς με aHUS

Who was tested?



48.2%(~50%) (27/56) των ενήλικων ασθενών στο κλινικό πρόγραμμα Φάσης III του ravulizumab στο aHUS έλαβαν θεραπεία ενώ βρίσκονταν στη μονάδα εντατικής θεραπείας, καταδεικνύοντας την πιθανή χρησιμότητα της θεραπείας στην οξεία φάση της νόσου

- All patients with acute TMA
- 88% with eGFR <29*
- 52% on dialysis

What was done?

Ravulizumab
maintenance
dose



Day 15
Day 71
Day 127

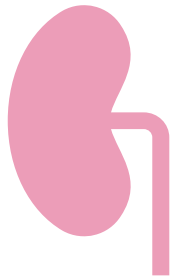
*eGFR range corresponds to eGFR category 4–5

aHUS, atypical haemolytic uraemic syndrome; eGFR, estimated glomerular filtration rate; LDH, lactate dehydrogenase; SCr, serum creatinine; TMA, thrombotic microangiopathy Rondeau E, et al. Kidney Int 2020;97:1287–96 [graphical abstract, ISN 2019]

Το Ravulizumab σε πρωτοθεραπευόμενους με αναστολείς συμπληρώματος ενήλικες ασθενείς με aHUS

Who was tested?

56 patients with aHUS



Από τους 56 ασθενείς της μελέτης, 8 (14.3%) αντιμετώπισαν επιλόχειο aHUS (επαγόμενο από trigger) και 8 (14.3%) είχαν προηγουμένως υποβληθεί σε μεταμόσχευση νεφρού

Increased
SCr

Increased
LDH

- All patients with acute TMA
- 88% with eGFR <29*
- 52% on dialysis

What was done?

Ravulizumab
maintenance
dose



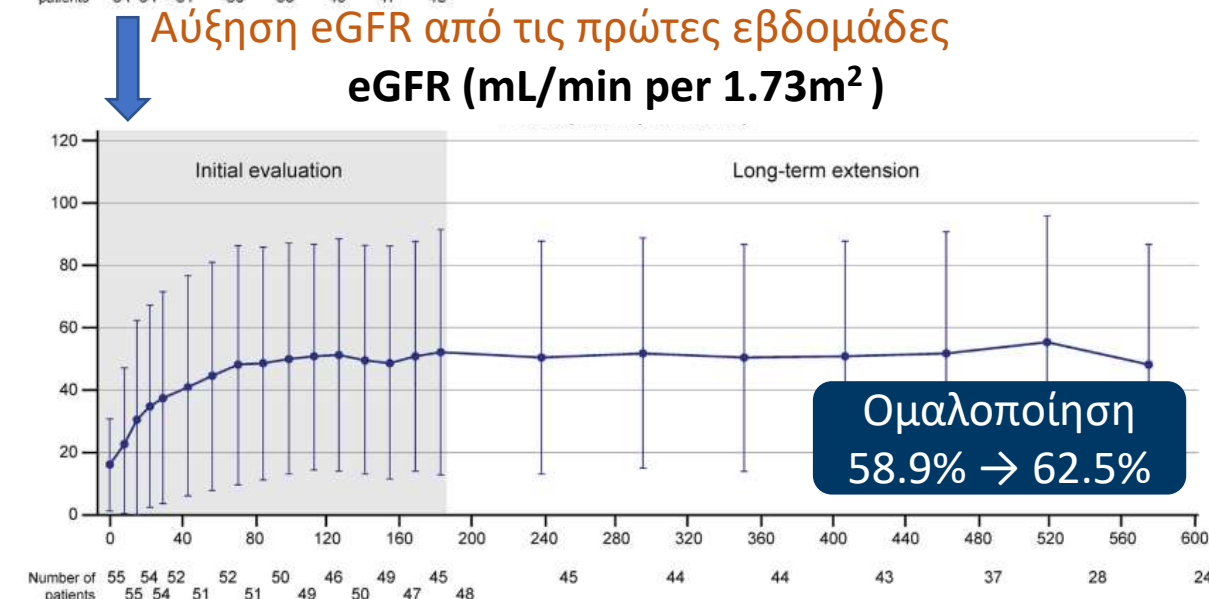
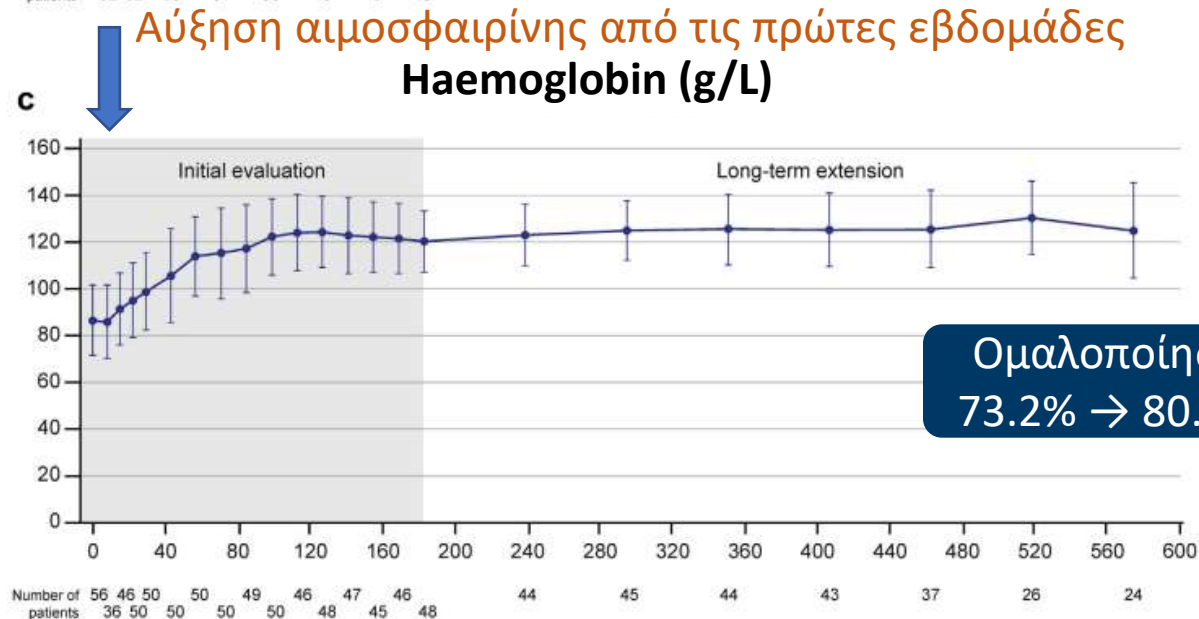
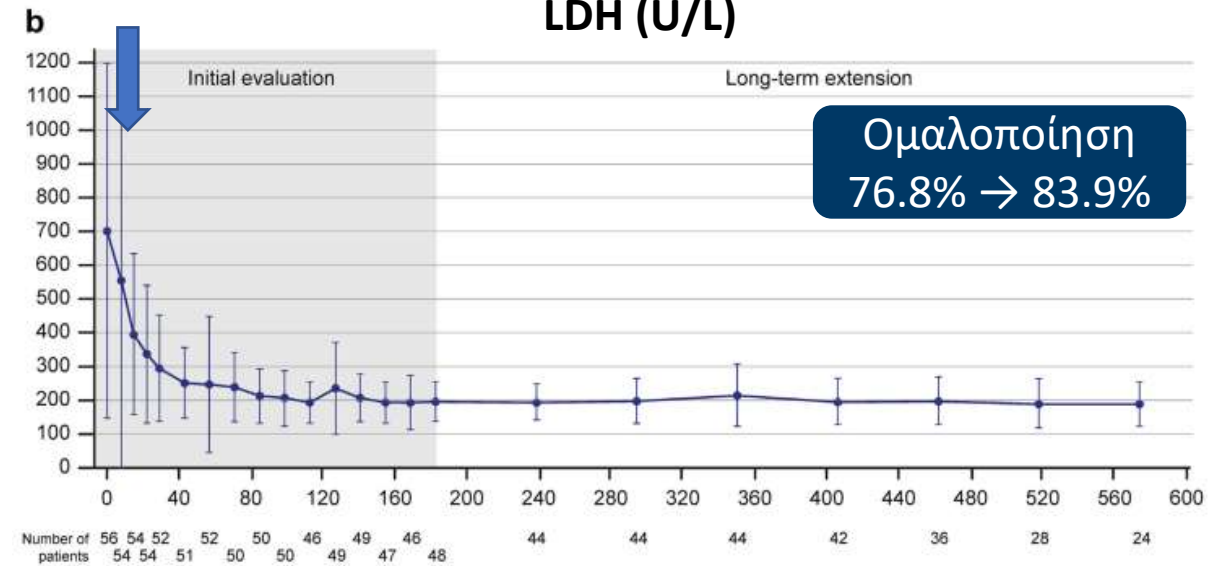
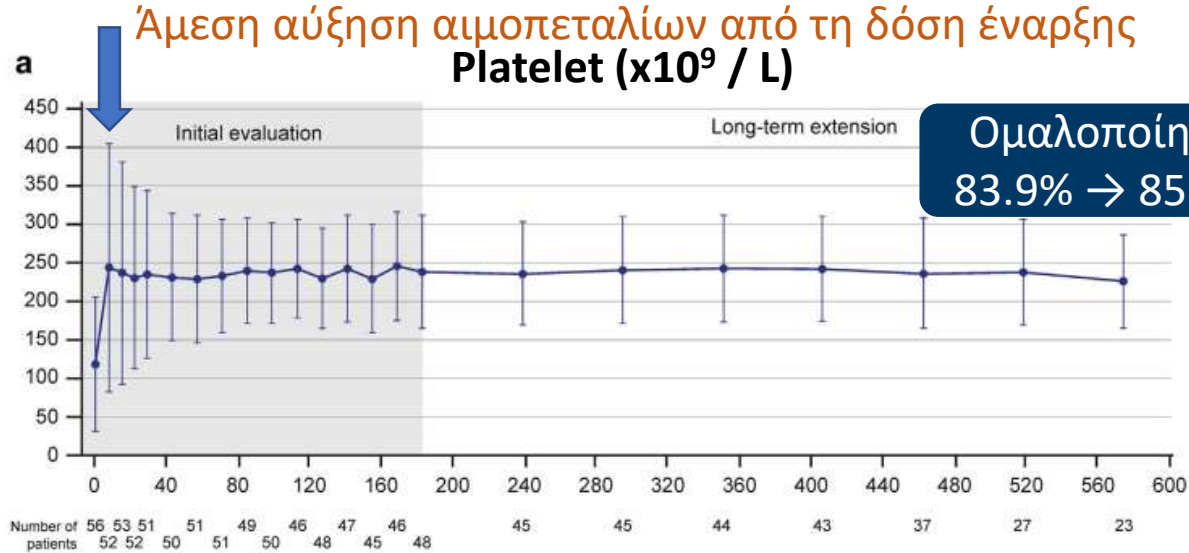
Day 15
Day 71
Day 127

*eGFR range corresponds to eGFR category 4–5

aHUS, atypical haemolytic uraemic syndrome; eGFR, estimated glomerular filtration rate; LDH, lactate dehydrogenase; SCr, serum creatinine; TMA, thrombotic microangiopathy Rondeau E, et al. Kidney Int 2020;97:1287–96 [graphical abstract, ISN 2019]

Ανταπόκριση και Μακροχρόνια δεδομένα αποτελεσματικότητας

Σημαντική μείωση LDH από τις πρώτες εβδομάδες
LDH (U/L)



% of patients achieving normalisation of each parameter at LTE; During the extension period, four additional patients achieved complete TMA response at days 169, 295, 407, and 407. aHUS, atypical haemolytic uraemic syndrome; eGFR, estimated glomerular filtration rate; LDH, lactate dehydrogenase; LTE, long term extension; TMA, thrombotic microangiopathy 1. Rondeau E, et al. Kidney Int 2020;97:1287-96; 2. Barbour T, et al. Kidney Int Rep 2021;6:1603-13

Μεταβολή του eGFR σε ενήλικες ασθενείς με aHUS ύστερα από θεραπεία με ravulizumab

eGFR categories at baseline (N=47)*		eGFR categories at day 183 (mL/min per 1.73m ²) ¹					
88% eGFR <29¹ 52% on dialysis¹		1	2	3a	3b	4	5
		(≥90)	(60–89)	(45–59)	(30–44)	(15–29)	(<15)
1 (≥90)	0 (0.0)						
2 (60–89)	3 (6.4)	2 (4.3)	1 (2.1)				
3a (45–59)	1 (2.1)	1 (2.1)					
3b (30–44)	2 (4.3)	2 (4.3)					
4 (15–29)	7 (14.9)	1 (2.1)			3 (6.4)	1 (2.1)	2 (4.3)
5 (<15)	34 (72.3)	6 (12.8)	6 (12.8)	3 (6.4)	3 (6.4)	5 (10.6)	11 (23.4)

- ❑ Παρατηρήθηκε βελτίωση του eGFR σε 68.1% ασθενών (ημέρα 183)¹ and σε 69.8% των ασθενών (την ημέρα 351)²
 - Επιδείνωση του eGFR παρατηρήθηκε στο 4% των ασθενών και στην εβδομάδα 26 και στην 52^{1,2}
- ❑ Η αιμοκάθαρση διακόπηκε από την έναρξη της μελέτης στο 58.6% των ασθενών που βρίσκονταν σε αιμοκάθαρση κατά την έναρξη της μελέτης
 - Από τους 27 ασθενείς που δεν βρίσκονταν σε αιμοκάθαρση το 21 παρέμειναν εκτός αιμοκάθαρσης και όλοι όσοι ξεκίνησαν αιμοκάθαρση το έκαναν κατά τη διάρκεια της πρώτης φάσης της μελέτης - μέρα 183)¹

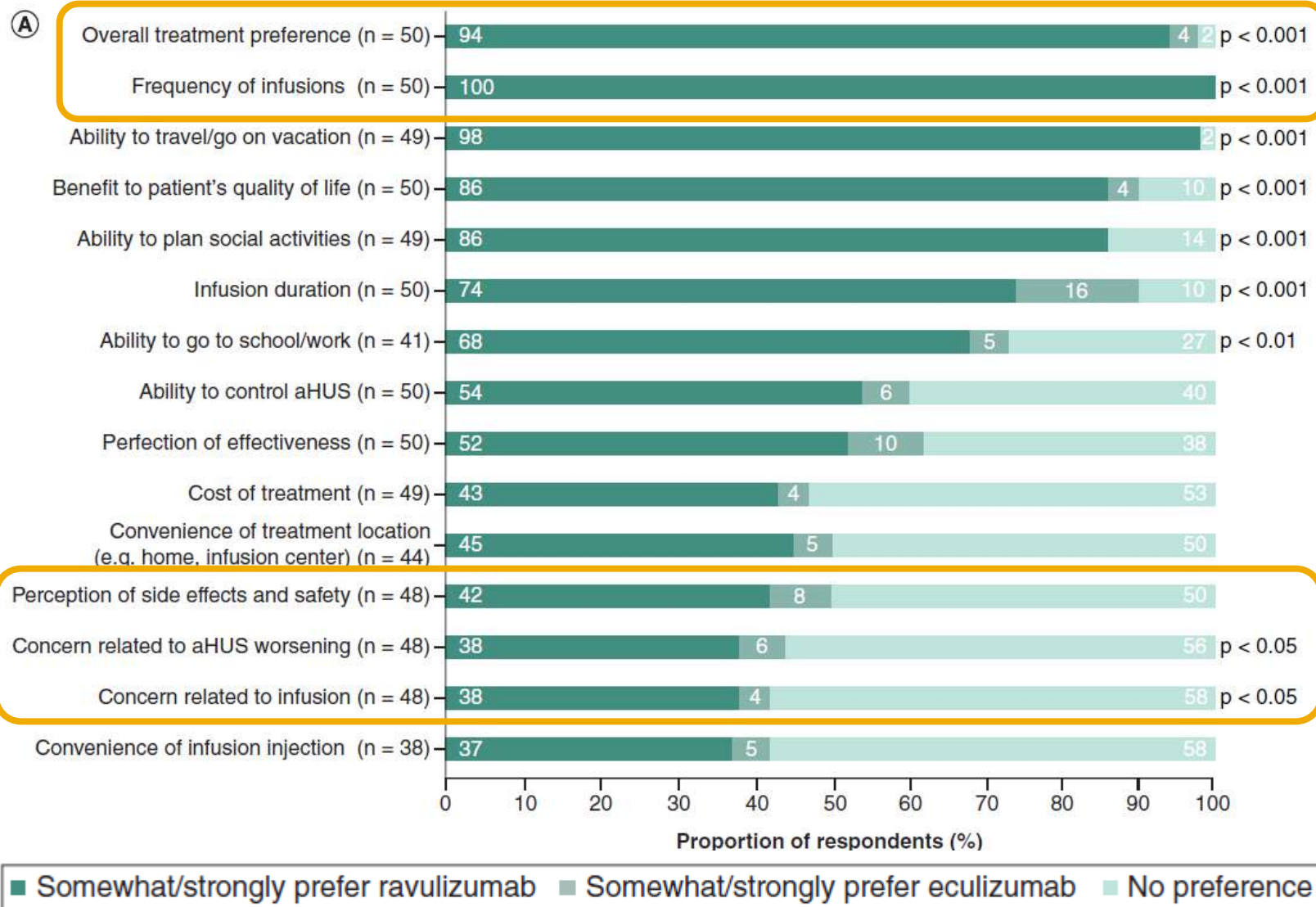
*% of patients achieving normalisation of each parameter at LTE; During the extension period, four additional patients achieved complete TMA response at days 169, 295, 407, and 407. aHUS, atypical haemolytic uraemic syndrome; eGFR, estimated glomerular filtration rate; LDH, lactate dehydrogenase; LTE, long term extension; TMA, thrombotic microangiopathy 1. Rondeau E, et al. Kidney Int 2020;97:1287-96; 2. Barbour T, et al. Kidney Int Rep 2021;6:1603-13

Comparative efficacy of ravulizumab and eculizumab in the treatment of atypical hemolytic uremic syndrome: An indirect comparison using clinical trial data

[Ioannis Tomazos](#),¹ [Anthony J. Hatswell](#),² [Spero Cataland](#),³ [Peter Chen](#),¹ [Nick Freemantle](#),⁴ [Åsa Lommele](#),¹
[Kevin Deighton](#),² [Emma Knowles](#),² [Neil S. Sheerin](#),⁵ and [Eric Rondeau](#)⁶

In patients with aHUS, both eculizumab (dosed every 2 weeks) and ravulizumab (dosed less frequently, every 8 weeks) provide substantial improvements in a range of efficacy outcomes including renal function, hematological markers, and dialysis prevalence, as well as improvements in quality of life and measures of fatigue. In this small sample, using best practice methodology to adjust for observed differences in patient characteristics across clinical studies, no differences in outcomes were seen between ravulizumab and eculizumab after 26 weeks of treatment

Το ravulizumab αποτελεί την θεραπεία προτίμησης των ασθενών με aHUS έναντι του eculizumab



- Στη μελέτη προτίμησης θεραπείας το ravulizumab ήταν η θεραπεία επιλογής για τη συντριπτική πλειοψηφία των ασθενών με aHUS
- Οι ασθενείς φαίνεται να εκτιμούν ιδιαίτερα τη βελτίωση στην ποιότητα ζωής τους λόγω του αραιότερου χρονικού διαστήματος μεταξύ των χορηγήσεων της θεραπείας
- Η προτίμηση υπέρ του ravulizumab επικράτησε υπέρ της προτιμήσεως για το eculizumab σε όλες τις ερωτήσεις ακόμα και αυτές που αφορούσαν την αποτελεσματικότητα και τις ανεπιθύμητες ενέργειες της θεραπείας

Global aHUS Registry Analysis of Patients Switching to Ravulizumab from Eculizumab



Methods

 Global aHUS Registry

 15 countries

 Adult & pediatric patients

 Oct 2019 – July 2023

 All aHUS patients who switched from Eculizumab to Ravulizumab

Characteristics and Effectiveness

N = 49 (Adults n = 40; Pediatric patients n = 9)

Genetic Analysis

incomplete/
no mutation



Pathogenic complement variants **11/49 (22%)**

Anti-CHF antibody **9/49 (18%)**

Clinical Events



No new dialysis or kidney transplantation while on Ravulizumab

Laboratory Parameters



Stable eGFR, platelet count, LDH, SCr and hemoglobin levels throughout treatment

Safety on Ravulizumab

N = 60 (Adults n = 43)

3 Treatment related AE (in 2 patients)

Transfusion reaction, headache & fatigue

20 All AE (in 13 patients)

Infection (7), Atrial fibrillation (2), Gastroenteritis (2), Malignancy (2)

*No meningococcal infections while on ravulizumab

Συντηρητική αντιμετώπιση

- Διατήρηση ισορροπίας υγρών και ηλεκτρολυτών
- Επαρκής έλεγχος της αρτηριακής πίεσης με αποκλειστές ρενίνης-αγγειοτενσίνης,
- Για τον έλεγχο των κρίσεων χορήγηση προφυλακτικής αγωγής με φαινυτοΐνης σε ασθενείς με νευρολογικά συμπτώματα (20-40% των ασθενών έχουν επιληπτικές κρίσεις)
- Έλεγχος της αζωθαιμίας
- Προφυλακτική αντιβιοτική αγωγή μέχρι την ολοκλήρωση του εμβολιασμού έναντι του Μηνιγγιτιδόκοκου μέχρι και τουλάχιστον 15 μέρες μετά την ολοκλήρωση του εμβολιασμού.

Η αξία της θεραπείας με πλάσμα είναι περιορισμένη με βάση όλα τα υπάρχοντα δεδομένα γιατί δεν αντιμετωπίζεται η υποκείμενη αιτία του νοσήματος

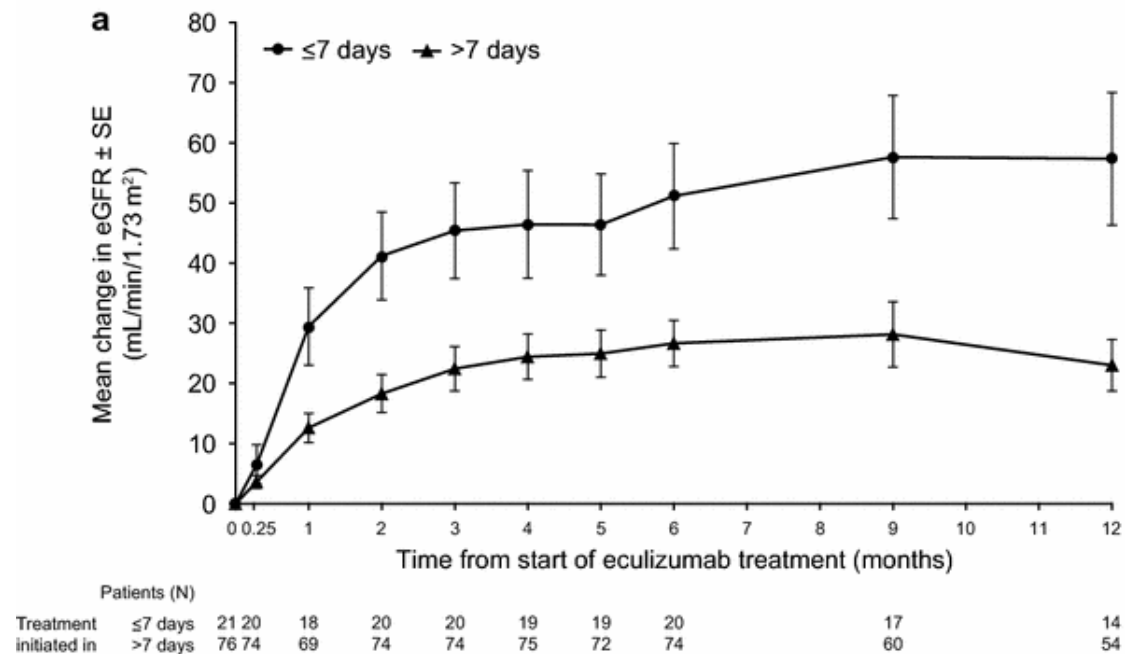
Summary of the most relevant clinical findings

Alteration in	ESRF or Death (3 years)	Response to Plasma (outcome of episode = CR or PR/total of treated episodes)	Good Kidney Transplantation Outcome (at 1 year)
CFH	49 (77%)	57 (63%)	5 (29%)
CFI	6 (60%)	2 (25%)	2 (33%)
C3	8 (67%)	8 (57%)	4 (57%)
THBD	7 (54%)	7 (88%)	0
MCP	1 (6%)	28 (97%)	3 (100%)
CFH Ab	5 (63%)	9 (75%)	0
Non mut	60 (50%)	71 (69%)	12 (41%)
Sporadic	83 (49%) ^a	139 (69%)	19 (46%)
Familial	53 (74%)	43 (68%)	7 (30%)
Children	70 (48%) ^b	131 (78%) ^c	8 (33%)
Adults	63 (67%)	51 (53%)	18 (45%)

^aComparison between sporadic and familial forms: $P < 0.0001$.
^bComparison between children and adults: $P = 0.004$.
^cComparison between children and adults: $P < 0.0001$.
CR, complete remission; PR, partial remission.

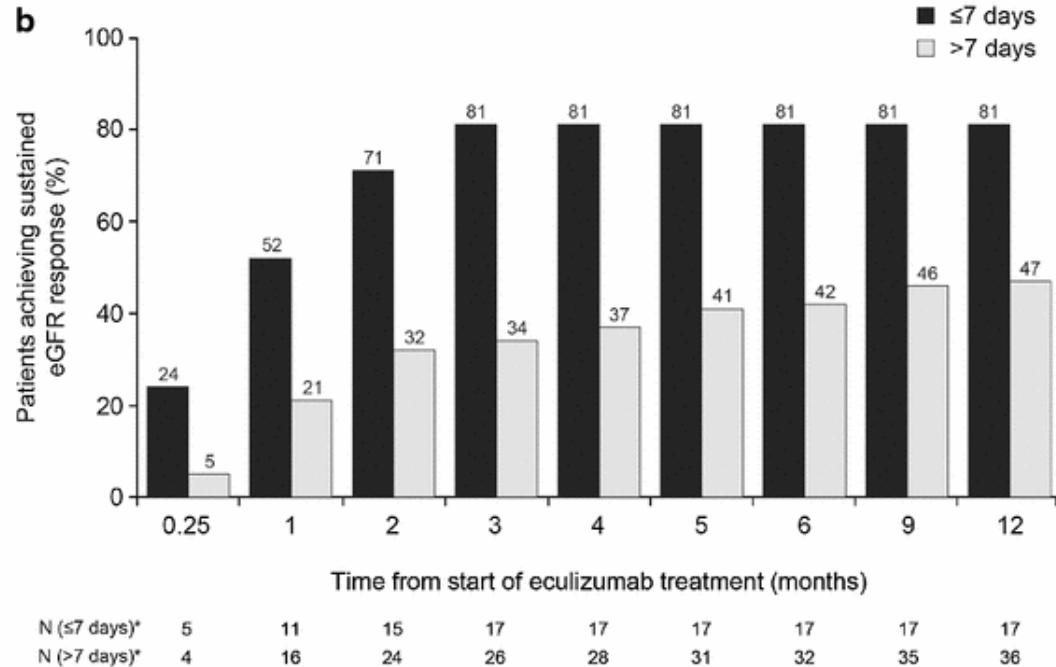
Η τελικού σταδίου νεφρική ανεπάρκεια ή ο θάνατος στα 3 χρόνια από την εκδήλωση της νόσου και σε ασθενείς οι οποίοι υποβλήθηκαν σε θεραπεία με πλάσμα παραμένει σε πολύ υψηλά ποσοστά ασχέτου μετάλλαξης και ασχέτως αν οι ασθενείς φάνηκε να αποκρίνονται θετικά στην θεραπεία με πλάσμα κατά την πρώτη εκδήλωση της νόσου

The sooner the better



Βελτιώσεις στο eGFR με την πάροδο του χρόνου.

A) μέση μεταβολή στο eGFR μεταξύ ασθενών που λαμβάνουν eculizumab ≤ 7 ή > 7 ημέρες μετά την έναρξη της τελευταίας εκδήλωσης aHUS



B) Ποσοστό ασθενών που πέτυχαν παρατεταμένη ανταπόκριση αύξησης του eGFR ≥ 15 ml/min/1,73 m²

Walle, J.V., Delmas, Y., Ardissino, G. *et al.* Improved renal recovery in patients with atypical hemolytic uremic syndrome following rapid initiation of eculizumab treatment. *J Nephrol* **30**, 127–134 (2017). <https://doi.org/10.1007/s40620-016-0288-3>

*Number of patients achieving sustained eGFR response at each visit

ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΑΣΘΕΝΩΝ

Characterization of patients with aHUS and associated triggers or clinical conditions: A Global aHUS Registry analysis

Christoph Licht¹  | Imad Al-Dakkak² | Katerina Anokhina² | Nicole Isbel³ |
Véronique Frémeaux-Bacchi⁴ | Rodney D. Gilbert⁵ | Larry A. Greenbaum⁶ |
Gema Ariceta⁷ | Gianluigi Ardissino⁸ | Franz Schaefer⁹ | Eric Rondeau¹⁰

¹Division of Nephrology, The Hospital for Sick Children, Toronto, Ontario, Canada

²Alexion, AstraZeneca Rare Disease, Boston, Massachusetts, USA

³Department of Nephrology, Princess Alexandra Hospital, Brisbane, Queensland, Australia

⁴Laboratoire d'immunologie, Hôpital Européen Georges Pompidou, Paris, France

⁵Regional Paediatric Nephro-Urology Unit, Southampton Children's Hospital, Southampton, UK

⁶Division of Pediatric Nephrology, Emory University School of Medicine and Children's Healthcare of Atlanta, Atlanta, Georgia, USA

⁷Department of Pediatric Nephrology, Vall d'Hebron Hospital, Autonomous University of Barcelona, Barcelona, Spain

⁸Centro per la Cura e lo Studio della Sindrome Emolitico-Uremica, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milan, Italy

⁹Division of Pediatric Nephrology, Heidelberg University Hospital, Heidelberg, Germany

¹⁰Urgences Néphrologiques et Transplantation Rénale, Hôpital Tenon, Paris, France

Number of patients with each specified associated trigger or clinical condition by age at aHUS onset and pathogenic complement genetic status (3 of 4)

Associated trigger or clinical condition n (%)	All	Age at aHUS onset		Pathogenic complement genetic status ^a	
	N=307	Pediatric (<18 years) n=78	Adult (≥18 years) n=229	Positive n=69	Negative n=99
Malignancy	58 (18.9)	7 (9.0)	51 (22.3)	4 (5.8)	26 (26.3)
Pregnancy	53 (17.3)	0 (0.0)	53 (23.1)	14 (20.3)	16 (16.2)
Acute infection^b	53 (17.3)	28 (35.9)	25 (10.9)	13 (18.8)	15 (15.2)
Autoimmune disease	36 (11.7)	4 (5.1)	32 (14.0)	7 (10.1)	10 (10.1)
Kidney transplant	31 (10.1)	4 (5.1)	27 (11.8)	6 (8.7)	12 (12.1)
Malignant hypertension	26 (8.5)	8 (10.3)	18 (7.9)	10 (14.5)	9 (9.1)
aHUS onset ≤30 days after birth	25 (8.1)	25 (32.1)	0 (0.0)	9 (13.0)	3 (3.0)
Chronic infection^b	14 (4.6)	1 (1.3)	13 (5.7)	2 (2.9)	7 (7.1)
Bone marrow transplant	5 (1.6)	1 (1.3)	4 (1.7)	1 (1.4)	1 (1.0)
Drug-induced aHUS	4 (1.3)	0 (0.0)	4 (1.7)	1 (1.4)	0 (0.0)
C3 glomerulopathy	2 (0.7)	0 (0.0)	2 (0.9)	2 (2.9)	0 (0.0)

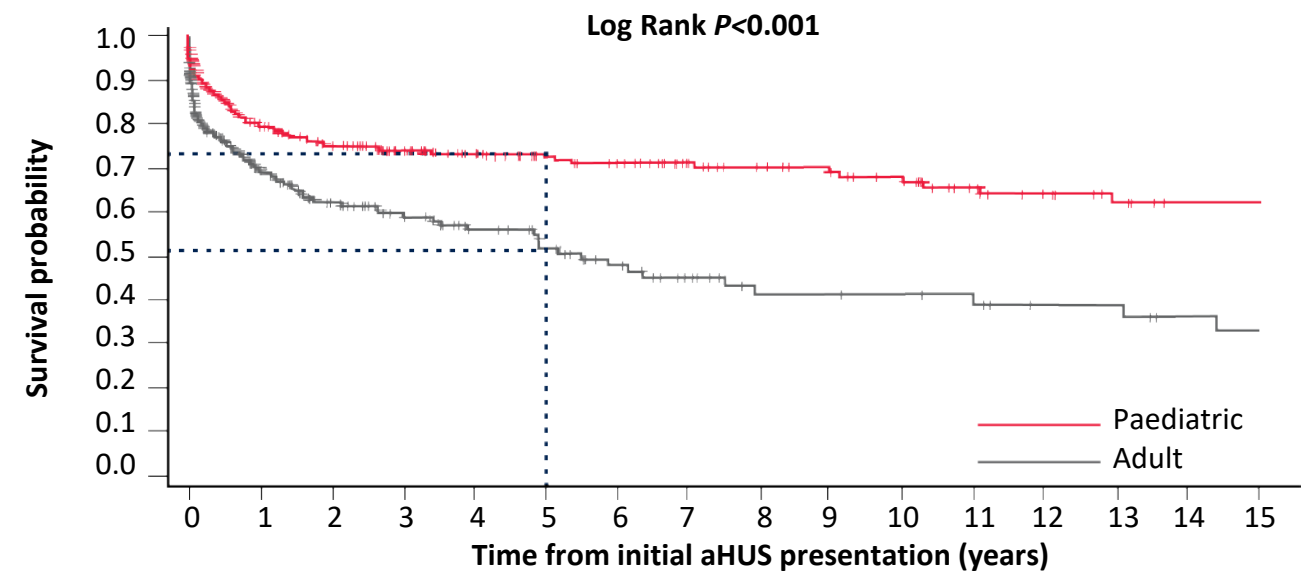
- Acute infection is the most common trigger in pediatrics
- Similar proportion of genetically positive and negative patients as in pregnancy aHUS

^aPatients were classed as either positive or negative for pathogenic complement genetic variant(s) and/or anti CFH antibodies. The remaining 139 patients were either not tested, had no results recorded, or were adjudicated to have incomplete genetic data recorded in the Registry and were classed as having an unknown genetic status; ^bAcute versus chronic infections were adjudicated based on data entered in the electronic case report form. All patients with acute infections occurring earlier than 90 days before aHUS onset were excluded from the analysis.

aHUS, atypical hemolytic uremic syndrome; C3, complement component 3; CFH, complement factor H
Licht C *et al.* *Nephrology* 2024;1–9

Οι ασθενείς με aHus βρίσκονται σε συνεχή κίνδυνο απειλητικών για τη ζωή επιπλοκών λόγω απρόβλεπτης εκδήλωσης TMA διαμεσολαβούμενης από το συμπλήρωμα

ESRD Survival Probability in Patients With aHUS³



- ❑ ESRD-free survival ήταν 79% για τους παιδιατρικούς ασθενείς και 69% στους ενήλικες ασθενείς τον 1ο χρόνο³
- ❑ Στα 5 χρόνια τα αντίστοιχα ποσοστά ήταν 73% και 51%

Paediatric	Events	56	9	2	1	1	2	0	1	1	1	2	1	1	0	0
	At Risk	376	169	146	124	110	95	89	76	68	64	56	45	38	31	26
Adult	Events	96	11	3	4	4	3	2	2	0	0	0	1	0	1	1
	At Risk	432	119	85	68	55	44	35	27	20	20	19	18	14	14	11

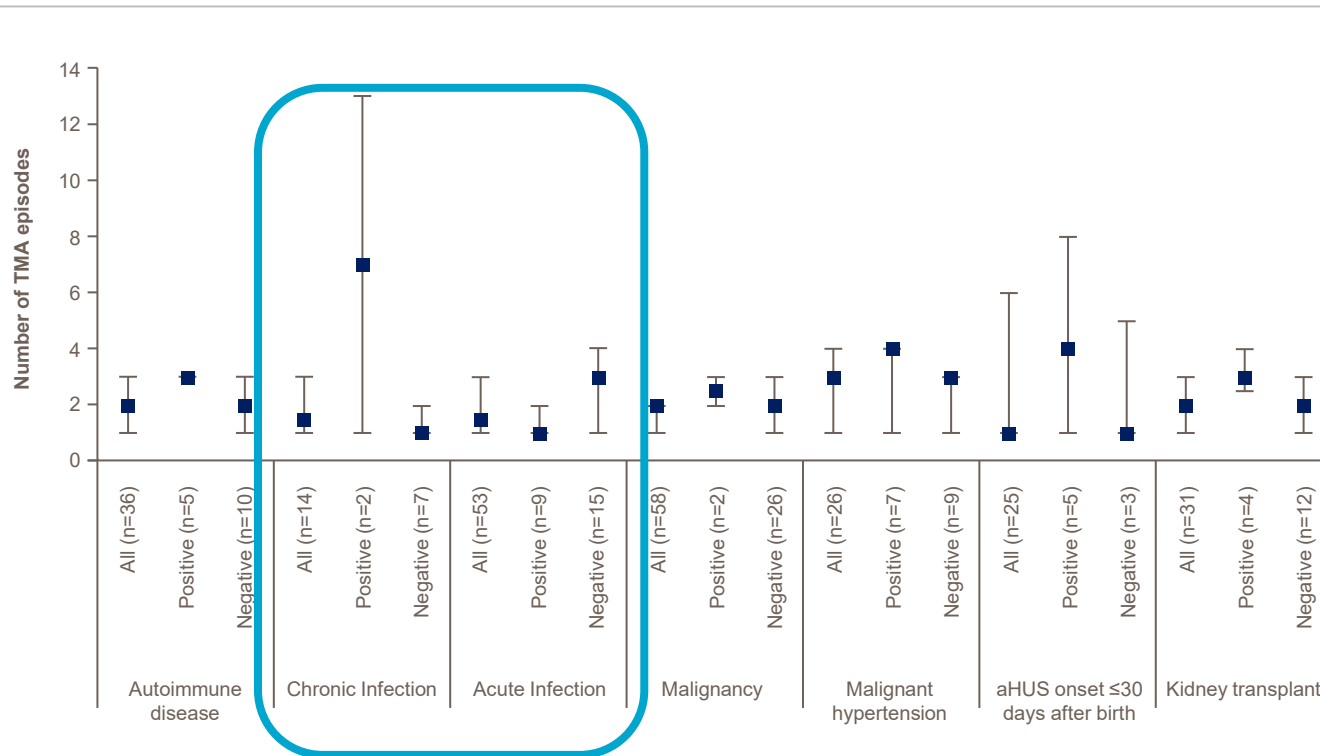
Reprinted from Kidney Int, 94(2), Schaefer F, et al. 408-418, © 2018, with permission from Elsevier.

Οι ασθενείς με aHUS παραμένουν σε χρόνια κίνδυνο TMA

1. Laurence J, et al. Clin Adv Hematol Oncol. 2016
2. Legendre CM, et al. N Engl J Med. 2013
3. Schaefer F, et al. Kidney Int. 2018;94(2):408-418
4. Schaefer F, et al. Kidney Int. 2018;94(2):408-418. 6. Total Orphan Drugs website. <http://www.orphan-drugs.org/2014/08/21/living-ahus-infographic/>.

ΜΑΚΡΟΧΡΟΝΙΑ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ

Number of TMA episodes after aHUS onset by trigger and genetic status^a



• Οι περισσότεροι ασθενείς με σχετιζόμενη πυροδότηση είχαν περισσότερα από ένα επακόλουθα επεισόδια TMA μετά την έναρξη του aHUS:

- Περισσότερα επακόλουθα επεισόδια TMA σε ασθενείς με κακοήγη υπέρταση ή φαρμακευτικά επαγόμενο aHUS (3 επεισόδια)
- Λιγότερα επακόλουθα επεισόδια TMA σε ασθενείς με έναρξη aHUS ≤30 ημέρες μετά τη γέννηση (1 επεισόδιο)

Figure adapted from Licht C *et al. Nephrology*. 2024;1–9

^aOnset of aHUS defined as earliest of either: initial symptom presentation, diagnosis of aHUS or first recorded TMA
aHUS, atypical hemolytic uremic syndrome; TMA, thrombotic microangiopathy
Licht C *et al. Nephrology* 2024;1–9

Παράγοντες Κινδύνου που απαιτούν προσοχή κατά τη μακροχρόνια διαχείριση των ασθενών με aHUS



Γενετικές Ανωμαλίες

- Συνεχής κίνδυνος ESRD, θανάτου, εξωνεφρικών συμπτωμάτων, επακόλουθη TMA, και απώλεια μοσχεύματος ύστερα από μεταμόσχευση νεφρού ποικίλουν μεταξύ των γονότυπων^{1,2}



Συνεχιζόμενη Νεφρική Δυσλειτουργία

- Οι περισσότεροι ασθενείς με aHUS βρίσκονται σε συνεχές κίνδυνο θανάτου ή μόνιμης νεφρικής βλάβης ακόμα και μετά από ανάρρωση ύστερα από οξεία νεφρική δυσλειτουργία^{1,3,4}



Ηλικία κατά την πρώτη εκδήλωση

- Η θνησιμότητα είναι υψηλότερη σε ασθενείς με aHUS που διαγνώστηκαν ως παιδιά, ενώ η νεφρική ανεπάρκεια είναι υψηλότερη σε ενήλικες^{1,a}



Κλινικό Ιστορικό TMA

- Κλινικό ιστορικό TMA καταδεικνύει τη συνεχή ευπάθεια σε TMA που προκαλείται από το συμπλήρωμα και συμβαίνει σε όλους τους ασθενείς με aHUS³⁻⁵



Εξωνεφρικές Επιπλοκές των TMA

- Οι ασθενείς με aHUS είναι σε συνεχή κίνδυνο εξωνεφρικών επιπλοκών οι οποίες μπορεί να προχωρήσουν χωρίς την ύπαρξη φανεράς θρομβοπενίας ή αιμόλυσης^{2,6}



Ιστορικό Μεταμόσχευσης Νεφρού

- Ο συνεχής κίνδυνος επακόλουθης TMA και απώλειας μοσχεύματος είναι υψηλός για ασθενείς με aHUS ύστερα από μεταμόσχευση νεφρού^{2,3,7}

TMA, thrombotic microangiopathy.

^aMortality in 89 paediatric patients with aHUS vs in 125 adult patients with aHUS was 7.8% vs 1.6% ($P<0.02$). Progression to ESRD after the first aHUS manifestation in adult patients with aHUS vs in paediatric patients with aHUS was 46% vs 16% ($P<0.001$). Median follow-up of 57 (range, 1-353) months for adults and of 45 (range, 1-493) months for paediatric patients (pre-Soliris era).¹

1. Fremeaux-Bacchi V, et al. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013;8:554-562. 2. Noris M, et al. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5:1844-1859. 3. Campistol JM, et al. *Nefrologia*. 2015;35:421-447. 4. Loirat C, et al. *Pediatr Nephrol*. 2016;31(1):15-39. 5. Noris M, et al. *Nat Rev Nephrol*. 2012;8:622-633. 6. Macia M, et al. *Clin Kidney J*. 2017;10(3):310-319. 7. Le Quintrec M, et al. *Am J Transplant*. 2013;13:663-675.

ΔΙΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΟΜΑΔΑ

RESEARCH ARTICLE

Impact of a multidisciplinary team for the management of thrombotic microangiopathy

Miguel G. Uriol Rivera¹*, Sheila Cabello Pelegrin¹, Carmen Ballester Ruiz², Bernardo López Andrade², Javier Lumbreras³, Aina Obrador Mulet¹, Albert Perez Montaña², Mireia Ferreruela Serlavos⁴, José Ignacio Ayestarán Rota⁴, Joana Ferrer Balaguer⁵, Olga Delgado Sanchez⁶, Lucio Pallares Ferreres⁷, Antonio Mas Bonet⁸, María Jose Picado Valles⁸, Rosa María Ruiz de Gopegui Valero⁹

1 Nephrology Department, Son Espases University Hospital, Palma de Mallorca, Spain, **2** Hematology Department, Son Espases University Hospital, Palma de Mallorca, Spain, **3** Pediatric Nephrology Unit, Son Espases University Hospital, Palma de Mallorca, Spain, **4** Intensive Care Unit, Son Espases University Hospital, Palma de Mallorca, Spain, **5** Immunology Department, Son Espases University Hospital, Palma de Mallorca, Spain, **6** Pharmacy Department, Son Espases University Hospital, Palma de Mallorca, Spain, **7** Autoimmune Diseases Unit, Son Espases University Hospital, Palma de Mallorca, Spain, **8** Neuroradiology Unit, Son Espases University Hospital, Palma de Mallorca, Spain, **9** Department of Gynecology and Obstetrics. Son Espases University Hospital, Palma de Mallorca, Spain

Πρωτεύων Στόχος:

- Να αξιολογηθεί ο αριθμός των ασθενών ανά έτος που διαγνώστηκαν με ΤΜΑ πριν και μετά την εφαρμογή της MDT.

Δευτερεύοντες Στόχοι:

- Να συγκριθούν οι διαφορές μεταξύ της προ-MDT και της μετά-MDT περιόδου όσον αφορά τα εξής αποτελέσματα:
 - Το ποσοστό των ασθενών που κατέληξαν.
 - Το ποσοστό των ασθενών που χρειάστηκαν CRRT.
 - Χρόνος ανταπόκρισης (RT): το χρονικό διάστημα (ημέρες) μεταξύ της εισαγωγής στο νοσοκομείο και της πρώτης ημέρας χορήγησης άμεσης θεραπείας.
 - Η διάρκεια νοσηλείας στη μονάδα εντατικής θεραπείας (ICU) και η συνολική διάρκεια νοσηλείας (T-LOS)

The adoption of a multidisciplinary team for the diagnosis and management of TMA is related with improvements in TMA patient clinical outcomes

In a retrospective study of 28 patients evaluating differences between pre-MDT and post-MDT implementation:

Pre-MDT	P Value	Post-MDT
18 patients diagnosed over 8 years	NR	10 patients diagnosed over 8 months
Response time=11 days (range, 1.5-12 days)	NR	Response time=0 days (range, 0-2 days)
ICU length of stay=16 days (range, 7-33 days)	0.05	ICU length of stay=11 days (range, 4-18)
Total length of stay at hospital=33 days (range, 21-49 days)	0.01	Total length of stay at hospital=16 days (range, 13-32 days)
39% (7/28) required chronic renal replacement therapy	0.03	0% required chronic renal replacement therapy

ICU, intensive care unit.

^aFrom a retrospective study of 28 patients diagnosed with TMA at a tertiary referral centre in Spain either between January 2008 and April 2016 (pre-MDT) and between May 2016 and December 2016 (post-MDT).

Uriol Rivera MG, et al. *PLoS One*. 2018;13(11):e0206558.

Συμπερασματικά

- Ο νεφρολόγος ως θεραπευτικός navigator
 - Ανάγκη άμεσης διάγνωσης
- Άμεση χορήγηση αναστολέα του συμπληρώματος < 24 h
 - Ανάγκη χρόνιας παρακολούθησης
 - Ανάγκη διεπιστημονικής ομάδας

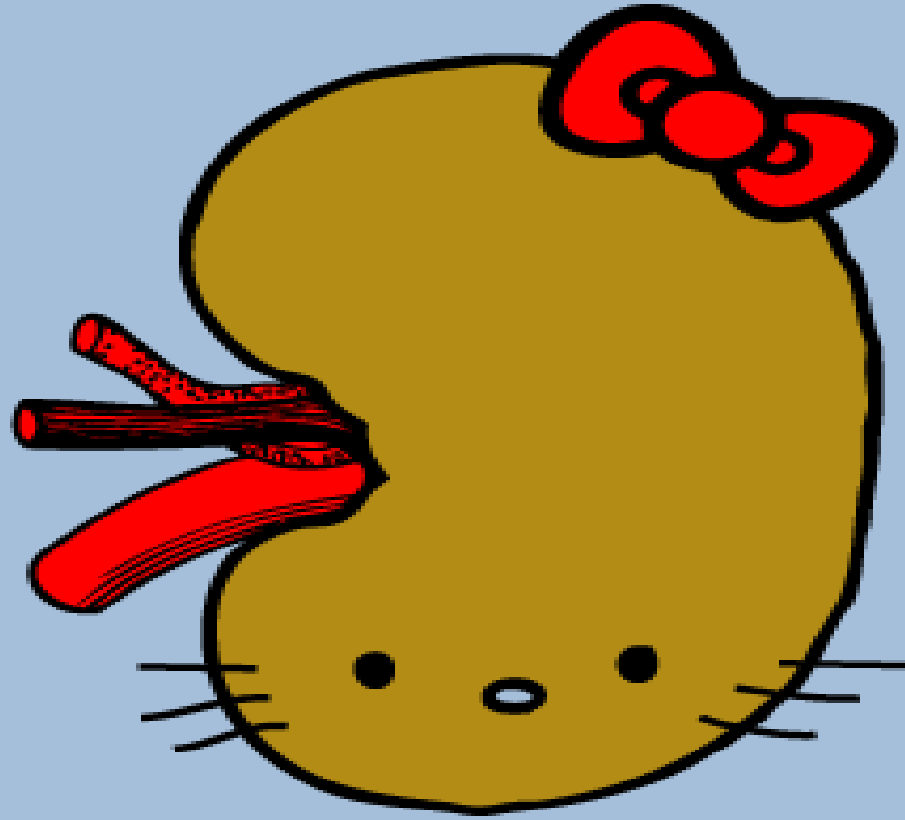
ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΝΕΦΡΟΛΟΓΙΚΗ
ΕΤΑΙΡΕΙΑ
ΜΑΙΑΝΔΡΟΥ 15 – 11528
ΑΘΗΝΑ
ΤΗΛ.: 2107298586
FAX: 2107237705
E-mail: ene@ene.gr



HELLENIC SOCIETY OF
NEPHROLOGY
15 MEANDROU STR.
ATHENS, 11528 GREECE
TEL.: (+3021) 07298586
FAX: (+3021) 07237705
E-mail: ene@ene.gr

Όνομα Νοσοκομείου & Περιοχή	Στοιχεία Επικοινωνίας
Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών Ιπποκράτειο, Αθήνα	Τμήμα αιμοδοσίας και Κέντρο Αιμορροφιλικών Ασθενών Συντονίστρια Διευθύντρια: Δρ. Νομικού Υπεύθυνη: κ. Ευθυμία Παύλου Τηλ. Επικοινωνίας: 2132088194 e-mail: alma@hippocratio.gr
Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών Λαϊκό, Αθήνα	2ο Περιφερειακό Κέντρο Αιμοδοσίας, Υπεύθυνοι: Δρ. Θεοφάνης Αδρακτάς και Δρ. Γεωργία Κανελλοπούλου Τηλ. Επικοινωνίας: 2132061596 e-mail: haemostasis@laiko.gr
Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών Ο «Ευαγγελισμός», Αθήνα	Τμήματος Ανοσολογίας – Ισοσυμβατότητας του ΓΝΑ «Ο Ευαγγελισμός» Υπεύθυνη: Δρ. Αλεξάνδρα Τσιρογιάννη e-mail: anosologiko@evaggelismos-hosp.gr

Γενικό Νοσοκομείο «Ιπποκράτειο», Θεσσαλονίκη	Αιματολογικό Εργαστήριο, Β' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική Υπεύθυνη: Δρ. Γαβριηλάκη Τηλ. Επικοινωνίας: 6973841671 e-mail: elenicelli@yahoo.gr
Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης ΑΧΕΠΑ, Θεσσαλονίκη	Τμήμα Εργαστηριακής Αιματολογίας Υπεύθυνη: Παναγιώτα Τσιτάσιου Τηλ. Επικοινωνίας: 2313303543-860 e-mail: ahpa.aimatologiko@n3.syzefxis.gov.gr
Νοσοκομείο Παπαγεωργίου, Θεσσαλονίκη	Αιματολογικό Εργαστήριο Υπεύθυνη: Δρ. Άννα Κισυμή Τηλ. Επικοινωνίας Εργαστηρίου: 2313323284 Τηλ. Επικοινωνίας Ιατρών: 2313323699 <u>Εξετάσεις που πραγματοποιούνται:</u> - ADAMTS 13 ANTIGEN ELISA - ADAMTS 13 INHIBITOR ELISA
Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης «Γ. Παπανικολάου», Θεσσαλονίκη	Εργαστήριο Μοριακής Βιολογίας, Αιματολογικό Τμήμα Υπεύθυνη: κ. Παπαλεξανδρή Τηλ. Επικοινωνίας: 2313307538
Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Λάρισα	Αιματολογικό Εργαστήριο Υπεύθυνη: Δρ. Κώστη Τηλ. Εργαστηρίου: 2413502568-9 Γραμματεία: 2413502260 e-mail: aimodosia@uhl.gr



Hello Kidney

*Kidney disease does not just affect the kidneys
It affects the whole person*