

Nationellt råd för behandling av atypiskt hemolytiskt uremiskt syndrom (aHUS) På uppdrag av Svensk njurmedicinsk förening och Barnläkarförening

Riktlinjer för användning av eculizumab vid aHUS

Sammanfattning

Atypiskt hemolytiskt uremiskt syndrom (aHUS) är en livshotande, recidiverande och oftast ärftlig sjukdom med hög risk för terminal njursvikt redan vid insjuknandet. Dysfunktion i den alternativa komplementvägen leder till komplementaktivering med trombotisk mikroangiopati (TMA) och patologiska förändringar i njurarna. Studier har visat att behandling med eculizumab (Soliris) förhindrar recidiv och förbättrar njurfunktion och livskvalitet. Plasmainfusion eller plasmabyte är inte effektivt hos merparten av patienterna. Eculizumab-behandling rekommenderas därför till patienter med aHUS redan vid insjuknandet och vid transplantation för att förhindra försämring och återfall. För vissa "låg-risk" patienter kan utsättning bli aktuell under täta medicinska kontroller. Eculizumab är den enda behandling som möjliggör njurtransplantation hos de flesta patienterna med aHUS.

Rekommendation

- Eculizumab används på patienter med aHUS för initial behandling och vid njurtransplantation.
- Patienter insätts på behandling vid klinisk diagnos.
- I vissa fall kan man påbörja behandling med plasma/plasmabytesbehandling med beredskap att övergå till eculizumab vid utebliven förbättring eller vid försämring.
- En fördröjd insättning av eculizumab efter misslyckad plasmabehandling kan medföra risk för utveckling av terminal (icke reversibel) njursvikt.
- Eculizumab är den enda behandling som möjliggör transplantation hos ett flertal patienter med aHUS och används för att kunna transplantera patienten och för att bibehålla transplantatet.
- För patienter som har anti-faktor H antikroppar som enda bakomliggande orsak till aHUS ges behandling med plasma eller plasmabyte med tillägg av cyklofosamid, prednisolon och/eller rituximab.
- Då eculizumabbehandling övervägs till vuxna patienter är det särskilt viktigt att värdera och väga in komorbiditet som t.ex. diabetes mellitus, hjärtsvikt, infektionskänslighet, malignitet och biologiskt åldrande.

Beslut kring behandling bör förankras med det nationella aHUS-rådet. Telefonkontakt tas med representant/er i det nationella rådet under dagtid, även under helger v.b., v.g. se sidan 5

Riktlinjerna ovan gäller både för barn och vuxna.

Bakgrund

Hemolytiskt uremiskt syndrom (HUS) är en allvarlig och livshotande sjukdom som yttrar sig med hemolytisk anemi, trombocytopeni och akut njursvikt. Skadan på endotelceller kallas trombotisk mikroangiopati (1) och flera organ kan skadas utöver njurarna. Det finns många orsaker till trombotisk mikroangiopati (se tabell och referenser (2,3)) och differentialdiagnostiken kan initialt vara svår.

aHUS förknippas i de flesta fallen med dysfunktion av komplementsystemet sekundärt till mutationer eller autoantikroppar. Resultatet blir en ohämmad komplementaktivering som leder till inflammation och vävnadsskada.

Sjukdomen kan triggas av infektion, vaccination, graviditet eller efter förlossning och leda till njursvikt som kan bestå efter det initiala insjuknandet. Återfall i sjukdomen förekommer. En studie på barn med aHUS visade att ca 75% av fallen dog eller utvecklade bestående njursvikt vid återfallsepisoder (4). Studier på vuxna visade att 30-40% av patienterna utvecklade terminal njursvikt eller avled vid första episoden (5, 6) och 65% avled eller utvecklade njursvikt inom tre år. Utöver njursvikt kan patienter drabbas av neurologiska symtom, blodproppsbildning, hudskada (gangrän), besvär från tarmen och bukspottskörtel (2). Gravida patienter riskerar att förlora fostret (7).

Mutationer och risk-associerade haplotyper förekommer i flera olika komplementfaktorer och hämmare. De inkluderar faktor H, faktor I, membran cofaktor-protein (MCP/CD46), C3, faktor B, faktor H-relaterade proteiner, clusterin och trombomodulin (8). Vissa patienter har mutationer i flera faktorer. Mutationerna är oftast heterozygota, d.v.s. ärvs från den ena föräldern som dock inte nödvändigtvis har symtom på sjukdomen.

Diagnosen fastställs med analyser av komplementhalter, antikroppar mot faktor H och framför allt genom genanalyser (se tabell nedan). Patienten behöver dock inte ha mutationer eller nedsatta halter av komplementfaktorer för att fastställa diagnosen kliniskt. Sänkt halt av komplement C3 och förhöjd C3dg talar för komplementmedierad process, men normala halter utesluter inte aHUS med eller utan komplementmutation.

Utredning

Patienter med aHUS har icke-immun (ej antikroppsmedierad) hemolytisk anemi, trombocytopeni, och njursvikt. Njurbiopsi genomförs oftast inte men visar trombotisk mikroangiopati.

Vid insjuknandet bör man utesluta enterohemorragisk *Escherichia coli* (EHEC) infektion och trombotisk trombocytopen purpura (TTP). EHEC-infektion utesluts genom anamnes på prodromal gastroenterit och fecesodling/PCR. TTP utesluts genom analys av ADAMTS13 aktivitet. För diagnostik och utredning se tabell nedan och referens (3).

Hos patient med misstanke om aHUS bör prov tas *innan start av behandling* för analys av antikroppar mot faktor H och halt av komplementfaktorer C3, C3dg, faktor H, faktor I, faktor B (se tabell nedan). Prov tas för genetisk analys avseende komplementmutationer (analyseras i Sverige vid avdelning för pediatrik i Lund/Diana Karpman i samarbete med Center för molekylär diagnostik, se nedan). Det är inget krav att ha sänkt komplementhalt eller mutation i komplementsystemet för att ställa diagnosen aHUS.

Behandling

I det **akuta skedet** behöver patienten ofta intensivvård och/eller dialys. Blodtransfusion ges vid behov vid anemi (blodbrist), hos barn vid hemoglobin <60 g/l, hos vuxna kan transfusion behöva ges vid högre hemoglobin beroende på ko-morbiditet och anemisymtom i vila eller vid lätt ansträngning. Trombocyttransfusion bör undvikas, eftersom den kan försämra sjukdomen, men ges på vital indikation som vid pågående blödning och inför invasiva ingrepp. Förhöjt blodtryck behandlas.

Plasmabehandling och immunosuppressiva läkemedel (cyklofosamid, mykofenolat mofetil, rituximab) kan vara adekvat behandling för patienter med auto-antikroppar mot faktor H (9, 10). Trots plasmabehandling under en akut episod, vid recidiv och även förebyggande, utvecklar de flesta patienterna, som inte har auto-antikroppar, terminal njursvikt (6,11). Plasmabehandling kan i de allra flesta fall inte förhindra utveckling av njursvikt, neurologiska komplikationer och hypertoni.

Ecilizumab

Ecilizumab är en antikropp mot komplementfaktor 5. Den blockerar komplementaktivering i den terminala kaskaden och har visats vara effektiv mot aHUS. Effekten är dokumenterad i flera fallrapporter och i kontrollerade studier med 26 veckors observation och 3 års uppföljning (12,13). Behandlingen förhindrar hematologiska episoder och njursvikt. Njurfunktionen kan förbättras under behandlingen, och återfall efter en njurtransplantation kan förhindras (14). Effekt av behandlingen mäts genom analys av komplementfunktion (Klinisk immunologi i Lund). Ecilizumab kan ges under graviditet (7). Ecilizumab är klassat som kategori B:2 under graviditet (bristfälliga data, men ökad uppkomst av fosterskador har inte påvisats). Ecilizumab har givits till ett fåtal aHUS-patienter under graviditet utan negativa effekter för mor och barn (7). De flesta av graviditets-associerade aHUS fall inträffar post-partum och dessa kvinnor bör också behandlas med ecilizumab som inte visats ha några negativa effekter på ammande barn (15).

Observandum beträffande Ecilizumabterapi:

Behandlingen medför risk för infektion med kapslade bakterier som meningokocker. Patienten ska därför vaccineras mot meningokocker (Menveo mot serotyperna A, C, Y, W135 och Bexero mot serotyp B) två veckor innan start av behandling. Om behandlingen måste inledas akut bör patienterna få antibiotika-profylax (PcV eller ciprofloxacin) under de första två veckorna samtidigt som de vaccineras vid behandlingsstart. För pediatrika patienter rekommenderas fortsatt PcV behandling även efter vaccination så länge komplementfunktion är blockerad av preparatet, det vill säga så länge patienten behandlas med ecilizumab och vid avslutad behandling fram till dess att komplementfunktion har normaliserats. Individuellt ställningstagande till fortsatt PcV behandling hos vuxna (så länge komplementfunktion är blockerad).

Ställningstagande till start av behandling

Initialt är behandlingsalternativen ecilizumab eller plasmainfusion och plasmabyte (16). Plasmabehandling har emellertid inte visat sig vara effektiv i de flesta fall av aHUS. Om det finns möjlighet att få akut svar på antikroppar mot faktor H kan man initiera plasmabehandling i avvaktan på detta, annars bör ecilizumabbehandling startas så snart som möjligt.

Behandling med ecilizumab ges initialt med intravenös infusion en gång i veckan under fyra veckor och därefter varannan vecka (se FASS). Oftast upplever patienterna inga biverkningar. Under klinisk prövning på 37 patienter rapporterades hypertoni, diarré, huvudvärk och övre luftvägsinfektion som de vanligaste biverkningarna (12).

Patienter med påvisade faktor H antikroppar behandlas med plasmabyte, immunsuppression och/eller rituximab (10).

Kontakt tas med representant i det nationella rådet inför start av behandling, se telefonnummer och mail-adresser nedan. Företaget Alexion kontaktas för leverans av läkemedlet.

Rekommendationer och eculizumab vid njurtransplantation

För patienter som utvecklat terminal njursvikt till följd av aHUS och som bedöms vara i behov av en njurtransplantation ges följande rekommendationer

- Avråd från transplantation med njure från levande besläktad donator eftersom det finns viss risk att donatorn kan insjukna då sjukdomen har ärftlig karaktär och flera mutationer har hittats i en och samma släkt (17).
- Transplantation med levande besläktad givare kan komma i fråga om man med säkerhet har fastställt vilken mutation som leder till sjukdomen och därefter konstaterat att den potentielle givaren inte bär på den (14).
- Efter transplantation finns stor risk för återfall av aHUS trots regelbunden plasmabehandling (18, 19) därför rekommenderas eculizumabbehandling.

För njurtransplanterade patienter som utvecklat aHUS-recidiv efter transplantation rekommenderas eculizumab snarast efter recidiv eller i förebyggande syfte (14,20). För de novo aHUS efter njurtransplantation rekommenderas eculizumab för resistent fall som inte svarar på plasmabehandling eller andra behandlingar.

Uppföljning under behandling

Under de första 2 månaderna av behandlingen kontrolleras följande prover en gång i veckan under de första 2 veckorna och därefter varannan vecka: hemoglobin, LD, trombocyter, kreatinin, haptoglobin. Man följer även komplementfunktion för att demonstrera att den är blockerad (blodprov till Klinisk Immunologi i Lund, se adress nedan).

Patienter följs därutöver med bedömning av klinisk status, njurfunktion med kreatinin, eGFR och iohexolclearance (vid behov). Vid tecken på recidiv (fallande hemoglobin, trombocyter, stigande LD och kreatinin, fallande haptoglobin) bör dosen ev. justeras.

Ställningstagande till avbrytande av eculizumabbehandling

Att avbryta eculizumab-behandling innebär en risk för recidiv (21,22). Ställningstagande till att avbryta eculizumab görs hos "låg-risk"-patienter. Det är dock inte klart definierat vad låg risk betyder, men patienter med anti-faktor H antikroppar utan mutationer kan behandlas med plasma, immunsuppression eller rituximab. Patienter med endast MCP-mutationer uppnår remission i 90% av fallen även utan plasmabehandling (5). Det innebär att dessa patienter oftast inte kräver behandling för att uppnå remission. Det är oklart om patienter med faktor I mutation utan andra mutationer, eller patienter utan mutationer i komplementfaktorer överhuvudtaget kan avbryta behandling. Detta måste avgöras från fall till fall.

Kontakt tas med det nationella rådet inför utsättning av behandling, se telefonnummer och mail-adresser nedan.

Svåra komplikationer kan uppstå hos aHUS patienter som avbryter eculizumabbehandling. Dessa patienter ska därför följas med täta kontroller avseende symtom och tecken på trombotisk mikroangiopati såsom:

- 1) Fallande trombocyter till < 25% jämfört med halten under eculizumabbehandling.
- 2) Stegring av kreatinin > 25 % jämfört med värdet under eculizumabbehandling.

- 3) Stegring av laktat dehydrogenas (LD) värdet > 25% jämfört med värdet under eculizumabbehandling.
- 4) Haptoglobin-sänkning (obs gäller vuxna patienter)
- 5) Ändring i mentalstatus, kramper, angina, dyspné, trombos.

Om symtom eller tecken på trombotisk mikroangiopati återkommer bör man ta ställning till återinsättande av eculizumab, plasmabehandling eller plasmabyte, dialys, respiratorvård och antikoagulantia. I rapporterade beskrivningar av 20 patienter som avbrutit eculizumabbehandling utvecklade fyra återfall och eculizumab återinsattes (19).

Internationella riktlinjer

Internationella riktlinjer för behandling av barn med aHUS har publicerats år 2015 (19). Publikationer från Spanien och Frankrike beskriver riktlinjer för behandling i dessa länder (20,21). Dessa riktlinjer rekommenderar start av eculizumab så snart diagnosen har fastställts hos barn eller vuxna.

Adresser för utredning:

Komplementprov: remiss finns på http://vardgivare.skane.se/siteassets/1.-vardriktlinjer/laboratoriemedicin/remisser/imm_1611_formular.pdf. Prov skickas till Klinisk Immunologi, Skånes Universitetssjukhuset i Lund. Tel: Telefon 046-17 32 96. Ansvarig Dr Lillemor Skattum, lillemor.skattum@skane.se

Genetisk utredning: Diana Karpman, avdelning för pediatrik, BMC C14, Klinikgatan 28, 22184 Lund. Telefon 0706-654947, diana.karpman@med.lu.se

Kontaktuppgifter till det nationella rådet:

Diana Karpman, Barn och ungdomskliniken Skånes Universitetssjukhus Lund,
Telefon: 0706-654947, diana.karpman@med.lu.se

Zivile Békássy, Barn och ungdomskliniken Skånes Universitetssjukhus Lund,
Telefon: 076-8986478, zivile.bekassy@med.lu.se

Peter Bárány, Njurmedicinkliniken Huddinge, Karolinska Universitetssjukhuset,
Telefon: 073-6994730, Peter.barany@sll.se

Ola Samuelsson, Njurmedicin, Sahlgrenska Universitetssjukhuset,
Telefon: 070-3807480, ola.samuelsson@vgregion.se

Kerstin Westman, Njurmedicinska kliniken, Skånes Universitetssjukhus Lund-Malmö,
Telefon: 070-5248419, kerstin.westman@med.lu.se

Potentiella bindningar eller jävsförhållanden:

PB är prövare i Alexions observationsstudie. Övriga författare har inga bindningar att rapportera.

Referenser

1. Noris M, Remuzzi G. Atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med.* 2009;361(17):1676-87.
2. Fakhouri F, Zuber J, Fremeaux-Bacchi V, Loirat C. Haemolytic uraemic syndrome. *Lancet.* 2017.
3. Karpman D, Loos S, Tati R, Arvidsson I. Haemolytic uraemic syndrome. *J Intern Med.* 2017;281(2):123-48.
4. Taylor CM, Chua C, Howie AJ, Risdon RA. Clinico-pathological findings in diarrhoea-negative haemolytic uraemic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2004;19(4):419-25.
5. Caprioli J, Noris M, Brioschi S, et al. Genetics of HUS: the impact of MCP, CFH, and IF mutations on clinical presentation, response to treatment, and outcome. *Blood.* 2006;108(4):1267-79.
6. Noris M, Caprioli J, Bresin E, et al. Relative role of genetic complement abnormalities in sporadic and familial aHUS and their impact on clinical phenotype. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010;5(10):1844-59.
7. Thomas MR, Robinson S, Scully MA. How we manage thrombotic microangiopathies in pregnancy. *Br J Haematol.* 2016;173(6):821-30.
8. Noris M, Mescia F, Remuzzi G. STEC-HUS, atypical HUS and TTP are all diseases of complement activation. *Nat Rev Nephrol.* 2012;8(11):622-33.
9. Sana G, Dragon-Durey MA, Charbit M, et al. Long-term remission of atypical HUS with anti-factor H antibodies after cyclophosphamide pulses. *Pediatr Nephrol.* 2014;29(1):75-83.
10. Sinha A, Gulati A, Saini S, et al. Prompt plasma exchanges and immunosuppressive treatment improves the outcomes of anti-factor H autoantibody-associated hemolytic uremic syndrome in children. *Kidney Int.* 2013.
11. Loirat C, Garnier A, Sellier-Leclerc AL, Kwon T. Plasmatherapy in atypical hemolytic uremic syndrome. *Semin Thromb Hemost.* 2010;36(6):673-81.
12. Legendre CM, Licht C, Muus P, et al. Terminal complement inhibitor eculizumab in atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med.* 2013;368(23):2169-81.
13. Keating GM. Eculizumab: a review of its use in atypical haemolytic uraemic syndrome. *Drugs.* 2013;73(18):2053-66.
14. 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):3337-54.
15. Scully M. Thrombotic Thrombocytopenic Purpura and Atypical Hemolytic Uremic Syndrome Microangiopathy in Pregnancy. *Semin Thromb Hemost.* 2016;42(7):774-9.
16. 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):539-51.
17. Sartz L, Olin AI, Kristoffersson AC, et al. A novel C3 mutation causing increased formation of the C3 convertase in familial atypical hemolytic uremic syndrome. *J Immunol.* 2012;188(4):2030-7.
18. Bekassy ZD, Kristoffersson AC, Cronqvist M, et al. Eculizumab in an anephric patient with atypical haemolytic uraemic syndrome and advanced vascular lesions. *Nephrol Dial Transplant.* 2013;28(11):2899-907.
19. Loirat C, Fakhouri F, Ariceta G, et al. An international consensus approach to the management of atypical hemolytic uremic syndrome in children. *Pediatr Nephrol.* 2015.

20. Campistol JM, Arias M, Ariceta G, et al. An update for atypical haemolytic uraemic syndrome: diagnosis and treatment. A consensus document. *Nefrologia*. 2013;33(1):27-45.
21. Zuber J, Fakhouri F, Roumenina LT, Loirat C, Fremeaux-Bacchi V. Use of eculizumab for atypical haemolytic uraemic syndrome and C3 glomerulopathies. *Nat Rev Nephrol*. 2012;8(11):643-57.
22. Fakhouri F, Fila M, Provot F, et al. Pathogenic Variants in Complement Genes and Risk of Atypical Hemolytic Uremic Syndrome Relapse after Eculizumab Discontinuation. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017;12(1):50-9.
23. Al-Nouri ZL, Reese JA, Terrell DR, Vesely SK, George JN. Drug-induced thrombotic microangiopathy: a systematic review of published reports. *Blood*. 2015;125(4):616-8.

Utredning och diagnostik av patienter med misstänkt aHUS (baserat på (3))

Anamnes		
Hereditet		
Sjukdomstrigger	Gastroenterit Luftvägsinfektion Andra infektioner Vaccination Malignitet BMT/HSCT Graviditet/post-partum Läkemedel*	* cyklosporin, takrolimus, sirolimus, bevacizumab, VEGF hämmare, kinin, cisplatin, gemcitabin, mitomycin, bleomycin Clopidogrel, ticlopidin P-piller (se även (23))
Diagnostik vid trombotisk mikroangiopati		
Hemolys	Hb, retikulocyter, LD, haptoglobin, fragmenterade röda (schistocyter) Direkt antiglobulin test DAT/Coombs test	
Trombocytkonsumtion	Trombocythalt	
Koagulation	APTT, PK	
Organskada: Njurar	Kreatinin, urea, eGFR, ultraljud, ev biopsi	
Extra-renala manifestationer	Neurologiska symptom? Hjärtpåverkan? Leverpåverkan? Andra	
Differential diagnostik		
EHEC (enterohemorragisk <i>Escherichia coli</i>) infektion	Feces eller rektal odling Feces PCR för EHEC virulens gener <i>stx</i> , <i>eae</i> , <i>uidA</i> Urinodling för EHEC Hyponatremi, leverpåverkan	
Influensa	H1N1	
HIV	Serologi	
TTP (Trombotisk trombocytopen purpura)	ADAMTS13 aktivitet <5% Serum-antikroppar mot ADAMTS13 DNA analys för ADAMTS13 mutationer	ADAMTS13 aktivitet och antikroppar analyseras på Koagulationslab i Malmö Genetik vid Avdelning för pediatrik i Lund i samarbete med Center för molekylär diagnostik diana.karpman@med.lu.se
Komplementanalys	Antikroppar mot faktor H Koncentration av C3, C3dg, faktor H, faktor I, faktor B Komplementfunktion MCP-uttryck på blodceller	Klinisk immunologi, Lund lillemor.skattum@skane.se

Komplementgenetik	C3, faktor B, faktor I, faktor H, faktor-H relaterade proteiner 1-5, membran kofaktor protein (MCP/CD46), trombomodulin (THBD), clusterin (sekvensering) Faktor H, faktor-H relaterade (FHR) proteiner 1-5 (MLPA analys) I genpanelen ingår även analys av ADAMTS13, diacylglycerol kinas ϵ (DGKE), plasminogen	Avdelning för pediatrik i Lund i samarbete med Center för molekylär diagnostik diana.karpman@med.lu.se
Pneumokock HUS	Thomsen Friedenreich antigen (T antigen lektinanalys) på erythrocyter	Lektinanalys genomförs vid avdelningen för hematologi och transfusionsmedicin Lund jill.storry@med.lu.se
Monoklonal gammopati		
Kobalamin C defekt HUS	Plasma-homocystein, plasma och urin-metylmalonsyra Mutationer i <i>MMACHC</i> gen	
SLE	SLE serologi, C4, C1q	
Antikardiolipinsyndrom	APTT, antifosfolipidantikroppar	
Sklerodermi	anti-Scl 70, anti-RNA polymeras III antikroppar	
Malign hypertoni	Ögonbottnar, ekokardiografi	
HELLP syndrom (Hemolysis, Elevated Liver enzymes, Low Platelets)	Levertransaminaser	
Transplantation och CMV viremi	CMV PCR	

Ovanstående rekommendationer har diskuterats och godkänts av nationell grupp betr. behandling av atypiskt uremiskt syndrom, v.g. se nedan.

Umeå	Sonja Gracin nefrolog	sonja.gracin@gmail.com
Uppsala	Thomas Nilsson nefrolog	thomas.nilsson@medsci.uu.se ;
Stockholm	Annette Bruchfeld, nefrolog	Annette.bruchfeld@ki.se
	Peter Barany , nefrolog	Peter.Barany@ki.se
	Maria Herthelius barn-nefrolog	maria.herthelius@sll.se ;
Örebro	Nektarios Karefyllakis nefrolog	nektarios.karefyllakis@regionorebrolan.se
Göteborg	Ola Samuelsson , nefrolog	ola.samuelsson@vgregion.se
	Susanne Westphal Ladfors barn-nefrolog	susanne.westphal@vgregion.se
Linköping	Mårten Segelmark nefrolog	marten.segelmark@liu.se
Skåne	Anders Christensson nefrolog	anders.christensson@med.lu.se
	Zivile Bekassy barn-nefrolog	zivile.bekassy@med.lu.se
	Diana Karpman , expert, barn-nefrolog	diana.karpman@med.lu.se
	Kerstin Westman nefrolog	kerstin.westman@med.lu.se
SvTPfören.	Ehab Rafael, repr. Transplantationfören.	ehab.rafael@skane.se