

*Nationellt råd för behandling av atypiskt hemolytiskt uremiskt syndrom (aHUS)  
På uppdrag av NT-rådet i samarbete med Svensk njurmedicinsk förening och  
Barnläkarförening*

## **Användning av eculizumab vid aHUS på inrådan av nationellt råd**

- Eftersom behandling med eculizumab vid aHUS är förknippat med mycket hög kostnad kan endast patienter där behandlingen är att anse som oundgänglig komma i fråga.
- Det nationella rådet bedömer vilka patienter som oundgängligen ska behandlas med eculizumab. Diskussion bör föras med minst två av fem personer i det nationella rådet (expertgruppen) för ställningstagande (se kontaktlistan på sida 6 av dokumentet).
- Det nationella rådets bedömning utgår från de nationella riktlinjerna.
- Bekemv väljs i första hand om hereditär fruktosintolerans inte föreligger eller har uteslutits. Byte från annat preparat till Bekemv görs av behandlande läkare. Det nationella behandlingsrådet för aHUS bedömer, i samråd med behandlande läkare, vilka patienter som är olämpliga för byte från Ultomiris till Bekemv.
- Det nationella rådet tar också ställning till vilka patienter som, med aktuell kunskap, kan avsluta behandling

Beslut kring behandling 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.

## **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 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 där behandlingen är att anse som oundgänglig 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**

- **Tag alltid blodprover (enligt lista sidan 9-10) för analys av ADAMTS13, komplement, plasmaproteiner, antikroppar FÖRE start av plasmabytesbehandling / tillförsel av plasma!**
- 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. Svar på analysen (anti-faktor H antikroppar) är klar inom 2-4 dagar.
- 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. Dessa faktorer kan var för sig eller i kombination utgöra kontraindikation för användning av eculizumab.

***Dessa rekommendationer 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, 9). 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 genetiska avvikelser 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), vilka inte utgör indikation för eculizumabterapi. 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). Kontakta laboratoriet telefonledes för akutsvar, kontaktuppgifter v.g. se appendix. Prov tas för genetisk analys avseende komplementgener (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 anemisyntom 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 (10, 11). Trots plasmabehandling under en akut episod, vid recidiv och även förebyggande, utvecklar de flesta patienterna, som inte har auto-antikroppar, terminal njursvikt (6, 12). Plasmabehandling kan i de allra flesta fall inte förhindra utveckling av njursvikt, neurologiska komplikationer och hypertoni.

## **Eculizumab**

Eculizumab 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 (13, 14). Behandlingen förhindrar hematologiska episoder och njursvikt. Njurfunktionen kan förbättras under behandlingen, och återfall efter en njurtransplantation kan förhindras (15). Effekt av behandlingen mäts genom analys av komplementfunktion (Klinisk immunologi i Lund). Eculizumab marknadsförs under läkemedelsnamn Bekemv, Soliris, och Epysqli. Bekemv väljs i första hand, men det är viktigt att hereditär fruktosintolerans inte föreligger eller har uteslutits. Om hereditär fruktosintolerans föreligger, skall istället Soliris eller Epysqli användas. Eculizumab kan ges under graviditet (7). Eculizumab är klassat som kategori B:2 under graviditet (bristfälliga data, men ökad uppkomst av fosterskador har inte påvisats). Eculizumab 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 eculizumab som inte visats ha några negativa effekter på ammande barn (16).

## **Observandum beträffande Eculizumabterapi:**

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 eculizumab och vid avslutad behandling fram till dess att komplementfunktion har normaliserats. Individuellt ställningstagande till fortsatt PcV behandling hos vuxna (så länge komplementfunktion är blockerad).

### **Ravulizumab (Ultomiris)**

Ravulizumab är, liksom eculizumab, en hämmare av komplementfaktor 5 men med en längre duration av sin effekt och kan därför administreras var 8:e vecka. Patient med nydiagnostiserad aHUS bör ges eculizumab initialt, särskilt om diagnosen inte är fastställd. Ultomiris kan vara indicerad för patienter med kärlaccess problematik och val av behandling diskuteras med behandlingsrådet. Det är viktigt att informera patienter att ett eventuellt byte till ravulizumab kanske inte är bestående. Eftersom det finns biosimilära ersättningspreparat till eculizumab med lägre pris, är rekommendation att använda dessa medel istället, även om det innebär tätare infusioner. Om byte sker till ravulizumab så skall induktionsdos ges först (v.g. se Fass) och det rekommenderas kontroll av Hb, LPK, TPK LD och kreatinin en gång i veckan under de första 6 veckorna.

### **Ställningstagande till start av behandling**

Initialt är behandlingsalternativen eculizumab eller plasmainfusion och plasmabyte (17). Plasmabehandling har emellertid inte visat sig vara effektiv i många 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 eculizumabbehandling startas så snart som möjligt.

Behandling med eculizumab 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 (13).

Patienter med påvisade faktor H antikroppar behandlas med plasmabyte, immunsuppression och/eller rituximab (11). Det innebär att om de har hunnit få en dos Eculizumab kan denna behandling avslutas och övergå till ovannämnd kombinationsbehandling.

Om patienten visar sig ha en EHEC infektion (utan klinisk misstanke, som föregående tarmsymtom) efter svar på diagnostik ska patienten avsluta eculizumabbehandling.

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

Det nationella rådet ger inte rekommendation för start av behandling vid annan känd bakomliggande orsak till HUS (t.ex. EHEC infektion eller myelom).

### **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 (18).
- 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 (15).
- Efter transplantation finns stor risk för återfall av aHUS trots regelbunden plasmabehandling (19, 20) därför rekommenderas eculizumabbehandling.

För njurtransplanterade patienter som utvecklat aHUS-recidiv efter transplantation rekommenderas eculizumab snarast efter recidiv eller i förebyggande syfte (15, 21). 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 kvantitativ komplementfunktion för att demonstrera att den är totalt 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.

Det nationella rådet följer upp resultatet av samtliga dokumenterade aHUS patienter (behandlade och icke behandlade med eculizumab) och rapporterar statistik till NT-rådet.

### **Ställningstagande till avbrytande av eculizumabbehandling**

Att avbryta eculizumab-behandling innebär en risk för recidiv (22-25). 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. Dessutom bör behandling sättas ut hos aHUS patient med njursvikt som inte svarat på behandling under 3-6 månader och där njurbiopsi inte visar tecken till återhämtning av njurvävnad. Särskild försiktighet bör iakttas vid utsättning av eculizumab hos njurtransplanterade patienter.

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. Blodprov tas för att detektera att komplementfunktion har återhämtat sig (blodprov skickas till Klinisk Immunologi i Lund, se adress nedan). Dessa patienter ska följas med täta kontroller (initialt 1 gång/vecka under en månad, därefter kan det glesas ut). Uppföljning inkluderar symtom och tecken på trombotisk mikroangiopati såsom:

- 1) Fallande trombocyter till < 25% jämfört med halten under eculizumabbehandling.
- 2) Stegning av kreatinin > 25 % jämfört med värdet under eculizumabbehandling.
- 3) Stegning 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 (20).

### **Internationella riktlinjer**

Internationella riktlinjer för behandling av barn med aHUS har publicerats år 2015 (20). Publikationer från Spanien och Frankrike beskriver riktlinjer för behandling i dessa länder (21, 22). Dessa riktlinjer rekommenderar start av eculizumab så snart diagnosen har fastställts hos barn eller vuxna.

### **Adresser för utredning:**

Komplementprov: remiss finns på laboratoriemedicin vårdgivare skåne, klinisk immunologi Bäst är att gå in på; <https://www.vardgivare.skane.se> , gå in under Laboratoriemedicin, Dokument och länkar; remisser och blanketter; och leta i listan efter komplement specialistremiss

Prov skickas till Klinisk Immunologi, Skånes Universitetssjukhuset i Lund. Tel: Telefon 046-17 32 96. Ansvarig Dr Lillemor Skattum, [lillemor.skattum@skane.se](mailto:lillemor.skattum@skane.se)

Genetisk utredning: Diana Karpman, avdelning för pediatrik, BMC C14, Klinikgatan 28, 22242 Lund. Telefon 0706-654947, [diana.karpman@med.lu.se](mailto: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](mailto:diana.karpman@med.lu.se)

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

Peter Bárány, Barnnefrologisektionen, Karolinska Universitetssjukhuset, Telefon: 073-6994730, [peter.barany@regionstockholm.se](mailto:peter.barany@regionstockholm.se)

Aso Saeed, Njurmedicin, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Telefon: 070-7302971, [aso.saeed@vgregion.se](mailto:aso.saeed@vgregion.se)

Kerstin Westman, Njurmedicinska kliniken, Skånes Universitetssjukhus Lund-Malmö, Telefon: 070-5248419, 0768- 871064 (arbetsmobil), SUS 040-331000 eller 046-171000 [kerstin.westman@med.lu.se](mailto:kerstin.westman@med.lu.se)

**Potentiella bindningar eller jävsförhållanden:**

Författarna har inga bindningar att rapportera.

## Referenser

1. Noris M, and Remuzzi G. Atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med*. 2009;361(17):1676-87.
2. Fakhouri F, Zuber J, Fremeaux-Bacchi V, and Loirat C. Haemolytic uraemic syndrome. *Lancet*. 2017.
3. Karpman D, Loos S, Tati R, and Arvidsson I. Haemolytic uraemic syndrome. *J Intern Med*. 2017;281(2):123-48.
4. Taylor CM, Chua C, Howie AJ, and 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, Pianetti G, Castelletti F, Bettinaglio P, 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, Mossali C, Pianetti G, Gamba S, 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, and Scully MA. How we manage thrombotic microangiopathies in pregnancy. *Br J Haematol*. 2016;173(6):821-30.
8. Noris M, Mescia F, and Remuzzi G. STEC-HUS, atypical HUS and TTP are all diseases of complement activation. *Nat Rev Nephrol*. 2012;8(11):622-33.
9. Rydberg V, Aradottir SS, Kristoffersson AC, Svitacheva N, and Karpman D. Genetic investigation of Nordic patients with complement-mediated kidney diseases. *Front Immunol*. 2023;14:1254759.
10. Sana G, Dragon-Durey MA, Charbit M, Bouchireb K, Rousset-Rouviere C, Berard E, et al. Long-term remission of atypical HUS with anti-factor H antibodies after cyclophosphamide pulses. *Pediatr Nephrol*. 2014;29(1):75-83.
11. Sinha A, Gulati A, Saini S, Blanc C, Gupta A, Gurjar BS, 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.
12. Loirat C, Garnier A, Sellier-Leclerc AL, and Kwon T. Plasmatherapy in atypical hemolytic uremic syndrome. *Semin Thromb Hemost*. 2010;36(6):673-81.
13. Legendre CM, Licht C, Muus P, Greenbaum LA, Babu S, Bedrosian C, et al. Terminal complement inhibitor eculizumab in atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med*. 2013;368(23):2169-81.
14. Keating GM. Eculizumab: a review of its use in atypical haemolytic uraemic syndrome. *Drugs*. 2013;73(18):2053-66.
15. Zuber J, Le Quintrec M, Krid S, Bertoye C, Gueutin V, Lahoche A, et al. Eculizumab for atypical hemolytic uremic syndrome recurrence in renal transplantation. *Am J Transplant*. 2012;12(12):3337-54.
16. Scully M. Thrombotic Thrombocytopenic Purpura and Atypical Hemolytic Uremic Syndrome Microangiopathy in Pregnancy. *Semin Thromb Hemost*. 2016;42(7):774-9.
17. Goodship TH, Cook HT, Fakhouri F, Fervenza FC, Fremeaux-Bacchi V, Kavanagh D, 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.
18. Sartz L, Olin AI, Kristoffersson AC, Stahl AL, Johansson ME, Westman K, 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.
19. Bekassy ZD, Kristoffersson AC, Cronqvist M, Roumenina LT, Rybkine T, Vergoz L, et al. Eculizumab in an anephric patient with atypical haemolytic uraemic syndrome and



- advanced vascular lesions. *Nephrol Dial Transplant*. 2013;28(11):2899-907.
20. Loirat C, Fakhouri F, Ariceta G, Besbas N, Bitzan M, Bjerre A, et al. An international consensus approach to the management of atypical hemolytic uremic syndrome in children. *Pediatr Nephrol*. 2015.
  21. Campistol JM, Arias M, Ariceta G, Blasco M, Espinosa M, Grinyo JM, et al. An update for atypical haemolytic uraemic syndrome: diagnosis and treatment. A consensus document. *Nefrologia*. 2013;33(1):27-45.
  22. Zuber J, Fakhouri F, Roumenina LT, Loirat C, and Fremeaux-Bacchi V. Use of eculizumab for atypical haemolytic uraemic syndrome and C3 glomerulopathies. *Nat Rev Nephrol*. 2012;8(11):643-57.
  23. Fakhouri F, Fila M, Provot F, Delmas Y, Barbet C, Chatelet V, 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.
  24. Fakhouri F, Fila M, Hummel A, Ribes D, Sellier-Leclerc AL, Ville S, et al. Eculizumab discontinuation in children and adults with atypical hemolytic-uremic syndrome: a prospective multicenter study. *Blood*. 2021;137(18):2438-49.
  25. Bouwmeester RN, Duineveld C, Wijnsma KL, Bemelman FJ, van der Heijden JW, van Wijk JAE, 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*. 2023;8(1):91-102.
  26. Al-Nouri ZL, Reese JA, Terrell DR, Vesely SK, and 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))**

<b>Anamnes</b>		
<b>Hereditet</b>		
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 (26))
<b>Diagnostik vid trombotisk mikroangiopati</b>		
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	
<b>Differential diagnostik</b>		
EHEC (enterohemorragisk <i>Escherichia coli</i> ) infektion	Feces eller rektal odling Feces PCR för EHEC virulens gener <i>stx, eae, 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 <a href="mailto:diana.karpman@med.lu.se">diana.karpman@med.lu.se</a>
Komplementanalys	Antikroppar mot faktor H Koncentration av C3, C3dg, faktor H, faktor I, faktor B Komplementfunktion MCP-uttryck på blodceller	Klinisk immunologi, Lund <a href="mailto:lillemor.skattum@skane.se">lillemor.skattum@skane.se</a> Alternativt Klin Immunologi Karolinska Huddinge/ Akademiska sjukhuset Uppsala

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 $\epsilon$ (DGKE), plasminogen	Avdelning för pediatrik i Lund i samarbete med Center för molekylär diagnostik <a href="mailto:diana.karpman@med.lu.se">diana.karpman@med.lu.se</a>
Pneumokock HUS	Thomsen Friedenreich antigen (T antigen lektinanalys) på erythrocyter	Lektinanalys genomförs vid avdelningen för hematologi och transfusionsmedicin Lund <a href="mailto:jill.storry@med.lu.se">jill.storry@med.lu.se</a>
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 hemolytiskt uremiskt syndrom, v.g. se nedan.**

<b>Umeå</b>	Anders Persson, nefrolog Sundsvall	<a href="mailto:anders.persson1@rvn.se">anders.persson1@rvn.se</a>
<b>Uppsala</b>	Torbjörn Linde, nefrolog	<a href="mailto:Torbjorn.linde@akademiska.se">Torbjorn.linde@akademiska.se</a>
<b>Stockholm</b>	<b>Peter Barany</b> , nefrolog Maria Herthelius barnnefrolog	Peter.barany@regionstockholm.se maria.herthelius@regionstockholm.se
<b>Örebro</b>	Piotr Jakuszewski, nefrolog	<a href="mailto:piotr.jakuszewski@regionorebrolan.se">piotr.jakuszewski@regionorebrolan.se</a>
<b>Göteborg</b>	<b>Aso Saeed</b> , nefrolog Susanne Westphal Ladfors barnnefrolog	<a href="mailto:aso.saeed@vgregion.se">aso.saeed@vgregion.se</a> <a href="mailto:susanne.westphal@vgregion.se">susanne.westphal@vgregion.se</a>
<b>Linköping</b>	Annette Bruchfeld, nefrolog	<a href="mailto:Annette.bruchfeld@ki.se">Annette.bruchfeld@ki.se</a> , <a href="mailto:annette.bruchfeld@liu.se">annette.bruchfeld@liu.se</a>
<b>Skåne</b>	Anders Christensson nefrolog <b>Zivile Bekassy</b> barnnefrolog <b>Diana Karpman</b> , barnnefrolog Mårten Segelmark <b>Kerstin Westman</b> nefrolog	<a href="mailto:anders.christensson@med.lu.se">anders.christensson@med.lu.se</a> <a href="mailto:zivile.bekassy@med.lu.se">zivile.bekassy@med.lu.se</a> <a href="mailto:diana.karpman@med.lu.se">diana.karpman@med.lu.se</a> <a href="mailto:Marten.segelmark@med.lu.se">Marten.segelmark@med.lu.se</a> <a href="mailto:kerstin.westman@med.lu.se">kerstin.westman@med.lu.se</a>
<b>SvTPförening</b>	Carin Wallquist, repr. Transplantationförening	<a href="mailto:carin.wallquist@skane.se">carin.wallquist@skane.se</a>