



Τι νεότερο πρέπει να γνωρίζει ο νεφρολόγος για τη διάγνωση και τη διαχείριση του aHUS

Στέλλα Σταμπουλή

Καθηγήτρια Παιδιατρικής-Παιδιατρικής Νεφρολογίας ΑΠΘ

Α' Παιδιατρική Κλινική, ΓΝΘ Ιπποκράτειο

Councilor of the European Society Pediatric Nephrology (ESPN)

Councillor of the International Paediatric Nephrology association (IPNA)

Chair of the European Society Hypertension (ESH) WG on hypertension in children and adolescent

Conflict of Interest statement

- Honoraria or speaker fees from Chiesi Pharmaceutici, Avanzanite Bioscience, AstraZeneca, Advicenne, Genesis Pharma

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.”

Περίγραμμα

- Διαγνωστική προσέγγιση για τη διάγνωση του aHUS σε ασθενείς με TMA
- Θεραπεία με αναστολείς του συμπληρώματος στο aHUS
- Εξατομίκευση των θεραπευτικών προσεγγίσεων στο aHUS

Ασθενής #1

Έφηβος 15 ετών με:

- Πολλαπλά επεισόδια **εμέτου** από 36ώρου
- **Εμπύρετο** έως 39,6 °C
- Μία **διαρροϊκή** κένωση χωρίς προσμίξεις
- **Ολιγουρία** από 24ώρου



Ασθενής #2



Αγόρι 6 ετών με:

- **Εμπύρετο** από 24ώρου
- **Φαρυγγαλγία** με Strep-test (+)
- Κοιλιακό άλγος
- **Επηρεασμένη νεφρική λειτουργία** (Ur 65 mg/dl, Cr 1,1 mg/dl)

Ασθενής #3

Έφηβη 12 ετών με:

- Πολλαπλά επεισόδια **εμέτου** από 48ώρου
- **Μακροσκοπική αιματουρία**
- Επηρεασμένη νεφρική λειτουργία



Αρχικός εργαστηριακός έλεγχος...



Ασθενής #1

- Αιμόλυση (LDH 3150 U/L, Hb 11,8 g/dl)
- Σχιστοκύτταρα (1,8%)
- Αμ Coombs (-)
- Θρομβοπενία (PLT 21 K/μL)
- Οξεία Νεφρική Βλάβη (Ur 217 mg/dl, Cr 7,5 mg/dl)



Ασθενής #2

- Αιμόλυση (LDH 6087 U/L, Hb 9,3 g/dl)
- Αμ Coombs (-)
- Σχιστοκύτταρα (2%)
- Θρομβοπενία (PLT 75 K/μL)
- Οξεία Νεφρική Βλάβη (Ur 240 mg/dl, Cr 3,8 mg/dl)



Ασθενής #3

- Αιμόλυση (LDH 3685 U/L, απτοσφαιρίνη 0,07 g/L, Hb 8 g/dl)
- Αμ Coombs (-)
- Σχιστοκύτταρα (3%)
- Θρομβοπενία (PLT 14 K/μL)
- Οξεία Νεφρική Βλάβη (Ur 248 mg/dl, Cr 3,1 mg/dl)

Έναρξη εξωνεφρικής κάθαρσης

Αναζητώντας τις ομοιότητες...

1. Οξεία Νεφρική Βλάβη
 2. Μικροαγγειοπαθητική Αιμολυτική Αναιμία 
 3. Θρομβοπενία
- Θρομβωτική
Μικροαγγειοπάθεια

Αιμολυτικό Ουραιμικό Σύνδρομο
(Hemolytic Uremic Syndrome – HUS)

Για τη διάγνωση του aHUS

Making the diagnosis of a TMA:

- A. Recognise a haemolytic anaemia
- B. Recognise a microangiopathy
(e.g., MAHA)
- C. TMA: MAHA + organ dysfunction

Διαχωρίζοντας τις κύριες μορφές θρομβωτικής μικροαγγειοπάθειας (TMA)

Making the diagnosis of a TMA:

- A. Recognise a haemolytic anaemia
- B. Recognise a microangiopathy (e.g., MAHA)
- C. TMA: MAHA + organ dysfunction

Investigations:

CBC, reticulocytes, LDH, haptoglobin, DAT
Peripheral blood smear
Creatinine, troponin, C3 and C4
Clotting screen: INR, aPTT, fibrinogen, D-dimers
Virology: HBV, HCV, HIV
STEC serology/stool PCR
ANA/dsDNA ENA, RF, aPL
Pregnancy test
U/E

Thrombocytopenia: Understand in the context of TTP vs. HUS

Initial response:

Initiate PE until ADAMTS13 results return, unless the diagnosis seems clear (see PLASMIC and French scoring)

iTTP

(ADAMTS13 <10%):
PE, steroids
rituximab

DIC

Coagulopathy
Treat cause
-sepsis
-cancer
Supportive Rx
Do not PE
?LMWH

Cancer

Often adenoca
or metastases
Do not PE
Treat cancer

Drugs

Stop drug
Do not PE
Ravulizumab/Eculizumab?

Post transplant TMA

Do not PE
Alter immunosuppression
Treat infection & GvHD
Control BP
Ravulizumab/Eculizumab?

Secondary HUS

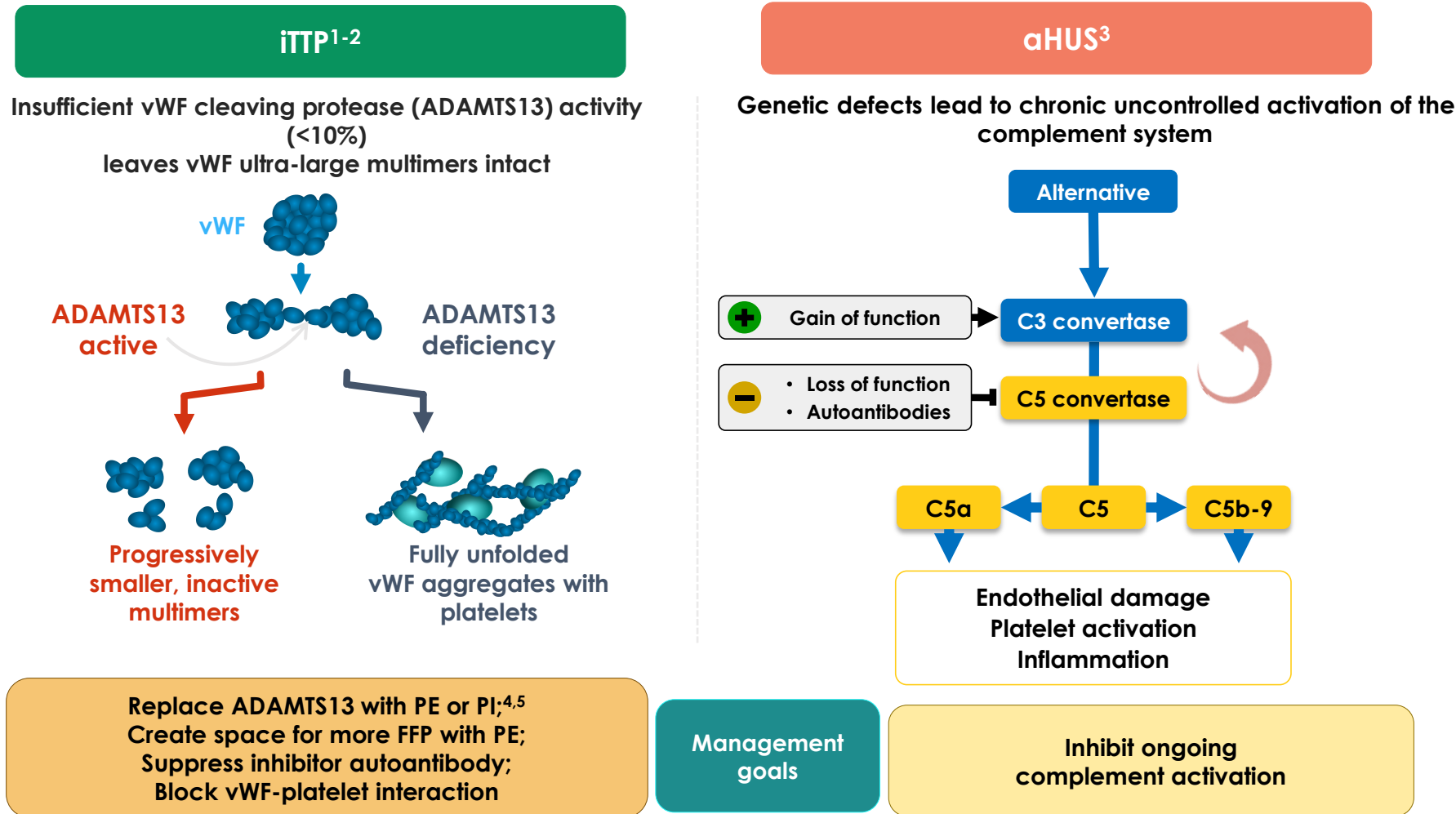
STEC-HUS

Supportive management,
r/o aHUS
CM-HUS (i.e., aHUS)
Ravulizumab/Eculizumab

Other causes

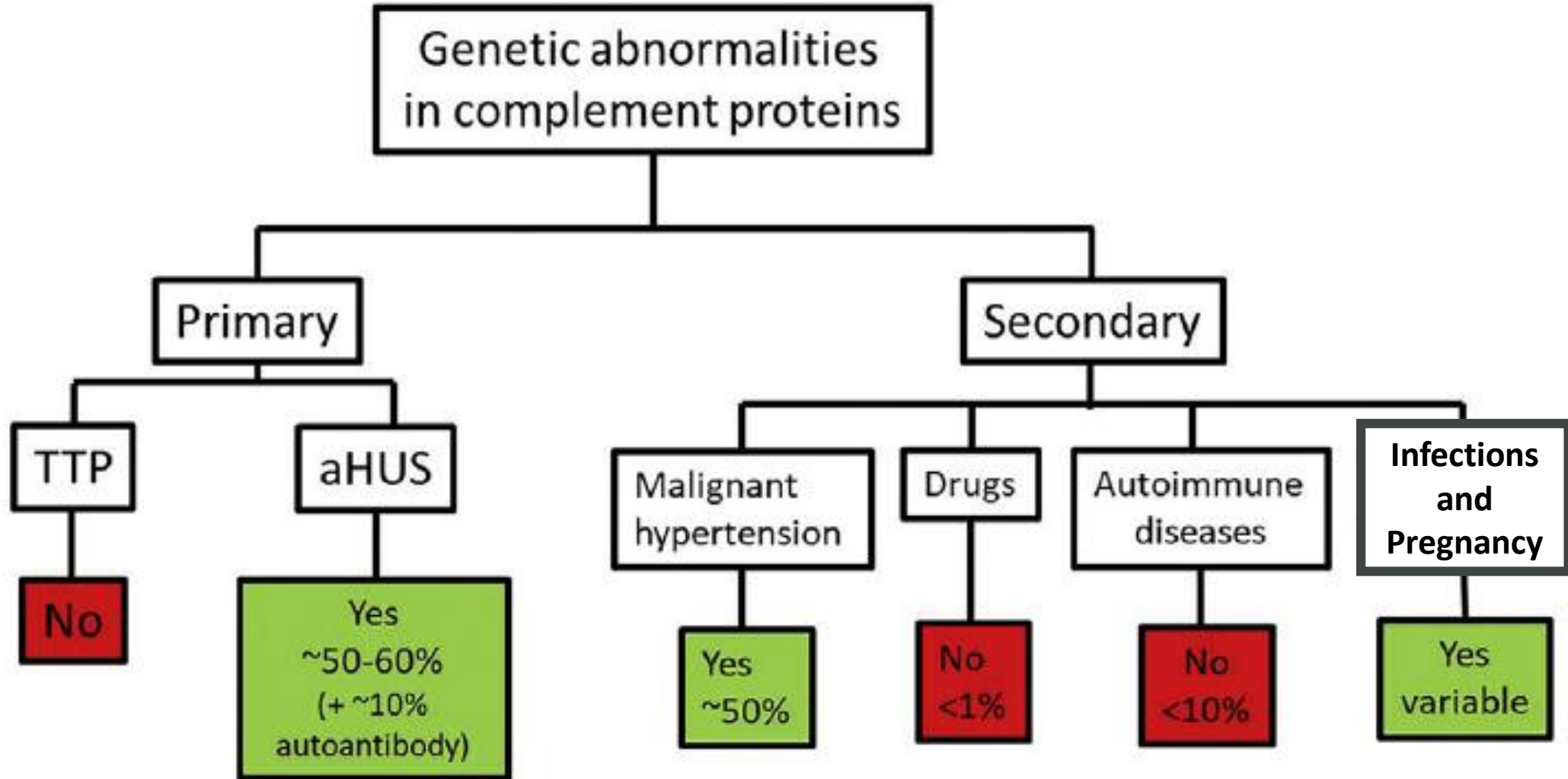
Infections
Vitamin B12 deficiency
Malignant hypertension
Autoimmune disorders
Treat cause

Το aHUS και η iTTP διαφέρουν στην παθοφυσιολογία και απαιτούν διαφορετική διαχείριση




ADAMTS13, a disintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type 1 motif, member 13; aHUS, atypical haemolytic uraemic syndrome; C3, complement component 3; C5, complement component 5; FFP, fresh frozen plasma; iTTP, immune thrombotic thrombocytopenic purpura; PE, plasma exchange; PI, plasma infusion; vWF, von Willebrand factor
 1. Tsai HM. *Int J Hematol.* 2010;91(1):1–19. 2. Sadler JE. *Blood.* 2008;112(1):11–18. 3. Noris M & Remuzzi G. *Kidney Int Rep.* 2022;8(1):4–7. 4. Scully M, et al. *N Engl J Med.* 2019;380:335–346. 5. Laurence J. *Clin Adv Hematol Oncol.* 2012;10(10)(suppl 17):1–12. Figure adapted from¹⁻⁵.

Πιθανότητα ύπαρξης μεταλλάξεων που επηρεάζουν το συμπλήρωμα ανάλογα με την αιτία της ΤΜΑ



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

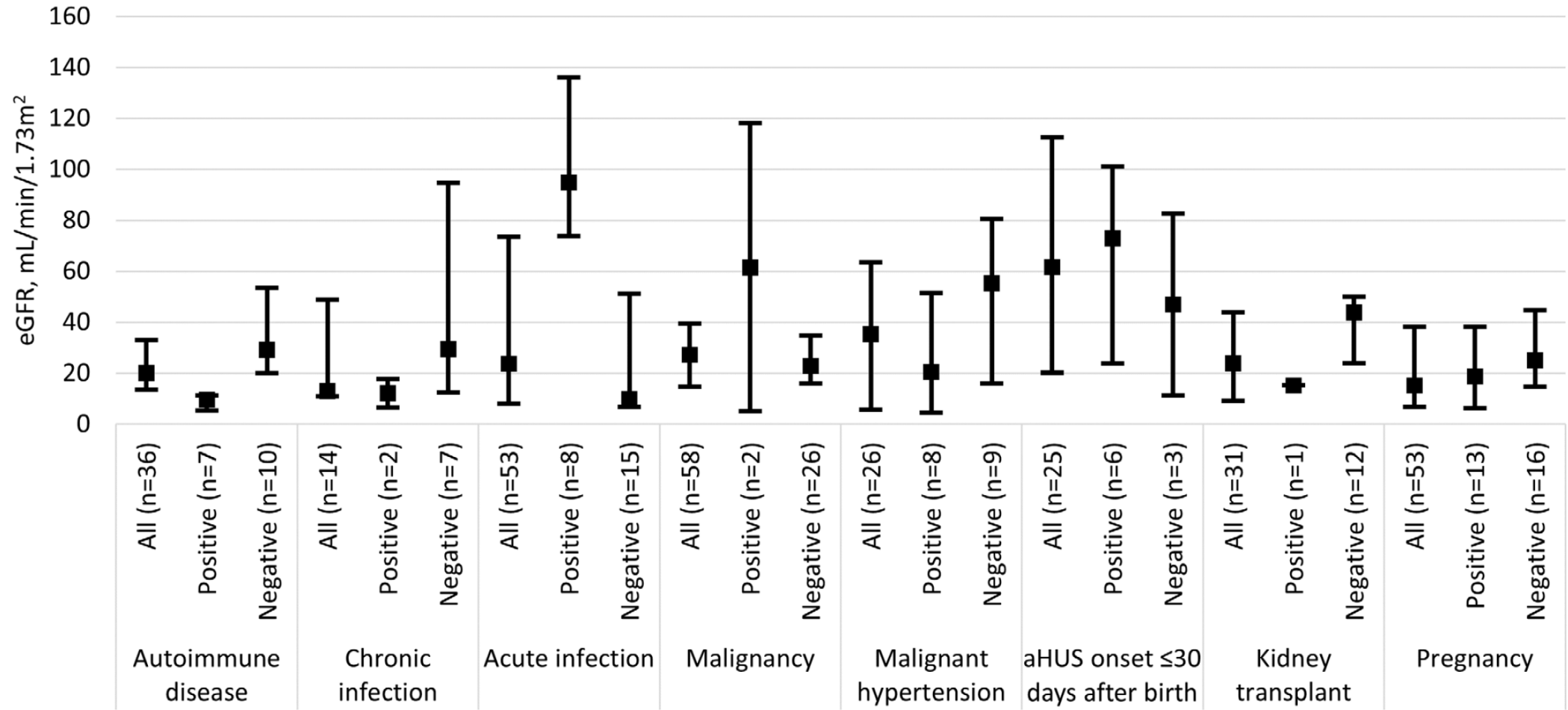
Christoph Licht¹  | Imad Al-Dakkak² | Katerina Anokhina² | Nicole Isbel³ |
Véronique Frémeaux-Bacchi⁴ | Rodney D. Gilbert⁵ | Larry A. Greenbaum⁶ |
Gema Ariceta⁷ | Gianluigi Ardissino⁸ | Franz Schaefer⁹ | Eric Rondeau¹⁰

- Inclusion criteria were met by 349/1947 (17.9%) patients enrolled in the registry

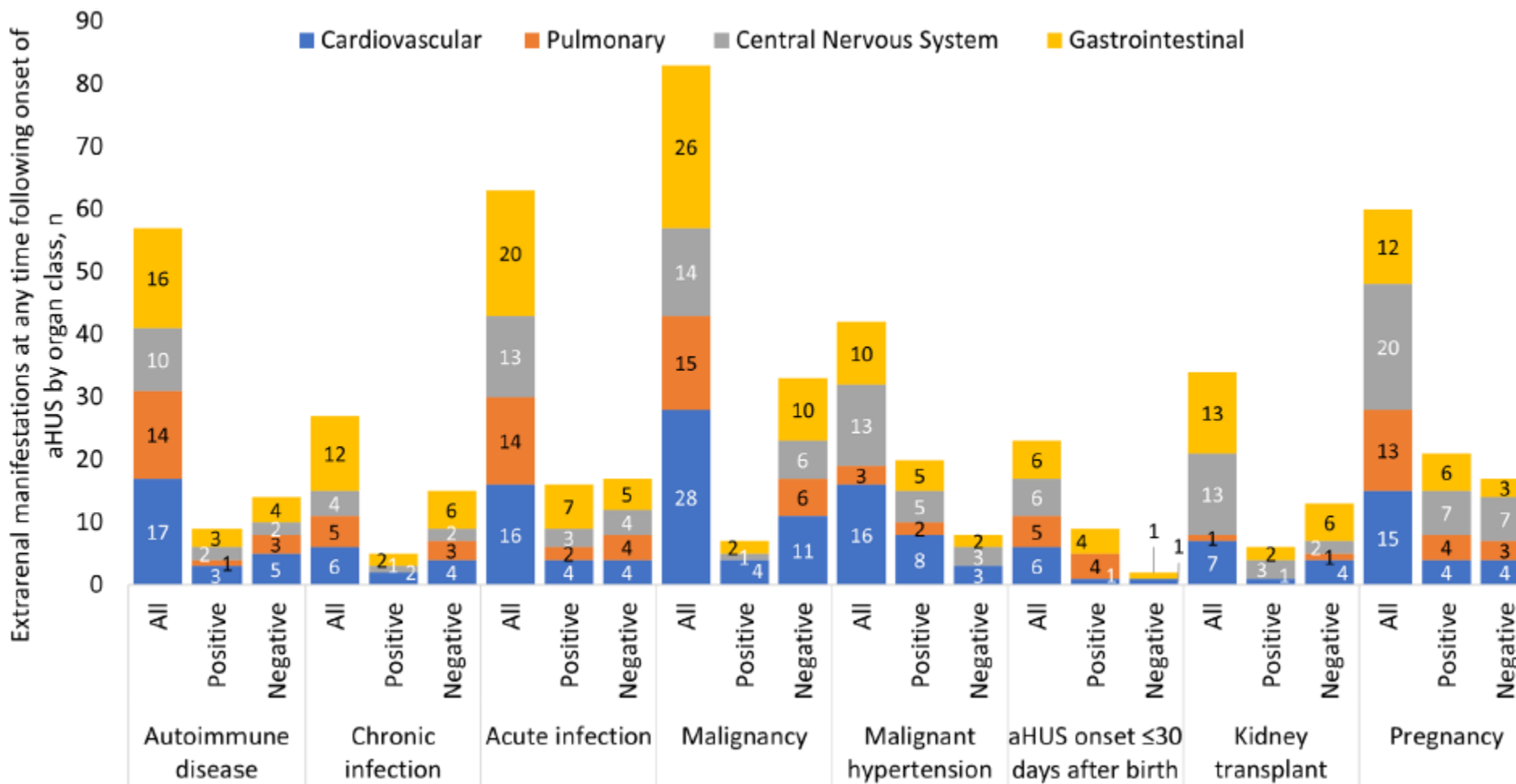
Κλινικές καταστάσεις που μπορεί να συνδράμουν στην εκδήλωση του aHUS

Associated trigger n(%)	All	Age at aHUS onset		Pathogenic complement genetic status ^a	
	N=307	Paediatric N=78	Adult 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 ^c	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)

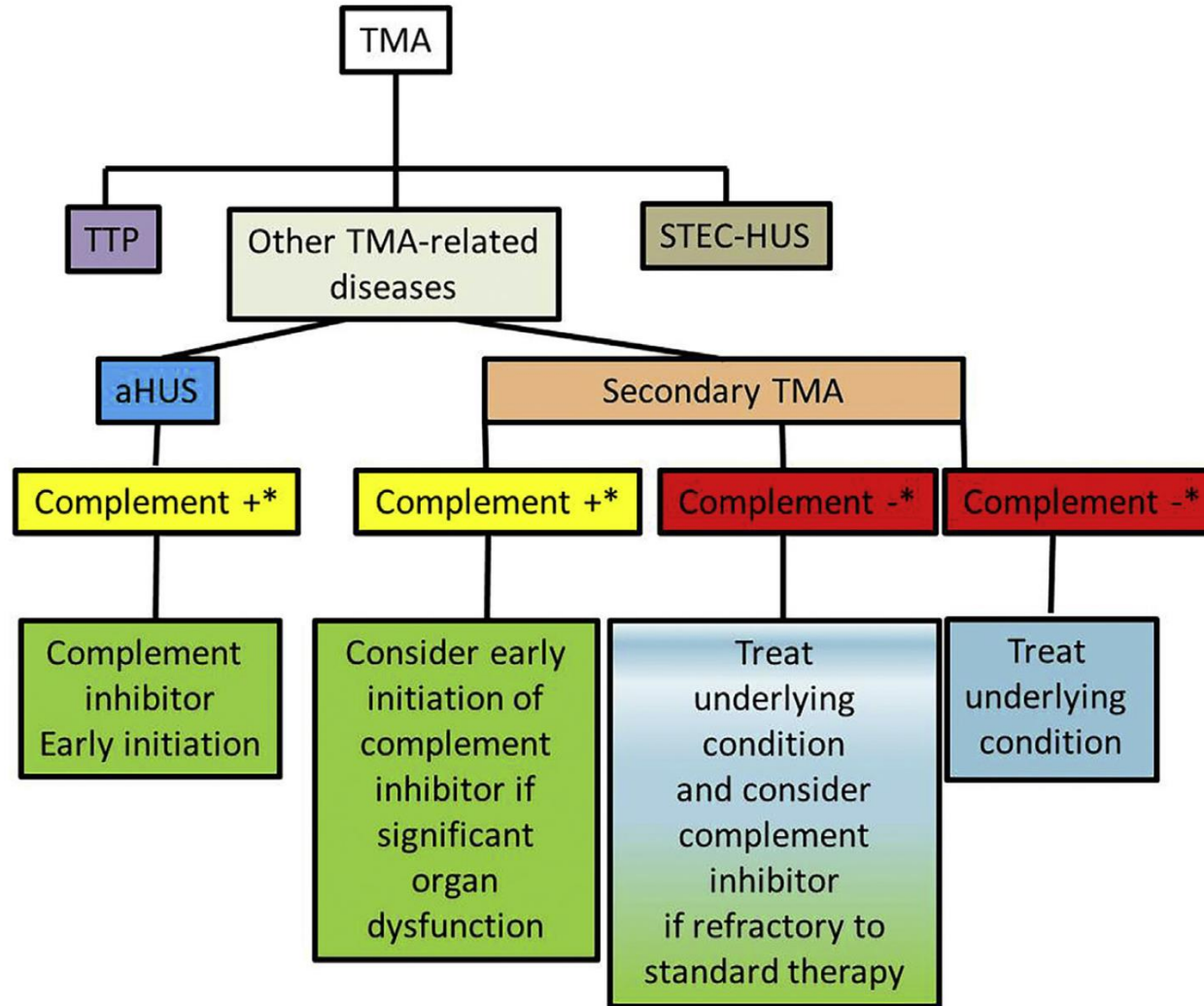
eGFR κατά την εκδήλωση aHUS μετά από «trigger»



Εξωνεφρικές εκδηλώσεις σε ασθενείς με aHUS μετά από «trigger»



Διαχείριση της TMA ανάλογα με τις ενδείξεις ενεργοποίησης του συμπληρώματος



C5 blockade in aHUS: the earlier the better...

J Nephrol (2017) 30:127–134
DOI 10.1007/s40620-016-0288-3

ORIGINAL ARTICLE

Improved renal recovery in patients with atypical hemolytic uremic syndrome following rapid initiation of eculizumab treatment

Johan Vande Walle¹ · Yahsou Delmas² · Gianluigi Ardissino³ · Jimmy Wang⁴ · John F. Kincaid⁴ · Herman Haller⁵

Η μέση μεταβολή του eGFR ένα έτος μετά την έναρξη της θεραπείας συγκριτικά με την αρχική τιμή (προ της χορήγησης eculizumab) ήταν σημαντικά υψηλότερη στους ασθενείς που έλαβαν eculizumab εντός ≤ 7 ημερών από την έναρξη της νόσου έναντι όσων έλαβαν τη θεραπεία μετά από 7 ημέρες

(57 vs 23 ml/min/1.73 m², $p = 0.0098$).

Pharmacoeconomics (2020) 38:307–313
<https://doi.org/10.1007/s40273-019-00862-w>

ORIGINAL RESEARCH ARTICLE



Economic Impact of Early-in-Hospital Diagnosis and Initiation of Eculizumab in Atypical Haemolytic Uraemic Syndrome

Michael Ryan¹ · Bonnie M. K. Donato² · William Irish³ · Christoph Gasteyer⁴ · Gilbert L'Italien² · Jeffrey Laurence⁵

Η (πρώιμη) έναρξη του eculizumab εντός 7 ημερών από την εισαγωγή στο νοσοκομείο σχετίζεται με χαμηλότερα ποσοστά εξωνεφρικής κάθαρσης, μικρότερο χρόνο νοσηλείας σε ΜΕΘ και χαμηλότερο κόστος νοσηλείας συγκριτικά με την όψιμη έναρξη (\$US103,557 in late initiators vs \$US85,776 in early initiators; $p = 0.0024$).

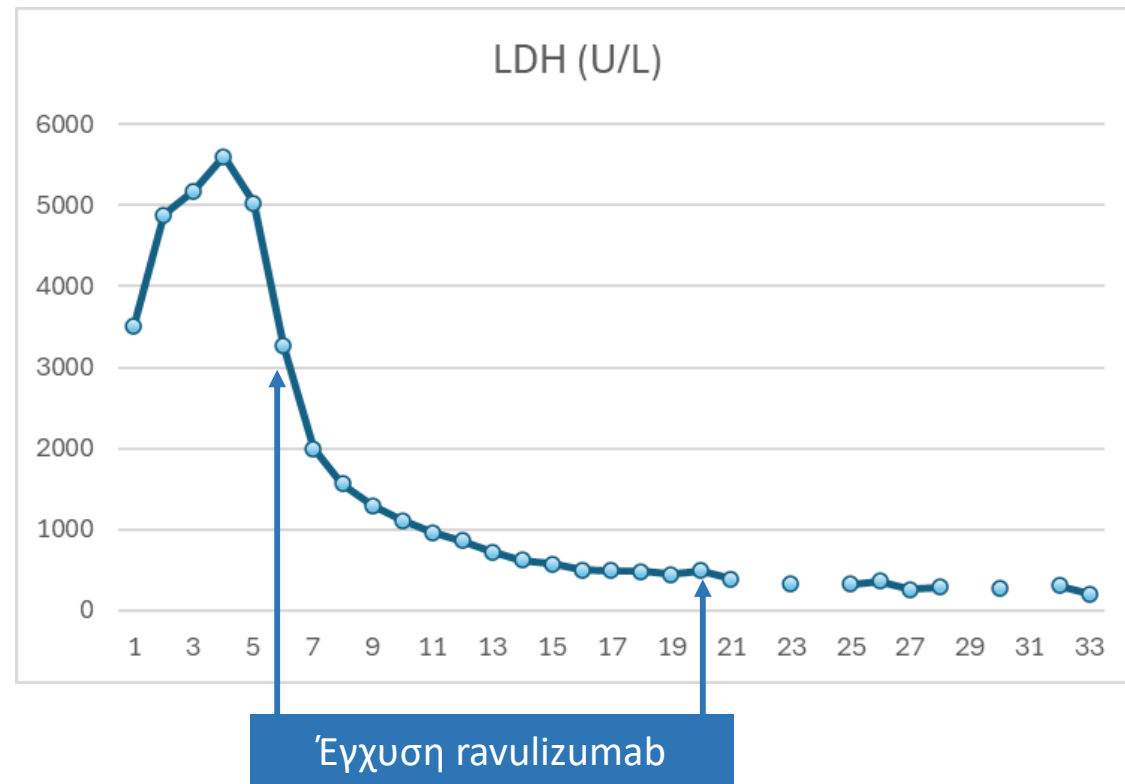
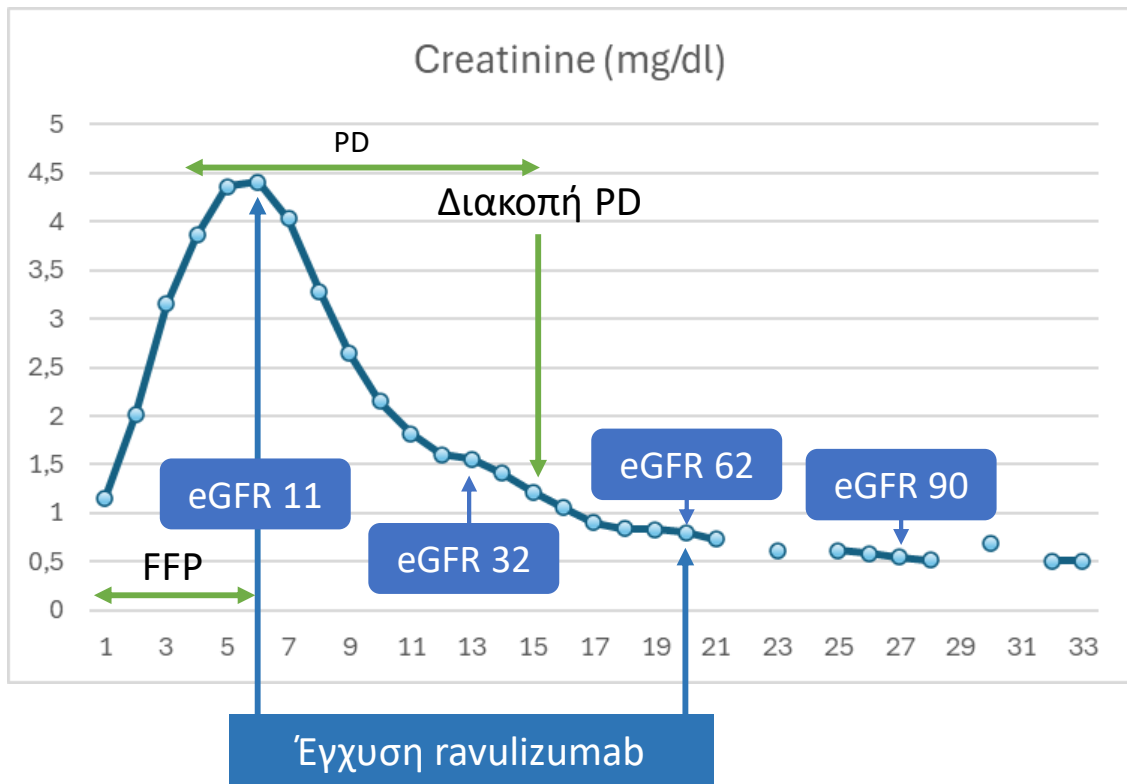
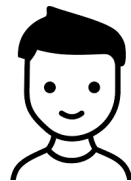


Διερευνώντας την παθογένεια της ΤΜΑ στους ασθενείς μας: aHUS?

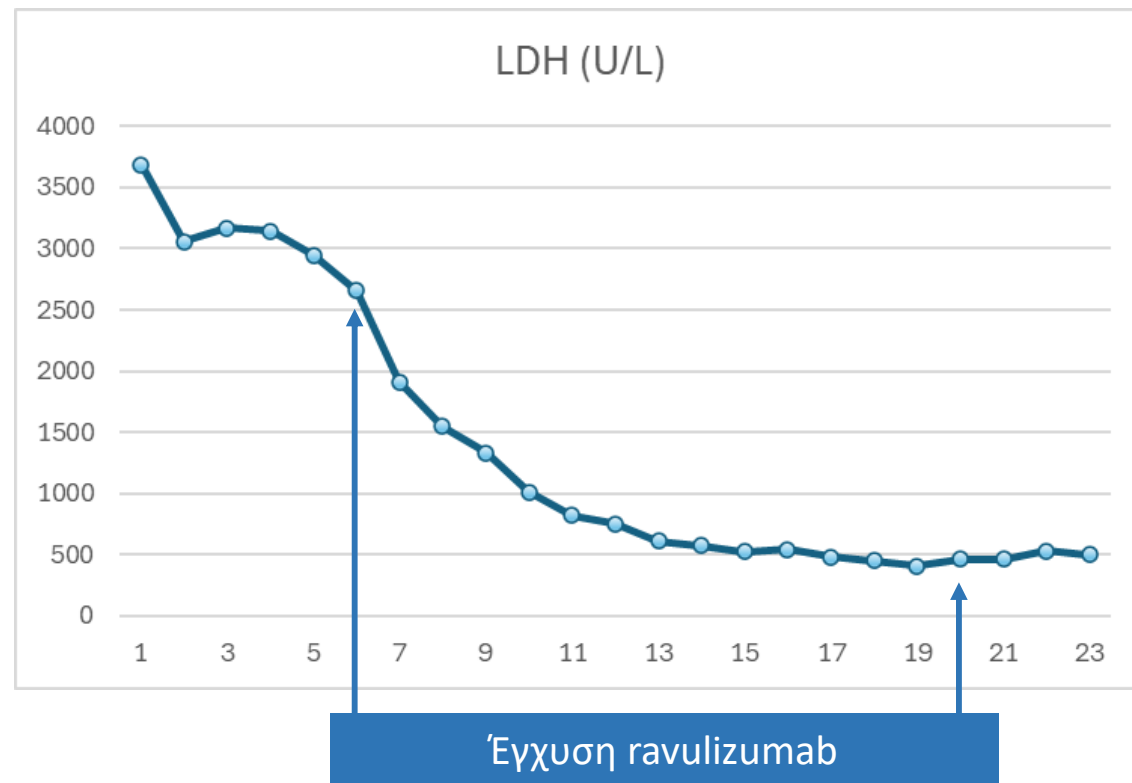
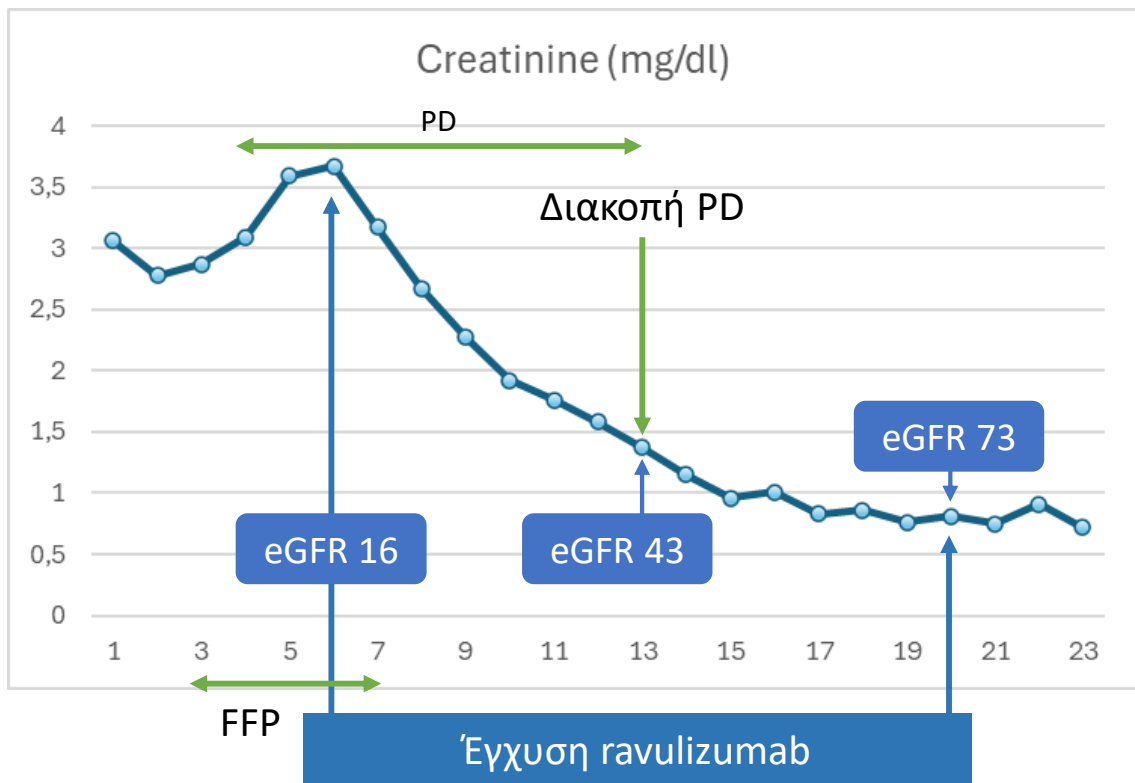
	Ασθενής #1	Ασθενής #2	Ασθενής #3
ADAMTS13	102%	61%	55%
Film Array Κοπράνων	Αρνητικό	Norovirus, Adenovirus, EPEC	Norovirus
Οικογενειακό Ιστορικό	Ελεύθερο	Θετικό	Ελεύθερο
Επίπεδα C3	Φυσιολογικά	Φυσιολογικά	Ελαττωμένα
			

Σοβαρή
ανεπάρκεια < 10%

Ασθενής #2



Ασθενής #3



Γιατί ravulizumab?

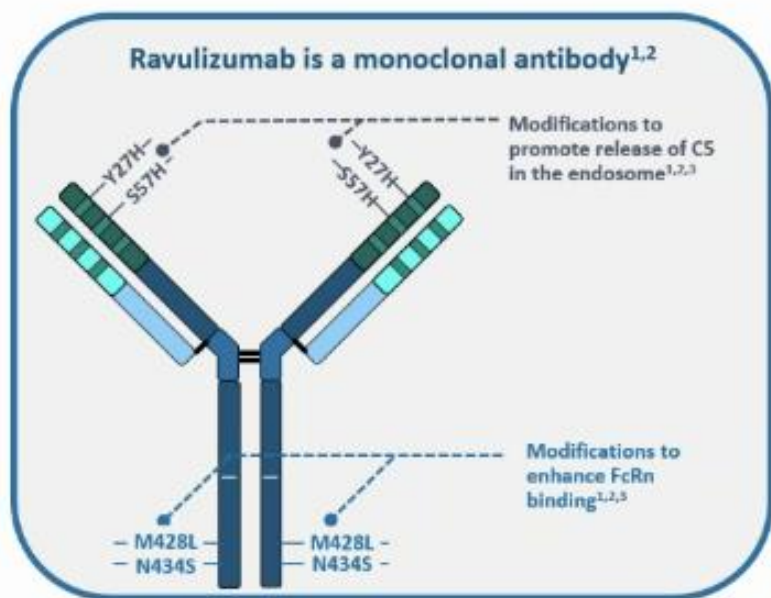


Figure adapted from Legendre et al. 2021¹

Ravulizumab has an extended half-life due to its mechanism of increased FcRn recycling^{2,3}

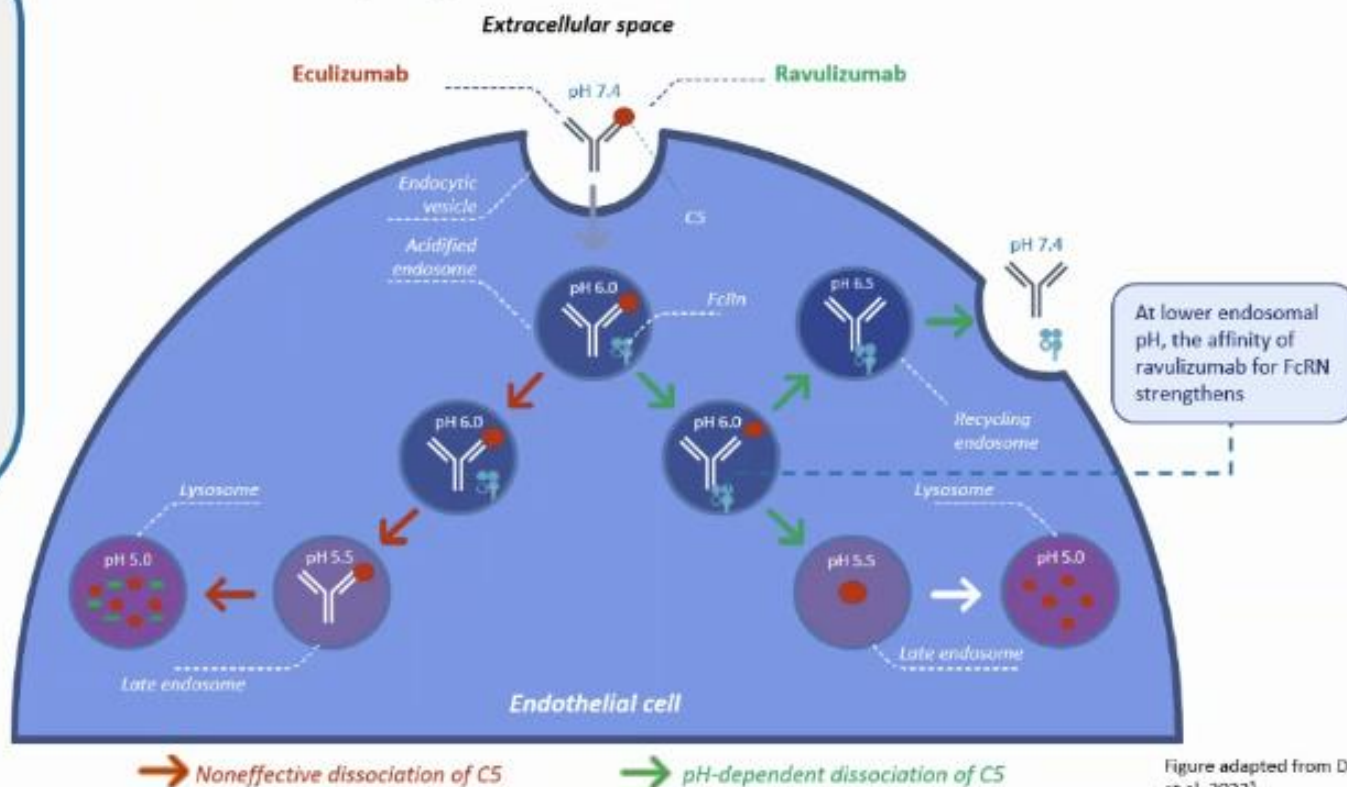


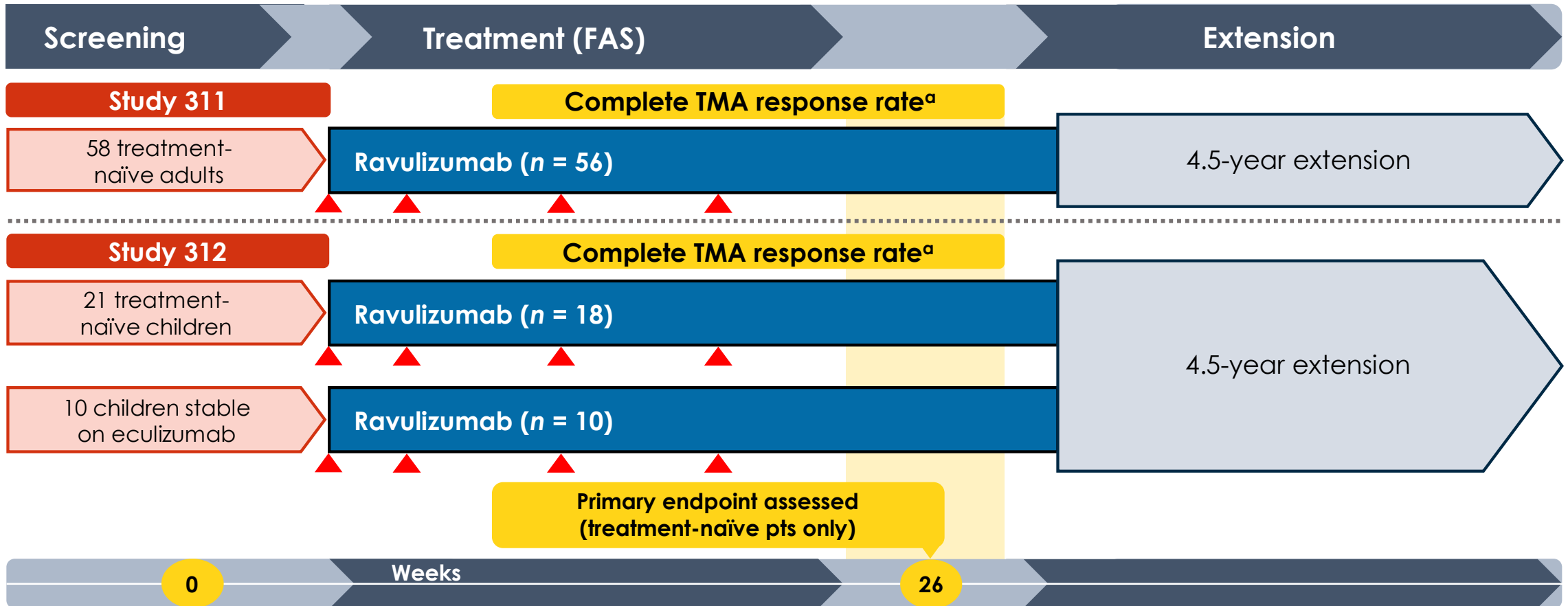
Figure adapted from Dixon et al. 2022³

pH dependent antigen binding characteristics aimed at improving pharmacokinetic properties were confirmed through in vivo animal studies

C5, complement component 5; FcRn, neonatal fragment crystallizable (Fc) receptor; pH, power of hydrogen

1. Legendre C, et al. *Kidney int Rep.* 2021;6:1489–1491.; 2. Sheridan D, et al. *PLoS One.* 2018;13(4):e0195909; 3. Dixon BP, et al. *J Clin Pharm Ther.* 2022;47:1081–1087

Κλινικές μελέτες ravulizumab στο aHUS

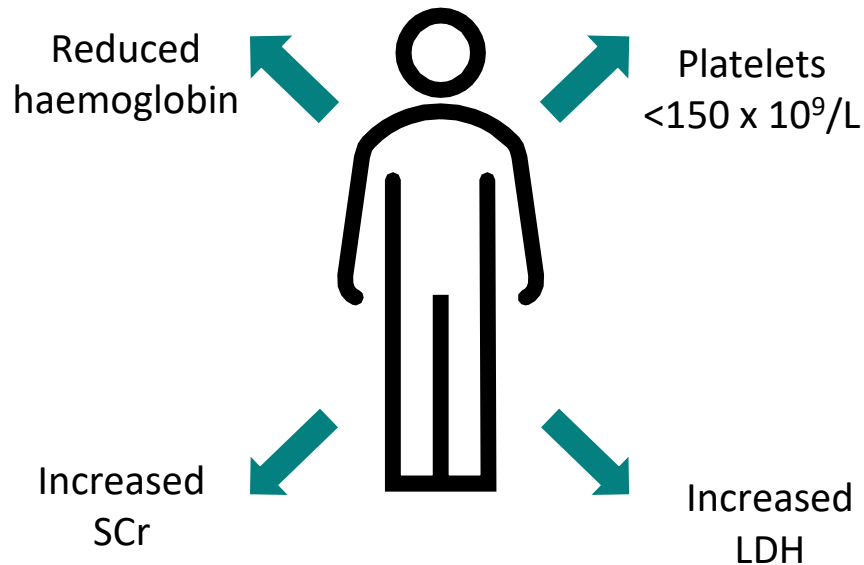


Study 311 was a Phase 3 single-arm multicentre study to evaluate the efficacy and safety of ravulizumab in adults with aHUS naïve to complement inhibitors (N=58). Study 312 was a Phase 3, global, single arm study in evaluating efficacy and safety of ravulizumab in paediatric patients previously treated with eculizumab through an initial evaluation period of 26w (n=10) and the long-term extension period up to 4.5 years (n=10); Red triangles represent dosage – loading dose on day 1, followed by maintenance doses starting on day 15 and thereafter q8w in patients weighing $\geq 20\text{kg}$ and q4w in those weighing $< 20\text{kg}$.
^aComplete TMA response was the primary endpoint, defined as platelet count normalisation ($\geq 150 \times 10^9/\text{L}$), LDH normalisation ($\leq 246 \text{ U/L}$), and $\geq 25\%$ improvement in serum creatinine from baseline. Patients had to meet all TMA criteria concurrently, and each criterion had to be met at 2 separate assessments obtained at least 28 days apart, and at any measurement in-between.
aHUS, atypical haemolytic uraemic syndrome; FAS, full analysis set; pt, patient; TMA, thrombotic microangiopathy; q4/8w, every 4/8 weeks; w, week
Figure adapted from 1. Syed YY. *Drugs*. 2021;81(5):587–594; 2. Rondeau E, et al. *Kidney Int* 2020;97(6):1287–96; 3. Ariceta G, et al. *Kidney Int* 2021;100:225–37; 4. Tanaka K, et al. *Pediatr Nephrol* 2021;36:889–98; 5. Barbour T, et al. *Kidney Int Rep*. 2021;6:1603–1613

Μελέτη 311: τυχαίοποιημένη, πολυκεντρική μελέτη σε πρωτοθεραπευόμενους ενήλικες ασθενείς με aHUS

Who was studied?

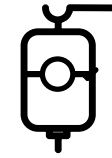
56 patients with aHUS



- **All patients with acute TMA**
- **88% with eGFR $< 29^*$**
- **52% on dialysis**
- **48.2% in ICU whilst receiving ravu.**
- **14.3% were postpartum**

What was done?

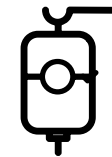
Ravulizumab
induction dose



Day 1



Ravulizumab
maintenance
dose

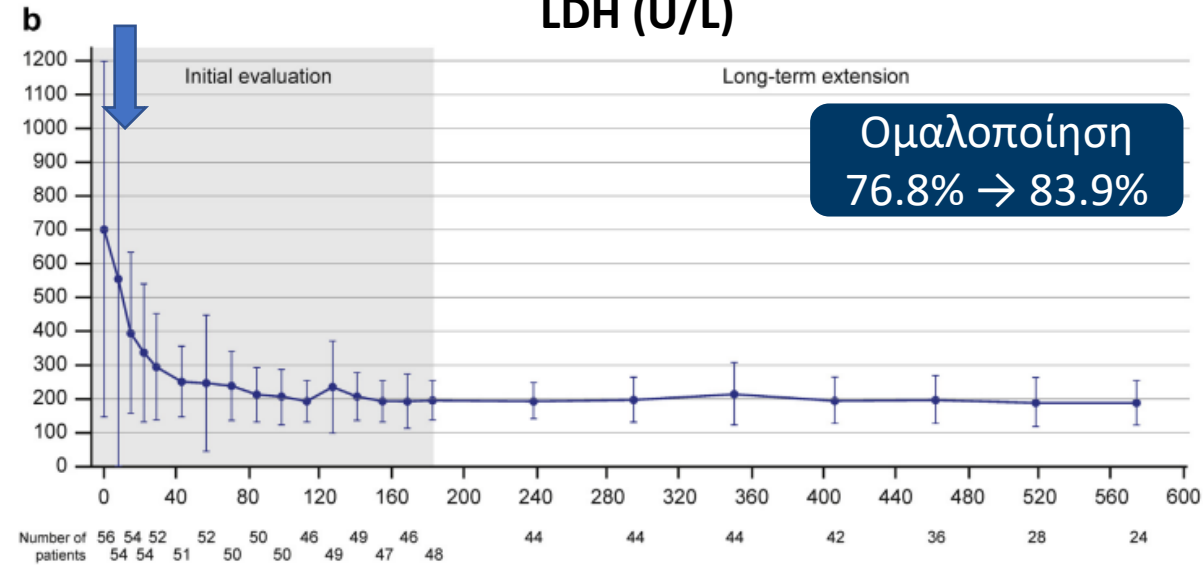
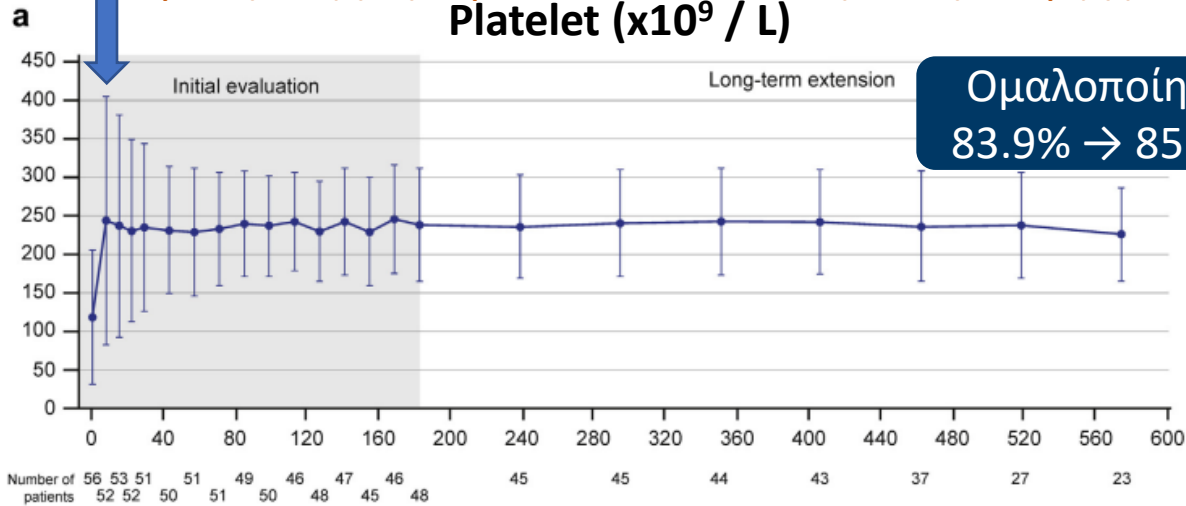


Day 15
Day 71
Day 127

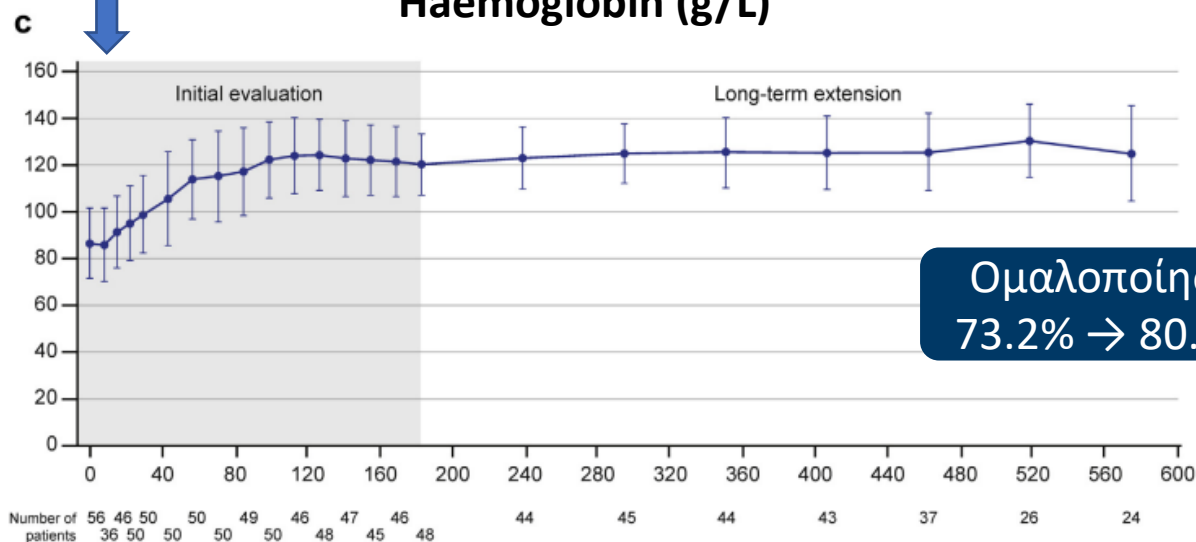
Μακροχρόνια δεδομένα αποτελεσματικότητας και ασφάλειας του Ravulizumab σε ενήλικες ασθενείς με aHUS

Σημαντική μείωση LDH από τις πρώτες εβδομάδες

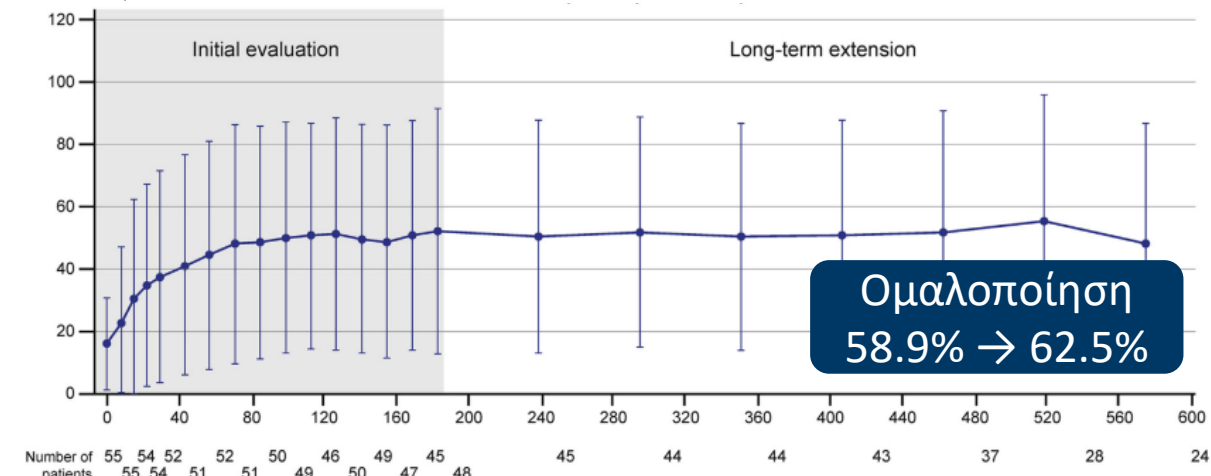
Άμεση αύξηση αιμοπεταλίων από τη δόση έναρξης



Αύξηση αιμοσφαιρίνης από τις πρώτες εβδομάδες

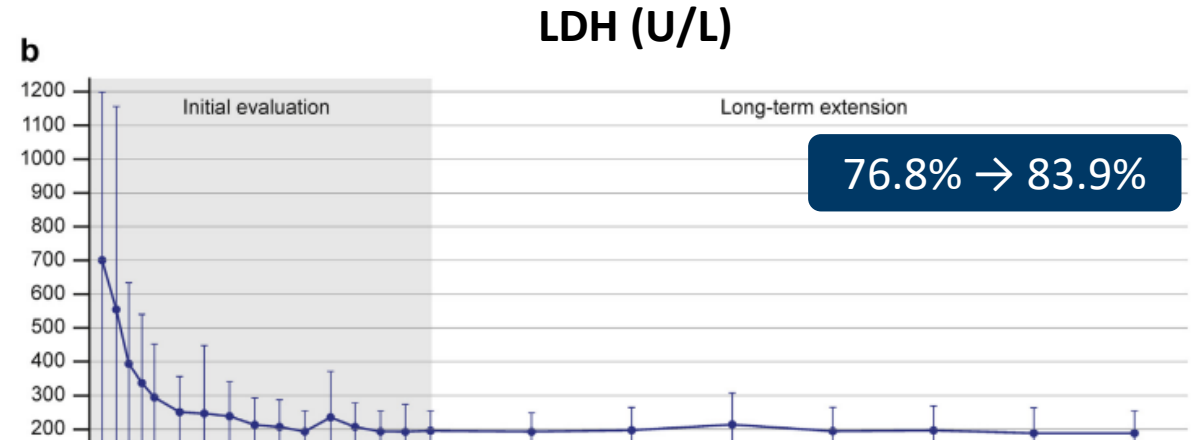
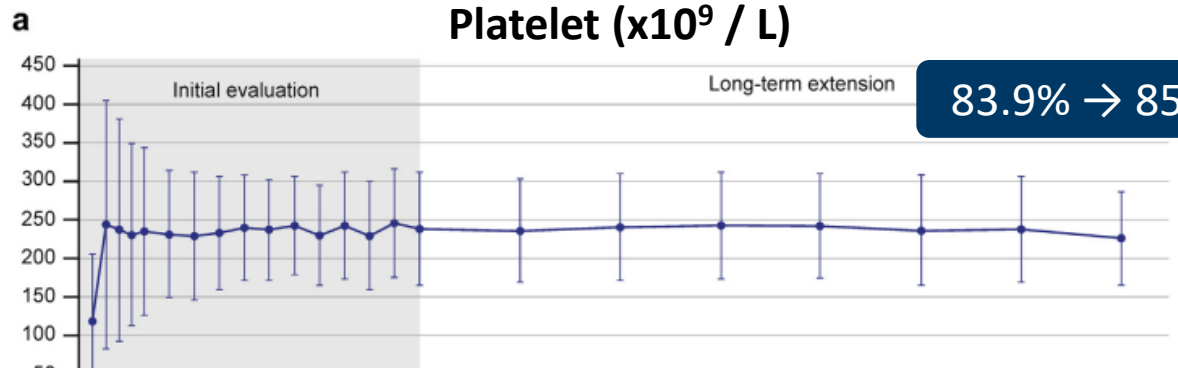


Αύξηση eGFR από τις πρώτες εβδομάδες

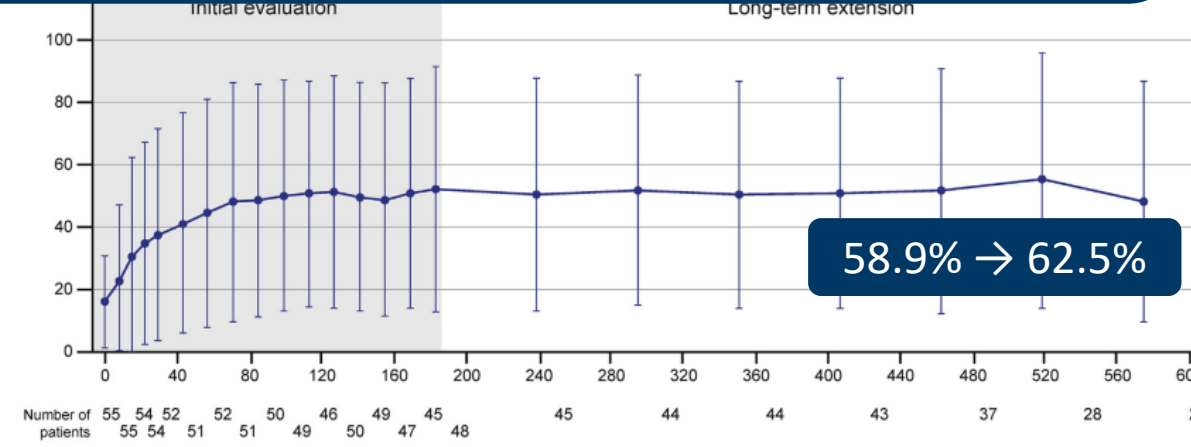
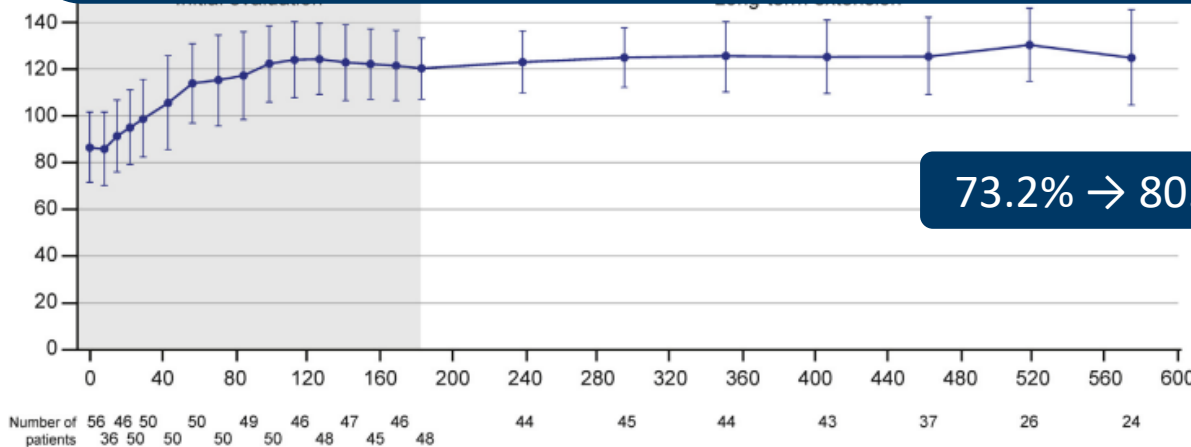


*% of patients achieving normalisation of each parameter at LTE; During the extension period, four additional patients achieved complete TMA response at days 169, 295, 407, and 407. aHUS, atypical haemolytic uraemic syndrome; eGFR, estimated glomerular filtration rate; LDH, lactate dehydrogenase; LTE, 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

Μακροχρόνια δεδομένα αποτελεσματικότητας και ασφάλειας του Ravulizumab σε ενήλικες ασθενείς με aHUS



Πλήρης απόκριση στην TMA: 54% των ασθενών την εβδομάδα 26¹ και 61% των ασθενών την εβδομάδα 52²
Διάμεση τιμή του χρονικού διαστήματος έως την πλήρη απόκριση στην TMA: 86 μέρες^{1†}
Μέγιστο κλινικό όφελος με τη μακροχρόνια χορήγηση
Έλεγχος της νόσου καθόλη τη διάρκεια χορήγησης της θεραπείας



[†]% 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 που έλαβαν ravulizumab

eGFR categories at baseline (N=47)*		eGFR categories at day 183 (mL/min per 1.73m ²) ¹					
		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)

88% eGFR <29¹
52% on dialysis¹

- ❑ 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

Μεταβολή του eGFR σε **παιδιατρικούς** ασθενείς με aHUS που έλαβαν ravulizumab

eGFR categories at baseline (N=16)*		eGFR categories at week 50* (mL/min per 1.73m ²)					
		1	2	3a	3b	4	5
		(≥90)	(60–89)	(45–59)	(30–44)	(15–29)	(<15)
1 (≥90)	0 (0.0)						
2 (60–89)	1 (6.3)	1 (6.3)					
3a(45–59)	1 (6.3)	1 (6.3)					
3b (30–44)	1 (6.3)	1 (6.3)					
4 (15–29)	8 (50.0)	6 (37.5)		1 (6.3)	1 (6.3)		
5 (<15)	5 (31.3)	3 (18.8)	1 (6.3)	1 (6.3)			

- **Improvement in eGFR in 100% of patients by week 50†**
- **Dialysis discontinuation from baseline: 100%; initiation: 0% by week 50**

Ravulizumab in pediatric patients with aHUS naïve to complement inhibitors

Who was tested?



18 patients
with aHUS

At screening

- Active TMA, defined as:
 - SCr $\geq 97.5^{\text{th}}$ percentile for age
 - Platelets $< 150 \times 10^9/\text{L}$
 - LDH $\geq 1.5 \times \text{ULN}$

At baseline

- **72% with extrarenal symptoms**
- **29% on dialysis**
- **39% in intensive care**
- **22 median eGFR (mL/min/1.73m²)**

What was done?

Ravulizumab
loading dose



Day 1



Ravulizumab
maintenance
dose



Day 15

Then every 4 weeks ($< 20\text{kg}$) or
every 8 weeks ($\geq 20\text{kg}$)

Κλινικές μελέτες ravulizumab στο aHUS

Table 2 Efficacy of ravulizumab in treatment-naïve patients with atypical haemolytic uremic syndrome in clinical studies

Outcomes	Adults (<i>n</i> = 56) [19]	Paediatric pts (<i>n</i> = 18) [13, 21]
Complete TMA response ^a (% pts) [95% CI]	53.6 [39.6–67.5]	77.8 [52.4–93.6]
Platelet count $\geq 150 \times 10^9/L^b$ (% pts) [95% CI]	83.9 [73.4–94.4]	94.4 [72.7–99.9]
Lactate dehydrogenase ≤ 246 U/L ^b (% pts) [95% CI]	76.8 [64.8–88.7]	88.9 [65.3–98.6]
Serum creatinine $\geq 25\%$ \uparrow from BL ^b (% pts) [95% CI]	58.9 [45.2–72.7]	83.3 [58.6–96.4]
Haematologic normalization ^c (% pts) [95% CI]	73.2 [60.7–85.7]	88.9 [NA]
Haemoglobin ≥ 20 g/L (% pts) [95% CI]	71.4 [58.8–84.2]	88.9 [65.3–98.6]
Median changes from BL at day 183 (BL)		
Platelet count ($\times 10^9/L$) \uparrow	125.0 (95.3)	247.0 (51.3)
Lactate dehydrogenase (U/L) \downarrow	310.8 (508)	1851.5 (1963.0)
Estimated glomerular filtration rate (mL/min/1.73 m ²) \uparrow	29.0 (10)	80.0 (22.0)
Haemoglobin (g/L) \uparrow	35.0 (85)	NA (74.3)

BL baseline, NA not available, pts patients, TMA thrombotic microangiopathy, \uparrow increase, \downarrow decrease

^aPrimary endpoint, assessed through week 26; patients had to meet criteria for all TMA components concurrently, and each criterion had to be met at two separate assessments obtained ≥ 28 days apart and at any measurement in between

^bComponent of complete TAM response

^cPlatelet count $\geq 150 \times 10^9/L$ plus lactate dehydrogenase ≤ 246 U/L

Κλινικές μελέτες ravulizumab στο aHUS

Προφίλ ασφάλειας

Event type	Days 1–183		Day 1 to LFU	
	N = 58 (%)	Events	N = 58 (%)	Events
Any AE	58 (100.0)	696	58 (100.0)	986
Treatment related	19 (32.8)	50	20 (34.5)	66
Not treatment related	58 (100.0)	646	58 (100.0)	920
Any SAE	28 (48.3)	60	33 (56.9)	84
Fatal TEAEs	3 (5.2)	3	3 (5.2)	3
Study discontinuation due to				
TEAEs	3 (5.2)	3	3 (5.2)	3
TESAEs	3 (5.2)	3	3 (5.2)	3
Drug discontinuation due to				
TEAEs	3 (5.2)	3	3 (5.2)	3
TESAEs	3 (5.2)	3	3 (5.2)	3
SAEs during study drug infusion	0 (0)	0	0 (0)	0
Meningococcal infections	0 (0)	0	0 (0)	0

Ravulizumab treatment resulted in no unexpected AEs in the safety set patients (n=58) through the study



Most adverse events occurred during the 26-week initial evaluation period

Phase 3, single-arm, global study evaluating the efficacy and safety of ravulizumab administered by IV to adults with aHUS who are naïve to complement inhibitor treatment including the initial 26-week evaluation period and the patients available for follow-up from the ongoing 4.5-year long-term extension period

AE, adverse event; aHUS, atypical haemolytic uraemic syndrome; SAE, serious adverse event; TEAE, treatment emergent adverse event; TEAE, treatment emergent serious adverse event

Table adapted from Barbour T, et al. *Kidney Int Rep.* 2021;6:1603–1613

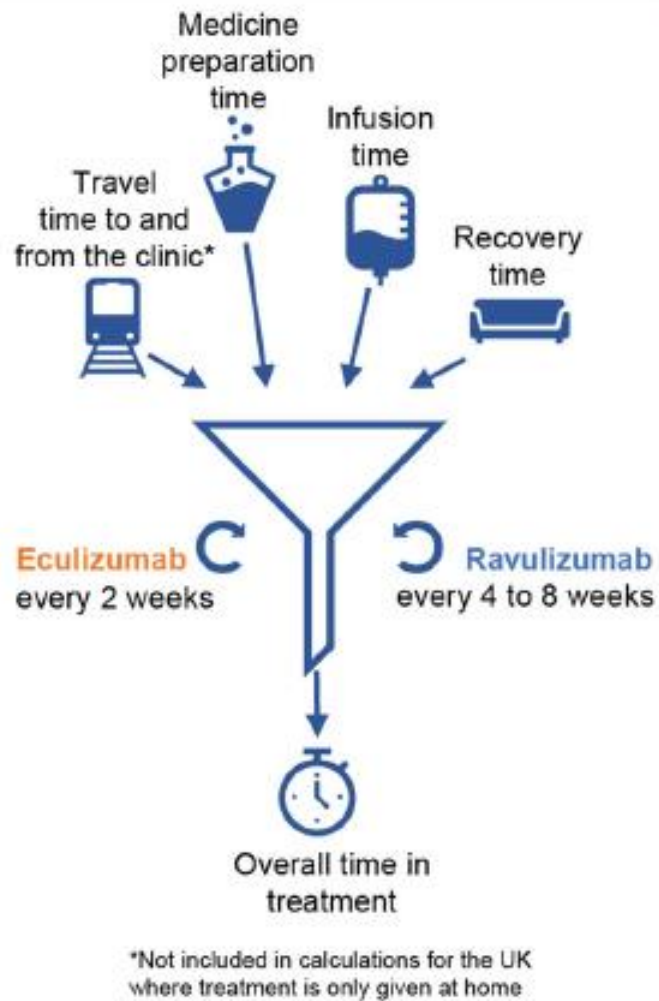
Οδηγίες Εμβολιασμού

Σοβαρή μηνιγγιτιδοκοκκική λοίμωξη

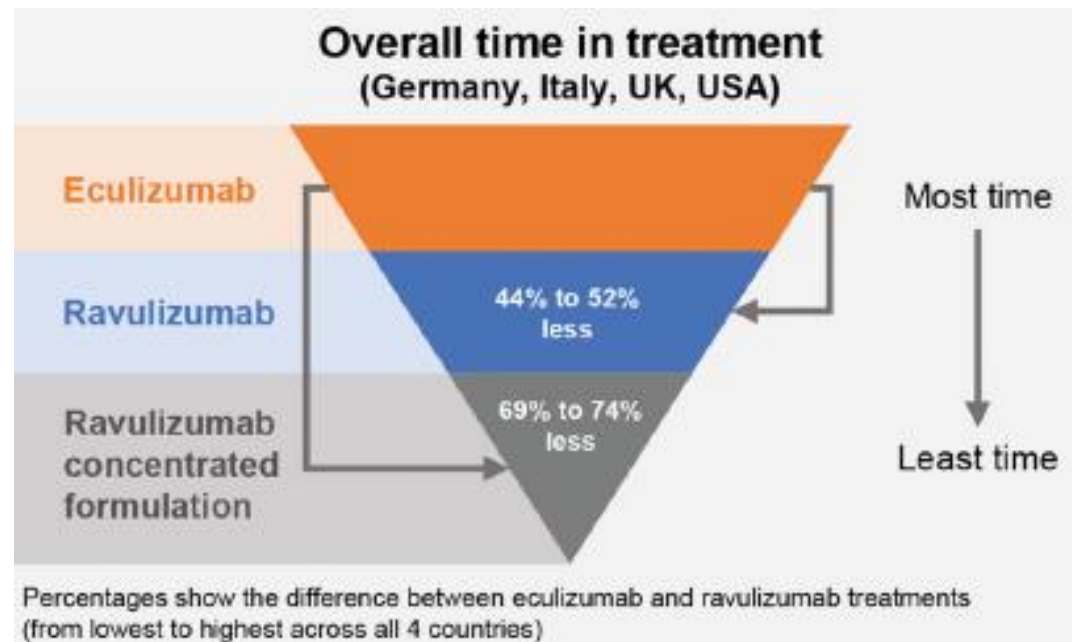
Λόγω του μηχανισμού δράσης της ραβουλιζουμάμπης, η χρήση της αυξάνει την ευαισθησία των ασθενών στη μηνιγγιτιδοκοκκική λοίμωξη/σηψαιμία από μηνιγγιτιδόκοκκο (*Neisseria meningitidis*). Μπορεί να παρουσιαστεί μηνιγγιτιδοκοκκική νόσος οφειλόμενη σε οποιαδήποτε οροομάδα. Για να μειωθεί αυτός ο κίνδυνος λοίμωξης, όλοι οι ασθενείς πρέπει να εμβολιάζονται κατά των μηνιγγιτιδοκοκκικών λοιμώξεων τουλάχιστον δύο εβδομάδες πριν από την έναρξη της χορήγησης της ραβουλιζουμάμπης, εκτός εάν ο κίνδυνος από την καθυστέρηση της θεραπείας με ραβουλιζουμάμπη υπερτερεί του κινδύνου ανάπτυξης μηνιγγιτιδοκοκκικής λοίμωξης. Οι ασθενείς που ξεκινούν τη θεραπεία με ραβουλιζουμάμπη λιγότερο από 2 εβδομάδες μετά τον εμβολιασμό κατά του μηνιγγιτιδόκοκκου πρέπει να λαμβάνουν αγωγή με κατάλληλα προφυλακτικά αντιβιοτικά έως και για 2 εβδομάδες μετά τον εμβολιασμό. Για την πρόληψη των συχνά παθογόνων οροομάδων του μηνιγγιτιδόκοκκου, συνιστώνται εμβόλια κατά των οροομάδων A, C, Y, W135 και B, εφόσον είναι διαθέσιμα. Οι ασθενείς πρέπει να εμβολιάζονται ή να υποβάλλονται σε επαναληπτικό εμβολιασμό σύμφωνα με τις εκάστοτε ισχύουσες εθνικές κατευθυντήριες γραμμές σχετικά με τη χρήση εμβολίων. Εάν ο ασθενής πραγματοποιεί μετάβαση από θεραπεία με εκουλιζουμάμπη, οι ιατροί θα πρέπει να επαληθεύουν ότι ο εμβολιασμός κατά του μηνιγγιτιδόκοκκου πληροί τις τρέχουσες απαιτήσεις σύμφωνα με τις εθνικές κατευθυντήριες οδηγίες για τη χρήση εμβολίων.

Οι ασθενείς ηλικίας κάτω των 18 ετών πρέπει να εμβολιάζονται για λοιμώξεις που προκαλούνται από *Haemophilus influenzae* και πνευμονιόκοκκο, και πρέπει να συμμορφώνονται αυστηρά με τις εθνικές συστάσεις εμβολιασμού για κάθε ηλικιακή ομάδα.

Οικονομικές επιπτώσεις της θεραπείας με ραβουλιζουμάμπη έναντι εκουλιζουμάμπης στο aHUS



Eculizumab		every 2 weeks	for up to 120 minutes depending on bodyweight
Ravulizumab		every 4 to 8 weeks depending on bodyweight	for up to 180 minutes depending on bodyweight
Ravulizumab concentrated formulation		every 4 to 8 weeks depending on bodyweight	for up to 64 minutes depending on bodyweight



Ασθενής #1



Έφηβος 16 ετών με:

- Πολλαπλά επεισόδια **εμέτου** από 36ώρου
- **Εμπύρετο** έως 39,6 °C
- Μία **διαρροϊκή** κένωση χωρίς προσμίξεις
- **Ολιγουρία** από 24ώρου

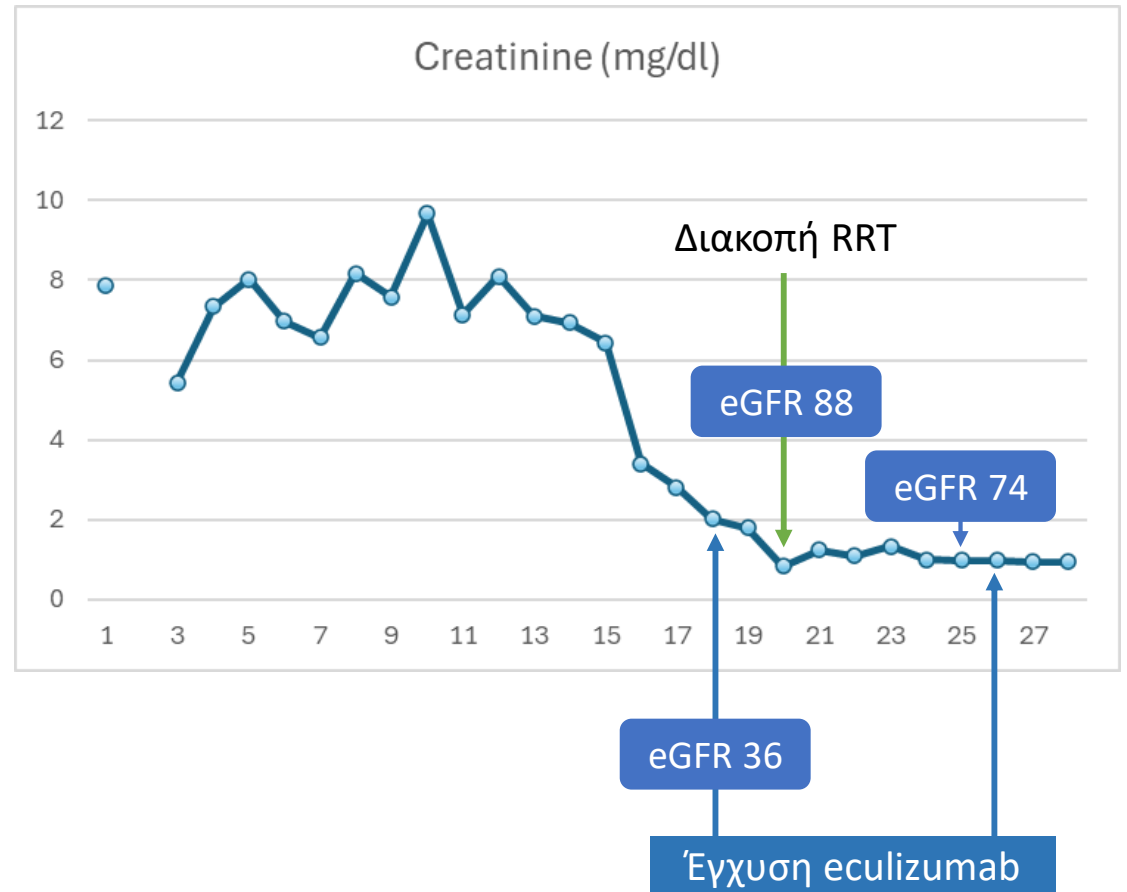
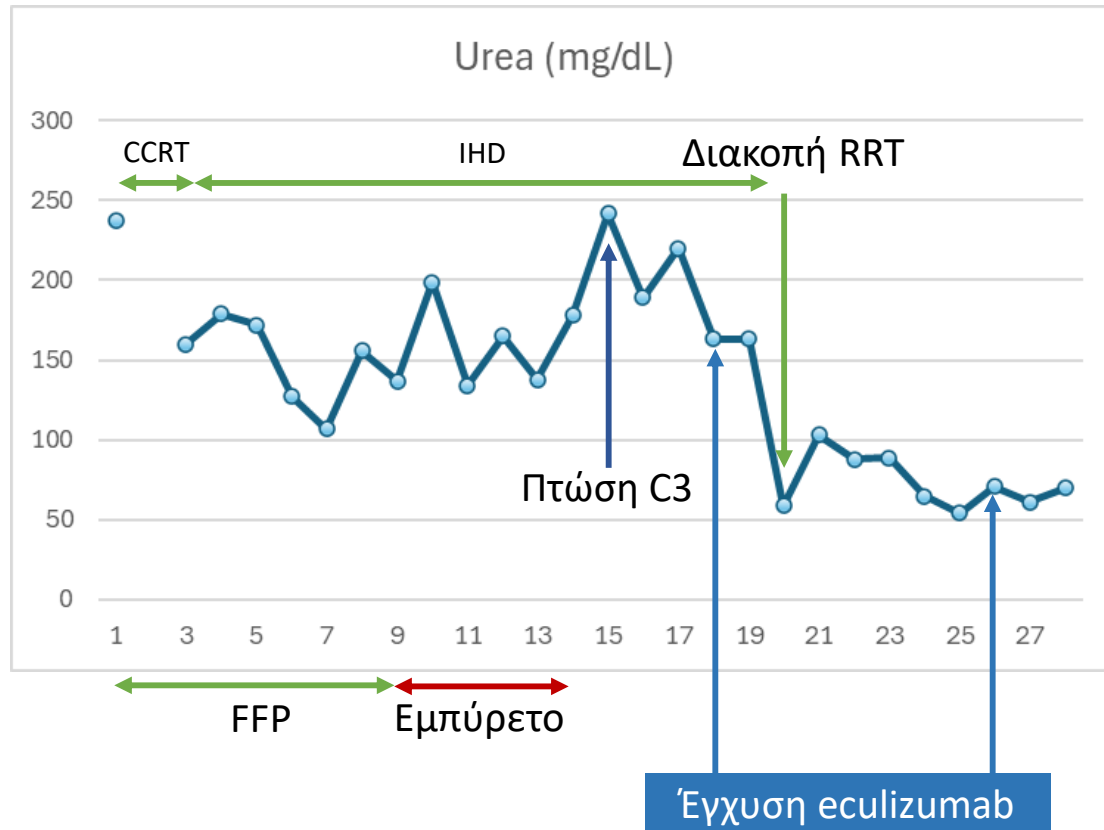
Έναρξη
αιμοκάθαρσης

- 9^η ΗΝ: Εκ νέου εμπύρετο και εξάνθημα
- M. pneumoniae IgM (+), Αρνητικές κ/ες
- Λευκοπενία
- Πτώση C3, aCLM (+) – Συστηματικό νόσημα;
- Έναρξη Solumedrol IV
- Ανοσολογικός έλεγχος: κ.φ.

- Διακοπή της αιμοκάθαρσης 2 ημέρες αργότερα
- Σταδιακή αποκατάσταση της νεφρικής λειτουργίας και της διούρησης

Eculizumab την 18^η ημέρα νοσηλείας

Ασθενής #1



Διερευνώντας την παθογένεια της TMA στους ασθενείς μας: aHUS?

	Ασθενής #1	Ασθενής #2	Ασθενής #3	
ADAMTS13	102%	61%	55%	Σοβαρή ανεπάρκεια < 10%
Film Array Κοπράνων	Αρνητικό	Norovirus, Adenovirus, EPEC	Norovirus	
Οικογενειακό Ιστορικό	Ελεύθερο	Θετικό	Ελεύθερο	
Επίπεδα C3	Φυσιολογικά	Φυσιολογικά	Ελαττωμένα	
Ενεργοποίηση της εναλλακτικής οδού συμπληρώματος (Μέτρηση C5b9)	3201 ng/ml	2240 ng/ml	1088 ng/ml	ΦΤ < 245 ng/ml



1 Μήνα αργότερα

Το γενετικό υπόβαθρο των ασθενών μας

	Ασθενής #1	Ασθενής #2	Ασθενής #3
Παθολόνες μεταλλάξεις	C3 p.Ile1157Thr (het.)	C3 p.Ile1157Thr (het.)	deletion of CFHR1 and CFHR3 (hom.)
anti-FH αυτοαντισώματα (ref <110)	Αρνητικά	Αρνητικά	>2000 AU/mL



Follow-Up...

Ασθενής #1



- Έλαβε συνολικά 7 δόσεις eculizumab
- Έπειτα θεραπεία με ravulizumab, εξασφαλίζοντας μεγαλύτερα μεσοδιαστήματα μεταξύ των εγχύσεων...
- eGFR: 88 ml/min/1,73m²
- Ελεύθερος υποτροπών

Ασθενής #2

- Συνεχίζει τις εγχύσεις ravulizumab
- Αρτηριακή υπέρταση υπό λισινοπρίλη
- eGFR: 94 ml/min/1,73m²
- Ελεύθερος υποτροπών

Ασθενής #3

- 4 ημέρες μετά τη 2^η έγχυση ravulizumab:
 - Anti-FH IgG >2000AU/mL
 - Haptoglobin <0,07 g/L
- Απόφαση για χορήγηση rituximab και έναρξη πρεδνιζολόνης
- Συνεχίζει τις εγχύσεις ravulizumab
- eGFR: 87 ml/min/1,73m²
- Ελεύθερη υποτροπών

Ποιος ο ρόλος του γενετικού ελέγχου στο aHUS?

Διάγνωση



Θεραπεία

1. Η διάγνωση του aHUS βασίζεται στην κλινική εικόνα

2. Θεραπεία

~~Έναρξη?~~

Διάρκεια?

(+)

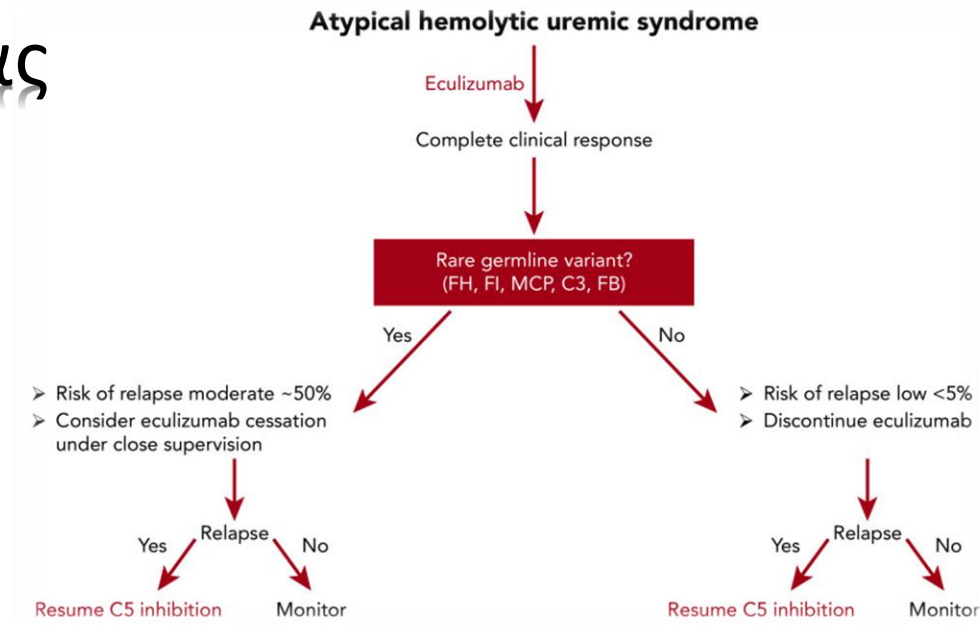
(-)

VUS?

Πιθανή διακοπή
θεραπείας σε άτομα με
μη γνωστή μετάλλαξη!!



Διακοπή Θεραπείας



Risk of aHUS recurrence after treatment discontinuation or kidney transplantation

High risk

Previous recurrence

Pathogenic variant:

- Loss of function variant in *CFH*
- Loss of function variant in *MCP* in the case of treatment discontinuation
- Gain of function variant in *C3*, *CFB*, *CFHR1*
- *CFH/CFHR* hybrid genes
- High titer Factor H autoantibodies

Moderate risk

Loss of function *CFI* variants
Variant of unknown significance
Low titer Factor H autoantibodies

Low risk

No genetic or acquired risk factor identified
Persistently negative Factor H autoantibodies
Pathogenic *MCP* variant in the case of kidney transplantation

Ετήσια επίπτωση και συχνότητα

Table 3 Incidence and Prevalence of Atypical Hemolytic Uremic Syndrome

Study	Country	Study Period	Age	Total aHUS Cases	Incidence per Million Annually (Range)	Prevalence per Million
Bayer 2019* ²⁴	France	2009–2016	All ages	15	1.9	–
Ardissino 2016 ²⁵	Italy	2003–2012	≤18 years old	12	0.75	9.4
Durkan 2016 ²⁸	Australia	1994–2001	≤15 years old	14	0.44	–
Jenssen 2014 ²⁶	Norway	1999–2008	<16 years old	9	<1 (0–3)	–
Mallett 2014 ²⁹	Australia/New Zealand	2013	>18 years old	3	–	2.4
Wuhl 2014 ²⁷	Austria, Denmark, Spain, Finland, France, Greece, Netherlands, Norway, Romania, Sweden, Scotland	2007–2011	All ages	815	0.39	4.96
		2007–2011	<20 years old	81	0.26	2.21
		2007–2011	>20 years old	734	0.42	5.75
Fremaux-Bacchi 2013 ¹³	France	2000–2008	All ages	214	0.23	–
Zimmerhackl 2006 ²³	Austria, Germany, Czechia, Hungary, Switzerland, United Kingdom, Italy, Turkey, Netherlands, Israel, Sweden, France	1974–2005	<18 years old	167	–	3.3

Note: *One pediatric case in the study.

2023-2024 σε περίοδο 13 μηνών:

↓
4 παιδιατρικοί ασθενείς με aHUS στη Β. Ελλάδα

↓
Ετήσια επίπτωση 2,5 ανά εκατομμύριο πληθυσμού < 18 ετών

Συμπερασματικά..

- ✓ Η **έγκαιρη διάγνωση** του άτυπου αιμολυτικού ουραιμικού συνδρόμου είναι **καίριας σημασίας** για την πρόγνωση των ασθενών
- ✓ Η διάγνωση του **aHUS με σχετιζόμενα “triggers”** σε ασθενείς που παρουσιάζουν TMA μπορεί να επιτρέψει ταχύτερη και καταλληλότερη θεραπεία
- ✓ Η **πρώιμη έναρξη εξατομικευμένης στοχευμένης θεραπείας με ravulizumab** μειώνει σημαντικά τα απειλητικά για τη ζωή συμβάματα και την πιθανότητα σοβαρής υπολειπόμενης νεφρικής νόσου
- ✓ Η μακροχρόνια χορήγηση ravulizumab έδειξε πώς είναι καλώς ανεκτή με κλινικά οφέλη σε νεφρολογικές και αιματολογικές παραμέτρους των ασθενών