

TMA – State-of-the-Art 24. Oktober 2020



SPONSOR

**Veranstalter /
Organisation :**



atypisches Hämolytisch-Urämisches Syndrom (aHUS)

Das atypische Hämolytisch-Urämische Syndrom (aHUS) ist eine sehr seltene, chronische, genetische Erkrankung, die die Nieren und andere lebenswichtige Organe fortschreitend schädigen kann. aHUS tritt auf, wenn das Komplement-System – ein Teil des Immunsystems – überreagiert und den Körper dazu bringt, seine eigenen gesunden Zellen anzugreifen.^{1,2} Sowohl Erwachsene als auch Kinder können an aHUS leiden.

atypisch = vom Typus abweichend
 hämolytisch = Auflösung der roten Blutzellen
 urämisch = Kontamination des Blutes durch Substanzen, die eigentlich mit dem Harn ausgeschieden werden sollten

Was sind die Anzeichen und Symptome von aHUS?

- Nierenversagen ist eines der häufigsten Symptome von aHUS¹⁻¹⁶
- Kardiovaskuläre Symptome, wie Herzinfarkt und Bluthochdruck
- Neurologische Symptome, wie Schlag- und Krampfanfälle
- Pulmonale Symptome, wie Atembeschwerden und Lungenödeme
- Gastrointestinale Beschwerden, wie Durchfall, Bauchschmerzen, Übelkeit und Erbrechen
- Thrombosen



JILL
LEBT MIT aHUS

DONNAN (rechts)
LEBT MIT aHUS



Die Erkrankung kann sich auf den gesamten Körper auswirken und lebenswichtige Organe wie Nieren, Gehirn und Herz betreffen - meist ist mehr als ein Organ betroffen.¹⁷ Es kann eine Transplantation notwendig sein.

„Seit ich meine Krankheit besser im Griff habe, kann ich wieder mit meinen Kindern spielen und meinen Alltag meistern.“

DONNAN, linkes Bild

Fast 80 % aller aHUS-Patienten werden dialysepflichtig, erleiden eine chronische Nierenschädigung oder versterben innerhalb von drei Jahren nach Diagnose.¹⁸

46 % der Erwachsenen und 17 % der Kinder hatten bereits einen Monat nach Ausbruch der Erkrankung das Endstadium von aHUS erreicht oder verstarben.¹⁹

atypisches Hämolytisch-Urämisches Syndrom (aHUS)

Wie wird aHUS diagnostiziert?

Eine korrekte und schnelle Diagnose von aHUS ist mit Herausforderungen verbunden. Die Symptome können von Patient zu Patient stark variieren. Da die Erkrankung so selten ist, gibt es auch Ärzte, die noch nie mit ihr in Berührung gekommen sind.^{20,21}

Bei Verdacht auf aHUS sollten Laboruntersuchungen zur Bestimmung der roten Blutkörperchen und Blutplättchen sowie der Nierenwerte durchgeführt werden. Sind die Anzahl der roten Blutkörperchen und Blutplättchen niedrig und die Nierenwerte erhöht, kann dies ein Hinweis auf aHUS sein.¹⁵

Obwohl 50-70% der Patienten mit aHUS identifizierbare genetische Mutationen aufweisen, ist ein Gentest für die Diagnose nicht erforderlich.^{22,23}



Wie wird aHUS behandelt?

In den letzten Jahren wurden immer mehr Erkenntnisse zur Funktion des Komplement-Systems bei aHUS gewonnen. Dies führte zu großen Fortschritten bei der Diagnose und Behandlung.

Eine frühzeitige, spezifische Diagnose und Therapie sind äußerst wichtig, da Patienten einem ständigen Risiko für plötzlich auftretende, potenziell verheerende und lebensbedrohliche Komplikationen, wie z. B. Organversagen ausgesetzt sind.^{12,5,6}

REFERENZEN

1. Laurence J, Haller H, Mannucci PM, Nangaku M, Praga M, Rodriguez de Cordoba S. Atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS): essential aspects of an accurate diagnosis. *Clinical advances in hematology & oncology : H&O*. 2016;14(Suppl 1):11-15.
2. Campistol JM, Arias M, Ariceta G, et al. An update for atypical haemolytic uraemic syndrome: diagnosis and treatment. *Nefrologia*. 2013;Jan 18;33(1):27-45.
3. Sellier-Leclercq A-L, Frémeaux-Bacchi V, Dragon-Durey MA, et al. French Society of Pediatric Nephrology. Differential impact of complement mutations on clinical characteristics in atypical hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol*. 2007;18:2392-2400.
4. Noris M, Meola F, Remuzzi G. STEC-HUS, atypical HUS and TTP are all diseases of complement activation. *Nat Rev Nephrol*. 2012;8:622-633.
5. 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;5:1844-1859.
6. Caprioli J, Noris M, Brioschi S, et al. for the International Registry of Recurrent and Familial HUS/TTP. Genetics of HUS: the impact of MCP, CFH, and IF mutations on clinical presentation, response to treatment, and outcome. *Blood*. 2006;108:1267-1278.
7. Ariceta G, Besbas N, Johnson S, et al. The European Paediatric Study Group for HUS. Guideline for the investigation and initial therapy of diarrhea-negative hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2009;24:687-695.
8. Neuhaus TJ, Calonder S, Leumann EP. Heterogeneity of atypical haemolytic uraemic. *Arch Dis Child*. 1997;76:518-521.
9. Charvian M, Cable C, Halko K. *Clin Pharmacol*. 2011;35-12.
10. Musu P, Lohr C, Licht C, et al. Presented at: 38th Congress of the European Hematology Association. June 13-16, 2013; Stockholm, Sweden. Abstract B1774.
11. Saïlee M, Daniell P, Pieraccini M-D, et al. Myocardial infarction is a complication of factor H-associated atypical HUS. *Nephrol Dial Transplant*. 2010;25:2028-2032.
12. Kavanagh D, Goodship THJ, Richards A. Atypical haemolytic uraemic syndrome. *Br Med Bull*. 2006;77:78-82.
13. Langman C. Systemic multi-organ complications in atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS): retrospective study in a medical practice setting. *Haematologica*. 2012;97(s1):195-196.
14. Zuber J, Le Quintrec M, Sberro-Soussan R, Lohr C, Frémeaux-Bacchi V, Legendre C. New insights into post-renal transplant hemolytic uremic syndrome. *Nat Rev Nephrol*. 2011;7:23-35.
15. Dragon-Durey M-A, Sethi SK, Bagga A, et al. Clinical features of anti-factor H autoantibody-associated hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol*. 2010;21:2180-2087.
16. Kavanagh D, Goodship THJ. Atypical hemolytic uremic syndrome, genetic basis, and clinical manifestations. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2011;2011:15-20.
17. Campistol JM, Arias M, Ariceta G, et al. An update for atypical haemolytic uraemic syndrome: diagnosis and treatment. A consensus document. *Nefrologia*. 2015;35(5):421-447.
18. Schaefer et al. *KJ* 2018; doi:10.1016/j.kint.2018.02.029
19. Frémeaux-Bacchi V, Fakhouri F, Garnier A, et al. Genetics and outcome of atypical hemolytic uremic syndrome: a nationwide French series comparing children and adults. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 2013;8(4):554-562.
20. Noris M, Remuzzi G. Atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med*. 2009;361:1676-1687.
21. Lohr C, Garnier A, Sellier-Leclercq AL, Rwon T. Plasmapheresis in atypical hemolytic uremic syndrome. *Semin Thromb Hemost*. 2010;36:673-681. 2010;9(1):75.
22. 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*. 2012;91(3):539-551.
23. Hofer J, et al. *Front Pediatr*. Extra-renal manifestations of complement-mediated thrombotic microangiopathies. 2014;2:97.

Weitere Informationen finden Sie unter alexion.de
DE/AT/UNB-a/0020

ALEXION®

Zulassungen in Deutschland

- Zugelassen zur Behandlung erwachsener Patienten mit Paroxysmaler Nächtlicher Hämoglobinurie (PNH) mit Hämolyse und klinischen Symptomen, die auf eine hohe Krankheitsaktivität hinweisen, sowie für Patienten, die klinisch stabil sind, nachdem sie mindestens während der vergangenen sechs Monate mit Eculizumab behandelt wurden.
- Zugelassen zur Behandlung von Patienten ab einem Körpergewicht von 10 kg mit atypischem Hämolytisch-Urämischen Syndrom (aHUS), die zuvor nicht mit Komplement-Inhibitoren behandelt worden waren oder Eculizumab mindestens 3 Monate lang erhalten und nachweislich auf Eculizumab angesprochen haben.

Wichtige Sicherheitsinformationen zu ULTOMIRIS

Der Wirkmechanismus von Komplement-Inhibitoren kann zu einer erhöhten Anfälligkeit gegenüber Infektionen, insbesondere mit Meningokokken (*Neisseria meningitidis*) und bekapselten Bakterien, führen.

Um das Risiko einer Infektion zu minimieren, sollten Patienten mindestens 2 Wochen vor Therapiebeginn eine Meningokokken-Schutzimpfung erhalten. Erfolgt die Impfung weniger als 2 Wochen vor Beginn der Therapie, müssen Patienten eine geeignete Antibiotikaprophylaxe erhalten.

Unterstützung für Patienten

Das Ziel von Alexion ist es, dass Patienten optimal unterstützt werden, ihre Erkrankung zu managen.

Ein Beispiel dafür ist die Symptomtracker-App, die PNH-Patienten zur Verfügung steht. Betroffene können darin ihre Symptome dokumentieren und haben sie dadurch immer im Blick. Der Krankheitsverlauf kann mithilfe übersichtlicher Berichte direkt mit dem Behandlungsteam geteilt werden. Eine Dokumentation über einen längeren Zeitraum kann dazu beitragen, die Therapie der Patienten zu optimieren. Zusätzlich gibt es die Möglichkeit, sich an Behandlungstermine erinnern zu lassen. Darüber hinaus bietet die App umfangreiche Informationen zur Erkrankung PNH, deren Ursachen und zu den unterschiedlichen Krankheitsverläufen.



Ultomiris 300 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Wirkstoff: Ravulizumab. Wirkstoffgruppe: Immunsuppressiva, selektive Immunsuppressiva, ATC-Code: L04AA43. Zusammensetzung: Eine Durchstechflasche mit 30 ml enthält 300 mg Ravulizumab. Nach Verdünnung beträgt die endgültige Konzentration der zu infundierenden Lösung 5 mg/ml. Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Natrium (5 mmol/115 mg pro Durchstechflasche). Sonstige Bestandteile: Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat, Dinatriumphosphat-Dihydrat, Natriumchlorid, Polysorbat 80, Wasser für Injektionszwecke. Anwendungsgebiet: Behandlung von Erwachsenen mit Paroxysmaler Nächtlicher Hämoglobinurie (PNH): Patienten mit Hämolyse zusammen mit einem oder mehreren klinischen Symptomen als Hinweis auf eine hohe Krankheitsaktivität; Patienten, die klinisch stabil sind, nachdem sie mindestens während der vergangenen 6 Monate mit Eculizumab behandelt wurden. Behandlung von Patienten ab einem Körpergewicht von 10 kg mit atypischem Hämolytisch-Urämischen Syndrom (aHUS), die zuvor nicht mit Komplementinhibitoren behandelt worden waren oder Eculizumab mindestens 3 Monate lang erhalten und nachweislich auf Eculizumab angesprochen haben. Gegenanzeigen: Überempfindlichkeit gegen Ravulizumab oder einen der sonstigen Bestandteile; Patienten mit nicht ausgeheilter Infektion mit *Neisseria meningitidis* bei Behandlungsbeginn; Patienten ohne aktuellen Impfschutz gegen *Neisseria meningitidis*, es sei denn, sie erhalten eine geeignete Antibiotikaprophylaxe bis zu zwei Wochen nach der Impfung. Nebenwirkungen: Sehr häufig ($\geq 1/10$): Infektion der oberen Atemwege, Nasopharyngitis, Kopfschmerz, Diarrhoe, Übelkeit, Fieber, Fatigue. Häufig ($\geq 1/100, < 1/10$): Schwindelgefühl, abdominaler Schmerz, Erbrechen, Dyspepsie, Ausschlag, Pruritus, Arthralgie, Rückenschmerzen, Myalgie, Muskelspasmen, grippelähnliche Erkrankung, Asthenie. Gelegentlich ($\geq 1/1.000, < 1/100$): Meningokokkeninfektion, Schüttelfrost, Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln oder sonstige Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit: siehe veröffentlichte Fachinformation. Verschreibungspflichtig/ Rezept- und apothekenpflichtig. Pharmazeutischer Unternehmer/ Zulassungsinhaber: Alexion Europe SAS, 103-105, rue Anatole France, 92300 Levallois-Perret, Frankreich. Stand der Information: Juni 2020

Referenzen

1. Ultomiris® Fachinformation. Alexion Europe SAS.
2. Hill A, Richards SJ, Hillman P. Recent developments in the understanding and management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Br J Haematol*. 2007 May;131(3):181-92.
3. Hillman P, Lewis SM, Bessler M, et al. Natural history of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med*. 1995 Nov 9;333(19):1253-9.
4. Borowitz MJ, Craig PE, DiGiuseppe JA, et al. for Clinical Ophthalmology Society Guidelines for the diagnosis and monitoring of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and related disorders by flow cytometry. *Ophthalmol Clin Ophthalmol*. 2010;788:211-220.
5. Parker CL. Management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in the era of complement inhibitory therapy. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2011;2011:21-25.
6. Parker CL. Update on the diagnosis and management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2016;2016:208-216.
7. DeZem AE and Brochke RA. Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. A Complement-Mediated Hemolytic Anemia. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2015 Jun; 29(3):479-494.
8. Weitz I, Meyers G, Lamy T, et al. *Int J Hematol*. 2012;92:298-307.
9. Lee JW, Jeong JH, Kim JS, et al. *Int J Hematol*. 2013;97:749-757.
10. Dacie JF, Lewis SM. *Scr Haematol*. 1972;3:23.
11. Nishimura J, Kaneko Y, Ware RE, et al. *Medicine (Baltimore)*. 2004 May;83(5):393-397.
12. Lee JW, Storey de Fontbrune F, Lee LW, et al. *Blood*. December 3, 2013;doi:10.1182/blood-2013-09-576136.
13. Hultinecova AJ, Hill A, Rothberg ST, et al. *Blood*. December 2, 2013;doi:10.1182/blood-2013-09-576605.
14. Hillman P, Moos P, Dukhnen V, et al. *Blood*. 2007 Dec;110(12):4123-6.
15. Schrotenier H, Moos P, Socié G, et al. *Haematologica*. 2014;99:922-929.
16. Socié G, Mary JY, de Groot F, et al. *Lancet*. 1998;348(9173):577.
17. Larsson J. Atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS): making the diagnosis. *Clin Adv Hematol Oncol*. 2012;10(suppl 17):1-12.
18. Norris M, Mezza F, Remuzzi G. STEC-HUS, atypical HUS and TTP are all diseases of complement activation. *Nat Rev Nephrol*. 2012;8(5):533.
19. Legendre C. Terminal Complement Inhibitor Eculizumab in aHUS. *N Engl J Med*. 2012;368:2160-61.

ULTOMIRIS[®] (Ravulizumab) ist der erste und einzige langwirksame Komplement-Inhibitor.¹



Der Wirkmechanismus von ULTOMIRIS

ULTOMIRIS wirkt, indem es das C5-Protein in der terminalen Komplement-Kaskade, einem Teil des körpereigenen Immunsystems, zielgerichtet hemmt.

ULTOMIRIS wird intravenös gegeben. Erwachsene Patienten mit PNH erhalten ULTOMIRIS alle acht Wochen. Bei Patienten mit aHUS wird ULTOMIRIS alle acht Wochen für Erwachsene bzw. alle vier Wochen für pädiatrische Patienten unter 20 kg intravenös verabreicht.

Klinische Studien

Mehr zu ULTOMIRIS und den klinischen Studien finden Sie auf alexion.de

Bitte beachten Sie die Warnhinweise zu schweren Meningokokkeninfektion auf Seite 2.

ULTOMIRIS ist in Deutschland für die Behandlung von zwei Komplement-vermittelten seltenen Erkrankungen zugelassen:

Paroxysmale Nächtliche Hämoglobinurie (PNH):

PNH ist eine seltene Komplement-vermittelte, potenziell lebensbedrohliche erworbene Erkrankung der blutbildenden Stammzelle, die durch chronische Hämolyse gekennzeichnet ist.^{2,3}

- Bei Patienten mit PNH werden die roten Blutkörperchen durch das Komplement-System, einem angeborenen Teil des Immunsystems, zerstört, da ihnen bestimmte schützende Proteine fehlen.^{2,4-7}
- Patienten mit PNH können eine Vielzahl an Symptomen wie Fatigue, Schluckbeschwerden, Kurzatmigkeit, Bauchschmerzen, erektile Dysfunktion, dunkel gefärbten Urin und Anämie aufweisen.⁸⁻¹³
- Die schwerwiegendste Folge der chronischen Hämolyse bei PNH sind Thrombosen (Blutgerinnsel), die lebenswichtige Organe schädigen und zum vorzeitigen Tod führen können.¹⁴
- PNH kann Frauen und Männer unabhängig von ihrer ethnischen Zugehörigkeit oder ihrem Alter gleichermaßen ohne Vorwarnung treffen. Das Durchschnittsalter für den Krankheitsausbruch liegt bei Anfang 30.¹⁵⁻¹⁶

Atypisches Hämolytisch-Urämisches Syndrom (aHUS):

- aHUS ist eine sehr seltene Erkrankung, die durch eine Komplement-vermittelte Verletzung der Blutgefäßwände und Bildung von Blutgerinnseln zur fortschreitenden Schädigung lebenswichtiger Organe, vor allem der Nieren, führen kann.¹⁷
- aHUS tritt auf, wenn das Komplement-System – ein Teil des Immunsystems – überreagiert und den Körper dazu bringt, seine eigenen gesunden Zellen anzugreifen.¹⁷⁻¹⁹
- aHUS kann ein plötzliches Organversagen oder deren langsamen Funktionsverlust über einen längeren Zeitraum verursachen. Dies kann eine Transplantation nötig machen und in einigen Fällen zum Tod führen.¹⁹
- Von aHUS können sowohl Erwachsene als auch Kinder betroffen sein. Viele Patienten befinden sich in kritischem Zustand und benötigen häufig supportive Therapie, unter anderem Dialyse.^{17,19}