

ΙΕΕΟΥ

Ινστιτούτο έρευνας
& εφαρμογών
ουροποιογεννητικού
συστήματος

4^η Ετήσια Επιστημονική Εκδήλωση
Νεφρολογικού Τμήματος
ΓΝ "Παπαγεωργίου" Θεσσαλονίκης
(στη μνήμη του Γιώργου Σακελλαρίου)

Περί Θεραπευτικής Αφαίρεσης



14-16
Δεκεμβρίου 2018

Ξενοδοχείο Electra Palace
Θεσσαλονίκη

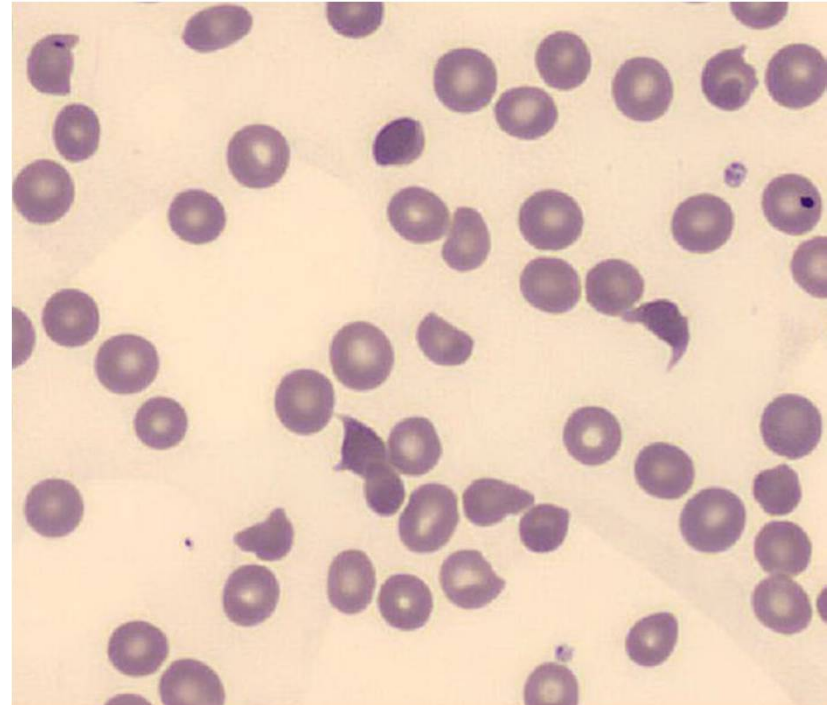
Θεραπευτική αφαίρεση στο ουραιμικό αιμολυτικό σύνδρομο

Ελένη Γαβριηλάκη

Αιματολογική Κλινική - ΜΜΜΟ
Γενικό Νοσοκομείο «Γ. Παπανικολάου»

Ασθενής προσέρχεται στα επείγοντα

- Άνδρας 69 ετών
- **Δυσαρθρία – Επιληπτικές κρίσεις**
- **Οξεία νεφρική βλάβη**
 - Κρεατινίνη: 2,3 mg/dl
- **Θρομβοπενία: PLTs: $39 \times 10^3/\mu\text{l}$**
- **Μικροαγγειοπαθητικού τύπου αιμολυτική αναιμία**
 - LDH: 2505 mg/dl
 - Hb: 6,7 g/dl
 - σχιστοκυττάρωση
- Υποτροπή λεμφώματος Hodgkin
10 έτη μετά αλλογενή
μεταμόσχευση



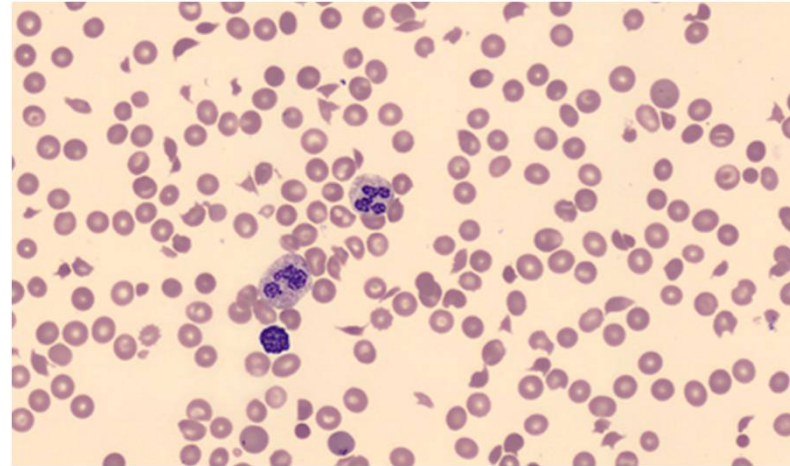
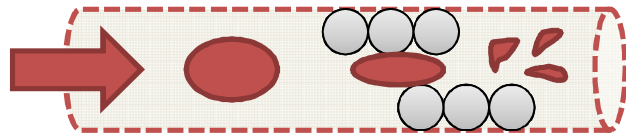
**Θρομβωτική
θρομβοπενική
πορφύρα (TTP)**



**Ουραιμικό αιμολυτικό
σύνδρομο (HUS)**

Θρομβωτική Μικροαγγειοπάθεια

κλασσική κλινική τριάδα



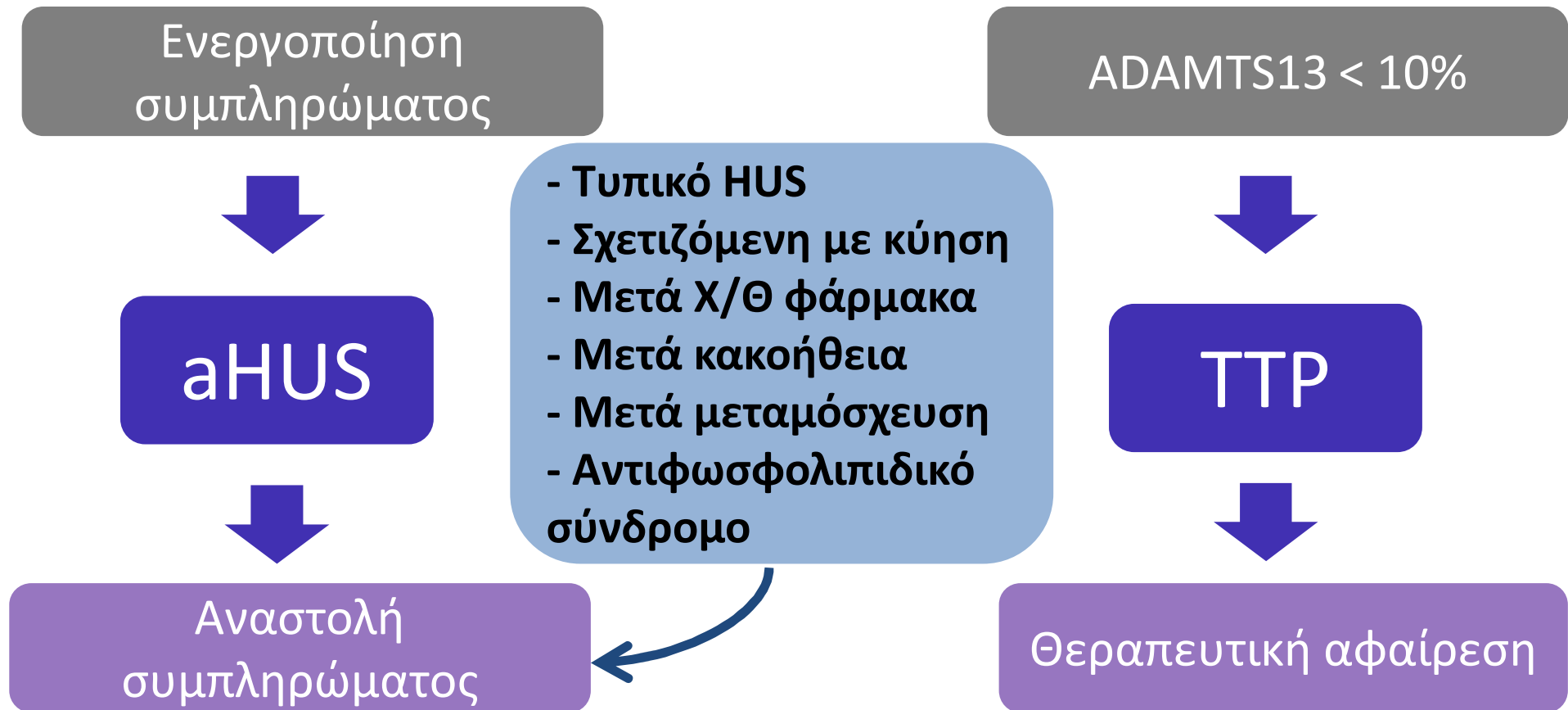
1. Μικροαγγειοπαθητική
(σχιστοκύτταρα)
Αιμολυτική (↑ LDH)
Αναιμία

2. Θρομβοπενία
3. Οξεία βλάβη οργάνων (νεφρός, ΚΝΣ, κ.ά.)



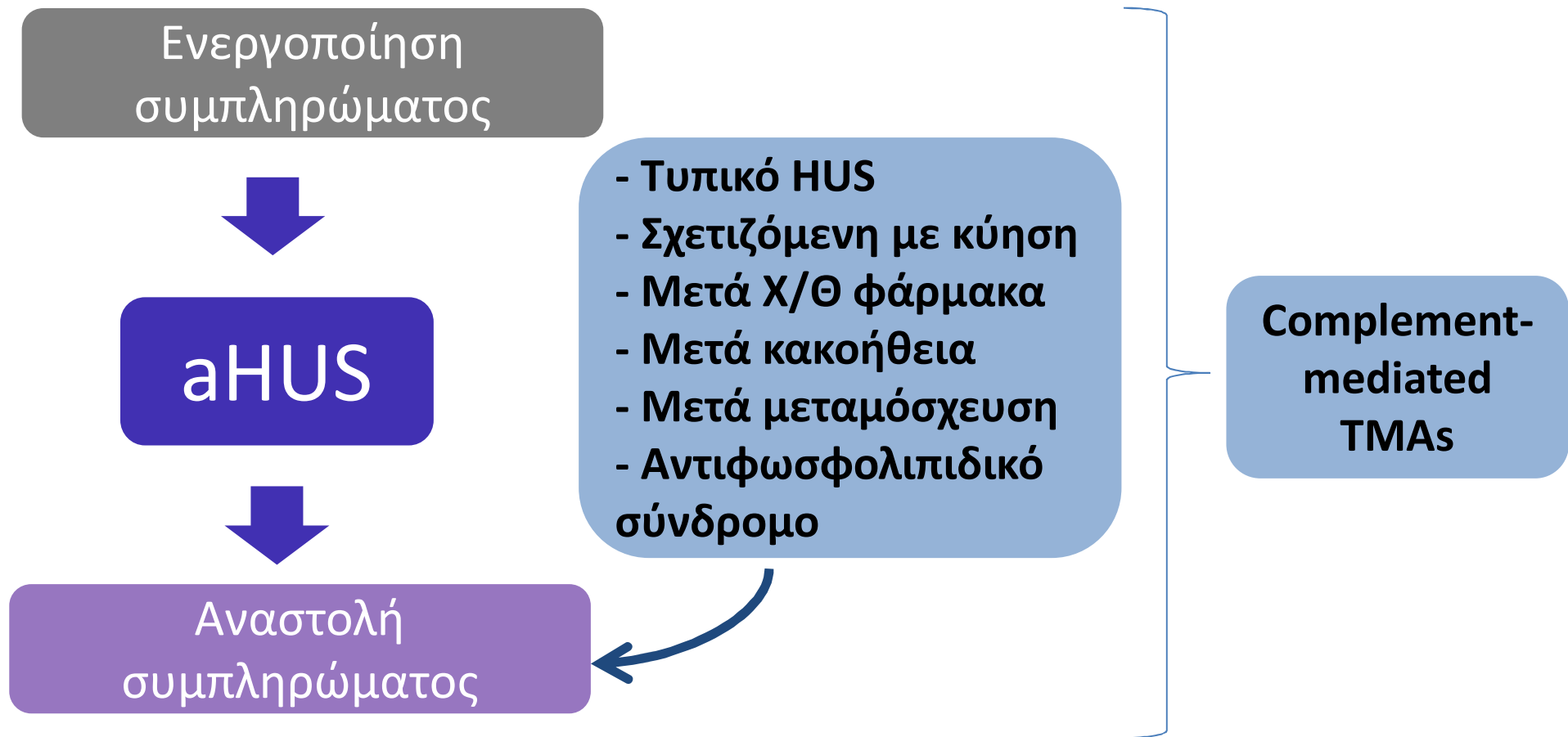
Θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια

διαφορική διάγνωση βάσει παθοφυσιολογίας



Θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια

ονοματολογία που σχετίζεται με την
παθοφυσιολογία



ΟΥΡΑΙΜΙΚΟ ΑΙΜΟΛΥΤΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ

ΠΟΤΕ ΞΕΚΙΝΑΜΕ

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΦΑΙΡΕΣΗ;

Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice

Therapeutic plasma exchange

A therapeutic procedure in which blood of the patient is passed through a medical device which separates plasma from other components of blood. The plasma is removed and replaced **with a replacement solution such as colloid solution (e.g., albumin and/or plasma) or a combination of crystalloid/colloid solution.**

Plasmapheresis

A procedure in which blood of the patient or the donor is passed through a medical device which separates plasma from other components of blood and the plasma is removed (i.e., less than 15% of total plasma volume) **without the use of colloid replacement solution.** This procedure is used to collect plasma for blood components or plasma derivatives.

Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice

ASFA category	Definition
I	Primary treatment, either stand-alone or in conjunction with other therapies
II	Secondary treatment, either stand-alone or in conjunction with other therapies
III	Role of apheresis is uncertain, and decision-making should be individualized
IV	Evidence demonstrates apheresis to be ineffective or harmful

Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice

Disease name	TA Modality	Indication	Category
Thrombotic microangiopathy, coagulation mediated	TPE	<i>THBD</i> mutation	III
Thrombotic microangiopathy, complement mediated	TPE	Complement factor gene mutations	III
	TPE	Factor H autoantibodies	I
	TPE	MCP mutations	III
Thrombotic microangiopathy, drug associated	TPE	Ticlopidine	I
	TPE	Clopidogrel	III
	TPE	Calcineurin inhibitors	III
	TPE	Gemcitabine	IV
	TPE	Quinine	IV
Thrombotic microangiopathy, hematopoietic stem cell transplantation associated	TPE		III
Thrombotic microangiopathy, Shiga toxin mediated	TPE/IA	Severe neurological symptoms	III
	TPE	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	III
	TPE	Absence of severe neurological symptoms	IV
Thrombotic thrombocytopenic purpura	TPE		I

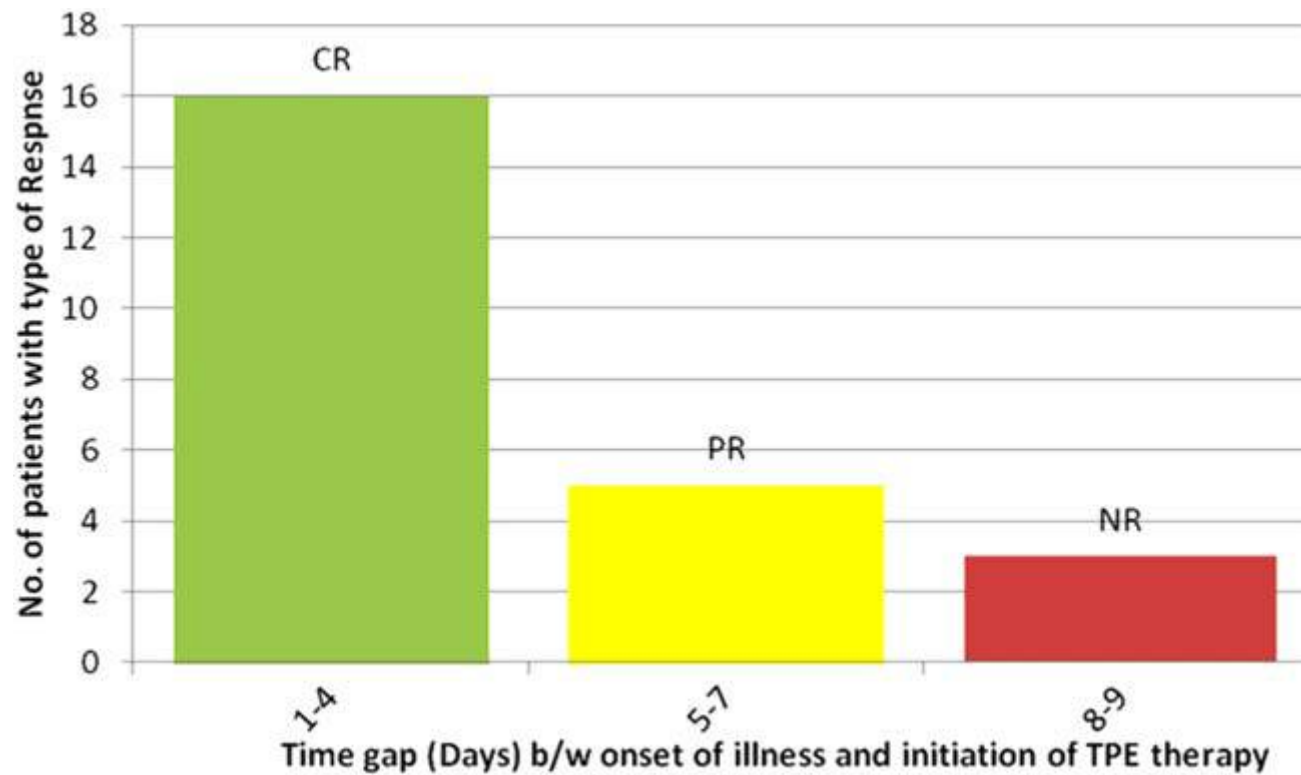
Clinical Practice Guidelines for the management of atypical Haemolytic Uraemic Syndrome in the United Kingdom

- 1–2 plasma volumes per session in adults and 50–100 ml/kg in children
- Typically, plasma exchange is undertaken daily initially, the duration and frequency of treatment is then determined by the clinical response.

Recommendations

All patients presenting with aHUS should be offered a trial of plasma exchange and/or plasma infusions. (weak, low).

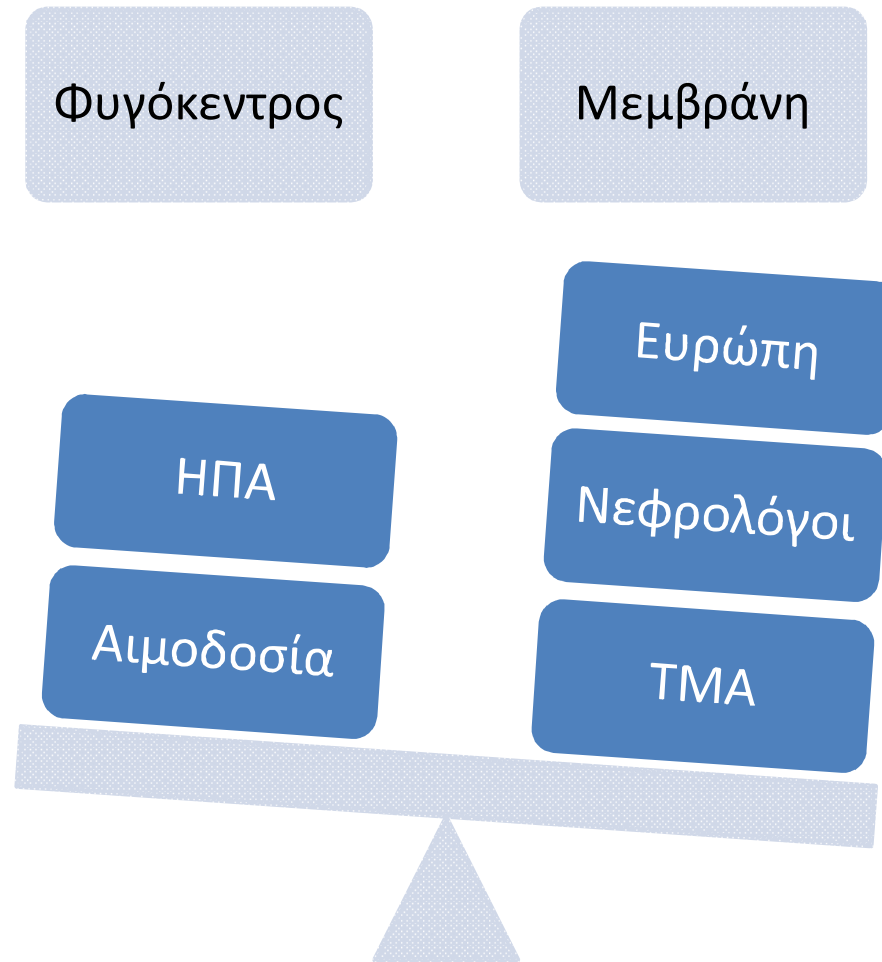
TPE: the sooner the better



ΟΥΡΑΙΜΙΚΟ ΑΙΜΟΛΥΤΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ

**ΠΟΙΑ ΜΕΘΟΔΟ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗΣ
ΑΦΑΙΡΕΣΗΣ;**

Χωρίς σαφή δεδομένα ή κατευθυντήριες οδηγίες



ΟΥΡΑΙΜΙΚΟ ΑΙΜΟΛΥΤΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ

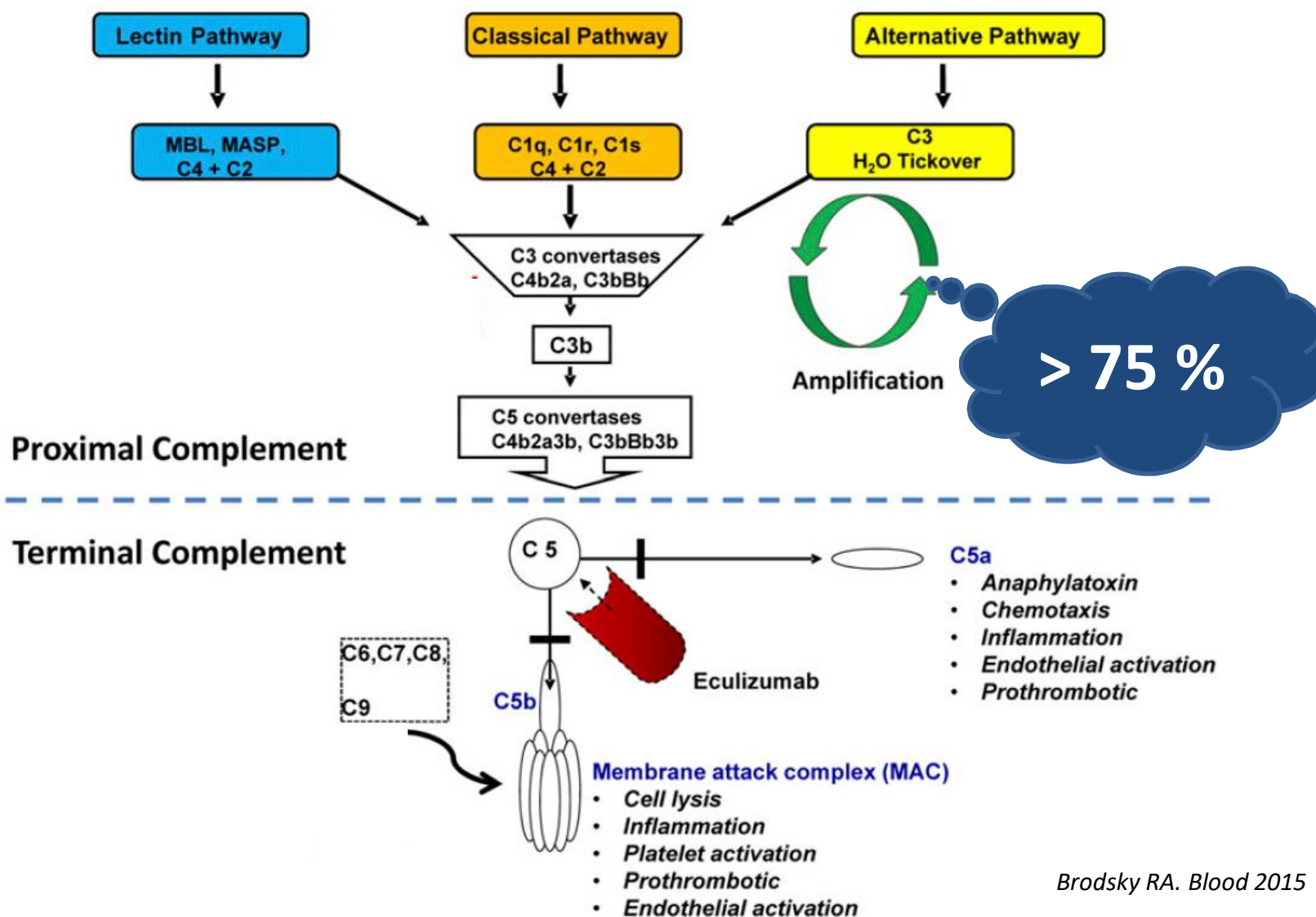
**ΠΟΙΕΣ ΕΞΕΤΑΣΕΙΣ ΕΙΝΑΙ
ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΕΣ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ;**

Άτυπο ουραιμικό αιμολυτικό σύνδρομο

άτυπο ΟΑΣ / atypical HUS

- Κλινική τριάδα θρομβωτικής μικροαγγειοπάθειας
- Παθοφυσιολογία:
ενεργοποίηση εναλλακτικής οδού συμπληρώματος

Καταρράκτης συμπλήρωμα



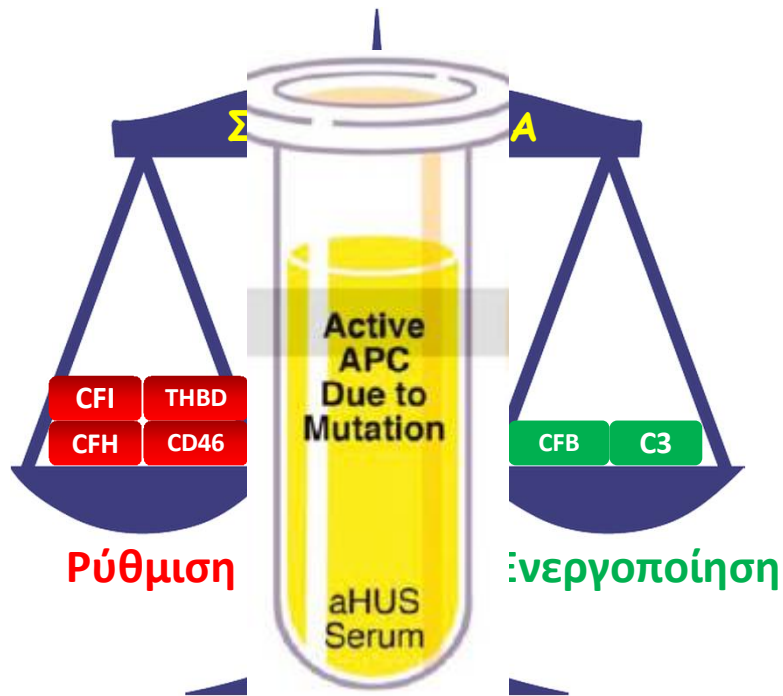
Παθοφυσιολογία aHUS

σχέση γονοτύπου με τον φαινότυπο

Μετάλλαξη	Συχνότητα	ESRD / θάνατος	Υποτροπή
Παράγοντας F του συμπληρώματος (CFH)	23 – 27 %	63 – 80 %	20 – 40 %
Παράγοντας I του συμπληρώματος (CFI)	3 – 8 %	50 – 70 %	20 – 40 %
CD46	5 – 9 %	17 – 20%	80 %
Anti – FH	3 – 6 %	30 %	60 %
Θρομβομοντουλίνη (THBD)	0 – 5 %	60 %	-
C3	2 – 8 %	43 – 60 %	20 – 40%
Παράγοντας B του συμπληρώματος (CFB)	1 – 2 %	70 %	70 %
Συνδυασμός μεταλλάξεων	4 %	-	-
Καμία μετάλλαξη	33 – 54 %	27 %	20 – 40 %

Παθοφυσιολογία aHUS

μεταλλάξεις εναλλακτικής οδού συμπληρώματος +
εκλυτικός παράγων



ΕΚΛΥΤΙΚΟΣ ΠΑΡΑΓΩΝ

ΦΛΕΓΜΟΝΗ

ΧΕΙΡΟΥΡΓΕΙΟ

ΑΥΤΟΑΝΟΣΙΑ

ΚΥΗΣΗ

Συνθήκες που προάγουν
την ενεργοποίηση του
συμπληρώματος

Άτυπο ουραιμικό αιμολυτικό σύνδρομο

δυσκολίες στη διάγνωση

- Νεφρική βλάβη μπορεί να υπάρχει και στη TTP
- Δύσκολη η εκτίμηση απάντησης στις πλασμαφαιρέσεις
- Ακόμα και αν υπάρχει η δυνατότητα γενετικού ελέγχου:
 - καθυστερεί κάποιους μήνες
 - ασαφής η κλινική σημασία πολλών μεταλλάξεων
 - 50% των ασθενών δεν έχουν γνωστή μεταλλάξη
- Δυσεύρετοι ορολογικοί δείκτες

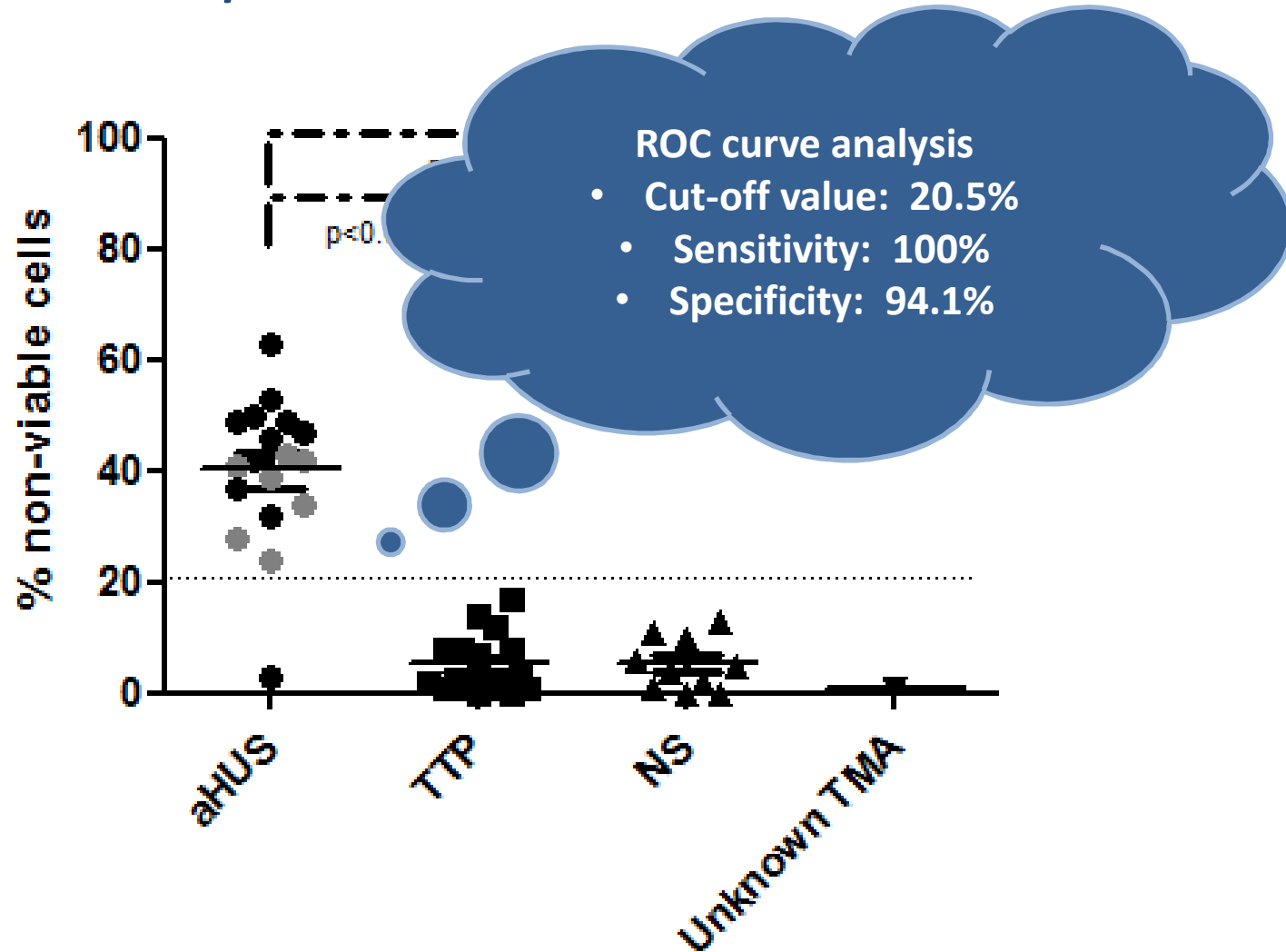
Άτυπο ουραιμικό αιμολυτικό σύνδρομο

διάγνωση στην πράξη

- Μικροβιολογικός έλεγχος (διαρροϊκό σύνδρομο, influenza, πνευμονιόκοκκος)
- Δραστικότητα ADAMTS13
- Ορολογικοί δείκτες ενεργοποίησης συμπληρώματος (C5b-9, modified Ham test, CFH autoantibodies)
- Γενετικός έλεγχος (NGS-μελέτες)



Τροποποιημένη Δοκιμασία κατά Ham διακρίνει aHUS από TTP



Άτυπο ουραιμικό αιμολυτικό σύνδρομο

άτυπο ΟΑΣ / atypical HUS

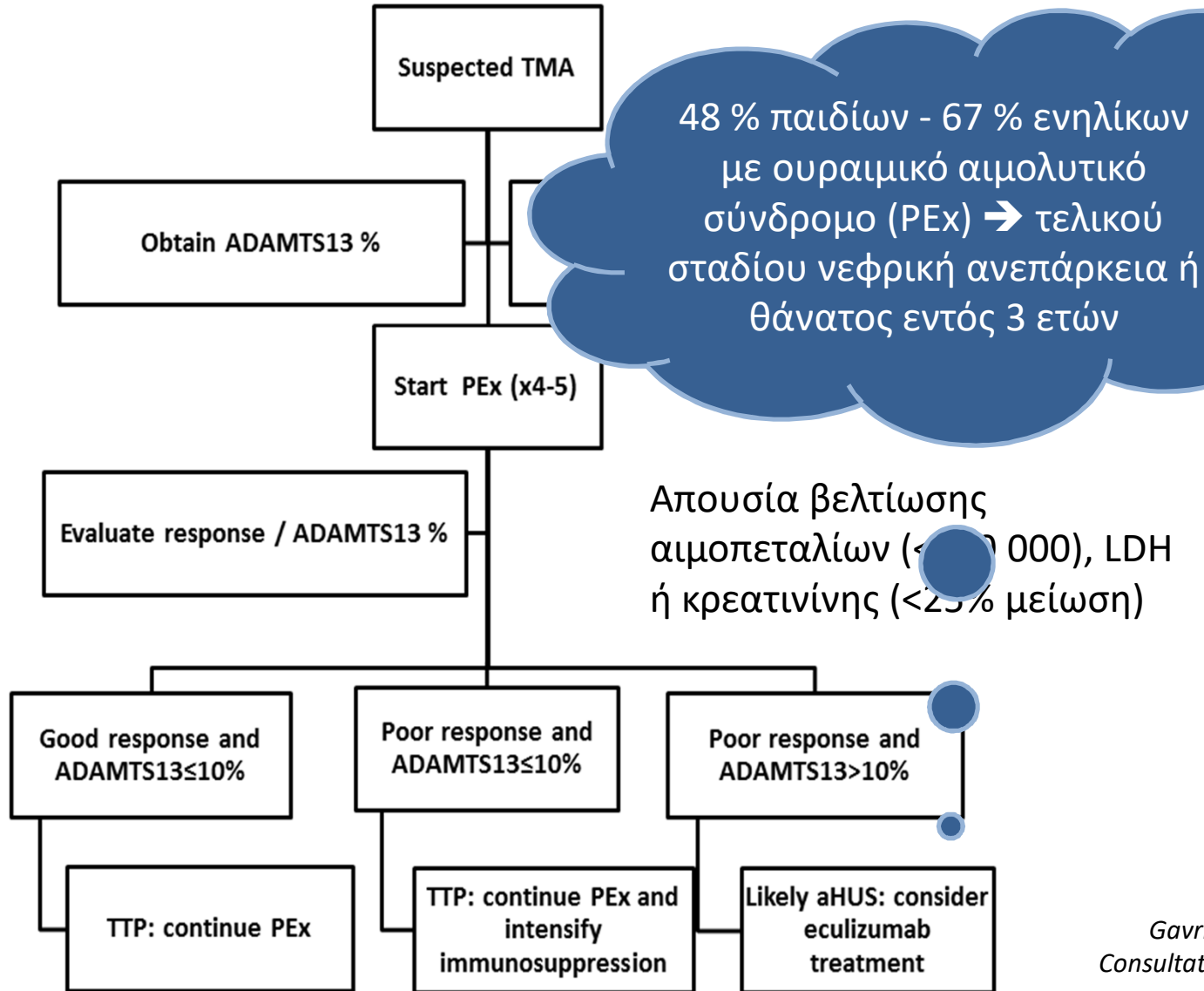
- Κλινική τριάδα θρομβωτικής μικροαγγειοπάθειας
- Παθοφυσιολογία:
 - ενεργοποίηση εναλλακτικής οδού συμπληρώματος
- Διάγνωση:
 - κλινική διάγνωση εξ αποκλεισμού
 - ADAMTS13 activity > 10%

ΟΥΡΑΙΜΙΚΟ ΑΙΜΟΛΥΤΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ

**ΠΟΤΕ ΣΤΑΜΑΤΑΜΕ ΤΗ
ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΦΑΙΡΕΣΗ;**

Άτυπο ουραιμικό αιμολυτικό σύνδρομο

θεραπευτικός αλγόριθμος



Αναστολείς συμπληρώματος

eculizumab - πλεονεκτήματα

- Μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι του C5 που αναστέλλει την τελική ενεργοποίηση του συμπληρώματος
- Αποτελεσματικό για την αντιμετώπιση:
 - παροξυσμικής νυχτερινής αιμοσφαιρινουρίας (PNH)
 - άτυπου ουραιμικού αιμολυτικού συνδρόμου (aHUS)
- Ασφαλές – εμβολιασμός έναντι μηνιγγιτιδόκοκκου

Αναστολείς συμπληρώματος

συνεχίζουμε τη θεραπευτική αφαίρεση ;

- Δεν υπάρχουν σαφείς συστάσεις
- Συνήθως διακόπτεται η θεραπευτική αφαίρεση
- Συνέχιση σε ασθενείς με μη βέλτιστη ανταπόκριση???

Type of Plasma Intervention	Most Recent Soliris Dose	Supplemental Soliris Dose With Each PE/PI Intervention	Timing of Supplemental Soliris Dose
Plasmapheresis or plasma exchange	300 mg	300 mg per each plasmapheresis or plasma exchange session	Within 60 minutes after each plasmapheresis or plasma exchange
	≥600 mg	600 mg per each plasmapheresis or plasma exchange session	
Fresh frozen plasma infusion	≥300 mg	300 mg per infusion of fresh frozen plasma	60 minutes prior to each infusion of fresh frozen plasma

Αναστολείς συμπληρώματος

eculizumab - μειονεκτήματα

- Δυσχέρεια χορήγησης στην κλινική πράξη λόγω
 - κόστους
 - έλλειψης δεικτών για την έναρξη θεραπείας
- Ανάγκη αντικατάστασης δόσης μετά κάθε συνεδρία θεραπευτικής αφαίρεσης
- Μακροχρόνια χορήγηση ενδοφλέβιας αγωγής
- Πότε και αν θα σταματήσει η θεραπεία με eculizumab ?

ΟΥΡΑΙΜΙΚΟ ΑΙΜΟΛΥΤΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ

ΕΙΔΙΚΕΣ ΚΑΤΗΓΟΡΙΕΣ ΑΣΘΕΝΩΝ

Ουραιμικό αιμολυτικό σύνδρομο παιδιατρικοί ασθενείς

- Κάποιοι χωρίς την τυπική τριάδα ΤΜΑ
- 17% χωρίς νεφρική βλάβη
- 6% χωρίς αναιμία
- 15% χωρίς θρομβοπενία
- Βιοψία νεφρού για διάγνωση σε ειδικές περιπτώσεις

Ουραιμικό αιμολυτικό σύνδρομο σε ασθενείς υπό αιμοκάθαρση

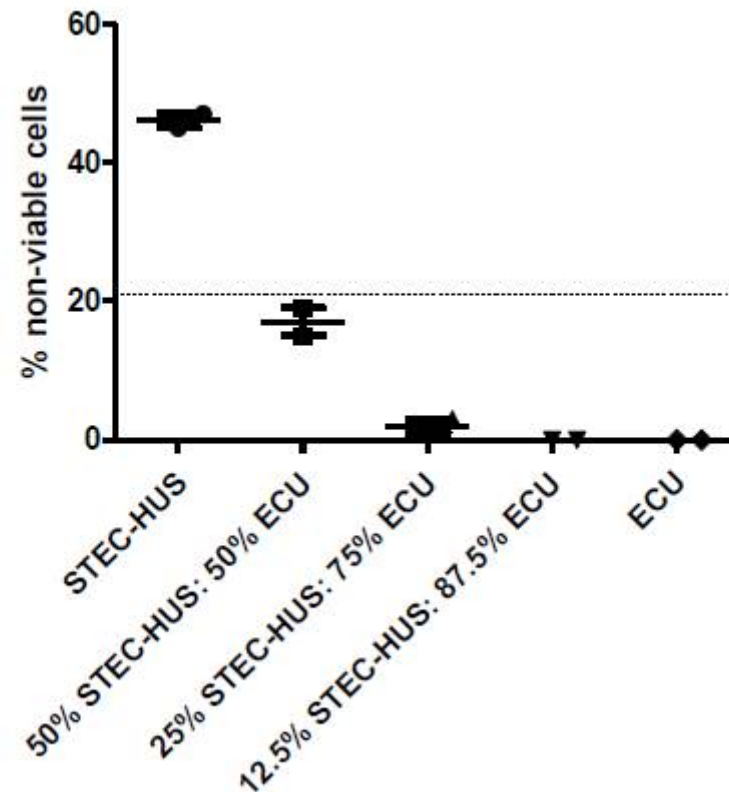
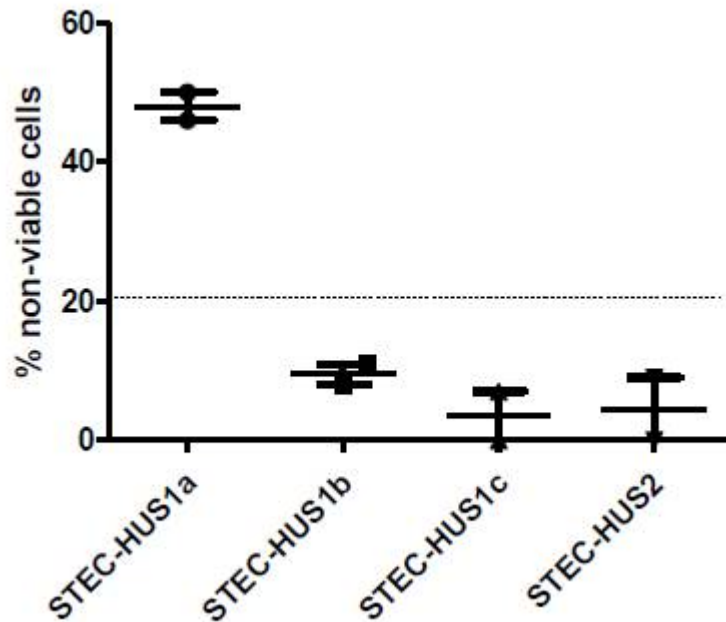
- Περιπτώσεις ασθενών που ομαλοποίησαν κρεατινίνη ενώ ξεκίνησαν eculizumab ως και 4 μήνες μετά έναρξη αιμοκάθαρσης
- **Προτείνεται:**
 - έναρξη eculizumab σε ασθενείς με ενδείξη ακόμη και όταν βρίσκονται ήδη 3-4 μήνες υπό αιμοκάθαρση
 - διάρκεια 3-6 μηνών
 - βιοψία νεφρού

Ουραιμικό αιμολυτικό σύνδρομο ασθενείς σε μονάδα εντατικής θεραπείας

1. Obtain adequate diagnostic samples before plasma therapy.
2. Make use of multidisciplinary care, including nephrologists and hematologists.
3. Initiate plasma therapy within 4-8 h of admission or diagnosis of TMA. For patients with an initial presentation of TMA, switch to eculizumab as soon as a diagnosis of aHUS is confirmed (ADAMTS13 > 10% and STEC negative); for patients with a history of previous aHUS, initiate eculizumab immediately on admission to the ICU.
4. Careful ICU monitoring should be offered because organ dysfunction may appear or worsen until remission.
5. Because of the increased risk of *Neisseria meningitidis* infection with eculizumab treatment, patients should be vaccinated against serotypes A, C, Y, and W135 and subtype B 2 weeks before eculizumab is initiated; unvaccinated individuals should receive prophylactic antibiotics on eculizumab initiation until at least 2 weeks after *N meningitidis* vaccination (please refer to country-specific guidelines).

Τυπικό ουραιμικό αιμολυτικό σύνδρομο (τυπικό ΟΑΣ / typical HUS)

- Θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια + Διαρροϊκό Σύνδρομο
- Παιδιά – επιδημίες
- Υποστηρικτική ανωνή + eculizumab ?



Θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια σχετιζόμενη με την κύηση

- Προεκλαμψία

- Σύνδρομο HELLP

Hemolysis, Elevated Liver enzymes, Low Platelet count

- TTP

- HUS

- Συστηματικός ερυθηματώδης λύκος (SLE)

- Αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο (APLS)

Θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια σχετιζόμενη με την κύηση

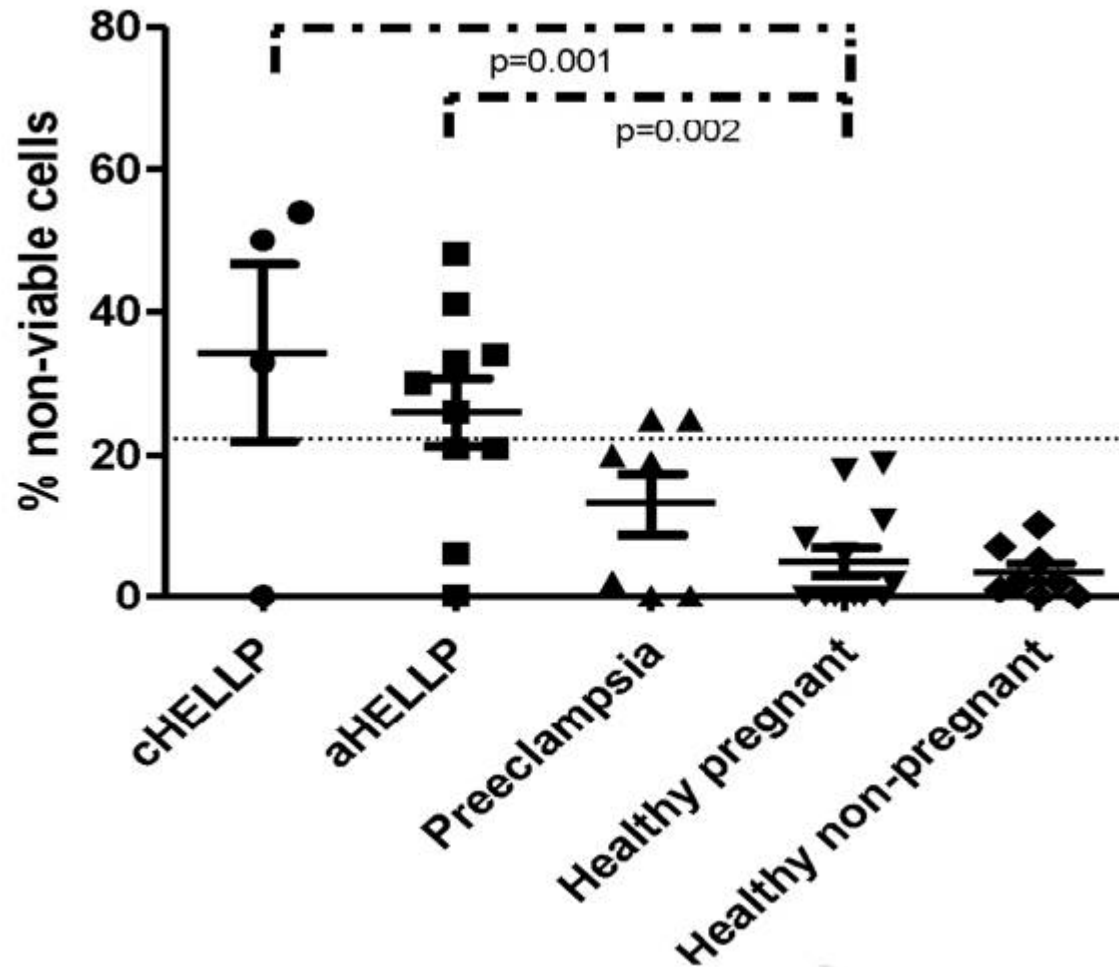
	MAHA	Thrombo cytopenia	Coagulo pathy	HBP	Abdominal symptoms	Renal Impairment	Neurological symptoms
PET	+	+	±	+++	±	±	++
HELLP	+	++	±	+	+++	+	±
TTP	++	+++	-	±	+	++	+++
HUS	+	++	±	++	+	+++	±
AFLP	±	+	++++	+	+++	++	+
SLE	+	+	±	+	±	++	+
APLS	+	++	±	±	±	±	±

**δύσκολη διαφορική διάγνωση ή
αλληλοεπικαλυπτόμενα σύνδρομα στο λαβύρινθο
της ονοματολογίας ???**

διαχωρισμός βάσει παθοφυσιολογίας ???

Προεκλαμψία και HELLP

ενεργοποίηση συμπληρώματος στη δοκιμασία κατά Ham



Κύηση και αναστολείς συμπληρώματος ασφάλεια *eculizumab*

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Eculizumab in Pregnant Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria

Richard J. Kelly, M.B., Ch.B., Ph.D., Britta Höchsmann, M.D., Jeff Szer, M.B., B.S.,

Pregnancy outcomes of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria treated with eculizumab: a Japanese experience and updated review

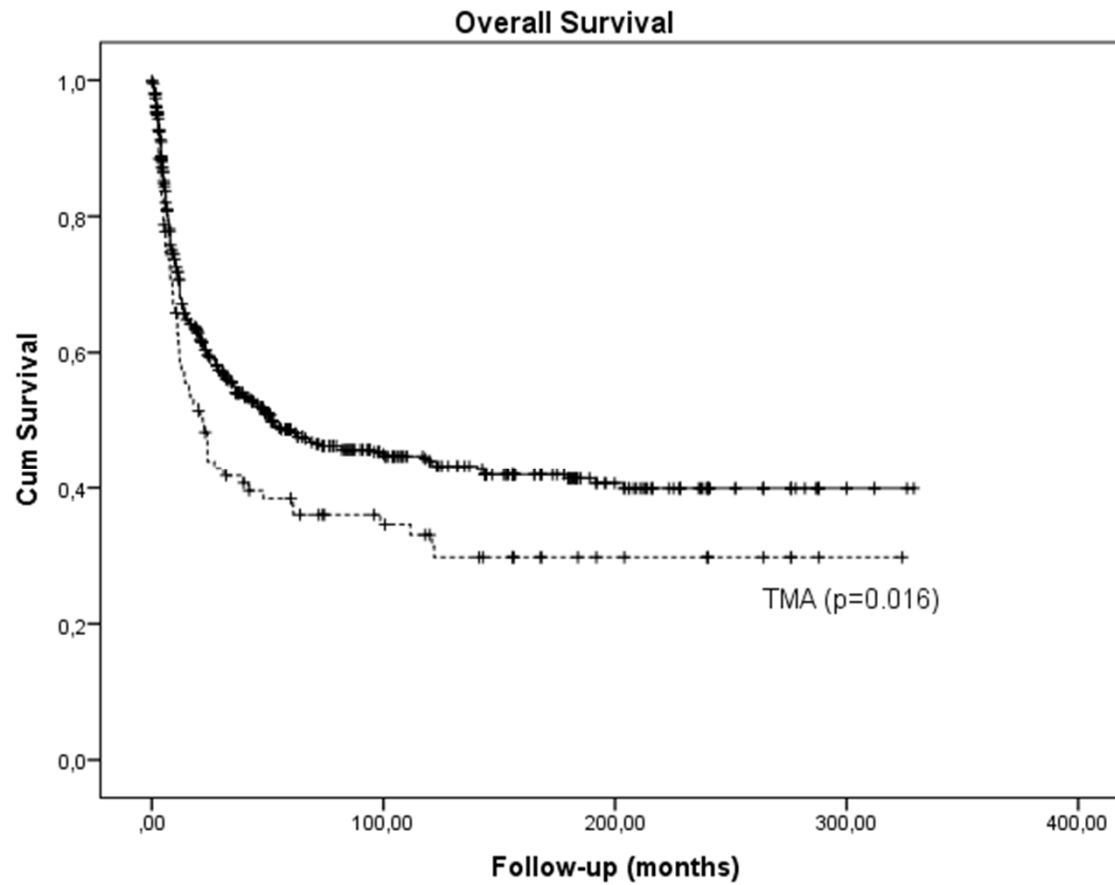
Naoyuki Miyasaka^{1,14} · Osamu Miura^{2,14} · Tatsuya Kawaguchi^{3,14} · Nobuyoshi Arima^{4,14} ·

Θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια μετά μεταμόσχευση (TA-TMA)

- Σοβαρή επιπλοκή: 0-27% αυτόλογες
6-76% αλλογενείς
- Υπό μελέτη: προδιαθεσικοί παράγοντες
 - ηλικία
 - μη συγγενής δότης
 - προπαρασκευαστικό σχήμα
 - αναστολείς καλσινευρίνης
 - GVHD
 - λοιμώξεις
- Υψηλό ποσοστό θνητότητας: **50-75%**

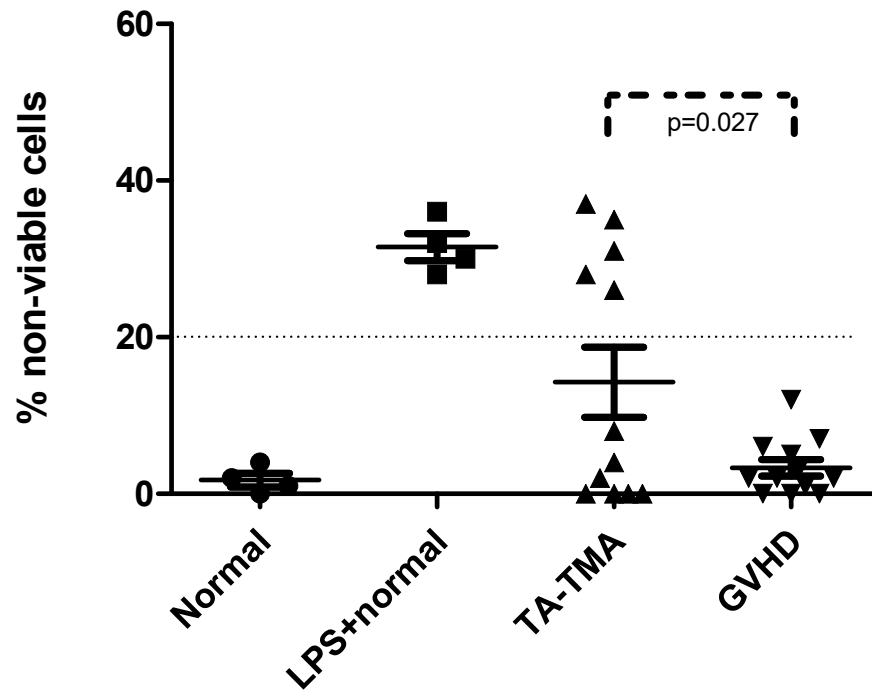
TA-TMA: κλινική εμπειρία

116 TA-TMA / 758 αλλοΗCT (15.5%)

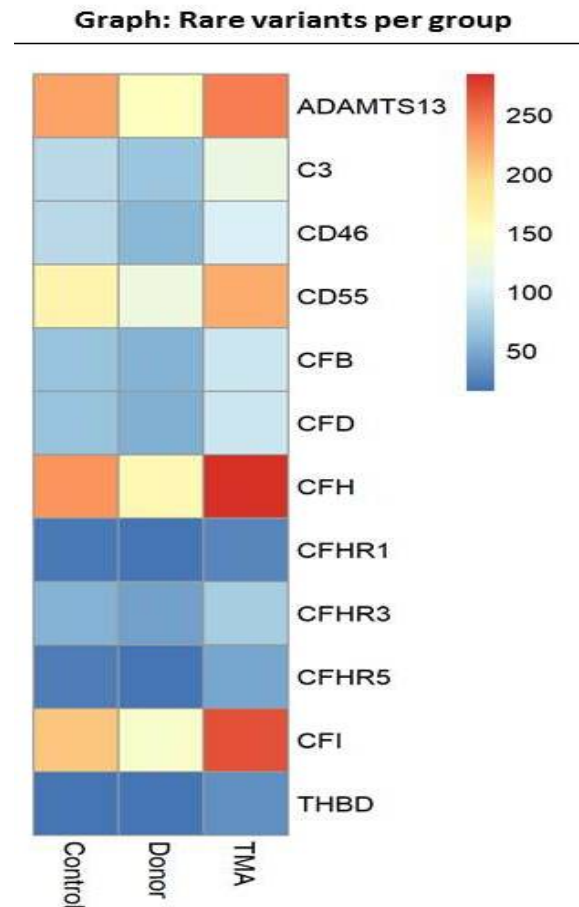


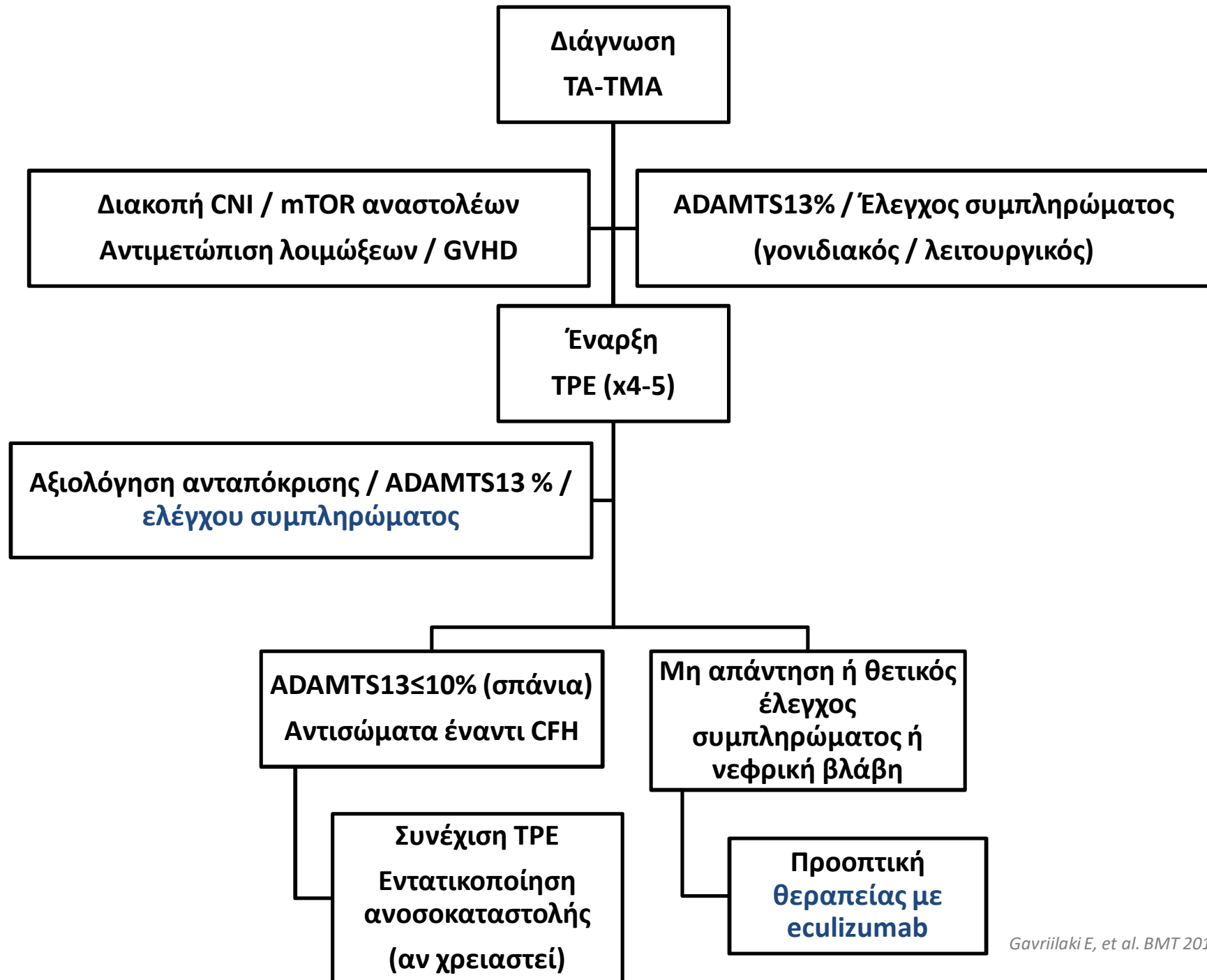
TA-TMA: ομοιότητες με aHUS

Ενεργοποίηση
συμπληρώματος



Μεταλλάξεις
Συμπληρώματος (NGS)





Συνοψίζοντας..

Disorder	Pathophysiology	ASFA category for the role of TPE (see Ta
TMA–Shiga toxin mediated	Direct endothelial damage with apoptosis due to effects of Shiga toxin	Presence of severe neurologic symptoms, III
TMA–complement mediated	Endothelial damage from unregulated complement activation resulting from the development of anti–factor H autoantibodies or mutations leading to abnormal complement regulatory proteins or abnormal complement factors	Absence of severe neurologic symptoms, IV Complement factor gene mutations, III Factor H autoantibodies, I MCP mutations, III
TMA–hematopoietic stem cell transplantation associated	Endothelial damage due to infection, chemotherapy, radiation therapy, or graft-versus-host disease due to transplant. Of note, a significant percentage of affected individuals may have complement regulatory pathway mutations	III
TMA–drug associated	Mechanism varies depending on drug and includes direct endothelial damage as well as the development of ADAMTS13 autoantibodies	Depending on drug, I, III, or IV
TMA–malignancy associated	Activation of coagulation by tumor tissue factor expression. Possible complement regulatory pathway mutations	NC
TMA– <i>Streptococcus pneumoniae</i> associated	Exposure of normally hidden endothelial antigens by bacterial neuramidase resulting in complement mediated endothelial damage	III
TMA–coagulation mediated	Mutations in DGKE, plasminogen, and thrombomodulin resulting in thrombosis and complement activation	III
HELLP syndrome	Mutations in alternate complement pathway regulatory elements	Postpartum, III Antepartum, IV

Πορεία ασθενούς

- Δεν ανταποκρίθηκε στη θεραπευτική αφαίρεση (x4) →
Επιδείνωση νευρολογικής εικόνας
- ADAMTS13 > 10% + θετική τροποποιημένη δοκιμασία κατά Ham
- Έλαβε άμεσα eculizumab, στο οποίο ανταποκρίθηκε
- Έλαβε παράλληλα θεραπεία λεμφώματος (αντι-CD30 - brentuximab)
- Διακόπηκε η χορήγηση eculizumab μετά από 12 δόσεις
- Ο ασθενής παραμένει χωρίς υποτροπή για 6 μήνες

*“The good physician treats the disease; the great physician treats the patient who has the disease”
Sir William Osler*

