

XII Общероссийская конференция "РДО - 20 лет"
IX Конференция Российского диализного общества

**Лечение атипичного гемолитико-уремического синдрома.
Определение продолжительности таргетной терапии,
мониторинг состояния пациента.**

Х.М.Эмирова
ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И.Евдокимова
ГБУЗ ДГКБ св.Владимира ДЗМ

ДАННАЯ ЛЕКЦИЯ ПРЕДСТАВЛЕНА ПРИ ПОДДЕРЖКЕ КОМПАНИИ АЛЕКСИОН

Терапия аГУС

▶ Плазмотерапия

▶ Антикоагулянтная терапия

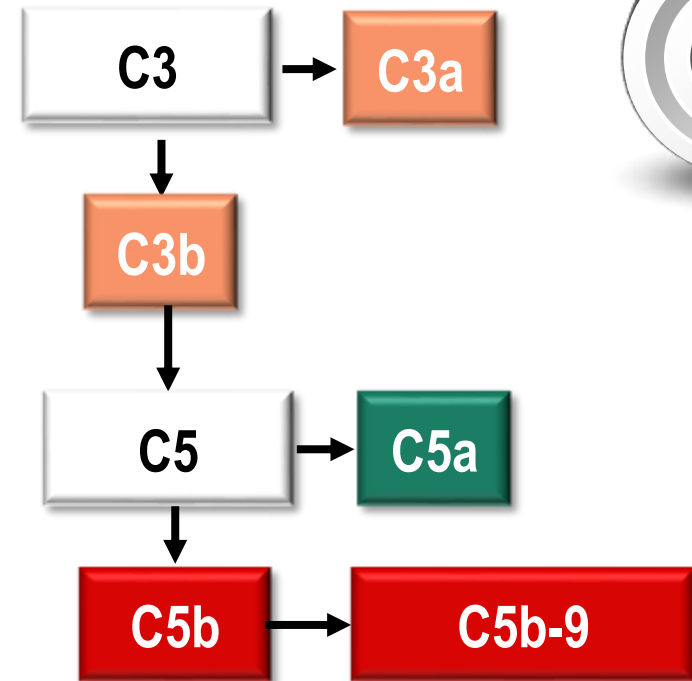
▶ Симптоматическая терапия:

- ✓ гипотензивные средства
- ✓ трансфузии эритроцитарной массы
- ✓ средства, стимулирующие эритропоэз
- ✓ лечение экстраренальных проявлений

▶ Заместительная почечная терапия:

- ✓ диализ
- ✓ трансплантация почек

▶ Патогенетическая терапия: ЭКУЛИЗУМАБ





Патогенетическая терапия аГУС: ЭКУЛИЗУМАБ

2009: первый случай применения препарата у мальчика 18 мес. с 4 рецидивами в анамнезе, которому было проведено 32 ПО (США)

2012: официально препарат разрешен к применению в педиатрической практике

VIII 2013: экулизумаб зарегистрирован при аГУС (РФ)

VI 2012: первое применение экулизумаба в России у пациентки 2 лет



Цели таргетной терапии при аГУС

Ингибировать неконтролируемую активацию комплемента

Ингибировать клиничко-лабораторные проявления ТМА

Сохранить и улучшить функцию органов

- ▶ не допустить развитие тХПН
- ▶ предотвратить поражение органов, кроме почек
- ▶ избавить от потребности в диализе

Улучшить качество жизни

Улучшить выживаемость

Все цели таргетной терапии могут быть достигнуты при раннем ее старте от манифестации аГУС !!!

Ранний старт терапии *Экулизумабом*?

- ▶ первые 24-48 часов от клинической манифестации ТМА
- ▶ 1 - 2 недели от клинической манифестации ТМА
- ▶ 2 - 4 неделя от клинической манифестации ТМА
- ▶ > 4 недель от клинической манифестации ТМА

Q

Раннее назначение **Экулизумаба** повышает вероятность улучшения функции почек

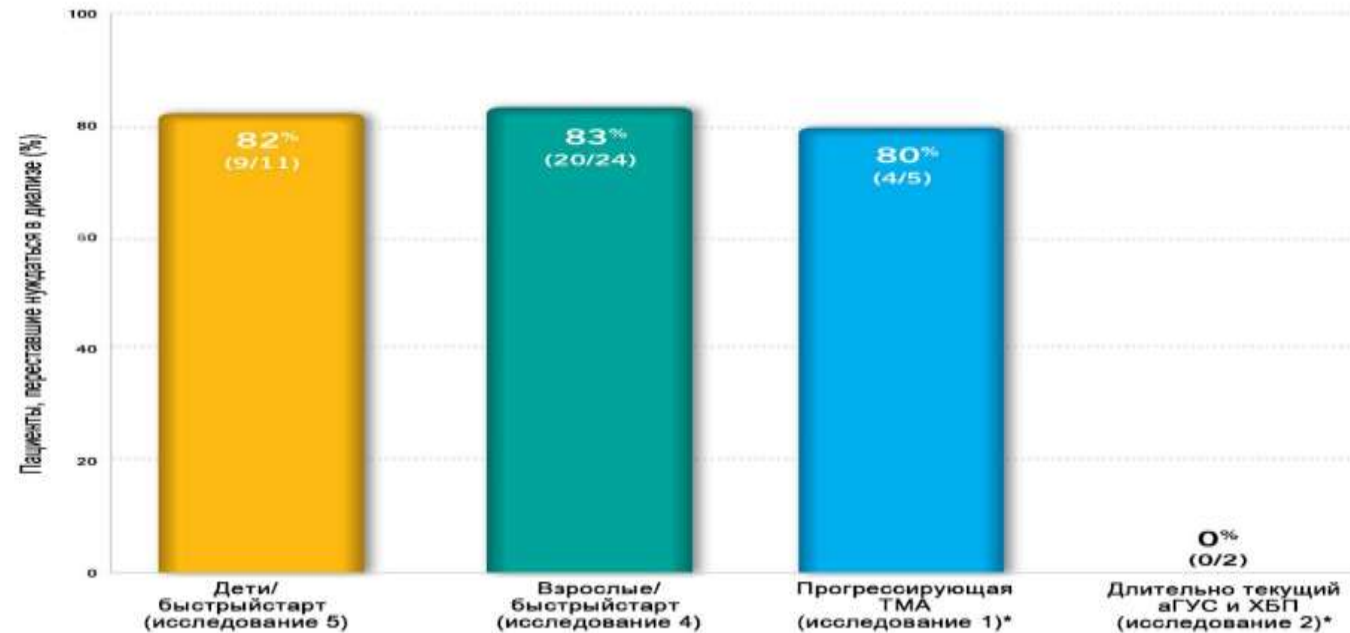
► Медиана времени до начала терапии экулизумабом составляла 0.2 – 8.6 мес

| | Дети/быстрый старт ¹ | Взрослые/быстрый старт ² | Прогрессирующая ТМА ^{3,4} | Длительно текущий аГУС и ХБП ^{3,4} |
|---|---------------------------------|-------------------------------------|------------------------------------|---|
| Медиана длительности текущей манифестации ТМА до начала терапии | 6 дней | 15 дней | <30 дней | 8.6 месяцев |
| Медиана от постановки диагноза аГУС до начала исследования (месяцы) | 0.56 (0.03-191) | 0.8 (0.03-311) | 10 (0.26-236) | 48 (0.66-286) |

Своевременное назначение экулизумаба позволило прекратить диализ у более чем **80%** пациентов



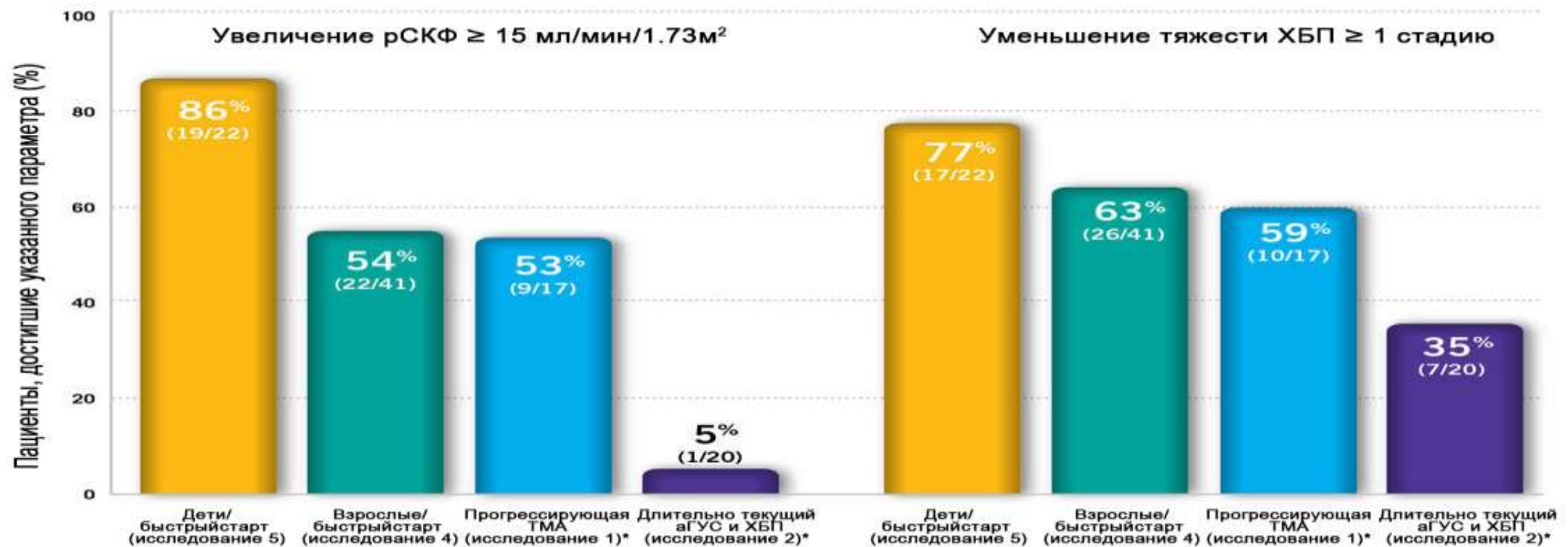
*к 26 недели



Раннее назначение **Экулизумаба** повышает вероятность улучшения функции почек

► Медиана времени до начала терапии экулизумабом составляла 0.2 – 8.6 месяцев

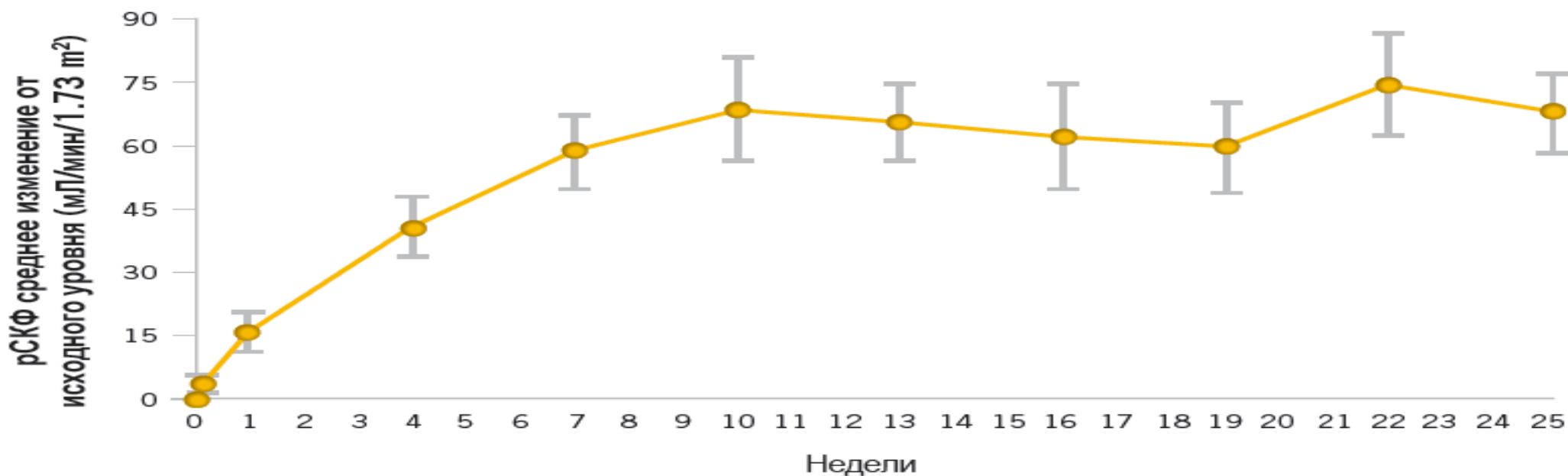
| | Дети/быстрый старт ¹ | Взрослые/быстрый старт ² | Прогрессирующая ТМА ^{3,4} | Длительно текущий аГУС и ХБП ^{3,4} |
|---|---------------------------------|-------------------------------------|------------------------------------|---|
| Медиана длительности текущей манифестации ТМА до начала терапии | 6 дней | 15 дней | <30 дней | 8.6 месяцев |
| Медиана от постановки диагноза аГУС до начала исследования (месяцы) | 0.56 (0.03-191) | 0.8 (0.03-311) | 10 (0.26-236) | 48 (0.66-286) |



*к 26 недели

Терапия **Экулизумабом** приводит к улучшению функции почек и нормализации креатинина¹

Среднее увеличение рСКФ*



- ▶ **86%** (19/22) детей с аГУС: улучшение функции почек[†]
- ▶ **85%** (17/20) детей с аГУС: снижение тяжести хронической болезни почек от 2 стадии и выше, на ≥ 1 стадию
- ▶ Среднее увеличение рСКФ от исходного уровня спустя 26 недель составило **64 мл/мин/1,73м²**

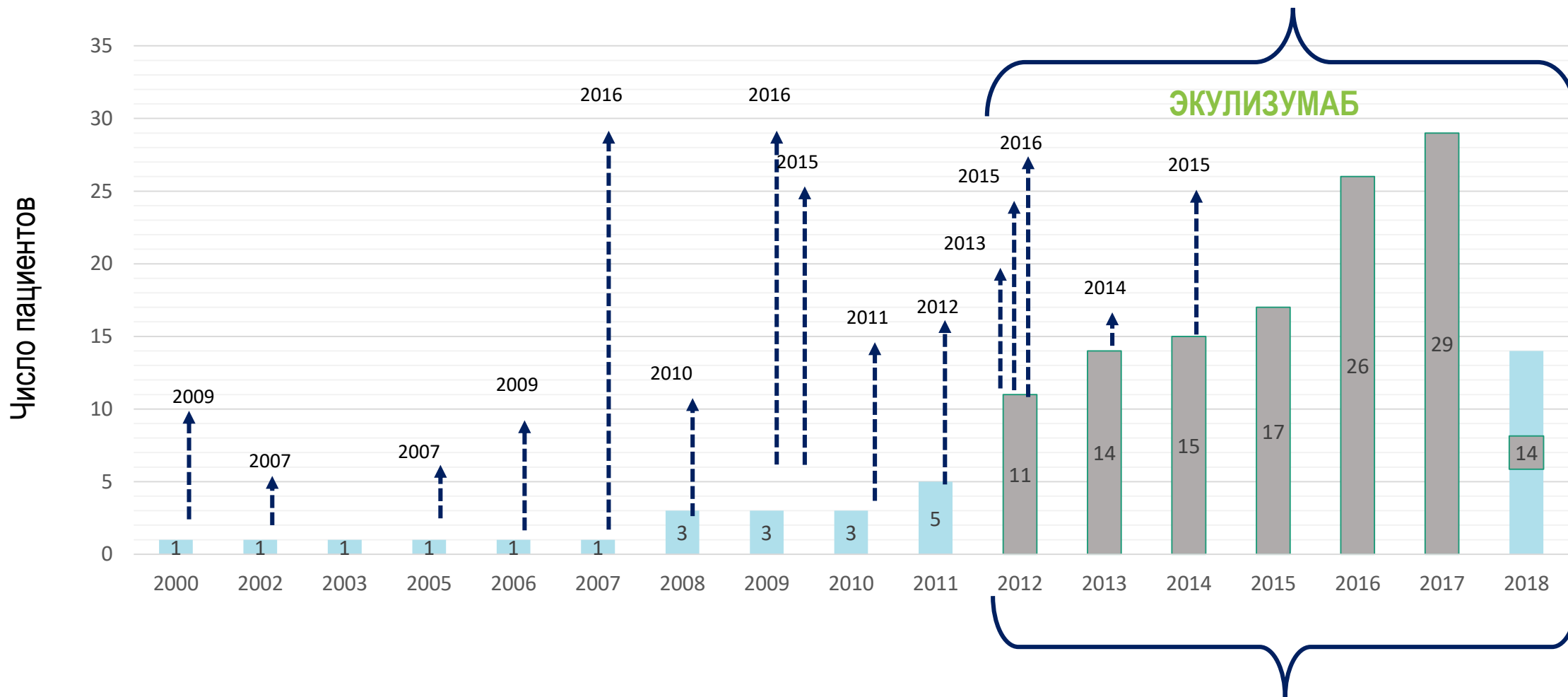
*Столбиками показана стандартная ошибка среднего [†] увеличение рСКФ ≥ 15 мл/мин/1.73 м² в двух измерениях разделённых ≥ 4 неделями
рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации по формуле Шварца: рСКФ (мл/мин/1.73 м²) = [0.413 x рост (см)]/креатинин сыворотки (мг/дл).

Расчет дозы **Экулизумаба** при лечении аГУС

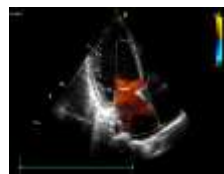
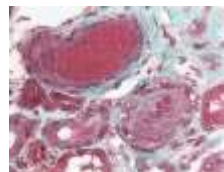
| Масса тела пациента | Индукционная фаза | Поддерживающая фаза |
|---------------------|--------------------------|---|
| ≥40 кг | 900 мг в неделю x 4 дозы | 1200 мг на 5 неделе → 1200 мг каждые 2 недели |
| 30 - 40 кг | 600 мг в неделю x 2 дозы | 900 мг на 3 неделе → 900 мг каждые 2 недели |
| 20 - 30 кг | 600 мг в неделю x 2 дозы | 600 мг на 3 неделе → 600 мг каждые 2 недели |
| 10 - 20 кг | 600 мг в неделю x 1 доза | 300 мг на 2 неделе → 300 мг каждые 2 недели |
| 5 - 10 кг | 300 мг в неделю x 1 доза | 300 мг на 2 неделе → 300 мг каждые 3 недели |

- ▶ По данным >5 лет наблюдения за пациентами с аГУС, применение **Экулизумаба** согласно инструкции снижает частоту рецидивов ТМА* в **13.7 раз**, в сравнении с периодом отсутствия лечения.¹

Число пациентов с аГУС (данные Центра гравитационной хирургии крови и гемодиализа ДКГБ св. Владимира, n=146)



Пациенты с аГУС (данные Центра гравитационной хирургии крови и гемодиализа ДКГБ св. Владимира)



Общее число пациентов с аГУС: 146

аГУС, спорадическая форма: 124 (84,9%)

аГУС, семейная форма: 6 (4,1%)

аГУС, ассоциированный с антителами к CFH: 16 (11%)

МАГА+тромбоцитопения+ОПП: 25 (17,1%)

МАГА/тромбоцитопения+ОПП: 20 (13,7%)

МАГА+тромбоцитопения+ОПП+экстраренальные проявления: 101 (69,2%)

Молекулярно-генетическое исследование (NGS): 48 (32,9%)

Нефробиопсия: 21 (14,4%)

Плазмотерапия : 146 (100%) ➡ **ЭКУЛИЗУМАБ**: 101 (69,2%) ➡ трансплантация: 7 (5,3%)

Летальность: 21 (14,4%)

Отмена экулизумаба : 18 (17,8%) ➡ рецидив 9 (50,0%)

**Длительность терапии *Экулизумабом*
определяется генетическим профилем пациента
и особенностями течения заболевания**

Генетические факторы, способствующие развитию аГУС



ГЕНЫ КОМПЛЕМЕНТА

- ▶ фактор комплемента Н (*CFH*)
- ▶ гены, кодирующие фактор комплемента Н от 1 до 5 (*CFHR1-5*)
- ▶ мембранный кофакторный белок (*MCP*)
- ▶ фактор комплемента I (*CFI*)
- ▶ фактор комплемента В (*CFB*)
- ▶ фактор комплемента С3 (*C3*)

ГЕНЫ, НЕ КОДИРУЮЩИЕ КОМПЛЕМЕНТ

- ▶ Диацилглицеролкиназа-ε (*DGKE*)
- ▶ Тромбомодулин (*THBD*)

В РФ исследуется панель «аГУС»: CD46, CFB, CFH, CFHR1, CFHR2, CFHR3, CFHR4, CFHR5, CFI, DGKE, PIGA, THBD, HF1, HUS, ARMD4, FHR3, HLF4, CFHL3, FHR1, HFL1, CFHL1, MCP, FI, ARMD13, BF, GBG, ARMD14, CFBD, NPHS7, ARMD9, THRM, THRH12, ADAMTS13, C3

Исходы аГУС в зависимости от генетического профиля

- ▶ при начале аГУС в детском возрасте ХБП 5 ст. развивалась реже, чем при начале аГУС во взрослом возрасте
- ▶ внепочечные проявления у >30% детей с аГУС, реже всего встречаются при мутациях гена MCP
- ▶ при мутациях гена CFI аГУС развивается реже, чем при других дефектах компонента
- ▶ пациенты с мутацией CFH или тромбомодулина имели ранее начало аГУС и большую летальность
- ▶ наиболее благоприятные исходы со стороны почек отмечались при мутациях гена MCP, а наименее благоприятные – при мутациях гена CFH и образовании аутоантител к фактору CFH

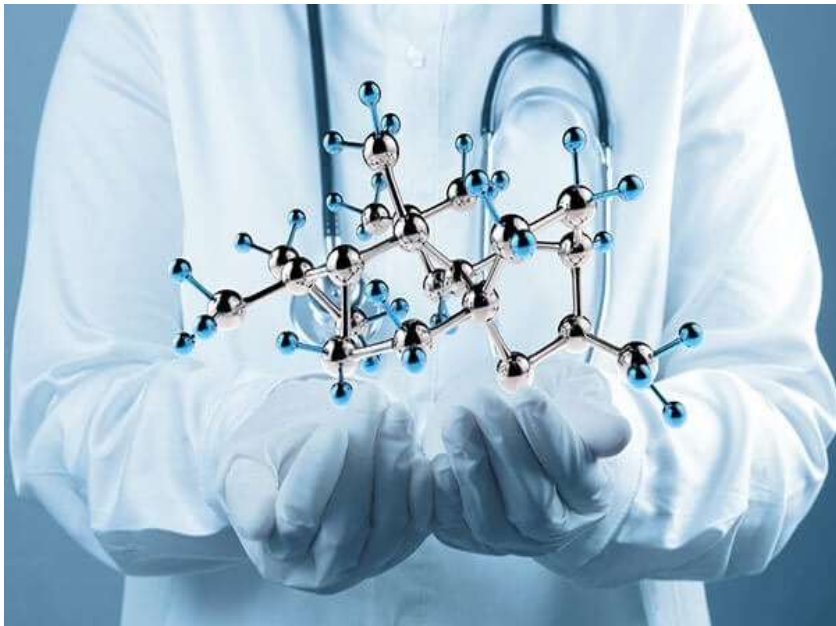
молекулярно-генетическое исследование

во время лечения

перед отменой терапии

семейной форме аГУС
рецидивах аГУС

перед трансплантацией / после трансплантации
у пациентов с аГУС, ранее не прошедших
генетическое исследование / при развитии ГУС
de novo после трансплантации



Длительность терапии **Экулизумабом**

*Лечение должно быть прекращено
после достижения ремиссии*

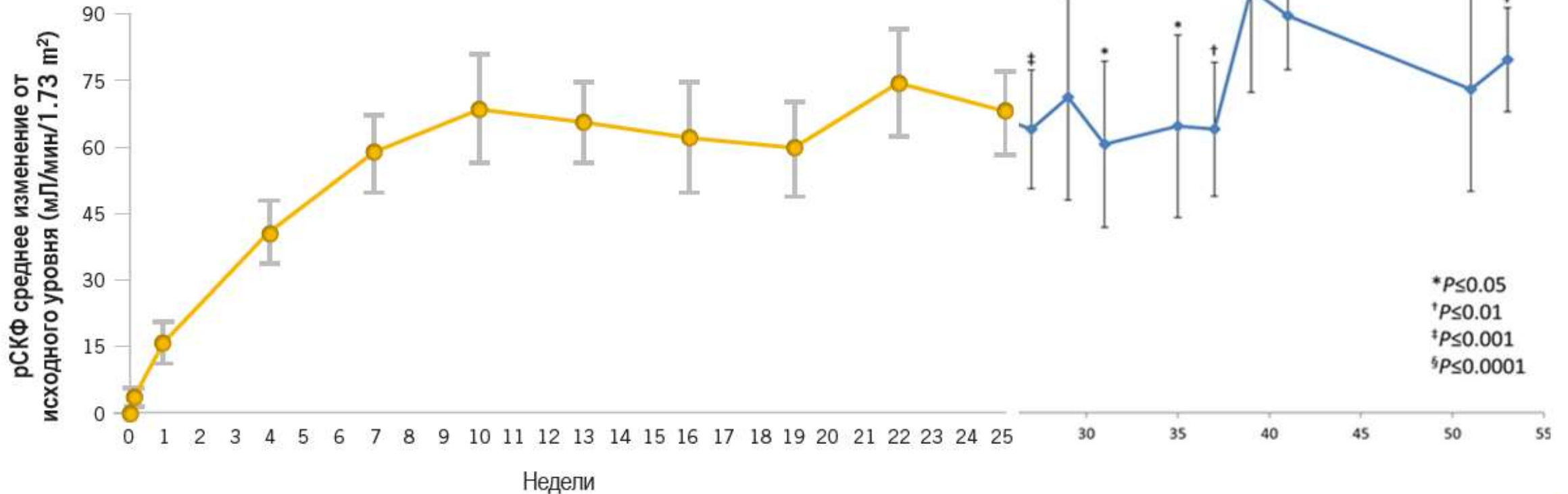
*Лечение может быть прекращено через
2 года стойкой ремиссии*

*Лечение Экулизумабом
пожизненное*

- ▶ Пациенты с аГУС, не требующие трансплантации почки
- ▶ Пациенты с аГУС, достигшие тХПН до этапа трансплантации почки
- ▶ Пациенты с аГУС перед и после трансплантации почки

Длительная терапия **Экулизумабом** приводит к улучшению функции почек и нормализации креатинина¹

Среднее увеличение рСКФ*



► Среднее увеличение рСКФ от исходного уровня спустя 52 недели² составило **79 мл/мин/1.73 м²**

*Столбиками показана стандартная ошибка среднего † увеличение рСКФ ≥ 15 мл/мин/1.73 м² в двух измерениях разделённых ≥ 4 неделями
рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации по формуле Шварца: рСКФ (мл/мин/1.73 м²) = [0.413 x рост (см)]/креатинин сыворотки (мг/дл).

Длительность терапии *Экулизумабом*

- ▶ Пациенты с аГУС, не требующие трансплантации почки
- ▶ Пациенты с аГУС, достигшие тХПН до этапа трансплантации почки
- ▶ Пациенты с аГУС перед и после трансплантации почки

Длительность терапии **Экулизумабом** у пациентов с аГУС

Низкий риск рецидива:

- ▶ Изолированная мутация *MCP*
- ▶ Длительный период негативных анти-*CFH* антител

Лечение должно быть прекращено после достижения ремиссии

Средневысокий риск рецидива:

- ▶ Мутация *CFI*
- ▶ Низкий уровень анти-*CFH* антител
- ▶ Отсутствие идентифицированных мутаций
- ▶ Мутация с неизвестным эффектом

Лечение может быть прекращено через 2 года стойкой ремиссии на **Экулизумабе**. При рецидиве аГУС - немедленное возобновление лечения

Высокий риск рецидива:

- ▶ Ранее рецидив аГУС у пациента/членов семьи
- ▶ Мутация *CFH*, *C3*, *CFB*, *CFH/CFHR1*

Лечение **Экулизумабом** пожизненное

Длительность терапии *Экулизумабом*

- ▶ Пациенты с аГУС, не требующие трансплантации почки
- ▶ Пациенты с аГУС, достигшие тХПН до этапа трансплантации почки
- ▶ Пациенты с аГУС перед и после трансплантации почки

Пациенты с аГУС, достигшие тХПН до этапа трансплантации почки

- ▶ При отсутствии гематологической/субклинической активности ТМА, клинических проявлений экстраренальной ТМА

лечение **Экулизумабом** не требуется

- ▶ При признаках гематологической/субклинической активности ТМА, клинических проявлений экстраренальной ТМА

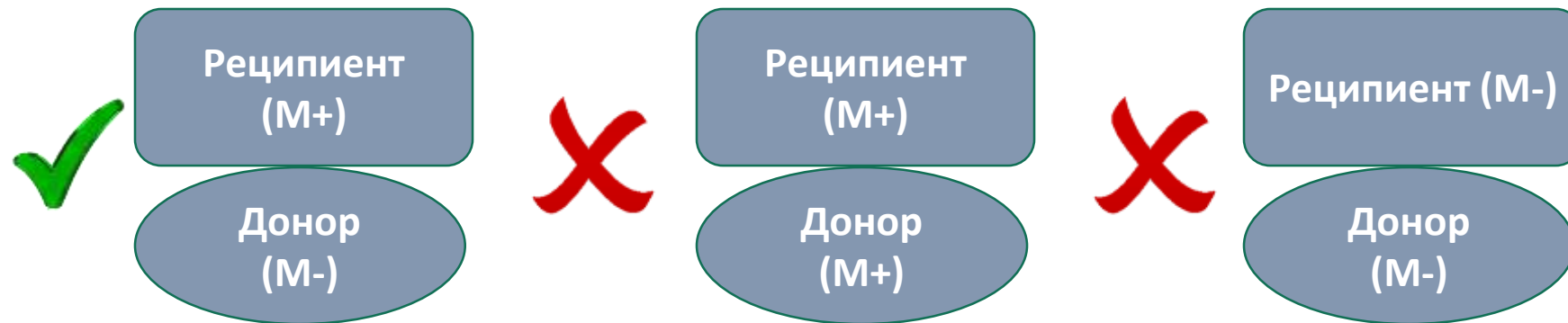
лечение **Экулизумабом** требуется

Длительность терапии *Экулизумабом*

- ▶ Пациенты с аГУС, не требующие трансплантации почки
- ▶ Пациенты с аГУС, достигшие тХПН до этапа трансплантации почки
- ▶ Пациенты с аГУС перед и после трансплантации почки

Оценка риска рецидива аГУС после трансплантации почки

- ▶ Перед включением в «Лист ожидания» трансплантации почки пациента с аГУС необходимо выполнить оценку риска рецидива заболевания после трансплантации, включающую, помимо стандартного обследования, генетическое исследование и определение в динамике титра антител к CFH
- ▶ аГУС является противопоказанием к родственной трансплантации, за исключением некоторых случаев:

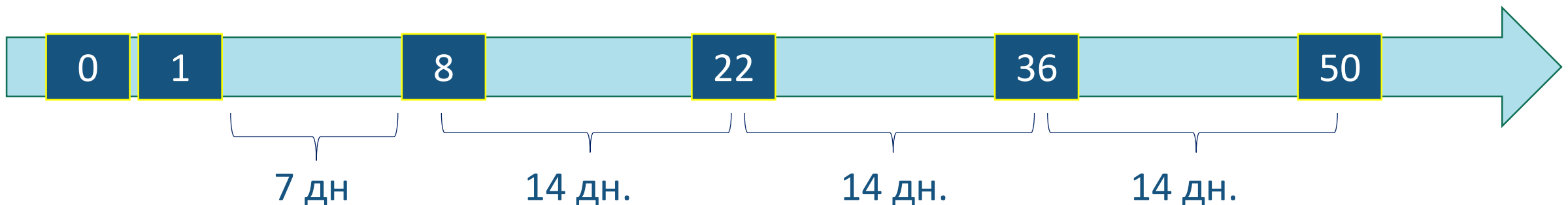


Трансплантация от живого донора до 2012г. не рассматривалась у пациентов с аГУС

Длительность применения **Экулизумаба** у пациентов с аГУС при трансплантации почки

Профилактика **Экулизумабом** должна быть начата до трансплантации почки !!!

- ▶ **I введение** препарата не позднее чем за 1 час до реперфузии донорской почки (у пациентов, ожидающих urgentную трансплантацию почки или трансплантацию от живого донора)
- ▶ **II введение** препарата в первые 24 ч. после трансплантации почки
- ▶ **Последующие введения** препарата осуществляются 1 раз в неделю с переходом на режим 1 раз в 2-3 недели в зависимости от массы тела



Длительность терапии **Экулизумабом** у пациентов с аГУС

Низкий риск рецидива:

- ▶ Изолированная мутация *MCP*
- ▶ Длительный период негативных анти-*CFH* антител

Лечение должно быть прекращено после достижения ремиссии

Средневысокий риск рецидива:

- ▶ Мутация *CFI*
- ▶ Низкий уровень анти-*CFH* антител
- ▶ Отсутствие идентифицированных мутаций
- ▶ Мутация с неизвестным эффектом

Возможна отмена **Экулизумаба** через 12 мес. При рецидиве возобновление лечения не позднее 48 часов

Высокий риск рецидива:

- ▶ Ранее рецидив аГУС у пациента/членов семьи
- ▶ Мутация *CFH*, *C3*, *CFB*, *CFH/CFHR1*

Лечение **Экулизумабом** пожизненное

Рекомендации по отмене терапии ингибиторами комплемента. KDIGO 2017



Согласно мнению экспертов, возможность отмены терапии **Экулизумабом** можно рассматривать в каждом отдельном случае у следующих пациентов:

- ✓ min через 6-12 мес. лечения и min 3 мес. нормализации (или стабилизации) функции почек
- ✓ возможность отмены через 3 мес. можно рассматривать у детей с патогенными вариантами МСР, быстро достигших ремиссии
- ✓ у пациентов, которым проводился диализ, поддерживающая терапия **Экулизумабом** должна проводиться минимум в течение 4-6 мес. до решения вопроса об отмене препарата

У пациентов, развивших жизнеугрожающие проявления ТМА и перенесших трансплантацию, особенно при отторжении предыдущего трансплантата, отменять терапию **Экулизумабом** не рекомендуется

Причины отмены: медицинские, экономические, просьба пациентов

- ▶ В 4/6 случаях, наблюдавшихся авторами, зарегистрировано развитие ТМА в течение 12 месяцев после отмены препарата.
- ▶ В 16/52 (31%) описанных в литературе случаях после отмены **Экулизумаба** отмечалось развитие ТМА.
- ▶ В клинических исследованиях по применению **Экулизумаба** препарат был отменен у 61/130 (47%) пациента в период с 2008 г. по 2015 г. Среди них у 12/61 (20%) больных развилась тяжелая ТМА, и 9/12 пациентов возобновили комплементингибирующую терапию

Прогрессированию заболевания и риску ТМА подвержены пациенты любого возраста, но дети особенно

▶ Риск прогрессирования заболевания:

- ✓ генетический фон
- ✓ возраст во время первой манифестации
- ✓ предыдущие эпизоды ТМА
- ✓ превалирование экстраренальных проявлений
- ✓ модифицированная доза *Экулизумаба*
- ✓ состояние после трансплантации
- ✓ ассоциированное с беременностью заболевание

- ▶ Дети относятся к группе высокого риска, у которых часто встречается комплемент-активирующие состояния (например инфекции или вакцинация).
- ▶ Не следует отменять терапию у детей с жизнеугрожающими симптомами при дебюте заболевания или при отсутствии восстановления функции почек.

Риск развития ТМА после отмены *Экулизумаба* непредсказуем

- ▶ Отсутствие значимой информации на основании определения:
 - ✓ CH50: активация комплемента в сыворотке
 - ✓ белки комплемента: только очень низкий уровень C3
 - ✓ значимость уровней C5a и sC5b9 в плазме сомнительна
 - ✓ определение C5b9 на эндотелиальных клетках в обычной практике не выполняется
- ▶ Возобновление терапии *Экулизумабом* предотвращает дальнейшее развитие ТМА, но не предотвращает снижения рСКФ
- ▶ Отмена *Экулизумаба* подвергает пациента риску двумя путями:
 - ✓ риску прогрессирования заболевания или развития новой ТМА
 - ✓ риску не получить описанных клинических преимуществ от длительной таргетной терапии

Мониторинг пациентов после прекращения лечения **Экулизумабом**

- ▶ Больные с аГУС после прекращения лечения **Экулизумабом** должны находиться под медицинским наблюдением для обеспечения контроля за признаками и симптомами тяжелых осложнений ТМА
 - ✓ *мониторинга может быть недостаточно для предсказания или предотвращения тяжелых проявлений тромботической микроангиопатии у больных с аГУС после отмены **Экулизумаба**¹*
- ▶ Определение 1-2 раза в неделю протеинурии и гематурии самими пациентами;
- ▶ Исследование сывороточного креатинина, гемоглобина, тромбоцитов, шизоцитов, ЛДГ, соотношение П/Кр 1 раз в неделю (1 мес), далее 2 раза в месяц (2-4 мес.) и 1 раз в месяц в последующем
- ▶ Экстраренальные проявления²

1. Инструкция по применению препарата Солирис.

2. 1. Loirat Ch, Fakhouri F., Ariceta G. An international consensus approach to the management of atypical hemolytic uremic syndrome in children// *Pediatr Nephrol* DOI10.1007/s00467-015-3076-8. 2. FADI FAKHOURI, MARC FILA, FRANÇOIS PROVÔT, YAHSOU DELMAS, CHRISTELLE BARBET, VALÉRIE CHÂTELET, CÉDRIC RAFAT, MATHILDE CAILLIEZ, JULIEN HOGAN. *CLIN J AM SOC NEPHRO*

аГУС – тяжелое заболевание с управляемым прогнозом при своевременной диагностике и проведении таргетной терапии

- ▶ Фульминантное течение аГУС требует немедленного начала терапии **Экулизумабом**, направленной на купирование ТМА с целью восстановления функции поврежденных органов
- ▶ Оптимальной стратегии мониторинга активности комплемента и развития аГУС, особенно субклинической его формы в отсутствие выраженных симптомов, на данный момент не существует.
- ▶ **«Лучшее из всех»** восстановление функции почек, наблюдаемое у детей, может быть связано с ранним началом лечения и/или большей способностью почек в детстве к восстановлению после ТМА
- ▶ У детей отмечается повышенный риск рецидивирования. В 6/12 случаев развития ТМА после отмены **Экулизумаба** были зарегистрированы у детей, так как для них характерна высокая частота событий, приводящих к активации комплемента (инфекции, вакцинация).
- ▶ У детей раннего возраста отмена Экулизумаба должна быть отложена до достижения ребенком возраста >3-5 лет

Вопрос длительности терапии **Экулизумабом** должен решаться в каждом случае индивидуально