

## ***Eculizumab* (Soliris) terapijas uzsākšanas un atcelšanas kritēriji pacientiem ar atipisku jeb komplementa mediētu hemolītiski urēmisko sindromu**

*Eculizumab* ir humanizēta monoklonāla antivielas pret komplementa faktoru C5, kas bloķē komplementa aktivāciju (novērš C5 konvertāzes aktivāciju). *Eculizumab* saistās ar komplementa proteīnu C5, bloķējot tā šķelšanos, tādējādi novēršot terminālā komplementa komponentu C5a un membrānas uzbrukuma kompleksa (MAC) C5b-9 veidošanos. Tā rezultātā komplementa mediēta trombotiska mikroangiopātija jeb atipiska hemolītiska urēmiska sindroma (aHUS) gadījumā tiek samazināta terminālā komplementa aktivācija, endotēlija bojājuma un trombožu veidošanās un sekojošs nieru bojājums.

*Eculizumab* ir rekomendēts kā pirmās izvēles medikaments pacientiem ar aHUS, kuru izraisa komplementa proteīnu ģenētisks defekts vai autoantivielas pret komplementa faktoru H.

*Eculizumab* viens 30 ml flakons satur 300 mg *Eculizumab* (10 mg/ml), to ievada intravenozas infūzijas veidā. Ārstēšanas shēma sastāv no sākuma fāzes un uzturošās fāzes.

Sākuma fāzes deva bērniem atkarībā no pacienta ķermeņa svara:

- 5 līdz <10 kg – 300 mg nedēļā x 1 nedēļu;
- 10 līdz <20 kg – 600 mg nedēļā x 1 nedēļu;
- 20 līdz <30 kg – 600 mg nedēļā x 2 nedēļas;
- 30 līdz <40 kg – 600 mg nedēļā x 2 nedēļas;
- ≥40 kg – 900 mg nedēļā x 4 nedēļas;

Uzturošās fāzes deva bērniem atkarībā no pacienta ķermeņa svara:

- 5 līdz <10 kg- 300 mg 2. nedēļā, tad 300 mg katru 3. nedēļu
- 10 līdz <20 kg –300 mg 2. nedēļā, tad 300 mg katru 2. nedēļu
- 20 līdz <30 kg –600 mg 3. nedēļā, tad 600 mg katru 2. nedēļu
- 30 līdz <40 kg –900 mg 3. nedēļā, tad 900 mg katru 2. nedēļu
- ≥40 kg – 1200 mg 5. nedēļā, tad 1200 mg katru 2. nedēļu.

Standarta *Eculizumab* deva pieaugušajiem ir 900 mg reizi nedēļā 4 nedēļas, tad 1200 mg 5. nedēļā, tad uzturošā deva 1200 mg reizi divās nedēļās.

Papildus *Eculizumab* devas nepieciešamas, ja vienlaicīgi tiek veikta plazmas terapija (plazmaferēze, plazmas maiņa vai svaigi saldētas plazmas ievadīšana).

### ***Eculizumab* terapijas uzsākšanas kritēriji:**

1. Bērniem un pieaugušajiem aHUS, kura diagnoze pamatota klīniski. Ārstēšana uzsākama pēc iespējas ātrāk (vēlams pirmo 48 stundu laikā), lai novērstu neatgriezenisku nieru bojājumu.

Par aHUS var domāt gadījumos, kuros citas ticamas etioloģijas hemolītiski urēmiska sindroma iespējamība ir neliela. Par aHUS liecinātu:

- trombotiska mikroangiopātija ar progresējošu nieru funkcijas pasliktināšanos;
- trombotiska mikroangiopātija ar akūtu nieru mazspēju, bet bez sāpēm vēderā un izteiktu asiņainu caureju (nav norādes par šīga toksīna hemolītisku urēmisku sindromu);
- trombotiska mikroangiopātija ar akūtu nieru mazspēju bez zināmas to medikamentu lietošanas, kas var izsaukt trombotisku mikroangiopātiju;
- pacienta ģimenē zināms aHUS;
- trombotiska mikroangiopātija ar izteiktu akūtu nieru mazspēju grūtniecības vai pēcdzemdību periodā.

*Biežākās apsveramās diferenciāldiagnozes būtu ar Šiga toksīnu saistīts hemolītisks urēmisks sindroms, trombotiska trombopēniska purpura (veicams ADAMTS13 tests, pieaugušajiem izmantojams PLASMIC skalas aprēķins, gaidot ADAMTS13 rezultātu), medikamentu ierosināts hemolītiski urēmisks sindroms, lupus erythematosus.*

2. Bērniem Šiga toksīnu mediēta hemolītiska urēmiska sindroma smagas gaitas gadījumā ar smagu CNS iesaisti (krampji, koma, neuroloģiski defekti) vai kardiālu disfunkciju, lai mazinātu nāves un neatgriezeniskus neuroloģiskus bojājumus. Eculizumab nozīmējams sākuma fāzes režīmā.

#### **Eculizumab terapijas atcelšanas kritēriji:**

1. Eculizumab izraisītas alerģiskas reakcijas.
2. Uzturošā fāze pārtraucama pacienta nelīdzestības gadījumā.
3. Uzturošās fāzes turpināšana izvērtējama pēc 12 mēnešiem, ņemot vērā sekojošus faktorus:
  - vai nav trombotiskas mikroangiopātijas hematoloģiskas pazīmes,
  - vai ir pagājuši vismaz 3 mēneši pēc nieru funkcijas normalizācijas vai reziduālās nieru funkcijas stabilizācijas.

#### **Svarīgi!**

Slimības recidīva gadījumā terapija ar Eculizumab nekavējoties jāatsāk.

#### **Eculizumab lietošanas kontrindikācijas:**

1. Neizārstēta *Neisseria meningitidis* infekcija.

#### **Atsauces**

1. Ariceta G. Optimal duration of treatment with eculizumab in atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS)-a question to be addressed in a scientific way. *Pediatr Nephrol* 2019; 34:943.
2. Christmann M, Hansen M, Bergmann C, et al. Eculizumab as first-line therapy for atypical hemolytic uremic syndrome. *Pediatrics* 2014; 133:e1759.
3. Fremeaux-Bacchi V, Fakhouri F, Garnier A, et al. Genetics and outcome of atypical hemolytic uremic syndrome: a nationwide French series comparing children and adults. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013; 8:554.
4. George JN, Nester CM. Syndromes of thrombotic microangiopathy. *N Engl J Med* 2014; 371:654.
5. Giordano P, Netti GS, Santangelo L, et al. A pediatric neurologic assessment score may drive the eculizumab-based treatment of Escherichia coli-related hemolytic uremic syndrome with neurological involvement. *Pediatr Nephrol* 2019; 34:517.
6. Gitiaux C, Krug P, Grevent D, et al. Brain magnetic resonance imaging pattern and outcome in children with haemolytic-uraemic syndrome and neurological impairment treated with eculizumab. *Dev Med Child Neurol* 2013; 55:758.
7. Greenbaum LA, Fila M, Ardissino G, et al. Eculizumab is a safe and effective treatment in pediatric patients with atypical hemolytic uremic syndrome. *Kidney Int* 2016; 89:701.
8. Legendre CM, Licht C, Muus P, et al. Terminal complement inhibitor eculizumab in atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med* 2013; 368:2169.
9. Nürnberger J, Philipp T, Witzke O, et al. Eculizumab for atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med* 2009; 360:542.

10. Pape L, Hartmann H, Bange FC, et al. Eculizumab in Typical Hemolytic Uremic Syndrome (HUS) With Neurological Involvement. *Medicine (Baltimore)* 2015; 94:e1000.
11. Prescott HC, Wu HM, Cataland SR, Baiocchi RA. Eculizumab therapy in an adult with plasma exchange-refractory atypical hemolytic uremic syndrome. *Am J Hematol* 2010; 85:976.
12. Rathbone J, Kaltenthaler E, Richards A, et al. A systematic review of eculizumab for atypical haemolytic uraemic syndrome (aHUS). *BMJ Open* 2013; 3:e003573.
13. Wijnsma KL, Duineveld C, Wetzels JFM, van de Kar NCAJ. Eculizumab in atypical hemolytic uremic syndrome: strategies toward restrictive use. *Pediatr Nephrol* 2019; 34:2261.

Izstrādāts 15.01.2021.