

# Liječenje hemolitičko uremijskog sindroma ekulizumabom ili ravulizumabom

---

**Matošević, Matija**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2022**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:314397>

*Rights / Prava:* [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-07-29**



*Repository / Repozitorij:*

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Matija Matošević**

**Liječenje hemolitičko uremijskog sindroma  
ekulizumabom ili ravulizumabom**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2022.**

Ovaj diplomski rad izrađen je na Odjelu za nefrologiju Klinike za unutarnje bolesti Kliničkog bolničkog centra Zagreb pod vodstvom mentorice doc.dr.sc. Ivane Vuković Brinar i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2021./2022.

## KRATICE

HUS – hemolitičko-uremijski sindrom

TMA – trombotička mikroangiopatija

TTP – trombotična trombocitopenična purpura

HELLP – *eng.* Hemolysis, Elevated Liver enzymes, Low Platelet count; hrv. hemoliza, povišena razina jetrenih enzima, nizak broj trombocita

*E. coli* – *Escherichia coli*

STEC – shiga toksin producirajuća *E. coli*

*S. pneumoniae* – *Streptococcus pneumoniae*

SLE – sistemni eritematozni lupus

VEGF – vaskularni endotelni faktor rasta

CblC – kobalamin C

DGKE – diacilglicerol kinaza  $\epsilon$

CFH – komplement faktor H

CFI – komplement faktor I

CFB – komplement faktor B

THBD - trombomodulin

MCP – membranski sučimbenički protein

aHUS – atipični hemolitičko-uremijski sindrom

vWF – von Willebrandov faktor

NO – dušikov (II) oksid

PMN – polimorfonukleari

Stx – *Shiga* toksin

Gb3 – globotriaosilceramid

IgM – imunoglobulin M

MAC – membranski napadački kompleks

CFHR – receptor za komplement faktor H

CCP – kontrolni modul za komplement

C4BP – vezni protein za C4

RA – reumatoidni artritis

IgG – imunoglobulin G

MAPK – mitogenom aktivirana protein kinaza

ICAM – 1 – intercelularna adhezijska molekula 1

MMACHC – protein vezan uz metilmanoličnu aciduriju i homocisteinuriju tipa C

ADAMTS13 – *eng. a disintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type 1 motif, member 13*; hrv. disintegrin i metaloproteaza s trombospondin tip 1 motivom, član 13

SpHUS – hemolitičko uremijski sindrom uzrokovan infekcijom *S. pneumoniae*

LDH – laktat dehidrogenaza

ABS – acido bazni status

ALT – alanin transaminaza

AST – aspartate transaminaza

GGT – gama-glutamil transferaza

GI – gastrointestinalni

LPS – lipopolisaharid

GUK – glukoza u krvi

PCR – lančana reakcij polimeraze

ELISA – enzimski povezani imunosorbentni test

HIV – virus humane imunodeficijencije

VTEC – vero toksin producirajuća *E. coli*

PNH – paroksizmalna noćna hemoglobinurija

FDA – *eng. Food and Drug Administration*; hrv. Agencija za hranu i lijekove Sjedinjenih Američkih Država

# SADRŽAJ

SAŽETAK .....	6
SUMMARY .....	7
1. DEFINICIJA I PODJELA HEMOLITIČKO – UREMIJSKOG SINDROMA .....	8
2. INCIDENCIJA I EPIDEMIOLOGIJA HEMOLITIČKO-UREMIJSKOG SINDROMA .....	9
3. PATOFIZIOLOGIJA I GENETIKA HEMOLITIČKO UREMIJSKOG SINDROMA .....	12
3.1. OPĆENITO O PATOFIZIOLOGIJI HUS-a.....	12
3.1.1. PATOFIZIOLOGIJA STEC HUS-a.....	13
3.1.2. PATOFIZIOLOGIJA HUS-a UZROKOVANOG BAKTERIJOM <i>S. pneumoniae</i> ...	14
3.1.3. PATOFIZIOLOGIJA I GENETIKA aHUS-a.....	14
3.1.4. PATOFIZIOLOGIJA I GENETIKA aHUS-a UZROKOVANOG MUTACIJOM DGKE GENA I HUS-a UZROKOVANOG DEFEKTOM <i>cb1C</i> .....	17
4. KLINIČKA SLIKA HEMOLITIČKO UREMIJSKOG SINDROMA .....	19
5. DIJAGNOSTIKA HEMOLITIČKO UREMIJSKOG SINDROMA .....	21
6. LIJEČENJE HEMOLITIČKO UREMIJSKOG SINDROMA .....	24
6.1. LIJEČENJE STEC-HUS-a.....	26
6.2. LIJEČENJE SpHUS-a.....	27
6.3. LIJEČENJE HUS-a UZROKOVANOG DEFEKTOM <i>cb1C</i> .....	27
6.4. LIJEČENJE aHUS-a PLAZMA TERAPIJOM I PLAZMAFEREZOM .....	27
6.5. LIJEČENJE aHUS-a EKULIZUMABOM I RAVULIZUMABOM.....	28
7. ZAKLJUČAK.....	33
8. ZAHVALE.....	34
LITERATURA .....	35

## SAŽETAK

### Liječenje hemolitičko-uremijskog sindroma ekulizumabom ili ravulizumabom

Matija Matošević

Hemolitičko-uremijski sindrom predstavlja tešku i rijetku skupinu bolesti čije je zajedničko, osnovno patološko obilježje pojava trombotičke mikroangiopatije. Hemolitičko-uremijski sindrom karakterizira trijas koji uključuje perifernu trombocitopeniju, mehaničku hemolitičku anemiju i ozljedu organa, prvenstveno bubrega i mozga. Postoje brojne klasifikacije, ali danas je najčešća klasifikacija Međunarodnog društva za hemolitičko-uremijski sindrom iz 2016. godine.. Posebno treba istaknuti atipični hemolitičko-uremijski sindrom, zbog njegove opširne genetske podloge i etiologije vezane uz sustav komplementa. Klinička slika ovisi o uzroku same bolesti, kao i pristup dijagnostici i liječenju. Ekulizumab i ravulizumab monoklonska su protutijela koja blokiraju C5 komponentu komplementa te se koriste u liječenju atipičnog hemolitičko uremijskog sindroma. Svrha ovog rada je napraviti pregled hemolitičko-uremijskog sindroma, s posebnim naglaskom na atipični hemolitičko-uremijski sindrom i njegovo liječenje monoklonskim protutijelima ekulizumabom i ravulizumabom uz usporedbu ove dvije terapije.

## SUMMARY

### Treatment of hemolytic-uremic syndrome with eculizumab or ravulizumab

Matija Matošević

Hemolytic-uremic syndrome is a severe and rare group of diseases whose common, basic pathological feature is the occurrence of thrombotic microangiopathy. Hemolytic-uremic syndrome is characterized by a triad that includes peripheral thrombocytopenia, mechanical hemolytic anemia, and injury to organs, primarily kidney and brain. There are numerous classifications, but today the most common classification is the International Society for Hemolytic-Uremic Syndrome from 2016. Special emphasis should be put on atypical hemolytic-uremic syndrome, due to its extensive etiological and genetic background related to the complement system. The clinical presentation as well as the approach to diagnosis and treatment depends on the cause of the disease itself. Eculizumab and ravulizumab are monoclonal antibodies that block the C5 component of complement and are used to treat atypical hemolytic-uremic syndrome. The purpose of this paper is to review hemolytic-uremic syndrome, with special emphasis on atypical hemolytic-uremic syndrome and its treatment with monoclonal antibodies eculizumab and ravulizumab, with special emphasis on the comparison of two drugs.



# 1. DEFINICIJA I PODJELA HEMOLITIČKO – UREMIJSKOG SINDROMA

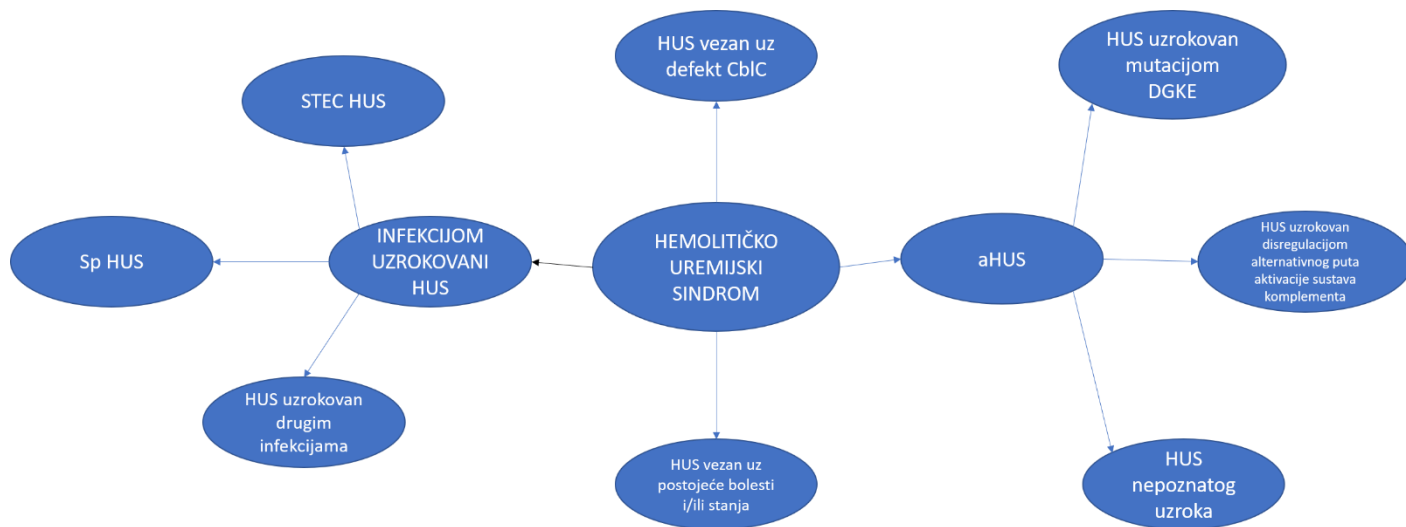
Hemolitičko – uremijski sindrom (HUS) teška je i rijetka heterogena skupina poremećaja karakterizirana trijasom – perifernom trombocitopenijom, mehaničkom hemolitičkom anemijom i ozljedom organa, prvenstveno bubrega i mozga, koji nastaju nakon inicijalnog oštećenja endotelnih stanica krvnih žila, a tako nastale patološke promjene zajednički nazivamo trombotičkim mikroangiopatijama (TMA) (1). Važno je reći da ne boluje svaki bolesnik, koji se prezentira patološkim promjenama u vidu trombotičke mikroangiopatije, od HUS-a, već takvu patološku prezentaciju ima i trombotična trombocitopenična purpura (TTP) te HELLP sindrom (hemoliza, povišena razina jetrenih enzima i snižena koncentracija trombocita) (2–4).

Prema klasifikaciji Međunarodne grupe za HUS iz 2016, razlikujemo sljedeće oblike (4):

1. HUS uzrokovan bakterijskom infekcijom s *E. coli* koja proizvodi shiga toksin (STEC)
2. HUS uzrokovan bakterijskom infekcijom sa *S. pneumoniae* i virusnom infekcijom virusom influenze A/H1N1
3. HUS vezan uz predisponirajuća stanja i/ili bolesti, što uključuje transplantaciju solidnih organa ili hematopoetskih stanica, maligne bolesti i kemoterapiju, autoimune bolesti kao što su sistemni eritematozni lupus (SLE) i antifosfolipidni sindrom, sklerodermija i dermatomiozitis, lijekove kao što su kalcineurinski inhibitori, sirolimus i anti-VEGF, malignu hipertenziju ili virusne infekcije (npr. virusom humane imunodeficijencije HIV)
4. HUS uzrokovan mutacijom gena za kobalamin C (CblC)
5. HUS uzrokovan mutacijom diacilglicerol kinaze  $\epsilon$  (DGKE)
6. HUS uzrokovan disregulacijom u alternativnom putu komplementa
7. HUS nepoznatog uzroka

Tisuću devetsto devedeset i prve godine otkrivene su promjene u genu za komplement faktor H (CFH), kod bolesnika s nasljednim ili sporadičnim oblikom HUS-a. To je bio prvi dokaz da HUS koji nastaje uslijed disregulacije alternativnog puta komplementa može biti uzrokovan pojavom mutacija komplement faktora H, I i B (CFH, CFI i CFB), C3 komponente komplementa,

membranskog sučimbeničkog proteina (MCP = CD46) i trombomodulina (THBD) ili pojavom anti-CFH antitijela. Ovu skupinu HUS-a, uključivo s HUS-om uzrokovanim mutacijom DGKE nazivamo atipični hemolitičko uremijskim sindromom (aHUS) (1,4–7). (Slika 1)



SLIKA 1. Podjela hemolitičko uremijskog sindroma, modificirano prema Loirat *et al.* (2016).

## 2. INCIDENCIJA I EPIDEMIOLOGIJA HEMOLITIČKO-UREMIJSKOG SINDROMA

Opći epidemiološki podaci o HUS-u nisu adekvatno evidentirani, usprkos tome što HUS predstavlja jedan od vodećih uzroka akutne bubrežne ozljede u djece (1,8). Gledajući s obzirom na infektivne uzročnike, 85-90% svih slučajeva HUS-a čini STEC-HUS dok na HUS uzrokovan bakterijom *S. pneumoniae* otpada oko 5%. Pretpostavlja se da ostatak slučajeva otpada na HUS neinfektivnog uzroka i aHUS (1,8,9).

Incidencija STEC HUS-a za Europu i Sjevernu Ameriku kreće se između 1.9 i 2.9 na 100 000 djece u dobi od 3 do 5 godina, odnosno između 0.6 i 0.8 na 100 000 djece u dobi od 15 do 18 godina dok se incidencija HUS-a uzrokovanog bakterijom *S. pneumoniae* kreće oko 0.065 na 100 000, usprkos korištenju cijepliva protiv pneumokoka, a najviše zahvaća djecu mlađu od 2 godine (1,8,10–17). Važno je istaknuti dvije krajnosti, s jedne strane Australiju, koja ima nižu incidenciju od prosječne incidencije Europe i Sjeverne Amerike (0,07 na 100 000 djece), iako tu treba nadodati da ne postoje pouzdani podaci o povezanosti tih slučajeva HUS-a i infekcije sa STEC (18) ali i Argentinu, kao predstavnicu zemalja Južne Amerike, čija je incidencija STEC-HUS-a značajno viša (10.4-12.2 na 100 000 djece) (19). Iako je najčešće izolirani soj STEC bio O:157, drugi sojevi (O:26, O:103, O:145, O:104 i O:111) postaju sve češći. U zemljama Latinske Amerike, soj O:157 je i dalje uzročnik u više od 70% slučajeva STEC-HUS (1,8,19). Letalitet od STEC-HUS se kreće između 1.4 i 2.9%, iako se može kretati i do 5% (1,10–12).

STEC je bakterija koja kolonizira probavni sustav zdravih goveda, ali također se može pronaći i u drugim životinjama (divljač, koze, ovce, konji, psi, ptice) te u gnojivu i vodi na farmama. Rizik od infekcije STEC povećan je u ljudi koji žive u ruralnim područjima, s predominantno poljoprivrednom i stočarskom djelatnošću, a sama infekcije prenosi se konzumacijom nepravilno obrađenih proizvoda dobivenih od životinja koje nose STEC (mlijeko i meso) te pijenjem ili kupanjem u nedovoljno ili nekloriranoj vodi (20).

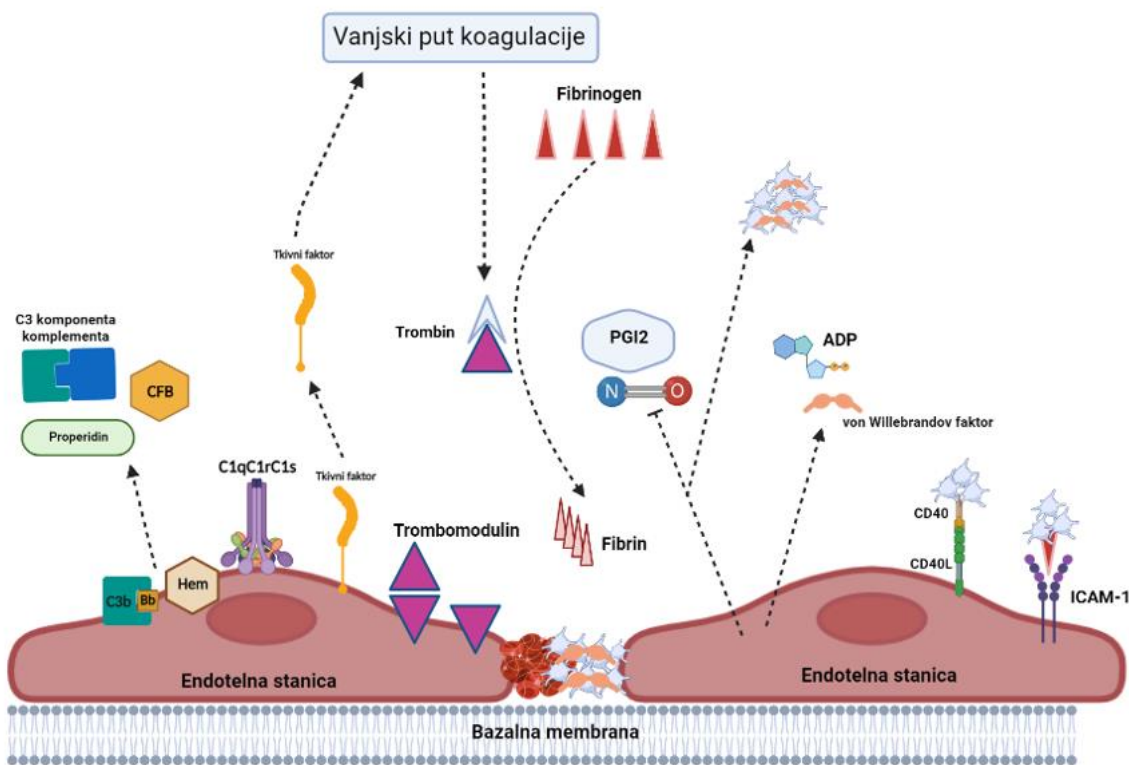
Incidencija aHUS-a nije tako jasno definirana kao incidencija STEC HUS-a ili HUS-a uzrokovanog bakterijom *S. pneumoniae*. Različiti autori navode različite stope incidencije, koje se kreću u rasponima od 0.11 novih slučajeva na milijun stanovnika u godini dana prema istraživanju autora Johnson *et al*, 0.42 na milijun prema autorima Sheerin *et al*. pa sve do 2 na milijun prema

autorima Loirat i Fremaux-Bacchi (1,3,21,22). Prema navodima autora Fakhouri *et al.* incidencija aHUS-a, kreće se između 0.23 i 0.42 slučaja na milijun osoba. Iz tog izračuna incidencije aHUS – a su isključeni slučajevi koji su imali predisponirajuće stanje ili bolest za aHUS ili preboljelu infekciju. Kao uzročni čimbenik aHUS-a se najčešće nađu mutacije u genima za CFH (20-30%), dok se ostale mutacije javljaju u rasponu od 1% do 15% (1,3).

### 3. PATOFIZIOLOGIJA I GENETIKA HEMOLITIČKO UREMIJSKOG SINDROMA

#### 3.1. OPĆENITO O PATOFIZIOLOGIJI HUS-a

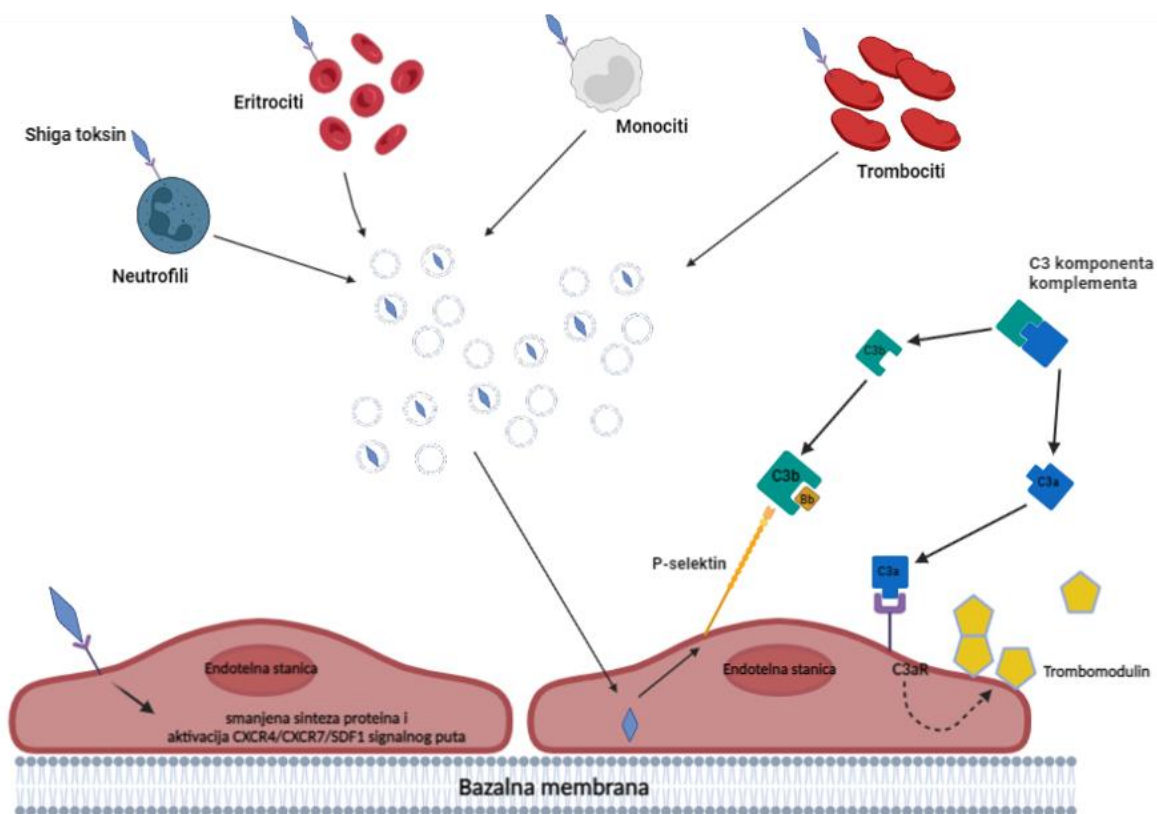
Zajedničko obilježje svih oblika HUS-a jest pojava oštećenja endotelnih stanica mikrovaskulature različitih organa, a ponajviše bubrega. Okidač oštećenja endotelne stanice može biti intrinzični ili ekstrinzični (1). Bez obzira na početni oblik oštećenja, endotelna stanica na njega odgovara povećanom sekrecijom ultra velikih multimera von Willebrandovog faktora (vWF) i molekula adenozin difosfata (ADP) te smanjenjem sekrecije dušikovog (II) oksida (NO) i prostaglandina I<sub>2</sub> (PGI<sub>2</sub>) posljedično uzrokujući pojačanu agregaciju aktiviranih trombocita. Izlučivanjem tkivnog faktora (TF) dolazi do aktivacije vanjskog puta koagulacije. Osim protrombotičkog odgovora, endotelna stanica također izlučuje C3 komponentu komplekta i komplement faktor B (CFB) koji u daljnjoj kaskadi doprinose stvaranju alternativne C3 konvertaze, dok se paralelno, posljedično nekrozi i/ili apoptozi endotelne stanice, aktivira klasični put komplekta i na taj način doprinosi amplifikaciji oštećenja krvnih žila (Slika 2) (1,23,24).



Slika 2. Završni korak patofiziologije HUS-a, modificirano prema Fakhouri *et al.* (2017).

### 3.1.1. PATOFIZIOLOGIJA STEC HUS-a

Nakon ingestije kontaminiranih proizvoda, STEC adherira na epitel gastrointestinalnog sustava, transcelularnim se putevima translocira u cirkulaciju, vjerojatno pomoću polimorfonukleara (PMN) (20,25). Iako se Shiga toksin (Stx) veže na eritrocite, trombocite i aktivirane monocite, vjerojatno su PMN ključni za transport Stx do bubrega (20). Shiga toksin sastoji se od A i B podjedinice. Preko B podjedinice, Stx se veže površinski na receptor globotriaolceramid (Gb3), te preko receptorom posredovane endocitoze ulazi u stanicu, gdje se transportira do Golgijevog kompleksa i endoplazmatskog retikuluma gdje naposljetku dolazi do disocijacije podjedinica A i B. A podjedinica potom blokira sintezu proteina, ali i povećava ekspresiju kemokina i citokina, mijenjajući na taj način metabolizam i adhezijske sposobnosti endotelne stanice, što dovodi do povećanog proinflamatornog i protrombotičkog odgovora stanice, rezultirajući oštećenjem vaskularnog endotela. (Slika 3) (20,26)



Slika 3. Patofiziologija STEC-HUS-a, modificirano prema Fakhouri *et al.* (2017).

### 3.1.2. PATOFIZIOLOGIJA HUS-a UZROKOVANOG BAKTERIJOM *S. pneumoniae*

HUS uzrokovan djelovanjem bakterije *S. pneumoniae* je bolest inducirana djelovanjem enzima neuraminidaze, čija je glavna uloga uklanjanje N-acetilneuraminske kiseline s glikoproteina staničnih membrana, otkrivajući na taj način Thomsen-Friedenreichov antigen na trombocitima i endotelnim stanicama. Thomsen-Friedenreichov antigen tada ulazi u interakciju s imunoglobulin M antitijelima (IgM) uzrokujući na taj način poliaگلutinaciju, hemolizu i oštećenje vaskularnog endotela (1,17,20).

### 3.1.3. PATOFIZIOLOGIJA I GENETIKA aHUS-a

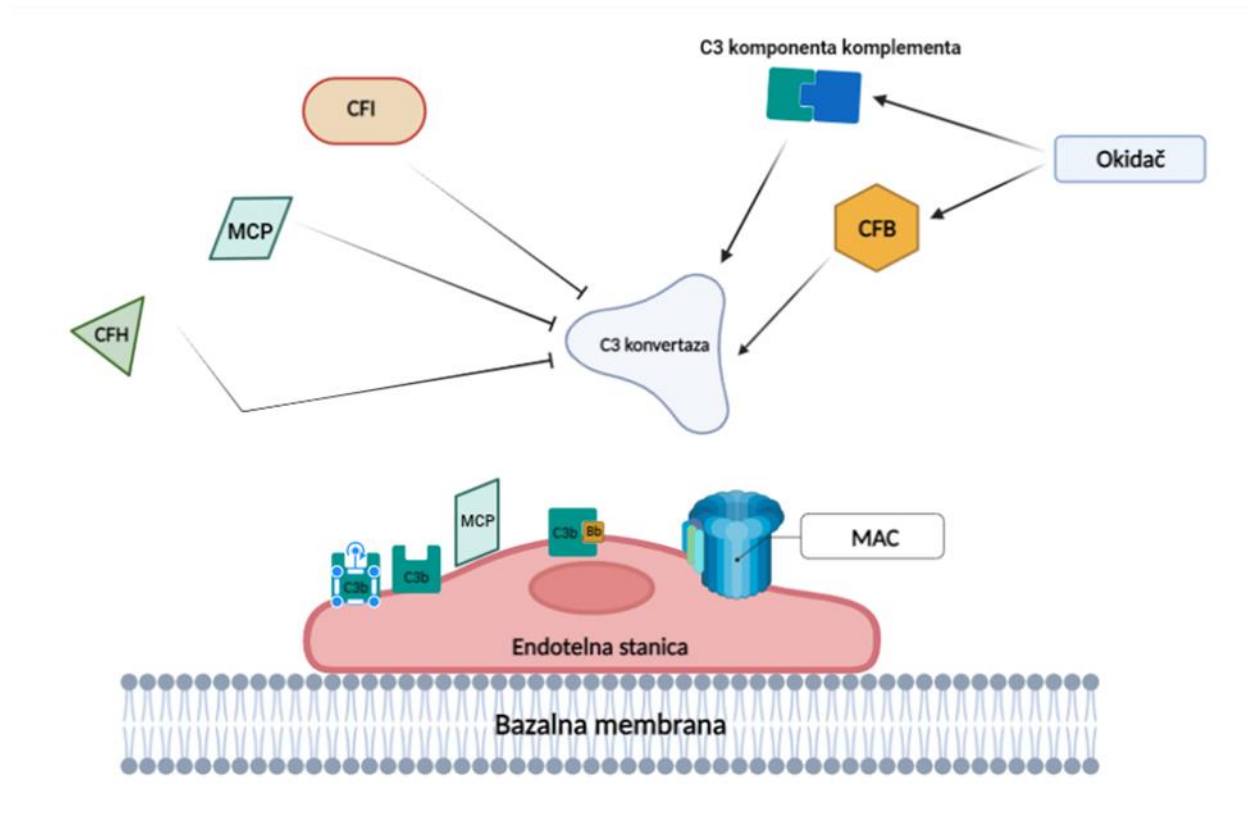
Osnovni patofiziološki mehanizam koji dovodi do nastanka aHUS-a jest poremećaj u aktivaciji i regulaciji alternativnog puta komplementa, a ti poremećaji mogu biti nasljedni ili stečeni. Nasljedni poremećaji pojavljuju se u obliku „loss of function“ ili „gain of function“ u čimbenicima regulacije, dok su stečeni poremećaji uzrokovani stvaranjem antitijela na te iste čimbenike regulacije (Slika 4) (1,3,5,27–29). Alternativni put aktivacije komplementa u kontinuitetu proizvodi C3b komponente komplementa, koje se vežu na patogene ali i na stanice domaćina. Na nedomaćinskim stanicama (kao što je na primjer bakterija), C3b se veže s CFB tvoreći kompleks koji biva cijepan djelovanjem CFD pri čemu nastaje C3 konvertaza C3bBb. C3bBb ulazi u amplifikacijsku petlju, producirajući sve veći broj C3b. Osim toga, C3b se može spojiti sa C3bBb, pri čemu se formira C5 konvertaza (C3bBb(C3b)<sub>n</sub>) čijim djelovanjem na C5 komponentu nastaju C5a i C5b komponente komplementa. C5b komponenta zajedno s ostalim komponentama komplementa tvore membranski napdački kompleks (MAC, C5b-9). Ovaj proces strogo je nadziran djelovanjem regulacijskih čimbenika CFH, MCP i CFI koji svojim djelovanjem inaktiviraju površinske komponente komplementa (1,3,5).

Najčešće mutacije koje dovode do nastanka aHUS-a su mutacije čimbenika regulacije CFH, MCP, CFI, CFHR i stvaranje protutijela na CFH, te mutacije čimbenika aktivacije C3 i CFB. (1,5,27–29)

Prva opisana, a ujedino i najčešća mutacija regulacijskih čimbenika jest mutacija CFH, koja se javlja u 20-30% slučajeva aHUS-a (3,5). CFH se sastoji od dvadeset proteinskih kontrolnih modula za komplement (CCP), od kojih N-terminalni CCP 1 do 4 sudjeluju u regulatornoj funkciji

djelujući kao sučimbenik u CFI posredovanoj inaktivaciji C3b, natječući se s CFB za vezno mjesto na C3b i ubrzavajući raspad C3 konvertaze. Uz sve ove funkcije, CFH također štiti stanicu domaćina vežući se za glikozaminoglikane na njezinoj površini. CFH gen smješten je na klasteru regulatora aktivacije komplementa (RCA), koji je podložan mutacijama. Većina mutacija su heterozigotne i locirane na CCPs 19 i 20. (3,5,6,29–31).

Na mutacije CFI, serumski glikoprotein koji služi kao medijator u regulaciji aktivacije klasičnog i alternativnog puta komplementa, otpada 5 do 10% svih aHUS-a. CFI se sintetizira u jetri, odakle ulazi u serum te djeluje kao serinska proteaza koja cijepa  $\alpha'$  lance C3b i C4b komponenti komplementa zajedno sa svojim sučimbenicima (Tablica 1). Ovakvim djelovanjem CFI direktno djeluje na formiranje C3 i C5 konvertaze, inhibirajući tako aktivaciju alternativnog ali i klasičnog puta aktivacije komplementa (3,5,6,32,33).



Slika 4. Patofiziološki mehanizam aHUS-a, modificirano prema Fakhouri *et al.* (2017).



Tablica 1. Prikaz sučimbenika koji sudjelju u medijaciji aktivacije klasičnog i alternativnog puta komplementa u djelovanju s CFI

IME SUČIMBENIKA	MJESTO DJELOVANJA SUČIMBENIKA
CFH	C3b
C4 vezni protein (C4BP)	C4b
MCP	C3b i C4b
Komplent receptor 1 (CR1)	C3b i C4b

MCP mutacije pogađaju u prosjeku 10% bolesnika s aHUS-om, a oko 75% svih mutacija MCP-a su mutacije s kvantitativnim defektom, dok ostatak mutacija predstavlja mutacije u kojima je sam protein nefunkcionalan. Većina su mutacija heterozigotne, dok manji broj predstavljaju homozigotne i složene heterozigotne mutacije. Mutirani oblik MCP-a ima slabo izraženu ili nikakvu sučimbeničku aktivnost, te slabi afinitet za vezanje C3b komponente komplementa, a njegovo djelovanje ovisno je o njegovoj ekspresiji na perifernim leukocitima koja može biti trajno smanjena ili pak tranzitorno smanjena u tijeku akutne faze bilo kojeg tipa HUS-a (3,5,6,29).

Iako rijetko, postoje oblici aHUS-a koji su uzrokovani mutacijam same C3 komponente komplementa i CFB, na koje otpada 2-10% odnosno 1-4% učestalosti u aHUS-u. (3,5). Radovi autora Roumenina *et al.* i Goicoechea de Jorge *et al.* opisuju specifične promjene koje zahvaćaju gene za C3 komponentu komplementa i CFB, rezultirajući pojavom „gain of function“ mutacija. Goicoechea de Jorge *et al.* opisali su dvije značajne mutacije koje zahvaćaju gene za CFB, od kojih u jednoj (F286L) dolazi do povećanog stvaranja C3bB proenzima koji pokazuje pojačanu aktivnost, dok u drugoj (K323E) dolazi do formiranja oblika C3bBb enzima rezistentnog na razgradnju. Roumenina *et al.* opisali su mutaciju R139W za gen za C3 komponentu komplementa, pri čemu nastaje pretjerano aktivni oblik C3 konvertaze otporne na regulacijsko djelovanje MCP. (3,5,34,35).

Osim samim mutacijama gena za CFH i CFI, aHUS može biti uzrokovan i pojavom autoantitijela na navedene faktore. Autoantitijela na CFH povezana su s pojavom aHUS-a u 4 do 14% odraslih, odnosno čak do 25% pedijatrijskih bolesnika (3,5). Pojava autoantitijela na CFH u aHUS-u usko je vezana uz homzigotne genomske delecije, poglavito delecije CFHR1 i CFHR3, iako i točkaste

mutacije samog CFHR1 te delecije na CFHR1 i CFHR4 mogu doprinjeti pojavi autoantitijela na CFH (5,36–38)(27)(39). Osim u aHUS-u, autoantitijela na CFH mogu se pronaći i u drugim bolestima kao što su sistemski eritematozni lupus (SLE) i reumatoidni artritis (RA), ali se također mogu pojaviti i u bolesnika koji nemaju mutacije (38,40). Sama autoantitijela na CFH su IgG tipa, iako su *Strobel et al.* prvi puta opisali i IgA tip autoantitijela na CFH (36–40). Samo djelovanje autoantitijela je višestruko, smanjujući mogućnost vezanja na C3b komponentu komplemента, narušavaju CFH posredovanu obranu, remete aktivnost sučimbenika i tvore imunokomplekse u serumu.(27,39–41). Autoantitijela na CFI puno su rjeđa (0-2%), ne vežu se uz delecije CFHR1 niti CFHR3. Formiraju imunokomplekse u serumu te pokazuju minimalni učinak na sučimbeničku aktivnost (38,42).

#### 3.1.4. PATOFIZIOLOGIJA I GENETIKA aHUS-a UZROKOVANOG MUTACIJOM DGKE GENA I HUS-a UZROKOVANOG DEFEKTOM CblC

Diacilglicerol kinaza  $\epsilon$  intracelularna je lipidna kinaza čija je uloga fosforilacija diacilglicerola, i to predominantno oblika koji sadrži arahidonsku kiselinu, tvoreći na taj način fosfatidnu kiselinu, čime se prekida signalni put diacilglicerola i fosfatidilinozitolni ciklus (1)(43). Recesivne mutacije DGKE rezultiraju gubitkom funkcije ili ekspresije čime dolazi do prilagodbe p38/MAPK posredovanih signala rezultirajući pojačanom ekspresijom tkivnog faktora i intercelularne adhezijske molekule 1 (ICAM-1). Takav slijed događaja poslijedično dovodi do pojačanog proinflatornog i protrombotičkog odgovora endotelne stanice. Uz to, nedostatak aktivnosti DGKE dovodi do pojačane apoptoze i neadekvatnog popravka oštećenih endotelnih stanica te smanjene angiogeneze (1,43–45).

Mutacija *MMACHC* gena uzrokuje defekt CblC, najčešći urođeni poremećaj metabolizma kobalamina (vitamina B<sub>12</sub>) (1). Do sada je opisano više od 40 različitih mutacija, od kojih je najčešća c.271dupA, mutacija pomaka okvira čitanja na kodonu 91 te prerana terminacija na kodonu 105. Defekt CblC uzrokuje grešku u sintezi kofaktora metilkobalamina i adenozilcobalamina što rezultira nakupljanjem metabolita kobalamina, metilmaloične kiseline i homocisteina te smanjenom sintezom metionina. Iako detaljni patogenetski mehanizam nije u potpunosti razjašnjen, nakupljanje homocisteina i nedostatak metionina oboje imaju negativan efekt na endotel krvnih žila djelujući na deregulaciju energetskog metabolizma stanica, povećavajući

agregaciju trombocita i koagulaciju te potičući proliferaciju intime i glatkomišićnog sloja krvnih žila (1,46–48).

## 4. KLINIČKA SLIKA HEMOLITIČKO UREMIJSKOG SINDROMA

Osnovicu kliničke slike HUS-a, bez obzira na njegovo etiopatogenetsko podrijetlo, čine umor, blijedilo, dispneja, oligurija i edemi te trijas laboratorijskih nalaza koji su karakteristični za HUS – periferna trombocitopenija, mehanička hemolitička anemija i bubrežna ozljeda. Kod infekcijom uzrokovanih oblika HUS-a postoje određena klinička obilježja specifična za pojedini oblik bolesti, ovisno o patogenu koji ju uzrokuje (1,17,20,49). Tako, na primjer, pojavi STEC-HUS-a prethodi prodromalna faza koja je obilježena pojavom hemoragijskog kolitisa to jest krvavim proljevima s ili bez povišene tjelesne temperature i povraćanjem, dok se u infekcijama bakterijom *S. pneumoniae* HUS može pojaviti istovremeno s drugim stanjima koja ta bakterija uzrokuje, kao što su pneumonija, meningitis i sepsa. Klinička slika u takvih bolesnika je obično znatno teža nego kod STEC infekcije, što ne znači da STEC HUS ne predstavlja ozbiljnu bolest. Dapače, u oko 50% slučajeva STEC HUS može rezultirati oštećenjem funkcije bubrega do razine potrebe nadomještanja bubrežne funkcije dijalizom (1,17,20,49,50). Osim renalnog oštećenja, u STEC HUS-u javljaju se i ekstrarenalni simptomi i znakovi koji uključuju kardiovaskularne probleme, poremećaje u radu gušterače i neurološke manifestacije, koje mogu varirati od blažih nalik na trzajeve do teških, uključujući komu. Važno je za napomenuti da se STEC HUS predominantno javlja u starijoj populaciji i populaciji djece mlađe od 5 godina (49). Kod aHUS-a postoje okidači koji pokreću pojavu bolesti. Ti okidači mogu biti raznovrsni, od bakterijskih i virusnih infekcija, parazita, trudnoće, lijekova, autoimunih poremećaja, malignih bolesti pa čak i cijepliva (1,5,50). Za razliku od postinfektivnog HUS-a, koji je češći u djece, aHUS uzrokovan poremećajem u sustavu komplementa javlja se podjednako i u djece i u odraslih (1). HUS vezan uz disfunkciju DGKE također je češći u djece do 13 mjeseci starosti, a karakteriziran je pojavom hipertenzije, hematurije i proteinurije koje mogu progredirati do zatajenja bubrežne funkcije. (1,45,49) Uz sve nabrojane simptome, znakove i laboratorijske nalaze, periferna trombocitopenija, mehanička hemolitička anemija i oštećenje bubrega su i dalje glavna obilježja svih oblika HUS-a. Trombocitopenija kod aHUS-a može biti blaga ili čak odsutna u 15 do 20% bolesnika. Mehanička hemolitička anemija se u laboratorijskim nalazima očituje povišenim nekonjugiranim bilirubinom, povišenom koncentracijom LDH, sniženim haptoglobinom i povećanim brojem retikulocita, dok se u citološkom nalazu periferne krvi nađu shistociti. Oštećenje bubrega može se prezentirati na razne načine, od proteinurijenefrotskog razmjera, oštećenja bazalne membrane glomerula do

glomerulopatije(1,5,20,49,50). Bolesnici oboljeli od aHUS-a mogu razviti i malignu hipertenziju, iako nije razjašnjeno da li je maligna hipertenzija okidač ili komplikacija aHUS-a (1,24). Zbog mikroangiopatskih trombotskih procesa, koji su osnovica patologije HUS-a, dolazi do oštećenja i drugih organskih sustava. Tako su na primjer kod aHUS-a uzrokovanog poremećajem sustava komplementa zabilježene kardiovaskularne komplikacije u vidu mikroangiopatskih oštećenja sustava koronarnih krvnih žila, što može rezultirati pojavom infarkta miokarda ili ishemijske kardiomiopatije. (1,51). Neurološki simptomi također su česti, pogotovo kod STEC HUS-a, a uključuju komu, epileptičke napadaje, piramidalne i ekstrapiramidalne sindrome (1,52,53). Komplikacije aHUS-a ne zahvaćaju samo unutarnje organe već mogu zahvatiti kožu, uzrokujući površinske lezije koje odgovaraju oštećenjima nastalima zbog vaskulopatije malih krvnih žila, i ekstremitete, uzrokujući nekrotičke ulkuse poslijedično ishemijski uslijed makroangiopatije krvnih žila koje opskrbljuju prste ruku i nogu (1,54,55).

Ishodi STEC-HUS-a ovise o povećanom broju leukocita, razini hematokrita većoj za 20% te nedavnoj respiratornoj infekciji. To su glavni rizični faktori za nepovoljan ishod kod djece, dok je u odraslih to dob iznad 60 godina. Ukupno gledano, smrtnost je najveća u odraslih starijih od 60 godina, dok se u djece kreće između 1.4 i 2.9%. Nepovoljni ishodi također uključuju progresiju do kroničnog bubrežnog zatajenja (1.4% u djece) te bubrežne (30%) i neurološke (4%) sekvele do 5 godina nakon same infekcije (1,56,57).

Ishodi HUS-a uzrokovanog infekcijom *S. pneumoniae*, kao i dugoročne posljedice značajnije su nego u STEC-HUS-u. Smrtnost iznosi oko 12%, akutno bubrežno oštećenje nastaje u 10% slučajeva, dok u 16% preživjelih dolazi do kroničnog bubrežnog oštećenja (1,17).

aHUS ima lošu prognozu u odraslih, s progresijom do terminalne bubrežne bolesti u 56% bolesnika unutar godine dana, bez obzira na prisutnost poremećaja sustava komplementa. Odrasli i djeca s mutacijama CFH, CFI i C3 imaju podjednako loše ishode, ali MCP mutacije imaju bolje ishode. Rizik od relapsa bolesti iznosi oko 40% unutar godine dana, dok je taj rizik manji u odraslih bolesnika s MCP mutacijom (25%). Nakon godine dana, relapsi su češći u djece (oko 50%) (1,6)

## 5. DIJAGNOSTIKA HEMOLITIČKO UREMIJSKOG SINDROMA

Dijagnostički postupci koji se koriste u dokazivanju HUS-a imaju za cilj dokazati ili isključiti određene uzroke, dok se dijagnoza aHUS-a postavlja temeljem isključenja svih ostalih oblika (1,3,49). Hematološka i biokemijska analiza krvi čine osnovne testove za dokaz trombotičke mikroangiopatije i oštećenja funkcije organskih sustava, a uz njih se još rade i mikrobiološka analiza u svrhu dokaza infektološkog uzroka HUS-a i analiza urina u svrhu pokazatelja oštećenja renalnog sustava. Inicijalna obrada trebala bi se obaviti unutar 2 dana kod djece te unutar 7 dana kod odraslih. Osim same dijagnostičke obrade, dobra anamneza je od iznimne važnosti, s obzirom na patofiziološku kompleksnost HUS-a (1,7,49,58). (Tablica 2)

I kod djece i kod odraslih važno je isključiti trombotičnu trombocitopeničnu purpuru kao uzrok trombotičke mikroangiopatije, u prilog koje govore nalaz broja trombocita manji od 30 g/L, razina serumskog kreatinina manja od 200 mmol/L, aktivnost ADAMTS13 enzima manja od 10% te moguća prisutnost protutijela na ADAMTS13 enzim (7). Uz to potrebno je isključiti i sekundarnu trombotičku mikroangiopatiju, koja može biti uzrokovana lijekovima, infekcijama, malignim bolestima, autoimunim bolestima ili posttransplantacijskom komplikacijama, kao i trombotičku mikroangiopatiju vezanu uz trudnoću, u vidu HELLP sindroma, porođajnog krvarenja ili preeklampsije/eklampsijske (7). U diferencijalnu dijagnozu HUS-a također treba uključiti i diseminiranu intravaskularnu koagulopatiju, paroksizmalnu noćnu hemoglobinuriju i Evansov sindrom (49). Razlikovati različite oblike i uzroke HUS-a bitno je zbog razlike u terapijskom režimu.

Kod STEC-HUS-a i SpHUS-a važno je dokazati infekciju bakterijama *S.pneumoniae* i STEC. U slučaju STEC-HUS-a uzimamo uzorke stolice za koprokulturu i analizu prisutnosti Shiga toksina, dok se kod SpHUS-a mogu uzimati uzorci krvi, cerebrospinalnog likvora i pleuralne tekućine, ovisno o sjelu infekcije. Također se osim uzoraka mogu napraviti i radiološke snimke toraksa, test na topive antigene *S.pneumoniae* i direktni Coombsov test sa ili bez detekcije T-F antigena (1,17,58).

Koncentracije homocisteina i metilmalonične kiseline u plazmi i urinu, uz normalni nalaz razine vitamina B<sub>12</sub> i folne kiseline, koriste se za dokaz HUS-a uzrokovanog defektom cblC, a obrada može ali i ne mora uključivati direktno sekvencioniranje MMACHC gena (1,48,58). Ako se

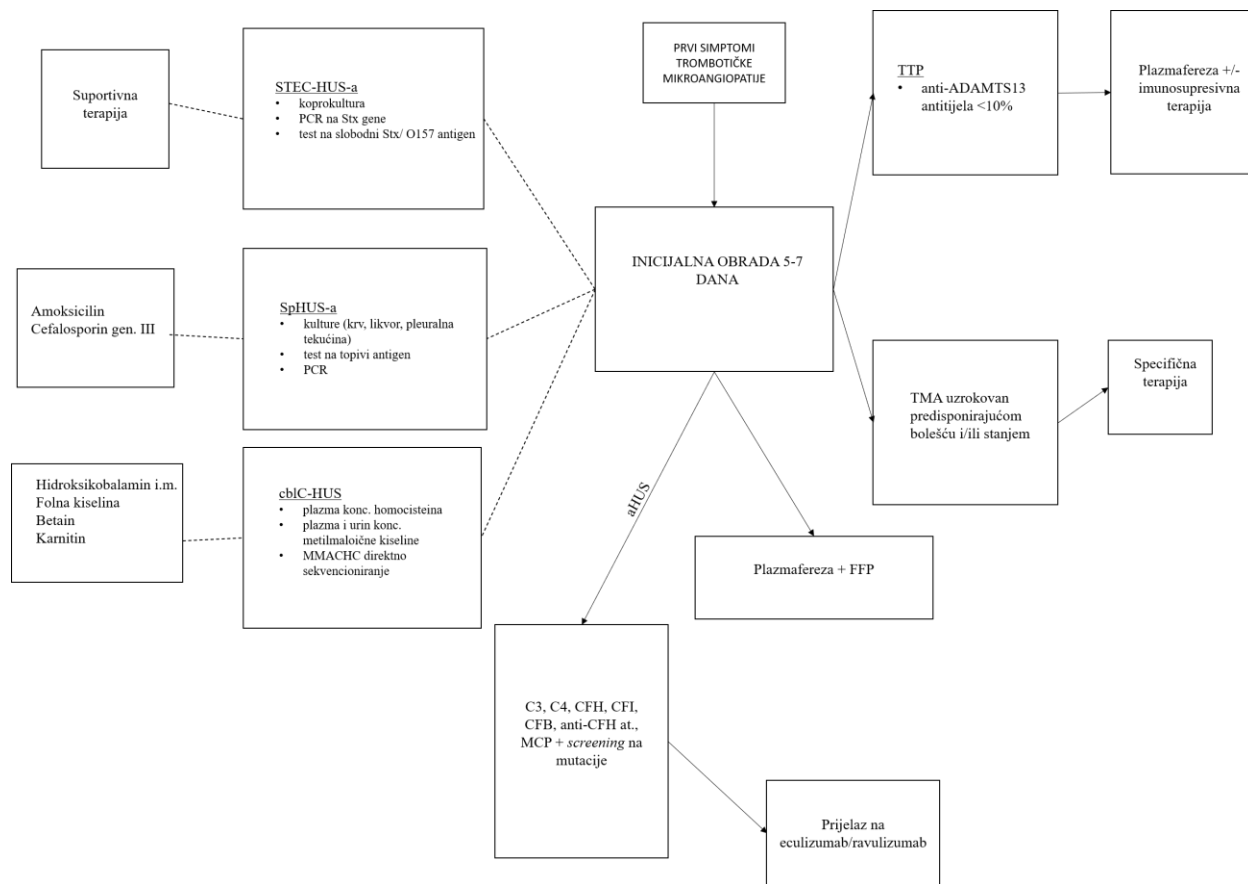
simptomi HUS-a pojave rano, u dobi ispod dvije godine, treba razmišljati o sekvencioniranju DGKE gena (1).

S obzirom da ne postoji direktni dijagnostički test, dijagnozu aHUS-a postavljamo tek ako smo isključili sve druge moguće uzročnike trombotičke mikroangiopatije i oštećenja organa. Iako postoje predloženi biomarkeri, kao što su koncentracija određenih komponenti komplementa, različiti laboratoriji koriste različite testove drugačije osjetljivosti i specifičnosti, te je za definitivno postavljanje dijagnoze ključna slagalica kliničkih i laboratorijskih nalaza komplementarnih s poremećajem koncentracije čimbenika komplementa i završnog puta komplementa. Od testova se mogu raditi mjerenja koncentracije C3, C4, CFH, CFI i CFB u plazmi, probir na anti-CFH antitijela i mjerenje ekspresije MCP na leukocitima. Genetsko testiranje na mutacije C3, CFH, CHB, CFI i MCP koje mogu biti uzrok aHUS-a također nije u potpunosti pouzdano jer se nalazi u 40 do 60% bolesnika, od kojih značajni dio otpada na varijante nepoznate važnosti. Genetskim testiranjem u stvari dobivamo odgovor trebamo li nastaviti specifičnu terapiju, a ne trebamo li je započeti. Za ishod bolesnika s aHUS-om ključno je čim prije postaviti dijagnozu (za djecu kroz 2 dana, a za odrasle tijekom 7 dana) i započeti specifičnu terapiju. Pravodobna primjena terapije smanjuje vjerojatnost progresije u terminalnu fazu bubrežnog oštećenja kao i vjerojatnost kasnijeg relapsa. Stoga se ne čekaju rezultati genetske analize, već se po isključenju provocirajućih čimbenika i infektivnih uzroka pristupa specifičnom liječenju. (1,3,7,58–61). Slike 5 i 6 prikazuju dijagnostičko-terapijski algoritam za odrasle i djecu (1).

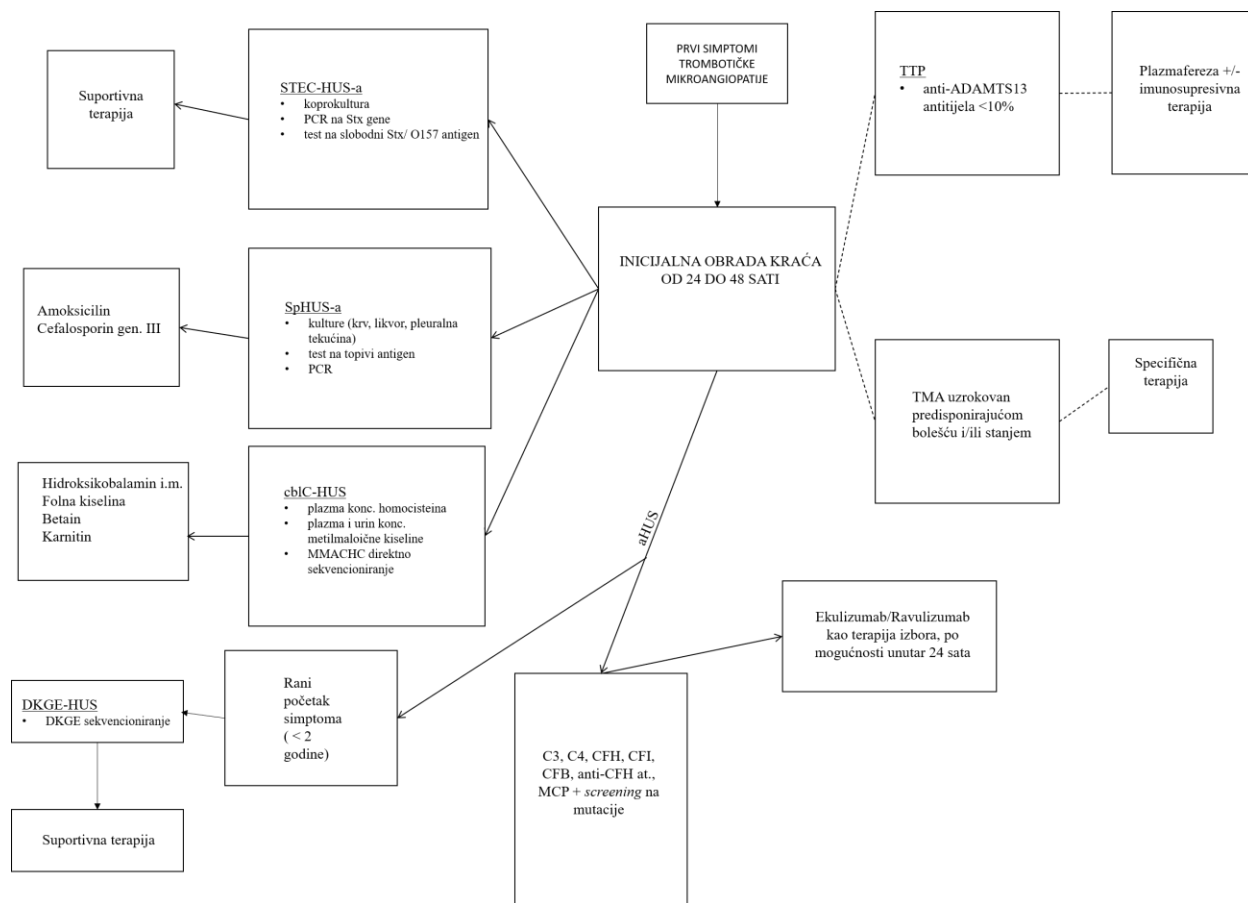
Tablica 2. Pregled osnovnih laboratorijskih nalaza u dijagnostičkoj obradi HUS-a. Modificirano prema Karpman *et al.*, Fakhouri *et al.* i McFarlane *et al.* (1,49,58)

<b>VRSTA NALAZA</b>	<b>LABORATORIJSKOG PROMATRANI PARAMETRI</b>	<b>SIMPTOM</b>
<b>Hematološka</b>	Crvena krvna slika, retikulociti, krvni razmaz, Coombsov test, broj trombocita, broj neutrofila, koagulogram	Hemoliza Trombocitopenija Leukocizota Neutrofilija Koagulopatija
<b>Biokemijska</b>	LDH, haptoglobin, urea i kreatinin, razine Na <sup>+</sup> , K <sup>+</sup> , Cl <sup>-</sup> i HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> ABS, troponin, laktat, razina albumina, GUK, lipaza, jetreni enzimi (ALT, AST, GGT), bilirubin (konjugirani i nekonjugirani)	Poremećaj bubrežne funkcije GI poremećaji Poremećaj jetrene funkcije Poremećaj funkcije gušterače
<b>Mikrobiološka</b>	Uzorak stolice za STEC kulturu, Shiga toksin u stolici (ELISA ili real time PCR), anti-LPS antitijela Kultura iz uzorka krvi, urina i likvora Test na topivi antigen <i>S. pneumoniae</i> PCR na influencu A i/ili B Hepatitis B, C i HIV serologija	Gastrointestinalna infekcija Bakterijemija Uroinfekcija Infekcija <i>S. pneumoniae</i> Druge infekcije
<b>Urin</b>	Test trakica, mikroskopska analiza i kemijska analiza sastava urina	Hematurija Proteinurija





Slika 5. Dijagnostičko-terapijski algoritam za odrasle, modificirano prema Fakhouri *et al.* (2017).



Slika 6. Dijagnostičko-terapijski algoritam za djecu, modificirano prema Fakhouri *et al.* (2017).

## 6. LIJEČENJE HEMOLITIČKO UREMIJSKOG SINDROMA

### 6.1. LIJEČENJE STEC-HUS-a

Liječenje STEC-HUS-a prvenstveno je suportivno, s naglaskom na nadoknadu volumena izgubljenog radi obilnih proljeva. Primjenom izotoničnih otopina nadomješta se izgubljena tekućina te se djeluje nefroprotektivno, smanjujući učinak izgubljenog volumena na prerenalnu komponentu akutnog bubrežnog oštećenja. Primjerenim nadomještanjem izgubljene tekućine smanjuje se rizik od razvoja HUS-a ali i potreba za dijalizom ako do HUS-a dođe. Nadoknadu tekućine treba vršiti oprezno u bolesnika s volumnim preopterećenjem, a u bolesnika s anurijom pratiti dnevne nevidljive gubitke i gubitke tekućine stolicom (1,49).

Antibiotici su generalno kontraindicirani u STEC-HUS-u zbog mogućnost povećanog rizika od oštećenja stanične membrane, što rezultira dodatnim oslobađanjem shiga toksina, iako jednom kada se razvije HUS nema dokaza da antibiotska terapija radi dodatnu štetu. Agger *et al.* su u svojoj studiji predložili sustav od 4 kriterija koji bi bili indikacija za primjenu antibiotske terapije u STEC bolesnika:

1. Negativan nalaz kulture stolice na STEC ili VTEC za koju postoji dokaz da uzrokuje HUS
2. Relevantni klinički nalaz u vidu perzistirajućeg proljeva ili kliconoštva
3. Nedostatak kliničkih ili biokemijskih dokaza koji bi govorili u prilog akutne ili kronične bubrežne bolesti
4. Bolesnik koji je na početku bolesti adekvatno rehidriran

Prema Agger *et al.*, predloženi tijek terapije uključivao bi uzimanje inhibitora sinteze proteina kroz 3 dana, nakon čega bi slijedili inhibitori sinteze stanične stijenke kroz 7 dana. (1,49,62,63)

Infuzije plazme i plazmafereza također se mogu primjenjivati u liječenju STEC-HUS-a, iako su dokazi o učinkovitosti takve terapije oskudni. S obzirom da postoji mogućnost aktivacije alternativnog puta komplementa u sklopu STEC-HUS-a, u probranim slučajevima može se koristiti i inhibitor C5 komponente komplementa ekulizumab. Istraživanja o primjeni ekulizumaba u STEC-HUS-u su većinom retrospektivna i nekontrolirana, tako da je teško govoriti o razini dokaza upotrebe navedenog i najčešće se radi o „rescue“ terapiji (1,49,57,63).

## 6.2. LIJEČENJE SpHUS-a

Rano prepoznavanje infekcije *S. pneumoniae*, rana primjena antibiotika te nadoknada tekućine i elektrolita ključni su u brzom i efikasnom zbrinjavanju bolesnika sa SpHUS-om. Nepročišćene krvne pripravke treba izbjegavati zbog moguće prisutnosti anti-Thomsen-Friedenreichovih protutijela koja mogu pogoršati bubrežno oštećenje. Ako se već moraju davati krvni pripravci, najbolje je davati pripravke koji su pročišćeni dekstranom. Plazmafereza dolazi u obzir kao modalitet liječenja, zbog svoje mogućnosti da ukloni precipitirajuće čimbenike kao što su neuraminidaza i anti-Thomsen-Friedenreichova protutijela, ali dokazi o njejoj učinkovitosti su oskudni. Antibiotici izbora su amoksicilin i cefalosporini 3. generacije, a kod invazivne pneumokokne infekcije preporuča se kombinacija vankomicina i cefalosporina 3. generacije. U slučaju anurije i elektrolitnog disbalansa indicirana je dijaliza, do koje dolazi u 43 do 84% slučajeva. (1,17,63).

## 6.3. LIJEČENJE HUS-a UZROKOVANOG DEFECTOM cblC

Iako ne postoje službene smjernice oko pristupa liječenju HUS-a uzrokovanog defektom cblC, klinički tijek i metaboličke promjene mogu se tretirati kombinacijom suplemenata vitamina B<sub>12</sub>, betainom i folnom kiselinom. Cilj ovakve terapije jest postizanje maksimalnog enzimskog učinka, redukcija razine homocisteina te povećanje razine metionina. Zbog nedostatnog puferiranja intramitohondrijski nakupljene metilmalonične kiseline ili smanjene sinteze zbog manjka metionina, moguća je pojava deficijencije karnitina, što zahtjeva suplementaciju. Uz pravovremenu i kontinuiranu primjenu suplemenata, ishodi bolesnika mogu biti zadovoljavajući. Stoga je adekvatan „*screening*“ (probir) ključan za pravovremenu primjenu terapije (47,63).

## 6.4. LIJEČENJE aHUS-a PLAZMA TERAPIJOM I PLAZMAFEREZOM

Do pojave rekombinantnog monoklonskog protutijela koje blokira sustav komplementa, prva linija liječenja aHUS-a bila je plazma terapija (infuzija svježe smrznute plazme i plazmafereza sa plazmom kao nadomjesnom tekućinom) (63). Infuzija virusno inaktivirane svježe smrznute plazme (FFP) doprinosi boljitku time što se na taj način nadoknađuju nedostatni CFH, CFB, CFI i C3 komponenti, iako nema utjecaj na razinu MCP, s obzirom da je to necirkulirajući membranski protein, dok plazmafereza sa FFP osim što nadoknađuje razinu mutiranih komponenti komplementa (CFH, CFI, CFB, C3), utječe i na eliminaciju anti-CFH antitijela kao i inflamatornih

i trombogenih čimbenika. Kod aHUS-a uzrokovanog pojavom anti-CFH protutijela, plazma terapija se kombinira s imunosupresivnom terapijom pulsevima kortikosteroida, ciklofosfamidom ili rituksimabom. U prosjeku oko 70% bolesnika dobro odgovara na terapiju plazmom. Prema predloženim smjernicama iz 2009. godine, terapija FFP trebala bi započeti što prije, najbolje unutar 24 sata od primitka bolesnika u ustanovu, te se treba provoditi na dnevnoj bazi dok se stanje bolesnika ne stabilizira. Stanje bolesnika pratimo mjereći hematološke i biokemijske parametre, a stabilno stanje definiramo brojem trombocita  $\geq 150 \times 10^9$ , stabilnom koncentracijom hemoglobina i LDH te postojanom bubrežnom funkcijom. Kao i terapiju FFP, plazmaferezu treba započeti unutar 24 sata od primitka bolesnika u ustanovu, nakon inicijalne potvrde da se radi o aHUS-u. Plazmafereza se obično kombinira s infuzijom FFP, s obzirom da je to efikasan način za primjenu velike količine FFP. Tijekom plazmafereze potrebno je pratiti kompletnu krvnu sliku, razinu elektrolita i serumski kreatinin kao pokazatelje učinkovitosti terapije na ispravljanje hemolize i bubrežne funkcije (1,61,64). Najveći nedostatak terapije svježe smrznutom plazmom je nedostatan poboljšanje bubrežne funkcije. Prema Loirat *et al.* poboljšanje bubrežne funkcije se vidi u rasponu od 5 do 62% bolesnika dok se smrtni ishod ili progresija bolesti do zatajenja bubrega mogu vidjeti u 13 do 75% bolesnika, što je pokazatelj slabog djelovanja terapije FFP na aHUS (1,3,5,49,63). Osim toga, moguće su i komplikacije u vidu alergijske reakcije, hipotenzije, hipokalcemije, tromboze i/ili infekcije. Komplikacije su češće u djece (55%). Terapija plazmom zahtjeva posebne specijalizirane centre za adekvatno provođenje, što je još jedan faktor koji značajno utječe na ovaj modalitet terapije. Iako se danas monoklonsko protutijelo koje blokira komponente komplementa smatra terapijom izbora, zbog njegove cijene terapija FFP ostaje jedina metoda liječenja u mnogim zemljama (1,3,5,49,63).

## 6.5. LIJEČENJE aHUS-a EKULIZUMABOM I RAVULIZUMABOM

U svome radu iz 2009. godine, autori Ralph A. Gruppo i Russell P. Rother opisali su primjenu ekulizumaba kod osamnaestomjesečnog dječaka koji je primljen na njihov odjel nakon 4. relapsa aHUS-a koji nije odgovarao na plazma terapiju. U rujnu 2011. godine Američka Agencija za hranu i lijekove izdala je odobrenje farmaceutskoj kompaniji Alexion Pharmaceuticals, Inc. odobrenje za primjenu rekombinantnog monoklonskog protutijela ekulizumaba, pod tvorničkim imenom Soliris, u liječenju atipičnog hemolitičko-uremijskog sindroma (65). Do tada se ekulizumab koristio samo za liječenje paroksizmalne noćne hemoglobinurije (PNH) (66). Ovo odobrenje

predstavlja prekretnicu u liječenju aHUS-a, čiji su ishodi do tada bili nezadovoljavajući, sa smrtnošću koja se kretala između 8% i 14% u djece, odnosno 2% do 4% u odraslih (1).

Ekulizumab je rekombinantno potpuno humanizirano hibridno monoklonsko protutijelo 1. generacije, IgG2/IgG4 tipa, proizvedeno koristeći stanice mijeloma glodavaca iz potporodice *Murinae*, čija je osnovna funkcija blokada C5 komponente komplemента, glavne patofiziološke podloge aHUS-a. Na taj se način blokira cijepanje C5 komponente komplemента na C5a i C5b komponente, čime se onemogućuje formiranje C5b-9 kompleksa, takozvanog membranskog napadačkog kompleksa (MAC) i komplementom posredovano protrombotičko djelovanje. Svojim djelovanjem ekulizumab zaustavlja progresiju TMA, što vidimo promptnim rastom broja trombocita, prestankom hemolize te poboljšanjem ili čak stabilizacijom bubrežne funkcije. Ekulizumab se za C5 komponentu veže visokim afinitetom, najniža serumska koncentracija iznosi između 50 i 100  $\mu\text{g/mL}$ , dok je maksimalna koncentracija do 700  $\mu\text{g/mL}$ . U prosječnog bolesnika tjelesne mase 70 kg volumen distribucije iznosi 6.14 litara. Nakon primjene intravenoznom infuzijom poluvijek eliminacije mu iznosi  $272 \pm 82$  sati, odnosno u prosjeku oko 12 dana. Ekulizumab nema aktivnih metabolita, a u tijelu se metabolizira preko lizosomalnih enzima nakon endocitoze u retikuloendotelnom sustavu. Neželjene reakcije ekulizumaba uključuju glavobolu, nasofaringitis, bolove u leđima i mučninu. Osim prije nabrojanih neželjenih reakcija, najznačajnija je povećana susceptibilnost na infekciju inkapsuliranim bakterijama, pogotovo bakterijom *Neisseria meningitidis* (meningokok), stoga je preporuka 2 tjedna prije početka liječenja ekulizumabom bolesnike cijepiti protiv meningokoka, a ukoliko postoji kontraindikacija ili je potrebno započeti s terapijom, proporuča i antibiotska profilaksa i cijepjenje čim se stanje stabilizira. U tablici 3 prikazan je način doziranja ekulizumaba u bolesnika starijih od 18 godina, a u tablici 4 način doziranja u bolesnika mlađih od 18 godina. Sama primjena treba biti putem infuzije u trajanju između 25 i 45 minuta (1,63,66–69). Terapiju ekulizumabom trebalo bi započeti čim se isključi STEC-HUS i nedostatak ADAMTS13. Čekanje na rezultate genetske analize ne smije odgađati primjenu ekulizumaba. Trenutni protokoli preporučuju doživotnu terapiju ekulizumabom, osim ako ne postoji klinička indikacija za prekidom. Preporučljivo je terapiju provoditi najmanje 3 do 6 mjeseci prije razmatranja ukidanja iste. Efikasnost terapije potrebno je pratiti pomoću CH50 testa komplementarne aktivnosti, a u slučaju prekida terapije proporuča se raditi testove trakicama za urin najmanje 2 puta tjedno, odnosno jednom dnevno u slučaju infekcije i kompletnu krvnu sliku jedanput tjedno. Najčešći razlozi za prekid terapije su nejasni intervali

relapsa, relativno visoki rizik od meningokokne infekcije i cijena same terapije. Individualizacijom doze terapije ekulizumabom, ovisno o tjelesnoj masi i koncentraciji, vjerojatno bi se smanjio ukupni trošak liječenja. Osim prilagodbe doze, primjena biosimilara ekulizumaba također ti znatno utjecala na pristupačnost ovog lijeka (1,3,5,49,63,68,70,71).

Tablica 3. Doziranje ekulizumaba u bolesnika starijih od 18 godina, modificirano prema Keatingu (68)

Trajanje terapije	Doziranje
Inicijalna 4 tjedna terapije	900 mg/tjedno
5. tjedan terapije	1200 mg
Održavanje terapije	1200 mg svaka 2 tjedna

U terapiji aHUS-a postoji jedna bitna iznimka a to je HUS uzrokovan defektom DGKE. Naime ovaj oblik HUS-a ne odgovara na terapiju ekulizumabom ali ni na plazma terapijske postupke. Za sada je jedina preporuka suportivna terapija iako autori *Karpman et al.* navode da nema recidiva ovog oblika HUS-a nakon transplantacije bubrega (1,49)

Tablica 4. Doziranje ekulizumaba u bolesnika mlađih od 18 godina. Modificirano prema Keatingu (68).

Tjelesna masa u kg	Početna doza	Doza održavanja
≥ 40	900 mg tjedno, 4 tjedna	1200 mg u 5. tjednu; 1200 mg tjedno svaka 2 tjedna
30 do 40	600 mg tjedno, 2 tjedna	900 mg u 3. tjednu; 900 mg tjedno svaka 2 tjedna
20 do 30		600 mg u 3. tjednu; 600 mg tjedno svaka 2 tjedna
10 do 20	600 mg tjedno, 1 tjedan	300 mg u 2. tjednu; 300 mg
5 do 10	300 mg tjedno, 1 tjedan	tjedno svaka 2 tjedna

U listopadu 2019. godine, američki FDA je odobrio korištenje novog blokatora C5 komponente komplementa, ravulizumaba (tvorničkog imena Ultomiris), za terapiju aHUS-a (67,72), dok je u Europi odobren ranije, u srpnju 2019. godine (73). Ravulizumab je nastao reinženjeringom ekulizumaba, što je postignuto na 2 načina: dodatkom dvije histidinske podjedinice na hipervarijabilne regije, čime se poboljšalo vrijeme disocijacije kompleksa C5 komponente komplementa i protutijela, te zamjena 2 aminokiseline u Fc regiji protutijela čime se povećao afinitet samog protutijela za Fc receptor. Ove modifikacije su značajno utjecale na farmakokinetiku ravulizumaba u odnosu na ekulizumab, povećavši mu vrijeme poluraspada s prosječno 12 dana na 51.8 dana. Doziranje je ovisno o tjelesnoj masi bolesnika. Ravulizumab se uglavnom dobro tolerira, a sva upozorenja koja vrijede za ekulizumab vrijede i za ravulizumab. Autor *Yahiya Y. Syeda* je u svom radu prikazao rezultate dvije studije, jedna na odrasloj populaciji i jedna na pedijatrijskoj. U 54% bolesnika iz odrasle, odnosno 78% iz pedijatrijske skupine došlo je do stabilizacije pokazatelja trombotičke mikroangiopatije unutar 26 tjedana. Slične rezultate su imali i autori *Tanaka et al.* U oba rada naglašava se da je prednost ravulizumaba nad ekulizumabom veći intervali između doza održavanja, što se uvidjelo putem korištenja upitnika o kvaliteti života. (74,75) Ravulizumab se u Europi indicira za liječenje bolesnika oboljelih od aHUS-a težih od 10 kg, koji nisu prije primali terapiju inhibitorima sustava komplementa ili su primali ekulizumab najmanje 3 mjeseca s pozitivnim ishodom. Preporučena doza bazira se na tjelesnoj masi bolesnika i sastoji se od početne doze i doze održavanja (Tablica 5) (74–78).



Tablica 5. Doziranje ravulizumaba prema tjelesnoj masi. Modificirano prema Tanaka *et al.* (74,75).

Tjelesna masa	Početna doza	Doza održavanja (svakih 8 tjedana)
<b>10 do 20 kg</b>	600 mg	600 mg <sup>a</sup>
<b>20 do 30 kg</b>	900 mg	2100 mg
<b>30 do 40 kg</b>	1200 mg	2700 mg
<b>40 do 60 kg</b>	2400 mg	3000 mg
<b>60 do 100 kg</b>	2700 mg	3300 mg
<b>Više od 100 kg</b>	3000 mg	3600 mg

a. Kod skupine bolesnika od 10 do 20 kilograma doza održavanja se primjenjuje svakih 4 tjedna

## 7. ZAKLJUČAK

Hemolitičko uremijski sindrom predstavlja rijetku heterogenu skupinu poremećaja različitih etiologija čije se liječenje donedavno svodilo isključivo na kombinaciju suportivne terapije, terapije svježe smrznutom plazmom i, u slučaju infektivnih oblika, liječenje podležće bolesti. Poseban problem predstavlja atipični hemolitičko uremijski sindrom, koji u podlozi ima brojne mutacije, poglavito u sustavu komplementa, koje stvaraju sliku hemolitičko uremijskog sindroma. Otkrićem ekulizumaba i ravulizumaba, monoklonskih protutijela na C5 komponentu komplementa, napravljen je monumentalni pomak u liječenju aHUS-a. Zahvaljujući njihovom cijepanju C5 komponente komplementa na C5a, proinflatornu komponentu i C5b, komponentu koja sudjeluje u formaciji MAC, ekulizumab i ravulizumab efektivno blokiraju nastanak komplementom posredovane trombotičke mikroangiopatije, koja je osnovna patološka podloga hemolitičko uremijskog sindroma. Ako bismo usporedili ekulizumab s ravulizumabom, vidi se da je reinženjeringom postignuto značajno povećanje vremena poluraspada u ravulizumabu s obzirom na ekulizumab (52 dana naspram 12 dana) što povećava razmak između potrebnih doza održavanja. Time se eliminira potreba za dolaskom bolesnika na terapiju svaka 2 tjedna, i taj razmak se povećava na 4 odnosno 8 tjedana. Osim koristi za same bolesnike (rijeđe primanje doza održavanja) ravulizumab se pokazao i ekonomski isplativijim, ostvarujući uštedu od 32,4% kod odraslih odnosno 35.5% kod pedijatrijskih bolesnika u SAD-u, što je značajno s obzirom na izrazito visoku cijenu ovih lijekova.

Zahvaljujući otkriću ekulizumaba i ravulizumaba hemolitičko uremijski sindrom postao je bolest koju možemo adekvatno liječiti te omogućiti omogućiti pacijentima, koji su prije bili osuđeni na doživotne postupke hemodijalize pa čak i transplantaciju bubrega, da nastave normalan život.

## 8. ZAHVALE

Na početku, zahvaljujem mojoj mentorici, doc.dr.sc. Ivani Vuković Brinar na ukazanom povjerenju, prilici i vodstvu kroz pisanje ovog diplomskog rada. Njezine sugestije i savjeti uvelike su doprinjele kvaliteti ovog rada, ali su isto tako obogatile moje dosadašnje znanje. Od srca joj hvala.

Također zahvaljujem dr.sc. Lovri Lamotu koji je prepoznao moj interes za znanost i usmjerio me u moje prve znanstvene korake. Hvala mu za sve korisne savjete, upute i pružene prilike tijekom studiranja.

Zahvaljujem mojoj supruzi Karli na beskrajnoj potpori, savjetima i pomoći te vjeri u mene da moj studij privedem kraju, kao i mojoj kćeri Franki, na nepresušnom izvoru veselja i motivacije.

Na kraju zahvaljujem svojim roditeljima, Zvezdani i Darku, i mom bratu Franu, na pomoći i potpori kroz sve godine moga školovanja. Moj uspjeh je i njihov uspjeh.

## 9. LITERATURA

1. Fakhouri F, Zuber J, Frémeaux-Bacchi V, Loirat C. Haemolytic uraemic syndrome. *Lancet*. 2017;390(10095):681–96. doi:10.1016/S0140-6736(17)30062-4
2. Besbas N, Karpman D, Landau D, Loirat C, Proesmans W, Remuzzi G, et al. A classification of hemolytic uremic syndrome and thrombotic thrombocytopenic purpura and related disorders. *Kidney Int*. 2006;70(3):423–31. doi:10.1038/sj.ki.5001581
3. Loirat C, Fremeaux-Bacchi V. Atypical hemolytic uremic syndrome. *Orphanet J Rare Dis*. 2011;6(60). doi:10.1186/1750-1172-6-60
4. Loirat C, Fakhouri F, Ariceta G, Besbas N, Bitzan M, Bjerre A, et al. An international consensus approach to the management of atypical hemolytic uremic syndrome in children. *Pediatr Nephrol*. 2016;31(1):15–39. doi:10.1007/s00467-015-3076-8
5. Kavanagh D, Goodship TH, Richards A. Atypical hemolytic uremic syndrome. *Semin Nephrol* [Internet]. 2013;33(6):508–30. doi:10.1016/j.semnephrol.2013.08.003 Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.semnephrol.2013.08.003>
6. Fremeaux-Bacchi V, Fakhouri F, Garnier A, Bienaimé F, Dragon-Durey MA, Ngo S, 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(4):554–62. doi:10.2215/CJN.04760512
7. Fakhouri F, Frémeaux-Bacchi V. Thrombotic microangiopathy in aHUS and beyond: clinical clues from complement genetics. *Nat Rev Nephrol* [Internet]. 2021;17(8):543–53. doi:10.1038/s41581-021-00424-4 Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41581-021-00424-4>
8. Ardissino G, Salardi S, Colombo E, Testa S, Borsa-Ghiringhelli N, Paglialonga F, et al. Epidemiology of haemolytic uremic syndrome in children. Data from the North Italian HUS network. *Eur J Pediatr*. 2016;175(4):465–73. doi:10.1007/s00431-015-2642-1
9. Constantinescu AR, Bitzan M, Weiss LS, Christen E, Kaplan BS, Cnaan A, et al. Non-enteropathic hemolytic uremic syndrome: Causes and short-term course. *Am J Kidney Dis*. 2004;43(6):976–82. doi:10.1053/j.ajkd.2004.02.010
10. Lynn RM, O'Brien SJ, Taylor CM, Adak GK, Chart H, Cheasty T, et al. Childhood hemolytic uremic syndrome, United Kingdom and Ireland. *Emerg Infect Dis*. 2005;11(4):590–6. doi:10.3201/eid1104.040833
11. Micheletti MV, Lavoratti G, Materassi M, Pela I. Hemolytic uremic syndrome: Epidemiological and clinical features of a pediatric population in Tuscany. *Kidney Blood Press Res*. 2010;33(5):399–404. doi:10.1159/000320385
12. Ong KL, Apostol M, Comstock N, Hurd S, Webb TH, Mickelson S, et al. Strategies for Surveillance of Pediatric Hemolytic Uremic Syndrome: Foodborne Diseases Active Surveillance Network (FoodNet), 2000–2007. *Clin Infect Dis*. 2012;54(SUPPL.5):2000–7. doi:10.1093/cid/cis208
13. Proulx F, Sockett P. Prospective surveillance of Canadian children with the haemolytic uraemic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2005;20(6):786–90. doi:10.1007/s00467-005-1843-7
14. Schifferli A, Von Vigier RO, Fontana M, Spartà G, Schmid H, Bianchetti MG, et al. Hemolytic-

- uremic syndrome in Switzerland: A nationwide surveillance 1997-2003. *Eur J Pediatr*. 2010;169(5):591–8. doi:10.1007/s00431-009-1079-9
15. Veessenmeyer AF, Edmonson MB. Trends in US hospital stays for Streptococcus pneumoniae-associated hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Infect Dis J*. 2013;32(7):731–5. doi:10.1097/INF.0b013e31828b31c8
  16. Mody RK, Luna-Gierke RE, Jones TF, Comstock N, Hurd S, Scheftel J, et al. Infections in pediatric postdiarrheal hemolytic uremic syndrome: Factors associated with identifying Shiga toxin-producing Escherichia coli. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2012;166(10):902–9. doi:10.1001/archpediatrics.2012.471
  17. Spinale JM, Ruebner RL, Kaplan BS, Copelovitch L. Update on Streptococcus pneumoniae associated hemolytic uremic syndrome. *Curr Opin Pediatr*. 2013;25(2):203–8. doi:10.1097/MOP.0b013e32835d7f2c
  18. Vally H, Hall G, Dyda A, Raupach J, Knope K, Combs B, et al. Epidemiology of Shiga toxin producing Escherichia coli in Australia, 2000-2010. *BMC Public Health*. 2012;12(1). doi:10.1186/1471-2458-12-63
  19. Rivas M, Miliwebsky E, Chinen I, Roldan CD, Balbi L, Garcia B, et al. Characterization and Epidemiologic Subtyping of Shiga Toxin–Producing Escherichia coli Strains Isolated from Hemolytic Uremic Syndrome and Diarrhea Cases in Argentina. 2006;3(1):88–96. doi:10.1089/fpd.2006.3.88
  20. Noris M, Remuzzi G. Hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol*. 2005;16(4):1035–50. doi:10.1681/ASN.2004100861
  21. Sheerin N, Kavanagh D, Goodship THJ, Johnson S. A national specialized service in England for atypical haemolytic uraemic syndrome - the first year's experience. *QJM*. 2016;109(1):27–33. doi:10.1093/qjmed/hcv082
  22. Johnson S, Stojanovic J, Ariceta G, Bitzan M, Besbas N, Frieling M, et al. An audit analysis of a guideline for the investigation and initial therapy of diarrhea negative (atypical) hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2014;29(10):1967–78. doi:10.1007/s00467-014-2817-4
  23. Kremer Hovinga JA, Heeb SR, Skowronska M, Schaller M. Pathophysiology of thrombotic thrombocytopenic purpura and hemolytic uremic syndrome. *J Thromb Haemost*. 2018;16(4):618–29. doi:10.1111/jth.13956
  24. Mathew RO, Nayer A, Asif A. The endothelium as the common denominator in malignant hypertension and thrombotic microangiopathy. *J Am Soc Hypertens* [Internet]. 2016;10(4):352–9. doi:10.1016/j.jash.2015.12.007 Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jash.2015.12.007>
  25. Hurley BP, Thorpe CM, Acheson DWK. Shiga toxin translocation across intestinal epithelial cells is enhanced by neutrophil transmigration. *Infect Immun*. 2001;69(10):6148–55. doi:10.1128/IAI.69.10.6148-6155.2001
  26. Morigi M, Galbusera M, Gastoldi S, Locatelli M, Buelli S, Pezzotta A, et al. Alternative Pathway Activation of Complement by Shiga Toxin Promotes Exuberant C3a Formation That Triggers Microvascular Thrombosis. *J Immunol*. 2011;187(1):172–80. doi:10.4049/jimmunol.1100491
  27. Abarrategui-Garrido C, Martínez-Barricarte R, López-Trascasa M, Rodríguez De Córdoba S,

- Sánchez-Corral P. Characterization of complement factor H-related (CFHR) proteins in plasma reveals novel genetic variations of CFHR1 associated with atypical hemolytic uremic syndrome. *Blood*. 2009;114(19):4261–71. doi:10.1182/blood-2009-05-223834
28. Bu F, Maga T, Meyer NC, Wang K, Thomas CP, Nester CM, et al. Comprehensive genetic analysis of complement and coagulation genes in atypical hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol*. 2014;25(1):55–64. doi:10.1681/ASN.2013050453
  29. Caprioli J, Noris M, Brioschi S, Pianetti G, Castelletti F, Bettinaglio P, et al. Genetics of HUS: The impact of MCP, CFH, and IF mutations on clinical presentation, response to treatment, and outcome. *Blood*. 2006;108(4):1267–79. doi:10.1182/blood-2005-10-007252
  30. Arjona E, Huerta A, Jorge EG De. Familial risk of developing atypical hemolytic- uremic syndrome. *Blood*. 2020;136(13):1558–61. doi:10.1182/blood.2020006931
  31. Esparza-Gordillo J, Goicoechea de Jorge E, Buil A, Berges LC, López-Trascasa M, Sánchez-Corral P, et al. Predisposition to atypical hemolytic uremic syndrome involves the concurrence of different susceptibility alleles in the regulators of complement activation gene cluster in 1q32. *Hum Mol Genet*. 2005;14(5):703–12. doi:10.1093/hmg/ddi066
  32. Kavanagh D, Richards A, Noris M, Hauhart R, Liszewski MK, Karpman D, et al. Characterization of mutations in complement factor I (CFI) associated with hemolytic uremic syndrome. *Mol Immunol*. 2008;45(1):95–105. doi:10.1016/j.molimm.2007.05.004
  33. Kavanagh D, Kemp EJ, Mayland E, Winney RJ, Duffield JS, Warwick G, et al. Mutations in complement factor I predispose to development of atypical hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol*. 2005;16(7):2150–5. doi:10.1681/ASN.2005010103
  34. Goicoechea De Jorge E, Harris CL, Esparza-Gordillo J, Carreras L, Aller Arranz E, Abarrategui Garrido C, et al. Gain-of-function mutations in complement factor B are associated with atypical hemolytic uremic syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007;104(1):240–5. doi:10.1073/pnas.0603420103
  35. Roumenina LT, Frimat M, Miller EC, Provot F, Dragon-Durey MA, Bordereau P, et al. A prevalent C3 mutation in aHUS patients causes a direct C3 convertase gain of function. *Blood*. 2012;119(18):4182–91. doi:10.1182/blood-2011-10-383281
  36. Dragon-Durey MA, Sethi SK, Bagga A, Blanc C, Blouin J, Ranchin B, et al. Clinical features of anti-factor H autoantibody-associated hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol*. 2010;21(12):2180–7. doi:10.1681/ASN.2010030315
  37. Józsi M, Strobel S, Dahse HM, Liu WS, Hoyer PF, Oppermann M, et al. Anti-factor H autoantibodies block C-terminal recognition function of factor H in hemolytic uremic syndrome. *Blood*. 2007;110(5):1516–8. doi:10.1182/blood-2007-02-071472
  38. Foltyn Zadura A, Zipfel PF, Bokarewa MI, Sturfelt G, Jönsen A, Nilsson SC, et al. Factor H autoantibodies and deletion of Complement Factor H-Related protein-1 in rheumatic diseases in comparison to atypical hemolytic uremic syndrome. *Arthritis Res Ther* [Internet]. 2012;14(4):R185. doi:10.1186/ar4016 Available from: <http://arthritis-research.com/content/14/4/R185>
  39. Moore I, Strain L, Pappworth I, Kavanagh D, Barlow PN, Herbert AP, et al. Association of factor H autoantibodies with deletions of CFHR1, CFHR3, CFHR4, and with mutations in CFH, CFI, CD46,

- and C3 in patients with atypical hemolytic uremic syndrome. *Blood*. 2010;115(2):379–87. doi:10.1182/blood-2009-05-221549
40. Strobel S, Abarrategui-Garrido C, Fariza-Requejo E, Seeberger H, Sánchez-Corral P, Józsi M. Factor H-related protein 1 neutralizes anti-factor H autoantibodies in autoimmune hemolytic uremic syndrome. *Kidney Int*. 2011;80(4):397–404. doi:10.1038/ki.2011.152
  41. Blanc C, Roumenina LT, Ashraf Y, Hyvärinen S, Sethi SK, Ranchin B, et al. Overall Neutralization of Complement Factor H by Autoantibodies in the Acute Phase of the Autoimmune Form of Atypical Hemolytic Uremic Syndrome. *J Immunol*. 2012;189(7):3528–37. doi:10.4049/jimmunol.1200679
  42. Kavanagh D, Pappworth IY, Anderson H, Hayes CM, Moore I, Hunze EM, et al. Factor I autoantibodies in patients with atypical hemolytic uremic syndrome: Disease-associated or an epiphenomenon? *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012;7(3):417–26. doi:10.2215/CJN.05750611
  43. Bruneau S, Néel M, Roumenina LT, Frimat M, Laurent L, Frémeaux-Bacchi V, et al. Loss of DGKE induces endothelial cell activation and death independently of complement activation. *Blood*. 2015;125(6):1038–46. doi:10.1182/blood-2014-06-579953
  44. Lemaire M, Frémeaux-Bacchi V, Schaefer F, Choi M, Tang WH, Quintrec M Le, et al. Recessive mutations in DGKE cause atypical hemolytic-uremic syndrome. *Nat Genet* [Internet]. 2013;45(5):531–6. doi:10.1038/ng.2590 Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/ng.2590>
  45. Westland R, Bodria M, Carrea A, Lata S, Scolari F, Frémeaux-Bacchi V, et al. Phenotypic expansion of DGKE-associated diseases. *J Am Soc Nephrol*. 2014;25(7):1408–14. doi:10.1681/ASN.2013080886
  46. Beck BB, van Spronsen FJ, Diepstra A, Berger RMF, Kömhoff M. Renal thrombotic microangiopathy in patients with cblC defect: review of an under-recognized entity. *Pediatr Nephrol* [Internet]. 2017;32(5):733–41. doi:10.1007/s00467-016-3399-0 Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s00467-016-3399-0>
  47. Martinelli D, Deodato F, Dionisi-Vici C. Cobalamin C defect: Natural history, pathophysiology, and treatment. *J Inherit Metab Dis*. 2011;34(1):127–35. doi:10.1007/s10545-010-9161-z
  48. Kind T, Levy J, Lee M, Kaicker S, Nicholson JF, Kane SA. Cobalamin C disease presenting as hemolytic-uremic syndrome in the neonatal period. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2002;24(4):327–9. doi:10.1097/00043426-200205000-00023
  49. Karpman D, Loos S, Tati R, Arvidsson I. Haemolytic uraemic syndrome. *J Intern Med*. 2017;281(2):123–48. doi:10.1111/joim.12546
  50. Geerdink LM, Westra D, Van Wijk JAE, Dorresteyn EM, Lilien MR, Davin JC, et al. Atypical hemolytic uremic syndrome in children: Complement mutations and clinical characteristics. *Pediatr Nephrol*. 2012;27(8):1283–91. doi:10.1007/s00467-012-2131-y
  51. Noris M, Remuzzi G. Cardiovascular complications in atypical haemolytic uraemic syndrome. *Nat Rev Nephrol* [Internet]. 2014;10(3):174–80. doi:10.1038/nrneph.2013.280 Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrneph.2013.280>
  52. Nathanson S, Kwon T, Elmaleh M, Charbit M, Launay EA, Harambat J, et al. Acute neurological involvement in diarrhea-associated hemolytic uremic syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5(7):1218–28. doi:10.2215/CJN.08921209

53. Khalid M, Andreoli S. Extrarenal manifestations of the hemolytic uremic syndrome associated with Shiga toxin-producing *Escherichia coli* (STEC HUS). *Pediatr Nephrol*. 2019;34(12):2495–507. doi:10.1007/s00467-018-4105-1
54. Malina M, Gulati A, Bagga A, Majid MA, Simkova E, Schaefer F. Peripheral gangrene in children with atypical hemolytic uremic syndrome. *Pediatrics*. 2013;131(1). doi:10.1542/peds.2012-0903
55. Ardissino G, Tel F, Testa S, Marzano AV, Lazzari R, Salardi S, et al. Skin involvement in atypical hemolytic uremic syndrome. *Am J Kidney Dis* [Internet]. 2014;63(4):652–5. doi:10.1053/j.ajkd.2013.09.020 Available from: <http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2013.09.020>
56. Griffin PM, Tauxe R V. The epidemiology of infections caused by *Escherichia coli* O157: H7, other enterohemorrhagic *E. coli*, and the associated hemolytic uremic syndrome. *Epidemiol Rev*. 1991;13(1):60–98. doi:10.1093/oxfordjournals.epirev.a036079
57. Frank C, Werber D, Cramer JP, Askar M, Faber M, an der Heiden M, Bernard H FA, Prager R, Spode A, Wadl M, Zoufaly A, Jordan S, Kemper MJ, Follin P, Müller L, King LA, Rosner B, Buchholz U, Stark K KGHIT. Epidemic Profile of Shiga-Toxin–Producing *Escherichia coli* O104:H4 Outbreak in Germany. *N Engl J Med*. 2011;365(19):1771–80.
58. McFarlane PA, Bitzan M, Broome C, Baran D, Garland J, Girard LP, et al. Making the Correct Diagnosis in Thrombotic Microangiopathy: A Narrative Review. *Can J Kidney Heal Dis*. 2021;8. doi:10.1177/20543581211008707
59. Cataland SR, Holers VM, Geyer S, Yang S, Wu HM. Biomarkers of terminal complement activation confirm the diagnosis of aHUS and differentiate aHUS from TTP. *Blood*. 2014;123(24):3733–8. doi:10.1182/blood-2013-12-547067
60. Bu F, Zhang Y, Thomas C, Smith RJH. Soluble C5b-9 as a biomarker for complement activation in atypical hemolytic uremic syndrome. *Am J Kidney Dis* [Internet]. 2015;65(6):968–9. doi:10.1053/j.ajkd.2015.02.326 Available from: <http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2015.02.326>
61. Waters AM, Licht C. AHUS caused by complement dysregulation: New therapies on the horizon. *Pediatr Nephrol*. 2011;26(1):41–57. doi:10.1007/s00467-010-1556-4
62. Agger M, Scheutz F, Villumsen S, Mølbak K, Petersen AM. Antibiotic treatment of verocytotoxin-producing *Escherichia coli* (VTEC) infection: A systematic review and a proposal. *J Antimicrob Chemother*. 2015;70(9):2440–6. doi:10.1093/jac/dkv162
63. Loirat C, Saland J, Bitzan M. Management of hemolytic uremic syndrome. *Press Medicale* [Internet]. 2012;41(3 PART 2):e115–35. doi:10.1016/j.lpm.2011.11.013 Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.lpm.2011.11.013>
64. von Baeyer H. Plasmapheresis in thrombotic microangiopathy-associated syndromes: review of outcome data derived from clinical trials and open studies. *Ther Apher*. 2002;6(4):320–8. doi:10.1046/j.1526-0968.2002.00390.x
65. U.S. Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research. Approval Letter. Eculizumab. 2011; Available from: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/bla/2011/125166Orig1s172-2.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/bla/2011/125166Orig1s172-2.pdf)
66. Rother RP, Rollins SA, Mojcik CF, Brodsky RA, Bell L. Discovery and development of the complement inhibitor eculizumab for the treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria.



- Nat Biotechnol. 2007;25(11):1256–64. doi:10.1038/nbt1344
67. Davis J, Bonk ME. Eculizumab. *Am J Heal Pharm*. 2008;65(17):1609–15. doi:10.2146/ajhp080043
  68. Keating GM. Eculizumab: A review of its use in atypical haemolytic uraemic syndrome. *Drugs*. 2013;73(18):2053–66. doi:10.1007/s40265-013-0147-7
  69. Zuber J, Fakhouri F, Roumenina LT, Loirat C, Frémeaux-Bacchi V. Use of eculizumab for atypical haemolytic uraemic syndrome and C3 glomerulopathies. *Nat Rev Nephrol* [Internet]. 2012;8(11):643–57. doi:10.1038/nrneph.2012.214 Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrneph.2012.214>
  70. Noris M, Galbusera M, Gastoldi S, Macor P, Banterla F, Bresin E, et al. Dynamics of complement activation in aHUS and how to monitor eculizumab therapy. *Blood*. 2014;124(11):1715–26. doi:10.1182/blood-2014-02-558296
  71. Kulagin AD, Ptushkin V V., Lukina EA, Davydkin IL, Korobkin A V., Shamrai VS, et al. Randomized multicenter noninferiority phase III clinical trial of the first biosimilar of eculizumab. *Ann Hematol* [Internet]. 2021;100(11):2689–98. doi:10.1007/s00277-021-04624-7 Available from: <https://doi.org/10.1007/s00277-021-04624-7>
  72. U.S. Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research. Approval Letter. Ravulizumab. 2019;1–10. Available from: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/applletter/2019/761108Orig1s001ltr.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/applletter/2019/761108Orig1s001ltr.pdf)
  73. Boiten W. European Medicines Agency. Summary of product characteristics. Ultomiris. 2019;1–70. Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ultomiris-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ultomiris-epar-product-information_en.pdf)
  74. Syed YY. Ravulizumab: A Review in Atypical Haemolytic Uraemic Syndrome. *Drugs* [Internet]. 2021;81(5):587–94. doi:10.1007/s40265-021-01481-6 Available from: <https://doi.org/10.1007/s40265-021-01481-6>
  75. Tanaka K, Adams B, Aris AM, Fujita N, Ogawa M, Ortiz S, et al. The long-acting C5 inhibitor, ravulizumab, is efficacious and safe in pediatric patients with atypical hemolytic uremic syndrome previously treated with eculizumab (*Pediatric Nephrology*, (2021), 36, 4, (889-898), 10.1007/s00467-020-04774-2). *Pediatr Nephrol*. 2021;36(4):1033. doi:10.1007/s00467-020-04874-z
  76. McKeage K. Ravulizumab: First Global Approval. *Drugs* [Internet]. 2019;79(3):347–52. doi:10.1007/s40265-019-01068-2 Available from: <https://doi.org/10.1007/s40265-019-01068-2>
  77. Ariceta G, Dixon BP, Kim SH, Kapur G, Mauch T, Ortiz S, et al. The long-acting C5 inhibitor, ravulizumab, is effective and safe in pediatric patients with atypical hemolytic uremic syndrome naïve to complement inhibitor treatment. *Kidney Int* [Internet]. 2021;100(1):225–37. doi:10.1016/j.kint.2020.10.046 Available from: <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.10.046>
  78. Syed YY. Correction to: Ravulizumab: A Review in Atypical Haemolytic Uraemic Syndrome (*Drugs*, (2021), 81, 5, (587-594), 10.1007/s40265-021-01481-6). *Drugs* [Internet]. 2021;81(11):1363–4. doi:10.1007/s40265-021-01563-5 Available from: <https://doi.org/10.1007/s40265-021-01563-5>
  79. Wang Y, Johnston K, Popoff E, Myren KJ, Cheung A, Faria C, et al. A US cost-minimization model comparing ravulizumab versus eculizumab for the treatment of atypical hemolytic uremic

syndrome. J Med Econ [Internet]. 2020;23(12):1503–15. doi:10.1080/13696998.2020.1831519  
Available from: <http://dx.doi.org/10.1080/13696998.2020.1831519>

## 10. ŽIVOTOPIS

Rođen sam 28.9.1993. u Zagrebu. Pohađao sam Osnovnu školu Matije Gupca te sam nakon završetka iste upisao Klasičnu gimnaziju u Zagrebu. Nakon završene gimnazije upisao sam Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu.

Tijekom čitavog studija bio sam demonstrator na predmetu „Anatomija“ za studente Medicinskog i Stomatološkog fakulteta u Zagrebu, što je uvelike doprinjelo mojoj želji za radom s mladim ljudima i prenošenju znanja.

Svake akademske godine volontirao sam na Klinici za pedijatriju KBC Sestre milosrdnice, gdje se razvio moj interes za pedijatriju, pogotovo pedijatrijsku nefrologiju, reumatologiju i neonatologiju.

Aktivan sam član Studentske sekcije za pedijatriju, čiji sam trenutni predsjednik.

U sretnom sam braku sa suprugom Karlom te imamo petogodišnju kćer Franku.

U slobodno vrijeme uživam u druženju s obitelji, kuhanju, glazbi, čitanju i video igrama.