

Het hemolytisch uremisch syndroom

Nicole van de Kar, Kinderarts-nefroloog
Kioa Wijnsma, Arts-onderzoeker

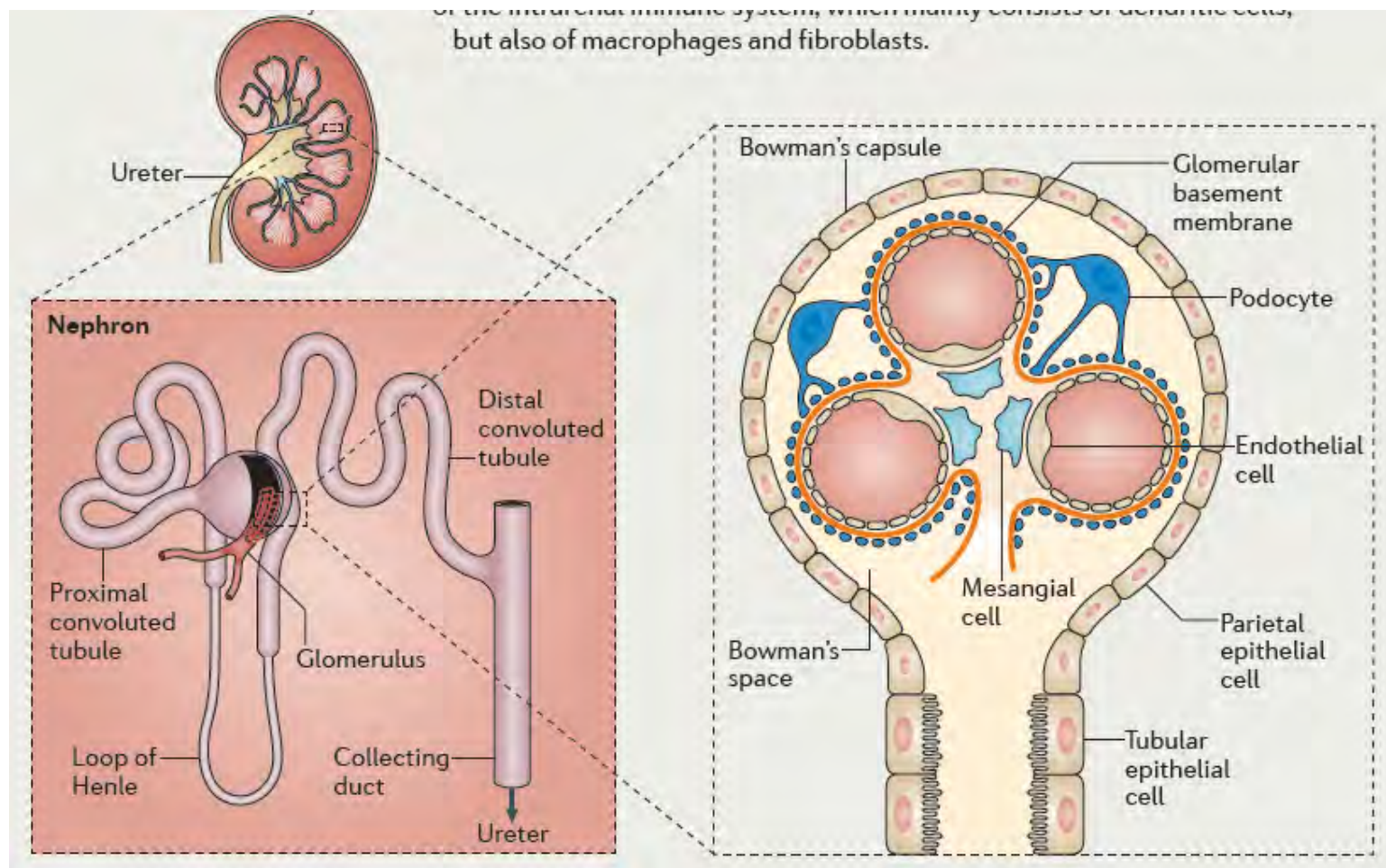
Radboudumc, Amalia Kinderziekenhuis, Nijmegen

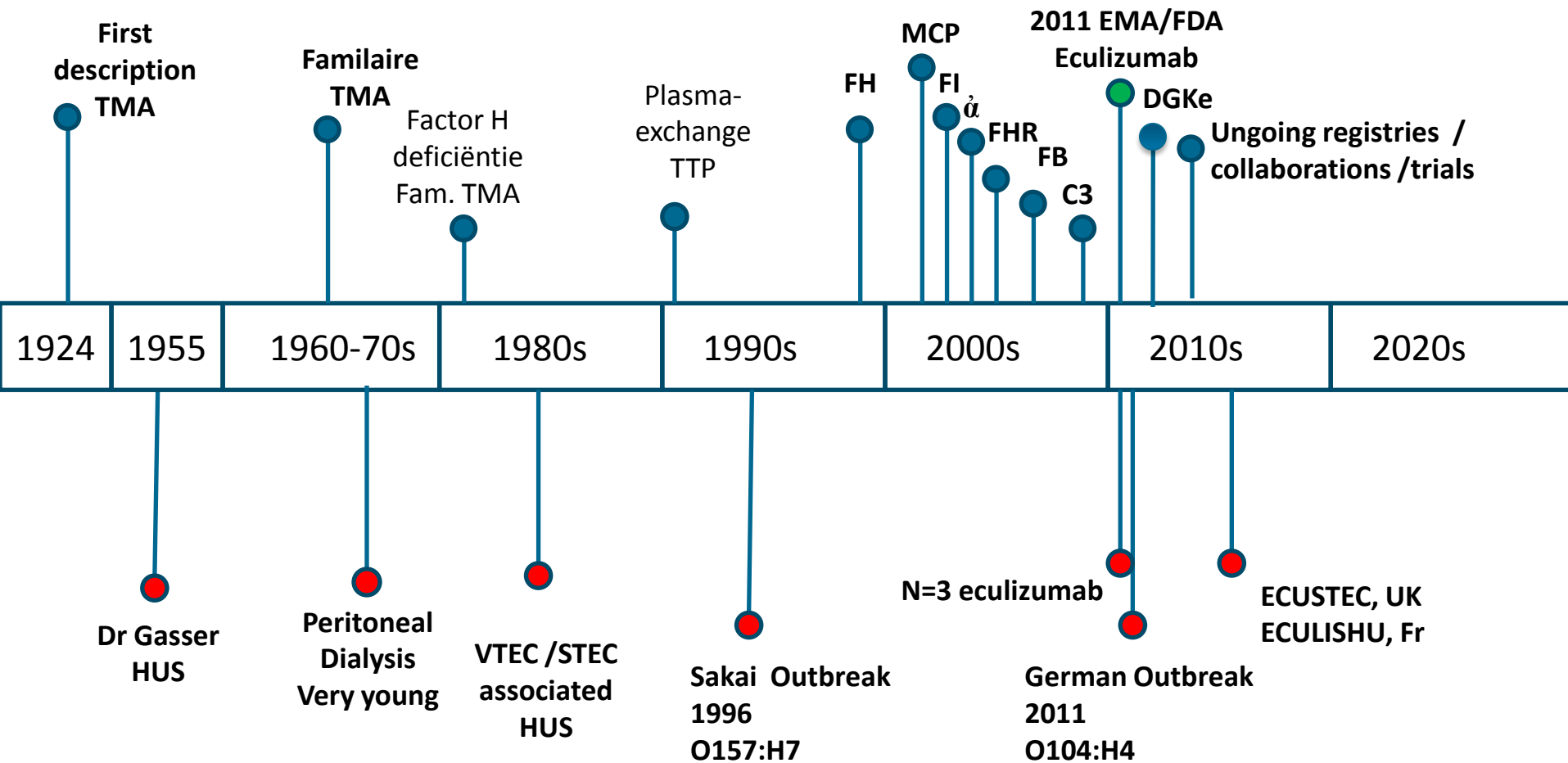
Hemolytisch Uremisch Syndroom =HUS

1. Versnelde afbraak van bloedcellen (=hemolyse)
2. Te kort aan bloedplaatjes
3. Slechte nierfunctie – nierfalen (=uremie)

Stolsels / kleine bloedpropjes in de bloedvaatjes van de nier =
thrombotische micro-angiopathie

De nier





Verschillende oorzaken van HUS

- **Infectie met bacterie:**
 - Shiga toxine producerende E.coli (STEC)
 - Synoniemen: EHEC, VTEC
 - Streptococcus pneumoniae
- **Erfelijke aanleg** : stoornissen in het complement-systeem
- **Verworven stoornis** in de afweer (bv antistoffen maken tegen eigen cellen)
- **Overig:** Medicatie , auto-immuun ziekten (SLE), virale infecties, zwangerschap

2 meest voorkomende vormen HUS

- >90% E. Coli HUS (eHUS of STEC-HUS)
 - Ontstaat door darminfectie met bacterie
 - Na eten rauw vlees/ongepastoriseerde melk,
 - Gaat vanzelf weer over
 - Weinig lange termijngevolgen
- 5% Atypische HUS (aHUS)
 - Foutje in je aangeboren afweer systeem (het complement)
 - Genetisch
 - Veel lange termijn gevolgen

Shiga Toxine producerende E.Coli (STEC) & HUS

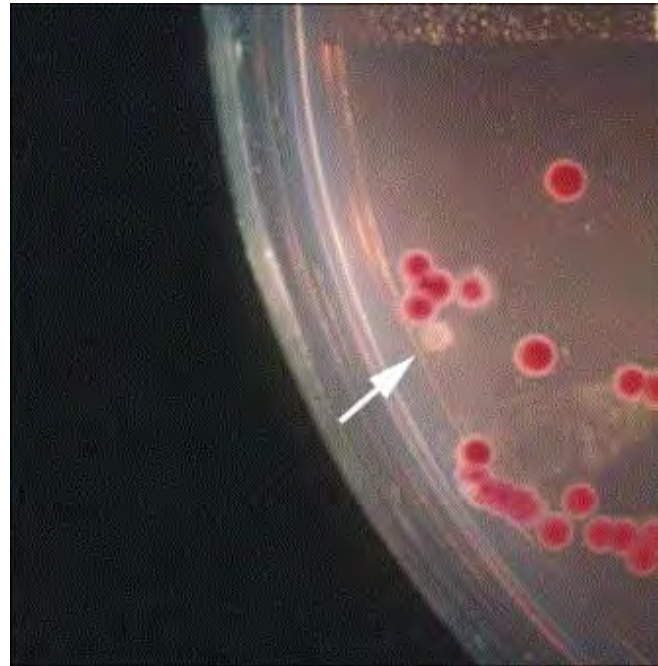
- STEC-HUS , typische HUS

FOKKE & SUKKE
STELLEN VLOT DE
DIAGNOSE



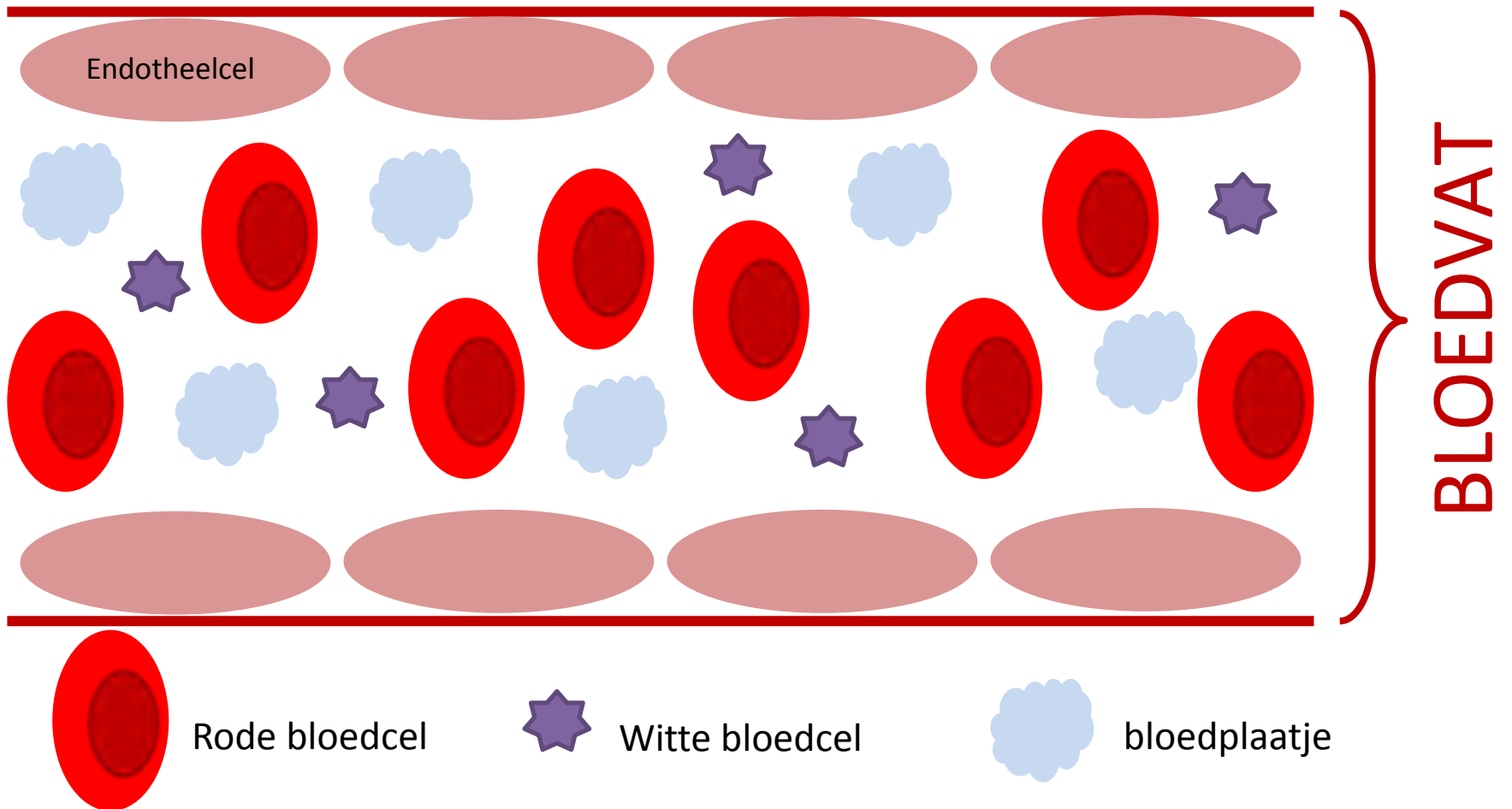
Dr M Karmali 1983 , 30 jaar geleden

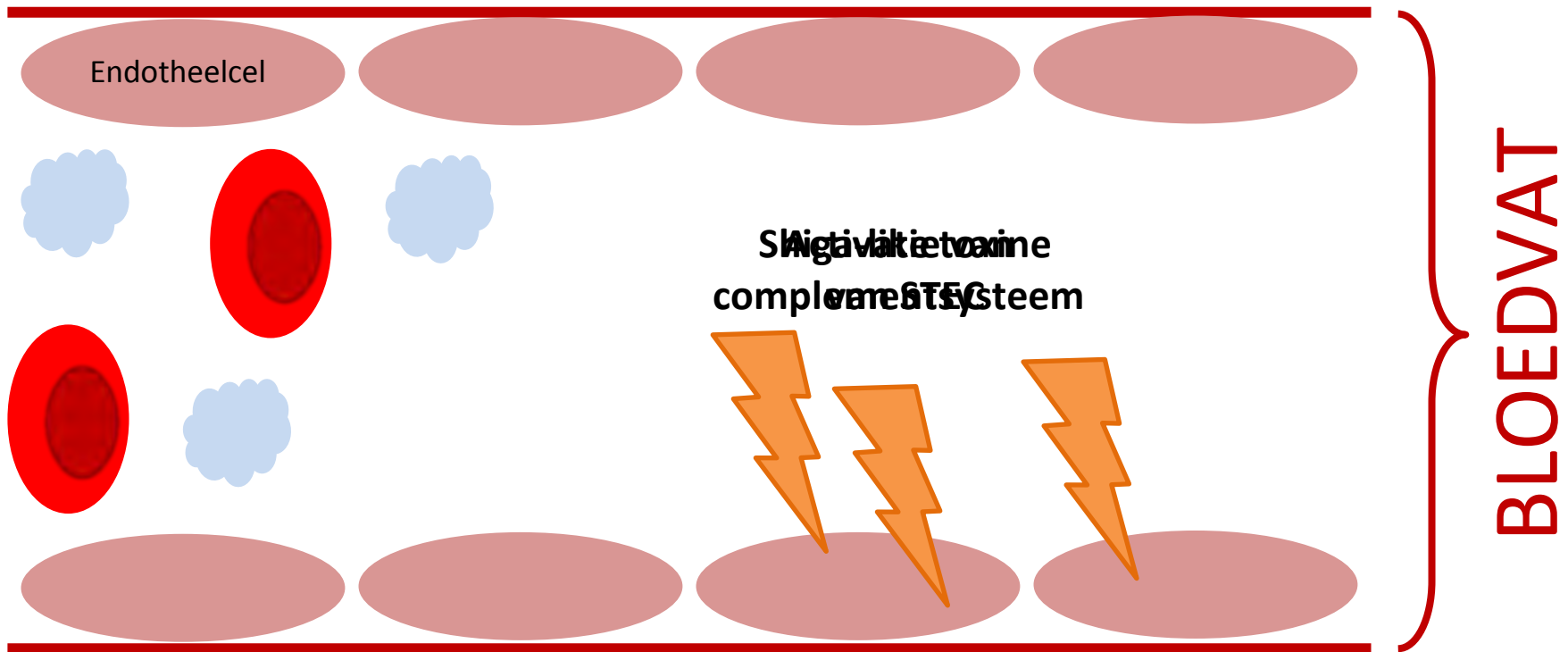
Ontdekker STEC bacterie als oorzaak van HUS op de kinderleeftijd

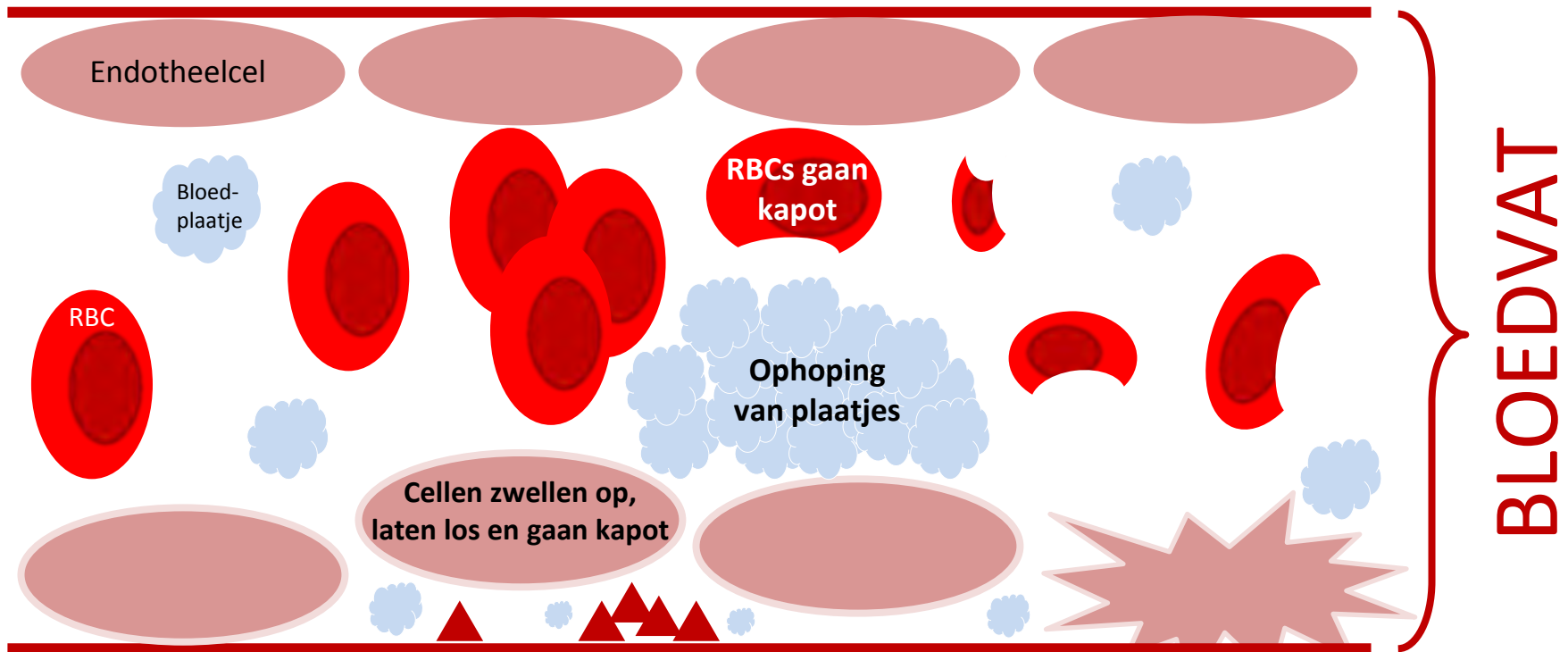


STEC -HUS

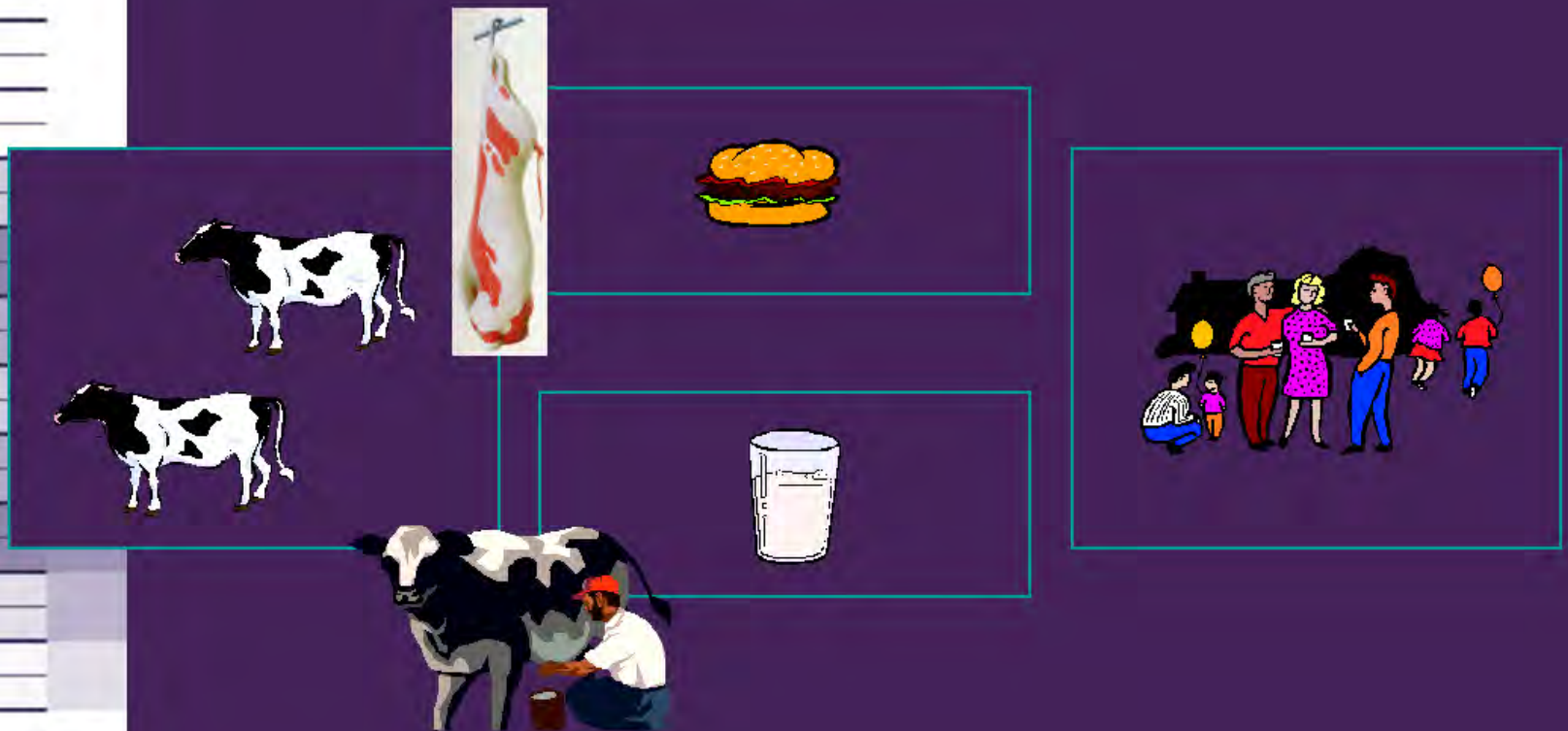
- Ontstaat door darminfectie met bacterie (STEC bacterie)
- Klachten:
 - Diarree, vaak bloederig
 - Buikpijn, misselijk
 - Weinig/niet plassen
 - Puntbloedinkjes
- Infectie door eten onvoldoende verhit (koeien)vlees/ongepasteuriseerde melk, fecaal verontreinigd voedsel
- Acute fase: 2-5% overlijden
- Restverschijnselen na doormaken HUS 5-30 %





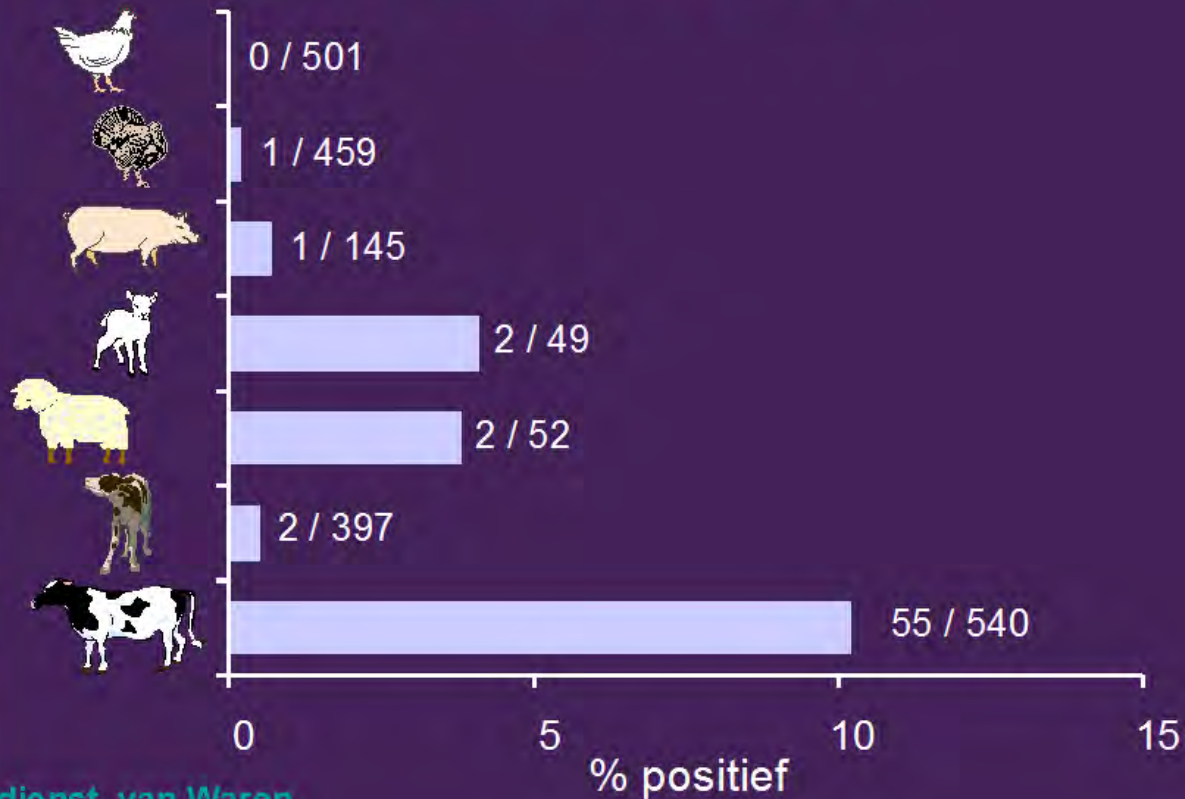


Transmissieroutes



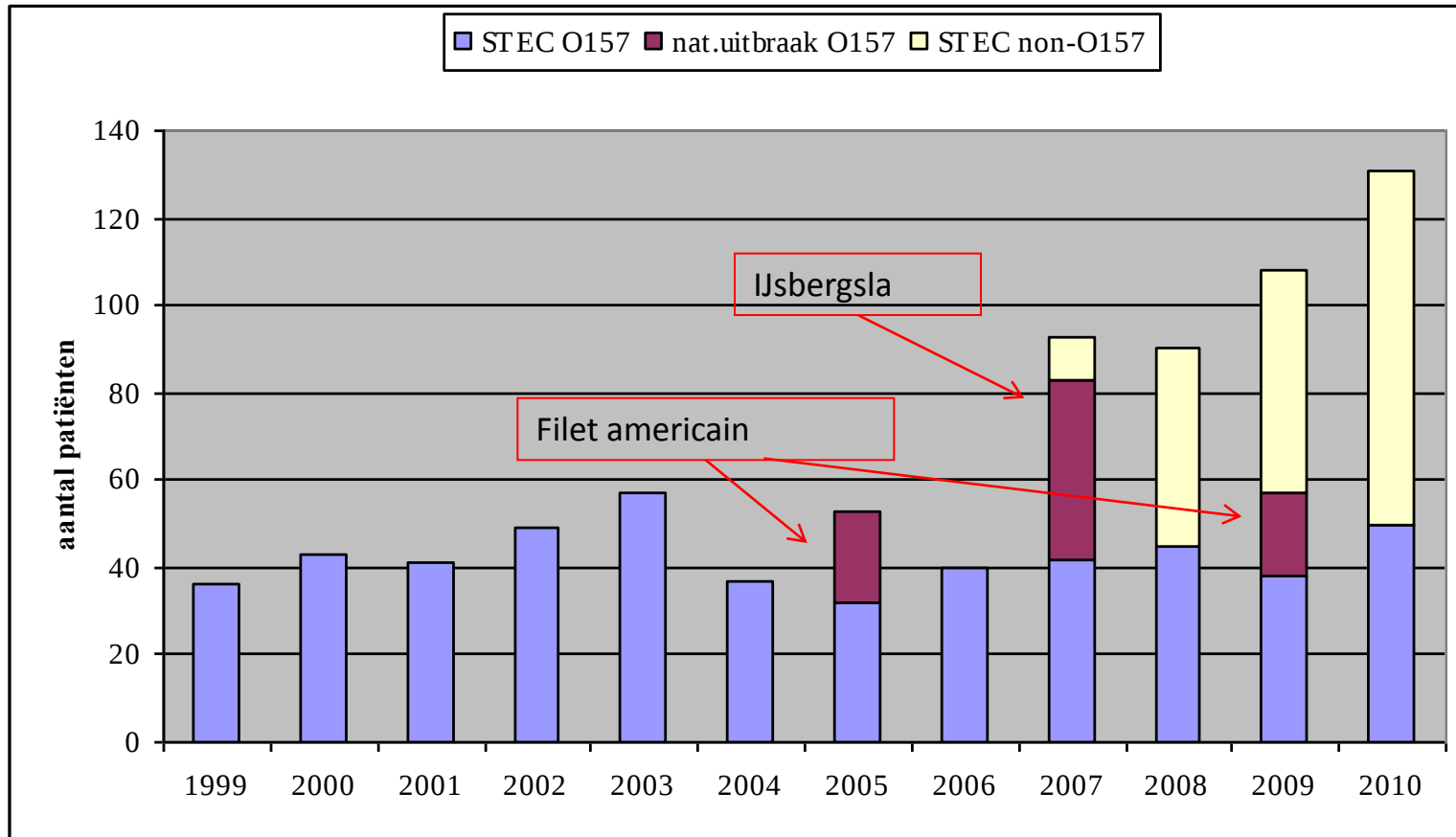
Keuringsdienst van Waren

Landbouwhuisdieren



Keuringsdienst van Waren

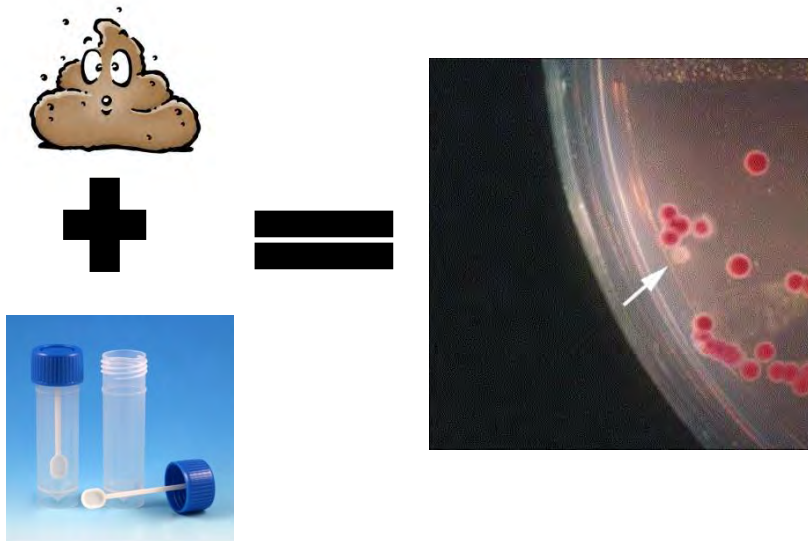
Hoe vaak STEC infectie in NL?



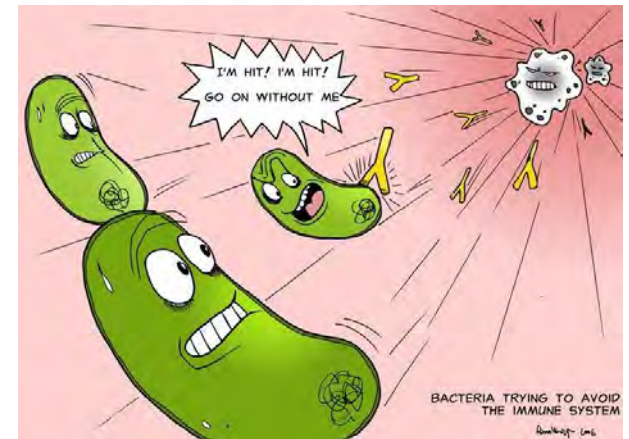
STEC-HUS : hoe te vinden ?

1. Ontlasting

- Kweken bacterie
- Opsporen toxine (gifstof)



2. Antistoffen in het bloed tegen kapsel van STEC bacterie



Behandeling STEC-HUS

- Lichaam herstelt uiteindelijk zelf, echter snelle herkenning ziektebeeld en stellen van de diagnose is gewenst!
- Extra ondersteuning en bewaking:
 - Medicijnen (voor o.a. bloeddruk)
 - Reguleren vocht en zoutbalans (infuus)
 - Dieet
 - Bloedtransfusies
 - Nierfunctie vervangende therapie



Behandeling STEC-HUS

- Rol van Plasma behandeling niet bewezen
- Rol van eculizumab niet bewezen
 - ECUSTEC Groot Brittannie
 - ECULISHU Frankrijk
- Toekomst: antistoffen tegen Shiga toxine: Shigamabs?

Samenvatting STEC-HUS

- Ontstaat door darminfectie besmet voedsel
 - Bloederige diarree
 - 15% ontwikkeld HUS
- Krijg je maar 1x
- Kleine groep patiënten houdt chronische nierschade



Clin Exp Immunol. 1981 Oct;46(1):110-9.

Hypocomplementaemia due to a genetic deficiency of beta 1H globulin.

Thompson RA, Winterborn MH.

Abstract

An 8-month-old Asian boy who presented with the haemolytic uraemic syndrome was found to have a low haemolytic complement, and in particular a very low C3 level, with a normal C4 level. These abnormalities persisted after recovery and were not associated with the presence of circulating C3 nephritic factor. A clinically healthy 3-year-old brother was found to have an identical complement profile, which indicated increased alternative pathway activation. Both brothers had normal levels of the C3b inactivator, but very low levels of beta 1H globulin (less than 10% of a reference standard serum). The parents, who were first cousins, had half-normal levels of beta 1H globulin, and low levels were found in other members of the family, indicating that the defect was inherited.

PMID: 6461451 [PubMed - indexed for MEDLINE] PMID: PMC1536333 **Free PMC Article**

Atypische HUS (aHUS)

NORMAL

ON



OFF

COMPLEMENT

UNCONTROLLED

ON



ON

COMPLEMENT

2 meest voorkomende vormen HUS

- >90% E. Coli HUS (eHUS of STEC-HUS)
 - Ontstaat door darminfectie met bacterie
 - Na eten rauw vlees/ongepastoriseerde melk
 - Gaat vanzelf weer over
 - Weinig lange termijngevolgen
- 5% Atypische HUS (aHUS)
 - Foutje in erfelijkheid van aangeboren afweer systeem (het complement)
 - Erfelijke aanleg geeft verhoogde vatbaarheid
 - Meer lange termijn gevolgen dan STEC-HUS

Atypische HUS

In Nederland nieuwe aHUS:

- 3-5 kinderen per jaar
- 10-15 volwassenen per jaar
- Kan op elke leeftijd voorkomen, elk moment van het jaar
- Vaak voorafgegaan door infectie
 - Luchtweg-infectie
 - Maag darm infectie , ook diarree (meestal niet bloederig)
- In 10-15% aHUS in families
- Prognose slechter dan bij STEC-HUS
 - Groot deel blijft dialyse afhankelijk (data tot 2012)
 - Kan terugkomen, ook in niertransplantaat terugkomen

Hoe ontstaat aHUS

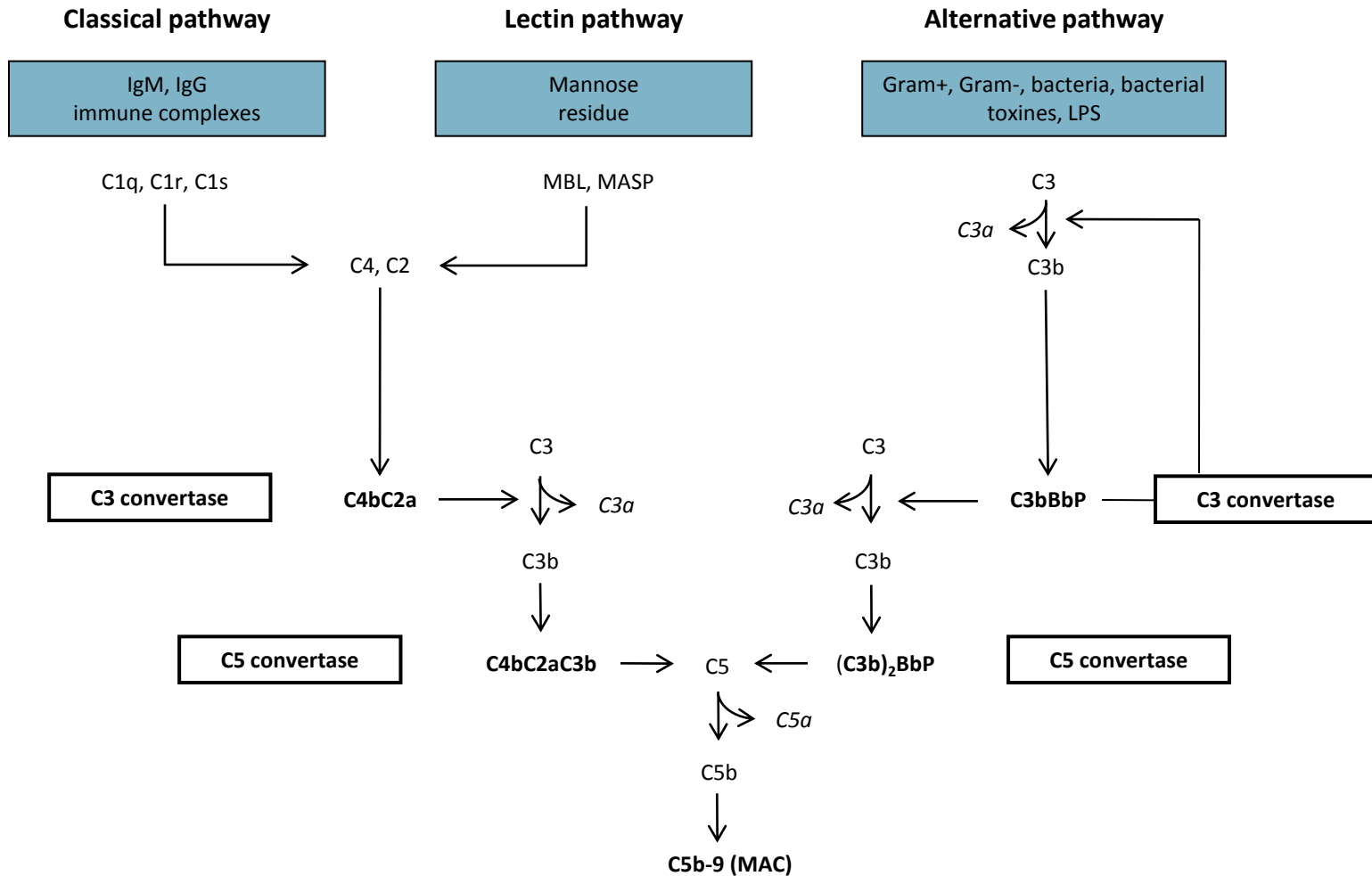
- Dysregulatie/ overactivatie complement
- Verschillende oorzaken dysregulatie:
 - Trigger nodig zoals infectie bacteriën, virussen
 - Verandering in erfelijke code van een van de complement eiwitten
 - Auto-antistoffen tegen complement eiwit
- Normaal : inactiveren van systeem door specifieke eiwitten = regulatoren

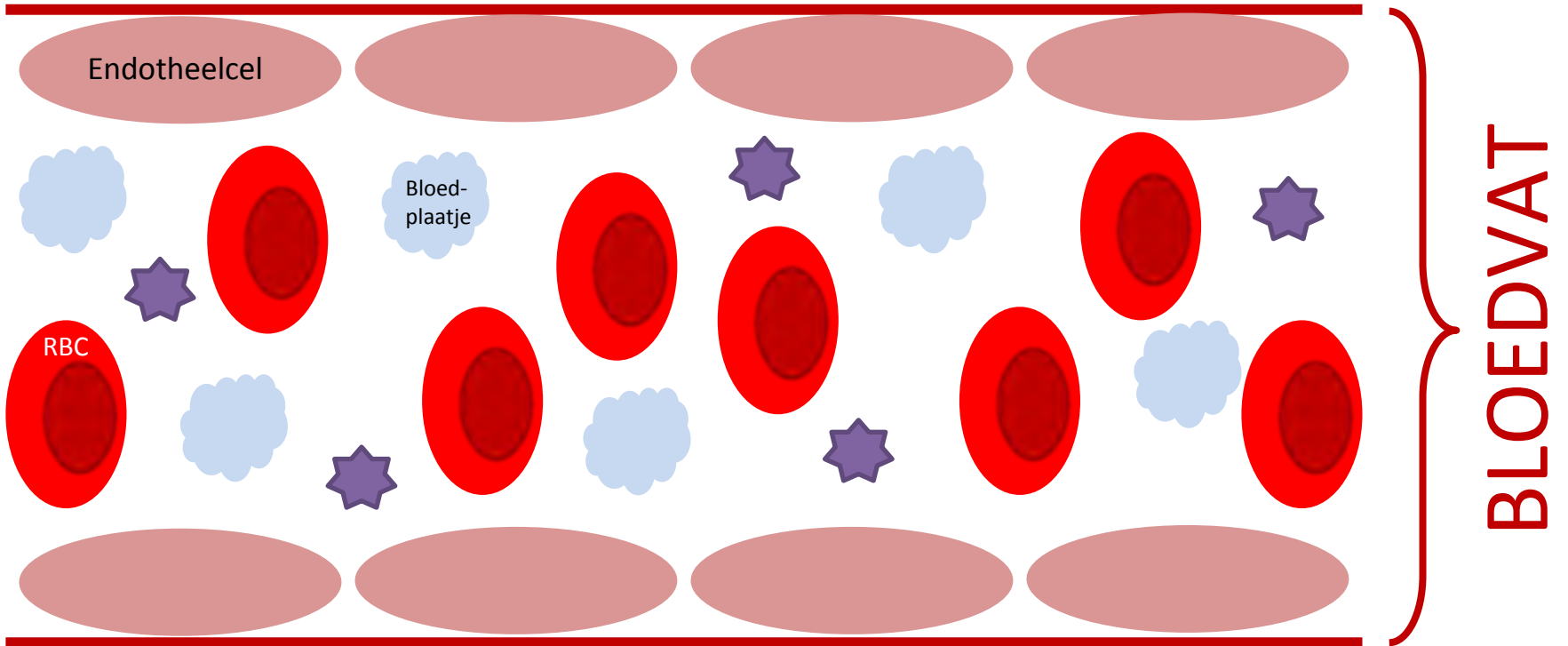


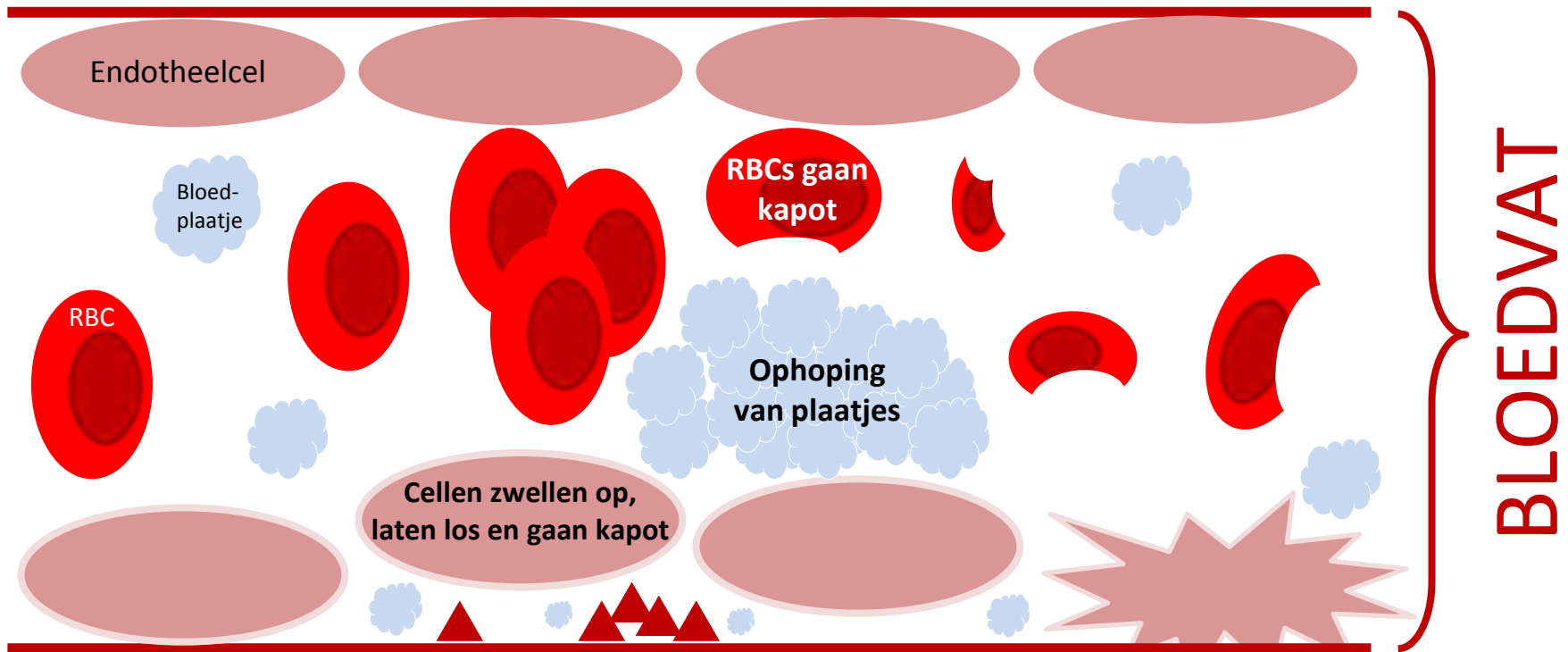
Complement systeem

- 2 doelen:
 - Markeren van indringers met (C3) 
 - Doden van indringers (C5b-9)
- Eigen cellen weren complementaanval door regulatoren op celwand

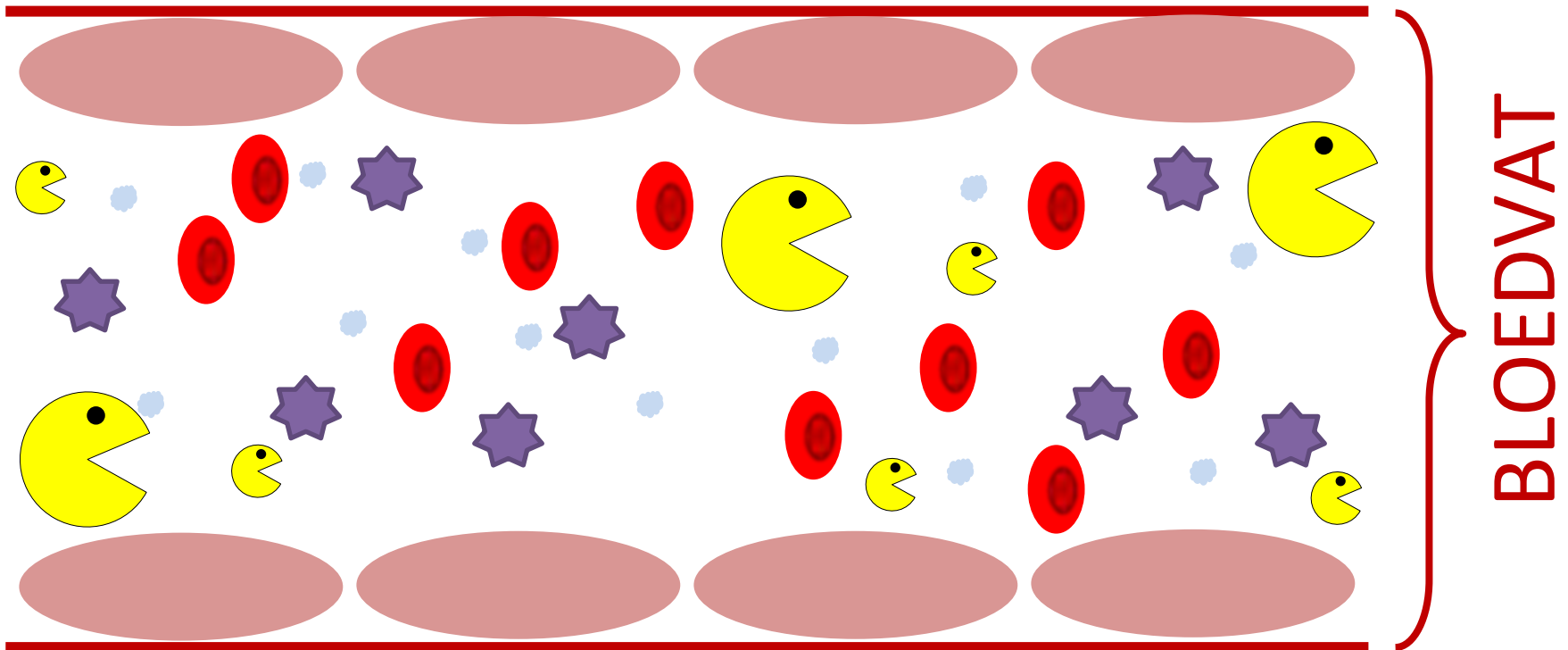
Het complement systeem





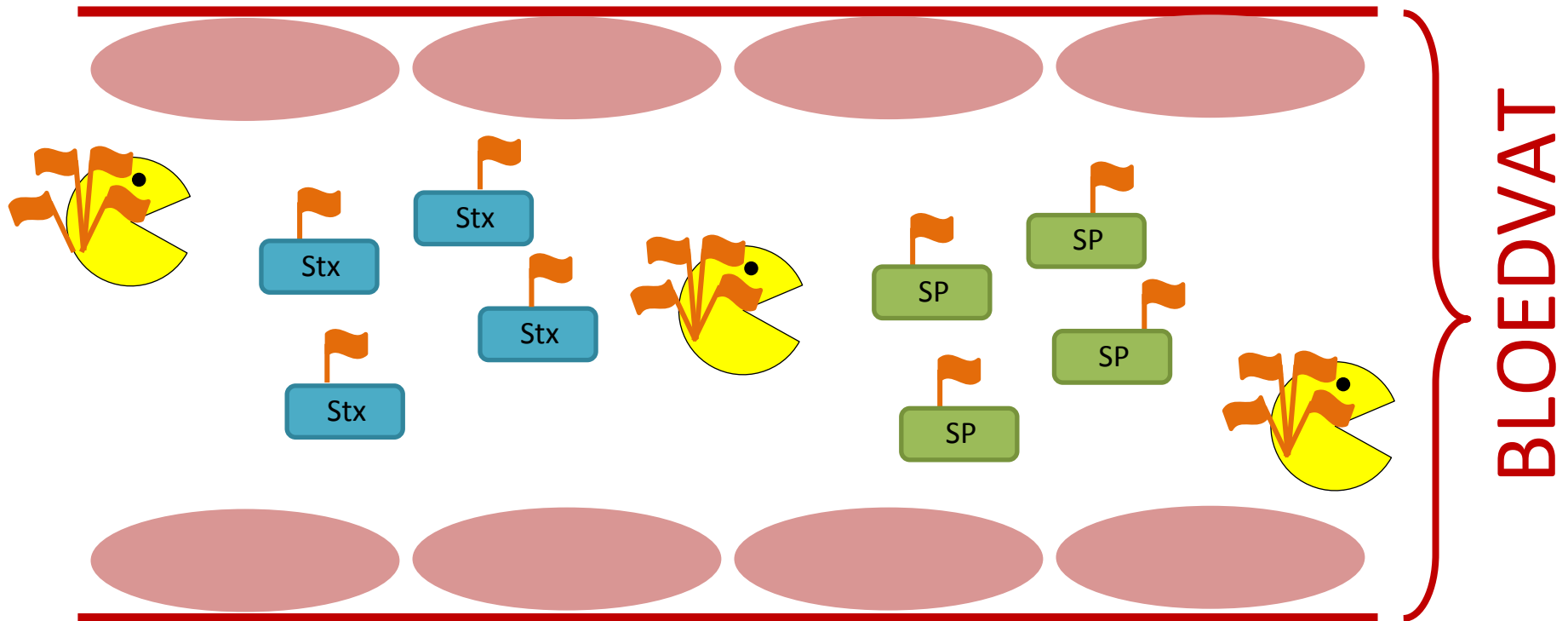


Complementsysteem



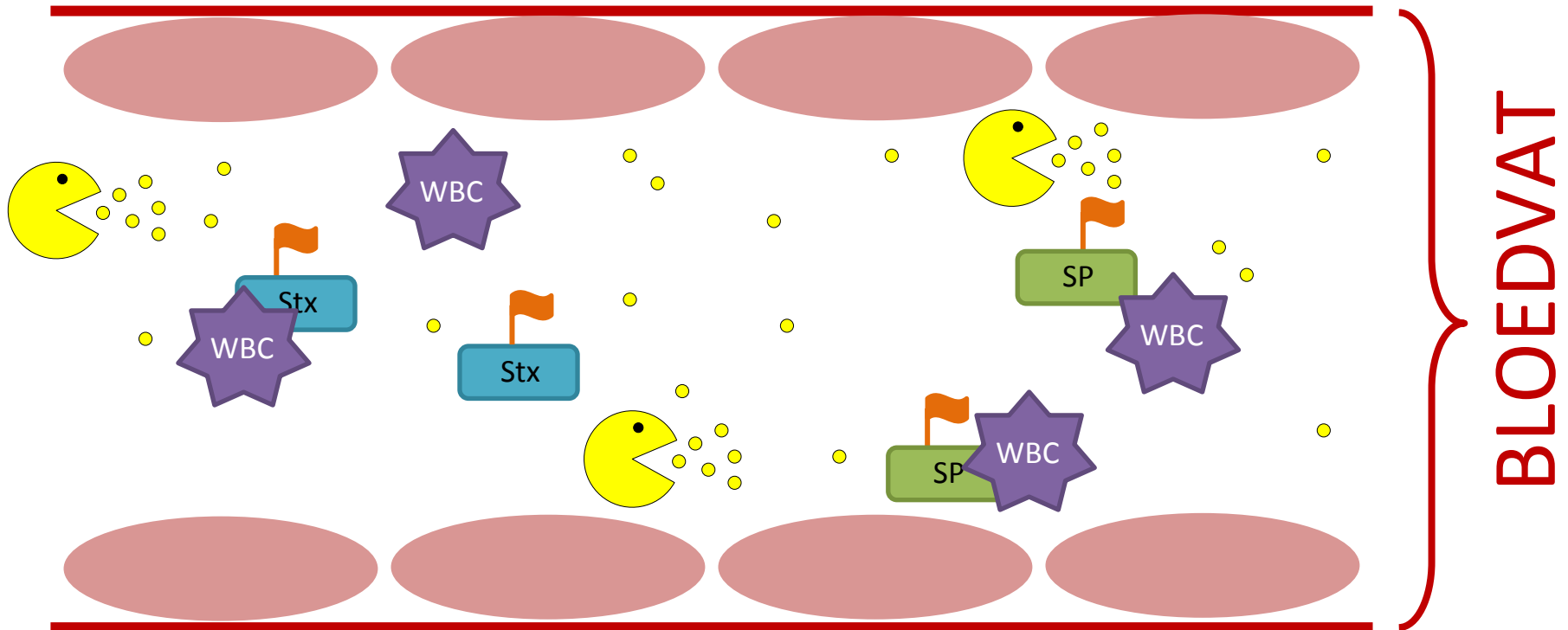
- Onderdeel van het aangeboren afweersysteem.
-

Complementsysteem en indringers



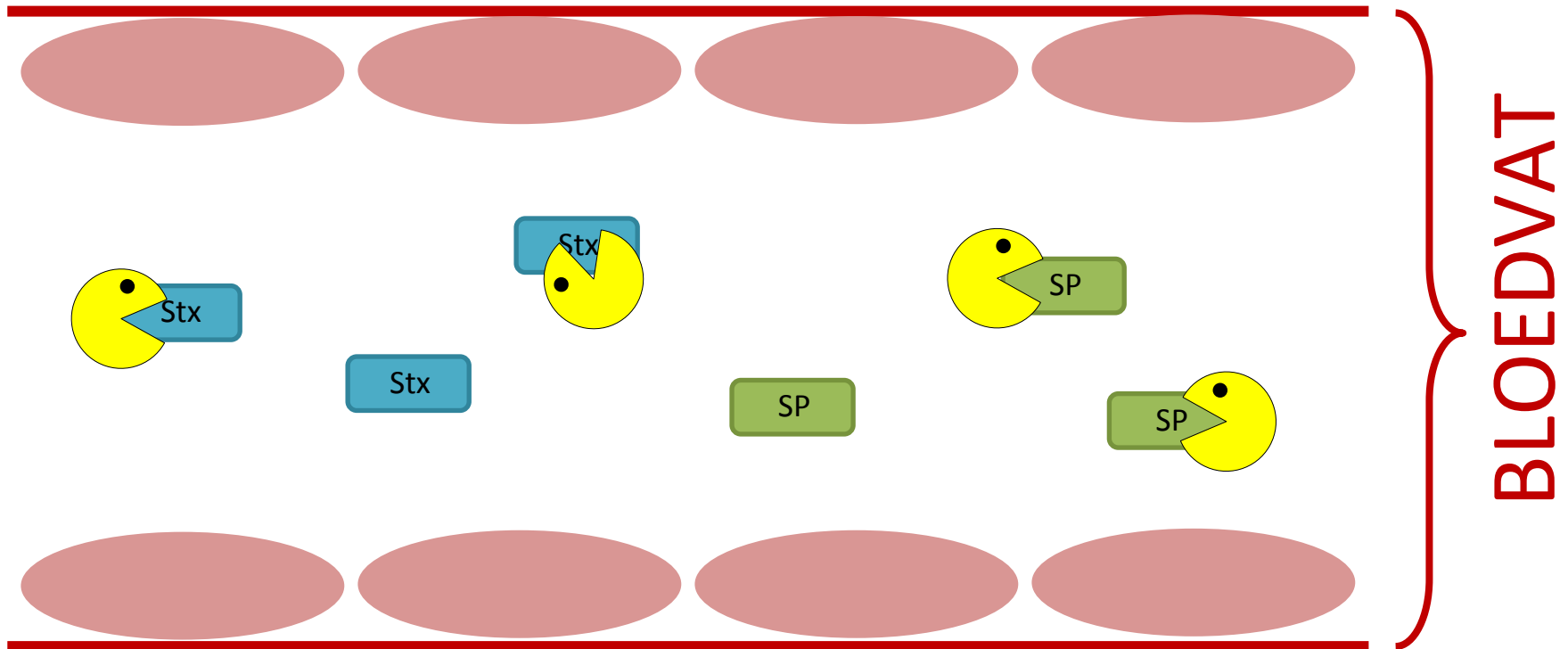
- Herkennen van indringers, zoals STEC en SP.

Complementsysteem en indringers



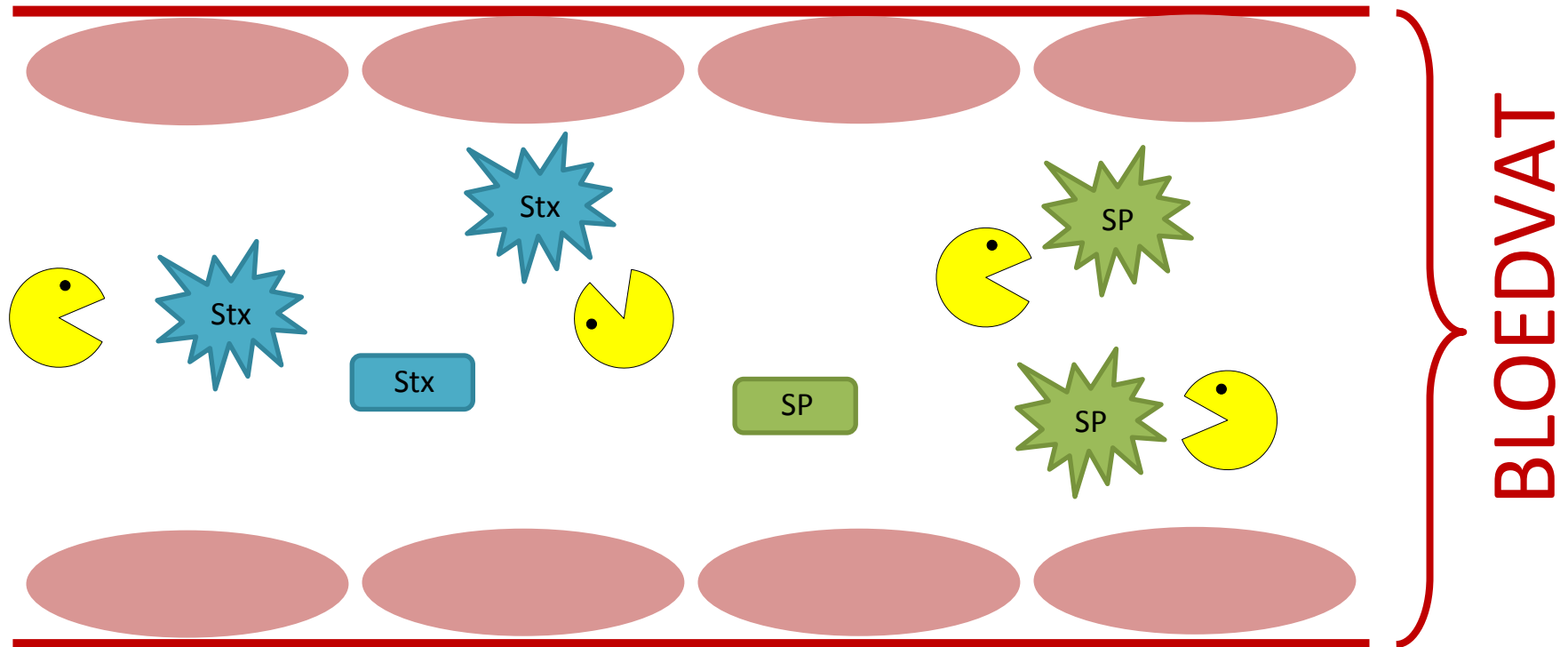
- Aantrekken van witte bloedlichaampjes om indringers op te ruimen.

Complementsysteem en indringers



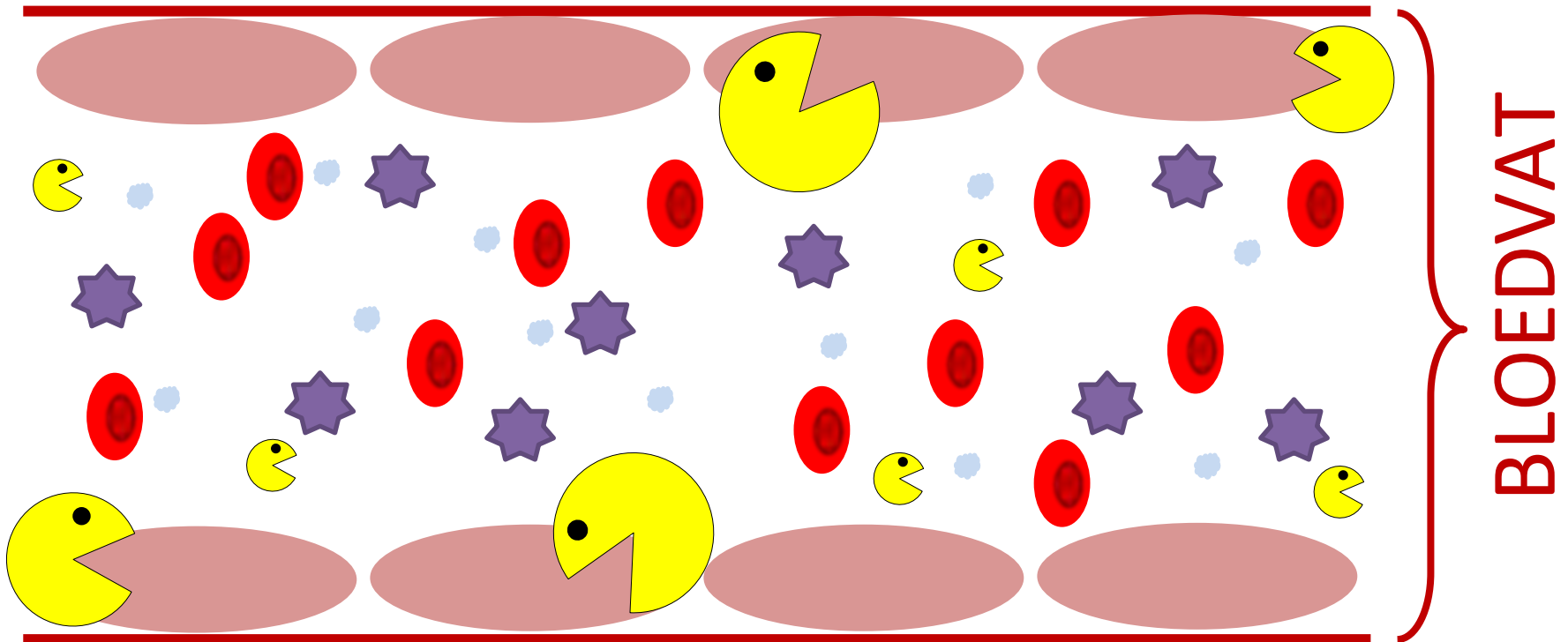
- Zelf indringers kapot maken m.b.v. Membrane Attack Complex.
-

Complementsysteem en indringers



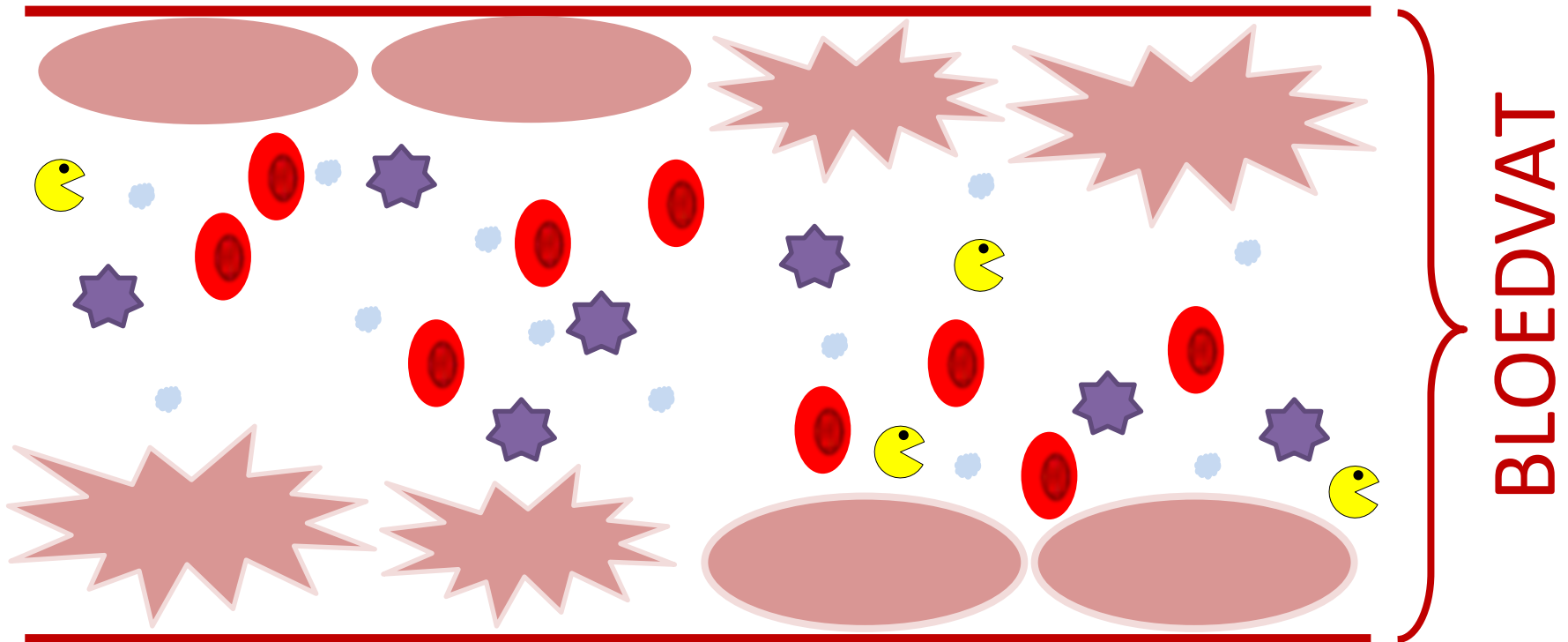
- Zelf indringers kapot maken m.b.v. Membrane Attack Complex.

Complementsysteem en eigen cellen



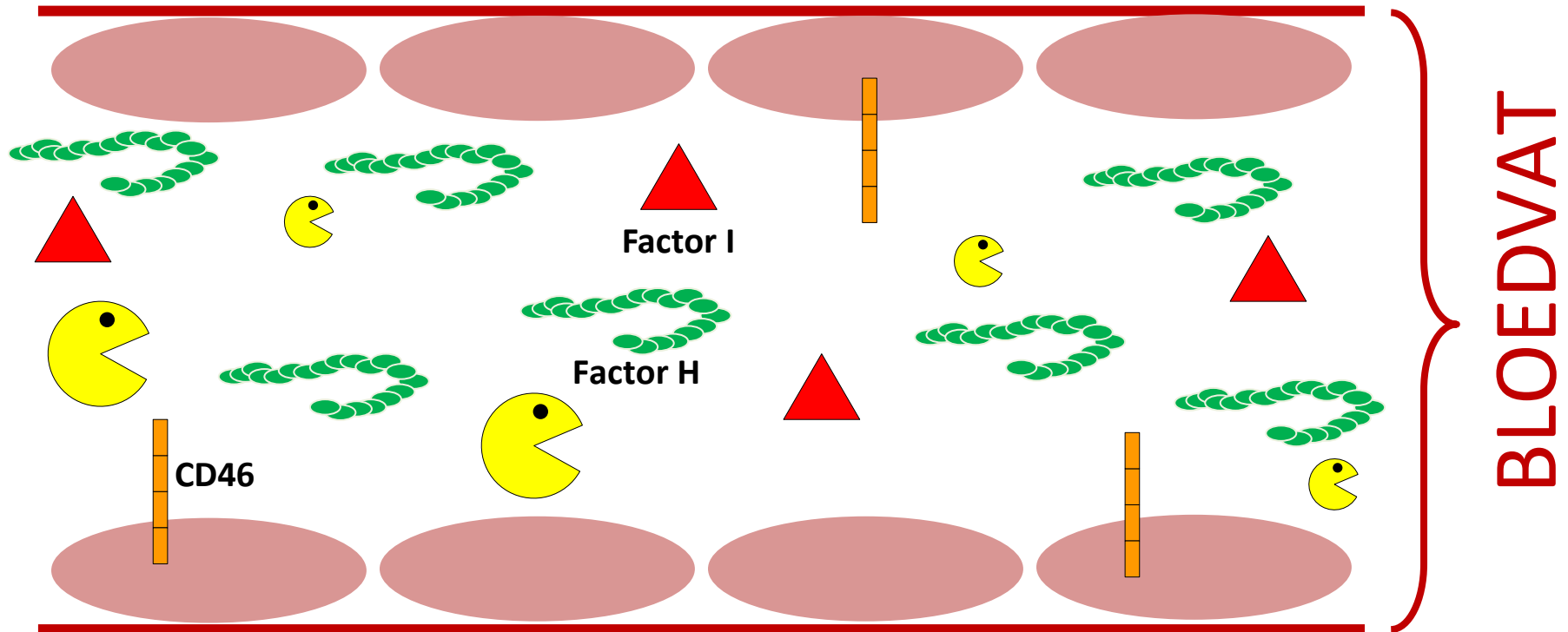
- Ziet geen verschil tussen indringers en eigen cellen...
-

Complementsysteem en eigen cellen



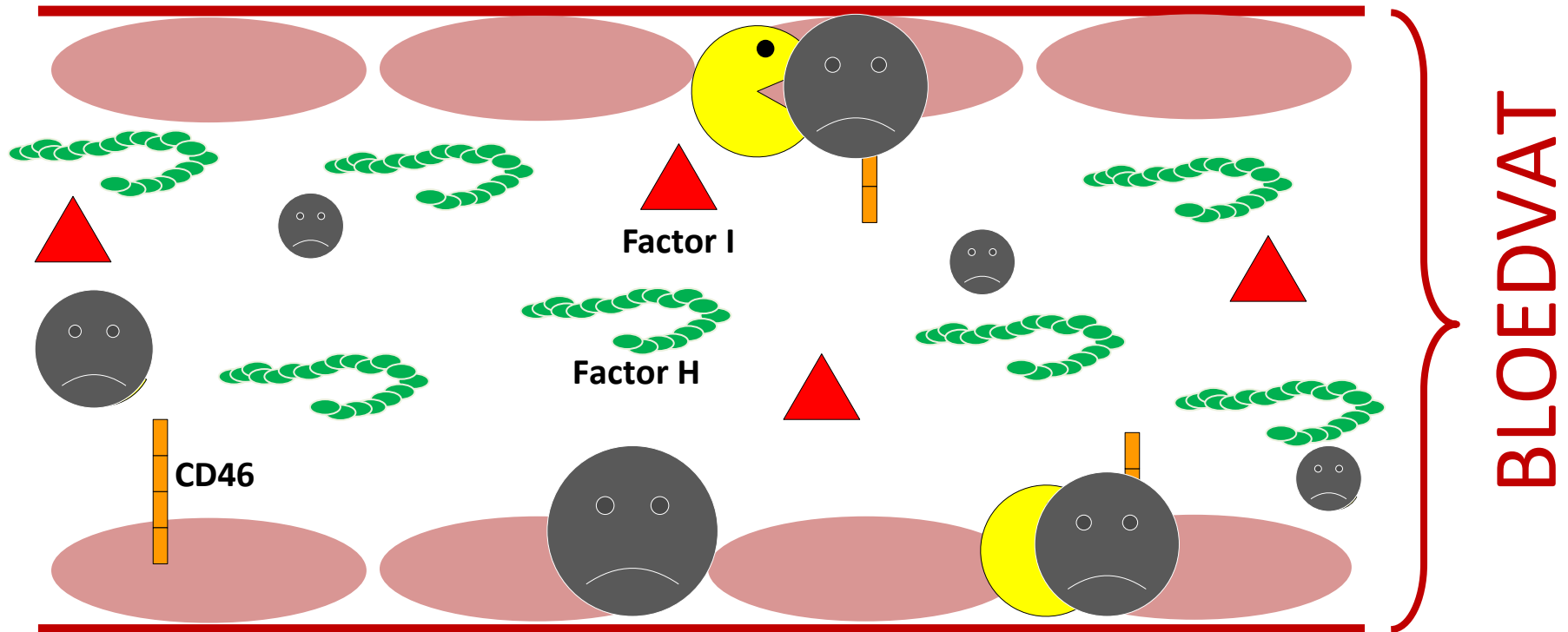
- ...waardoor de eigen cellen in het bloedvat ook kapot kunnen gaan.
-

Regulatie van het complementsysteem



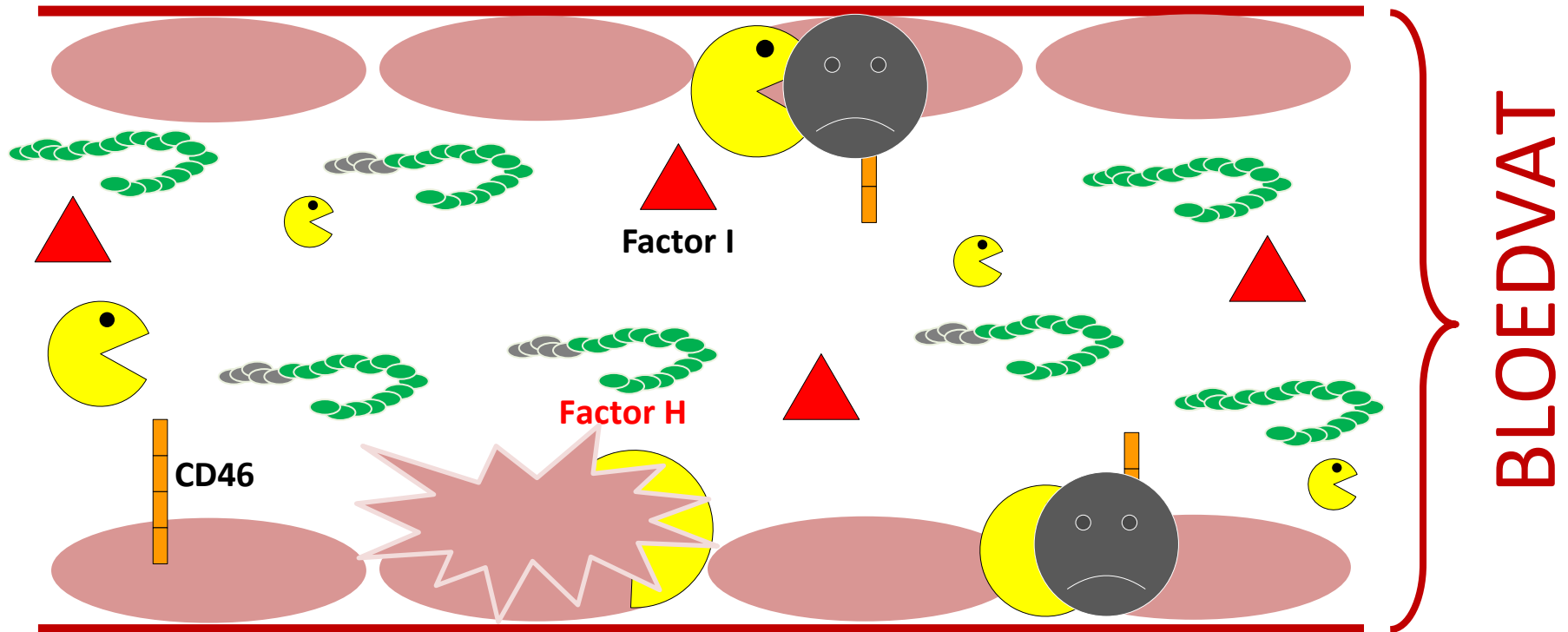
- Om onze eigen cellen te beschermen, zitten er in het bloed en op het celoppervlak regulators die het complementsysteem deactiveren.

Regulatie van het complementsysteem



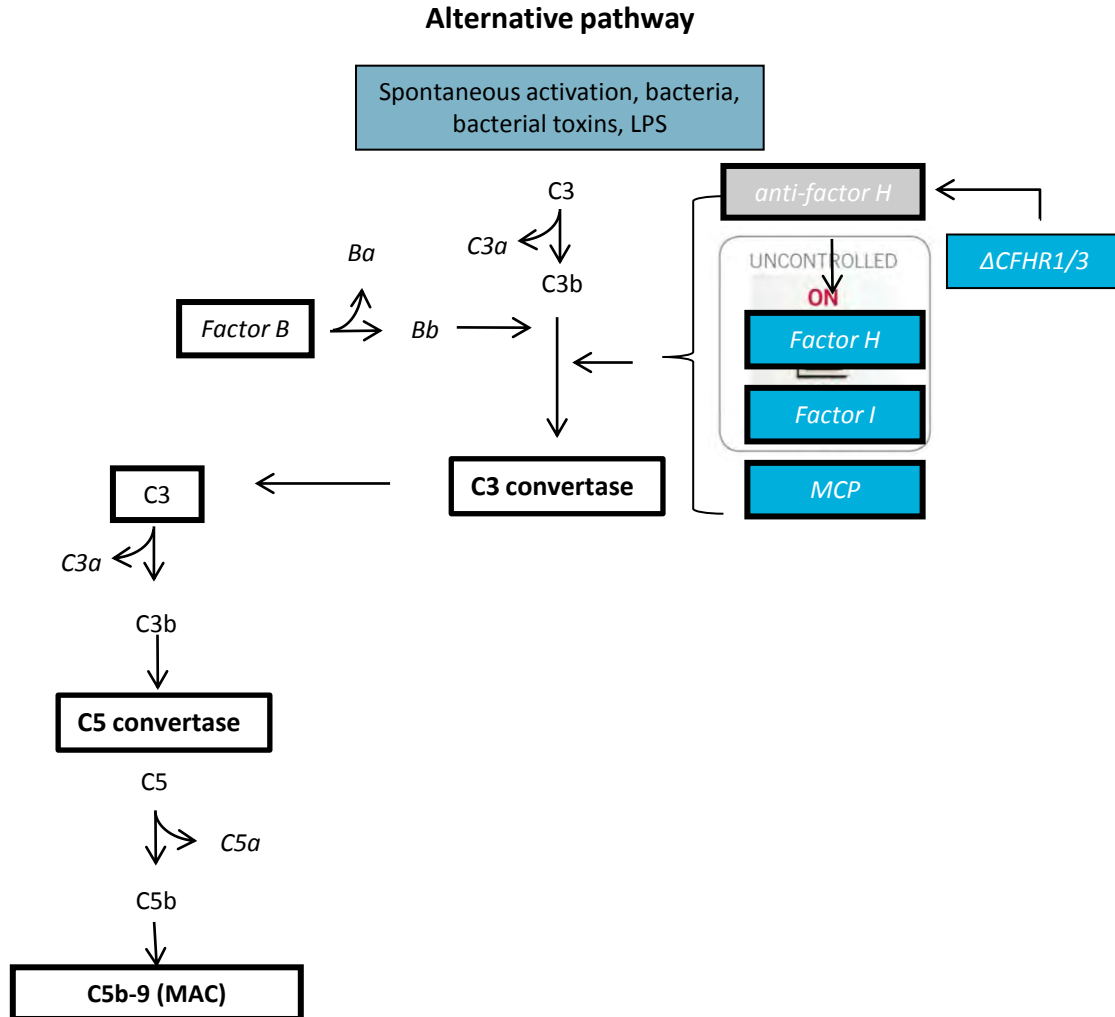
- Om onze eigen cellen te beschermen, zitten er in het bloed en op het celoppervlak regulators die het complementsysteem deactiveren.

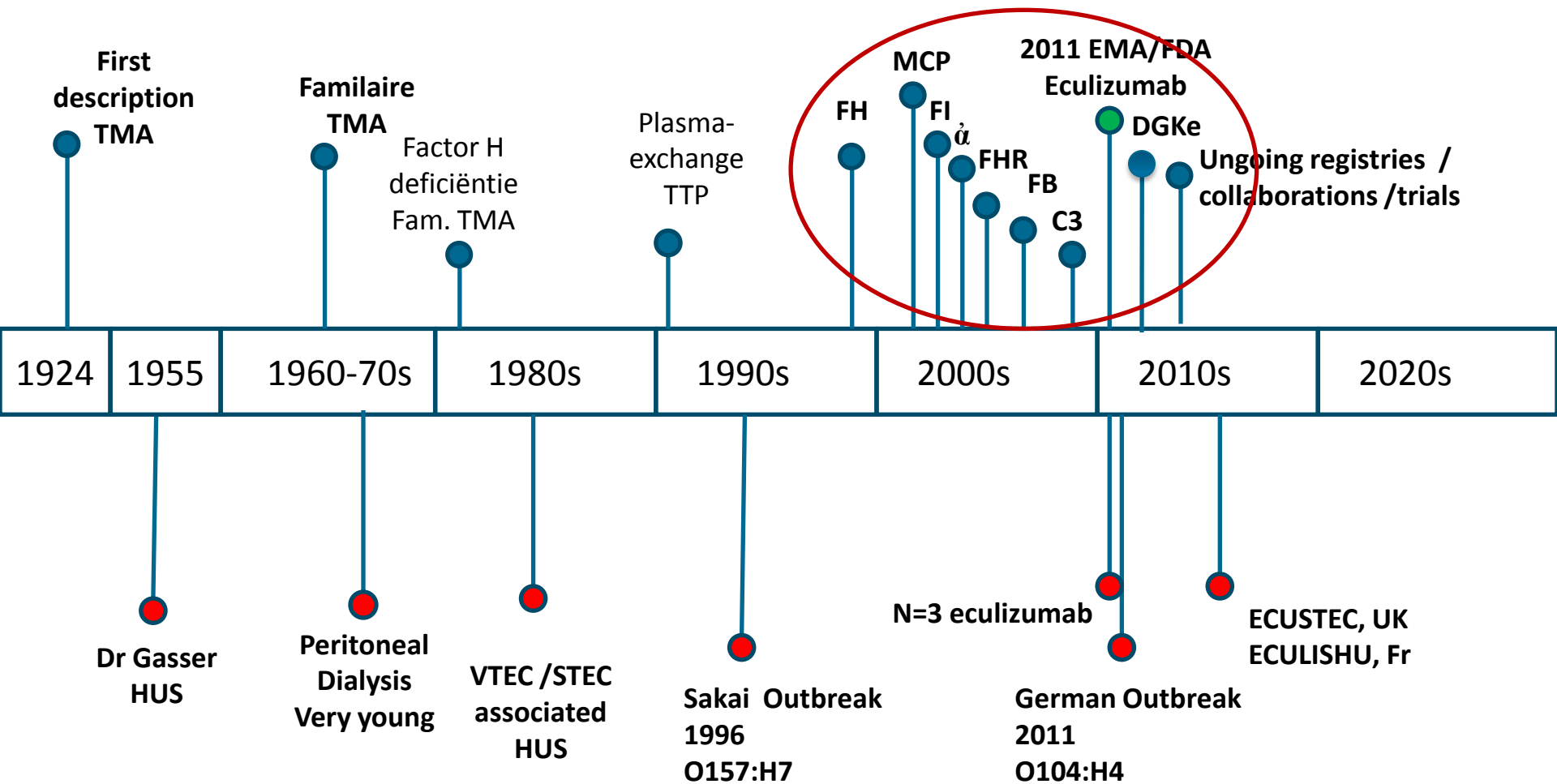
Regulatie van het complementsysteem



- Om onze eigen cellen te beschermen, zitten er in het bloed en op het celoppervlak regulators die het complementsysteem deactiveren.

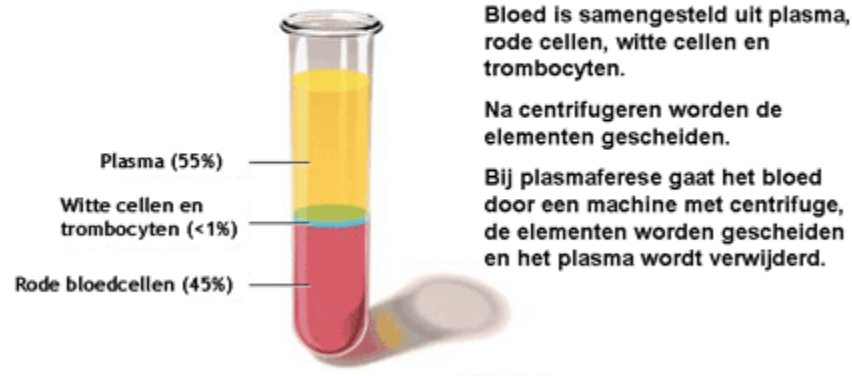
Regulatoren



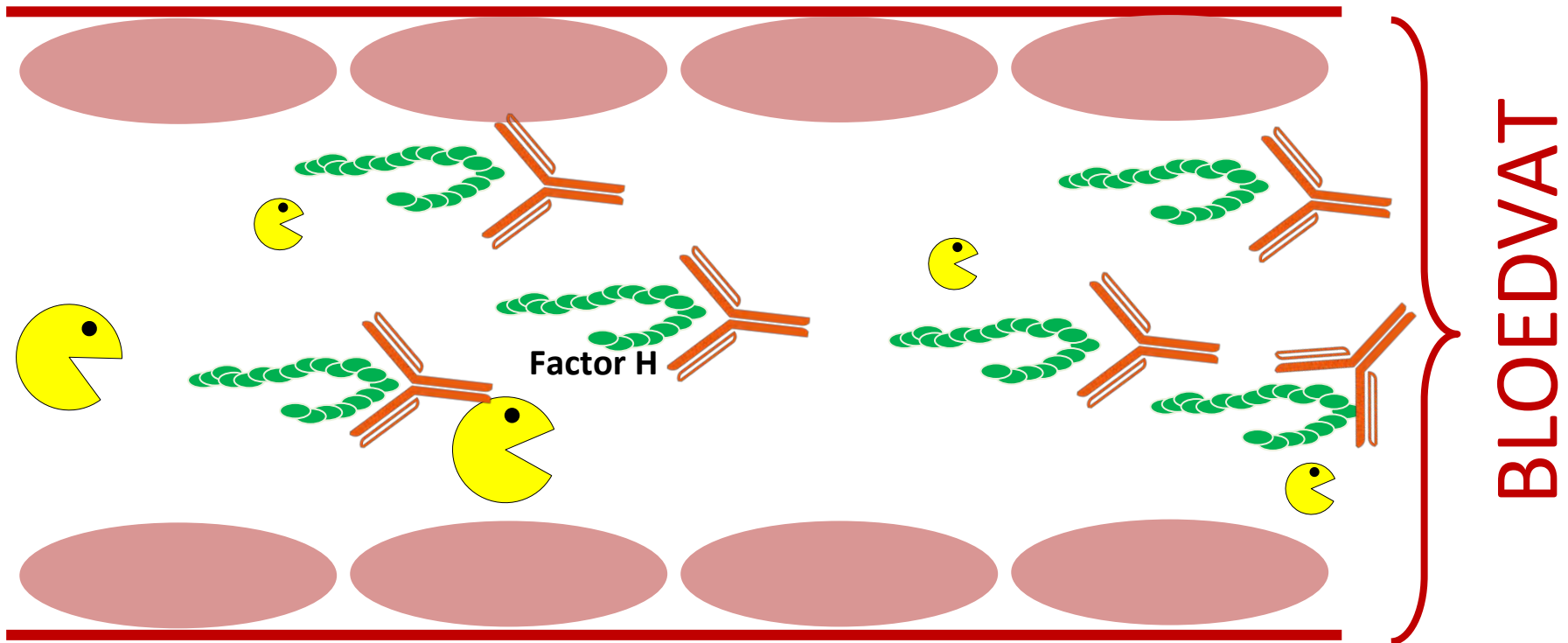


Op tijd herkennen en sinds eind 80 - begin 90: plasma-behandeling

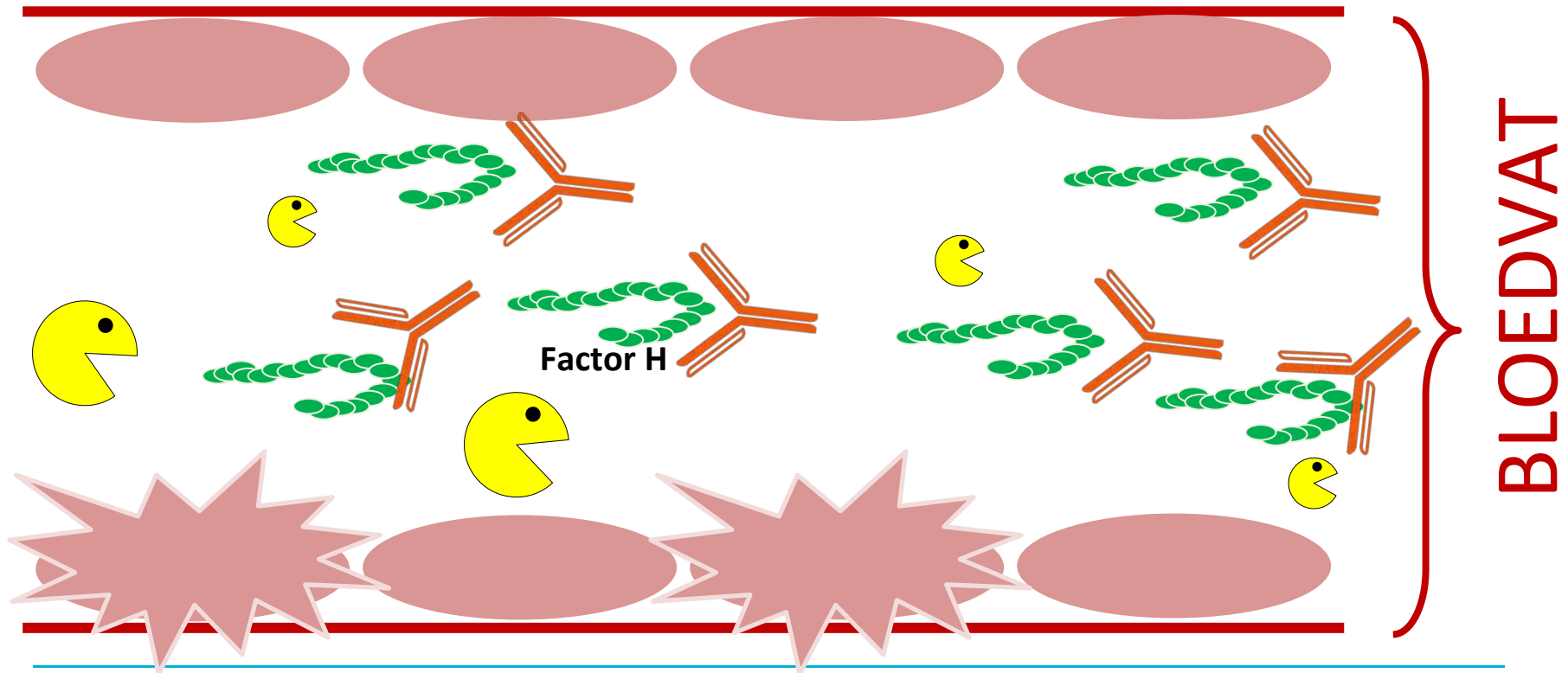
Het principe van plasmaferese



Antistoffen  tegen factor H zorgen dat factor H niet aan de vaatwand kan binden en zo dus de vaatwand niet beschermd wordt tegen complement activatie



Antistoffen  tegen factor H zorgen dat factor H niet aan de vaatwand kan binden en zo dus de vaatwand niet beschermd wordt tegen complement activatie



Maakt het nu uit welke mutatie je hebt???

	risico nierfalen / overlijden <1j	niertransplantatie recidief aHUS
• FH	50-70%	68%
• FI	50%	78%
• MCP	0-0,6%	20%
• FB	50%	? (n laag)
• C3	60%	78%
• antiFH	30-40%	33%
• THBD 60%	50%	? (n=1)
• DGKe	?	?
• Combinaties	40%	30-50%
• Negatief	20-40%	30%

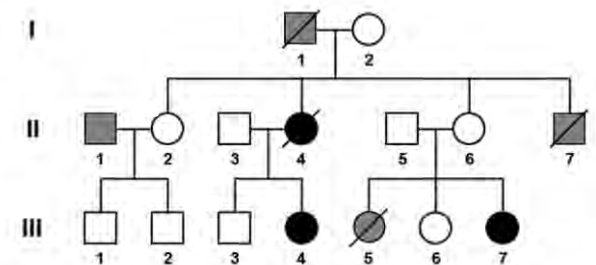
Maakt het nu uit welke mutatie je hebt???

	risico nierfalen / overlijden <1j	niertransplantatie recidief aHUS
• FH	50-70%	68%
• FI	50%	78%
• MCP	0-0,6%	20%
• FB	50%	? (n laag)
• C3	60%	78%
• antiFH	30-40%	33%
• THBD 60%	50%	? (n=1)
• DGKe	?	?
• Combinaties	40%	30-50%
• Negatief	20-40%	30%

Niet iedereen met een genetische complement afwijking krijgt aHUS : Zie bijvoorbeeld familie X

Family member	C1q (IE/ml)	C3 (g/l)	C4 (mg/l)	C5 (IE/ml)	FB (IE/ml)	C3d (%)	CFH (%)	IF (mg/l)
I-1	101	1.16	186	99	89	1.70	93	39
II-2	96	0.28 (↓)	229	87	75	12.80 (↑)	90	31
II-4	124	0.30 (↓)	367	91	76	15.70 (↑)	116	48
II-6	109	0.27 (↓)	297	106	100	14.00 (↑)	108	32
III-1	106	1.28	229	85	117	1.30	95	37
III-2	84	1.27	162	88	101	1.80	93	28
III-3	106	0.30 (↓)	207	65	86	12.80 (↑)	93	30
III-4	120	0.25 (↓)	254	85	78	15.30 (↑)	90	32
III-7	89	0.27 (↓)	297	94	134	15.70 (↑)	98	23
Normaal	81 – 125	0.9 – 1.8	150 – 400	67 – 125	49 – 129	0.5 – 3.1	100	27 – 44

“ Penetrantie 50%” voor alle
mutaties complement genen



Behandeling van aHUS

- Op tijd herkennen!! Goede diagnose stellen!!
- Op tijd bloedafnames naar oorzaken van verschillende vormen van HUS
- Bij verdenking aHUS:
 - Contact met collega van de landelijke werkgroep aHUS-Eculizumab
 - Geschiedenis en onderzoeken van patient doorgelopen
 - Starten met behandeling volgens landelijke richtlijn
 - Kinderen / volwassenen
 - Plasma /eculizumab (in NL beschikbaar sinds dec 2012)

Ervaring plasmatherapie

- aHUS eenmalig
- aHUS terugkomend een enkele keer
- aHUS recidiverend
- aHUS, plasma therapie afhankelijk
- Geen marker om te bepalen wie in welke groep zit
- Uitlokkende factoren nodig:
 - Infecties, medicatie, zwangerschap, hoge bloeddruk, ..

Behandeling sinds 2012

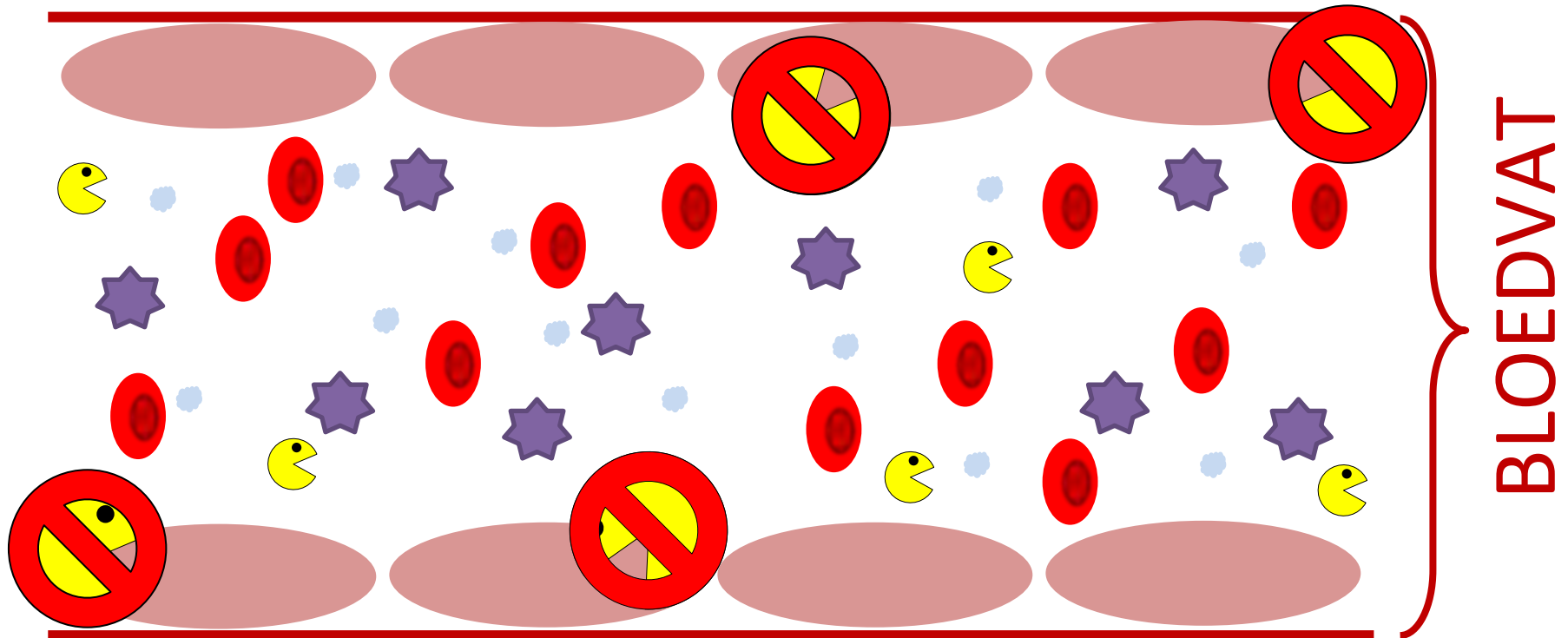
Weesgeneesmiddel eculizumab



Nederlands duurste medicijnen



Complementsysteem en eculizumab



- De complementremmer eculizumab voorkomt het kapot maken van de eigen cellen door aan het complementsysteem te binden.

4 Trials eculizumab na 2 jaar

- Adolescenten : nieuwe aHUS of plasma afhankelijk
- Volwassenen: nieuwe aHUS of plasma afhankelijk
- Kinderen 1mnd- 18j
- Volwassenen

- Complement is geblokt in de gehele periode
 - Geen aHUS in 95% van de patienten
- Geen nieuwe dialyse nodig, 1 patient had nog plasma nodig
- Verbetering van nierfunctie
- Onafhankelijk van soort mutatie in complement systeem
- Bijwerkingen acceptabel

Landelijke werkgroep Atypische HUS



Nieuwe richtlijn diagnostiek en behandeling aHUS

- Landelijke werkgroep aHUS-eculizumab
- Vanuit ieder academisch ziekenhuis in Nederland
 - Vertegenwoordiger nefroloog
 - Vertegenwoordiger kinderarts-nefroloog

Ziekenhuis	Nefroloog	Kinderarts-nefroloog
AMC	Dr Bemelman	Dr Bouts
VUMC	Dr van der Heijden	Dr van Wijk
Erasmus	Dr vd Wetering	Dr Dorrestein
UMCG	Dr Seelen/Berger	Dr Gracchi
UMCU	Dr van Zuilen	Dr Keijzer-Veen
MUMC	Dr van Paassen	Dr Horuz
LUMC	Dr de Vries	Dr van Rooij
Radboudumc	Dr Wetzels	Dr van de Kar

Optimaal behandel-schema?

1. Behandelduur?



2. Risico's



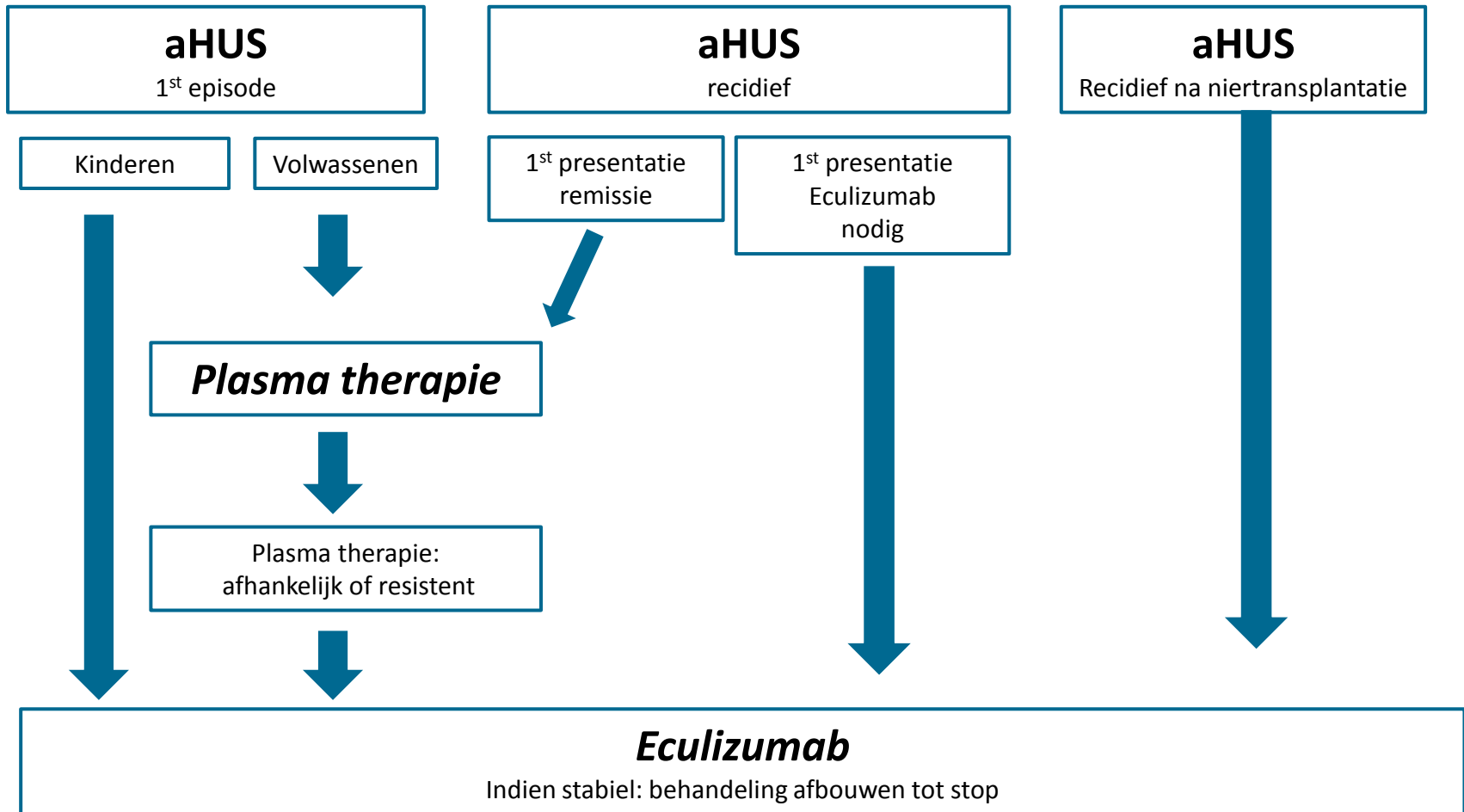
3. Hoeveelheid medicijn



4. Kosten



Nieuwe NL richtlijn



COREiHUS

A graphic of a stethoscope is integrated into the word 'COREiHUS'. The stethoscope's tubing forms the letter 'O' in 'CORE' and the 'i' in 'HUS'. The chest piece of the stethoscope is positioned over the letter 'E'.



Deelstudie 1:



Deelstudie 2:



Maastricht UMC+

PESaM questionnaire

Patiënt

Ervaringen en

Satisfactie met

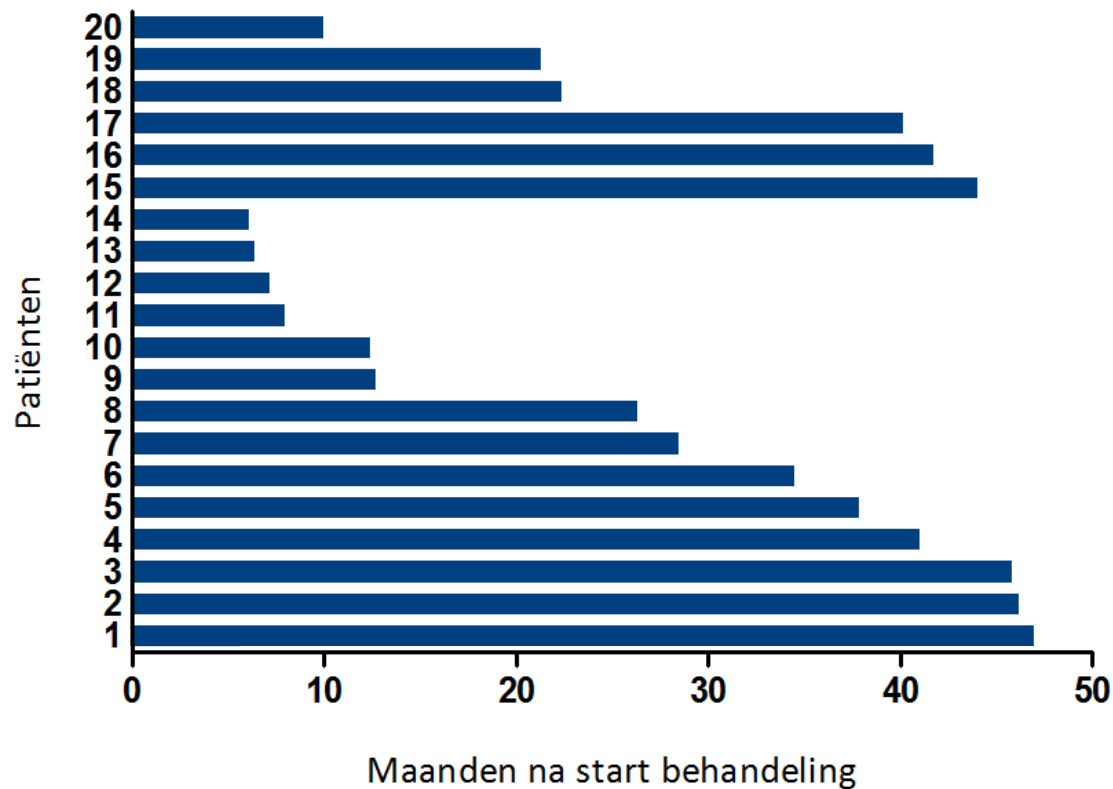
Medicatie

De komende jaren observatie

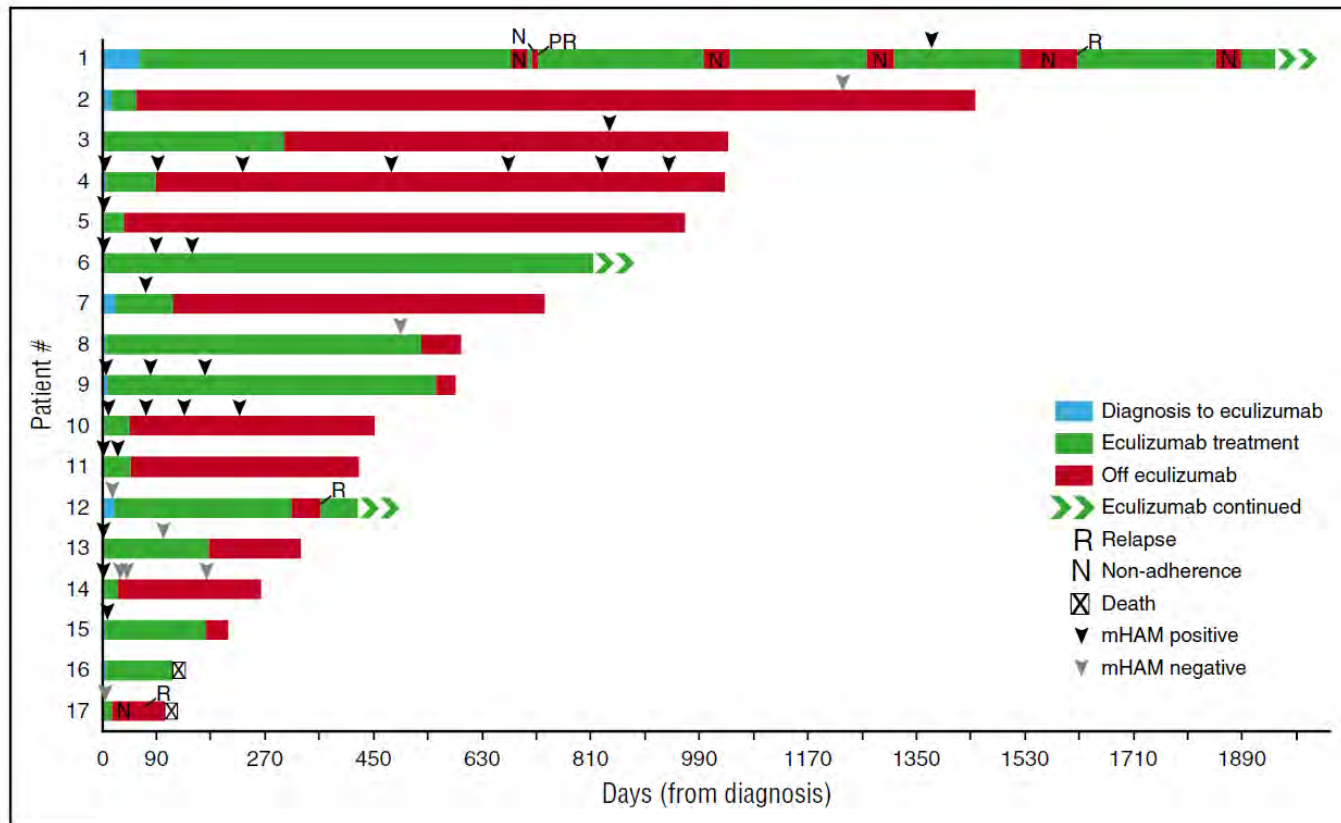


Verkort behandel-schema

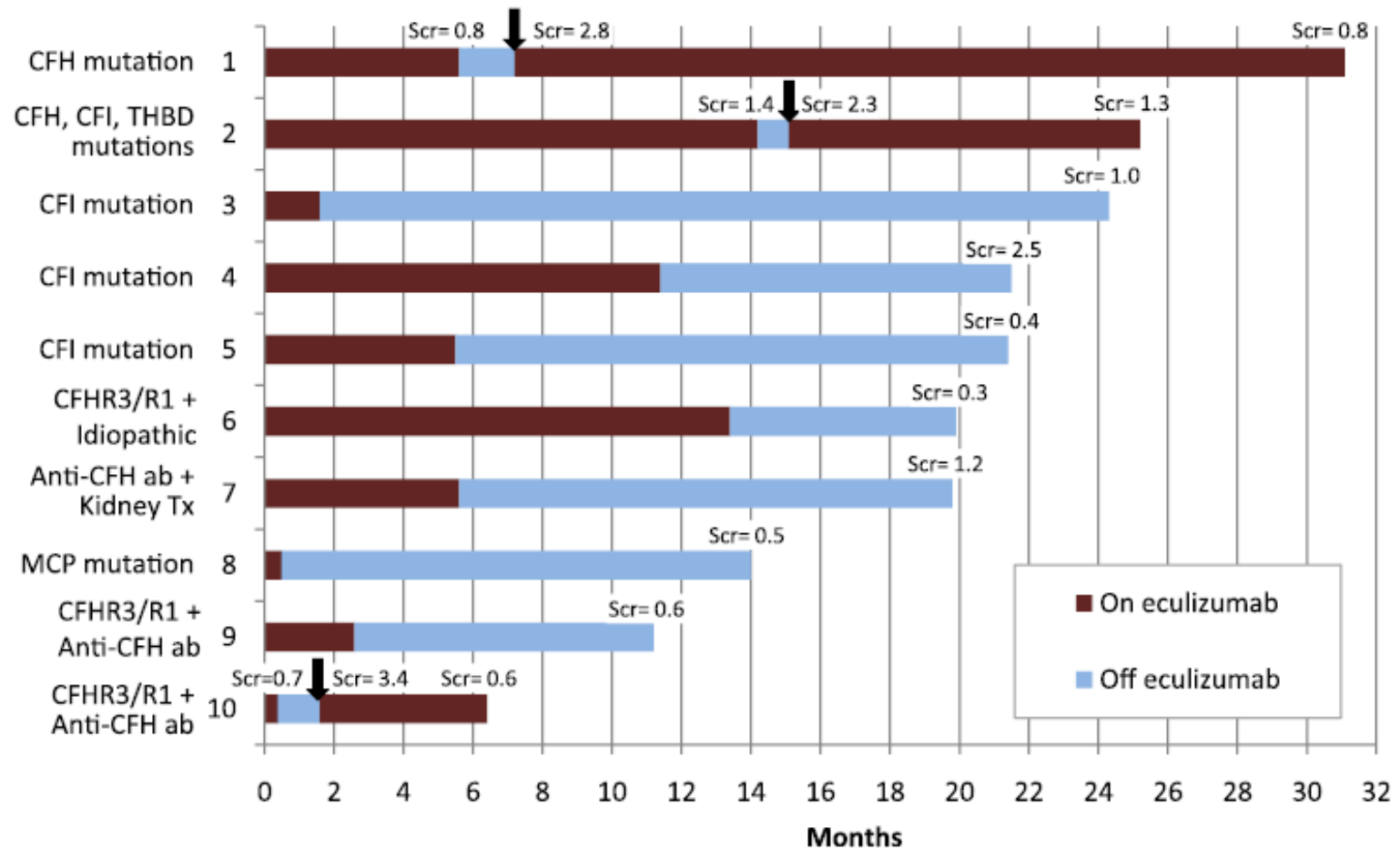
2012-2016



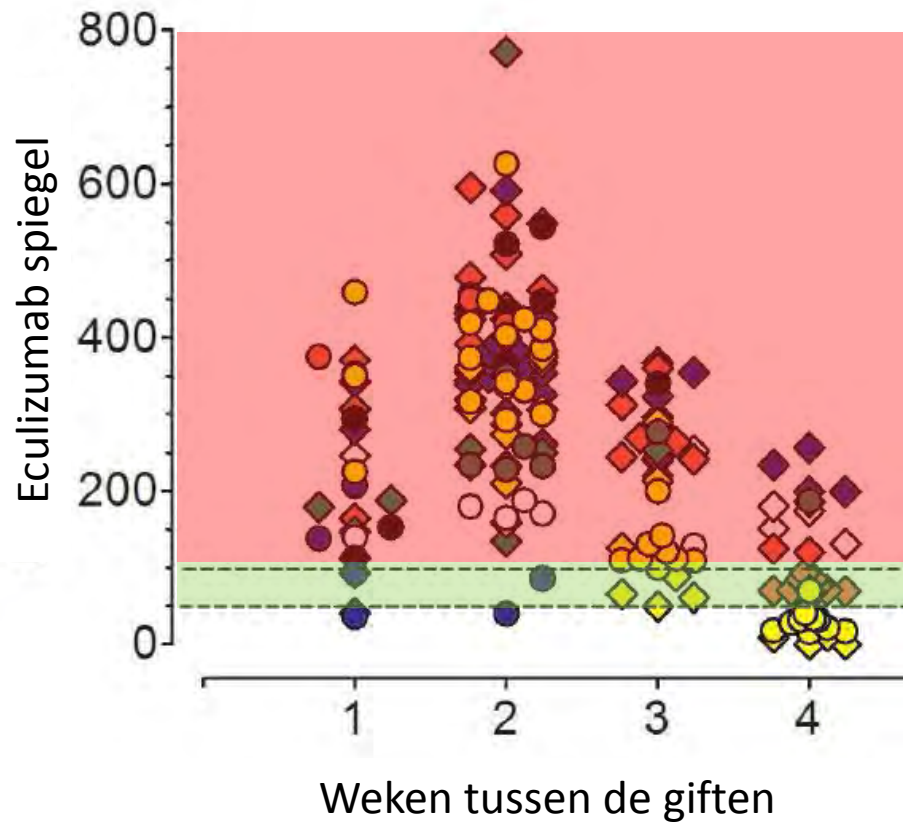
Ervaringen collega's VS



Ervaringen collega's Italie



Eculizumab concentratie bloed



Kosten reductie



Niertransplantatie bij aHUS

Slechte uitkomst

- Hoge kans op terugkeer aHUS na niertransplantatie: 50-60%
- Vaak binnen 1 jaar terugkeer aHUS
- Hoge kans op falen van transplantaat nier bij terugkeer aHUS: 60-100%

Niertransplantatie bij aHUS

Risico factoren terugkeer aHUS

Type mutatie	Risico op recidief	Risico op overlijden of nierfalen (<1 jaar)
CFH	Hoog (68%)	50-70%
C3	Hoog (78%)	60%
MCP	Laag (20%)	0-6%
Geen mutatie	Gemiddeld	20-40%
Antistoffen FH	Gemiddeld (33%)	30-40%

Bij sommige patient is het risico op terugkeer aHUS dus erg hoog.

Dit heeft geleid tot terughoudendheid in het transplanteren van aHUS patienten.

Niertransplantatie bij aHUS

- Tijdperk voor beschikbaarheid van eculizumab:
 - Hoge kans op terugkeer aHUS na niertransplantatie
 - Plasma therapie niet effectief genoeg bij deze groep
- KDIGO conference 2015:
 - Eculizumab prophylaxe in hoge risico groep na niertransplantatie (50-100%)
 - Levenslange behandeling met eculizumab is advies
- Kans op terugkeer aHUS na niertransplantatie: mutatie, ischemie-reperfusie beschadiging, immunosuppressiva

Alternatieve aanpak Radboudumc- UMCG bij volwassenen met aHUS

- Protocol zonder profylactisch gebruik eculizumab
 - Levende (niet)relateerde donors
 - Inductie: lage dosering prograft/tacrolimus, MMF, basiliximab
 - Stricte bloeddruk controle
 - Medicatie vaatwand beschermend
- 17 volwassenen bekend met aHUS
 - 16 patienten bekend met genetische afwijking complement: CFH (7), C3 (8), CFI (1), MCP (1)
 - Mediane follow up: 25 (7-68) maanden

Alternatieve aanpak Radboudumc- UMCG bij volwassenen met aHUS

- **Uitkomst :**
 - 1 patiënt aHUS terugkeer na Tx (3 mnd -6mnd ECU)
 - 7 patiënten 1 of meerdere episodes met beschadiging transplantaatnier zonder terugkeer aHUS (2 BK nephropathie, 3 rejectie)
 - Gemiddelde nierfunctie serum kreatinine 106 (67-175 $\mu\text{mol/l}$), nauwelijks tot geen proteinurie, RR 127/77 mmHg

Cruciaal = Goede instructies en monitoring

- Patiënten en zorgverleners :
 - Weet van de symptomen
 - Weet hoe en wanneer medisch advies in te winnen
- Thuis : urine dipstick rode bloedcellen
- Thuis : bloeddruk meten
- Controles / follow up
- Eigen regie aHUS aanpak ism aHUS kennisgroep

Toekomst aHUS

- Afgelopen 10 jaar inzicht enorm verbeterd!!
- Voor het eerst medicament op de markt
- Nieuwe medicamenten gaan volgen

Tijdige herkenning van aHUS patienten

Op maat gesneden therapie met complement blokkers

Goede controles/ registraties

Landelijke aHUS expertise –centrum – Radboudumc, Nijmegen

Team kindernefrologie /nefrologie Nijmegen



Nefrologen / kindernefrologen leden van landelijke
werkgroep aHUS
Leden van de project groep ZonMw-GGG



Vragen

Met dank aan:

De landelijke aHUS werkgroep

Dr. R. Brüggemann

Dr. E. Adang

Drs. C. Duineveld

Dr. E. Volokhina

Prof.dr. L.P. van den Heuvel

Prof.dr. J.F.M. Wetzels, internist-nefroloog

Dr. N.C.A.J. van de Kar, kinderarts-nefroloog



www.CUREiHUS.nl



CUREiHUS@Radboudumc.nl



[@CUREiHUS](https://twitter.com/CUREiHUS)