

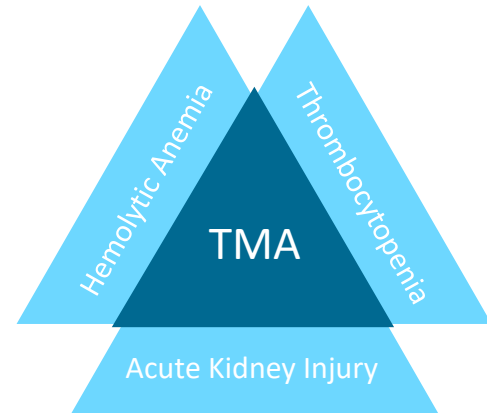
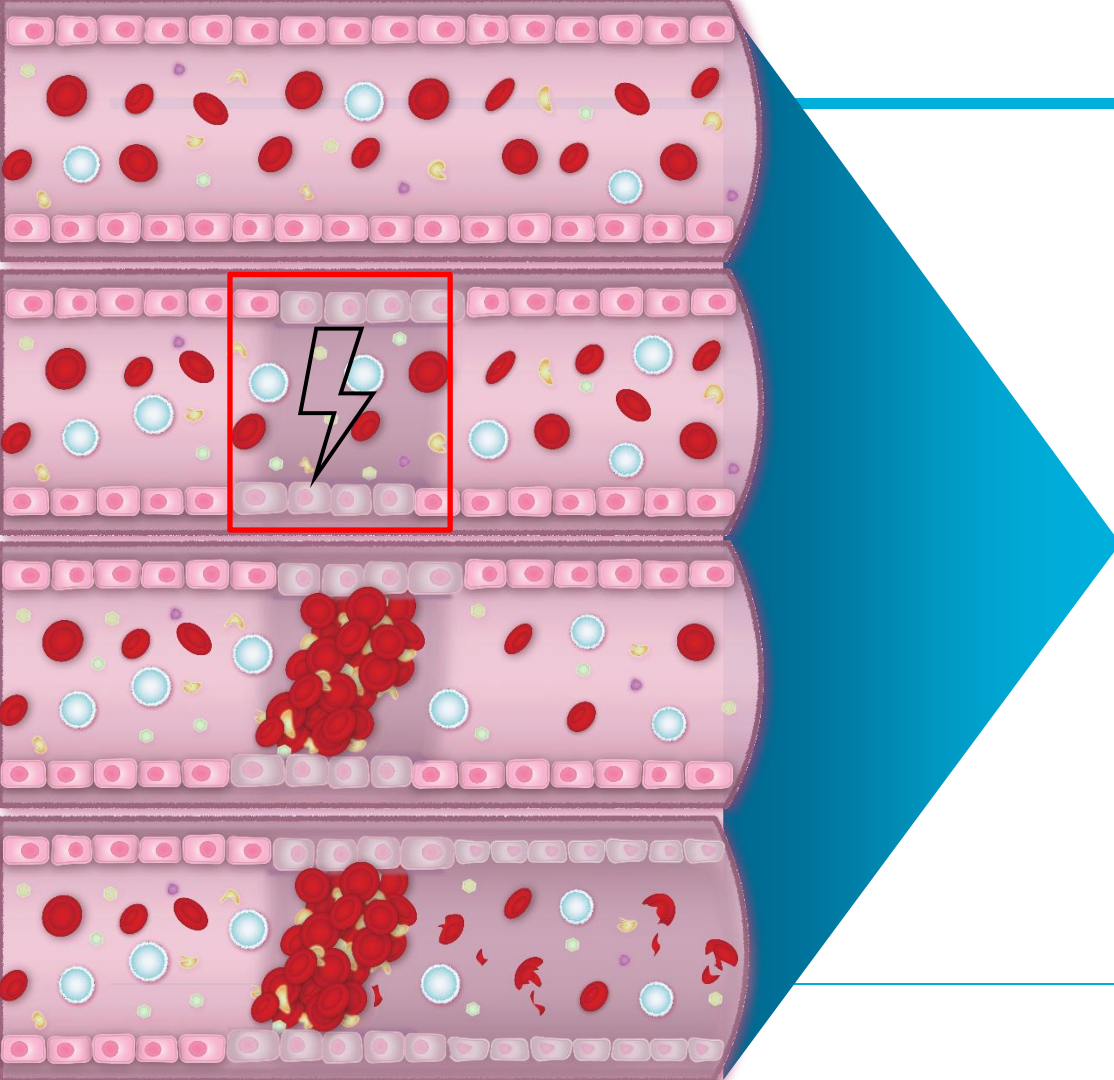
(C)aHUS

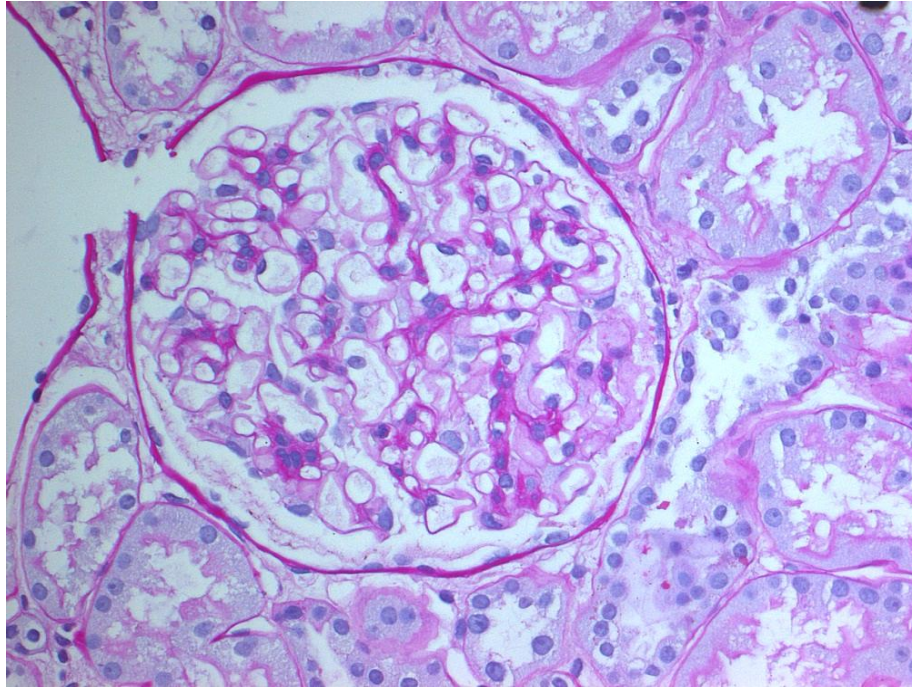
Verleden, heden en toekomst

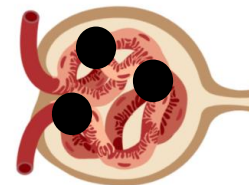
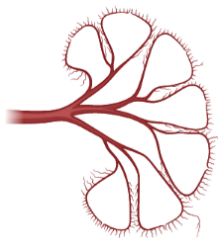
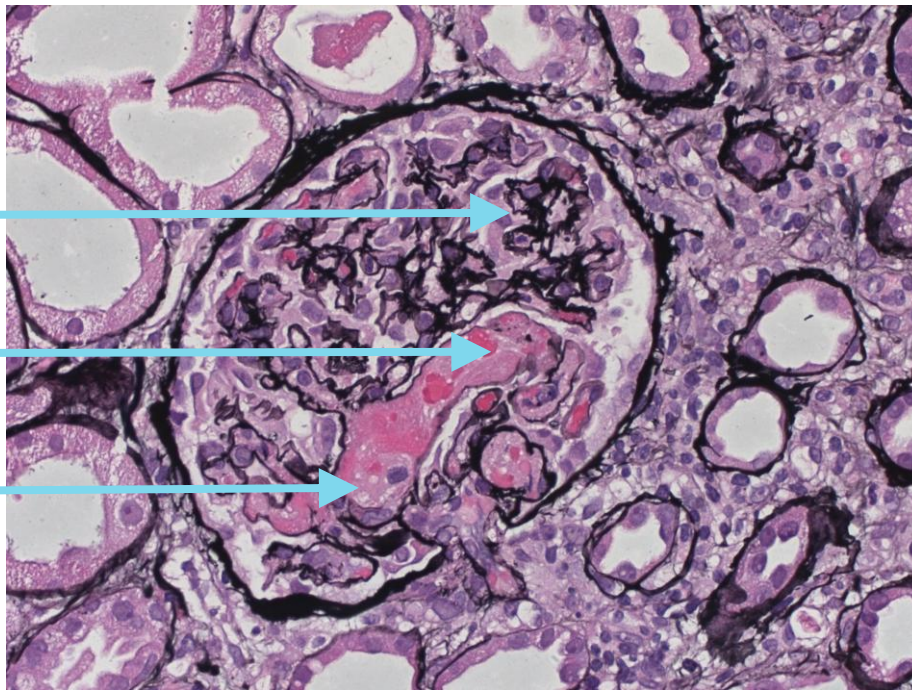
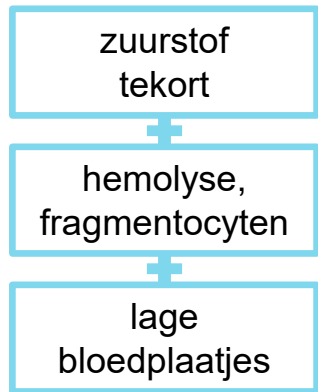
Themadag Zeldzame Nierziekten 2025

Sjoerd Timmermans, MUMC+

Caroline Duineveld, Radboudumc

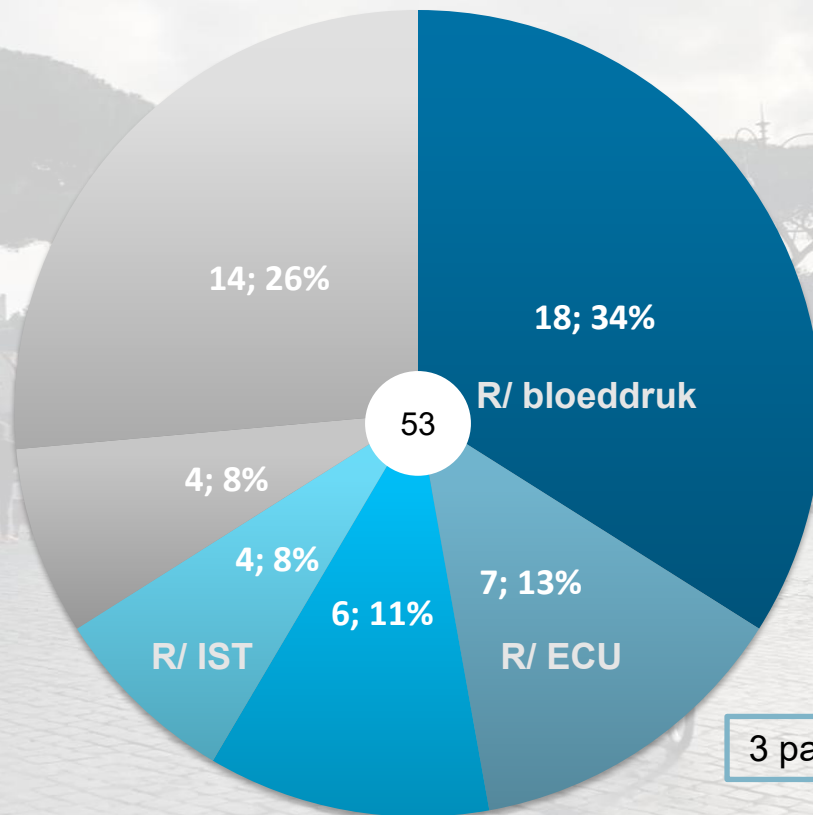






meerdere wegen leiden naar Rome





■ hypertensie

■ complement

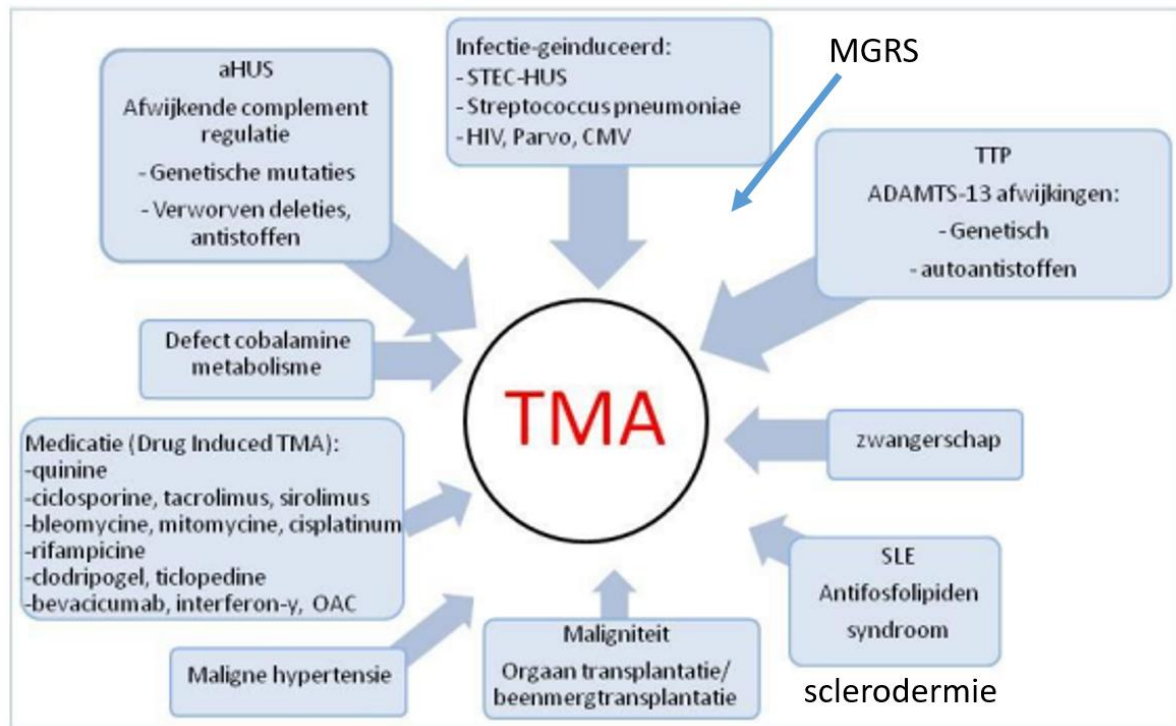
■ zwangerschap

■ autoimmuun

■ TTP

■ anders



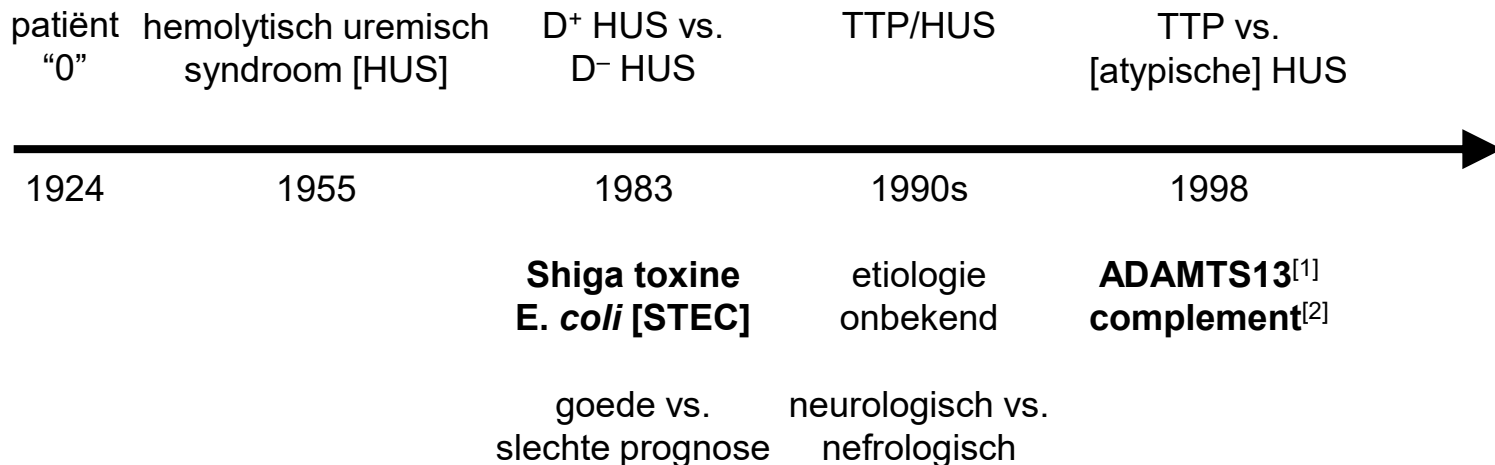


An expert discussion on the atypical hemolytic uremic syndrome nomenclature—identifying a road map to precision: a report of a National Kidney Foundation Working Group **OPEN**



Carla M. Nester¹, David L. Feldman², Richard Burwick³, Spero Cataland⁴, Shruti Chaturvedi⁵, H. Terence Cook⁶, Adam Cuker⁷, Bradley P. Dixon⁸, Fadi Fakhouri⁹, Sangeeta R. Hingorani¹⁰, Anuja Java¹¹, Nicole C.A.J. van de Kar¹², David Kavanagh^{13,14}, Nelson Leung^{15,16}, Christoph Licht¹⁷, Marina Noris¹⁸, Michelle M. O'Shaughnessy¹⁹, Samir V. Parikh²⁰, Flora Peyandi^{21,22}, Giuseppe Remuzzi¹⁸, Richard J.H. Smith¹, C. John Sperati²³, Meryl Waldman²⁴, Patrick Walker²⁵ and Marina Vivarelli²⁶

de nomenclatuur van [a]HUS of TMA: een historisch perspectief



THIS case is remarkable, clinically and anatomically.

Moschcowitz. 1925

UPDATE

'Kiemgroente
hoogstwaarschijnlijk bron
EHEC'

Volkskrant, 2011

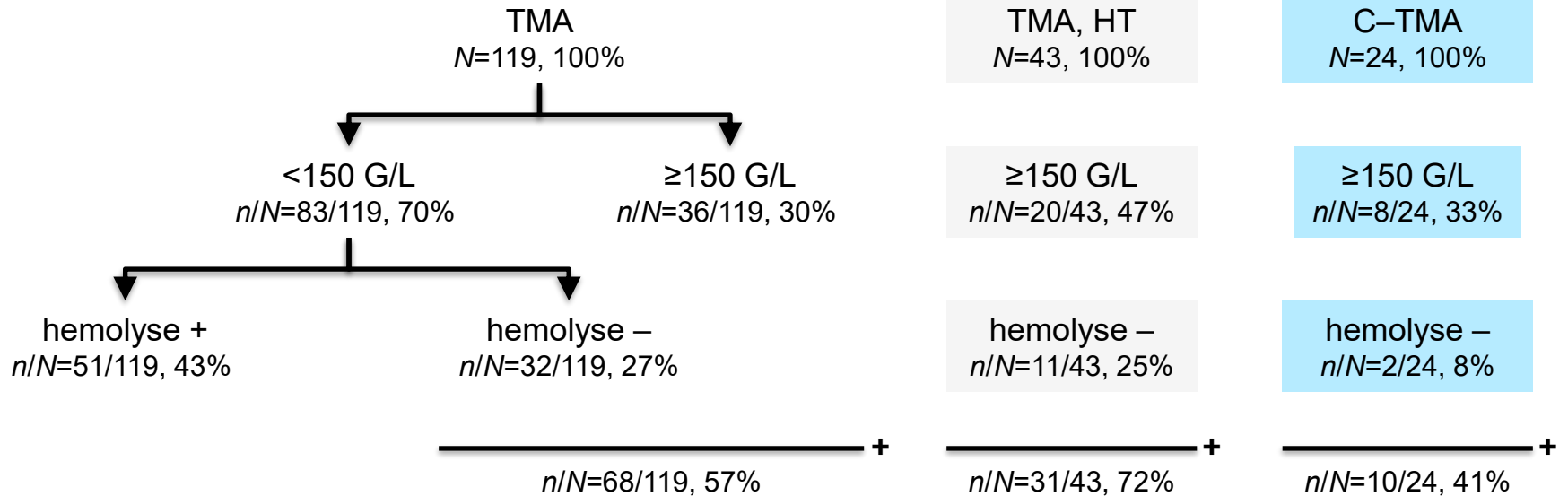


The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE

^[1]Furlan *et al.* 1998

^[2]Warwicker *et al.* 1999

veel patiënten met TMA presenteren zich zonder hemolyse



More precise naming (nomenclature) to classify conditions by causes (etiology)

and genetic or clinical differences - shifting away from the catch-all term 'atypical HUS' - will advance disease management and accelerate the development of effective, personalized treatments.



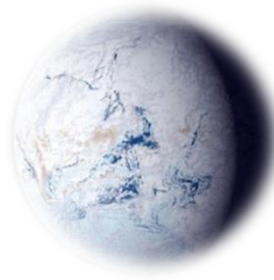
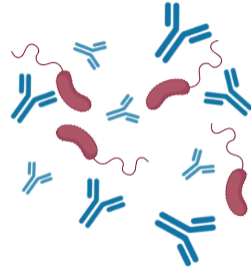
CONNECT ► INFORM ► COLLABORATE

www.aHUSallianceAction.org

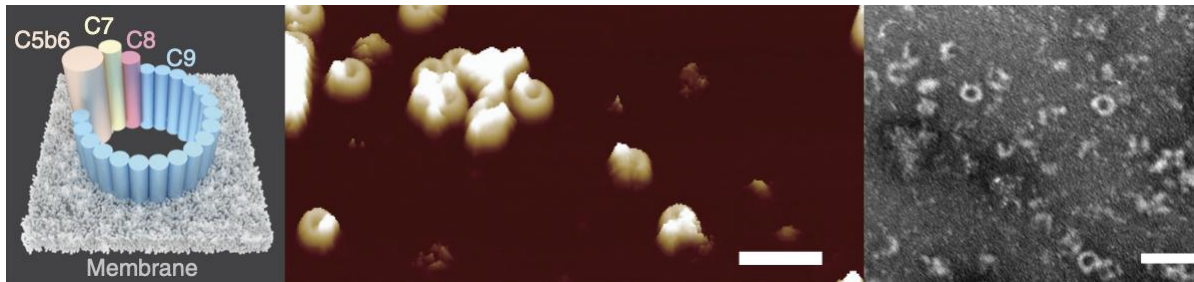
het complement systeem complementeert de afweer



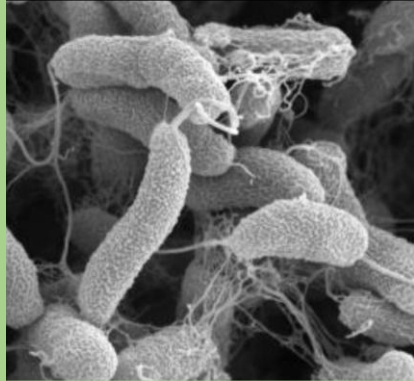
1919
Nobelprijs



-700×10^6
Sneeuwbalarde



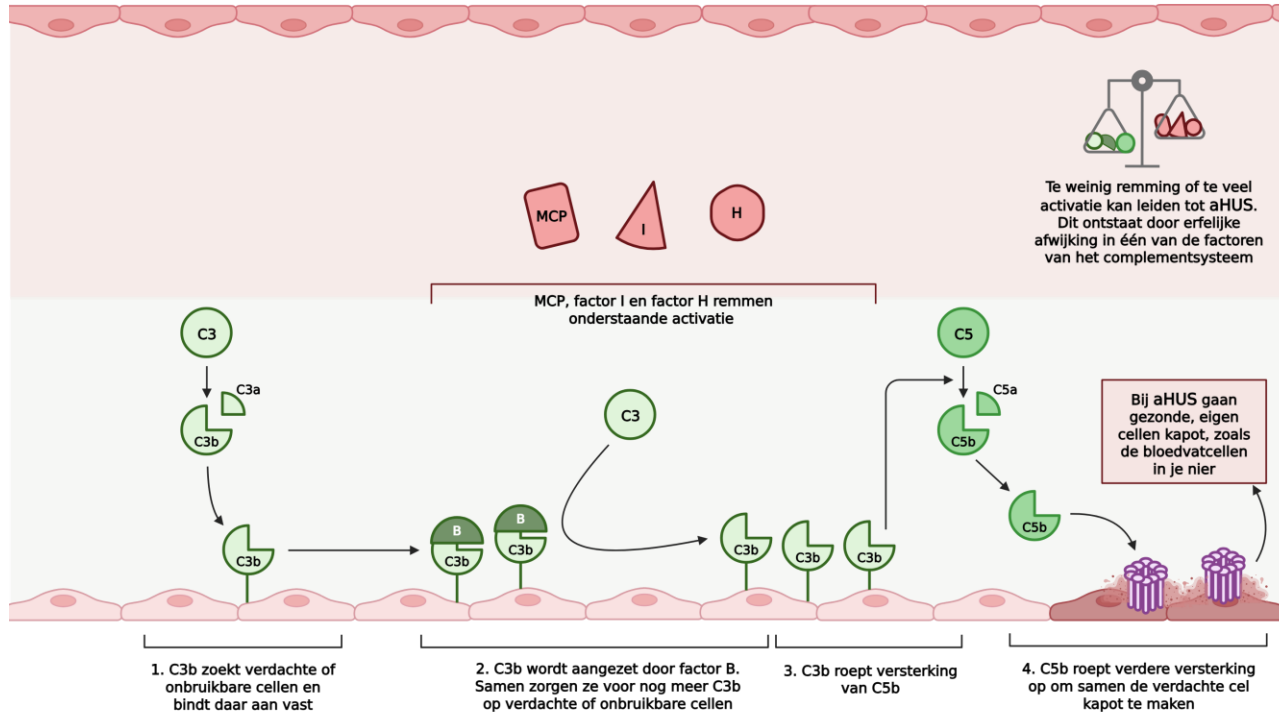
Gezondheid



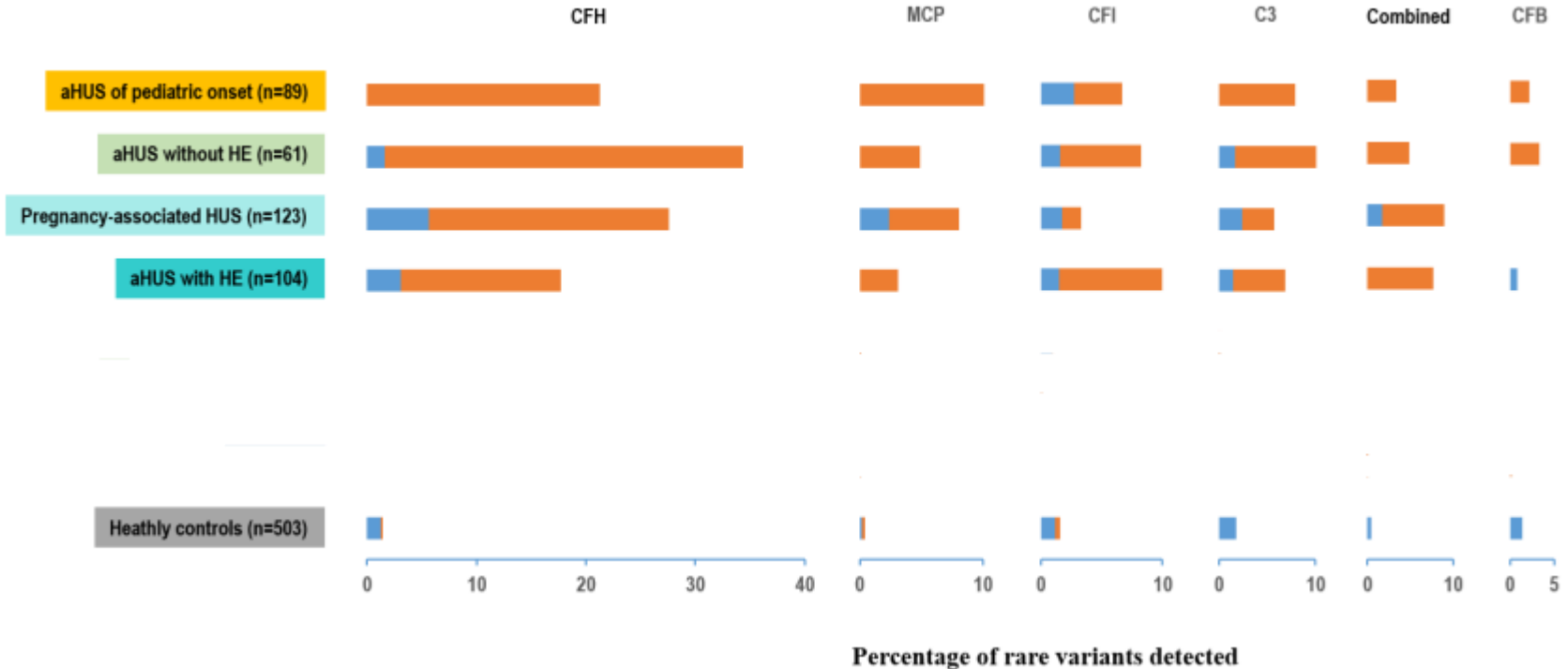
Ziekte



Mechanisme aHUS



Soorten mutaties

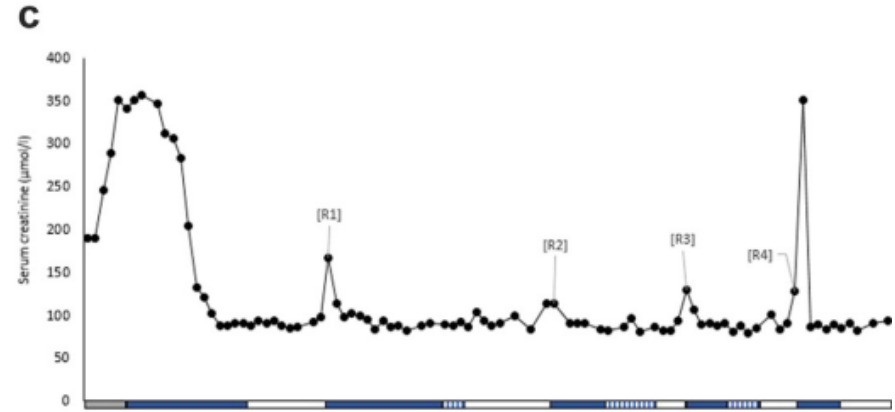


Indeling mutaties

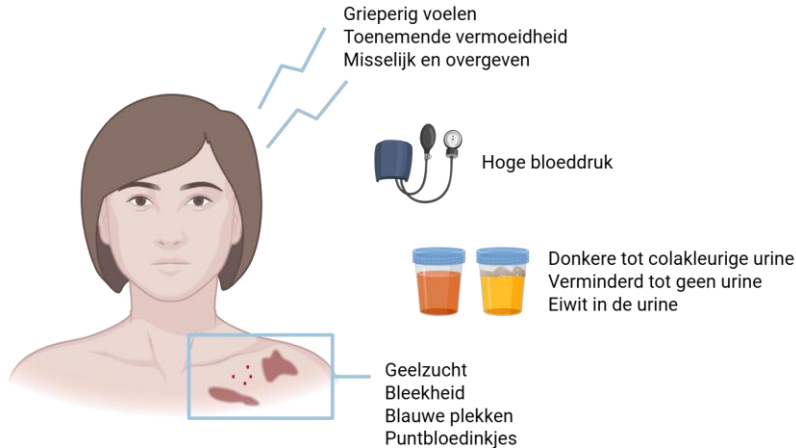
- Pathogeen = ziekte veroorzakend
 - Waarschijnlijk pathogeen
 - Variant van onbekende betekenis (VUS)
 - Waarschijnlijk niet ziekte veroorzakend
 - Niet ziekte veroorzakend
-
- Hoe zeldzaam? Hoe vaak komt de mutatie voor bij gezonde personen
 - Eiwit testen: te weinig eiwit, niet functionerend eiwit
 - Voorspel software (zit de mutatie op een belangrijke plek?)

Trigger

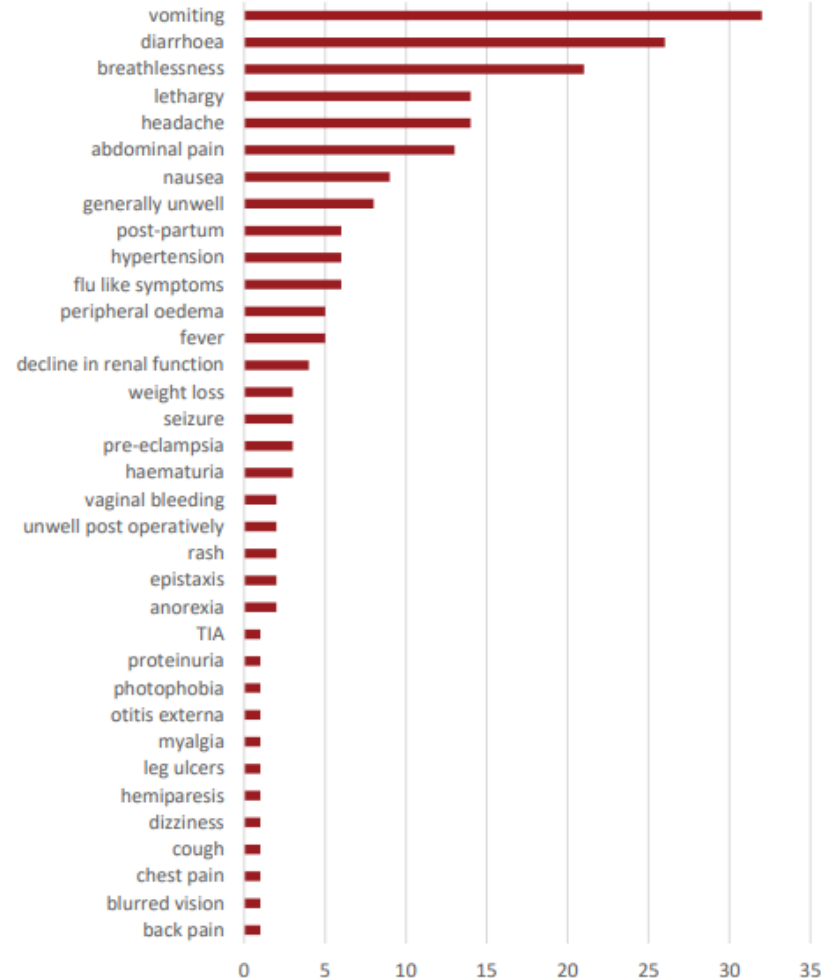
- Virale (of bacteriële infectie)
 - Zwangerschap
 - Operatie
 - Vaccinatie
 - Onvoldoende behandelde hypertensie
 - Medicatie (de pil)
-
- Engelse studie met 243 patienten: 67% géén trigger



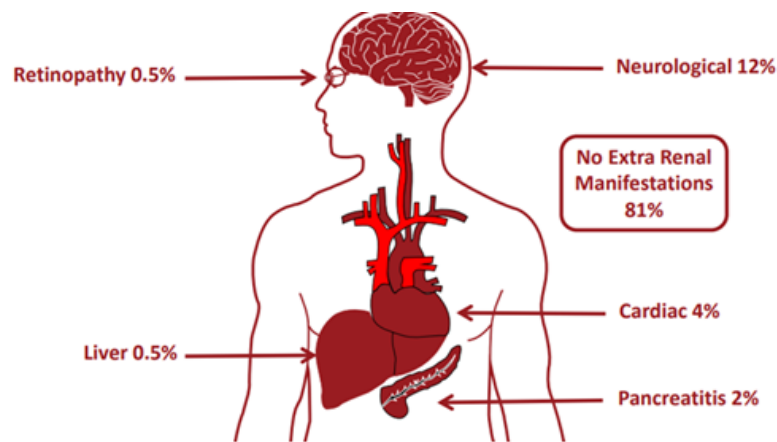
Klachten van aHUS



Prodromal symptoms or circumstances in adults



Extra renale manifestaties



Brocklebank et al, *Blood*. 2023 doi: 10.1182/blood.2022018833.

Table 4. Extra-renal manifestations among aHUS patients across the included studies.

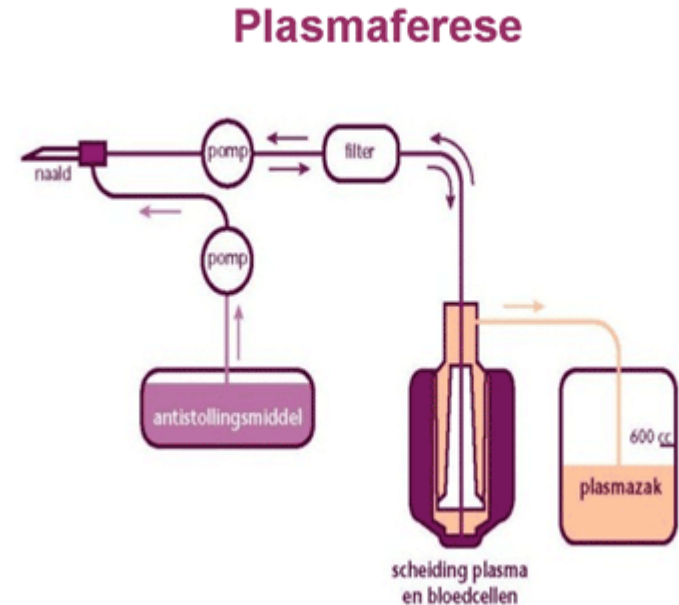
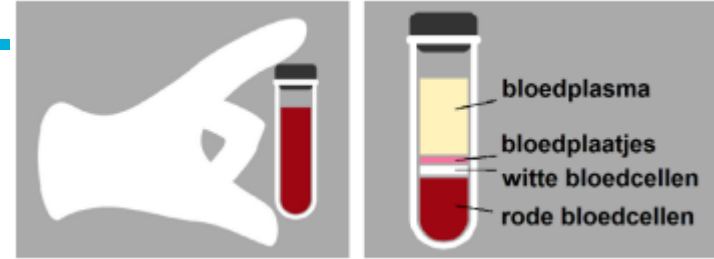
Extra-renal manifestations		No of studies	% (No. of events/Sample size)
Central Nervous System manifestations	Seizure	13	27.7% (61/220)
	Headache	4	5.9% (5/85)
	Cerebral Convulsions	2	50% (12/24)
	Stroke	2	2.8% (2/72)
	Coma	2	4.2% (3/72)
Cardiovascular system manifestations	Cardio-myopathy	6	9.9% (22/223)
	Cardiac arrest	5	35.7% (5/14)
	Arterial hypertension	2	100% (2/2)
	Spontaneous hematoma	1	100% (2/2)
	Myocardial infarction	1	100% (1/1)
Pulmonary system manifestations	Pulmonary edema	6	37.5% (6/16)
	Bleeding/Hemorrhage	2	80% (4/5)
	Infection	1	14.3% (3/21)
	Cardio-respiratory arrest	1	100% (1/1)
	Bronchitis	1	100% (1/1)
Gastro-intestinal system manifestations	Vomiting	13	38.1% (107/281)
	Diarrhea	10	26.6% (65/244)
	Abdominal Pain	7	22.1% (48/217)
	Bleeding	3	3.8% (3/80)
	Jaundice	2	88.9% (8/9)
	Pancolitis	1	100% (1/1)
Dermatology system manifestations	Edema	4	26.7% (4/15)
	Rash	2	30% (3/10)
	Peripheral gangrene	2	100% (3/3)
Ophthalmic system Manifestations	Vision loss	5	10.7% (9/84)
	Retinal arterial/vein occlusion	2	100% (2/2)
	Retinopathy	1	100% (1/1)
	Nystagmus	1	50% (1/2)
	Retinal hemorrhage	1	100% (1/1)

IBD en aHUS?

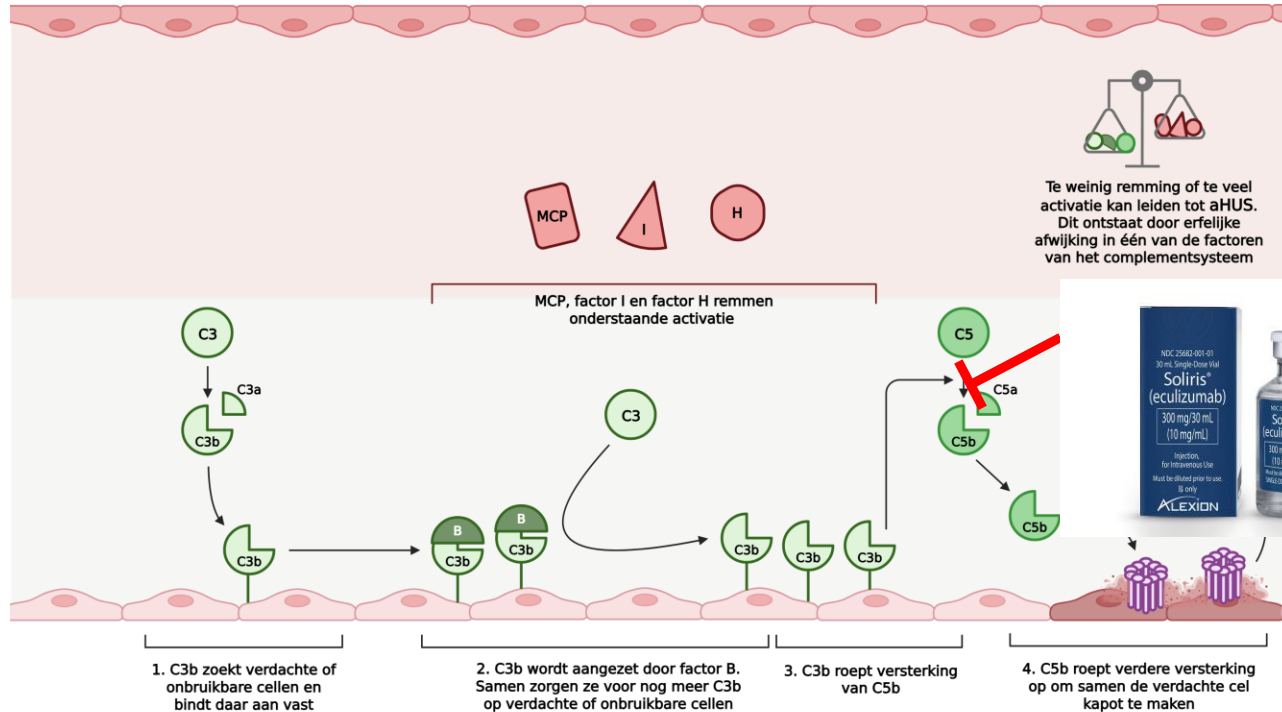
- Klein aantal patiënten met M. Crohn of CU met ook aHUS in NL
- Mogelijk verbetering van klachten onder eculizumab
- Relatie tussen IBD en aHUS?
 - Literatuur: meerdere casussen (n=11) van patiënten bekend met IBD (niet goed onder controle) en TMA (ook recidieven)
 - Laag C3, nierbiopsie met TMA (soms laag C4, soms positieve Coombs)
 - Cerebrale manifestatie? (insulten, verwardheid)
 - Over het algemeen geen complement mutaties aanwezig (1/11)
 - Behandeld met ECU met goed effect op TMA maar vaak ook nog therapie voor IBD
- CHAPLE (ECU is hiervoor geregistreerd) CD55 mutatie

Plasmaferese

- Theoretisch
 - Verwijdering factor H auto antistoffen (als aanwezig)
 - Verwijdering van hyperactief C3 of factor B
 - Toevoegen gezond factor H, factor I
- Effectiviteit in grote groepen moeilijk te onderzoeken
- Nadelen: lijn inbrengen, risico op infectie, risico op allergische reactie op plasma, intensieve behandeling



2011 Eculizumab



Plasmaferese versus Eculizumab

	Plasma	Plasma	Eculizumab	Eculizumab
	Kind	Volwassene	Kind	Volwassene
Overlijden				
<1 jaar	5-11%	1-2%	0%	
3-5 jaar	7-14%	2-4%		1%
Nierfalen				
1 jaar	29%	56%	9%	6-15%
3-5 jaar	36-48%	64-67%		10-12%

Plasmaferese versus Eculizumab

	Plasma	Plasma	Eculizumab	Eculizumab
	Kind	Volwassene	Kind	Volwassene
Overlijden				
<1 jaar	5-11%	1-2%	0%	
3-5 jaar	7-14%	2-4%		1%
Nierfalen				
1 jaar	29%	56%	9%	6-15%
3-5 jaar	36-48%	64-67%		10-12%

2016 vergoeding vanuit basisverzekering

- Zeer duur geneesmiddel (478.000 euro per patient per jaar)
- Het Zorginstituut gaf een negatief advies voor vergoeding van levenslange behandeling
- Vergoeding onder voorwaarden
 - Indicatie commissie (landelijke werkgroep) (start en stop criteria)
 - Kortdurende behandeling
 - Geen profylaxe rondom niertransplantatie
 - Onderzoek naar veiligheid en kosten-effectiviteit (CUREiHUS studie)

Landelijke werkgroep

- 1 kindernefroloog en 1 nefroloog uit elk academisch ziekenhuis
 - (Nieuwe) patiënt met TMA wordt aangemeld bij een academisch centrum
 - De nefroloog uit de landelijke werkgroep overlegt met twee andere leden over wel/niet eculizumab (ad hoc, via telefoon of mail)
- Elke maandag patiënt bespreking: uitslag genetica, respons op eculizumab, duur behandeling, interval
- 4 x per jaar vergadering

Amsterdam UMC



Prof. dr. F. Bemelman



Dr. A. Bouts

UMCU



Dr. M. Keijzer-Veen



Dr. A. van Zuilen

UMCG



Dr. M. Eijgelsheim



Drs. V. Gracchi

Radboudumc



Prof. dr. N. van de Kar



Dr. C. Duineveld

Erasmus



Drs. D. Severs



Dr. E. Dorrestijn

MUMC+



Drs. F. Engels



Dr. S. Timmermans

LUMC

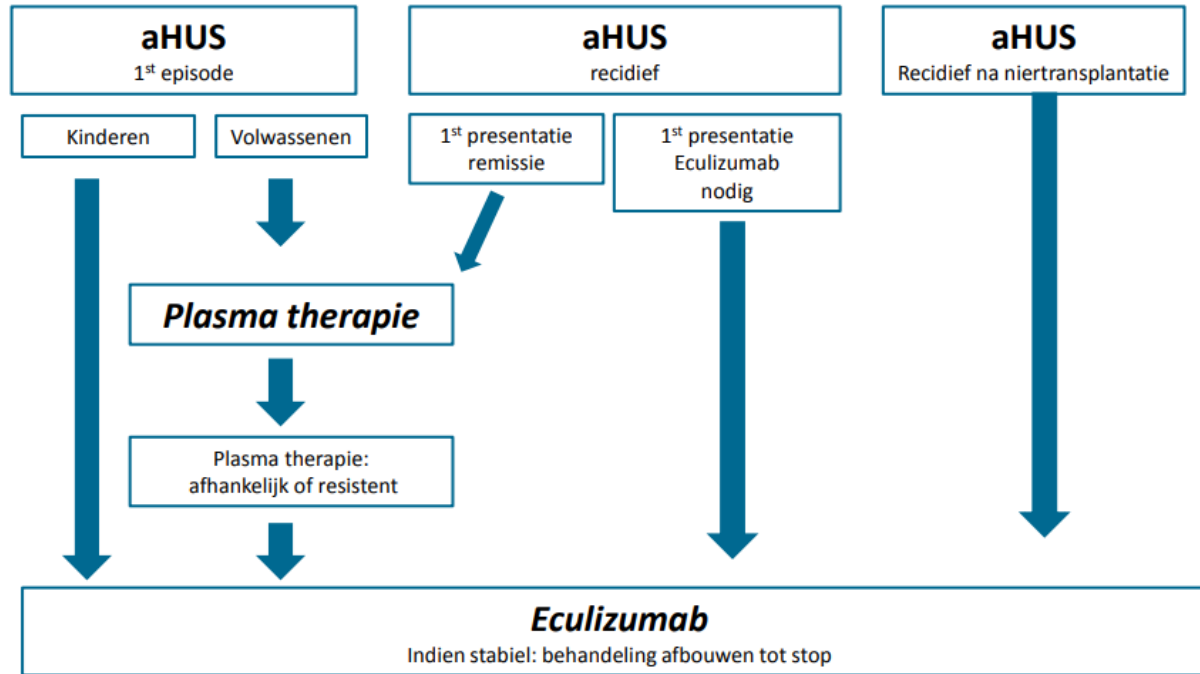


Dr. E. Bredewolde



Drs. R. van Rooij

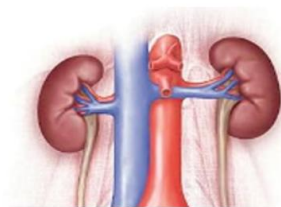
Richtlijn 2016



CUREiHUS 2016-2020

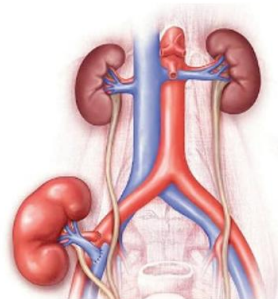


2016-2020



21 patiënten

Inmiddels
66 patiënten

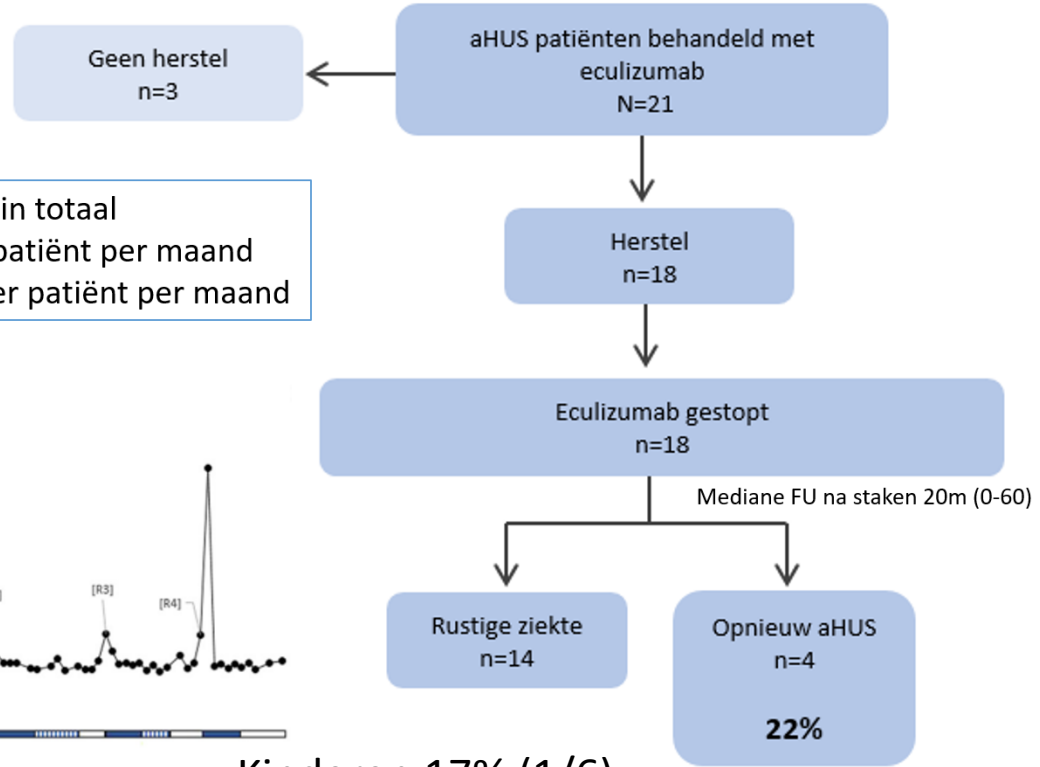
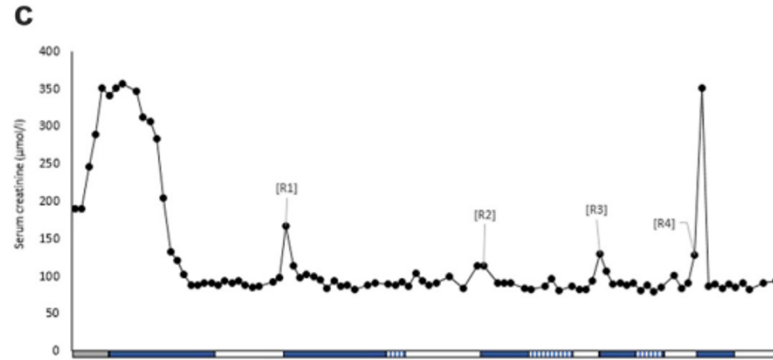


15 patiënten

Inmiddels
34 patiënten

Uitkomsten

Kostenbesparing: ~14 miljoen euro in totaal
Restrictief beleid: **11.537** euro per patiënt per maand
Scenario farmaceut: **34.529** euro per patiënt per maand



Kinderen 17% (1/6)

Volwassenen 25% (3/12)

Overzicht andere stop studies

Auteur en jaar	Aantal pten gestopt	% recidief (algemeen)	% recidief volw / kinderen	Herstel?
Bryant 2025	28 (1 Ntx)	14%	20% (2/10) / 11% (2/18)	3/4 volledig herstel, 1/4 eGFR -20%
Brocklebank 2023	49 (0 Ntx)	12%	Onbekend	5/6 volledig herstel NF, 1/6 CKD 2 -> 3
Werion 2023	22 (0 Ntx)	9%	9% (2/22) / -	Onbekend
Baskin 2022	18 (0 Ntx)	22%	- / 22% (4/18)	4/4 volledig herstel
Fakhouri 2021	55 (3 Ntx)	24%	32% (6/19) / 19% (7/36)	11/13 volledig herstel NF. 1/13 ESRD (eerder eGFR 27)
Chaturvedi 2021	25 (0 Ntx)	20%	20% (5/25) / -	4/5 volledig herstel NF, 1 patient was niet therapietrouw, overleden
Ariceta 2021	151 (31 Ntx)	22%	22% (22/100) / 22% (11/51)	6/9 volledig herstel, 3 eGFR daling maar laat gestart
Menne 2019	42 (9 Ntx)	26%	Onbekend	Onbekend
Merrill 2017	15 (0 Ntx)	20%	20% (3/35) / -	2/2 volledig herstel
Fakhouri 2016	38 (0 Ntx)	32%	Onbekend	12/12 volledig herstel
Ardissino 2015	16 (1 Ntx)	31%	13% (1/8) / 50% (4/8)	5/5 volledig herstel

Recidief risico en mutatie

	Median duration of follow up (months)	Patients with genotyping/ antibody status	Relapse (%)	P/LP variant	Relapse (%)	VUS	Relapse (%)	Anti-FH antibodies	Relapse (%)	No variant or antibody	Relapse (%)
SETS aHUS trial	24	28	4 (14)	10	4 (40)	2	0	5	0	11	0
Bouwmeester et al., 2022 ²⁴	18.8 ^a	18	4 (22)	13	4 (31)	2	0	2	0	4	0
Fakhouri et al., 2021 ²³	19.8	55	13 (24)	26	10 (38)	1	1	4	0	23	1 ^b (4)
Merrill et al., 2017 ¹⁶	11	13	3 (23)	2	2 (100%)	3	0	0	0	8	1 ^c (13)
Wijnsma et al., 2018 ²²	Not reported	18	5 (28)	9	3 (33)	4	2	1	0	4	0
Fakhouri et al., 2017 ²⁴	22	38	12 (32)	18	10 (56)	3	2	1	0	16	0
Ardissino et al., 2015 ^{35,35}	13.1	16	3 (19)	5	3 (60)	3	0	3 ^d	1	5	0
Baskin et al., 2022 ²⁶	50	18	4	0	0	0	0	0	0	18	4
Total		204	48 (24)	83	36 (44)	16	5 (31)	16	1 (6)	89	6 (7)

P/LP—pathogenic/likely pathogenic; VUS—variant of uncertain significance. ^aExcluding patients who did not recover kidney function. ^bSubsequently found to have hereditary ADAMTS13 deficiency. ^cLiver transplant recipient with treatment non-adherence. ^dExcluding a patient with anti-FH autoantibodies who also had a variant in CFH.

Table 4: Summary of relapse rates in published series.

Recidief risico per mutatie

Gebaseerd op deel van de eerder genoemde studies
Maar ook op case series en case reports

	Aantal pten	Recidief risico
Total	280	29.6%
Pten zonder mutatie	112	10.7%
Pten met mutatie	168	42.3%
CFH	27	57.4%
<i>CFH SCR 20</i>	11	90.9%
C3	11	45.5%
CFI	15	33.3%
MCP	35	51.4%
Anti FH Ab	12	16.7%

Overwegingen over recidieven

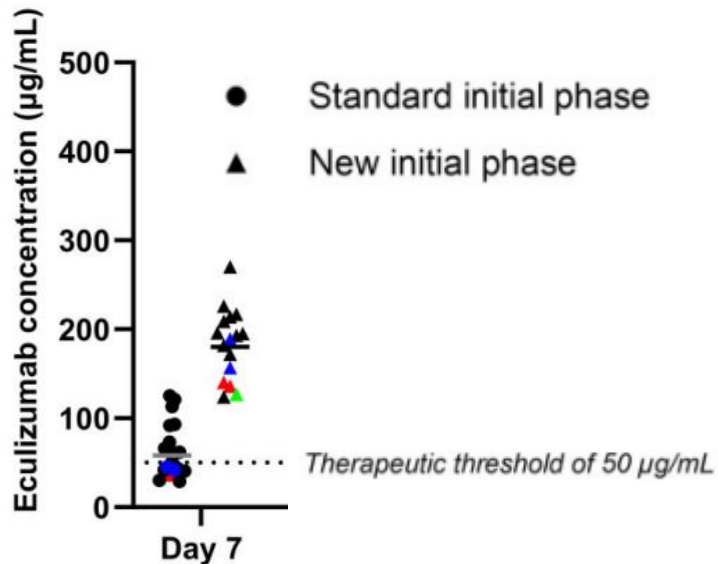
- Het lijkt erop dat bij de meeste recidieven behandeling met eculizumab leidt tot herstel van nierfunctie
- We hebben nog geen hele lange termijn follow-up
- Factoren die belangrijk zijn:
 - Zijn de recidieven herkenbaar (lab afwijkingen of alleen in de nier)?
 - Is er een trigger?
 - Meldt de patiënt zich bij klachten?
 - Hoe vaak zijn er recidieven?
 - Wat is de leeftijd van de patiënt en de nierfunctie?

Dosering ECU – EMA schema

Table 1. Approved eculizumab dosing regimen

Group	Induction phase				Maintenance phase				Interval
	Week, dose				Week, dose				
Adults and children ≥ 40 kg	1 900 mg	2 900 mg	3 900 mg	4 900 mg	5 1200 mg	6 -	7 1200 mg	8 -	Every 14 days
Children 30–40 kg	1 600 mg		2 600 mg		3 900 mg	4 -	5 900 mg	6 -	
Children 20–30 kg	1 600 mg		2 600 mg		3 600 mg	4 -	5 600 mg	6 -	
Children 10– 20 kg		1 600 mg			2 300 mg	3 -	4 300 mg	5 -	
Children 5–10 kg		1 300 mg			2 300 mg	3 -	4 -	5 300 mg	Every 21 days

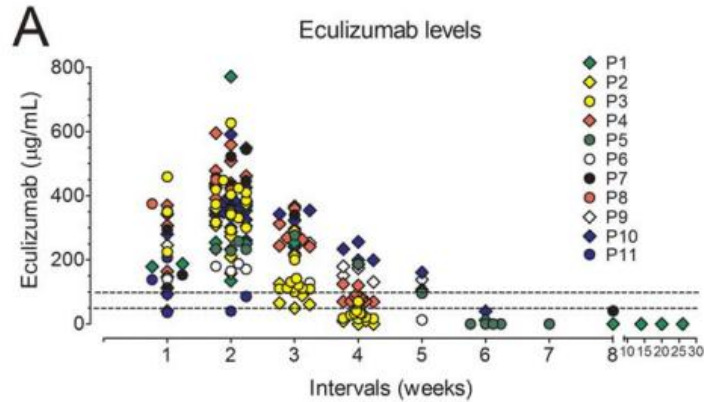
Niet altijd voldoende complement blokkade in de eerste week



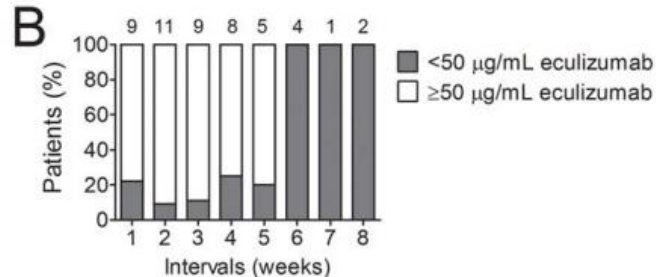
Bij gebruik van dosering schema Alexion in 44% te lage spiegels op dag 7

Als je een oplaaddosis op basis van gewicht geeft kun je dit voorkomen

Te hoge spiegels in de onderhoudsfase



Het blijkt in 33% van de patiënten (kinderen/volwassenen) mogelijk om het interval te verlengen naar elke 3-4 weken



Nieuw doseringsschema ECU

Table 5. Alternative loading dose strategy for eculizumab

Patient weight (kg)	Induction phase	Maintenance phase	
	Day 1	Day 15	Beyond
≥ 120	2400 mg	1200 mg	Standard maintenance dosing (Table 1)
90–120	2100 mg	1200 mg	
60–90	1800 mg	1200 mg	
40–60	1500 mg	1200 mg	
30–40	900 mg	900 mg	
20–30	600 mg	600 mg	
10–20	600 mg	300 mg	
5–10	300 mg	300 mg	

Veel variatie in klaring van ECU tussen patiënten en ook binnen 1 patiënt (bijv afhankelijk van hoeveelheid C5 bij infectie)

Lage spiegels bij:
Zwangerschap
Proteïnurie
Infectie

Biosimilar



SAMSUNG BIOEPIS



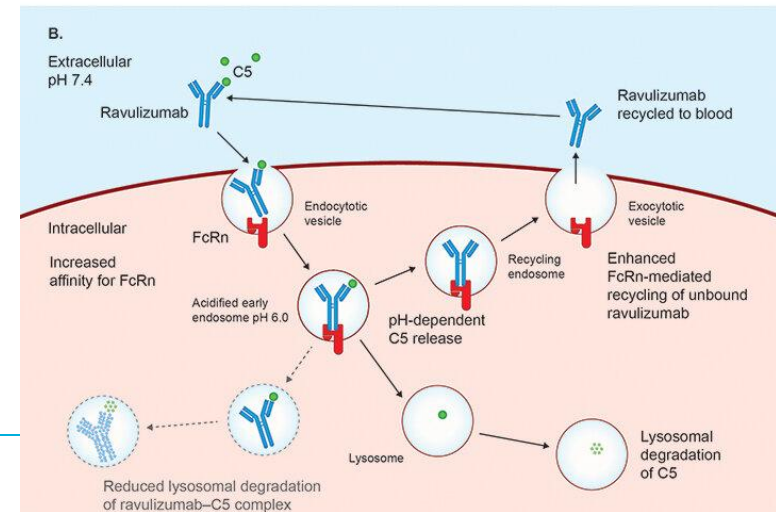
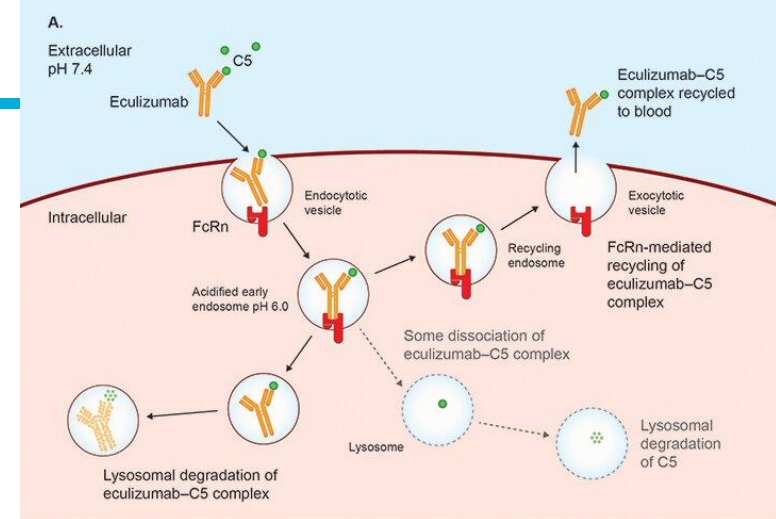
Actuele prijs onbekend maar goedkoper dan ECU

Ravulizumab



Infusie elke 8 weken, maar waarschijnlijk ook elke 10-12 weken mogelijk met meten spiegels

Wordt nu beoordeeld bij het ZiNL voor aHUS patiënten die langdurige behandeling nodig hebben



TMA en zwangerschap

diagnose tijdens zwangerschap

- ~100% met hemolyse
- oorzaak dicteert de behandeling^[1]

complicaties in het geval van C-TMA

- ~10% abortus
- ~10% vroeggeboorte

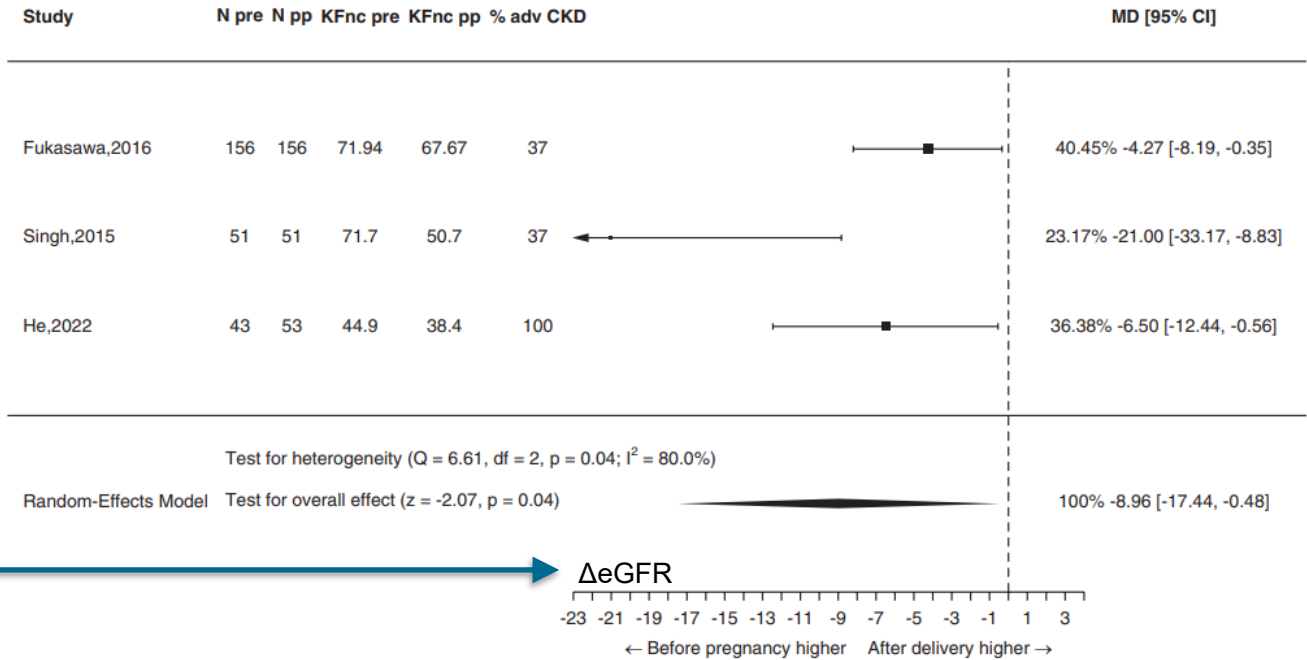
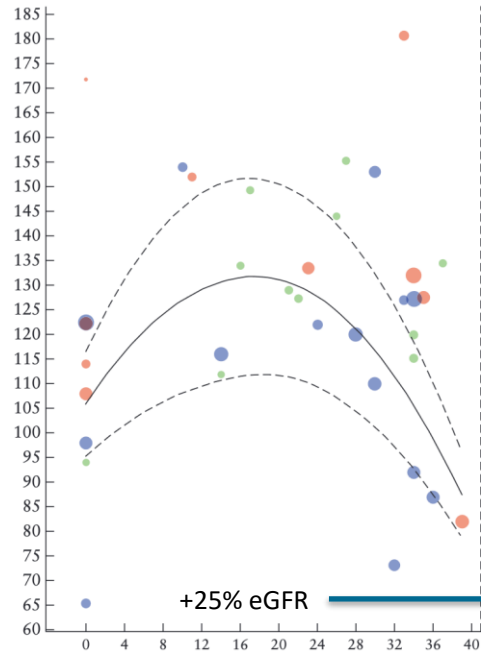
toekomstige risico's^[2]

- zwangerschapsvergiftiging
- chronische nierschade
~25% kans op vroeggeboorte
- recidief TMA
genetische variaties

^[1]van Doorn *et al.* Am J Kidney Dis, 2025

^[2]Timmermans *et al.* Br J Haematol, 2020

chronische nierschade [eGFR <60 mL/min] en zwangerschap



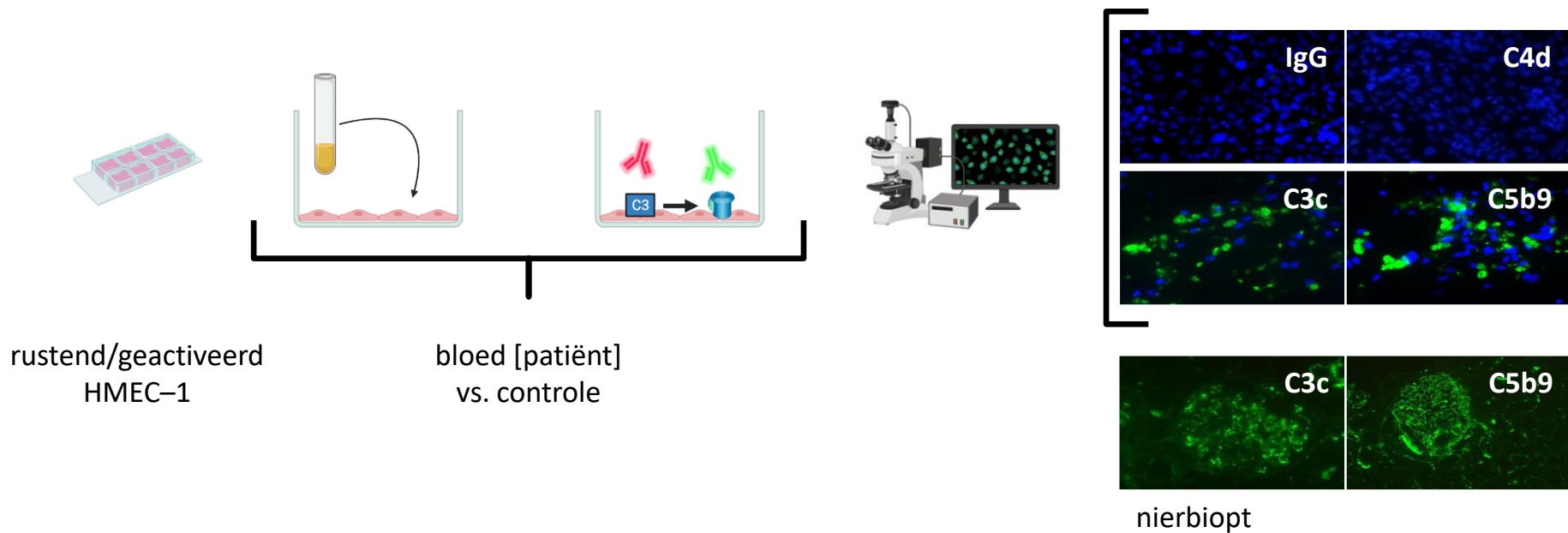
A stylized graphic of a kidney, depicted as a dark, textured shape with a lighter, speckled interior, set against a light blue background with wavy lines at the bottom.

ZELDZAME NIERZIEKTEN

**C–TMA is nog immer een
diagnose per exclusionem;
huidige testen schieten tekort**

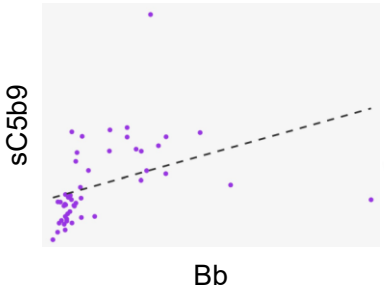
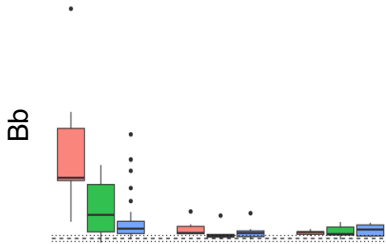
- goud standaard voor de diagnose C–TMA
- monitoren van [sluimerende] activiteit
- recidief risico

vroegtijdige diagnostiek van complement disregulatie is belangrijk

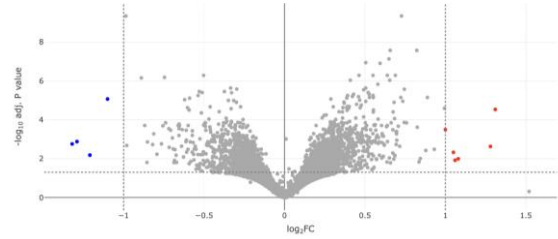
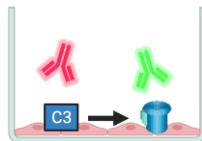
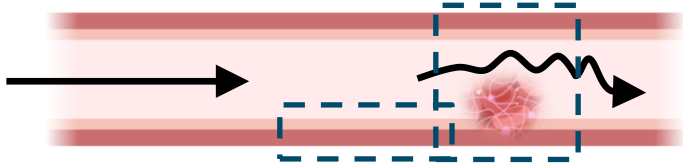




een platform om ziekte te begrijpen/monitoren



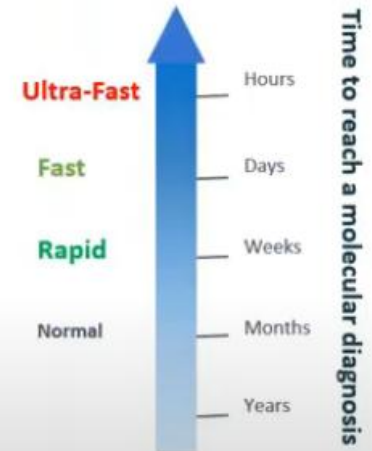
bloedplaatjes
stollingsfactoren



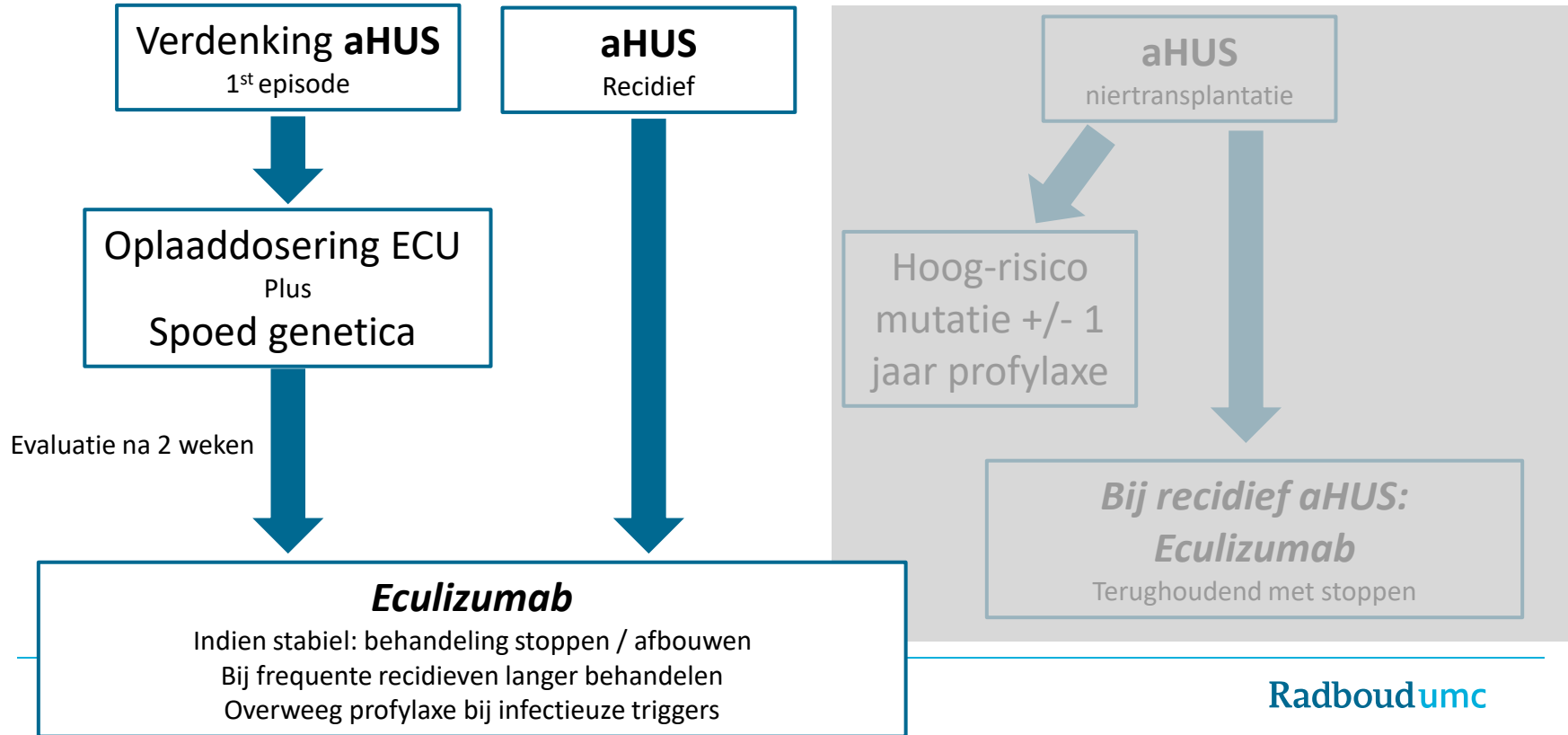
Genetisch onderzoek

- De diagnose aHUS stel je door alle andere oorzaken uit te sluiten, het vinden van een mutatie ondersteunt de diagnose
- Tot 2023 duur 3 maanden
- Vanaf 1 maart 2023 2 weken
- Nu 1 gift ECU en na twee weken uitslag genetica
- In Frankrijk (Parijs) nu genetica na 2 dagen binnen!
- Voordeel: snel diagnose, evt 1 gift ECU niet nodig
- Nadeel: kosten, CO2, computer power

New Taxonomy of genetic diagnoses



Aanpassing behandelprotocol





National observational study monitoring the restrictive regimen of eculizumab therapy in aHUS in the Netherlands



Mutatie in C3 (R161W)

- Activerende mutatie in complement eiwit C3
- Frequent voorkomend in Nederland (25% vd aHUS pten), mn Brabant en Limburg
- Studie met 37 patienten, 11 kinderen en 26 volwassenen, met eigen nieren
- Belangrijk: inclusie van patienten voor beschikbaarheid ECU!
- Opvallend verschil in presentatie tussen kinderen en volwassenen:
 - Kinderen: 90% rode urine, 50% geelzucht, meer bloedafbraak bij lab onderzoek, minder ernstige nierfunctiestoornis (eGFR 48 vs 15), minder vaak dialyse nodig (9 vs 62%)
 - Volwassenen: 50% al CKD, hypertensie

Mutatie in C3 (R161W)

- Betere uitkomst in kinderen dan in volwassenen
- Eerste episode aHUS
 - Kinderen: 10/11 volledig herstel van nierfunctie
 - Slechts 1/11 kinderen behandeld met eculizumab
 - Volwassenen: 15/26 überhaupt herstel van nierfunctie
 - 5/15 volledig herstel van nierfunctie (leken op de kinderen)
 - Herstel van nierfunctie in 88% (7/8) met ECU en in 44% (8/18) zonder ECU
- Veel recidieven
 - 82% in kinderen, tijd tot eerste relapse 5.3 jaar (1-18 jaar)
 - 86% in volwassenen, 42% in eerste jaar

Mutatie in C3 (R161W)

- Lange termijn uitkomsten
 - 11 kinderen met een follow-up van 19 jaar (3-31)
 - 2 kinderen nierfalen (allen voor beschikbaarheid ECU)
 - 9 kinderen eGFR >90
 - 7 kinderen hadden in totaal 15 recidieven gehad
 - 26 volwassenen met een follow-up van 10 jaar (0.3-55)
 - 16 volwassenen nierfalen (15 voor beschikbaarheid ECU)
 - 10 volwassenen hadden in totaal 19 recidieven gehad
 - 18/19 relapses weer herstel van nierfunctie tot eerdere waarde met ECU

Overerving

Risico om als drager aHUS te krijgen is ~20%

Broers/zussen/kinderen hebben hoogste risico

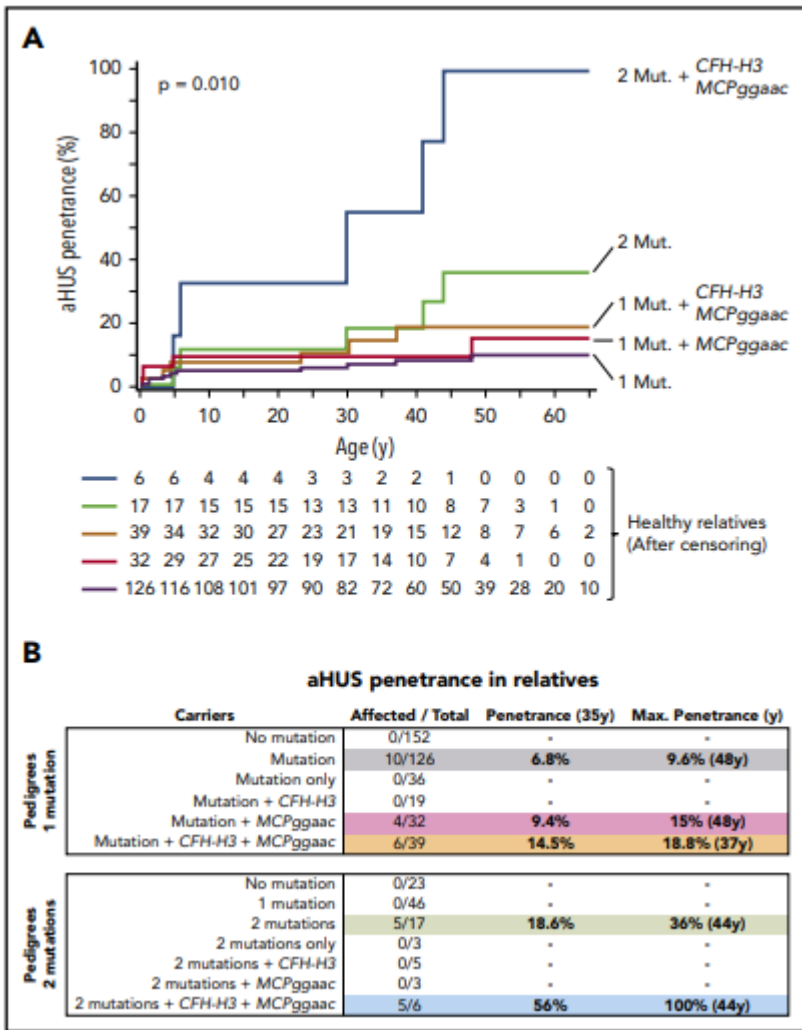
Penetrantie is hoger bij C3 mutatie

Penetrantie is hoger bij pathogene variant vs VUS

Penetrantie is hoger als patient geen trigger had voor aHUS

Ardissino et al. KIR 2021

Arjona et al. Blood 2020



Overerving

- Zou u uw familieleden willen laten testen op de mutatie?
A: Ja
B: Nee
C: Ik weet het niet

Kosten effectiviteits analyse

- Model gebaseerd op SETS-aHUS studie
- Uitgegaan van 20 jarige aHUS pt, life time model
- Exclusie van Ntx, eGFR <30
- Staken ECU vs levenslange behandeling (EMA schema)
 - Intensieve monitoring na staken ECU (vergelijkbaar met SETS)
 - Indien relapse hervatten levenslange behandeling

360.000 pond per
jaar
=
412.972 euro per
jaar



QALYs +0.08
(95% CrI -0.33 to 0.53)

Mogelijk iets verbetering
van kwaliteit van leven
(obv vragenlijsten)



Costs -£4.2m
(95% CrI -£6.4m to -£0.7m)

Per patient
Algemeen >40% kosten
besparing



Survival -0.0005
life years

Kleine reductie in
levensjaren

Kosten effectiviteits analyse

Scenarios	LYs	QALYs	Costs	Incremental QALYs	Incremental costs	ICER
Deterministic base case						
Maintenance	25.44	21.06	£8 880 187			
Withdrawal	25.44	21.14	£4 301 807	0.08	−£4 578 380	Withdrawal dominant
Multiple withdrawals						
Maintenance	25.44	21.06	£8 880 187			
Withdrawal	25.44	21.21	£316 412	0.15	−£8 563 775	Withdrawal dominant
Ravulizumab treatment						
Maintenance	25.44	21.06	£8 585 465			
Withdrawal	25.44	21.14	£4 167 673	0.08	−£4 417 793	Withdrawal dominant
50% eculizumab price reduction						
Maintenance	25.44	21.06	£4 616 089			
Withdrawal	25.44	21.14	£2 249 891	0.08	−£2 366 198	Withdrawal dominant

NB allemaal gebaseerd op model!

Which Factors Influence Decisions to Withdraw from Eculizumab: A Qualitative Study of Patients Diagnosed with aHUS

Jan Lecouturier¹  · Neil Sheerin² 

The patient - patient centered outcome research 2025

- Interview studie met patienten en familie (telefonisch)
- 20 deelnemers
 - 8 volwassenen (4 gestopt met ECU)
 - 12 ouders van kinderen (10 gestopt met ECU)
- Thema 1: trauma bij begin van de ziekte: ernstig ziek, soms delay in stellen diagnose
- Thema 2: aanpassen aan leven met ECU infusies:
 - Frequent in het ZH moeten zijn, soms problemen met prikken infuus (baby's/kinderen)
 - Moeheid (spierpijn, hoofdpijn, rugpijn) bij chronische infusie ECU

Which Factors Influence Decisions to Withdraw from Eculizumab: A Qualitative Study of Patients Diagnosed with aHUS

Jan Lecouturier¹  · Neil Sheerin² 

- Thema 2: aanpassen aan leven met ECU infusies:
 - Sociale impact van de infusie, werkverlies, vakanties
- Thema 3A: stoppen met ECU
 - Een normaal leven willen hebben
 - Onduidelijkheid of een levenslange behandeling wel nodig was
 - Risico op infecties en bijwerkingen
- Thema 3B: NIET stoppen met ECU (6 pten niet gestopt, 2/6 mochten niet stoppen maar wilden wel)
 - Angst dat een relapse onopgemerkt zou gaan bij kind
 - Angst voor relapse, nierfalen, overlijden
 - Onzekerheid wanneer dan relapse

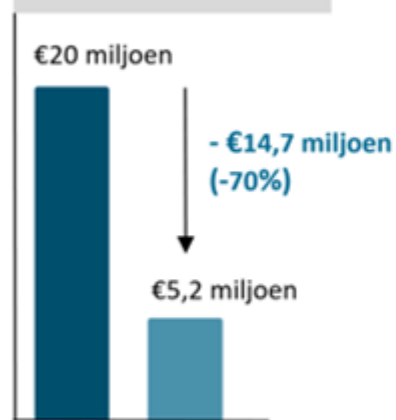
Which Factors Influence Decisions to Withdraw from Eculizumab: A Qualitative Study of Patients Diagnosed with aHUS

Jan Lecouturier¹  · Neil Sheerin² 

- Thema 3C: leven na stoppen ECU
 - Meer vrijheid, minder patient voelen
 - Angst voor relapse (tikkende tijdbom)
 - Gevoel van controle door bloedonderzoek, direct contact met ZH, mogelijkheid directe herstart van ECU
 - De angst op relapse wordt kleiner naarmate de tijd vordert
- NB ravulizumab zal effect hebben op de frequentie van de infusies

aHUS patiënten – natieve nieren

aHUS in natieve nieren*



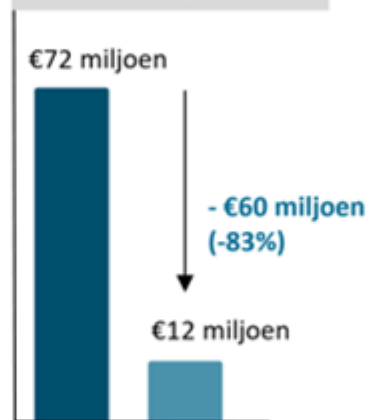
n=21, 4 ¼ jaar
(2016-2020)

*Cijfers NL

Besparing €14 miljoen euro in 4,5 jaar

aHUS patiënten – niertransplantatie

aHUS niertransplantatie**



n=30, 13 jaar
(2010-2022)

**Cijfers Radboudumc

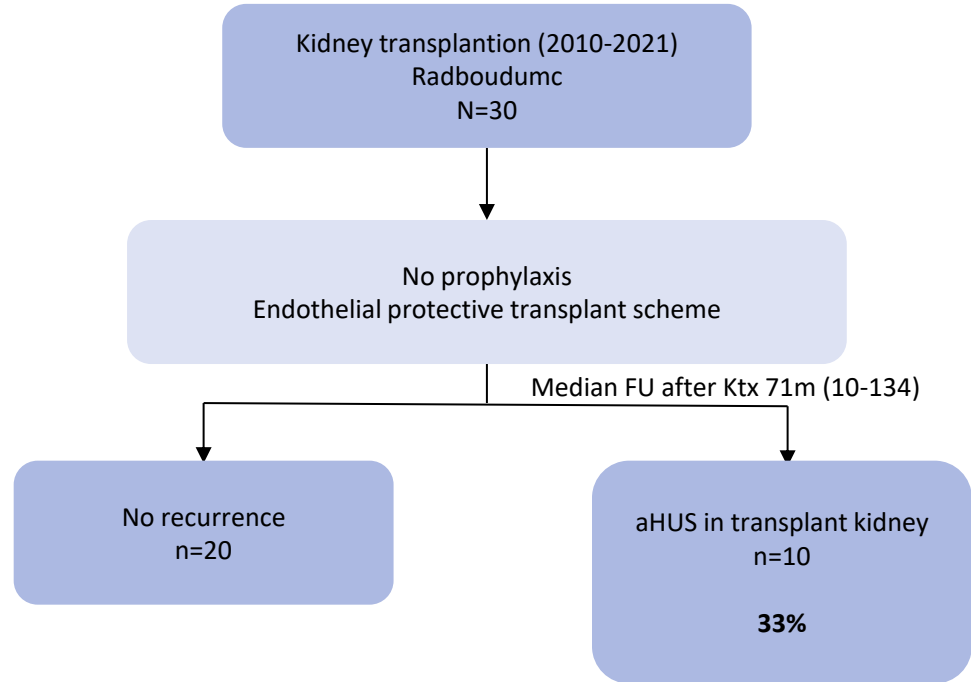
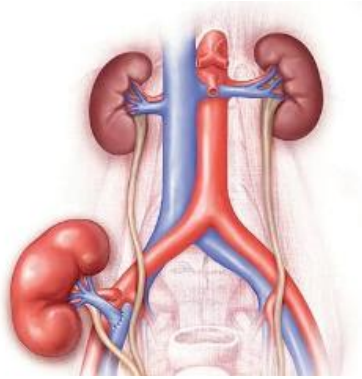
Besparing €60 miljoen euro in 13 jaar

Traject dure geneesmiddelen

- Zeldzame ziekte (<5 op de 10.000 mensen)
- Ontwikkeling van een geneesmiddel: weinig patienten, lang traject en duur
- Aanvraag weesgeneesmiddel status: 10 jaar monopolie positie
- Aanvragen marktvergunning bij EMA / FDA
- Normaliter automatisch vergoeding vanuit basis verzekering voor geneesmiddelen in het ziekenhuis, maar voor erg dure medicijnen moet er eerst een kosten-effectiviteitsanalyse volgen (Zorginstituut)

Results – kidney transplant

Historical recurrence rate 60-80%

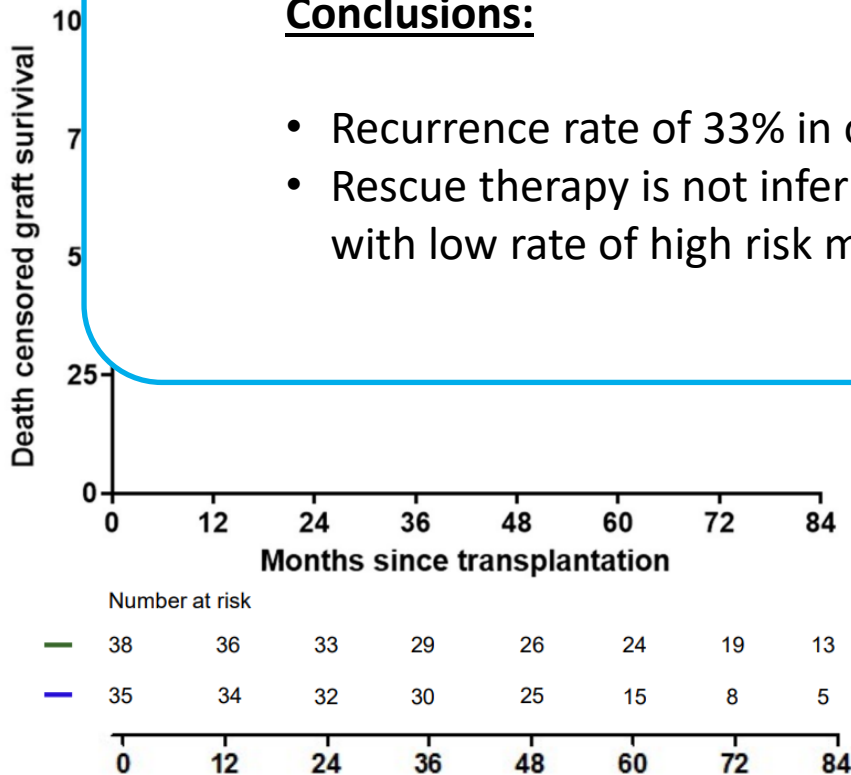


RESCUE therapy versus prophylaxis

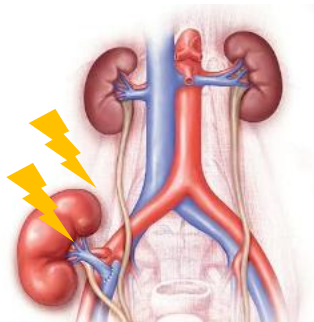


Conclusions:

- Recurrence rate of 33% in our cohort (genotype!)
- Rescue therapy is not inferior to prophylaxis (in a population with low rate of high risk mutations)



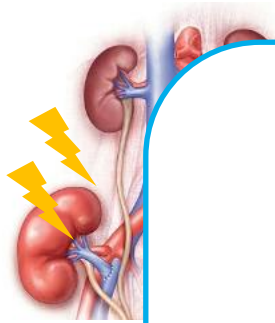
	NL	UK
CFH SCR20	9%	50%
Hybrid gene	3%	20%
Living donor	66%	20%



aHUS after kidney transplantation
N=15

Early recurrence ($\leq 1y$)	N=7
AKI/AKD	71%
Lab TMA	86%
Biopsy TMA	100%

Late recurrence ($>1y$)	N=8
AKI/AKD	38%
Lab TMA	38%
Biopsy TMA	75%



Conclusion

- Diagnosis of aHUS relapse can be difficult (time loss)
- Often no full recovery of transplant function with eculizumab rescue therapy
- After discontinuation of eculizumab often again relapse
- Other transplant related complication influence graft function

→ Adaptation of treatment scheme

New treatment scheme Ktx

Thorough evaluation of primary kidney disease

Eculizumab prophylaxis ~1 year in high risk mutations
(CFH c-terminus, hybrid gene)

Other genes no eculizumab prophylaxis



In case of AKI with TMA -> immediate eculizumab

In case of AKI (no pre-renal or post-renal cause)
without TMA -> immediate 1 dose of eculizumab -> biopsy

In case of creeping kreat -> early biopsy -> TMA -> eculizumab

Reluctant to discontinue eculizumab therapy