

Atypický hemolyticko-uremický syndrom v těhotenství – zkušenosti s léčbou eculizumabem

Servais A, Devillard N, Frémeaux-Bacchi V, et al.

Atypical haemolytic uraemic syndrome and pregnancy: outcome with ongoing eculizumab. Nephrol Dial Transplant 2016;31:2122–2130.

Atypický hemolyticko-uremický syndrom (aHUS) se řadí mezi trombotické mikroangiopatie, které jsou charakteristické multiorgánovým postižením mikrocirkulace v důsledku tvorby destičkových trombů. Typicky se manifestuje hemolytickou anémií s negativním Coombsovým testem, přítomností schistocytů, trombocytopenií a multiorgánovým postižením s dominantním postižením ledvin ve formě akutního oligoanurického selhání. V patogenezi onemocnění hraje klíčovou roli nekontrolovatelná aktivace alternativní cesty komplementu. Do objevení účinné léčby skončilo více než 60 % nemocných ve fázi terminálního selhání ledvin s nutností následné chronické dialyzační léčby. Prognózu pacientů s aHUS zásadně ovlivnilo zavedení nyní již široce rozšířené léčby eculizumabem – humanizovanou monoklonální protilátkou proti C5 složce komplementu, jež má rozhodující úlohu v aktivaci terminální kaskády komplementu.¹ Kromě zlepšení kvality života bez závislosti na dialyzační léčbě významně ovlivnil také osud mladých pacientek v reprodukčním období. Podávání eculizumabu v těhotenství je poměrně dobře prozkoumáno u pacientek s paroxysmální noční hemoglobinurií (PNH). Průběh těhotenství u pacientek s již diagnostikovaným aHUS, které jsou léčeny eculizumabem, a jejich další osud nejsou dosud dostatečně prostudovány.

Francouzská práce analyzuje průběh a komplikace celkem šesti gravidit u tří pacientek s již známým aHUS léčených eculizumabem. Všechny pacientky úspěšně otěhotněly do 18 měsíců od poslední ataky aHUS. Průměrný věk pacientek v graviditě je 28,5 (25–33) roku, průměrná koncentrace sérového kreatininu nemocných před graviditou dosahuje 189 (130–300) $\mu\text{mol/l}$, průměrná odhadovaná glomerulární filtrace (eGFR) 32 (18–45) ml/min/1,73 m^2 (s využitím výpočtu dle Modification of Diet in Renal

Disease [MDRD]). Nemocné vstupují do gravidity s anamnézou arteriální hypertenze s nutností užívání antihypertenzní medikace, s přítomností proteinurie do 1 g/den a se známkami již významného chronického renálního onemocnění. U jedné pacientky, která si sama ukončila léčbu eculizumabem po třetím týdnu od početí, došlo z důvodu relapsu základního onemocnění k ukončení těhotenství ve 12. týdnu gravidity. Druhé těhotenství u stejné nemocné bylo ukončeno potratem ve 24. týdnu navzdory léčbě eculizumabem. U ostatních gravidit jsou při léčbě eculizumabem klinické a laboratorní nálezy stabilizované do 29.–34. týdne gravidity, nicméně u jedné z pacientek nezabrání vzniku HELLP syndromu v návaznosti na porod, u dalších dvou pacientek se manifestuje preeklampsie. U všech pacientek bylo nutné předčasné ukončení gravidity, ve dvou případech byla u novorozenců následně přítomna růstová retardace. Průměrná porodní hmotnost dosahovala 1 632,5 (1 070–2 500) gramů. Pacientky byly zajištěny prevencí meningokokové infekce kontinuální antibiotickou terapií. U všech nemocných byly vyšetřeny koncentrace C3 a C4 složky komplementu v plazmě, dále byl proveden test na zjištění celkové aktivity komplementu aktivací klasickou cestou, aktivita je měřena jako množství séra potřebné k lýze 50 % buněk (test CH₅₀). Z důvodu inkompletní blokády komplementu bylo v průběhu všech gravidit u sledovaného souboru nemocných nutné navýšení dávek eculizumabu. Genetickou analýzou byly stanoveny kódující sekvence klíčových regulátorů a aktivátorů komplementu (komplementárního faktoru H [CFH], komplementárního faktoru I [CFI], membránového proteinového kofaktoru MCP/CD46 [MCP], C3 složky komplementu, komplementárního faktoru B [CFB] a trombomodulinu [THBD]).

KOMENTÁŘ

MUDr. Karolína Krátká, Ph.D.; prof. MUDr. Ivan Rychlík, CSc., FASN, FERA

Vlastní těhotenství může být spouštěcím faktorem vzniku onemocnění až u téměř 10 % pacientek s aHUS, nejčastěji se manifestuje v posledním trimestru nebo časně po porodu.² Zkušenosti s léčbou eculizumabem u pacientek s aHUS v graviditě jsou dosud limitované, jeho účinky na plod nejsou detailně prozkoumány. Z dostupných literárních údajů nejsou prozatím známa jednotná doporučení a postupy při léčbě eculizumabem. Účinky a bezpečnost eculizumabu jsou u gravidních pacientek dosud nejvíce prozkoumány u PNH, u které nebyly zaznamenány závažné komplikace u matek ani u plodů a procento přežívajících plodů bylo vysoké. Je známo, že Fc fragment eculizumabu ve formě hybridu IgG4/IgG2 prochází placentou v tak malém množství, že u plodu neaktivuje komplement.³ V publikovaném britském souboru 61 pacientek byla z celkového počtu 71 gravidit zaznamenána pouze tři úmrtí plodů (4 %) a šest potratů (8 %), 22 (29 %) novorozenců však bylo předčasně narozených.⁴

Během těhotenství dochází k významnému zvýšení aktivity komplementu se zvýšením cirkulujících koncentrací jednotlivých složek, jejichž hodnoty po porodu klesají.⁵ K dosažení kompletní blokády komplementu v posledním trimestru těhotenství je nepochybně nutné navýšení jednotlivých dávek a zkrácení intervalů mezi jednotlivými podáními eculizumabu. I přes úpravu dávkování nebylo ve sledovaném souboru pacientek dosaženo kompletní inhibice C5 složky komplementu. Vysvětlením může být jednak zvýšená produkce C5 složky během gravidity, jednak zvýšení obsahu tuků a objemu vody. V budoucnosti se zdá být nadějně provádění farmakokinetických studií v průběhu gravidity, jak bylo publikováno v práci francouzských autorů.⁶ Úprava udržovací dávky v závislosti na hmotnosti pacienta může významně snížit náklady spojené s podáváním poměrně vysokých dávek eculizumabu. Současné sledování blokády C5 složky komplementu a koncentrací eculizumabu nepochybně povede ke zlepšení odhadu vstupní dávky a k načasování intervalů mezi jednotlivými aplikacemi eculizumabu. Nízká koncentrace volného eculizumabu (< 50 µg/ml) u pacientů s PNH koreluje s aktivitou komplementu měřenou testem CH₅₀ (CH₅₀ > 10 %; p = 0,004), se současným zvýšením koncentrací bilirubinu (p < 0,0001) a s potřebou podávání transfuzí (p = 0,034). Nízká aktivita komplementu (CH₅₀ ≤ 10 % normálních hodnot) je naopak spojena s nízkými koncentracemi laktátdehydrogenázy (p = 0,002). U studie prováděné in vitro bylo zjištěno, že křivka závislosti odezvy na dávce není u eculizumabu lineární.⁷ Eculizumab ve vyšších dávkách inhibuje CH₅₀ pomaleji, z těchto důvodů je k dosažení kompletní blokády komplementu nutná aplikace poměrně vysokých dávek. U pacientek plánujících těhotenství je doporučováno zvýšení dávky na 1 200 mg s aplikací každé dva týdny. V případě průkazu nekompletní inhibice C5 složky komplementu je v těhotenství navrhováno navýšení dávky dokonce na 1 500 mg, podávané rovněž každé dva týdny. Ke zvýšení frekvence aplikace na 1 200 mg, či dokonce na 1 500 mg týdně by se mělo přistoupit při známých

hemolýzy, zhoršení renální funkce či při vzestupu proteinurie. V případě nedosažení kompletní blokády komplementu by měla být ve 26. týdnu gravidity zvažována také aplikace vyšší dávky v kratších intervalech. K udržení kompletní blokády komplementu je doporučováno podání přídatné dávky do 24 hodin od porodu, týden po porodu, dále se první měsíc po porodu doporučuje aplikace vyšších dávek ve zkráceném intervalu.⁸ Podávání eculizumabu v těhotenství by mělo být zahájeno pouze v případě známek relapsu aHUS u pacientek dosud v remisi, jež eculizumab neužívají. Léčba eculizumabem by měla být dále zvažována u asymptomatických pacientek se známou mutací v komplementu zjištěnou v rodinném screeningu z důvodu nekompletní penetrance, ceny léčby a limitovaných dat užití eculizumabu v graviditě.

Aktivace komplementu vede k poruše v regulaci angiogenních faktorů a ty k následnému poškození placenty.⁹ Poškození placenty zprostředkovanému komplementem je zabráněno expresí regulátorů aktivity komplementu trofoblastem (faktoru urychlujícího rozpad, membránového kofaktorového proteinu CD59). Zvýšené mateřské titry Bb produktů a aktivace komplementu v časně graviditě jsou asociovány se zvýšeným rizikem vzniku preeklampsie.¹⁰ Vyšší prevalence preeklampsie je popisována u pacientek s aHUS s přítomností mutace v komplementu (8–18 % pacientek). Některé formy HELLP syndromu sdílejí s aHUS rovněž společnou genetickou poruchu v alternativní cestě komplementu. Společná patogenetická příčina těchto klinických jednotek nabízí do budoucna možnost léčby eculizumabem. V americké práci byla popsána léčba 35leté pacientky, u které se v 26. týdnu gravidity rozvinul syndrom preeklampsie/HELLP syndrom. Gravidita byla ukončena ve 29. týdnu císařským řezem, včasná léčba eculizumabem zabránila úmrtí plodu a rodičky.¹¹

Prognózu pacientek s aHUS v graviditě významně ovlivňuje přítomnost již preexistujícího chronického onemocnění ledvin jakékoliv etiologie, a to i v počátečním stadiu. Současná přítomnost rizikových faktorů, tj. arteriální hypertenze, proteinurie a významného snížení renální funkce (eGFR < 40 ml/min/1,73 m²), negativně ovlivňuje průběh těhotenství a zvyšuje riziko vzniku následných komplikací.¹² Přítomností renální insuficience a hypertenze se také vysvětluje předčasné narození plodů a nízká porodní hmotnost ve výše sledovaném souboru pacientek.

Z výše uvedených faktů je zřejmé, že k zavedení jednotných postupů při léčbě eculizumabem v graviditě je nutné provedení celé řady dalších studií, jež budou zaměřeny zejména na sledování koncentrací eculizumabu společně s dosažením kompletní blokády komplementu. Eculizumab jednoznačně zabraňuje relapsu aHUS v těhotenství, nicméně v prevenci výskytu preeklampsie či HELLP syndromu nejsou dosavadní práce úplně slibné.

V poslední době je široce diskutovanou otázkou délka léčby a vysazení eculizumabu u nemocných po navození úspěšné remise onemocnění. Z dosavadních publikovaných prací je zřej-

mé, že bezpečné vysazení eculizumabu je vázáno přinejmenším na podrobnou znalost genotypu jednotlivce.^{13,14} Relaps aHUS se nejčastěji vyskytuje v prvním roce od vysazení eculizumabu a u nosičů nejrizikovějších mutací, tj. v genu pro CFH a C3

složku komplementu.^{15,16} Při rozhodování o vysazení eculizumabu je jistě nezbytná spolupráce ošetřujícího lékaře s klinickým genetikem, který má cenné znalosti a zkušenosti s fenotypovou expresí jednotlivých mutací.

LITERATURA

1. Legendre CM, Licht C, Muus P, et al. Terminal complement inhibitor eculizumab in atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med* 2013;368:2169–2181.
2. Fakhouri F, Roumenina L, Provot F, et al. Pregnancy-associated hemolytic uremic syndrome revisited in the era of complement gene mutations. *J Am Soc Nephrol* 2010;21:859–867.
3. Hallstensen RF, Bergseth G, Foss S, et al. Eculizumab treatment during pregnancy does not affect the complement of the newborn. *Immunobiology* 2015;220:452–459.
4. Kelly RJ, Hoschmann B, Szer J, et al. Eculizumab in pregnant patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med* 2015;373:1032–1039.
5. Johnson U, Gustavii B. Complement components in normal pregnancy. *Acta Pathol Microbiol Immunol Scand C* 1987;95:97–99.
6. Gatault P, Brachet G, Ternant D, et al. Therapeutic drug monitoring of eculizumab: rationale for an individual dosing schedule. *MAbs* 2015;7:1205–1211.
7. Peffault de Latour R, Fremeaux-Bacchi V, Porcher R, et al. Assessing complement blockade in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria receiving eculizumab. *Blood* 2015;125:775–783.
8. Delmas Y, Bordes C, Loirat C, et al. Post-partum atypical haemolytic-uraemic syndrome treated with eculizumab: terminal complement activity assessment in clinical practice. *Clin Kidney J* 2013;6:243–244.
9. Girardi G, Yarilin D, Thurman JM, et al. Complement activation induces dysregulation of angiogenic factors and causes fetal rejection and growth restriction. *J Exp Med* 2006;203:2165–2175.
10. Lynch AM, Murphy JR, Byers T, et al. Alternative complement pathway activation fragment Bc in early pregnancy as a predictor of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2008;198:385.e1–9.
11. Burwick RM, Feinberg BB. Eculizumab for the treatment of preeclampsia/HELLP syndrome. *Placenta* 2013;34:201–203.
12. Piccoli GB, Cabiddu G, Attini R, et al. Risk of adverse pregnancy outcomes in women with CKD. *J Am Soc Nephrol* 2015;26:2011–2022.
13. Ardissino G, Testa S, Possenti I, et al. Discontinuation of eculizumab maintenance treatment for atypical hemolytic uremic syndrome: a report of 10 cases. *Am J Kidney Dis* 2014;64:633–637.
14. Fakhouri F, Fila M, Provot F, et al. Pathogenic variants in complement genes and risk of atypical hemolytic uremic syndrome relapse after eculizumab discontinuation. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017;12:50–59.
15. Schramm EC, Roumenina LT, Rybkine T, et al. Mapping interactions between complement C3 and regulators using mutations in atypical hemolytic uremic syndrome. *Blood* 2015;125:2359–2369.
16. Toyoda H, Wada H, Miyata T, et al. Disease recurrence after early discontinuation of eculizumab in a patient with atypical hemolytic uremic syndrome with complement C3 I1157T mutation. *J Pediatr Hematol Oncol* 2016;38:e137–e139.