

Andreja Marn Pernat<sup>1</sup>

# Ekulizumab

## PREDSTAVITEV

Ekulizumab je selektivno imunosupresijsko zdravilo za zdravljenje paroksizmalne nočne hemoglobi-nurije, atipičnega hemolitično-uremičnega sindroma (HUS) in v najnovejšem času za nekatere vrste glomerulopatija C3. Atipični HUS in glomerulopatija C3 sta redki ledvični bolezni, ki nastaneta zara-di nenadzorovane prekomerne aktivnosti alternativne komplementne poti. Ta ugotovitev je bila osno-va za razvoj inovativnega zdravila, ki bi zavrlo komplementni sistem. Ekulizumab je monoklonalno protitelo, ki se veže na komplementno enoto C5, in zavre terminalno komplementno pot.

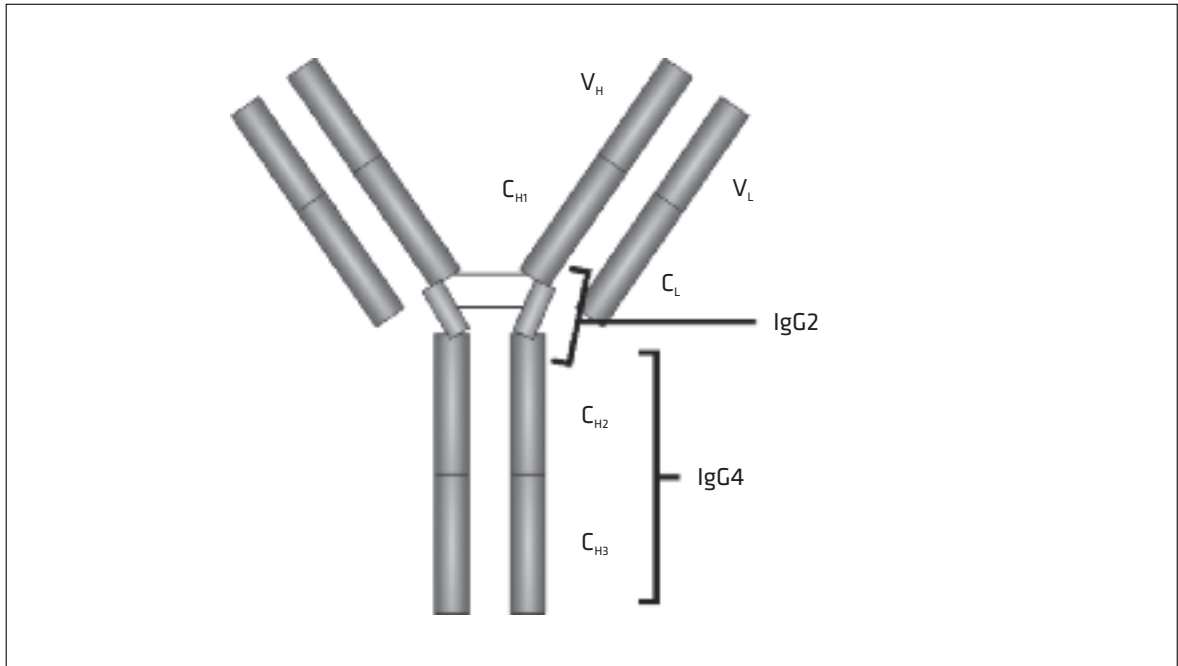
Atipični HUS je genetska, kronična in življenje ogrožujoča bolezen, ki prizadene tako otroke vseh starosti kot tudi odrasle. Vzrok je motnja v delovanju regulatornih beljakovin za komplement zaradi mutacije genov za komplementni faktor H, I in B, transmembranski glikoproteinski kofaktor MCP (angl. *membrane cofactor protein*), trombomodulin in komplementno enoto C3, ter zaradi inhibitornih avto-protiteles proti komplementnemu faktorju H. Posledično ni zadostne zavore aktivnosti terminalnega komplementnega sistema, ki s pomočjo konvertaz C3 in C5 neprekinjeno proizvaja končno molekulo – kompleks C5b-9, ki napada membrano (angl. *membrane attack complex*, MAC). Slednji na žilnem eno-dotelu, trombocitih in levkocitih sproži vnetje, protrombotične procese in sistemsko okluzijo malih žil. To vodi v nastanek trombotične mikroangiopatije in napredujoče okvare organov, ki se pri četrtini konča s smrtjo. Od leta 2009 dalje se povečuje število bolnikov uspešno zdravljenih z ekulizumabom, brez katerega je bil atipični HUS prej neozdravljiv. Sedaj je možno s čimprejšnjim zdravljenjem preprečiti nepopravljivo okvaro ledvic in drugih organov pri prvem nastopu bolezni, ter preprečiti ponovitve bo-lezni tudi po uspešni presaditvi ledvice.

Pri glomerulopatiji C3 je nekontrolirana aktivacija komplementa prisotna bolj v tekočinski fazi kot na površini endotelija, zato se v kri sproščena beljakovina C3 nalaga v ledvice. Glavno patogenetsko vlogo imajo produkti razcepitve enote C3. Najnovejša poročila potrjujejo, da ekulizumab deluje na večino vnetnih procesov tudi pri tej bolezni (1).

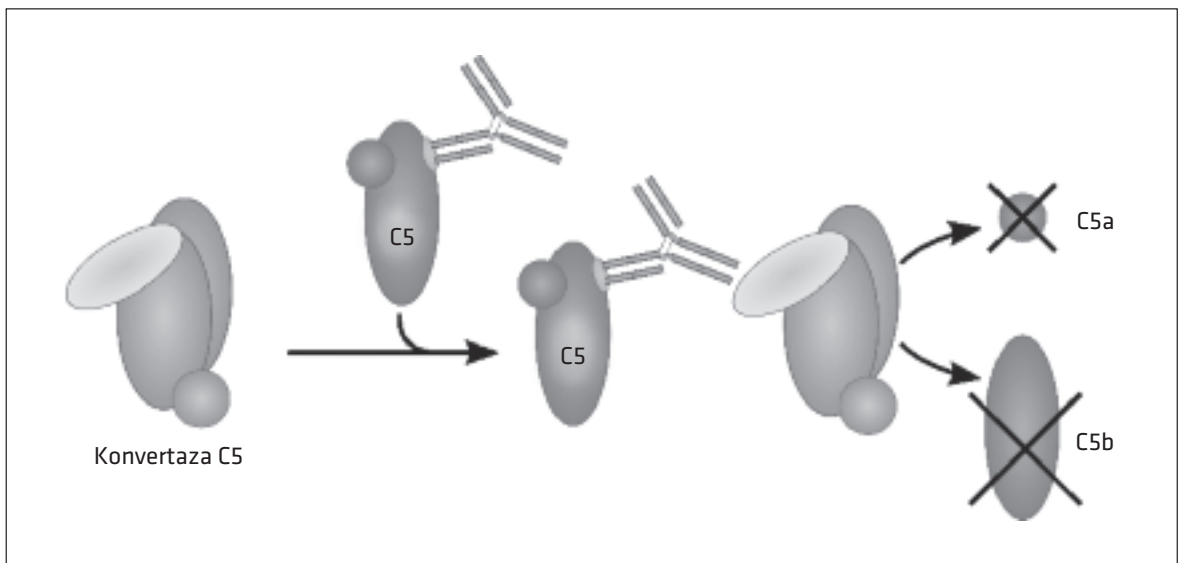
## NAČIN DELOVANJA

Ekulizumab je humanizirano monoklonalno hibridno protitelo imunoglobulin (Ig) G2/IgG4, pridoblje-no iz mišjih mielomskih celic z rekombinantno DNA tehnologijo. Sestavljeno je iz dveh težkih verig, ki vsebujeta po 448 aminokislin, in iz dveh lahkih verig, ki vsebujeta po 214 aminokislin (slika 13.1). Njegova molekulska masa je 248 kDa. Na beljakovino C5 se veže z veliko afiniteto na mesto, kjer je sicer stična površina med C5 in konvertazo C5. Menijo, da ekulizumab prepreči vstop substratne molekule C5 v konvertazo C5, kar prepreči cepitev molekule v molekuli C5a in C5b-9 (slika 13.2). Normalno je koncentracija beljakovine C5 v plazmi približno 70 µg/ml. Ekulizumab v plazemski koncentraciji 35 µg/ml popolnoma zavre nastanek terminalnega komplementnega kompleksa C5b-9 in posledično dolgotraj-no nenadzorovano čezmerno aktivnost komplementnega sistema. Umirijo se vnetni, litični in protrombo-tični procesi na žilnem endotelu, trombocitih, levkocitih in sistemski okluzija malih žil, znaki trombotične mikroangiopatije ter klinična slika atipičnega HUS-a. Pri zavori komplementne poti na nivoju C5 pa se ohrani delovanje zgodnejših komponent komplementa, ki so potrebne za opsonizacijo mikroorga-nizmov in čiščenje imunskih kompleksov (2).

<sup>1</sup> Doc. dr. Andreja Marn Pernat, dr. med., Klinični oddelek za nefrologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana; andreja.marn@kclj.si



**Slika 13.1.** Eculizumab je monoklonalno hibridno protitelo IgG2/IgG4. Sestavljeno je iz dveh težkih in dveh lahkih verig.  $V_H$  - variabilni del teške verige (angl. *variable heavy chain*);  $V_L$  - variabilni del lahke verige (angl. *variable light chain*),  $C_H$  - konstantni del teške verige (angl. *constant heavy chain*),  $C_L$  - konstantni del lahke verige (angl. *constant light chain*), Ig - imunoglobulin.



**Slika 13.2.** Eculizumab z vezavo na beljakovino C5 prepreči nastanek C5a in C5b ter posledično kompleksa C5b-9.

## FARMAKOKINETIKA

Pri bolnikih z atipičnim HUS-om je očistek ekulizumaba 0,0139 l/h, srednji volumen prerazporeditve je 5,6 l, srednji eliminacijski razpolovni čas pa približno 12,4 dni. Doseči in vzdrževati je potrebno serumsko koncentracijo med 50 in 100 µg/ml, saj je od tega odvisna hitra in popolna zavora aktivnosti terminalnega kompleksa (2).

## Način dajanja

Zdravilo Soliris® vsebuje 300 mg ekulizumaba v 30 ml, ki ga razredčimo in damo intravenozno. Začetno zdravljenje poteka enkrat tedensko prve štiri tedne. Odmerek je 900 mg za odraslega in za otroka, težjega

od 40 kg. Infuzija traja 25–45 minut pri odraslih in 1–4 ure pri otrocih. Temu sledi enourno opazovanje zaradi morebitnih neželenih učinkov, saj zdravilo vsebuje beljakovine, ki lahko sprožijo alergijske reakcije. Vzdrževalno zdravljenje se prične s petim tednom, odmerek Solirisa® je 1.200 mg vsaka dva tedna. Tabela 13.1 prikazuje začetne in vzdrževalne odmerke glede na telesno maso. Zdravilo hranimo pri temperaturi 2–8 °C (2).

**Tabela 13.1.** Začetni in vzdrževalni odmerki ekulizumaba, glede na telesno maso, za zdravljenje atipičnega hemolitično-uremičnega sindroma.

Telesna teža	Začetno obdobje	Vzdrževalno obdobje
> 40 kg	900 mg na teden (štiri tedne)	1.200 mg peti teden, nato na dva tedna
30–40 kg	600 mg na teden (dva tedna)	900 mg tretji teden, nato 900 mg na dva tedna
20–30 kg	600 mg na teden (dva tedna)	600 mg tretji teden, nato 600 mg na dva tedna
10–20 kg	600 mg na teden (en teden)	300 mg drugi teden, nato 300 mg na dva tedna
5–10 kg	300 mg na teden (en teden)	300 mg drugi teden, nato 300 mg na tri tedne

## Presnova in izločanje

Ekulizumab vsebuje samo naravne aminokisliline in nima znanih presnovkov. Ker je humano protitelo, se presnovi z endocitozo v celicah retikuloendotelnega sistema, kjer ga večinoma katabolizirajo lizosomalni encimi do majhnih peptidov in aminokislin. V zdravih ledvicah se protitelesa ne izločajo, saj se zaradi velikosti ne filtrirajo v glomerulih.

Transplacentarni prehod IgG2 je zelo majhen, saj so v popkovni krvi določili le minimalne vrednosti ekulizumaba ali pa ga sploh niso, ko so nosečnice prejele ekulizumab ob porodnem roku (3). Zato se nosečnice lahko zdravi z ekulizumabom, če je potrebno. Izloča pa se v materinem mleku, zato se dojenje prekine, če mati prejema ekulizumab. Dojenja ne svetujemo še pet mesecev po zdravljenju (4).

## Prilagajanje odmerka

Pri ledvični ali jetrni okvari odmerka ni potrebno prilagoditi. Med terapevtsko plazmaferezo se koncentracija ekulizumaba že po prvi uri zmanjša za 50 %, eliminacijski razpolovni čas se skrajša na 1,3 ure. Bolnik na membranski plazmaferezi prejme znotraj ene ure po proceduri dodatni odmerek 600 mg, če je bil zadnji terapevtski odmerek 600 mg ali več. Otrokom nadomestimo dodatnih 300 mg. Po uvedbi ekulizumaba je smiselno prekiniti s plazmaferezo (2).

## Interakcije

Zdravljenje z ekulizumabom lahko poveča stranske učinke drugih bioloških in ostalih imunosupresivnih zdravil kot so belimumab, denosumab, natalizumab, takrolimus. Povečana je hematotoksičnost leflunomida in nevtropenični učinek trastuzumaba. Pričakovati je zmanjšan učinek cepljenja z inaktivnimi cepivi, zato je potrebna revakcinacija čez tri mesece po zadnjem odmerku ekulizumaba. Cepljenja, ki so bila izvedena vsaj dva tedna pred začetkom imunosupresivnega zdravljenja, so normalno učinkovita. Živih atenuiranih cepiv ne smemo uporabiti še vsaj tri mesece po končanem zdravljenju z ekulizumabom (2).

## NEŽELENI UČINKI

### Nevarnost hujših okužb

Zavora aktivacije komplementa na stopnji C5 vodi v funkcionalno pomanjkanje komponente C5. Bolniki z genetskim pomanjkanjem C5 imajo veliko tveganje za ponavljajoče se okužbe, predvsem jih ogroža meningokokni meningitis. V kliničnih raziskavah bolnikov s paroksizmalno nočno hemoglobinurijo so potrdili ogrožujoče hude okužbe z *Neisserio meningitidis* z incidenco 4,2 primera na 1.000 bolnikovih let. Veliko je tveganje za meningokokno sepsa, saj so zabeležili dva primera na 474 bolnikovih let

izpostavljenosti z ekulizumabom. Zato je potrebno preventivno cepljenje vsaj dva tedna pred uvedbo ekulizumaba, sicer pa takojšnja antibiotična zaščita. Pomembna je pravočasna prepoznava znakov in simptomov meningokoknega meningitisa ter meningokokne sepse. Povečano je tveganje tudi za druge okužbe, predvsem z inkapsuliranimi bakterijami zaradi zavore terminalne komplementne aktivacije z ekulizumabom. Vsaj pri otrocih priporočajo cepljenje proti pnevmokoku in *Haemophilus influenzae* (5). Pozorni moramo biti na morebitno okužbo z *Aspergillusom*, ki je pogosta pri imunsko oslabljenih in nevtropeničnih osebah.

### **Infuzijske reakcije**

Med infuzijo zdravila je možna infuzijska reakcija, vključno z anafilaksijo, zato je potreben nadzor med aplikacijo. V primeru kardiovaskularne in respiratorne ogroženosti se infuzija takoj prekine. Razvijejo se lahko protitelesa proti ekulizumabu.

### **Prenehanje zdravljenja z ekulizumabom**

Nenadna huda hemolitična reakcija in trombotični zapleti, zaradi ponovne nenadne trombotične mikroangiopatije, po prenehanju zdravljenja z ekulizumabom se lahko pojavijo še v naslednjih 12 tednih. Zato je v tem času potrebno skrbno klinično in laboratorijsko spremljanje. Na to pomislimo pri pojavu ponovne trombocitopenije, zvečanja laktatne dehidrogenaze (LDH), zvečanja kreatinina za 25 % ali več, ter znake in simptome težkega dihanja, spremembe mentalnega stanja, krčev, tromboze. V primeru znakov in zapletov trombotične mikroangiopatije je nujna ponovna uvedba ekulizumaba, v urgentnih pogojih lahko izvedemo nujno membransko plazmaferozo s svežo zmrznjeno plazmo (5).

### **Hipervolemija in hipertenzija**

En odmerek ekulizumaba vsebuje 115 mg natrija, zato infuzije ekulizumaba pri bolniku z ledvično odpovedjo lahko vodijo v hipervolemijo z otekanjem, težkim dihanjem in visokim krvnim tlakom.

## **INDIKACIJE ZA UPORABO**

### **Atipični hemolitično-uremični sindrom**

Z ekulizumabom pričnemo zdraviti vse bolnike z atipičnim HUS-om in prizadetostjo lastnih ledvic ali presajene ledvice, ki zbolijo nenadno in so še nezdravljeni, ali že na terapevtski plazmaferozi s svežo zmrznjeno plazmo, ter tiste, ki potrebujejo kronično plazmaferozo. Izključiti je potrebno sekundarne oblike trombotične mikroangiopatije ter primarno trombotično trombocitopenično purpuro. Nepopolno razvite oblike ali zunajledvične manifestacije atipičnega HUS-a je potrebno dodatno opredeliti, včasih tudi z ledvično biopsijo.

Ekulizumab je edino zdravilo, ki učinkovito zdravi tudi najtežje oblike atipičnega HUS-a (1). Z vezavo na C5 zavre nadaljnjo aktivacijo komponente C5, terminalne poti komplementa ter tvorbo MAC, ki sicer sproži okvaro organov. Takoj prenehajo škodljivi učinki prekomerne aktivnosti komplementa. Izboljšanje na stopnji organov pa ne more biti takojšnje. Odvisno je od obsežnosti okvare in trajanja posledic trombotične mikroangiopatije. Hematološki odgovor je zaznati takoj, izboljšanje ledvične funkcije in delovanja ostalih organov sledi kasneje.

Uspešnost zdravljenja atipičnega HUS-a z ekulizumabom so doslej potrdili z eno retrospektivno raziskavo na 30 bolnikih in s štirimi prospektivnimi kontroliranimi kliničnimi raziskavami, ki so vključile 100 bolnikov z ADAMTS13 (angl. *a disintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type 1 repeats, member 13*) aktivnostjo nad 5 %. V prvi prospektivni raziskavi so z ekulizumabom pričeli zdraviti bolnike z akutno obliko atipičnega HUS-a, pri katerih so, kljub terapevtski plazmaferozi s svežo zmrznjeno plazmo, vztrajali trombocitopenija ter zvišana LDH in serumski kreatinin. Pri vseh so že z začetnimi odmerki ekulizumaba dosegli zmanjšanje aktivnosti terminalnega komplementnega sistema in zvišanje trombocitov. Pri nobenem bolniku se ledvično delovanje ni več slabšalo oz. se je popravilo. V dveletnem obdobju zdravljenja ni prišlo do ponovitve bolezni (6). V drugo prospektivno raziskavo so vključili

bolnike z dolgotrajno potekajočim atipičnim HUS-om, ki so bili odvisni od kronične terapevtske plazmafereze. Po uvedbi ekulizumaba plazmaferezno zdravljenje ni bilo več potrebno. V 12–129 tednih se bolezen ni ponovila, ledvično delovanje se je izboljšalo in nobene dodatne hemodialize niso zabeležili. V tretji prospektivni raziskavi je imelo vseh 41 bolnikov izražene znake trombotične mikroangiopatije s trombocitopenijo in ledvično okvaro. Pred uvedbo ekulizumaba jih je bilo 35 od njih na plazmaferezi. Po 26 tednih zdravljenja 20 od 24 dializno odvisnih bolnikov ni več potrebovalo hemodialize (7). Učinkovitost ekulizumaba so potrdili tudi pri otrocih, pri katerih je atipični HUS trajal od enega do 16 mesecev, in so bili stari od dveh mesecev do 12 let, devet jih je bilo mlajših od dveh let (8).

### **Preprečevanje ponovitve atipičnega hemolitično-uremičnega sindroma**

Tveganje za ponovitev bolezni je odvisno od vrste in števila mutacij in ga je težko predvideti. Sprožijo ga lahko okužba, poškodba, operativni poseg, cepljenje proti gripi, ishemični-reperfuzijski dogodek, nosečnost in porod ter pri presajeni ledvici vsaka zavrnitvena reakcija in oportunistične okužbe. To vse poveča aktivacijo komplementnega sistema in vsaj blago aktivacijo atipičnega HUS-a. Trajanje zdravega obdobja je nemogoče določiti. Optimalna dolžina imunosupresijskega zdravljenja se pri posameznikih razlikuje. K tej odločitvi nenazadnje prispeva tudi visoka cena zdravila. Če kljub zdravljenju pride do končne odpovedi ledvic in ob tem ni znakov za zunajledvično obliko bolezni, prenehamo z ekulizumabom. Pri bolnikih na kronični hemodializi sta lahko znak neledvičnega atipičnega HUS-a tudi ishemična dilatativna kardiomiopatija ali zožitev možganskih arterij (9, 10). Potrebne so dodatne raziskave, ki bi potrdile učinkovitost ekulizumaba pri zunajledvičnih žilnih zapletih.

### **Atipični hemolitično-uremični sindrom v nosečnosti**

Ženske, ki so prebolele atipični HUS, imajo veliko tveganje za ponovitev bolezni med nosečnostjo in še večje tveganje v zgodnjem poporodnem obdobju. Humani IgG prehajajo placentno, IgG2 pa ima zmanjšano sposobnost prehajanja v primerjavi z ostalimi podskupinami IgG. Čeprav iz previdnosti novih zdravil ne predpisujemo nosečnicam, nam dobre izkušnje pri bolnicah s paroksizmalno nočno hemoglobinurijo omogočajo varno predpisovanje ekulizumaba nosečnicam, ki zbolijo z atipičnim HUS-om. Temu se je pridružila preventivna indikacija za nosečnice z velikim tveganjem za ponovitev bolezni v obporodnem obdobju, da prejmejo ekulizumab ob koncu nosečnosti. S tem zmanjšamo morebitno tveganje za plod in pokrijemo obdobje z največjo nevarnostjo ponovitve atipičnega HUS-a (4).

### **Atipični hemolitično-uremični sindrom na presajeni ledvici**

Za bolnike s končno odpovedjo lastnih ledvic zaradi atipičnega HUS-a je nesorodniška kadaverska presaditev ledvice najboljša izbira. Bolezen se lahko ponovi, tveganje je odvisno od vrste mutacije in dosejanega poteka atipičnega HUS-a. Če je veliko, se odločimo za en preventivni odmerek ekulizumaba pred operacijo in naslednji odmerek v prvih 24 urah po transplantaciji. Nadaljna profilaktična terapija in njeno optimalno trajanje je prilagojeno posameznemu primeru. Če v 12 mesecih ni zagona bolezni, z zdravljenjem prenehamo. V najhujših primerih je lahko zdravljenje doživljenjsko (11). Zdravilo je na tržišču prekratek čas, da bi bila priporočila podprta z dokazi.

### **Glomerulopatija C3**

Težke oblike glomerulopatije C3 s hudo nefrotsko proteinurijo in hitrim slabšanjem ledvičnega delovanja zdravimo z ekulizumabom. Izkušnje temeljijo na posameznih primerih od leta 2012 dalje, zdravljenje pa ni bilo pri vseh tako prepričljivo uspešno kot pri atipičnem HUS-u. Glomerulopatija C3 nastane zaradi motene regulacije alternativne poti komplementa in posledičnega odlaganja razgrajenih molekul C3, še posebno C3d, kar sproži mezangijsko ekspanzijo in endokapilarno ter ekstrakapilarno proliferacijo. Nimamo zdravila, ki bi specifično zavrlo konvertazo C3. Za napredovanje vnetnih in nekrotičnih glomerulnih lezij v ledvično fibrozo in okvaro ledvičnega delovanja je izgleda najbolj odgovorna komponenta komplementa C5a. Zavora skupne končne poti komplementa s protitelesi proti enoti C5 lahko učinkovito zmanjša vnetje v glomerulih, proliferacijo in vnetno celično infiltracijo, ne vpliva pa na

zmanjšanje kopičenja C3 in razvoj bolezenskih sprememb v steni kapilare. V zgodnjem obdobju glomerulopatije C3 je ekulizumab učinkovit, ne zmanjša pa že nakopičenih depozitov C3 in C5b-9 v ledvicah (11). Od devetih opisanih primerov se je serumski kreatinin pri štirih bolnikih zmanjšal, v dveh primerih ostal nespremenjen in pri treh primerih zvečal. Pri šestih bolnikih se je zmanjšala proteinurija, ki je bila pred zdravljenjem v nekaterih primerih nefrotska. Patohistološki podatki potrjujejo zmanjšanje endokapilarne proliferacije in vnetne celične infiltracije, kar je povezano tudi z zmanjšanjem serumske koncentracije cirkulirajočega C5b-9 (12, 13). Vse to kaže na ugoden učinek ekulizumaba na potek glomerulopatije C3. Njegov morebitni škodljivi učinek na ledvice še ni raziskan. Ekulizumab se namreč kopiči v ledvicah bolnikov z glomerulopatijo C3, saj so med zdravljenjem našli tudi monoklonalne depozite IgGk ob C3 in C5b (14).

## ZAKLJUČEK

Od leta 2009 je ekulizumab novo upanje za bolnike z atipičnim HUS-om. Prvo zdravilo izbora je predvsem za otroke, pri katerih sta centralni venski kateter in plazmafereza s svežo zmrznjeno plazmo povezana z ogrožujočimi zapleti. Ekulizumab je tudi edina rešitev za bolnike z družinsko in ponavljajočo obliko, s ponovitvijo atipičnega HUS-a na presajeni ledvici in za tiste, pri katerih se bolezen kljub intenzivni plazmaferezi ne umiri ali pa so življenjsko odvisni od plazmafereze ter pride do zapletov zaradi sveže zmrznjene plazme in žilnega pristopa. Z ekulizumabom je atipični HUS postal ozdravljiv ali vsaj obvladljiv.

Ne tako prepričljivo ekulizumab zdravi nekatere oblike glomerulopatije C3 z visoko aktivnostjo vnetja. Zdravilo je varno, njegovo uporabnost omejuje predvsem zelo visoka cena.

## LITERATURA

1. Zuber J, Fakhouri F, Roumenina LT, et al. Use of eculizumab for atypical haemolytic uraemic syndrome and C3 glomerulopathies. *Nat Rev. Nephrol.* 2012; 8 (11): 643–57.
2. Food and Drug Administration. Highlights of Prescribing Information: Soliris [internet]. 2011 [citirano 25.8.2017]. Dosegljivona: [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2011/125166s172lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/125166s172lbl.pdf)
3. Simister NE. Placental transport of immunoglobulin G. *Vaccine.* 2003; 21 (24): 3365–9.
4. Kelly R, Arnold L, Richards S, et al. The management of pregnancy in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria on long term eculizumab. *Br J Haematol.* 2010; 149 (3): 446–50.
5. Brodsky RA, de Castro CM, Schrezenmeier H, et al. Long term safety and efficacy of sustained eculizumab treatment in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH). 52<sup>nd</sup> American Society of Hematology Annual Meeting; 2010 Dec 4–7; Orlando, Florida. Washington (DC): ASH; 2010.
6. Licht, C. Phase II study of eculizumab in patients with atypical HUS receiving chronic plasma exchange/infusion. 44<sup>th</sup> Annual Meeting of the American Society of Nephrology; 2011 Nov 8–13; Philadelphia, Pennsylvania. Washington (DC): ASN; 2011.
7. Greenbaum L, Babu S, Furman R. Eculizumab is an effective long-term treatment in patients with atypical hemolytic uremic syndrome resistant to plasma exchange/infusion: results of an extension study. 53<sup>th</sup> Annual Meeting of the American Society of Hematology; 2011 Dec 10–13; San Diego, California. Washington (DC): ASH; 2011.
8. Simonetti, GD, Gruppo RA, Rodig N, et al. Eculizumab therapy for atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS) in pediatric patients: efficacy and safety outcomes from retrospective study. *Pediatr Nephrol.* 2011; 26: 1663.
9. Sallee M, Daniel L, Piercecchi MD, et al. Myocardial infarction is a complication of factor H-associated atypical HUS. *Nephrol Dial Transplant.* 2010; 25 (6): 2028–32.
10. Loirat C, Macher MA, Elmaleh-Berges M, et al. Non-atheromatous arterial stenoses in atypical haemolytic uraemic syndrome associated with complement dysregulation. *Nephrol Dial Transplant.* 2010; 25 (10): 3421–5.
11. Zuber J, Le Quintrec M, Krid S, et al. Eculizumab for atypical hemolytic uremic syndrome recurrence in renal transplantation. *Am J Transplant.* 2012; 12 (12): 3337–54.
12. Pickering MC, Cook HT, Warren J, et al. Uncontrolled C3 activation causes membranoproliferative glomerulonephritis in mice deficient in complement factor H. *Nat Genet.* 2002; 31 (4): 424–8.
13. Vivarelli M, Pasini A, Emma F. Eculizumab for the treatment of dense-deposit disease. *N Engl J Med.* 2012; 366 (12): 1163–5.
14. Herlitz LC, Bomback AS, Markowitz GS, et al. Pathology after eculizumab in dense deposit disease and C3 GN. *J Am Soc Nephrol.* 2012; 23 (7): 1229–37.

## SEZNAM UPORABLJENIH KRATIC

ADAMTS13 – angl. *a disintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type 1 repeats, member 13*

HUS – hemolitično-uremični sindrom

Ig – imunoglobulin

LDH – laktatna dehidrogenaza

MCP – transmembranski glikoproteinski kofaktor (angl. *membrane cofactor protein*)