

Paroksysmal nattlig hemoglobinuri ved Oslo universitetssykehus 2000–10

BAKGRUNN Paroksysmal nattlig hemoglobinuri (PNH) er en sjelden hematologisk sykdom kjennetegnet av kronisk hemolyse, pancytopeni og venøse tromboser. Tilstanden skyldes manglende kontroll av angrep fra komplement på erythrocytter, trombocytter og leukocytter, og kan diagnostiseres ved hjelp av væskestrømscytometri. I denne kvalitetssikringsstudien har vi gjennomgått journalopplysninger for samtlige pasienter testet for paroksysmal nattlig hemoglobinuri med væskestrømscytometri ved vårt laboratorium i en tiårsperiode.

MATERIALE OG METODE I perioden 2000–10 ble totalt 28 pasienter testet for paroksysmal nattlig hemoglobinuri med væskestrømscytometri ved Avdeling for immunologi og transfusjonsmedisin, Oslo universitetssykehus. Vi har retrospektivt gått gjennom resultatene av disse undersøkelsene sammen med journalopplysninger og transfusjonsdata for de aktuelle pasientene.

RESULTATER Væskestrømscytometri identifiserte 22 pasienter med paroksysmal nattlig hemoglobinuri – fire med klassisk sykdom og 18 med paroksysmal nattlig hemoglobinuri sekundært til annen beinmargssykdom. Fem pasienter hadde atypisk trombose. 17 pasienter fikk antitymocytglobulin eller medikamentell behandling. Av disse ble seks friske av sin beinmargssykdom, mens seks døde og fem hadde vedvarende transfusjonsbehov. Fem pasienter med livstruende beinmargssykdom gjennomgikk allogene stamcelletransplantasjon, tre av de fem døde. Seks av 22 pasienter fikk eculizumab – hos tre pasienter som er behandlet med midlet over lengre tid, er transfusjonsbehovet redusert eller opphørt.

FORTOLKNING Væskestrømscytometri identifiserte paroksysmal nattlig hemoglobinuri hos et flertall av pasientene vi mottok prøve fra. De fleste pasientene hadde en PNH-klon sekundært til beinmargssvikt. Atypisk trombose bør huskes som indikasjon for testen. Behandling med eculizumab er aktuelt for utvalgte pasienter med paroksysmal nattlig hemoglobinuri.

Den sjeldne sykdommen paroksysmal nattlig hemoglobinuri (PNH) har en anslått insidens på 1,3 tilfeller per million innbyggere per år (1). Pasientene klassifiseres i gruppen klassisk paroksysmal nattlig hemoglobinuri (uten annen beinmargssykdom), sekundær paroksysmal nattlig hemoglobinuri (assosiert med beinmargssykdommer som aplastisk anemi og myelodysplastisk syndrom (MDS)) og subklinisk paroksysmal nattlig hemoglobinuri (assosiert med beinmargssykdom) (2).

Årsaken er en mutasjon i genet *fosfatidylinositolglykan A (PIG-A)* i hematopoetiske stamceller. Mutasjonen fører til defekt syntese av glykosylfosfatidylinositol (GPI)-ankeret. PNH-cellene mangler de proteinene som normalt binder seg til membranen med dette ankeret, blant annet CD55 og CD59. Disse to proteinene beskytter cellene mot komplementangrep. Mangel på GPI-anker kan gi PNH-cellene en overlevelsesmessig fordel ved at de blir motstandsdyktige mot apoptose og immunterapi, dermed vil PNH-kloner kunne etablere seg i beinmargen og forårsake sykdom (3). Normalt skjer det en kontinuerlig aktivering av komplement via alternativ aktivierungsvei. Hos friske har dette ingen konsekvens, men hos pasienter

med paroksysmal nattlig hemoglobinuri fører komplementaktivering til hemolyse. Hemoglobin som frigjøres binder nitrogenoksid (NO) og har derfor effekt på blant annet trombocytter og glatt muskulatur (4).

Klassisk paroksysmal nattlig hemoglobinuri er en kronisk systemsykdom med høy dødelighet (ca. 35 % femårsmortalitet), men spontan bedring etter flere års sykdom ses i om lag 15 % av tilfellene (5). Sykdommen rammer alle aldersgrupper. Uhemmet komplementangrep på pasientens egne blodceller forårsaker de viktigste kliniske symptomene (6, 7). Klassisk paroksysmal nattlig hemoglobinuri manifesterer seg klinisk med kronisk intravasal hemolyse, pancytopeni og residiverende venøse tromboser. Tilstanden er ofte ikke paroksysmal og nattlig, men preget av kontinuerlig hemolyse – også når symptomer er fraværende (8). Hemoglobinuri er ikke alltid til stede (2).

Paroksysmal nattlig hemoglobinuri har tidligere vært omtalt i Tidsskriftet (9, 10). Diagnostikk ved hjelp av sukrose-hemolysetest og Hams test basert på komplementaktivering ved henholdsvis lav ionestyrke og lav pH var standard frem til rundt år 2000. Imidlertid kunne disse erythrocyttbaserte testene være falskt negative etter kraf-

Lise Sofie H. Nissen-Meyer

liso@ous-hf.no

Avdeling for immunologi og transfusjonsmedisin

Geir E. Tjønnfjord

Avdeling for blodsykdommer

Elzbieta Golebiowska

Avdeling for immunologi og transfusjonsmedisin

Oslo universitetssykehus

Jens Kjeldsen-Kragh

Avdelning för Klinisk Immunologi och

Transfusjonsmedicin

Labmedicin Skåne

Lund, Sverige

og

Prophylix Pharma AS

Forskningsparken

Tromsø

Çiğdem A. Akkök

Avdeling for immunologi og transfusjonsmedisin

Oslo universitetssykehus



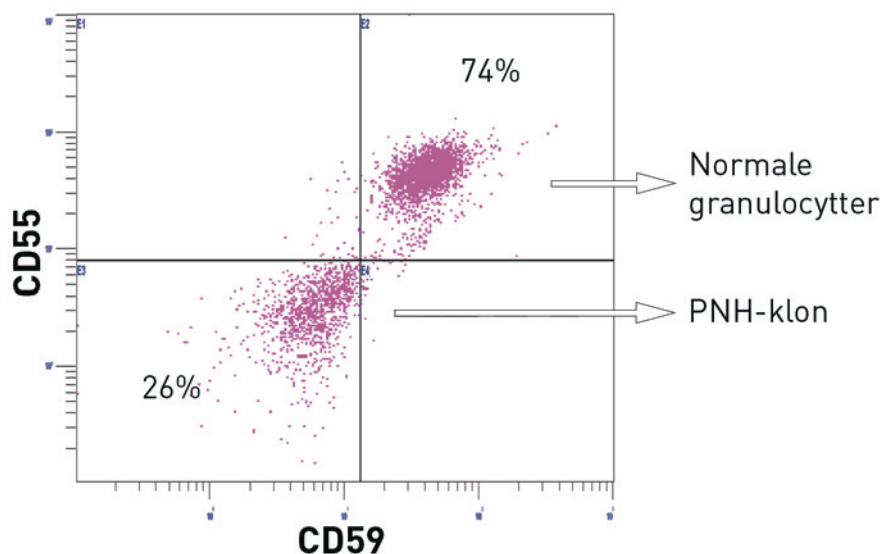
Engelsk oversettelse på www.tidsskriftet.no

HOVEDBUDSKAP

I perioden 2000–10 analyserte vi 28 blodprøver fra pasienter med mistenkt paroksysmal nattlig hemoglobinuri (PNH) med væskestrømscytometri

Sykdommen ble påvist i 22 av prøvene

Hos 18 av pasientene var sykdommen sekundær til annen beinmargssykdom



Figur 1 Eksempel på væskestrømscytometrisk analyse. Granulocytter som verken uttrykker CD59 eller CD55 utgjør PNH-klonen, og finnes i kvadranten nede til venstre (26 % av cellene). Granulocytter som er normale og uttrykker begge markørene finnes i høyre øvre kvadrant (74 % av cellene)

tig hemolyse, etter transfusjon og hvis den dominerende PNH-populasjonen besto av leukocytter. Væskestrømscytometrisk diagnostikk er sensitiv og kan identifisere de patologiske PNH-populasjonene bedre enn de ovenfornevnte testene (10, 11). Væskestrømscytometri påviser manglende ekspresjon av CD55 og CD59 på overflaten av erytrocytter, monocytter og granulocytter, og metoden kan oppdage PNH-kloner som bare utgjør 0,3 % av cellene (10). Ved væskestrømscytometri finner man en del tilfeller av sekundær paroksysmal nattlig hemoglobinuri ved aplastisk anemi og myelodysplastisk syndrom, ofte uten at pasientene har tegn til hemolyse (subklinisk paroksysmal nattlig hemoglobinuri) (3). I Norge ble metoden anbefalt fremfor de andre testene allerede i 1999 (10), og den har vært enerådende siden. I de senere år er diagnostikken blitt forbedret ved å kombinere anti-stoffer og et fluorokrommerket molekyl (FLAER) som binder seg til GPI-ankeret (12).

Behandlingen av paroksysmal nattlig hemoglobinuri har vært symptomatisk – ved hemolytiske kriser hydrering, smertestilende medikamenter og transfusjoner, for øvrig jernsubstitusjonsbehandling og anti-koagulasjonsbehandling. Ved sekundær paroksysmal nattlig hemoglobinuri gis immunsuppressiv behandling (9). Allogen stamcelletransplantasjon kan gi varig helbredelse, men er ikke førstelinjehandling på grunn av betydelig behandlingsrelatert morbiditet og mortalitet (13). Et humanisert monoklonalt antistoff (eculizumab) mot komplementprotein C5, som forhindrer danning av det terminale komplementkompleks, har vist god effekt (8). Eculizumab

reducerer hemolyse, transfusjonsbehov, trombose-rate og dødelighet, samtidig som behandlingen tolereres godt (14, 15). Norske retningslinjer for diagnostikk og behandling av paroksysmal nattlig hemoglobinuri er nylig publisert (16), og der anbefales eculizumab for utvalgte pasienter.

I dette arbeidet har vi gjennomgått journalopplysninger til samtlige pasienter som ble testet for paroksysmal nattlig hemoglobinuri med væskestrømscytometri ved Avdeling for immunologi og transfusjonsmedisin, Seksjon for immunhematologi, i en tiårsperiode. Vi beskriver subtyper, forløp og behandling.

Materiale og metode

Utvalg

Materialet består av pasienter som ble testet for paroksysmal nattlig hemoglobinuri med væskestrømscytometri i perioden februar 2000 til september 2010. I denne perioden hadde vi regionansvar for analysen i Helse Sør-Øst.

Fem pasienter kommer fra andre helse-regioner fordi Oslo universitetssykehus har flerregionsfunksjon for allogene stamcelletransplantasjoner. Tre av pasientene er beskrevet tidligere (9).

Diagnostisk metode

Væskestrømscytometri ble benyttet som diagnostisk metode i hele perioden og er beskrevet i detalj tidligere (10). Testen ble tolket som positiv dersom PNH-klonen(e) utgjorde 1 % eller mer av den undersøkte cellepopulasjonen og det manglet ekspresjon av CD55 og/eller CD59 i minst to cellepopulasjoner (fig 1). Vi tok forbehold om klonstørrelsen for erytrocytter dersom pasienten hadde fått

erytrocytttransfusjon i løpet av de siste tre månedene.

Variabler

Journal- og transfusjonsopplysninger ble innhentet i perioden februar 2012–februar 2013 ved henvendelse til henvisende lege og blodbankene ved de respektive sykehus. Vi gikk igjennom og registrerte opplysninger om henvisningsdiagnose, relevante blodprøvesvar ved diagnostidspunkt og i forløpet, tilleggssykdommer og sykdomsforløp. Videre registrerte vi behandling, behandlingsresultat, oppfølging og blodprøvesvar etter behandling. Transfusjonsdata fra blodbankene ble registrert som antall transfunderede erytrocyttkonsentrater. All dataregistrering fra journaler ble utført av samme person (LSHNM).

På grunnlag av væskestrømscytometrisk analyse og kliniske opplysninger fra journalen ble pasientene klassifisert (LSHNM) i gruppene klassisk paroksysmal nattlig hemoglobinuri (kronisk hemolyse og pancytopeni uten annen beinmargssykdom), sekundær paroksysmal nattlig hemoglobinuri assosiert med beinmargssykdom og subklinisk paroksysmal nattlig hemoglobinuri (uten hemolyse) assosiert med beinmargssykdom (2). For tre pasienter var journalopplysningene mangelfulle. To av disse hadde ikke paroksysmal nattlig hemoglobinuri. Den tredje pasienten var ferdigbehandlet i 2002 og er tatt med i materialet med observasjonstid frem til 2006.

Bearbeiding av materialet er gjort med Excel programvare (Microsoft Office 2007).

Etikk

Studien er godkjent av personvernombudet ved Oslo universitetssykehus (2011/20340).

Resultater

Indikasjoner

28 pasienter, 14 kvinner og 14 menn, ble testet for paroksysmal nattlig hemoglobinuri med væskestrømscytometri. Indikasjon/henvisningsdiagnose for testingen er vist i tabell 1.

Diagnostikk

Vi fikk tilsendt 41 blodprøver (1–5 prøver per pasient). 23 pasienter var fra Helse Sør-Øst og fem var fra andre regioner. Væskestrømscytometri påviste paroksysmal nattlig hemoglobinuri hos 22 av 28 pasienter, ti menn og 12 kvinner. Fire pasienter hadde et klinisk bilde klassifisert som klassisk paroksysmal nattlig hemoglobinuri, 12 hadde sekundær paroksysmal nattlig hemoglobinuri og seks subklinisk paroksysmal nattlig hemoglobinuri. Median alder ved diagnosetidspunktet var 50,5 år (14–79 år), median observasjonstid etter diagnosetidspunktet er 52,5 måneder (1–365 md.).

Hos fire pasienter ble diagnosen avkrefret, mens to ble ekskludert fra materialet på grunn av usikkerhet om diagnosen. Av de 22 pasientene med paroksysmal nattlig hemoglobinuri var fire tidligere testet med Hams test. Hos tre av dem var denne testen negativ.

Komplikasjoner

Tromboemboliske episoder var dokumentert hos fem pasienter, hvorav to med klassisk paroksysmal nattlig hemoglobinuri og tre med sekundær paroksysmal nattlig hemoglobinuri. Det var beskrevet venetrombose i underkøletrimiteter og i splanchnicusgebetet/«mageregionen», portvenetrombose/Budd-Chiaris syndrom, lungeembolisme og miltvenetrombose. Hemolytiske kriser (abdominalsmarter og tegn på kraftig intravasal hemolyse) var beskrevet hos én pasient, to andre hadde henholdsvis nyresvikt og pulmonal hypertensjon.

Transfusjonsbehov

Det var stor spredning i antallet transfusjoner pasientene fikk etter at diagnosen var stilt (median 74, spredning 1–445), men observasjonstiden varierte betydelig (1–365 md.). Av 21 pasienter som fikk transfusjon fikk åtte > 100 erytrocyttkonsentrater. Én pasient (som hadde klassisk paroksysmal nattlig hemoglobinuri) trengte ikke transfusjon.

Behandling

Pasientene med klassisk paroksysmal nattlig hemoglobinuri fikk antitrombotisk behandling (warfarin, lavmolekylært heparin, acetylsalisylsyre). Én fikk også jerntilskudd og granulocyttkolonistimulerende faktor, en annen fikk erythropoietin. Jernkelerende behandling (deferasiroks) ble bare gitt til én av

Tabell 1 Indikasjon for rekvirering av væskestrømscytometrisk PNH-analyse hos 28 pasienter testet for paroksysmal nattlig hemoglobinuri med væskestrømscytometri ved Avdeling for immunologi og transfusjonsmedisin, Oslo universitetssykehus, Ullevål, i tidsrommet 2000–10. Tabellen viser henvisnings-/hoveddiagnosene. DAT = direkte antiglobulintest

Indikasjon	Antall pasienter	Bekreftet paroksysmal nattlig hemoglobinuri Antall
Aplastisk anemi/myelodysplastisk syndrom uten hemolyse	10	7
Aplastisk anemi/myelodysplastisk syndrom med hemolyse	8	7
Trombose	4	3
DAT-negativ hemolytisk anemi	3	2
Kronisk myeloproliferativ sykdom	2	2
Paroksysmal nattlig hemoglobinuri diagnostisert med Hams test	1	1
Sum	28	22

pasientene med klassisk sykdom. Én av pasientene viste klinisk bedring etter en prednisolonkur.

Totalt ti pasienter (seks med sekundær og fire med subklinisk paroksysmal nattlig hemoglobinuri) fikk antitymocyttglobulinbehandling (ATG-behandling) for hypoplastisk beinmargssykdom. Fem gikk i komplett remisjon, tre døde i forløpet, én hadde fortsatt transfusjonsbehov etter behandlingen og én fikk økende hemolytisk anemi etter et par år. Fem pasienter med sekundær eller subklinisk paroksysmal nattlig hemoglobinuri ble behandlet med stamcelletransplantasjon. En av disse hadde fått ATG-behandling tidligere. To av de fem stamcelletransplanterte ble friske av sin grunnsykdom og paroksysmal nattlig hemoglobinuri, tre døde.

Seks pasienter fikk behandling med eculizumab, hos to var ATG-behandling prøvd tidligere. Median behandlingstid med eculizumab ved avsluttet datainnsamling var 11 måneder (spredning < 1 md.–3,5 år). Hos tre av pasientene ble behandlingen avsluttet på grunn av transformasjon til myelodysplastisk syndrom/akutt myeloid leukemi (AML) og blødningskomplikasjoner. Per dags dato behandles tre av pasientene med eculizumab. To har sekundær paroksysmal nattlig hemoglobinuri – den ene har ikke lenger transfusjonstrengende anemi, den andre har redusert transfusjonsbehov. Den tredje (med klassisk sykdom) var under oppstart av behandling da dataene ble samlet inn, men er nå symptomfri (G.E. Tjønnfjord, personlig meddelelse).

Totalt var 11 av pasientene (hvorav to med klassisk paroksysmal nattlig hemoglobinuri) døde da materialet ble gjort opp. Sju døde i forløpet av behandling (ATG-behandling eller stamcelletransplantasjon), tre døde

av generell svekkelse/immunsvikt og en døde av gastrointestinal blødning.

Graviditeter

Fire pasienter, en med klassisk og tre med sekundær paroksysmal nattlig hemoglobinuri, har hatt til sammen 11 graviditeter, hvorav åtte før og tre etter at diagnosen var stilt. De tre sistnevnte graviditetene resulterte i ett levende barn. Hos to pasienter oppsto mistanken om paroksysmal nattlig hemoglobinuri under utredning av anemi i graviditet.

Diskusjon

I perioden 2000–10 ble 28 pasienter testet for paroksysmal nattlig hemoglobinuri med væskestrømscytometri ved vår avdeling. Undersøkelsen viste at 22 pasienter hadde sykdommen. Venøs trombose var beskrevet hos fem av 16 med symptomgivende sykdom (31%). Dette er sammenliknbart med andre materialer, der tromboser er beskrevet hos 33–50% av pasientene (5, 7). Det samme gjaldt tre av de ni i vår tidligere studie (9). To av pasientene med sykdommen var diagnostisert med kronisk myeloproliferativ sykdom (myelofibrose). Paroksysmal nattlig hemoglobinuri assosiert med kronisk myeloproliferativ sykdom er sjeldent, men det er beskrevet tidligere (17).

Paroksysmal nattlig hemoglobinuri er en sjelden sykdom. Til tross for sentralisert diagnostikk og behandling på regionnivå er materialet lite, og bastante konklusjoner kan ikke trekkes. Hovedmålet er å minne om sykdommen slik at flest mulig pasienter kan fanges opp.

Mens Avdeling for blodsykdommer, Oslo universitetssykehus, i løpet av 20 år frem til 2001 fikk ni pasienter henvist (9), har vi på ti år (2000–10) fått prøver fra 28 pasienter og

påvist PNH-kloner hos 22 av dem. Terskelen for å rekvirere PNH-analyse er sannsynligvis blitt lavere, og væskestrømscytometri er langt mer sensitiv enn Hams test (11). Det er overraskende at positiv test ble funnet hos så mange som 79% av pasientene. Dette kan være uttrykk for at for få undersøkelser rekvireres fordi man sjelden mistenker paroksysmal nattlig hemoglobinuri.

Etter 2010 er væskestrømscytometri basert diagnostikk av paroksysmal nattlig hemoglobinuri blitt ytterligere forbedret med enda flere antistoffer i kombinasjon med FLAER, som er et fluorokromkonjugert (Alexa 488) ikke-lyserende mutert proaerolysin, som binder seg spesifikt til GPI i cellemembranen (12).

Kun seks av pasientene ble behandlet med monoklonalt antistoff mot komplementfaktor C5, eculizumab. Hos tre pasienter har dette midlet trolig bidratt til bedring, hos de tre andre var videre behandling ikke mulig fordi indikasjonen for eculizumab falt bort. Det er en svakhet ved studien at vi ikke har langtidsoppfølging hos flere som har fått eculizumabbehandling.

Ny og bedre diagnostikk og behandling av paroksysmal nattlig hemoglobinuri har bedret prognosen for denne pasientgruppen (15). Norske retningslinjer for diagnostikk og behandling av sykdommen er nylig oppdatert (16), og her får behandling med eculizumab betydelig plass. Internasjonale studier viser at midlet reduserer transfusjonsbehovet og bedrer leveutsiktene hos de hardest rammede, og behandlingen tolereres godt (14, 15).

C5-mangel er assosiert med økt risiko for meningitt (*Neisseria meningitidis*) (18). Pasienter som skal få eculizumab, må derfor før behandlingen vaksineres mot meningokokksykdom. De får fenoksymetylpenicillin for egenbehandling og/eller en erklæring om at de skal behandles uten forsinkelse ved mistanke om meningokokksykdom (19). I Norge er indikasjonen for eculizumab symptomgivende paroksysmal nattlig hemoglobinuri (klassisk og sekundær) i form av anemibetinget tretthet med sosiale konsekvenser, hyppige episoder med abdominale smerter, tromboembolisme og organaffeksjon (16).

Svangerskap hos pasientene innebærer høy komplikasjonsrisiko for både mor og foster. Eculizumabbehandling av gravide har vist lovende resultater (20). Oppfølging av disse pasientene krever tett samarbeid mellom hematolog og fostermedisiner med spesialerfaring.

Tidligere oppfordret vi til spesiell oppmerksomhet med tanke på paroksysmal nattlig hemoglobinuri ved direkte antiglobulintest (DAT)-negative hemolytiske anemier, aplastisk anemi og Budd-Chiaris syndrom uten avklart etiologi (9). I vårt mate-

riale var aplastisk anemi/ myelodysplastisk syndrom med eller uten hemolyse indikasjon for væskestrømscytometrisk analyse hos 18 av de 28 pasientene. Dette viser at oppfordringen trolig har bidratt til økt oppmerksomhet om sykdommen. Vi opprettholder oppfordringen til allmennpraktikere, indremedisinere og hematologer. Selv om tilstanden er meget sjelden og det er begrenset kunnskap og erfaring blant helsepersonell, er det viktig med oppmerksomhet omkring sykdommen fordi riktig behandling bedrer leveutsiktene (15). For øvrig er forekomst av PNH-klon en prognostisk gunstig faktor for immunsuppressiv behandling av aplastisk anemi (21).

Mer sensitiv diagnostikk som også påviser sekundær/subklinisk paroksysmal nattlig hemoglobinuri assosiert med beinmargssykdom endrer tidligere tiders bilde av sykdommen som en relativt benign tilstand (9). Det materialet vi har presentert her, illustrerer at dette er en alvorlig sykdom, slik større materialer har vist (5), men også en tilstand med stor spredning i symptomer og alvorlighetsgrad.

Vi takker Knut Liseth ved Haukeland universitetssykehus, Birgitte D. Eiken ved Sykehuset Østfold Fredrikstad og Marit Rinde ved Akershus universitetssykehus for hjelp med å finne pasientopplysninger. Takk til aktuelle blodbanker for transfusjonsdata og til Annette Vetlesen for transfusjonsdata fra Blodbanken i Oslo.

Lise Sofie Haug Nissen-Meyer (f. 1970)

er dr.med. og lege i spesialisering i immunologi og transfusjonsmedisin.

Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir følgende interessekonflikt: Avdelingen fikk donert penger fra Alexion (produsenten av eculizumab) til tre prosjekter relatert til paroksysmal nattlig hemoglobinuri i 2009, inkludert det aktuelle arbeidet.

Geir E. Tjønnfjord (f. 1953)

er avdelingsleder og spesialist i indremedisin og i blodsykdommer. Han er professor i hematologi ved Institutt for klinisk medisin, Universitetet i Oslo.

Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir følgende interessekonflikt: Han har mottatt personlig honorar fra Alexion Pharma Nordics, som produserer eculizumab.

Elzbieta Golebiowska (f. 1954)

er bioingeniør II ved Seksjon for immunhematologi.

Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir følgende interessekonflikt: Avdelingen fikk donert penger fra Alexion (produsenten av eculizumab) til tre prosjekter relatert til paroksysmal nattlig hemoglobinuri i 2009, inkludert det aktuelle arbeidet.

Jens Kjeldsen-Kragh (f. 1956)

er spesialist i immunologi og transfusjonsmedisin. Han var tidligere overlege ved Avdeling for immunologi og transfusjonsmedisin, Oslo universitetssykehus og professor ved Universitetet i Oslo. Han er nå overlege i Lund og forskningssjef ved Prophylx Pharma i Tromsø. Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir følgende interessekonflikt: Avdelingen fikk donert penger fra Alexion (produsenten av eculizumab) til tre prosjekter relatert til paroksysmal nattlig hemoglobinuri i 2009, inkludert det aktuelle arbeidet.

Çiğdem Akalın Akkök (f. 1960)

er ph.d., spesialist i immunologi og transfusjonsmedisin og seksjonsoverlege. Hun er leder ved Nasjonalt kompetansesenter for blodtypeserologi, FoU, ved Oslo universitetssykehus.

Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir følgende interessekonflikt: Avdelingen fikk donert penger fra Alexion (produsenten av eculizumab) til tre prosjekter relatert til paroksysmal nattlig hemoglobinuri i 2009, inkludert det aktuelle arbeidet.

Litteratur

- Borowitz MJ, Craig FE, Diguseppe JA et al. Guidelines for the diagnosis and monitoring of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and related disorders by flow cytometry. *Cytometry B Clin Cytom* 2010; 78: 211–30.
- Parker C, Omine M, Richards S et al. Diagnosis and management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* 2005; 106: 3699–709.
- Rachidi S, Musallam KM, Taher AT. A closer look at paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Eur J Intern Med* 2010; 21: 260–7.
- Hill A, Richards SJ, Hillmen P. Recent developments in the understanding and management of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Br J Haematol* 2007; 137: 181–92.
- Hillmen P, Lewis SM, Bessler M et al. Natural history of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med* 1995; 333: 1253–8.
- Nishimura J, Kanakura Y, Ware RE et al. Clinical course and flow cytometric analysis of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in the United States and Japan. *Medicine (Baltimore)* 2004; 83: 193–207.
- Socié G, Mary JY, de Gramont A et al. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: long-term follow-up and prognostic factors. *Lancet* 1996; 348: 573–7.
- Rother RP, Rollins SA, Mojcić CF et al. Discovery and development of the complement inhibitor eculizumab for the treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Nat Biotechnol* 2007; 25: 1256–64.
- Dalgaard J, Brinch L, Tjønnfjord GE. Paroksysisk nattlig hemoglobinuri – en sjelden sykdom med mange ansikter. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2002; 122: 374–8.
- Vetlesen A, Kjeldsen-Kragh J, Tjønnfjord GE. Paroksysisk nattlig hemoglobinuri – diagnostikk ved hjelp av væskestrømscytometri. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1999; 119: 3909–13.
- Dunn DE, Tanawattanacharoen P, Boccuni P et al. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria cells in patients with bone marrow failure syndromes. *Ann Intern Med* 1999; 131: 401–8.
- Sutherland DR, Kuek N, Davidson J et al. Diagnosis PNH with FLAER and multiparameter flow cytometry. *Cytometry B Clin Cytom* 2007; 72: 167–77.

>>>

13. Santarone S, Bacigalupo A, Risitano AM et al. Hematopoietic stem cell transplantation for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: long-term results of a retrospective study on behalf of the Gruppo Italiano Trapianto Midollo Osseo (GITMO). *Haematologica* 2010; 95: 983–8.
14. Hillmen P, Hall C, Marsh JC et al. Effect of eculizumab on hemolysis and transfusion requirements in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med* 2004; 350: 552–9.
15. Kelly RJ, Hill A, Arnold LM et al. Long-term treatment with eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: sustained efficacy and improved survival. *Blood* 2011; 117: 6786–92.
16. Tjønnfjord EB, Tjønnfjord GE. Norske retningslinjer for diagnostikk og behandling av pasienter med paroksyttisk nattlig hemoglobinuri (PNH). 2013. <http://legeforeningen.no/Fagmed/Norsk-selskap-for-hematologi/Handlingsprogrammer/> (15.3.2014).
17. Meletis J, Terpos E, Samarkos M et al. Detection of CD55 and/or CD59 deficient red cell populations in patients with aplastic anaemia, myelodysplastic syndromes and myeloproliferative disorders. *Haematologia (Budap)* 2001; 31: 7–16.
18. Schejbel L, Fadnes D, Permin H et al. Primary complement C5 deficiencies – molecular characterization and clinical review of two families. *Immunobiology* 2013; 218: 1304–10.
19. McKeage K. Eculizumab: a review of its use in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Drugs* 2011; 71: 2327–45.
20. 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: 446–50.
21. Sugimori C, Chuhjo T, Feng X et al. Minor population of CD55-CD59- blood cells predicts response to immunosuppressive therapy and prognosis in patients with aplastic anemia. *Blood* 2006; 107: 1308–14.

Mottatt 4.4. 2014, første revisjon innsendt 22.6. 2014, godkjent 24.4. 2015. Redaktør: Siri Lunde Strømme.