

Ecilizumab ved paroksysisk nokturn hæmoglobinuri

Henrik Birgens

STATUSARTIKEL

Dansk Hæmatologisk Selskab

Paroksysisk nokturn hæmoglobinuri (PNH) er en sjælden sygdom. En nylig opgørelse har vist, at 23 patienter i Danmark har denne livsforkortende sygdom. PNH skyldes en erhvervet somatisk hæmopoietisk stamcellemutation i *fosfatidylinositolglykan klasse A*-genet på X-kromosomet, hvilket fører til mangel på glykosylfosfatidylinositol-ankret på myeloide cellers overflade. Ankret binder mere end 20 proteiner til celleoverfladen; blandt disse er først og fremmest to antikomplementære faktorer, CD55 og CD59, som til stadighed beskytter myeloide celler, først og fremmest erythrocyterne, mod destruktion pga. et angreb fra aktiveret komplement fra det alternative komplementsystem. CD55 destabiliserer C3-konvertasen, og CD59 hæmmer dannelsen af det terminale membran-attack-kompleks (MAC), som ukontrolleret fører til intravaskulær hæmolyse.

PNH er nært koblet til aplastisk anæmi. Det antages i dag, at en insuffICIENT knoglemarv er en forudsætning for, at en dominant PNH-klon udvikles, og sygdommen dermed opstår. Udviklingen fra aplastisk anæmi til PNH og omvendt er velbeskrevet.

Patienter med PNH er præget af hæmolyse, som ofte forværres i anfald med svær hæmoglobinuri (undertiden natlig) og en betydelig trombosetendens. Ca. 30% af patienterne får tromboser, overvejende venøse tromboser i usædvanlige kargebeter. Således forekommer cerebrale venøse tromboser og Budd-

Chiaris syndrom særlig hyppigt. Trombose er den hyppigste dødsårsag. En række af symptomerne ved PNH er koblet til forekomsten af frit hæmoglobin i blodet, idet hæmoglobin er en kraftig scavenger af blodets nitrogenoxid (NO). Nedsat NO i blodet fører til dysfunktioner i glatte muskelceller i blodkarrene og øget trombocyttaggregation. De kliniske konsekvenser er pulmonal hypertension, øsofagus spasmer, erektil dysfunktion, vaskulært betingede abdominalsmerter og øget trombosetendens. Det er derfor ikke uventet, at hæmnet dannelse af komplementsystemets MAC vil føre til en reduktion i morbiditet og forhåbentlig en reduktion i mortalitet ved PNH. I 2007 blev det humaniserede monoklonale antistof ecilizumab godkendt til brug ved PNH af både Det Europæiske Lægemiddelagentur og Food and Drug Administration.

Ecilizumab er rettet mod komplementfaktor 5 og hindrer spaltningen til faktorerne C5a og C5b. Sidstnævnte er afgørende for dannelsen af MAC (C5b-9). Forud for godkendelsen forelå der flere kontrollerede undersøgelser af stoffet; alle viste markant reduktion i intravaskulær hæmolyse (**Figur 1**), transfusionsforbrug, livsqualität og trombosetendens [1-3]. Ecilizumab administreres hver 14. dag som intravenøs infusion og tåles generelt godt. Største bekymring er risikoen for alvorlige *Neisseria*-infektioner, idet netop denne bakteriefamilie elimineres af MAC. Forudsætningen for brugen af ecilizumab er derfor vaccination med tetravalent meningokokvaccine. Få tilfælde af meningokoksepsis med type B-meningokokker (som ikke er inkluderet i vaccinen) er beskrevet.

Behandlingen er, som det ofte ses ved nye biologiske behandlinger, en økonomisk udfordring for sundhedsvæsenet, idet et års behandling med ecilizumab (Soliris) koster ca. 2,4 millioner kroner. Det bliver en anseelig udgift, da der er tale om en livslang behandling.

KORRESPONDANCE: Henrik Birgens, Hæmatologisk Afdeling, Herlev Hospital, 2730 Herlev. E-mail: hebi@heh.regionh.dk

INTERESSEKONFLIKTER: ingen

LITTERATUR

- Hillmen P, Young NS, Schubert J et al. The complement inhibitor ecilizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med* 2006;355:1233-43.
- Brodsky RA, Young NS, Antonioli E et al. Multicenter phase 3 study of the complement inhibitor ecilizumab for the treatment of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* 2008;111:1840-7.
- Hillmen P, Muus P, Duhrsen U et al. Effect of the complement inhibitor ecilizumab on thromboembolism in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* 2007;110:4123-8.

FIGUR 1

Laktatdehydrogenase (LDH)-værdierne under behandling med ecilizumab. LDH-koncentrationen afspejler her hæmolysegraden. Resultaterne stammer fra studierne i [1, 2] og et pilotstudium. Pilen angiver det tidspunkt, hvor placebogruppen i TRIUMPH-studiet overgik til ecilizumab. Billedet bringes med tilladelse fra [3].

