

Terapeutisk komplementhemming – fra eksperimentell til klinisk medisin

Komplementsystemet er sentralt i infeksjonsforsvaret, men det deltar også i den generelle vevshomøostasen. Ved flere sykdommer skjer det en uhensiktsmessig aktivering av systemet, derfor er hemming av komplementsystemet blitt et interessant behandlingsalternativ ved flere ulike tilstander.

Komplementsystemet tilhører vårt medfødte immunapparat. Det beskytter oss mot infeksjoner ved å gjenkjenne mikrobestrukturer. De senere års forskning har imidlertid vist at komplementsystemet spiller en sentral rolle også i den generelle vevshomøostasen, i nært samarbeid med en rekke biologiske systemer, og at det er involvert i patofysiologien ved en lang rekke sykdomsprosesser.

Hemming av komplementaktivering er derfor blitt en interessant behandlingstilnærming ved flere sykdommer. I denne artikkelen gis en kortfattet oversikt over komplementsystemet, hvordan komplementhemmere brukes i dag og hvordan de kan tenkes brukt i fremtiden.

Komplementsystemet

Komplementsystemet (1–3) er et av kroppens kaskadesystemer og består av flere titalls proteiner (fig 1). Den ene delen av systemet består av en rekke plasmaproteiner som aktiveres i en bestemt rekkefølge og danner aktiveringsprodukter med ulike funksjoner. Den andre delen er membranproteiner som fungerer som reseptorer for aktiveringsproduktene. En lang rekke av proteinene er reguleringsproteiner som sørger for å holde systemet under kontroll, hvorav faktor H (FH) er av vesentlig betydning.

Det er tre hovedveier for aktivering.

Klassisk aktivering. Her binder C1q antistoffer eller andre molekyler, for eksempel C-reaktivt protein, som er bundet på en overflate. Dette fører til aktivering av C1r og C1s, som igjen aktiverer C4 og C2 med påfølgende aktivering av C3, som da spaltes i C3a og C3b. C3a har både pro- og anti-inflammatoriske effekter, mens C3b er et viktig opsonin ved å binde kovalent til en overflate.

Lektinaktivering. Dette skjer når for eksempel mannosebindende lektin (MBL) eller fikoliner reagerer med mikrober eller skadet vev, men også når naturlig forekommende IgM-antistoffer reagerer med kroppsegne strukturer. Dette aktiverer mannoseassosierte serinproteaser (MASP1 og MASP2), som er analoger til C1r og C1s i klassisk vei og som

igjen aktiverer C4. Videre er aktiveringen lik den som skjer i klassisk vei. C1-inhibitor (C1-INH) og C4b-bindende protein (C4BP) er viktige regulatorer av både klassisk aktivering og lektinaktivering.

Alternativ aktivering. Dette skjer under fysiologiske forhold ved spontan hydrolyse av C3-molekylet, som imidlertid holdes under kontroll av faktor I (FI) og faktor H (FH). Under ufysiologiske forhold, for eksempel ved blodets kontakt med en fremmed overflate, forrykkes denne likevekten og alternativ vei forsterker aktiveringen ved hjelp av faktor B (FB), faktor D (FD) og properdin (FP). C5 spaltes til C5a og C5b. C5a er et meget potent peptid, med en rekke effekter i den inflammatoriske prosessen. C5b reagerer med C6, C7, C8 og C9 og danner det terminale C5b-9 komplementkompleks (TCC), som finnes i en membranbundet form som kan gi lyse, spesielt av *Neisseria*-bakterier og røde blodceller, og i en løselig form (sC5b-9) som kan måles i plasma og er en markør for komplementaktivering. sC5b-9 binder regulatorene vitronectin (VN) og clusterin (CL) som gjør at dette komplekset forblir i flytende form.

På overflaten av kroppens celler finnes det en rekke komplementreseptorer. Disse er av tre ulike kategorier. Noen gir cellene signaler som aktiverer dem, for eksempel C5a-reseptorer, som stimuleres til inflammatorisk respons av det biologisk aktive C5a-peptidet. Andre er fagocytosereseptorer (f.eks. CR3; CD11b/CD18), mens den tredje gruppen har en viktig funksjon i å beskytte cellene mot angrep fra eget komplement.

Den overordnede funksjonen til komplement er nettopp å utløse en inflammatorisk reaksjon som ledd i bekjempelsen av mikrober (infeksiøst betinget inflammasjon) og i vevsregenerering etter skade uten at mikrober er til stede (steril inflammasjon). Aktiveringen er underlagt meget streng kontroll ved hjelp av regulatorer både i væskefasen og på celleoverflaten for å unngå at systemet skal aktiveres uhensiktsmessig og gi vevsskade og sykdom. Reseptorene CR1, MCP/CD46 og DAF/CD55 er viktige hemmere på

Knut Tore Lappegård

knut.tore.lappegard@gmail.com
Medisinsk divisjon
Nordlandssykehuset Bodø
og
Institutt for klinisk medisin
Universitetet i Tromsø

Anna Bjerre

Barnemedisinsk avdeling
Kvinne- og barneklivnikken
Oslo universitetssykehus

Geir Erland Tjønnfjord

Avdeling for blodsykdommer
Oslo universitetssykehus
og
Institutt for klinisk medisin
Universitetet i Oslo

Tom Eirik Mollnes

Forskningslaboratoriet
Nordlandssykehuset Bodø
og
Senter for molekulær inflammasjonsforskning
(SFF-CEMIR)
Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet

 Engelsk oversettelse på www.tidsskriftet.no

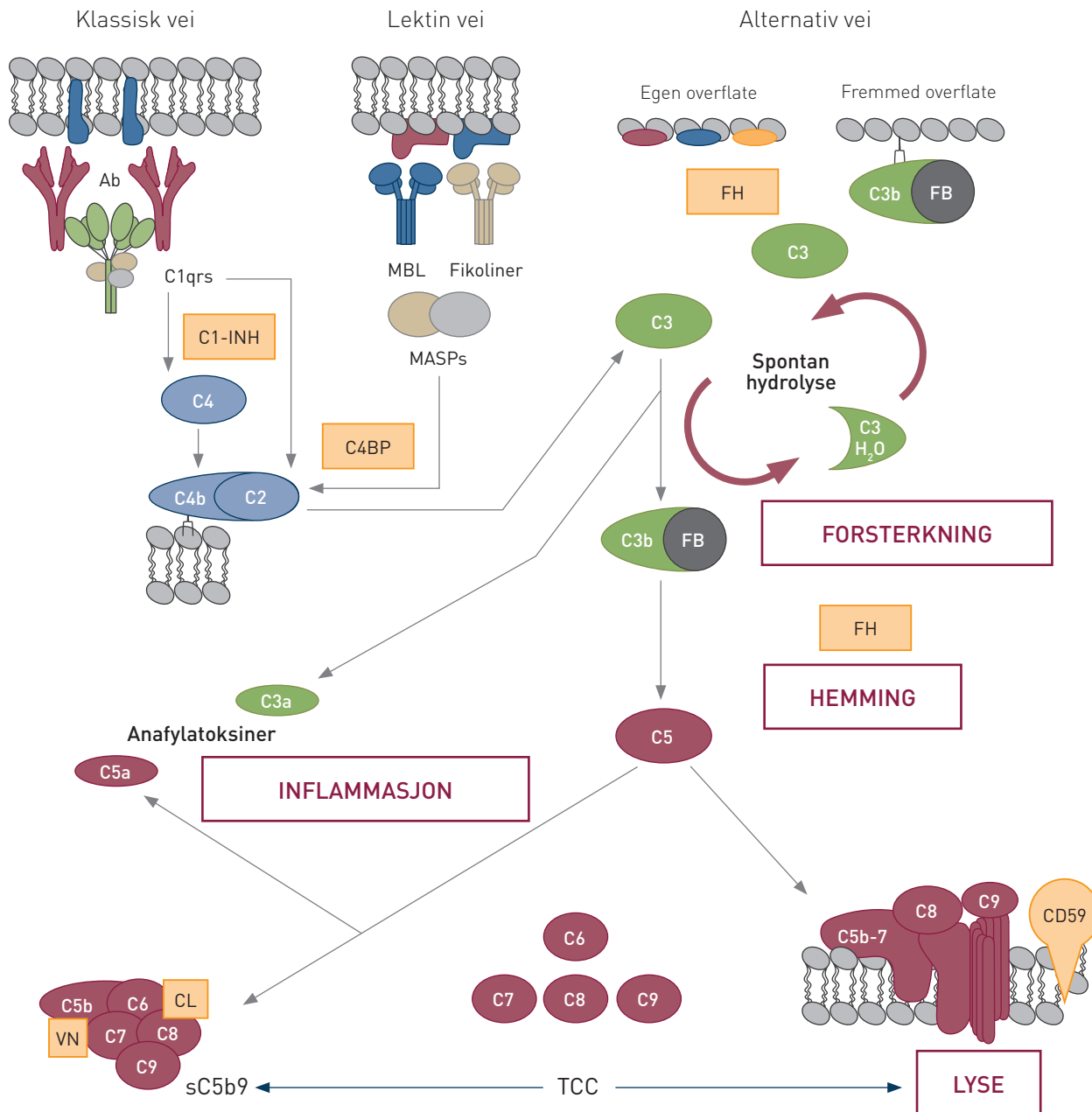
HOVEDBUDSKAP

Komplementsystemet er involvert i en rekke sykdomsprosesser

Hemming av komplementsystemet står sentralt i behandlingen av paroksysisk nattlig hemoglobinuri og atypisk hemolytisk uremisk syndrom

Komplementhemming kan være aktuelt også ved flere andre tilstander

KOMPLEMENTSYSTEMET



Figur 1 En forenklet fremstilling av komplementsystemets tre aktiveringsveier og hvordan disse konvergerer i C3 og deretter i C5, som så spaltes i C5a og C5b. C5a er et potent anafylatoksin, mens C5b inngår i det terminale komplementkomplekset. Omarbeidet etter originalfigur av Tom Eirik Mollnes

C3-nivå, mens CD59 hemmer inkorporering av C5b-9 i membranen. Pasienter med paroksysisk nattlig hemoglobinuri (PNH) mangler DAF- og CD59-reseptor på celleoverflaten, og de røde blodcellene lyses da av komplement (fig 2).

Komplementaktivering og sykdom

Komplementsystemet samarbeider tett med kroppens øvrige kaskadesystemer: koagulasjon, fibrinolyse og kallikrein-kinin-systemene. For eksempel deltar C1-inhibitor i regu-

leringen av alle disse systemene. Genetisk mangel på C1-inhibitor gir angioødem, og C1-inhibitor har vært brukt som behandling under anfall ved hereditært angioødem i flere tiår. Patogenesen ved sykdommen er imidlertid ikke komplementmediert, men skyldes bradykininfrigjøring (4). C1-inhibitor er altså ikke en spesifikk komplementhemmer og vil derfor ikke bli nærmere omtalt her.

Som for alle kaskadesystemene har komplement sin primære funksjon lokalt, mens systemisk aktivering er uhenksmessig og kan i

verste fall være fatalt. Både lokalt og systemisk komplementaktivering er vist ved en lang rekke andre sykdomstilstander, men hvorvidt komplementaktivering har patogenetisk betydning eller kun er en markør på den pågående inflammasjonsprosessen, er ofte uklart.

Prinsipper for komplementhemming

Tre sentrale spørsmål er utgangspunkt for hvilken strategi man skal velge for blokkering av komplementsystemet (1, 5).

Hvor i kaskaden vil man angripe? Man

kan spesifikt blokkere starten i en av de tre aktiveringsveiene hvis patogenesen er kartlagt og kun en av veiene er involvert, for eksempel C1 i klassisk vei, MBL i lektin vei eller faktor D i alternativ vei.

Hvis flere av veiene er involvert, kan man blokkere et av de sentrale felles molekylene – C3 dersom man ønsker en kraftig blokkering tidlig i kaskaden (6) eller C5 om man kun ønsker å hindre C5a- og C5b-9-danning (7). Alternativt kan man blokkere et spesifikt aktiveringsprodukt eller en reseptor, for eksempel C5a eller C5a-reseptor 1 (C5aR1).

Hva slags type hemmer vil man bruke?

Mest aktuelt er småmolekylære peptider, som er enkelt og billig å fremstille. Disse har ofte kort halveringstid, men kan kobles til større molekyler, for eksempel et immunoglobulinfragment, eller utrustes med et sete som binder albumin etter at det er injisert og slik øke halveringstiden betydelig.

Alternativt kan man lage større rekombinante proteiner som hemmer komplement eller benytte seg av monoklonale antistoffer som blokkerer komplementkomponenter eller reseptorer (8).

Vil man hemme systemisk eller lokalt?

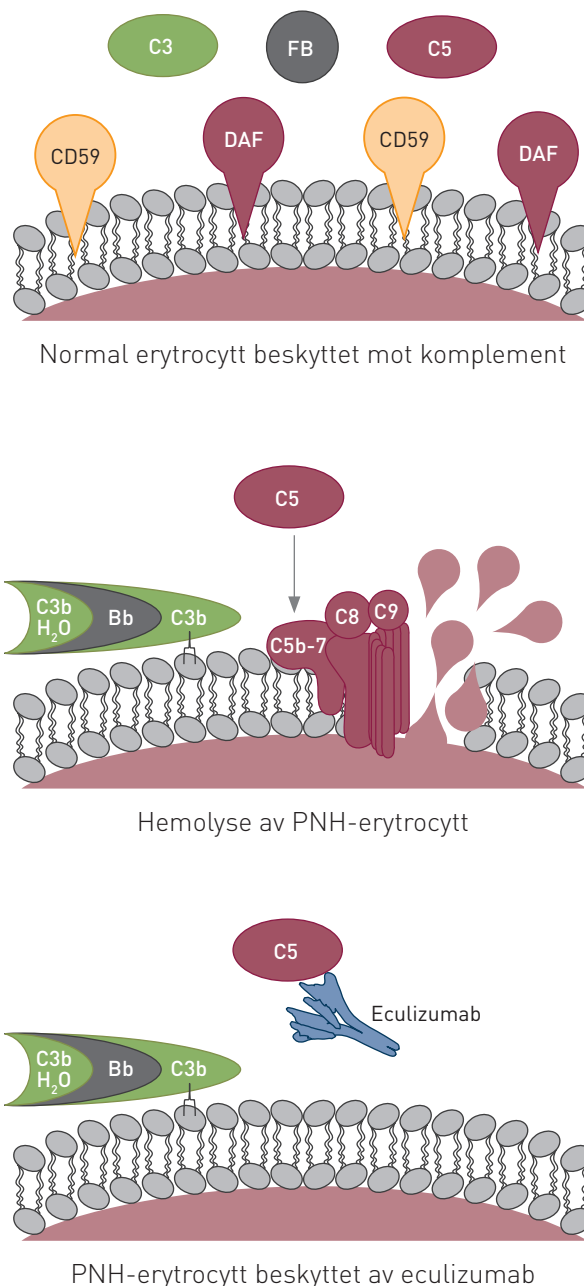
Systemisk hemming vil påvirke hele kroppens komplementsystem, mens lokal hemming er organrettet. Å hemme systemisk på tidlig nivå, for eksempel blokkere C3, vil trolig bety betydelig økt infeksjonsfare, siden opsonisering er den viktigste mekanismen komplement har i infeksjonsforsvaret. Systemisk C5-hemming gir betydelig mindre risiko for infeksjon.

Lokalbehandling kan gjøres med for eksempel øyedråper eller injeksjon i øyet ved aldersrelatert maculadegenerasjon (AMD) (9). Alternativt kan man koble hemmeren til et målsøkende molekyl som binder vevsspesifikt, for eksempel i ledd, og dermed oppsøker og slår seg ned der man ønsker hemmingen.

Komplementhemmer i bruk i dag

Det monoklonale antistoffet eculizumab er det eneste spesifikke komplementhemmende legemidlet som er godkjent av de europeiske legemiddelmyndigheter (EMA). Det har foreløpig bare to indikasjoner: paroksysisk nattlig hemoglobinuri og atypisk hemolytisk uremisk syndrom (aHUS).

Ved paroksysisk nattlig hemoglobinuri mangler DAF og CD59 på celleoverflaten, de røde blodcellene blir derfor sårbare overfor komplementmediert lyse (10). Eculizumab hindrer komplementmediert lyse av de røde blodcellene ved denne tilstanden (fig 2), ved atypisk hemolytisk uremisk syndrom hemmer det inflammasjonsreaksjonen, i begge tilfeller ved å blokkere den terminale kaskadereaksjonen på C5-nivå. En rekke andre komplementhemmere er under preklinisk og fase 1-utprøving (tab 1).



Figur 2 En skjematisk fremstilling av hvordan eculizumab beskytter erythrocytten mot lyse ved paroksysisk nattlig hemoglobinuri. Omarbeidet etter originalfigur av Tom Eirik Mollnes

I Norge ble eculizumab første gang brukt til behandling av en pasient med paroksysisk nattlig hemoglobinuri i 2008, og per 15.8. 2015 er det 20 pasienter (16 med paroksysisk nattlig hemoglobinuri og fire med atypisk hemolytisk uremisk syndrom) som er under pågående behandling (G.E. Tjønnfjord, personlig meddelelse). For paroksysisk nattlig hemoglobinuri er det utarbeidet egne nasjonale retningslinjer for diagnostikk og behandling (11). Behandlingen er forbeholdt pasienter med den alvorligste kliniske fenotypen.

Det er ikke utarbeidet egne nasjonale ret-

ningslinjer for behandling av atypisk hemolytisk uremisk syndrom, men det foreligger en internasjonal konsensusrapport (12). Det er i hovedsak to scenarier hvor behandling med eculizumab er aktuelt på grunn av genetisk defekt i komplementsystemet: for å hindre eller forsinke utvikling til dialysekrevene nyresvikt og for å forebygge residiv etter nyretransplantasjon (13). Eculizumab kan også benyttes ved atypisk hemolytisk uremisk syndrom forårsaket av autoantistoffer mot komplementfaktor H, men i de fleste tilfeller vil terapien ved denne tilstanden først og fremst være rettet mot vedlikeholds-

Tabell 1 Noen utvalgte eksempler på komplementhemmere i bruk og under utprøving

Navn	Type	Angrepspunkt	Indikasjon/mulig bruk
Eculizumab	Monoklonalt antistoff	C5	Paroksyttisk nattlig hemoglobinuri, atypisk hemolytisk uremisk syndrom
Compstatin	Peptid	C3	Paroksyttisk nattlig hemoglobinuri, atypisk hemolytisk uremisk syndrom, dense deposit disease, aldersrelatert maculadegenerasjon
NM9401	Monoklonalt antistoff	Properdin	Atypisk hemolytisk uremisk syndrom, dense deposit disease
TNX-234	Monoklonalt antistoff	Faktor D	Aldersrelatert maculadegenerasjon
TA106	Monoklonalt antistoff	Faktor B	Aldersrelatert maculadegenerasjon, astma
TNT003	Monoklonalt antistoff	C1s	Kuldeagglutinin syndrom
NN8209/NN8210	Monoklonalt antistoff	C5a-reseptor	Revmatoid artritt
NOX-D19	Aptamer (RNA som binder protein)	C5a	Transplantasjoner
AMY_301	Peptid	Binder faktor H til biomaterialoverflater	Preklinisk
Complin	Peptid	C2 og faktor B	Preklinisk
PIC1	Peptid	C1	Transplantasjoner, akutt intravaskulær hemolytisk transfusjonsreaksjon
siRNA	Små, inhiberende RNA-deler	C2 og flere andre aktuelle angrepspunkter	Preklinisk

behandling med sikte på å holde anti-H-titret under kontroll (14).

Kontrollerte kliniske studier – og mangel på slike

For paroksyttisk nattlig hemoglobinuri er det gjort én placebokontrollert studie med eculizumab der grad av hemolyse og behov for transfusjoner var endepunkter (7). Transfusjonsbehovet gikk ned ved eculizumab-behandling. Det er gjort ikke-placebokontrollerte studier på sikkerhet og effekt (15, 16). Dessuten foreligger det studier med overlevelse som endepunkt med sammenlikning mot historiske kontrollpersoner, der bruk av eculizumab var assosiert med redusert dødelighet (17).

For atypisk hemolytisk uremisk syndrom er det ikke gjort randomiserte, placebokontrollerte studier, men det foreligger flere studier der effekt på endepunkter som nyrefunksjon og proteinuri er dokumentert (13, 18). En rekke kasuistikker og serier med noen få pasienter har vist meget god effekt, noe som sammen med sykdommens sjeldne forekomst har lagt grunnlaget for myndighetenes godkjenning (19).

Innen feltet iskemisk hjertesykdom foreligger det flere randomiserte, placebokontrollerte studier med komplementhemmeren pexelizumab, som var forgjengeren til eculizumab. Pexelizumab ble i store studier sammenliknet med placebo ved hjerteinfarkt og ulike former for hjertekirurgi. Studiene viste ingen forskjell

mellom behandlingsgruppene når det gjaldt de primære endepunktene. En etteranalyse av disse studiene antyder dog at preparatet kanskje ikke var gitt i optimal dose og på optimalt tidspunkt (20). Produsenten hadde imidlertid på dette tidspunkt avsluttet forsøkene med pexelizumab ved iskemisk hjertesykdom og konsentrerte seg om eculizumab med indikasjonene paroksyttisk nattlig hemoglobinuri, atypisk hemolytisk uremisk syndrom og andre sjeldne sykdommer (tab 1).

Mulige fremtidige indikasjoner

Også ved nyresykdommen C3-glomerulopati (C3GN) (13) (inkludert dense deposit disease, DDD) (21), antistoffmediert akutt avstøtning av transplantert nyre (21), alvorlig antifosfolipidsyndrom (22), vaskulitt assosiert med antinøytrifile cytoplasmatiske antistoffer (ANCA) (23), myasthenia gravis (24) og neuromyelitis optica (25) har komplementhemming vist noe effekt, men indikasjonene er uavklart. I tillegg pågår studier innenfor så varierte områder som sepsis, obstruktiv lungesykdom, inflammatorisk tarmsykdom og ulike former for iskemi-reperfusjonsskade (5). Også ved noen former for autoimmun hemolytisk anemi og ved akutte hemolytiske transfusjonsreaksjoner er det mulig at komplementhemming kan ha en plass (26, 27).

I dyremodeller har man lovende resultater med komplementhemmere koblet til antistoffer med spesiell affinitet for molekyler i

et ledd med artritt eller ved å injisere en DNA-vektor som koder for produksjonen av et C5-blokkerende miniantistoff, slik at man får lokal produksjon i det affiserte leddet (28). Det gjenstår å se om slik målrettet terapi i fremtiden vil kunne brukes klinisk til behandling av leddgikt og andre tilstander med komplementindusert vevsdestruksjon.

Bivirkninger

Pasienter med medfødt mangel på C5 eller en annen terminal komponent er stort sett friske, men de har økt risiko for å få *Neisseria*-infeksjon, fordi drap av disse bakteriene skjer spesielt av C5b-9. Systemisk C5-hemming vil gi tilsvarende risiko. Pasientene må derfor vaksineres mot *Neisseria meningitidis* (29). Utover risikoen for *Neisseria*-infeksjon synes ikke behandling med eculizumab så langt å være forbundet med noen fare (17).

Bivirkninger av komplementhemmere vil man trolig kun se ved vedvarende systemisk behandling (30). Risikoen for infeksjon må antas å være stor ved systemisk behandling på C3-nivå, siden C3-defekter ofte er assosiert med infeksjonssykdom (31). Spesifikk hemming av C5a (med antistoff eller reseptorblokker) bevarer C5b-9-danningen, dermed er forsvaret mot *Neisseria* intakt (32). Behandling av sykdommer med målrettet organspesifikk terapi hvor systemisk komplement ikke hemmes, vil neppe medføre bivirkninger, i alle fall er det ikke observert slikt i dyreforsøk (28).

Oppsummering

Internasjonalt er bruk av det C5-blokkerende monoklonale antistoffet eculizumab på få år blitt førstevalget ved behandling av atypisk hemolytisk uremisk syndrom og de alvorligste fenotypene av paroksyttisk nattlig hemoglobinuri. Eculizumab er foreløpig den eneste komplementhemmeren i vanlig klinisk bruk.

Dette har skjedd til tross for at det bare foreligger én randomisert, placebokontrollert studie om eculizumab ved paroksyttisk nattlig hemoglobinuri og ingen for atypisk hemolytisk uremisk syndrom, og at behandlingen er meget kostbar. Det er grunn til å tro at komplementhemming som terapi vil øke i fremtiden og at også andre preparater vil vise seg å være effektive.

Knut Tore Lapegård (f. 1961)

er spesialist i indremedisin, overlege og professor II.

Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

Anna Bjerre (f. 1957)

er dr.med., spesialist i pediatri og seksjons-overlege for pediatrik nefrologi.

Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

Geir E. Tjønnfjord (f. 1953)

er og spesialist i indremedisin og i blodsykdommer, avdelingsleder og professor i hematologi.

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

Tom Eirik Mollnes (f. 1956)

er forsker og professor II ved Universitetet i Tromsø og Universitetet i Oslo.

Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

Litteratur

- Ricklin D, Lambris JD. Complement in immune and inflammatory disorders: pathophysiological mechanisms. *J Immunol* 2013; 190: 3831–8.
- Walport MJ. Complement. First of two parts. *N Engl J Med* 2001; 344: 1058–66.
- Walport MJ. Complement. Second of two parts. *N Engl J Med* 2001; 344: 1140–4.
- Nielsen EW. Hereditært angioødem. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1989; 109: 1383–5.
- Ricklin D, Lambris JD. Complement in immune and inflammatory disorders: therapeutic interventions. *J Immunol* 2013; 190: 3839–47.
- Risitano AM, Ricklin D, Huang Y et al. Peptide inhibitors of C3 activation as a novel strategy of complement inhibition for the treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* 2014; 123: 2094–101.
- Hillmen P, Young NS, Schubert J et al. The complement inhibitor eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med* 2006; 355: 1233–43.
- Melis JP, Strumane K, Ruuls SR et al. Complement in therapy and disease: regulating the complement system with antibody-based therapeutics. *Mol Immunol* 2015; 67: 117–30.
- Troutbeck R, Al-Qureshi S, Guymer RH. Therapeutic targeting of the complement system in age-related macular degeneration: a review. *Clin Experiment Ophthalmol* 2012; 40: 18–26.
- Nissen-Meyer LS, Tjønnfjord GE, Golebiowska E et al. Paroksyttisk nattlig hemoglobinuri ved Oslo universitetssykehus 2000–10. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2015; 135: 1039–43.
- Tjønnfjord EB, Tjønnfjord GE. Nasjonale retningslinjer for PNH. <http://legeforeningen.no/Fagmed/Norsk-selskap-for-hematologi/Handlingsprogrammer/> (21.8.2015).
- Loirat C, Fakhouri F, Ariceta G et al. An international consensus approach to the management of atypical hemolytic uremic syndrome in children. *Pediatr Nephrol* 2015. E-publisert 11.4.
- Zuber J, Fakhouri F, Roumenina LT et al. Use of eculizumab for atypical haemolytic uremic syndrome and C3 glomerulopathies. *Nat Rev Nephrol* 2012; 8: 643–57.
- Diamante Chiodini B, Davin JC, Corazza F et al. Eculizumab in anti-factor h antibodies associated with atypical hemolytic uremic syndrome. *Pediatrics* 2014; 133: e1764–8.
- Brodsky RA, Young NS, Antonioli E et al. Multi-center phase 3 study of the complement inhibitor eculizumab for the treatment of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* 2008; 111: 1840–7.
- Kanakura Y, Ohyashiki K, Shichishima T et al. Long-term efficacy and safety of eculizumab in Japanese patients with PNH: AEGIS trial. *Int J Hematol* 2013; 98: 406–16.
- Hillmen P, Muus P, Röth A et al. Long-term safety and efficacy of sustained eculizumab treatment in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Br J Haematol* 2013; 162: 62–73.
- Vilalta R, Lara E, Madrid A et al. Long-term eculizumab improves clinical outcomes in atypical hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2012; 27: 2323–6.
- Fakhouri F, Frémeaux-Bacchi V, Loirat C. Atypical hemolytic uremic syndrome: from the rediscovery of complement to targeted therapy. *Eur J Intern Med* 2013; 24: 492–5.
- Martel C, Granger CB, Ghitescu M et al. Pexelizumab fails to inhibit assembly of the terminal complement complex in patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. Insight from a substudy of the Assessment of Pexelizumab in Acute Myocardial Infarction (APEX-AMI) trial. *Am Heart J* 2012; 164: 43–51.
- Ghirardo G, Benetti E, Poli F et al. Plasmapheresis-resistant acute humoral rejection successfully treated with anti-C5 antibody. *Pediatr Transplant* 2014; 18: E1–5.
- Lonze BE, Zachary AA, Magro CM et al. Eculizumab prevents recurrent antiphospholipid antibody syndrome and enables successful renal transplantation. *Am J Transplant* 2014; 14: 459–65.
- Charles Jennette J, Xiao H, Hu P. Complement in ANCA-associated vasculitis. *Semin Nephrol* 2013; 33: 557–64.
- Kusner LL, Satija N, Cheng G et al. Targeting therapy to the neuromuscular junction: proof of concept. *Muscle Nerve* 2014; 49: 749–56.
- Pittcock SJ, Lennon VA, McKeon A et al. Eculizumab in AQP4-IgG-positive relapsing neuromyelitis optica spectrum disorders: an open-label pilot study. *Lancet Neurol* 2013; 12: 554–62.
- Sharp JA, Whitley PH, Cunnion KM et al. Peptide inhibitor of complement c1, a novel suppressor of classical pathway activation: mechanistic studies and clinical potential. *Front Immunol* 2014; 5: 406.
- Shi J, Rose EL, Singh A et al. TNT003, an inhibitor of the serine protease C1s, prevents complement activation induced by cold agglutinins. *Blood* 2014; 123: 4015–22.
- Macor P, Durigutto P, De Maso L et al. Treatment of experimental arthritis by targeting synovial endothelium with a neutralizing recombinant antibody to C5. *Arthritis Rheum* 2012; 64: 2559–67.
- Dmytrijuk A, Robie-Suh K, Cohen MH et al. FDA report: eculizumab (Soliris) for the treatment of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Oncologist* 2008; 13: 993–1000.
- Mollnes TE, Kirschfink M. Strategies of therapeutic complement inhibition. *Mol Immunol* 2006; 43: 107–21.
- Falcão DA, Reis ES, Paixão-Cavalcante D et al. Deficiency of the human complement regulatory protein factor H associated with low levels of complement C9. *Scand J Immunol* 2008; 68: 445–55.
- Sprong T, Brandtzaeg P, Fung M et al. Inhibition of C5a-induced inflammation with preserved C5b-9-mediated bactericidal activity in a human whole blood model of meningococcal sepsis. *Blood* 2003; 102: 3702–10.

Mottatt 13.1. 2015, første revisjon innsendt 21.6. 2015, godkjent 21.8. 2015. Redaktør: Lise Mørkved Helsingen.