

PAROKSİSMAL NOKTÜRNAL HEMOGLOBİNÜRİ



Dr. Mustafa ÇETİN

YAŞAMI TEHDİT EDİCİ BİR HASTALIKTIR

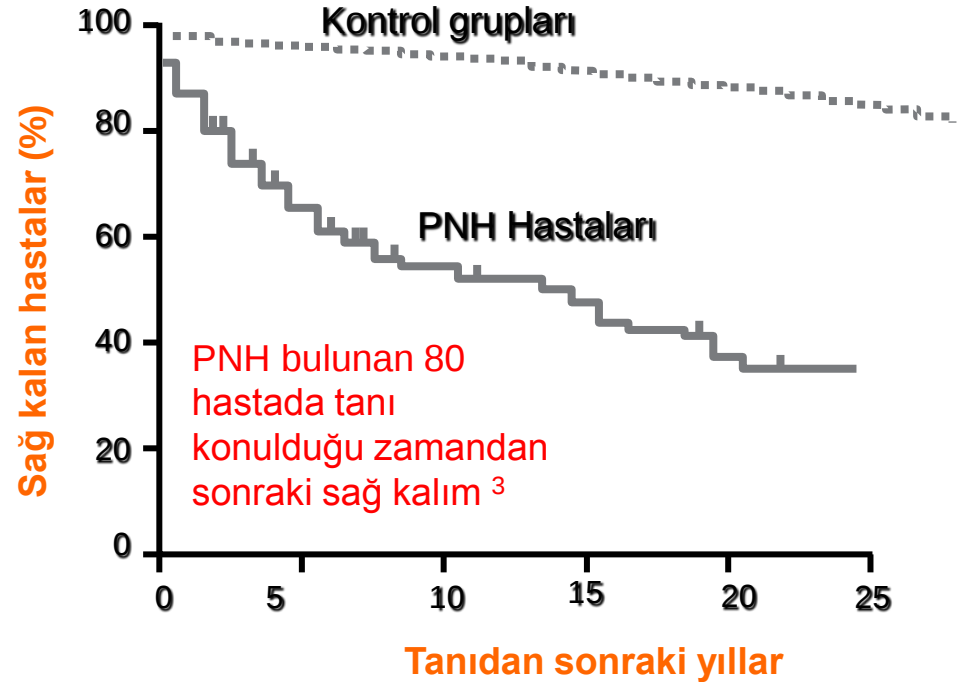
Tahmini prevalans
8–16 olgu/milyon

5-yıllık mortalite:
~%35

Ortalama başlangıç yaşı
30'lu yaşlar

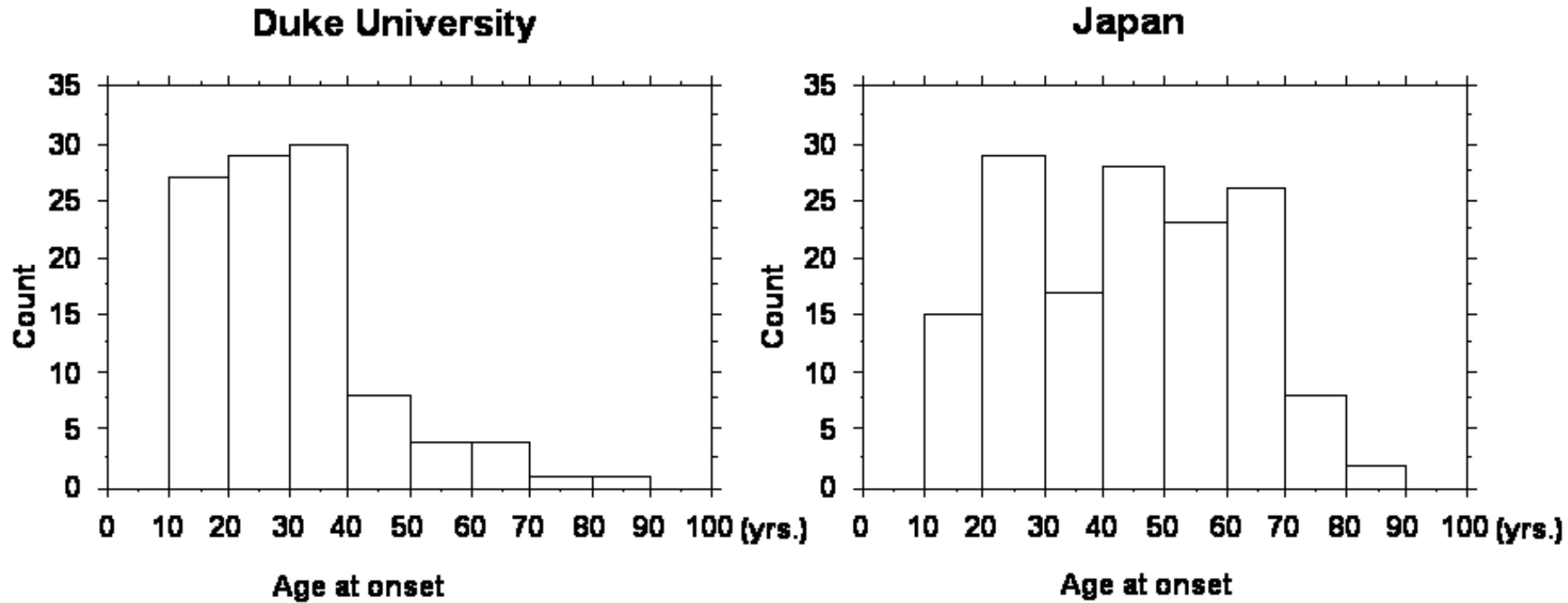
Yaşam kalitesi azalır ^{4,5}

Progresif hastalık ⁶



1. Hill A et al. Blood 2006;108:abs 985; 2. de Latour RP et al. Blood 2006;108:abs 973;
3. Hillmen P et al. N Engl J Med 1995;333:1253-8; 4. Socié G et al. Lancet 1996;348:573-7;
5. Hill A et al. Br J Haematol 2007;137:181-92;
6. Lee JW et al. Haematologica 2010;95(Suppl 2):206,abs 0506

PNH HASTALARINDA YAŞ DAĞILIMI



PROGRESIF BİR KRONİK HEMOLİZ HASTALIĞIDIR

PNH'da tipik olarak PNH KKH'leri sürekli tahrip olur; sıklıkla kemik iliği yetersizlikleri (örn., aplastik anemi, MDS) ile birlikte ortaya çıkar ^{1,2}

PIG-A geni somatik mutasyonu ^{1,2}

- Belli proteinleri BKH'lerine, trombositlere, özellikle KKH'lerine bağlayan GPI çapasının bir araya gelmesini engeller
- Komplemanın aracılık ettiği lizisten yaşamsal (esansiyel) koruma sağlayan GPI-ile çapalanan membran proteinlerinin kısmi veya tam eksikliği ile sonuçlanır



PNH KKH'lerinde terminal kompleman inhibitörü yoktur



Kompleman atağı



PNH KKH'leri lizise uğrar ve içeriği plazmaya dökülür

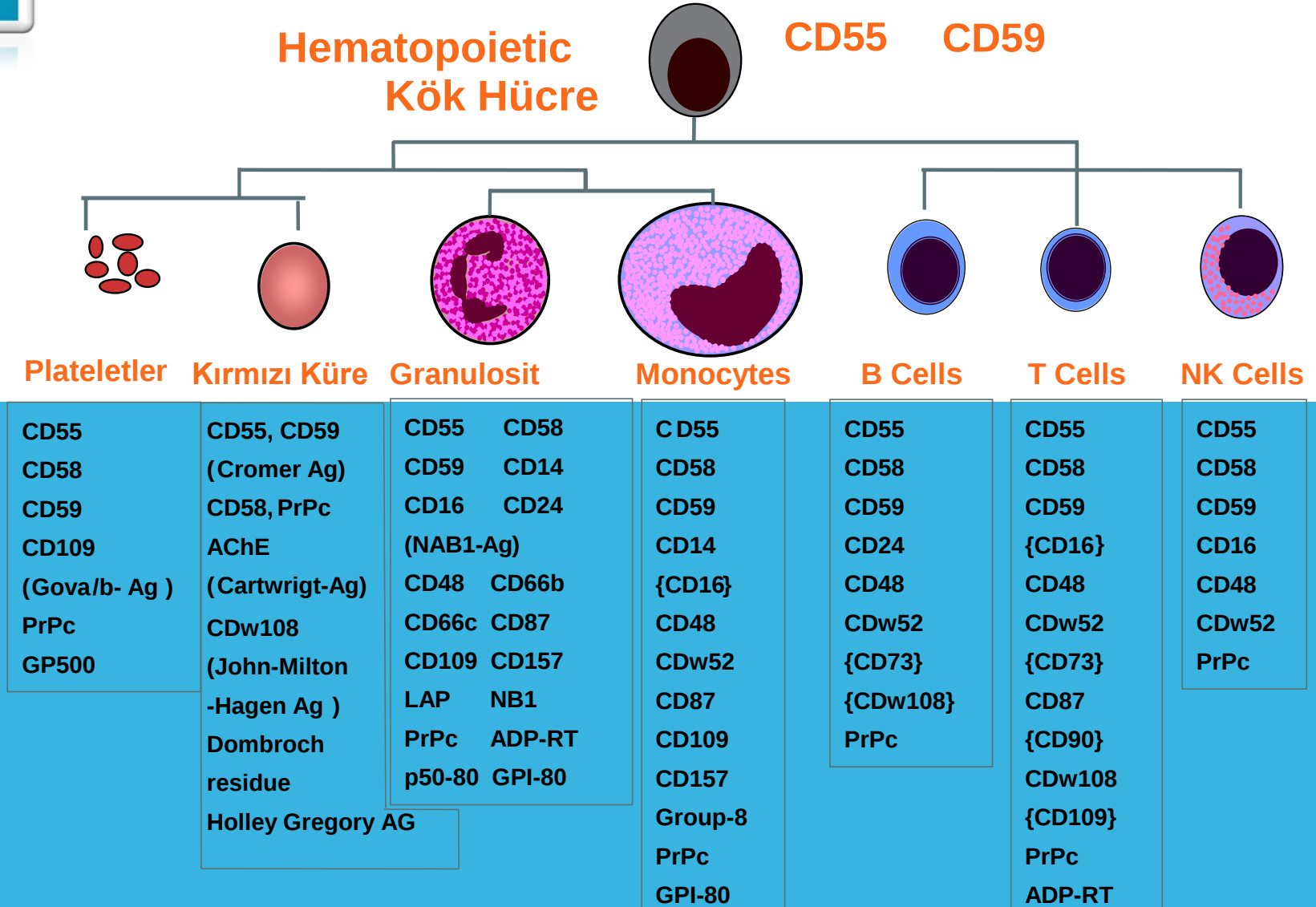
GPI, glikozilfosfatidilinozitol ; MDS, miyelodisplastik sendrom;

PIG-A, fosfatidilinozitol glikan sınıfı A; PNH, paroksizmal noktürnal hemoglobinüri; KKH, eritrosit; BKH, akyuvar

1. Rachidi S et al. Eur J Intern Med 2010;21:260-7;
2. Parker C et al. Blood 2005;106:3699-709



PNH KAN Hücreleri; GPI- Proteinlerinin Eksikliği



PNH İLE İLGİLİ YANLIŞ GÖRÜŞLER

PNH yalnızca paroksismal değildir

- Çeşitli şiddette kronik hemoliz PNH'nın ayırt edici bir özelliğidir ve bir dizi iş görmezliğe yol açan morbiditenin nedenidir ^{1,2}

PNH yalnızca noktürnal değildir

- Hemoglobininin klasik noktürnal patterni yalnızca PNH hastalarının azınlığında görülür ³
- Sürmekte olan hemolize karşın, PNH hastalarının çoğunda, aşıkâr hemoglobinüri veya günün zamanı ile ilişkili olmayan intermittan (aralıklı) hemoglobinüri görülmez

PNH Hastaların %74'ünde (başlangıçta) hemoglobinüri yoktur

PNH'DA PATOFIZYOLOJİK KLİNİK

PNH Kontrol



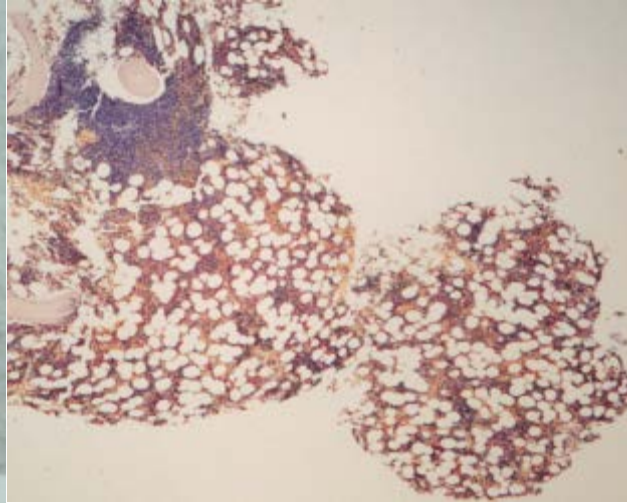
PNH patient

PNH'nin klinik parametreleri

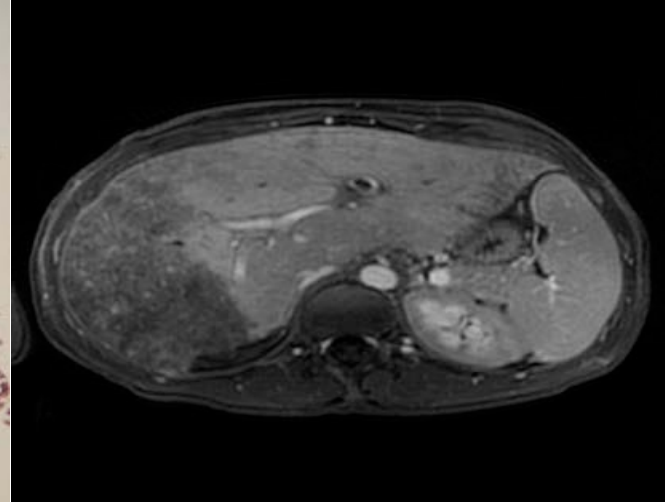
I.
Hemoglobinüri



II.
Kemik İliği Yetmezliği

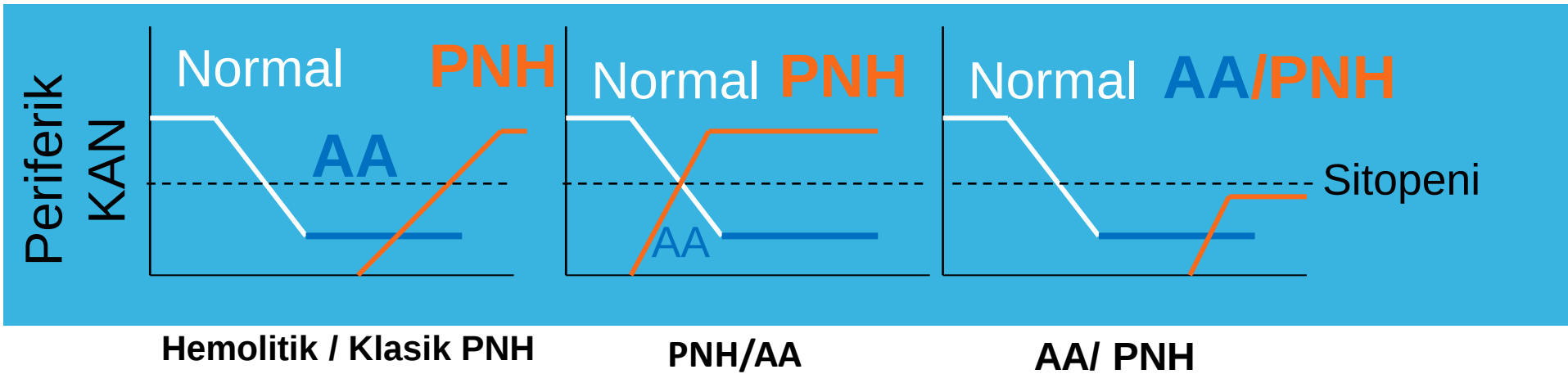


III.
Tromboz



PNH Sınıflaması

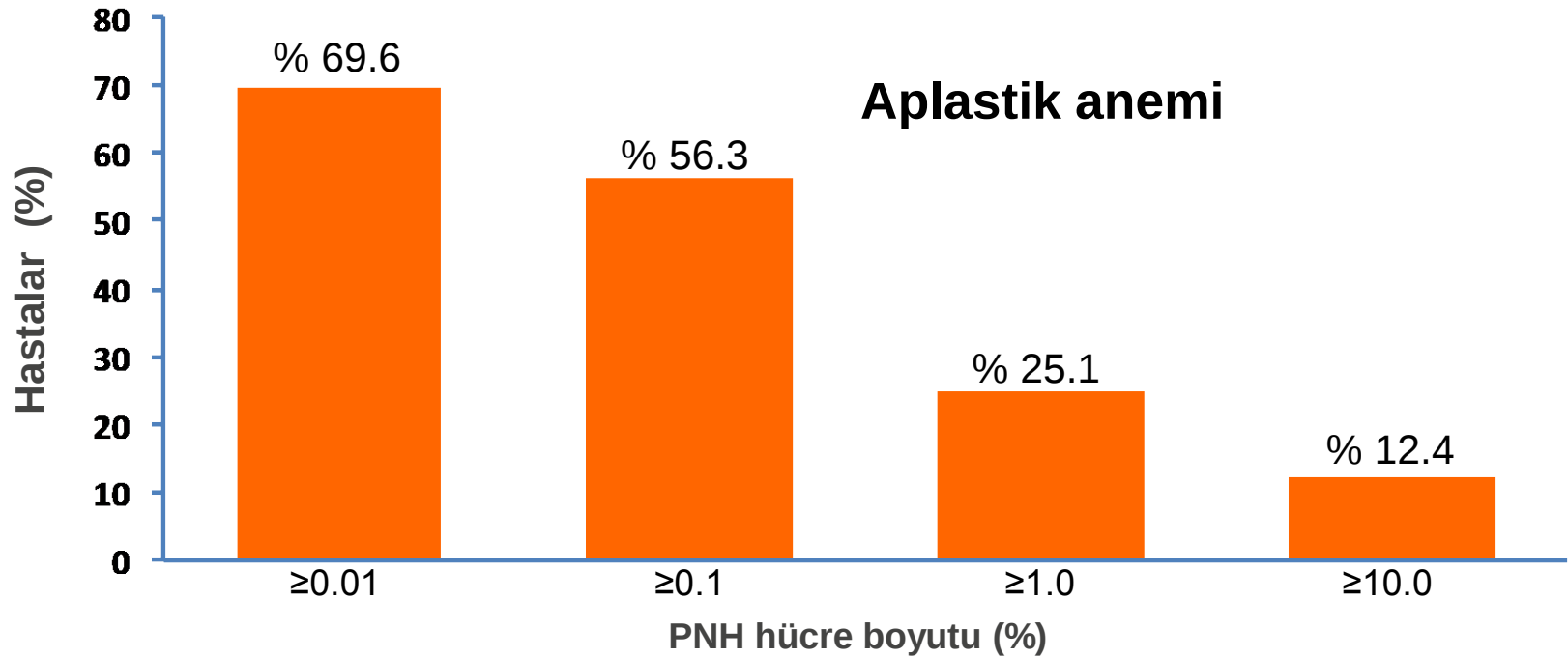
- Klasik PNH
- Diğer Kemik İliği Hastalıkları zemininde aşikar PNH (PNH/AA veya PNH/RA-MDS)
- Diğer Kemik İliği Hastalıkları sırasında subklinik PNH [PNH-sk] (AA/PNH-sk)



AA hastalarının %57-70'inde PNH hücreleri saptanmıştır ¹⁻³

MDS hastalarının %20-50'inde PNH hücreleri saptanmıştır ^{2,3}

Diğer kemik iliği yetersizliklerinde hastaların %50'sinde PNH hücreleri saptanmıştır



n=451

AA, aplastik anemi;; MDS, miyelodisplastik sendrom;

PNH, paroksizmal noktürnal hemoglobinüri

1. Sugimori C et al. Br J Haematol 2009;147:102-12; 2. Sugimori C et al. Blood 2006;107:1308-14;
3. Galili N et al. J Clin Oncol (ASCO Meeting Abstracts) 2009;27(Suppl 15):abs 7082



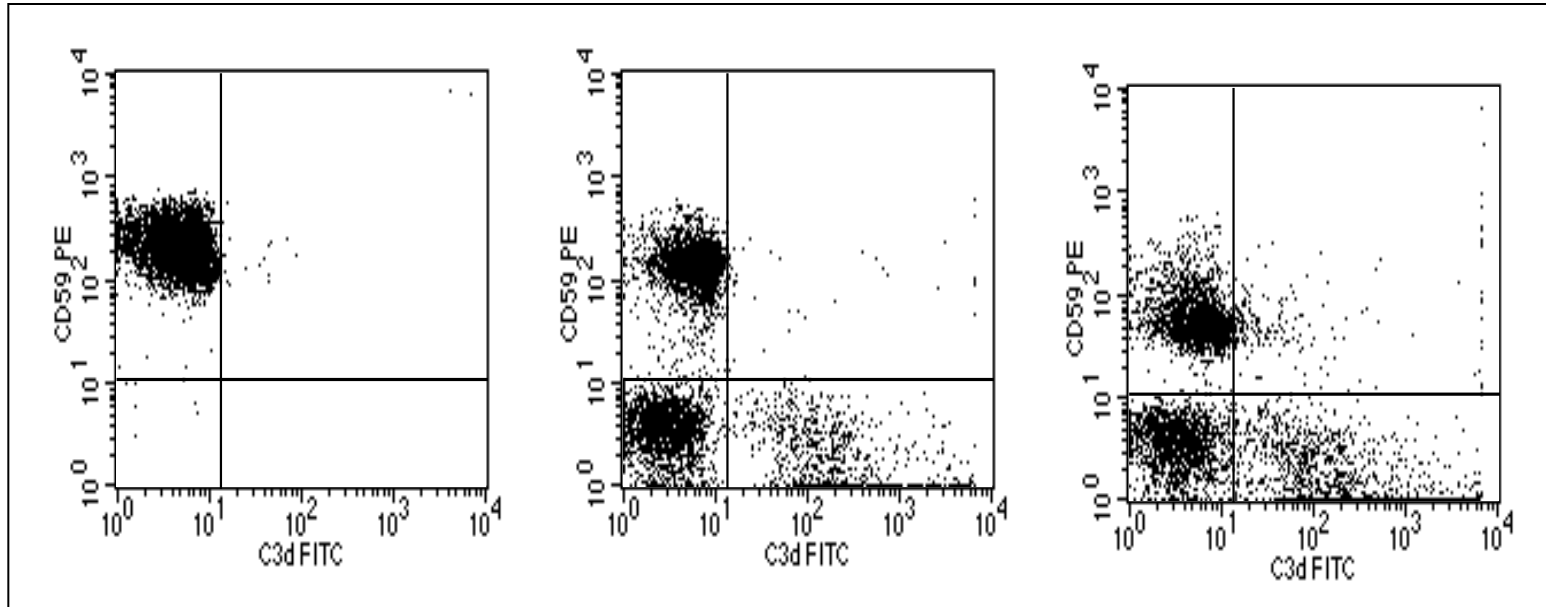
Normal ve PNH Kırmızı Kürelerinde CD59 ve C3d farklı ekspresyonları

Normal

PNH 1

PNH-2

CD59



C3d



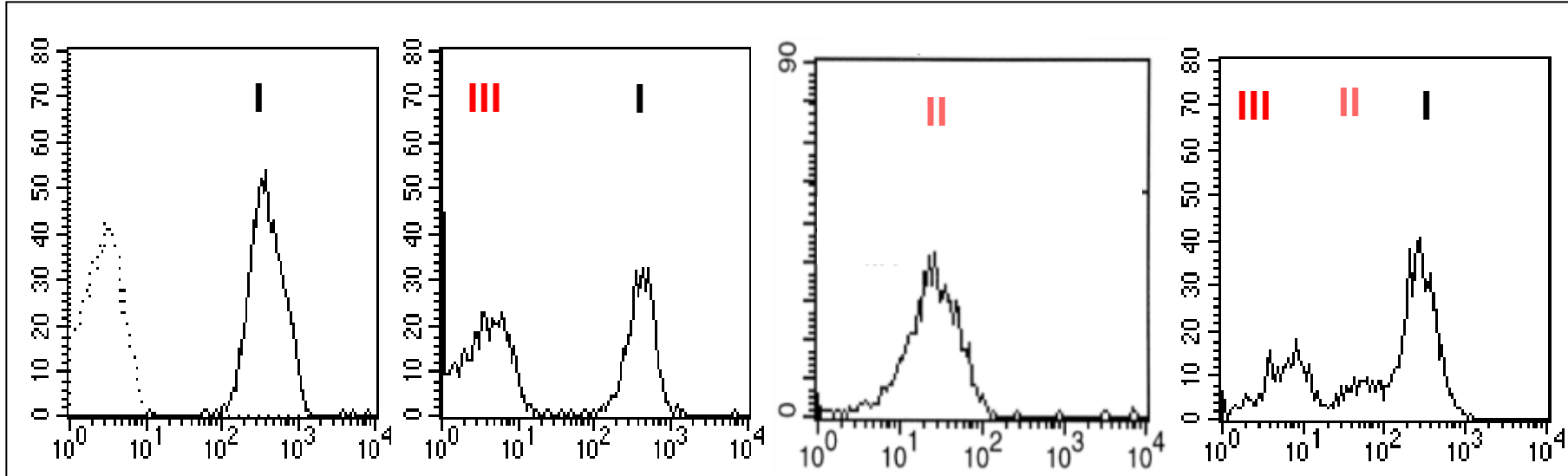
PNH : Kırmızı Kürelerin Flow Sitomterik Analizi

Type I

Type III + I

Type II

Type III +II +I



CD59

PNH tip I: Normal expression -CD59

PNH tip II: Intermediate expression - CD59

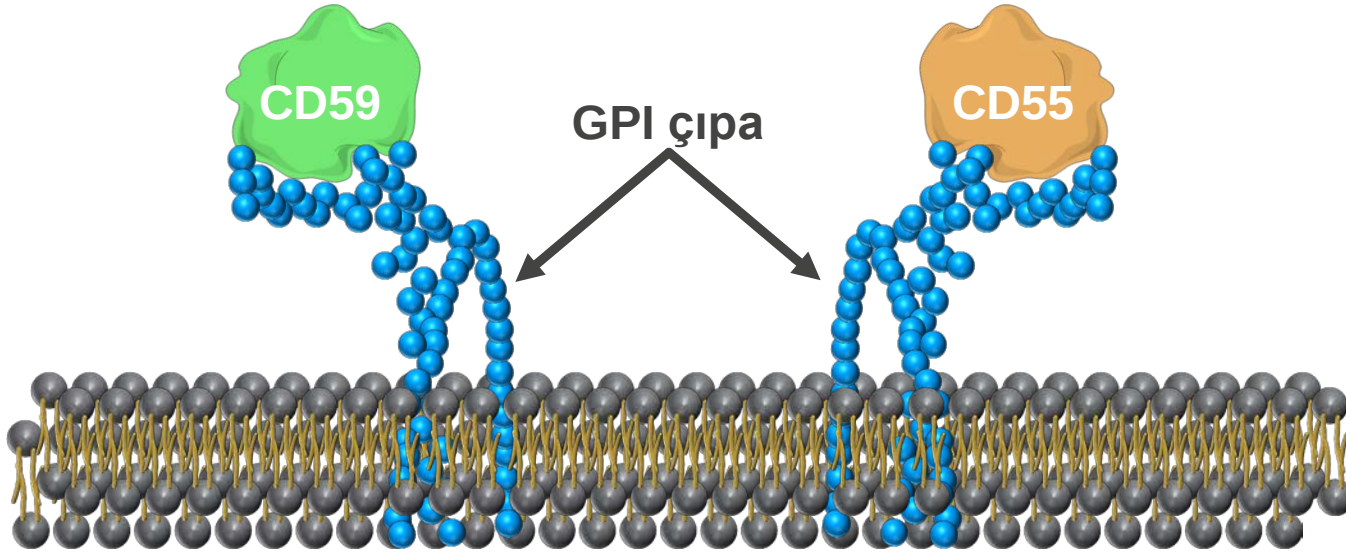
PNH tip III: Expression YOK - CD59

CD59

- KKH'leri için komplemanın aracılık ettiği lizise karşı savunma kalkını oluşturur.
- Membran atak kompleksinin bir araya gelmesini inhibe eder

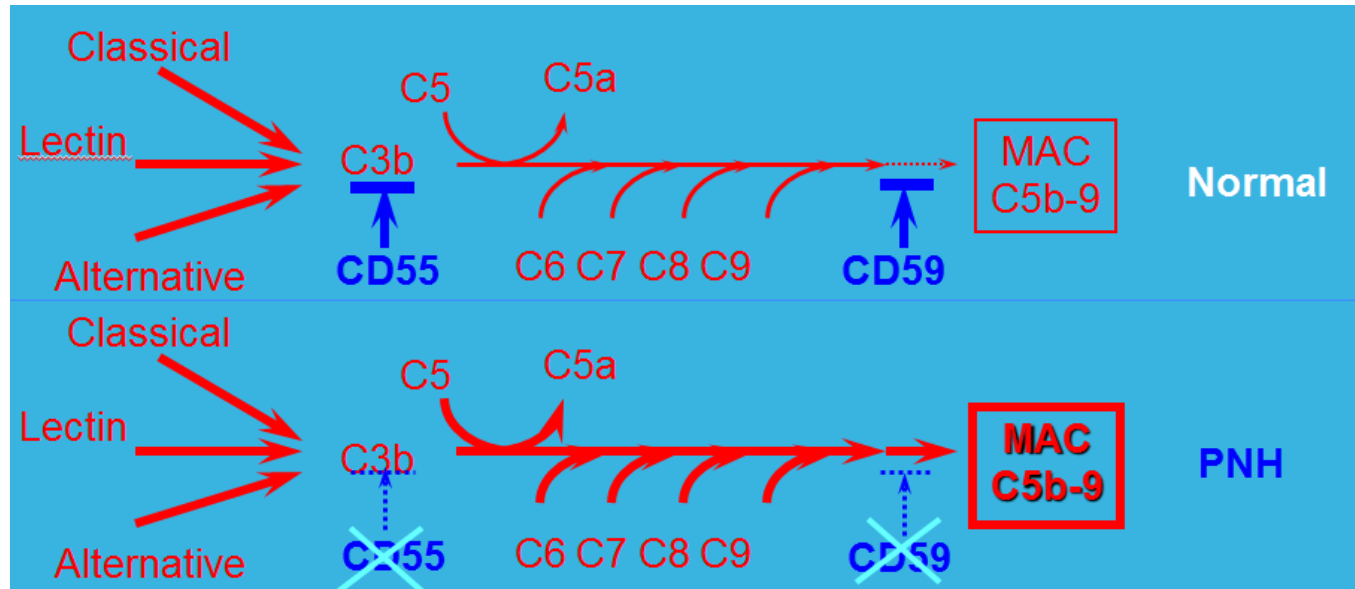
CD55

- C3 ve C5 konvertazların oluşumunu önleyerek ve instabilitesini artırarak kompleman kaskadını zayıflatır



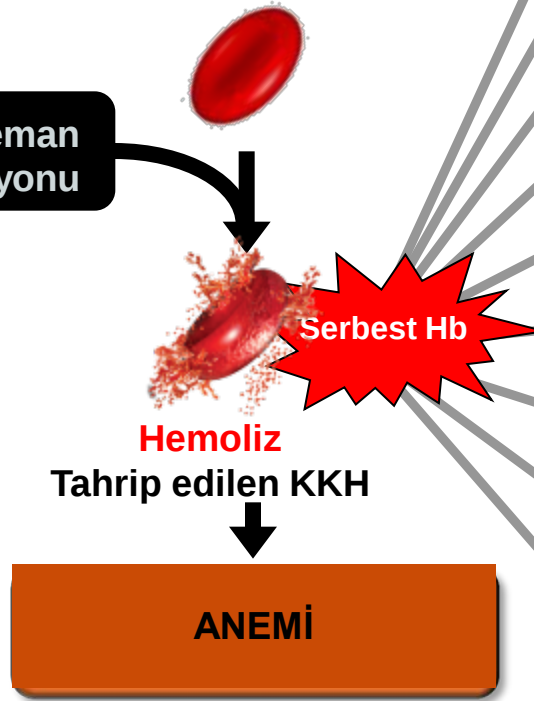
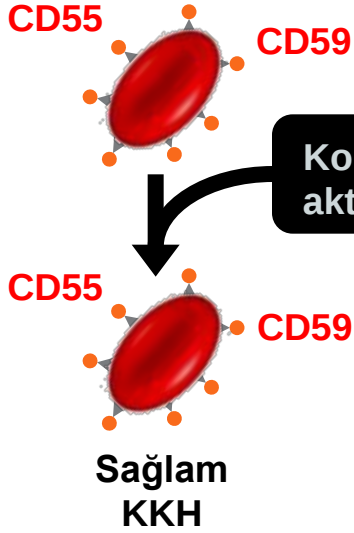
**KOMPLEMAN SAVUNMA PROTEİNLERİNİN
EKSİKLİĞİ PNH'NIN TEMEL BİR ÖZELLİĞİDİR**

PNH'DA KOMPLEMAN AKTİVASYONU



KKH'leri kompleman atağından bir terminal kompleman inhibitörleri kalkanı tarafından korunurlar

Bu koruyucu kompleman inhibitör kalkanı olmadan, PNH KKH'leri tahrip edilir ve serbest Hb açığa çıkar



Sağ kalım üzerinde anlamlı etki

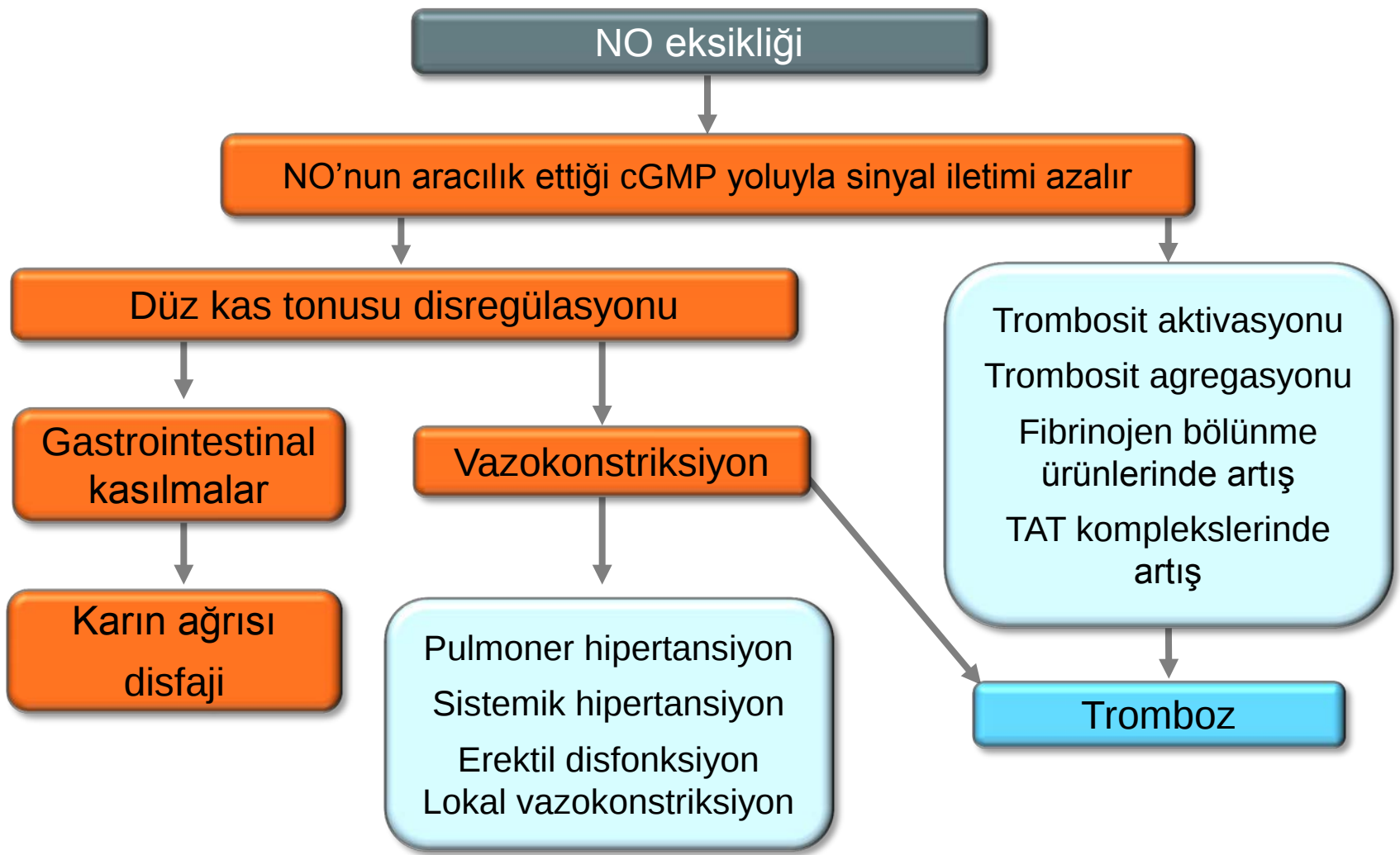
Morbidite üzerinde anlamlı etki

İLKİN OLARAK KRONİK HEMOLİZ PNH KLİNİĞİNİN TEMEL NEDENİDİR

Hb, hemoglobin;
PNH, paroksizmal noktürnal hemoglobinüri;
KKH, eritrosit

Parker C et al. Blood 2005;106:3699-709; Brodsky R. In: Hematology – Basic Principles and Practice. 4th ed. 2005;419-27; Rother RP et al. JAMA 2005;293:1653-62; Socié G et al. Lancet 1996;348:573-7; Hill A et al. Br J Haematol 2007;137:181-92; Lee JW et al. Haematologica 2010;95(Suppl 2):205-206, abs 0505; Lee JW et al.

Haematologica 2010;95(Suppl 2):206, abs 0506; Hill A et al. Br J Haematol 2010;149:414-25; Hillmen P et al. Am J Hematol 2010;85:553-9



İKİNCİL OLARAK “NO EKSİKLİĞİ” PNH’NİN PEK ÇOK SEMPTOMUNUN TEMELİNİ OLUŞTURUR

PNH'de Tromboz

TROMBOZ PNH'DE YÜKSEK MORBIDITE VE MORTALITEYE NEDEN OLUR

Tromboz PNH'de önde gelen ölüm nedenidir ¹⁻³

- PNH'de mortalitenin %40-67'si trombozdan kaynaklanır ¹
- İlk trombositik olayı izleyerek ölüm riski 5-10 kat artmıştır ¹

PNH'de trombotik olaylar

- En sık PE veya DVT olarak ortaya çıkarlar ^{1,2}
- Hem venöz hem de arteriyel sistemleri tutar
- USA'da bir kayıt sisteminde, TE olaylarının %39'u arteriyel bölgelerde olmuştur ⁴
- Tipik ve atipik yerlerde görülürler ⁴

Hastaların çoğunda MRG ile tanısı konulmamış tromboz görülür ⁵

PNH hastalarında antikoagülan tedavi

- Trombozu yeterince kontrol edemeyebilir ¹
- Daha yüksek ölümcül kanama ile ilişkilidir ¹

TROMBOSİTOPENİ PNH'DE TROMBOTİK RISK VARLIĞINI GÖSTERİR

Trombositopenili hastalarda TE insidansı atılmıştır ¹

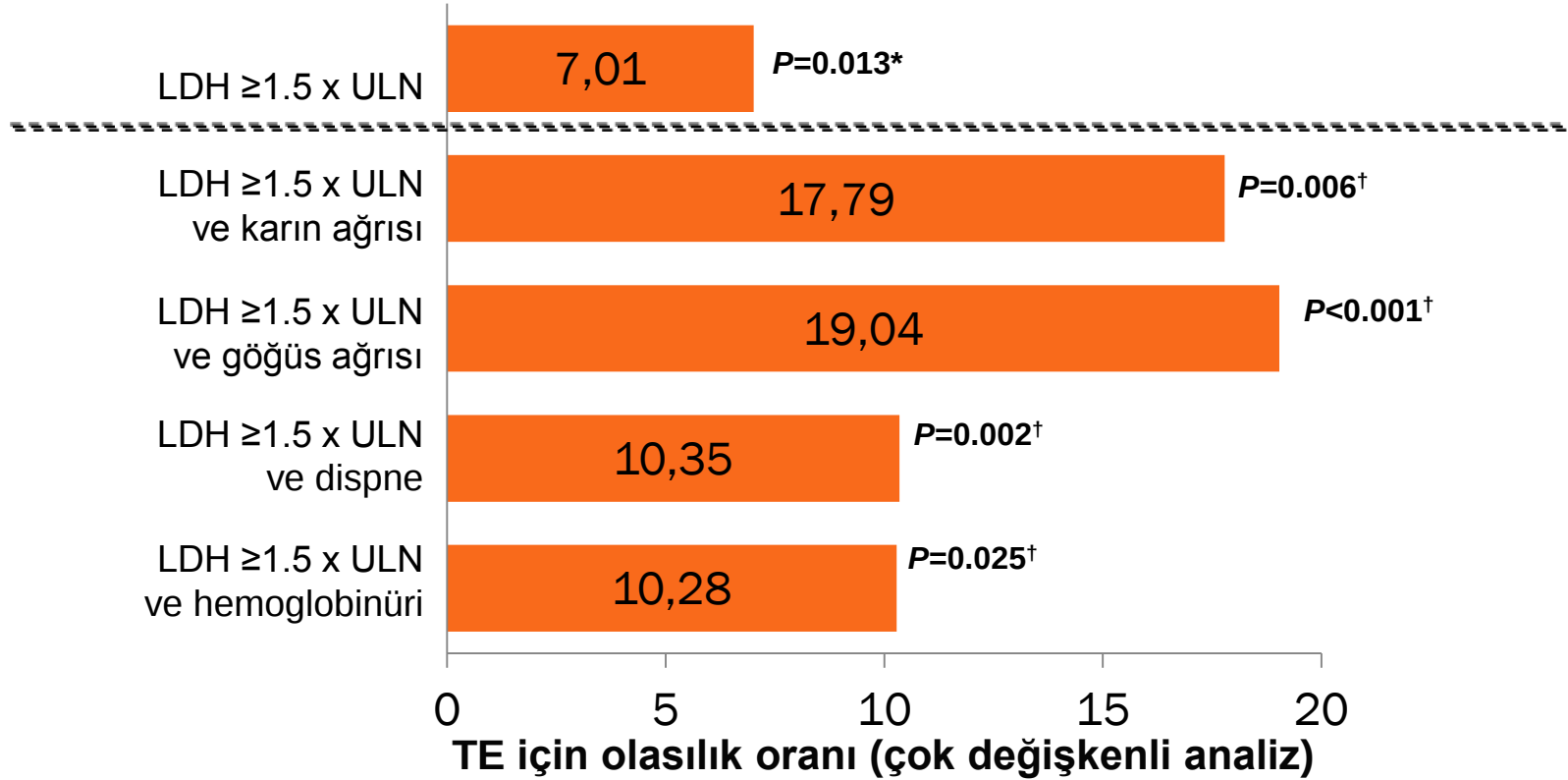
- Trombosit tüketimi trombin oluşumundan kaynaklanabilir ^{1,3}

Bir Çalışmada Eculizumab tedavisi trombositopenik olan TE öyküsü bulunan ya da bulunmayan hastalarda trombosit sayılarını anlamlı derecede artırmıştır ($p < 0.05$)

Trombositopenideki iyileşme D-dimer ve IL-6 azalması ile ters orantılıdır ³

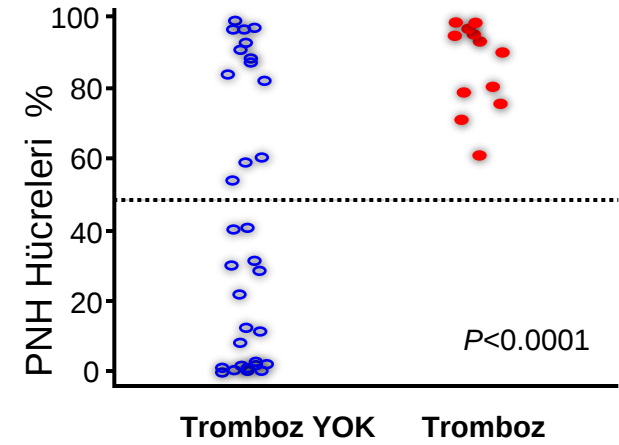
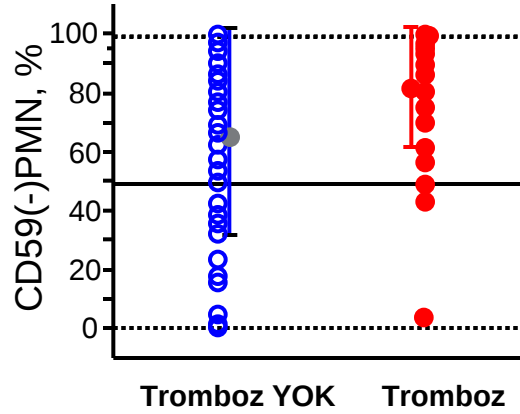
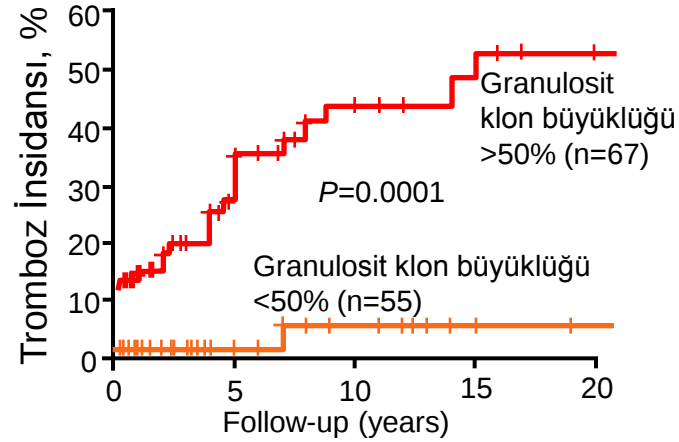
Başlangıç trombosit sayısı	TE öyküsü bulunanların oranı ¹
Trombositopenik $< 100,000 \times 10^9/L$	%45
Non-trombositopenik $\geq 100,000 \times 10^9/L$	%27

PNH'DA LDH ARTIŞI TROMBOEMBOLİ RISKİ VE DİĞER ÖZGÜN SEMPTOMLARIN ARTIŞI İLE İLİŞKİLİDİR.



*P değeri LDH $\geq 1.5 \times \text{ULN}$ olan hastalarla LDH $< 1.5 \times \text{ULN}$ olanları karşılaştırmıştır.
†P değeri LDH $\geq 1.5 \times \text{ULN}$ ve klinik semptomları olan hastalar ile LDH $< 1.5 \times \text{ULN}$ ve semptomu olmayan hastaları karşılaştırmıştır

BÜYÜK PNH KLONU İLE SEYREDEN OLGULARDA YÜKSEK TROMBOZ İNSİDANSI

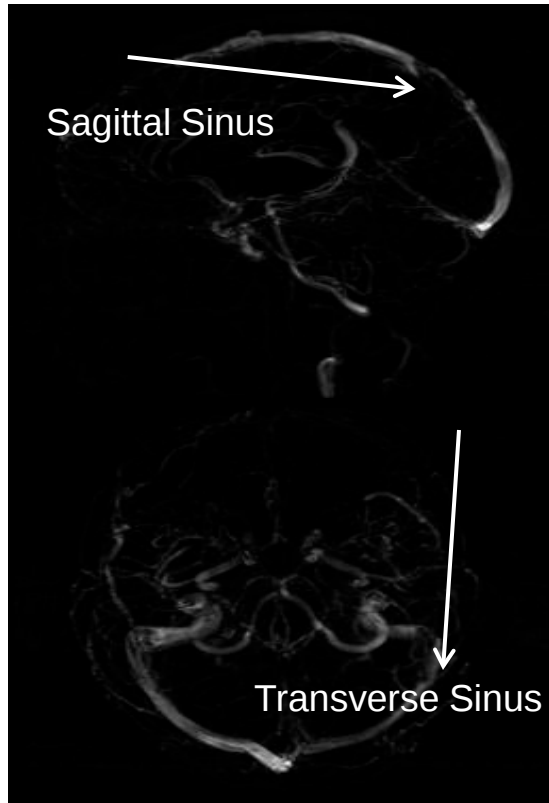


Hall C et al. *Blood*. 2003;102:3587-3591.

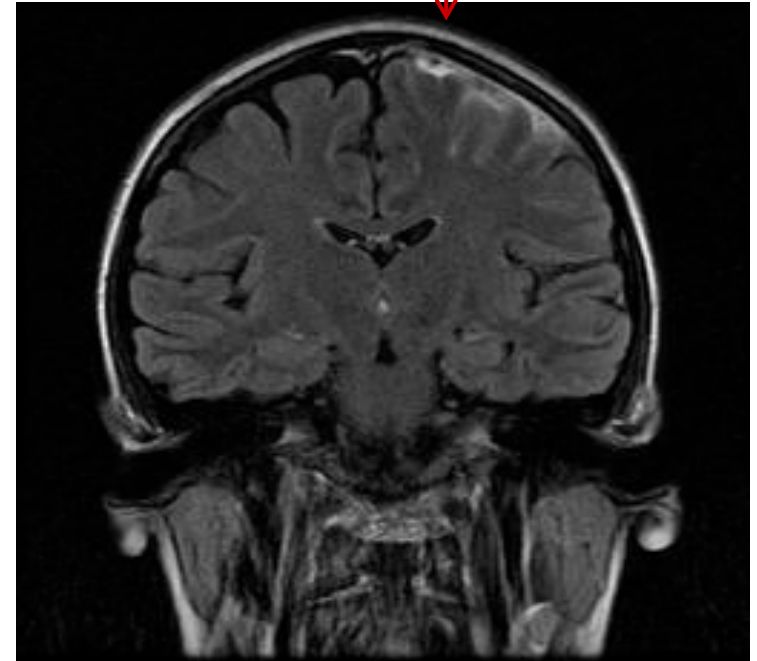
Nishimura J et al. *Medicine*. 2004;83:193-207.

Moyo VM et al. *BJH*. 2004;126:133-138.

PNH OLGUSUNDA SEREBRAL VENÖZ SİNÜS TROMBOZU



Kortikal ven trombozu
Küçük hemorajik infarkt



PNH'de böbrek patolojisi ve böbrek fonksiyonu bozukluğu

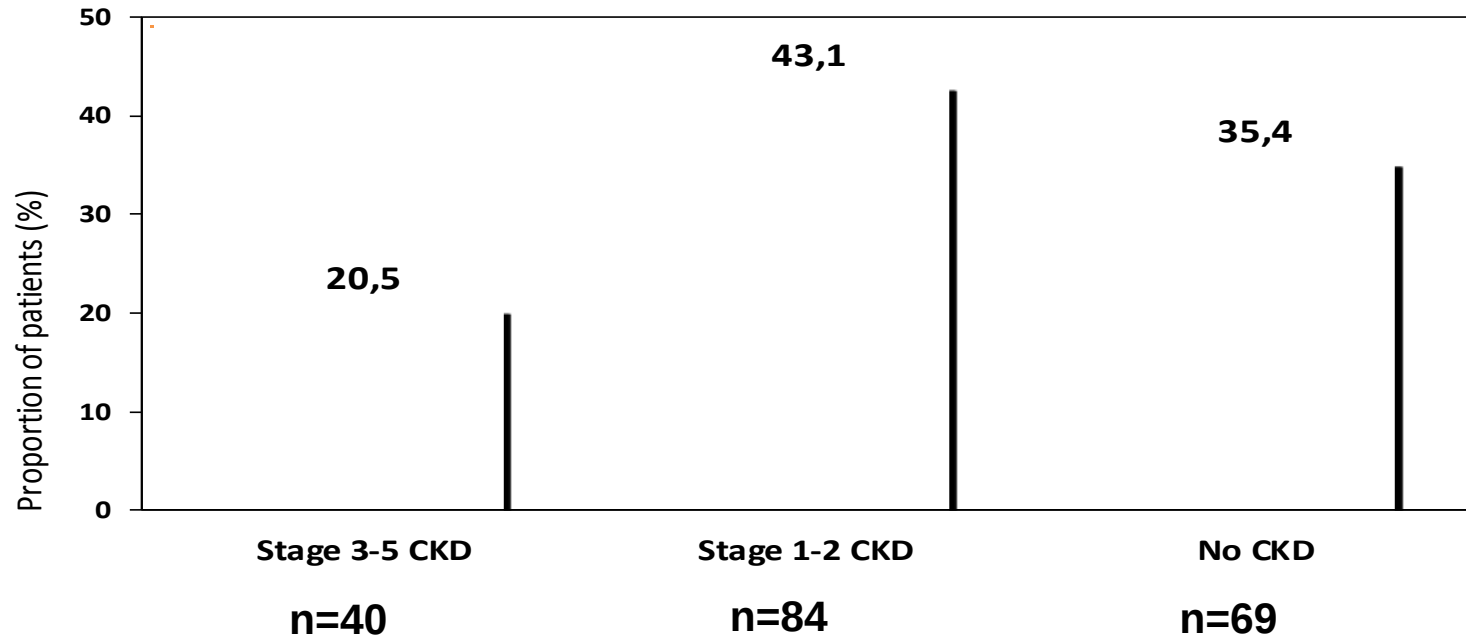
PNH'DE BÖBREK HASARI SIKTIR

PNH'de kronik hemoliz ve plazma hemoglobini KBH'ye neden olur.
PNH'de böbrek hasarı dokunun tekrar tekrar hücresiz hemoglobine maruz kalmasına bağlı olabilir ^{3,4}

PNH hastalarının %64'ünde KBH evre 1–5 vardır

- Hastaların % 21'inde böbrek yetersizliği vardır (KBH evre 3–5)
Böbrek yetersizliği PNH hastaların yaklaşık %8-18'inde ölüm nedeni olarak belirlenmiştir ^{5,6}

PNH HASTALARININ %64'ÜNDE KLINİK KBH GÖRÜLÜR



Minimal (0-1) transfüzyon öyküsü bulunan hastaların %59'unda KBH gözlenmiştir (n=22)

PNH'de Pulmoner Hipertansiyon

PHT PNH'NIN CİDDİ VE YAŞAMI TEHDİT EDİCİ BİR KOMPLİKASYONUDUR

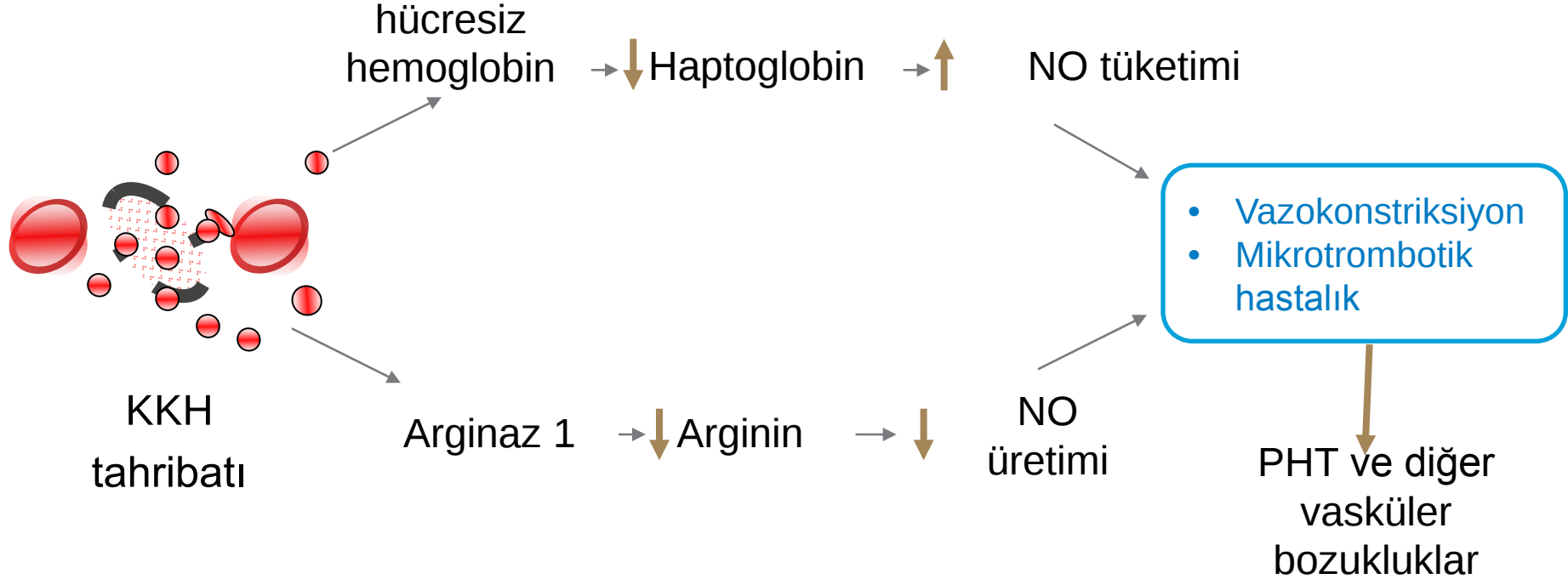
Çalışma 1¹

- 34 / 73 PNH hastasında (%47) NT-proBNP ≥ 160 pg/mL olması bu hastalarda PHT olduğunu göstermektedir

Çalışma 2²

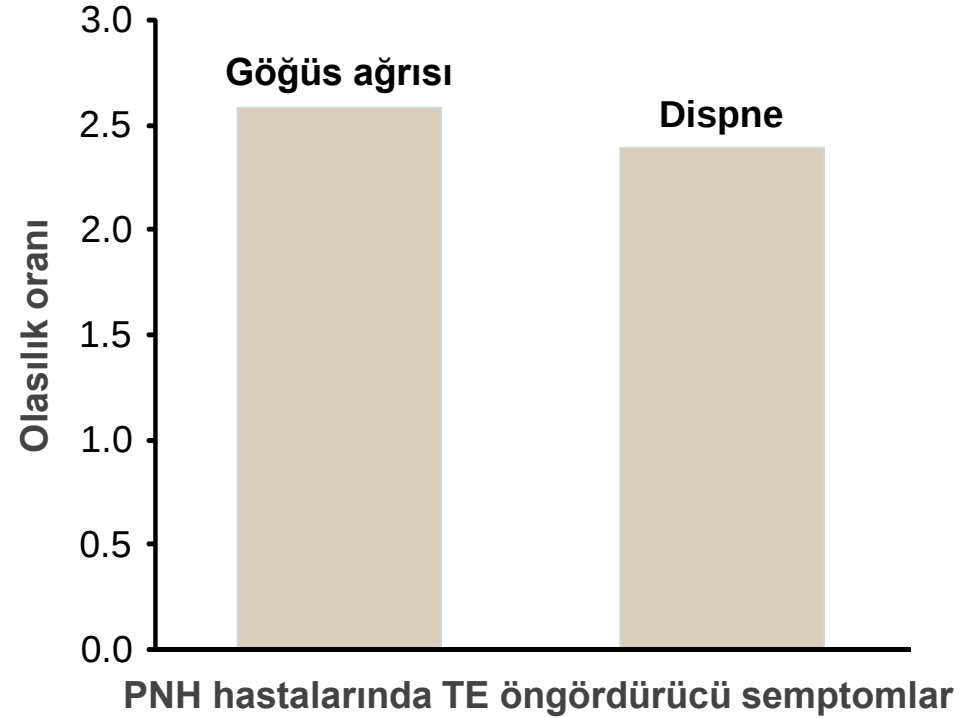
- 20 / 29 PNH hastasında (%69) NT-proBNP düzeyleri normalden ≥ 3 SD artmıştır
- Doppler ekokardiografisi ile pulmoner arter basıncı ölçümü:
 - 12 / 28 (%43) PNH hastasında hafif-orta PHT
 - 2 / 28 (%7) PNH hastasında ağır PHT
- Kardiyak MRG
 - PNH bulunan 8 / 10 hastada sağ ventrikül ejeksiyon fraksiyonu azalmıştır

HEMOLITİK SENDROMLARDA PHT PATOGENEZİ



PNH'DE DISPNE PHT VE TE İLE İLİŞKİLİDİR

- PNH hastalarının %66'sı dispne bildirmektedir ¹
- Hücre dışı hemoglobinde hemoliz olur ve NO tüketimi pulmoner hipertansiyona neden olur ^{2,3}
- Dispne ve göğüs ağrısı anlamlı bir TE habercisidir (sırasıyla $p=0.015$)⁴



PNH'de Bitkinlik, Ağrı & Yaşam Kalitesi Bozukluğu

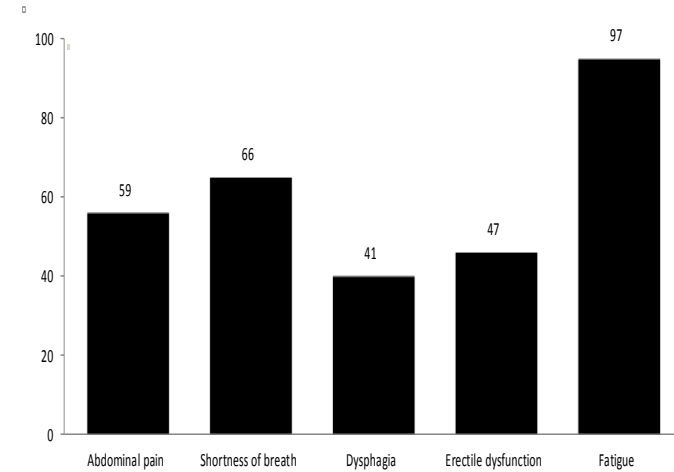
NEREDEYSE TÜM PNH HASTALARI BITKİNLİK YAŞAR

PNH hastaları sıklıkla anemi derecesinden orantısız iş göremez hale getirici bitkinlikten yakınır¹

**Klinik çalışmalar için uygun
bulunmayan 29 hastada bitkinlik
ve QoL yükü çok fazla idi: ²**

- % 97 bitkinlikten yakınmıştır
- % 76 PNH ile başa çıkmak için günlük aktivitelerini değiştirmeye zorunlu kalmıştır
- % 17 PNH nedeniyle çalışamıyordu

PNH QOL'YI OLDUKÇA FAZLA BOZAR



PNH İLE İLİŞKİLİ AĞRININ TEMELİNDE KRONİK HEMOLİZ YATAR

PNH hastalarında ağrı sık görülen bir semptomdur ¹

- Ulusal bir kayıt sisteminde, hastaların % 58'i önemli derecede ağrı ve %46'sı karın ağrısı bildirmiştir

Karın ağrısı hemoliz ile ilişkilidir ²

Hemoliz NO tüketimine neden olmaktadır ve bu da vazokonstriksiyon, düz kas kontraksiyonu ve iskemiye yol açmaktadır

İntestinal iskemide şiddetli karın ağrısı gözlenmiştir ^{4,5}

- D-dimerlerde belirgin artış ^{6,7}
- Biyopside elektronmikroskopisi ile iskemi bulguları ⁴
- Anjiyografi veya manyetik rezonans görüntüleme ile venöz blokaj ⁷

1. Lee JW et al. Haematologica 2010;95(Suppl 2):abs 506;

2. Hill A et al. Haematologica 2005;90(Suppl):ECR40;

3. Rother RP et al. JAMA 2005;293:1653-62;

4. Adams T et al. Dig Dis Sci 2002;47:58-64;

5. Quentin V et al. Gastroenterol Clin Biol 2003;27:927-31;

6. Weitz IC et al. Blood (ASH Annual Meeting Abstracts) 2008;112:abs 407;

7. Khoshini R et al. MedGenMed 2004;6:23

TE VE KARIN AĞRISI PNH'DE MORTALITE HABERCİSİDİR

TE hastaların % 29-44'ü klinik trombotik olay yaşarlar

TE hastalarında mortalite riski 6.99 kat artmıştır

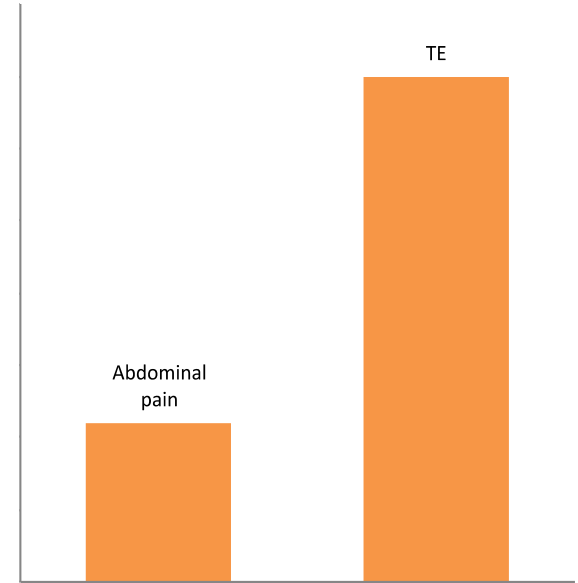
Karın ağrısı hastaların % 46'sında bildirmiştir

Karın ağrısında TE gelişme riski 3.6 kat artmıştır

Karın ağrısı mortalite riskinde hiç karın ağrısı olmayan

hastalara göre 2.3 kat artış ile ilişkilidir ($p=0.046$)

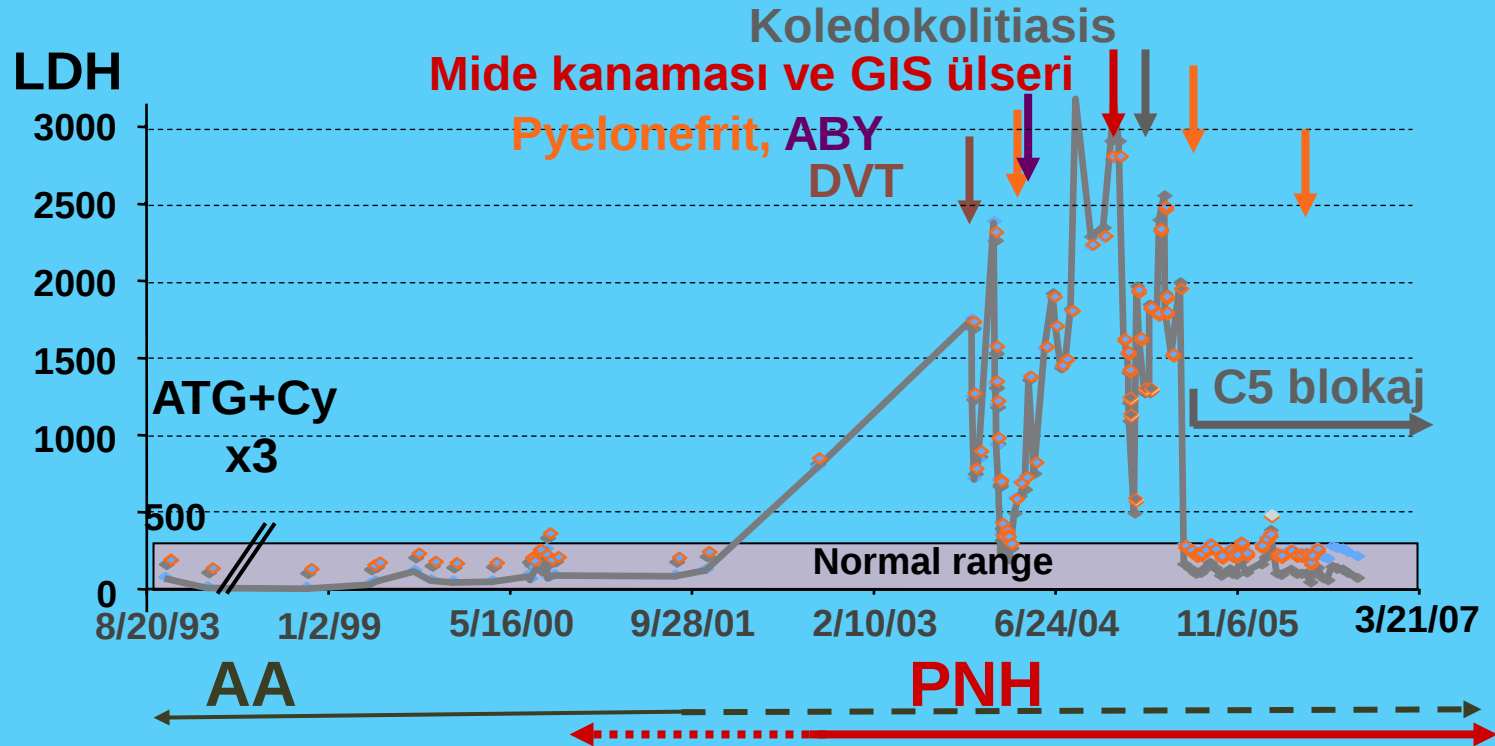
Mortaliteyi öngördürücü semptomlar



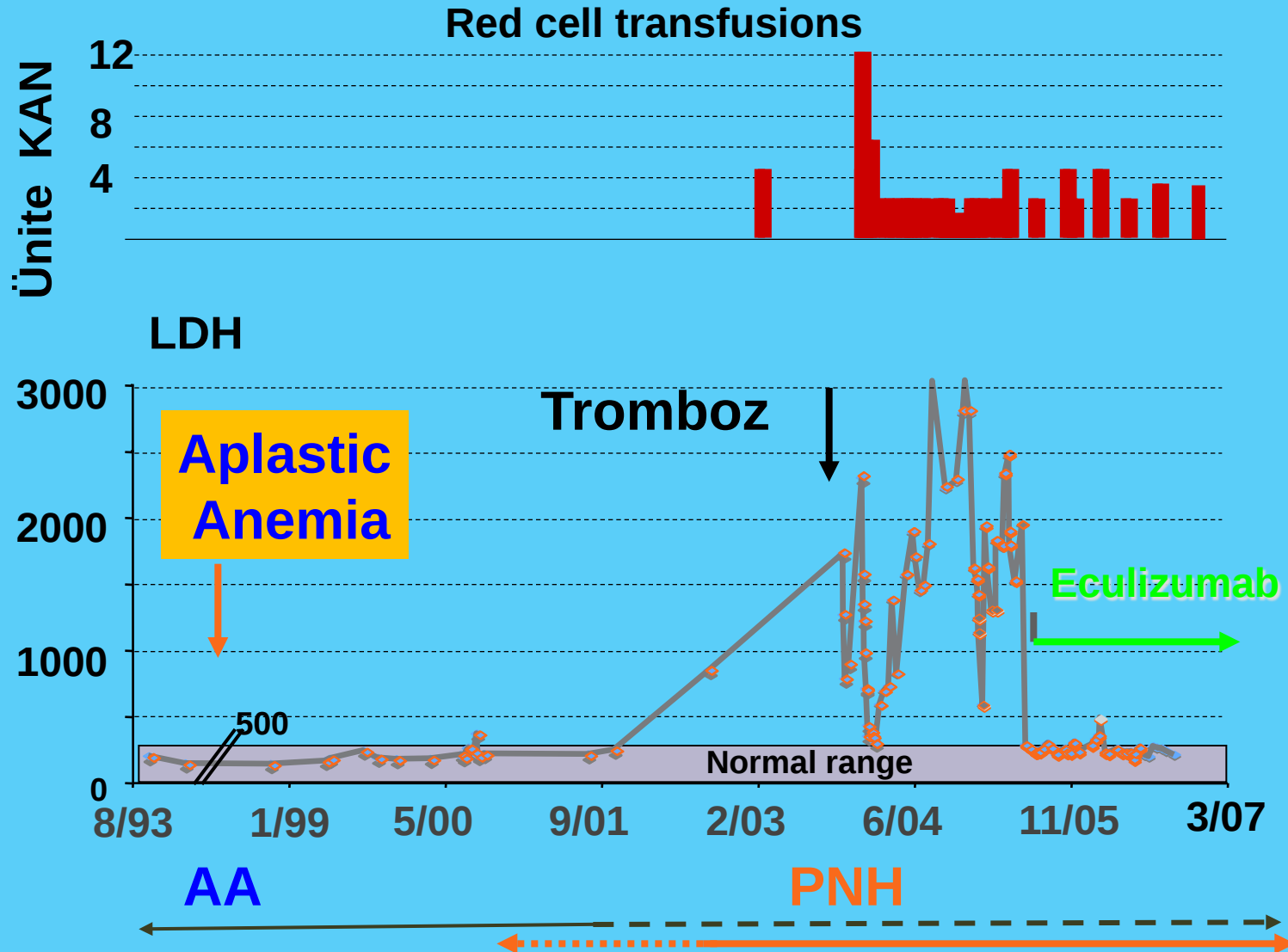
PNH ve LDH

Olgu: 31 yaşında kadın hasta

Kan transfüzyonu



Olgu: 31 yaşında kadın hasta



PNH PATOFİZYOLOJİSİ: ÖZET

PNH ender bir edinsel hematopoetik kök hücre bozukluğudur ve *PIG-A* geninde somatik mutasyon olan bir ya da daha fazla hematopoetik projenitör hücrenin klonal genişlemesinden kaynaklanmaktadır ^{1,2}

PIG-A mutasyonları GPI-bağlı proteinlerin örneğin kompleman düzenleyici proteinler olan CD55 ve CD59'un belirgin derecede azalmasına yol açar ^{1,2}

PNH RBC'lerin yüzeyinde CD55 ve CD59 yokluğu bunları terminal komplemanın aracılık ettiği lizise duyarlı kılar ¹⁻³

PNH'nın yüksek mortalitesi hastalığın temel dışavurumları olan hemolitik anemi ve trombozdan kaynaklanmakta ve bunların temelinde ise kontrolsüz kompleman aktivitesi yer almaktadır ¹⁻⁴

PNH Tanısı

ETKİN HASTA YÖNETİMİ İÇİN DOĞRU PNH TANISI GEREKLİDİR

PNH tanısı klinik öykü ve laboratuvar verilerine dayanır. Ayrıca PNH klonu varlığı ve boyutunu değerlendirmek üzere akım sitometresini de içerir ^{1,2}

Tanı sıklıkla, birkaç yıl geç konur^{3,4} ve bu sürede gereksiz klinik tetkikler ve uygunsuz tedaviler yapılır.

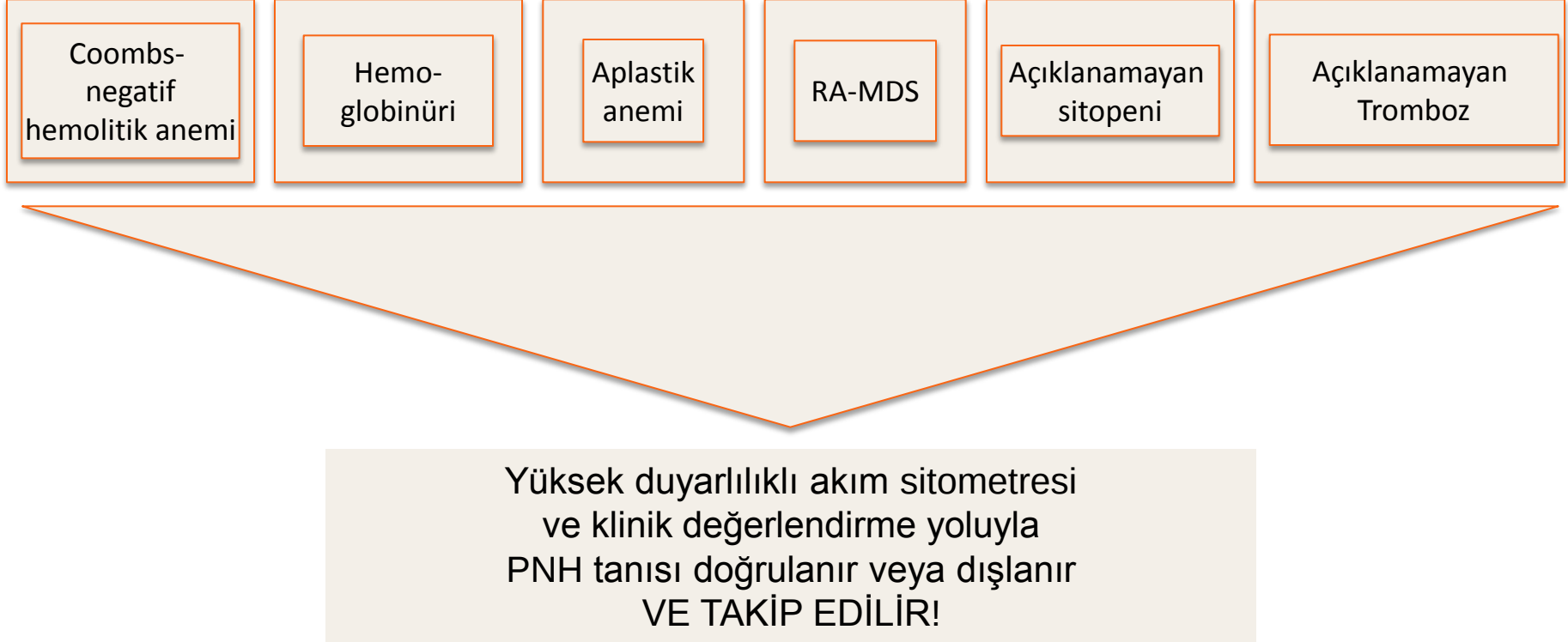
Hasta üzerindeki etkisi oldukça fazladır ve uygun tedavi ertelenirse morbidite artışı veya hatta ölüm gerçekleşebilir.

KLİNİK ŞEKLİ ÇOK DEĞİŞKEN OLDUĞUNDA PNH'DA TANI KONULMASI GÜÇTÜR

Klinik bulgular ve semptomlar	İnsidans oranı (%)
Tromboz	%39 ¹
Dispne	%66 ²
Pulmoner hipertansiyon	%47 ³
Kronik böbrek hastalığı	%65 ⁴
Karın ağrısı	%57 ²
Anemi	%100'e kadar ⁵
Bitkinlik, yaşam kalitesinde azalma	%96 ²
Başvuru zamanında hemoglobinüri	%26 ⁶
Disfaji	%41 ²
Eretil disfonksiyon	%47 ²

Tanı konmasının gecikmesi 1 ile 10 yıldan fazla sürebilir.¹
Tüm potansiyel semptomlar için hastaları doğrudan sorgulayınız

PNH TANISI KLİNİK ŞÜPHE VE PERİFERİK KAN HÜCRELERİNİN AKIM SITOMETRESİ İLE ANALİZİNİN BU ŞÜPHEYİ DESTEKLEMESİ YOLUYLA KONULUR



PNH TANISI ÖNERİLEN KRİTERLERE GÖRE KONUR VE SINIFLANDIRILIR

Akım sitometrisinde GPI-ile çapalanan proteinlerden eksik periferik kan hücresi popülasyonu kanıt bulunması ¹

Tam kan sayımı, retikülosit sayımı ¹⁻³

Serum LDH, bilirubin, haptoglobin ¹⁻³

Kemik iliği aspirasyon materyali, biyopsi, sitogenetik³

PNH Hastalarının Tedavisi

PNH TEDAVİ SEÇENEKLERİ

Destekleyici tedavi

- Transfüzyonlar
- Antikoagülanlar
- RBC takviyeleri (folik asit, vitamin B12, demir, ESA'lar)
- Steroidler (güncel olarak önerilmemektedir)
- Bağışıklık baskılayıcı ilaçlar

Kök hücre nakli

Hedefe yönelik tedavi

- Eculizumab

PNH DESTEKLEYİCİ TEDAVİSİ SEMPTOMLARIN GİDERİLMESİNDE YARARLIDIR AMA PROGRESYON, MORBIDİTE VEYA MORTALİTEYİ İYİLEŞTİRMEZ

Transfüzyonlar

- Aneminin geçici tedavisi
- Enfeksiyon riski
- Transfüzyon reaksiyonu riski
- Demir aşırı yüklenmesi riski

Antikoagülanlar

- QoLazılması (aktif hastalarda)
- Kanama riski
- Hemolizin devam etmesi ve trombotik olaylar yine de görüldüğü için pek çok hastada etkisizdir

RBC takviyeleri

- Folik asit ve vitamin B12 (eksiklik varsa)
- Demir, ESA'lar
 - PNH RBC kitlesini genişleterek hemolizi artırabilir

Steroid hormonları

- Kontrollü klinik çalışma yok
- Doz gündelik kullanım için çok yüksek
- Advers olaylar

Bağışıklık baskılayıcı tedavi

- Yalnızca BMF'yi tedavi eder

**Paroksizmal noktürnal
hemoglobinüri tedavisi için
kök hücre nakli**

PNH'DE SCT GEREKÇESİ

Allojenik SCT ile şunlar hedeflenmektedir :

- immün ablasyon ile PNH-tipindeki hücre klonlarının ortadan kaldırılması
- normal hematopoietik kök hücre desteği sağlanması
- Bağışıklık sisteminin korunması

Çalışma	n	Mortalite	GVHD	Ölüm veya GVHD riski
Santarone 2009	26	% 42 genel	10/20 değerlendirilebilir hasta (%50) kronik 11 akut (%42)	≥ % 42
de Latour 2009	185	5 yılda kontrollerdeki %17'ye karşı tedavi görenlerde % 31	100 (%54)	≥ % 31
Ruggeri 2009	58	2 yılda % 53 (projekte edilen)	% 28 ± 6 akut 14/44 risk altında (%32) kronik	≥% 28
de Latour 2008	52	% 42 (n=22)	NA	% 42 (ölüm)
de Latour 2008	141	Kontrollerde 10 yılda % 32.2'ye karşı 5 yılda ~ % 30	45 (% 32) kronik 35 (% 25) akut	≥ % 25
Witherspoon 2007	14	<6 ayda % 43	% 50	≥ % 43
	9	33%	% 44	≥ % 33
Parker 2005	121	10 yılda % 44	NA	% 44 (ölüm)
Hegenbart 2003	7	% 43	5 (%71)	≥ % 43
Saso 1999	57	2 yılda % 44	16 (%34) akut, 21gün greftlenme; 13/39 kronik, 90g greftlenme	≥ % 33

PNH HASTALARINDA KEMİK ILIĞI NAKLI SONRASINDA ÖLÜM VEYA GVHD RISKİ İYİ YÖNETİLMELİDİR

HANGI HASTALAR SCT İÇİN DÜŞÜNÜLMELİDİR?

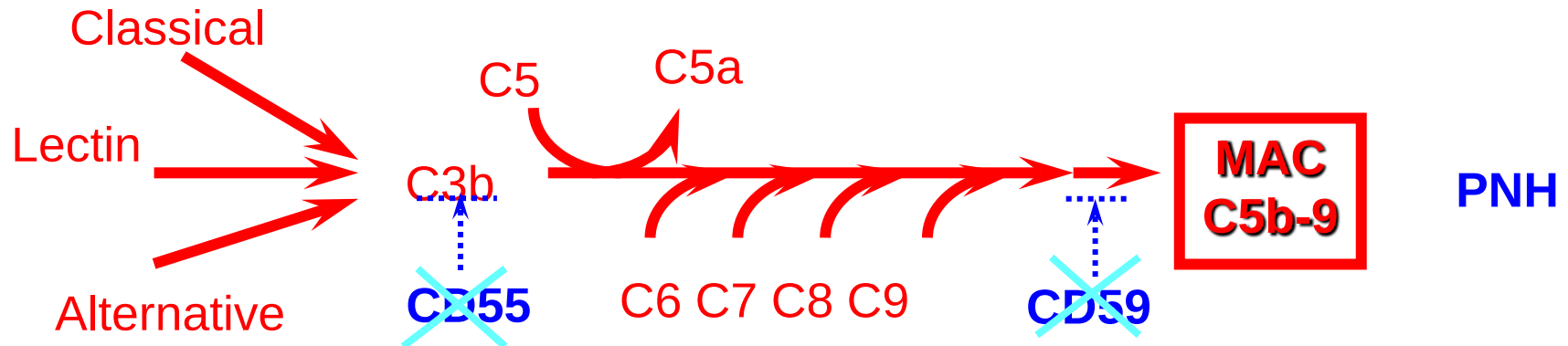
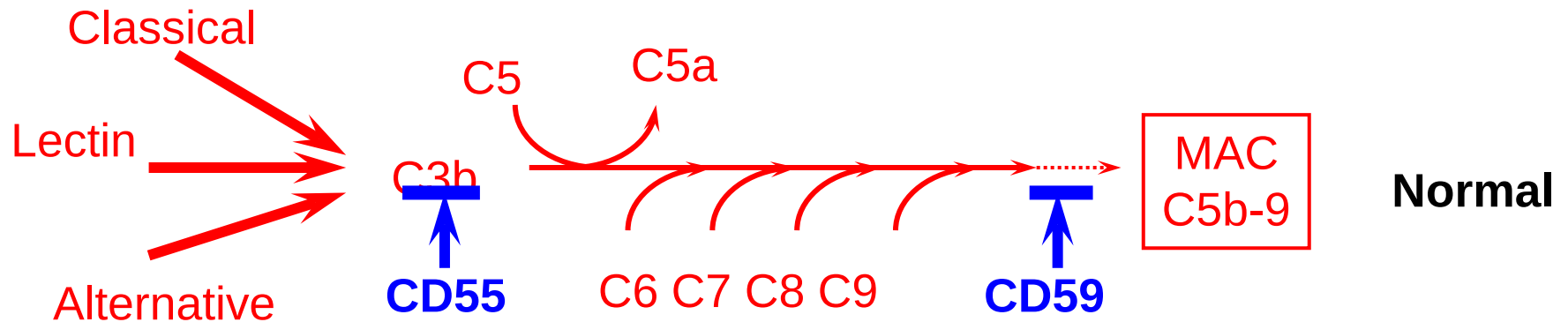
PNH hastalarında SCT'ye bağlı mortalite yüksek olduğu için, allojenik SCT şu hastalarda düşünülmelidir: ¹⁻⁴

- EBMT transplant risk skoru düşük hastalar için seçenek olabilir
- Ağır kemik iliği yetersizliği olanlar
- malign klonal transformasyon (yani MDS, lösemi)

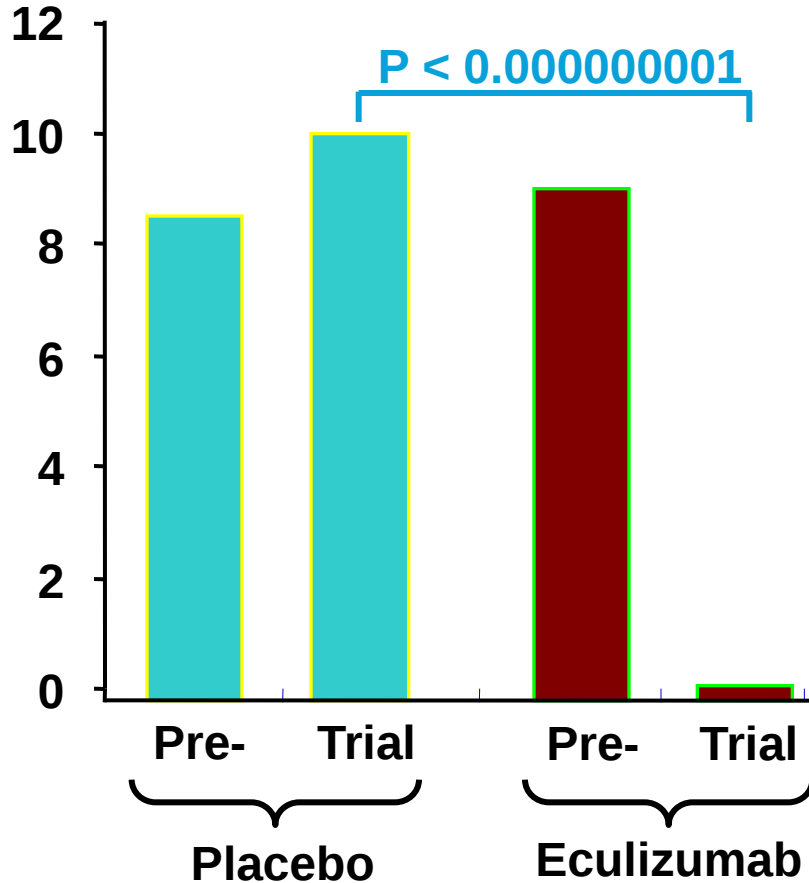
SCT riskinde mutlaka hastanın hastalığının şiddeti ve nakil komplikasyonu görece olarak dikkate alınmalıdır

Eculizumab

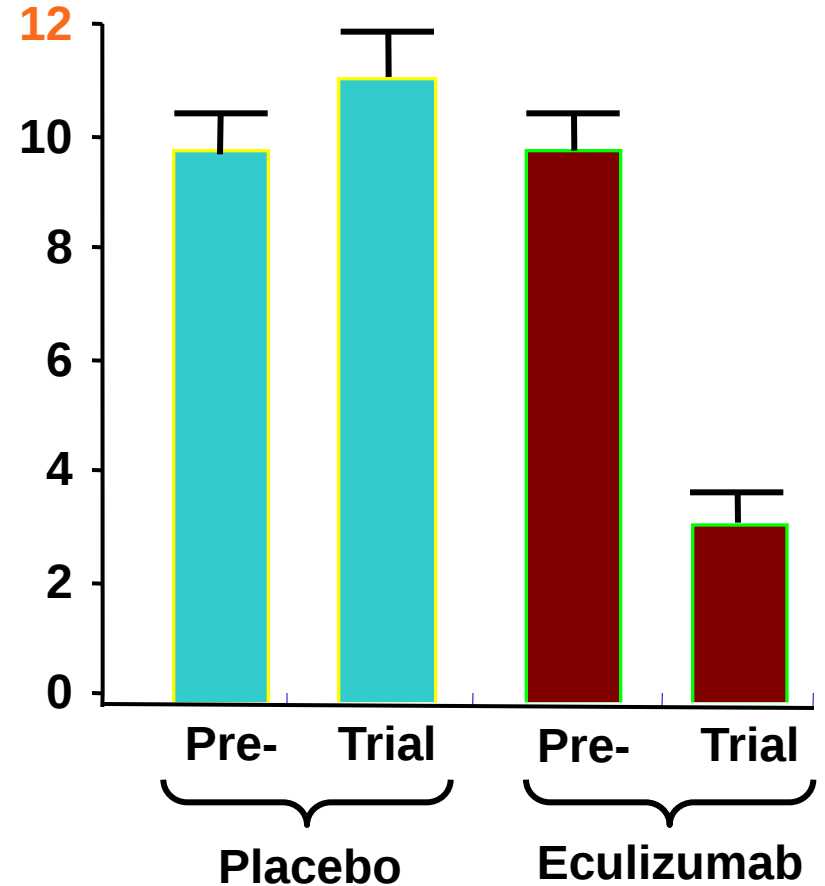
Complement Inhibition in PNH



Ortanca Transfüzyon

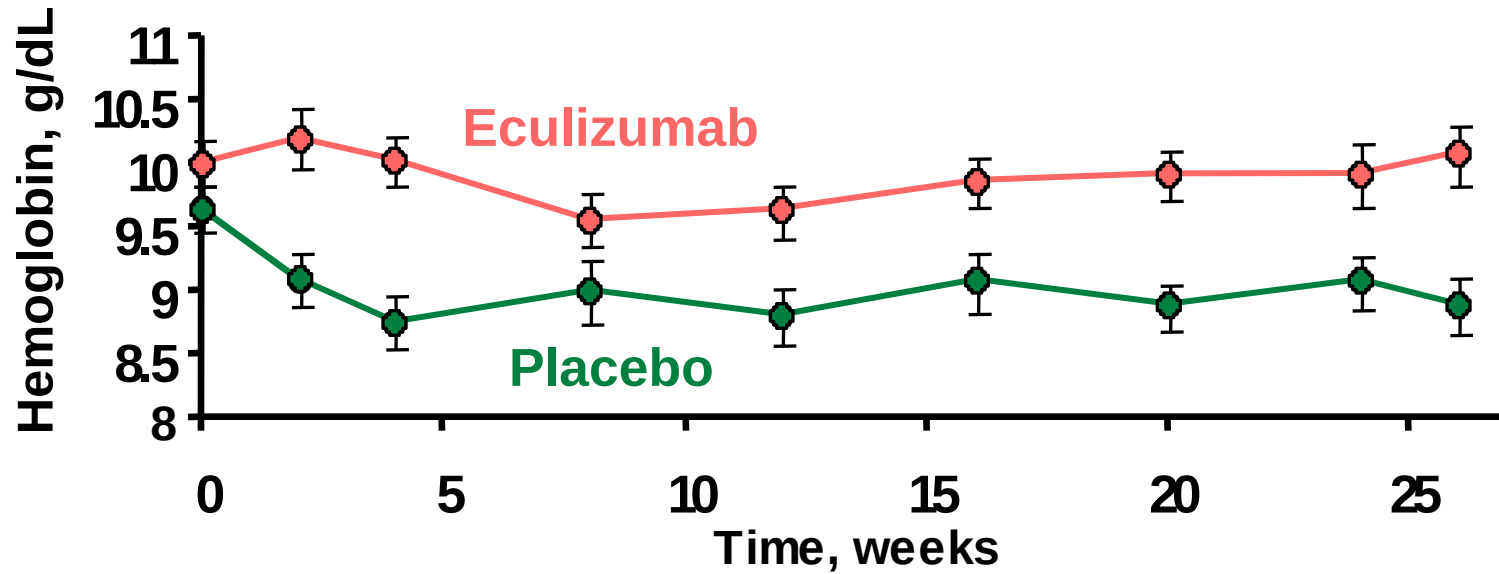


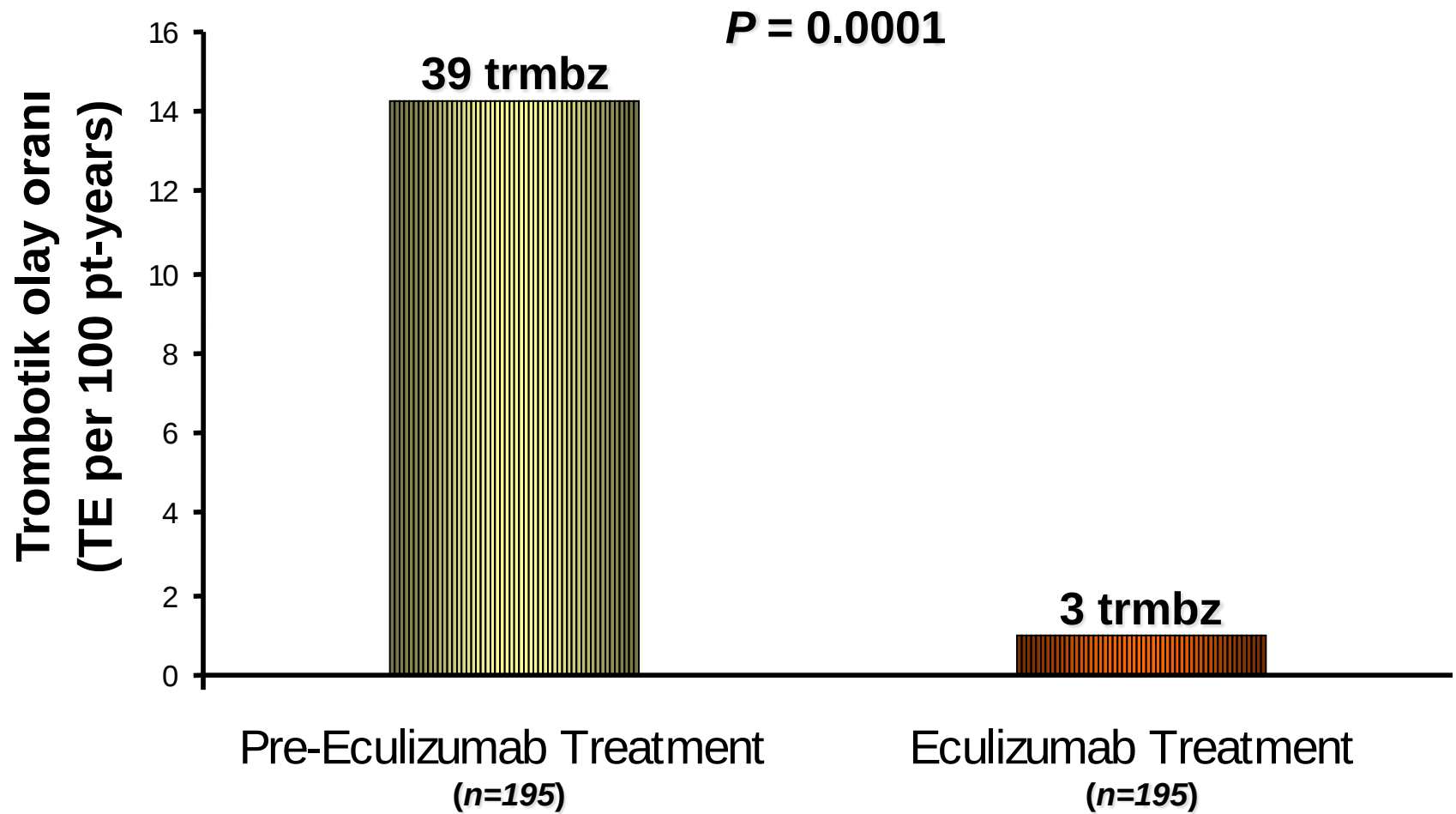
Ortalama Transfüzyon



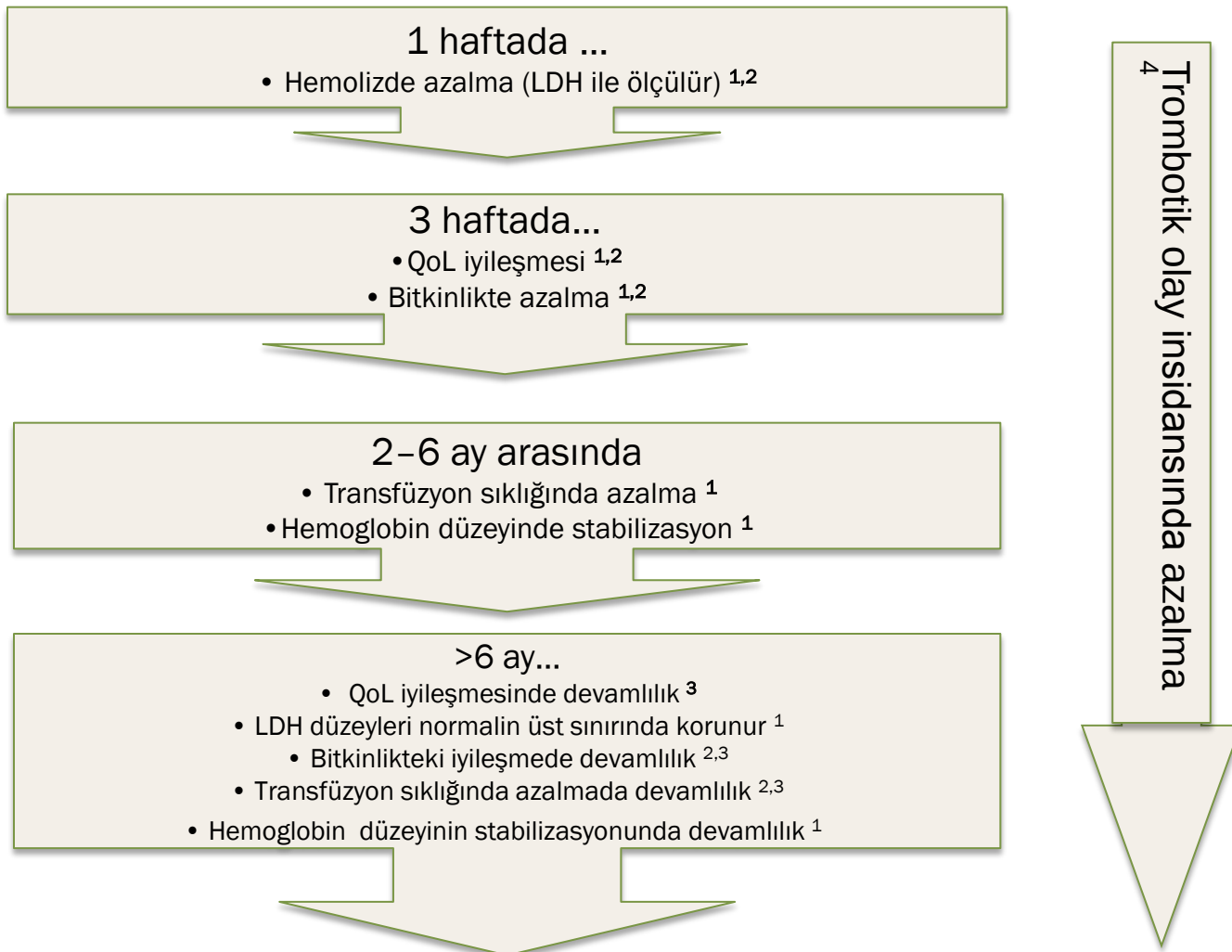
**ECULIZUMAB TRANSFÜZYON
İHTİYACINI AZALTIR**

ECULIZUMAB HB DÜZEYLERİNİ DÜZELTİR FAKAT NORMALLEŞTİREMEZ





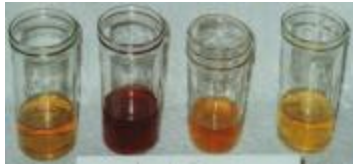
**Eculizumab TROMBOZ
RİSKİNİ azaltır**



ECULIZUMAB TEDAVISINDEN NE BEKLEMELİ

1. Hillmen P et al. N Engl J Med 2006;355:1233-43; 2. Brodsky RA et al. Blood 2008;111:1840-7;
3. Socié G et al. Blood (ASH Annual Meeting Abstracts) 2007;110:abs 3672;
4. Hillmen P et al. Blood 2007;110:4123-8

Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria from Bench to Bedside

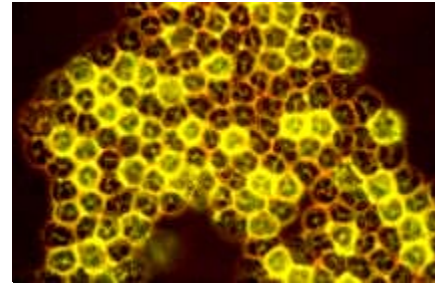


Hemoglobinuria
1985

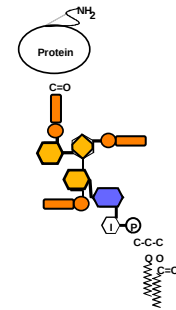
Zurich



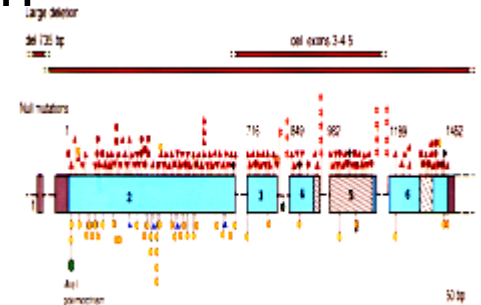
Ham test



Diagnosis by flow
1990
London



GPI-anchor



Identification of the PIGA gene
and mutations causing PNH
1994



Finding a cure &
prevention

St. Louis

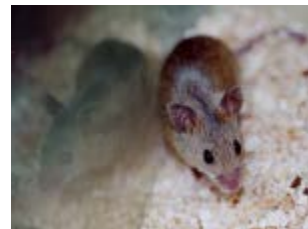
New York



FDA/ EMEA approval
2007



Investigational therapy
2005



Modeling of mice
With PNH blood cells 1997

PNH'DA HASTA TEDAVİSİ : ÖZET

SCT, PNH'ı tedavi etme potansiyeline sahiptir UYGUN HASTALARDA ÖNEMLİ SEÇENEK ancak morbidite ve mortalite iyi yönetilmeli ¹

- Zeminde Yaşamı tehdit edici sitopenileri olan hastalarda (AA ve MDS) MUTLAK önerilmektedir

Eculizumab PNH için çıkan ilk hastalık modifiye edici hedefli tedavidir

- Eculizumab ile tedavi PNH hastalarında kronik intravasküler hemolizi azaltmakta, PNH KKH sağ kalımını artırmakta, hasta QoL düzeyini artırmakta, transfüzyon gereksinimini azaltmakta ve sağ kalımı iyileştirmektedir ²⁻⁷

1. Matos-Fernandez NA et al. Biol Blood Marrow Transplant 2009;15:656-61; 2. Hill A et al. Blood 2005;106:2559-65;
3. Hillmen P et al. N Engl J Med 2006;355:1233-43; 4. Brodsky RA et al. Blood 2008;111:1840-7;
5. Socie G et al. Blood (ASH Annual Meeting Abstracts) 2007;110:abs 3672;
6. Hillmen P et al. Blood 2007;110:4123-8;
7. Kelly RJ et al. Blood 2011;117:6786-92