



<b>Titel:</b>	Retningslinje for thalassæmi
<b>Forfattergruppe:</b>	Birgitte Lausen, Henrik Hasle, Henrik Birgens, Malgorzata Wason, Niels Carlsen, Steen Rosthøj. Kontaktperson Niels Clausen (niecla@rm.dk)
<b>Fagligt ansvarlige DPS-udvalg:</b>	Hæmatologi og onkologi

## Retningslinje for thalassæmi

### Indholdsfortegnelse

Resume.....	2
<b>Baggrund</b> .....	2
Klassifikation af $\alpha$ -thalassæmi? .....	2
Patogenese og klassifikation af $\beta$ -thalassæmi.....	3
Genotype-fænotype relation.....	3
<b>Symptomer og objektive fund</b> .....	4
Mild $\alpha$ - eller $\beta$ -thalassæmi .....	4
Kendetegn for $\beta$ -thalassæmia intermedia.....	4
Kliniske tegn på utilstrækkelig behandling (transfusion) af patienter med svær $\beta$ -thalassæmi .....	4
Sekvelae .....	5
Komplikationer til jernophobning efter blodtransfusioner .....	5
<b>Differentialdiagnoser</b> .....	5
<b>Undersøgelser</b> .....	5
Diagnose af mild $\alpha$ - eller $\beta$ -thalassæmi?.....	5
$\alpha$ -thalassæmi .....	5
Diagnosen.....	5
Svær $\beta$ -thalassæmi .....	6
Hæmoglobin H sygdom .....	6
Screening - Genetisk rådgivning.....	6
Screening - nogle tolkningsproblemer .....	7
<b>Behandling</b> .....	7
Mild $\alpha$ - eller $\beta$ -thalassæmi .....	7
Transfusionsbehandling, indikation .....	7
Transfusionsbehandling, mål .....	7
Transfusionsregime.....	7
Har patienten et rimeligt forbrug af erythrocytter? .....	8
Behandling af $\beta$ -thalassæmia intermedia? .....	8
Kelatbehandling, indikation .....	9
Desferal .....	9
Hvilke problemer plejer at opstå under desferrioxamin behandling? .....	10
Oral kelering. ....	10
Øvrig terapi ved $\beta$ -thalassæmia major .....	11
Diæt ved thalassæmia major .....	11
Stamcelletransplantation, indikation og resultat .....	11
<b>Monitorering</b> .....	12
Hvilke regelmæssige kontroller bør gøres hos patienter med svær thalassæmi?.....	12



Hvilke regelmæssige kontroller bør gøres hos patienter med intermediær thalassæmi? .....	12
Kelatbehandling .....	12
Referencer .....	13
Interessekonflikter .....	13
Appendiks .....	13

## Resume

Målet med denne korte instruks er at give introduktion, vejledning og anbefalinger angående de almindeligste spørgsmål, som opstår ved behandlingen af patienter med thalassæmi. Hensigten er ikke at give en komplet beskrivelse af sygdommene eller mere specifikke kliniske situationer; her må henvises til lærebøger og øvrig litteratur. I Danmark har vi i øjeblikket kendskab til ca. 35 patienter med behandlingskrævende thalassæmi, derudover er 15 patienter knoglemarvstransplanteret pga. deres thalassæmi (januar 2012).

Thalassæmisygdommene er arvelige (autosomt recessive) og har deres hovedforekomst i et bælte på begge sider af Middelhavet, i Mellemøsten, Indien, Pakistan og Sydøstasien.  $\beta$ -thalassæmi er vigtigst hvad angår hyppighed og sygelighed. Der findes mere end 200 kendte  $\beta$ -globin mutationer, men ofte dominerer 5 – 10 typer i en befolkning. Kombinationer med andre hæmoglobinopathier, f.eks.  $\alpha$ -thalassæmi, HbS (seglcelleanæmi) eller HbE ses ofte. Disse hæmoglobinkombinationer (compound heterozygote) giver oftest et glidende spektrum mellem intermediære og svære former.

Patienter der behandles med regelmæssige blodtransfusioner (hypertransfusionsprogram) og kelatbehandling anbefales regelmæssig kontakt med et regionalt center med erfaring indenfor thalassæmi.

## Baggrund

### Klassifikation af $\alpha$ -thalassæmi?

På hvert kromosom 16 findes 2  $\alpha$ -globingener, og mutationer kan derfor give forskellig klinisk ekspresion afhængig af antallet af muterede alleler (1 – 4 stk). Mutationerne er sædvanligvis store deletioner. Med aftagende antal fungerende alleler falder ratio af  $\alpha/\beta$ -globin syntese i retikulocytten fra det normale 1.0 mod 0.

	Normal	$\alpha^+$ , silent carrier	$\alpha^+$ , homozygot	$\alpha^0$ , trait	HbH ( $\beta_4$ )	Hb Bart ( $\gamma_4$ )
<b>Synonym</b>		$\alpha$ thalassæmi 2	$\alpha$ thalassæmi 1	$\alpha$ thalassæmi 1		
<b>Fungerende Gener</b>	4	3	2	2	1	0
<b><math>\alpha/\beta</math>-ratio</b>	1	0,8	0,6	0,6	0,3	0
<b>Genotype</b>	$\alpha\alpha/\alpha\alpha$	$-\alpha/\alpha\alpha$	$-\alpha/-\alpha$	$--/\alpha\alpha$	$--/-\alpha$	$--/--$
<b>MCV</b>	90 $\pm$ 5	81 $\pm$ 7 $\downarrow$	69 $\pm$ 4 $\downarrow\downarrow$	69 $\pm$ 4 $\downarrow\downarrow$	65 $\pm$ 7 $\downarrow\downarrow\downarrow$	110-120
<b>Fænotype</b>	Normal	Normal	Mild anæmi	Mild anæmi	Moderat til svær hæmolytisk anæmi, splenomegali, akut hæmolytisk og aplastisk krise	Død intrauterint eller neonatalt

MCV varierer normalt med alderen. MCV er høj ved fødslen, er i nadir ved 2-3 måneders alderen (nedre grænse er 70) og stiger herefter.



Mangel på begge  $\alpha$ -globingener på samme kromosom ( $\alpha^0$ -thalassæmi; --/ $\alpha\alpha$ ) er almindelig i Sydøstasien, sjældent i Middelhavsområdet og meget sjældent i Afrika. HbH sygdom og hydrops fetalis er derfor mere almindelig i Sydøstasien og forekommer sjældent i befolkningerne ved Middelhavet og findes principielt ikke i Afrika.

### Patogenese og klassifikation af $\beta$ -thalassæmi

$\beta$ -globin generne er lokaliseret på kromosom 11. Mutation i  $\beta$ -globin genet giver enten ophævet eller reduceret syntese af  $\beta$ -globin ( $\beta^0$ - resp.  $\beta^+$ - varianter).  $\alpha$ -globinkæder dannes derfor i overskud i erythrocytforstadier. Disse er ustabile og udfælder, hvilket medfører celledød. Erythrocyterne har forkortet overlevelse og destrueres først og fremmest i milten. En efterfølgende øget erythropoietin sekretion medfører en øget, men ineffektiv erythropoiese. Den øgede og stærkt ekspanderet erythropoiese fører til knoglemarvshypertrofi (hypertrofi af calvarium, mandibel og maxiller), osteopeni, osteoporose, hepatosplenomegali og extramedullære hæmopoietiske foci (oftest langs columna og langs ribben i lunger). Endelig øges jernabsorptionen.

Heterozygot  $\beta$ -thalassæmi indebærer symptomfrit bærerskab eller  **$\beta$ -thalassæmia minor**. Homozygot eller sammensat (compound) heterozygot  $\beta$ -thalassæmi fører klinisk til  **$\beta$ -thalassæmia intermedia eller major**.

**$\beta^0$ -thalassæmi:** Mutation i  $\beta$ -globin-genet som giver ophævet  $\beta$ -globin syntese. Klinisk mild (minor) thalassæmi hvis et gen er involveret; klinisk svær (major) thalassæmi hvis begge gener er involveret.

**$\beta^+$ -thalassæmi:** Mutation i  $\beta$ -globin genet, som fører til nedsat, men ikke totalt ophævet syntese af  $\beta$ -globin. Thalassæmia minor hvis et gen er involveret. To involverede gener, hvoraf mindst et af disse er en  $\beta^+$  mutation vil typisk føre til fænotypen thalassæmia intermedia. Sværhedsgraden af denne er meget varierende afhængig af mutationernes sværhedsgrad.

Specielle former er  **$\delta\beta$ -thalassæmi** (deletion af  $\delta\beta$ -gener giver intermediær klinik); **Hb Lepore** (overkrydsning mellem  $\delta$ - og  $\beta$ -gener giver hybrid globin, intermediær-svær klinik); **hereditær persistens af føtalt hæmoglobin** (HPFH, type af  $\delta\beta$ -thalassæmi hvor defekt  $\beta$ -globin produktion er helt kompenseret af øget  $\gamma$ -globin syntese, klinisk normale). En særlig  $\beta$ -thalassæmiform er HbE/ $\beta$ -thalassæmi sygdom, som er den hyppigste alvorlige thalassæmisygdom i Asien og USA. Her er patienten compound heterozygot for  $\beta$ -thalassæmi og den thalassæmiske variant HbE (i visse områder i Sydøstasien er op mod 50 % af befolkningen bærer af denne egenskab). Der findes en mængde forskellige  $\beta$ -globin mutationer og kombinationer med andre hæmoglobinopathier, f.eks.  $\alpha$ -thalassæmi, som giver et glidende klinisk spektrum mellem intermediære og svære former (se neden for under genotype-fænotype relation).

### Genotype-fænotype relation

Undertiden er der ikke overensstemmelse mellem genotype og fænotype ved  $\beta$ -thalassæmi. Eksempelvis ses thalassæmia intermedia fænotype ved homozygot  $\beta^0$ -thalassæmi. Årsagerne er mangfoldige, men nedenfor er nævnt nogle af disse:

*Compound heterozygoti for  $\alpha$ -thalassæmi og  $\beta$ -thalassæmi:* Mangel på 2  $\alpha$ -globin gener og homozygot  $\beta^+$ -thalassæmi giver mild thalassæmia intermedia. Mangel på 3  $\alpha$  globin gener (HbH sygdom) og homozygot  $\beta^0$ -thalassæmi giver thalassæmia intermedia. 6  $\alpha$ -globin gener ( $\alpha\alpha\alpha/\alpha\alpha\alpha$ ) og heterozygot  $\beta$ -thalassæmi giver thalassæmia intermedia.



*Variation i HbF syntesen:* Polymofier som øger  $\gamma$ -globin syntesen vil altid mildne fænotypen ved  $\beta$ -thalassæmi. Fænomenet er kun delvist forstået. Co-inheritance af *XmnI*- $\gamma$  polymorfien og homozygot  $\beta^0$ -thalassæmi giver ofte fænotypen thalassæmia intermedia pga. øget HbF produktion, særlig udtalt hvis der også foreligger en  $\alpha^+$ -thalassæmi allel. Der er beskrevet andre ”milde” fænotyper hos patienter med homozygot  $\beta$ -thalassæmi, som skyldes at de samtidig har arvet en HPFH mutation (heterocellulær HPFH). Øget  $\gamma$ -globin syntese ses også på basis af faktorer uden for  $\beta$ -globin komplekset (trans-acting factors).

HbH sygdom findes i princippet i 2 former. Den mildeste af disse skyldes compound heterozygoti for en  $\alpha^0$  thalassæmi allel (hyppigst SEA deletion) og en  $\alpha^+$  deletion (hyppigst  $-\alpha3.7$  deletion). En sværere form, med lavere hæmoglobin, findes ved compound heterozygoti for en  $\alpha^0$  deletion og en  $\alpha$ -globin mutation på den anden allel. Den hyppigste form er compound heterozygoti for en SEA deletion og Constant Spring mutationen ( $--/\alpha CS\alpha$ ).

## Symptomer og objektive fund

### Mild $\alpha$ - eller $\beta$ -thalassæmi

- Asymptomatisk
- Mikrocytær, hypokrom anæmi

### Kendetegn for $\beta$ -thalassæmia intermedia

$\beta$ -thalassæmi børn er normalt symptomfrie i de første tre måneder, hvor børn ikke er afhængige af  $\beta$ -globinproduktionen. Efterfølgende føre den øgede og stærkt ekspanderet erythropoiese til knoglemarvshypertrofi (hypertrofi af calvarium, mandibel og maxiller), osteopeni, osteoporose, hepatosplenomegali og extramedullære hæmopoietiske foci (oftest langs columna og langs ribben i lunger). Desuden øges jernabsorptionen.

*Læg mærke til at selvom anæmien er intermediær, kan der være betydelig morbiditet!*

- Stor klinisk variation afhængig af genotypen
- Anæmi (mikrocytær, hypokrom), men en del har Hb  $>4.3$  mmol/l og kræver derfor ikke regelmæssige transfusioner.
- Intermedia-patienter har øget jernabsorption i tarmen og jernoplagering, hvilket fører til levercirrose, endokrine forstyrrelser, hyperpigmentering og kardial hæmosiderose, også selvom der ikke gives blod.
- Desuden ses hepato-splenomegali, vækstretardering, hyperbilirubinæmi (galdesten), jernaflejring, trombofili, osteoporose, knogledeformiteter og skinnebessår.
- Aplastiske kriser ved infektioner, fx. parvo B19.
- Risiko for trombose og pulmonal hypertension (særlig efter splenektomi).

### Kliniske tegn på utilstrækkelig behandling (transfusion) af patienter med svær $\beta$ -thalassæmi

- Dårlig trivsel, bleghed og træthed.
- Vækstretardering. Kan skyldes både for lidt transfusion og for meget desferal (jernkelerende).
- Hyperplastisk marv som ekspanderer og fortynder corticalis. Facies thalassæmica.
- Pseudotumorer i rørkogler og ribben. Generel osteoporose.

Klik her for at angive tekst.



- Hepato-splenomegali. Hypersplenisme med ekspansion af plasmavolumen og forkortet livslængde af røde blodlegemer. Leukopeni, trombocytopeni og galdesten.
- Ekspansion af plasmavolumen med kardial insufficiens. Kronisk anæmi – hypoxæmi – død af kardiale årsager.

### Sekvelae

Selv velbehandlede patienter risikerer følgende komplikationer, som dog frem for alt rammer patienter med for sent indsat behandling, dårlig compliance eller dårlig balance mellem blodforbrug og kelatbehandling:

- Hjeriteinkompensation eller arytmi, skyldes overvejende siderose.
- Endokrine forstyrrelser - vækstretardering, forsinket pubertet, diabetes mellitus, hypogonadisme, binyrebarkinsufficiens, hypothyroidisme, hypoparathyroidisme.
- Levercirrose.

### Komplikationer til jernophobning efter blodtransfusioner

#### Endokrine:

- Retarderet vækst
- Forstyrret, forsinket pubertetsudvikling
- Hypothyroidisme
- Hypoparathyroidisme
- Hypogonad hypogonadisme
- Diabetes mellitus

#### Hjertebivirkninger:

- arytmi
- hjertesvigt

#### Levercirrose

#### Neurologiske bivirkninger (fx paræstesier)

### Differentialdiagnoser

Jernmangelanæmi

Hæmolytisk anæmi af andre årsager

### Undersøgelser

#### Diagnose af mild $\alpha$ - eller $\beta$ -thalassæmi?

- Etnicitet; patienten er sædvanligvis af etniske oprindelse fra Middelhavsområdet, Mellemøsten, Iran, Irak, Indiske subkontinent, Sydøstasien, Oceanien eller Afrika.
- Hgb, MCV, MCHC (mikrocytær, hypokrom anæmi), reticulocytaltal.
- Trombocytaltal, leukocytaltal og differentialtælling
- Hæmoglobin fraktionering viser ved  $\beta$ -thalassæmi øget HbA<sub>2</sub> og evt. let øget HbF. Ved  $\alpha$ -thalassæmi giver fraktioneringen ingen konklusiv information, men giver mistanke (og fravær af  $\beta$ -thalassæmi).

#### $\alpha$ -thalassæmi

Diagnosen kræver DNA diagnostik. Hyppigst er der tale om deletioner og metoden er her gap-PCR. HbH sygdom kan dog diagnostiseres ved hæmoglobin fraktionering (viser HbBart og HbH).



### Svær $\beta$ -thalassæmi

- Hgb, MCV, MCHC, RDW, reticulocytal (mikrocytær, hypokrom anæmi med normal RDW og reticulocytose).
- Trombocytal, differential tælling (trombocytose eller peni og leukopeni forekommer)
- Hæmoglobin fraktionering viser HbF ( $\alpha_2\gamma_2$ ) udgør hovedparten af hæmoglobin i erythrocytterne. HbA<sub>2</sub> ( $\alpha_2\delta_2$ ) er normal eller forhøjet.
- Ferritin (høj pga. øget jernmætning).
- Levertal (påvirket ved udtalt siderose).
- Erytroid hyperplasi, evt. megaloblastisk knoglemarv (ved folinsyremangel).
- Røntgen af skelettet vil vise fortykket calvarium, halisterese og compactaudtynding i rørknogler – udføres ikke rutinemæssigt.

Hvis der foreligger et udstryk af perifert blod ses target celler, polykromasi, basofil punktering og cirkulerende normoblaste. Det er dog ikke en del af basisudredning.

Diagnosen kan stilles ved hæmoglobin fraktionering, elektroforese (mest sensitiv er isoelektrisk fokusering) eller HPLC (high pressure liquid chromatography).

Heterozygot  $\beta$ -thalassæmi ( $\beta$ -thalassæmia minor) er karakteriseret ved forhøjet HbA<sub>2</sub> (>3.5%), undertiden tillige let øget HbF. Næsten alle har svært nedsat MCV og MCHC, men der findes milde og sjældne varianter med normalt MCV og normalt HbA<sub>2</sub>. Homozygot  $\beta^0$ -thalassæmi ( $\beta$ -thalassæmia major) har næsten udelukkende HbF og normal eller let øget HbA<sub>2</sub>. Ved  $\beta$ -thalassæmia intermedia findes i tillæg til HbF en mere eller mindre stor fraktion af HbA. DNA undersøgelse ved  $\beta$ -thalassæmi har først og fremmest betydning ved prænatal diagnostik eller afklaring af uventet fænotype;  $\delta\beta$ -thalassæmi, herunder HbLepore og HPFH (hereditær persisterende føtal hæmoglobin).

### Hæmoglobin H sygdom

- Skyldes compound heterozygoti for en  $\alpha^0$ -deletion og en  $\alpha^+$ -deletion, eller compound heterozygoti for en  $\alpha^0$ -deletion og en  $\alpha$ -globin mutation.
- Hgb, MCV, MCHC, RDW, reticulocytal (Mikrocytær, hypokrom anæmi med normal RDW og reticulocytose).
- Trombocytal, differential tælling (trombocytose).
- Ferritin
- Hæmoglobin fraktionering

### Screening - Genetisk rådgivning

Indvandrerkvinder fra lande med thalassæmi bør screenes for thalassæmi, hvis MCV er < 78 fl, forudsat at disse værdier ikke skyldes jernmangelanæmi. Denne screening anbefales af Sundhedsstyrelsen og gerne så tidligt i eventuel graviditet som muligt (Svangreomsorg fra 1998). Følgende thalassæmi syndromer bør omfattes af screeningen:

- Heterozygot  $\beta$ -thalassæmi
- Hæmoglobin E
- $\alpha^0$ -thalassæmi



Hvis en af disse bærertilstande påvises undersøges også barnefaderen. Hvis han er heterozygot henvises parret til genetisk rådgivning og tilbud om prænatal diagnostik.

Hvis der er tegn på thalassæmi i perifer blodstatus men normal Hb fraktionering er der mistanke om  $\alpha$ -thalassæmi. Hvis patienten er fra Afrika bærer de sandsynligvis  $\alpha^+$ -thalassæmi og risikoen er lille for Hb Bart's. I alle andre tilfælde bør der analyseres for  $\alpha^0$ -thalassæmi med DNA-teknik (laves på Herlev Hospital og Aarhus Universitetshospital). Hvis forældrene bærer forskellige thalassæmi former ( $\alpha$  eller  $\beta$ ), er der ingen risiko for at barnet er alvorligt sygt.

### Screening - nogle tolkningsproblemer

Individer med heterozygoti for en mild  $\beta^+$ -thalassæmi og samtidig enten heterozygoti for  $\alpha^0$ -thalassæmi eller homozygoti for  $\alpha^+$ -thalassæmi har højere MCV-værdier end heterozygote for kun  $\beta$ -thalassæmi og kan derfor overses ved screening ved hjælp af MCV alene. Dette er formentlig sjældent, men kan undgås, hvis man benytter screening med Hb-fraktionering.

Der findes sjældne meget milde  $\beta^{++}$ -thalassæmi-varianter, hvor heterozygote ikke har øget HbA<sub>2</sub>.

## Behandling

### Mild $\alpha$ - eller $\beta$ -thalassæmi

Behandling er ikke nødvendig. Folsyre kan overvejes i opvækstårene, navnlig hvis der er retikulocytose. For at afklare om begge forældre er bærere, og om de risikerer at få børn med  $\alpha$ - eller  $\beta$ -thalassæmi major, bør familien tilbydes genetisk udredning og rådgivning. Personer (heriblandt søskende) med diagnosticeret thalassæmi bør have besked om deres bærerskab/sygdom. Det er vigtigt at huske, at andre kulturer kan have et andet syn på sygdom, og at det derfor er vigtigt at understrege, at bærerskab ikke er en sygdom, men en egenskab.

### Transfusionsbehandling, indikation

Patienter som ikke kan holde Hb > 4,3 mmol/l pga. ineffektiv erythropoiese og/eller hæmolyse. Hvis Hb spontant kan holdes omkring 4,3 – 5,0 bør man observere vækst, knogleforandringer, særligt ansigtsasymmetri, som ofte viser sig indenfor 1-2 år, samt undersøge for tiltagende splenomegali. Hvis der kommer forstyrrelser her bør også disse patienter transfunderes.

### Transfusionsbehandling, mål

Præ-transfusions-Hb tilstræbes at være over 5,9 – 6,2 mmol/l (UK rekommandationer 2008), i Canada og Australien 5,6 – 6,2 mmol/l. Øgning/normalisering af Hb-niveauet har flere formål;

- Giver normal fysisk aktivitet og vækst.
- Hindrer kronisk hypoxæmi.
- Reducerer marvhyperplasien som giver sekundære knogleforandringer og hypervolæmi.
- Modvirker udvikling af splenomegali og hypersplenisme.
- Modvirker øget jernabsorption fra tarmen.

### Transfusionsregime

Transfusion gennemføres med filtreret, fænotypisk identisk, leukocytfattigt erythrocyt-koncentrat, som ikke skal bestråles. Husk udvidet fænotypeundersøgelse før start på transfusionsprogram for at undgå immunisering (bør udover Rhesus inkludere Kell, Kidd og Duffy systemet).



Blodet skal være mindre end 7 dage gammelt for at holde længst muligt. Transfusion gives i henhold til Hb-niveau, oftest hver 3.- 4. uge med 10-15 ml/kg givet på 2 -3 timer Hvis der er hjerteinsufficiens eller Hb < 3,1 mmol/l gives 5 ml/kg på 2-3 timer.

En skånsom strategi hos små børn er at give 15 – 20 ml/kg hver 4. uge i løbet af de første leveår for at undgå alt for frekvente sygehusbesøg. Intervallet mellem transfusionerne mindskes successivt til ca. 2 uger med 7,5 - 10 ml/kg erythrocytkoncentrat per gang. Hyppigere transfusioner med mindre mængder er mere effektivt end sjældnere transfusioner med større mængder blod. Patienterne vaccineres mod hepatitis B.

### Har patienten et rimeligt forbrug af erythrocytter?

Blodtransfusionsprotokol anbefales til hver patient, hvor det årlige blodforbrug beregnes.

Dato	Ery-konc ml givet	Hb før transfusion	Hb efter transfusion	Hb middel	Kumulativ Ery-konc (ml/kg)	Øvrigt

"Normalt" blodforbrug hos splenektomerede patienter, som skal holde middel-Hb omkring 7,4 mmol/l, er ca. 250 ml erythrocyt-koncentrat/kg/år svarende til 1 portion/kg/år.

Hvis blodforbruget per år er >250 ml erythrocyt-koncentrat/kg/år (erythrocyt-koncentrat med hæmatokrit omkring 60 %) er der grund til at undersøge:

- Har patienten udviklet erythrocytantistoffer?
- Kan man finde blod med bedre forlidelighed?
- Har patienten udviklet hypersplenisme (milten ofte > 6 cm nedenfor venstre arcus costalis)?

### Behandling af $\beta$ -thalassæmia intermedia?

Behandling af  $\beta$ -thalassæmia intermedia er vanskeligere end ved  $\beta$ -thalassæmi major, hvor alle skal behandles. Ved  $\beta$ -thalassæmia intermedia skal den kontrollerende læge nøje overveje, om der opstår komplikationer som følge af den ekspanderede ineffektive erythropoiese. Hvis dette sker, skal patienten starte transfusionsbehandling og jernkelering som ved thalassæmia major. Nogle patienter ophober jern selv uden transfusioner. Folsyre gives, hvis der er signifikant hæmolyse (retikulytose); mindst 1 mg dagl (voksne: 5 mg). Transfusioner i forbindelse med aplastiske kriser. Jern-kelerende behandling er aktuel, hvis ferritin stiger til 2000 (1000) ng/ml. Splenektomi kan blive aktuel, men indikationen er et dilemma efter at det er påvist, at splenektomi øger risikoen for pulmonal hypertension og trombose. En kraftigt forstørret milt skal dog bortopereres.





### Kelatbehandling, indikation

Ved Ferritin koncentration vedvarende over ca. 1000 ng/ml eller mere end 10-12 transfusioner (UK-rekommandation, 2008). Der findes tre forskellige kelatorer på det danske marked med følgende karakteristika:

	Deferoxamin (Desferal)	Deferipron (Ferriprox)	Desferasirox (Exjade)
<b>Administration</b>	Intravenøs Subkutan T <sub>1/2</sub> ~20 min	Oral x 3/dag T <sub>1/2</sub> ~2-3 timer	Oral x 1/dag T <sub>1/2</sub> ~11-16 timer
<b>Exkretion</b>	Urin Fæces	Urin	Fæces
<b>Bivirkninger</b>	Arthralgia, myalgi, hudreaktion, retina skade, hørenedsættelse (neural), columnadysplasi	Neutropeni, svær (fatal) agranulocytose, ubehag, arthralgi, forhøjede leverenzymmer	Gastrointestinale (mavesmerter), hovedpine, kløe, kreatininstigning, proteinuri, forhøjede leverenzymmer, neutropeni
<b>Erfaring</b>	~35 år	~15 år	~5 år
<b>Almindelig dosis</b>	30mg/kg/dag	75mg/kg/dag	30mg/kg/dag
<b>Pris-Skønnet/dag</b>	3,20 kr/kg/dag* (30mg/kg, 5/7 dage)	4,00 kr/kg/dag (75mg/kg)	15,20 kr/kg/dag (30mg/kg)
<b>Årsomkostninger for barn 30 kg (Dkr)</b>	35000	44000	166000

\*Her i er ikke indregnet udgifter til utensilier.

### Desferal

Deferoxamin (Desferal) har gennem årtier udgjort grundbehandlingen ved jernophobning. Ulempen er, at det skal gives parenteralt, hvilket besværliggør compliance. Sædvanligvis gives 20 – 50 mg/kg/behandling som kontinuerlig sc. infusion over 8 -12 timer. Hos børn bør infusionstiden og frekvensen ofte styres efter hvad der er praktisk gennemførligt for barnet og forældrene, i starten 1-2 gange om ugen stigende til 5-6 dage om ugen. Hos større børn og voksne må man tage hensyn til daglige gøremål som skole og arbejde.

Følgende rekommandationer giver i reglen optimal indstilling:

Ferritin	Dosis
<2000	25 mg/kg/dag 7 dage/uge (kan fordeles på færre dage)
2000-3000	35 mg/kg/dag ifølge det ovenstående
>3000	50 mg/kg/dag og overveje kombination med oral kelator

10 % desferrioxaminopløsning anvendes (0,5 g opløses i 5 ml sterilt vand). Det er også muligt at give desferrioxamin som iv. infusion, ved hjælp af implanterbar venøs port. Samme doser kan anvendes som til subkutan administration. Minipumpe til små sprøjtevolumina giver sikrere administration sammenlignet med engangs, vakuumbestyrte, infusionsaggregater. Sidstnævnte kan dog være en praktisk og gennemførlig metode hos nogle, men det er dyrere.

Klik her for at angive tekst.



Dosis justeres således at ferritin ligger mellem 1000 og 1500 ng/ml (UK rekommandation, 2008). Ved ferritin < 1000 reduceres desferaldosis.

Desferal-index:

Desferrioxamin dosis (mg/kg/dag) delt med ferritin (mikrogram/l) skal være < 0.025.

### Hvilke problemer plejer at opstå under desferrioxamin behandling?

- Lokal reaktion med hævelse i huden, men uden smerte. Forøg fortyndingen ved at tilsætte mere sterilt vand. Anvend en plastiknål i stedet for metal (fås hos firmaet Smiths medical ([www.cleoinfusionsets.com](http://www.cleoinfusionsets.com)). De fleste kan anvende ”Thalaset” ([www.unomedical.net](http://www.unomedical.net)) eller ”Quick-set” ([www.infusion-set.com](http://www.infusion-set.com)). Lokal kløe, smerte, udslet - tilsæt i en periode lidt hydrokortison 1 mg/ml til desferrioxamin opløsningen.
- Væksthæmning.
- Hørenedsættelse, særligt høje frekvenser. Audiometri anbefales hvert år.
- Optikusatrofi, påvirket farvesyn, katarakt, natteblindhed. Øjenlægeundersøgelse hvert andet år i småbarnsårene og senere årligt.
- Risiko for øjen- og øreskader er størst ved lave ferritinniveauer (højt desferal-index).
- Ved Yersinia infektion eller mistanke om dette: Stop Desferalbehandling midlertidigt.

### Oral kelering.

**Deferipron (Ferriprox)** findes både som tablet og mixtur og gives 3 gange daglig i dosis på 25 mg/kg. Indikationen er thalassemia major, når deferoxaminbehandling er kontraindiceret eller utilstrækkelig. Flere studier har vist gode resultater med en kombinationsbehandling af deferoxamin og deferipron, samt at preparaterne har varierende virkning i forskellige væv. Deferipron er et lille molekyle som let passerer cellemembraner, og har vist sig velegnet til at mobilisere intracellulært jern særlig i myokardiet. Kombinationsbehandlingen bør derfor overvejes ved kraftig jernophobning i myokardiet. Ulempen med deferipron er risikoen for neutropeni og agranulocytose (1%), og neutrofil-tallet bør kontrolleres en gang om ugen. Patienten skal informeres om eventuel agranulocytose og at det er vigtigt at søge læge ved feber og få antallet af neutrofile kontrolleret samt udstyres med et kort om eventuel agranulocytose.

**Deferasirox (Exjade)**, en opløselig tablet, er kommet til som en attraktiv oral kelator med lang halveringstid som muliggør dosering 1 gang/døgn i monoterapi. Indikationen er patienter med beta-thalassemia major fra 6 års alder som får >7ml/kg erythrocytkoncentrat/måned samt til patienter på 2-5 år når deferoxaminbehandling er kontraindiceret eller utilstrækkelig, eller ved erythrocyttransfusion >7ml/kg/måned. Almindelig dosering for at holde ”steady state” er 20mg/kg/dag og for at opnå negativ jernbalance 30mg/kg/dag. Fordelen ved at patienten slipper for subkutan behandling er åbenbar og påvirker positivt compliance. Ulemperne er høj frekvens af gastrointestinale bivirkninger, særlig mavesmerter, som dog plejer at aftage efterhånden, samt forhøjet kreatinin. Der findes ingen større erfaring med kombinationsbehandling og præparatet er ikke registreret for dette. Endvidere kan det af og til være svært og tage lang tid at få patienten i negativ jernbalance alene med deferasirox.

*Valg af kelatorere bør altid diskuteres med afdeling med højt specialiseret funktion i hæmatologiske sygdomme. Man har her erfaring i disse behandlinger og valget varierer efter de medicinske og sociale omstændigheder.*



### Øvrig terapi ved $\beta$ -thalassæmia major

C-vitamin kan øge jernudskillelsen under desferalbehandling. C-vitamin gives efter WHO anbefaling umiddelbart før indgift af desferal. Børn under 10 år 50 mg; børn > 10 år 100 mg. Det er oftest lettest at opløse brusetablet på 1 g og give den beregnede mængde. Giv ikke mere end 200 mg (obs. kardiale bivirkninger). Folsyre behøves i reglen ikke til velbehandlede, transfunderede patienter. Anvendes, hvis der ikke gives transfusion. Farmakologisk stimulering af HbF syntese (hydroxyurea med eller uden samtidig erythropoietin) må anses at være en eksperimentel behandling. Det samme gælder behandling med butyrater eller -derivater (L-carnitin). Effekten er særlig dokumenteret ved HbE/ $\beta$ -thalassæmi sygdom.

### Diæt ved thalassæmia major

Generelt er der ikke behov for speciel diæt til velbehandlede thalassæmi patienter. Vitaminpille bør være jernfri hvis muligt eller med mindst mulig jernindhold. OmniX uden jern er en multivitaminpille til voksne, hvor dagsdosis er 2 tabletter daglig. Omni mini er en børne-multivitaminpille, hvor normal dagsdosis er 2 tabletter fra 1 - 3 år og derefter 4 daglig. Følgende doseringer anbefales; Til børn 1 - 3 år Omni mini 2 tabletter, 4 - 6 årige Omni mini 4 daglig. Til skolebørn 6 - 12 årige OmniX 1 tablet daglig, derefter 2 daglig. Ved utilstrækkelig behandling med højt jernoverskud kan der tages hensyn til kostens jernindhold. I det tilfælde bør familien vejledes af diætist.

### Stamcelletransplantation, indikation og resultat

Knoglemarv/stamcelle transplantation (SCT) er i dag den eneste behandling, som kan helbrede thalassæmi. Alle patienter med svær thalassæmi, forældre og søskende bør derfor tilbydes HLA-typning.

Dansk Hæmatologisk Selskabs anbefalinger vedrørende allogen stamcelletransplantation konkluderer:

- A. Patienter i Pesaroklasse I (se nedenfor) og med HLA-identisk søskendedonor kan tilbydes SCT. Patienter med genotypisk identisk familiedonor (typisk som konsekvens af forældre konsangvinitet) kan på lige fod tilbydes SCT.
- B. Patienter i Pesaroklasse II-IV bør om muligt forsøges bragt ned i klasse I (evt. II) med effektiviseret kelerende behandling, hvorefter de kan transplanteres med donorer, som nævnt under A.
- C. Patienter uden genotypisk familiedonor bør som hovedregel ikke transplanteres. Børn med meget dårlig compliance (eller som ikke tåler kelerende behandling) i Pesaroklasse I kan dog overvejes transplanteret med ubeslægtet donor med fuld genotypisk allel-match (10/10). Ligeledes kan børn, der formodes at skulle leve hovedparten af deres liv i lande med dårlig sundhedstilstand, herunder blodbank service, overvejes transplanteret med ubeslægtet donor med fuld genotypisk allel-match (10/10).

Risikofaktorer for SCT af thalassæmi (Lucarellis risikofaktorer):

- Hepatomegali med palpabel lever >2 cm nedenfor højre arcus i medioclavikulær linjen
- Portal fibrose i leverbiopsi
- Dårligt compliance ved kelatbehandling herunder uregelmæssig behandling

Risikoklasser for SCT af thalassæmi (Lucarellis/Pesaro risikoklasser):

- Klasse I - ingen af risikofaktorerne
- Klasse II - 1 eller 2 risikofaktorer
- Klasse III - 3 risikofaktorer



Transplantation af børn med HLA identisk navlesnor-stamceller fra søskende anvendes i tiltagende grad. Denne transplantation kan forberedes, hvis der laves prænatal diagnostik, hvor fosterets vævs-genotype kan bestemmes. Man bør også informere om muligheden for præimplantationsdiagnostik.

Resultatet af SCT er opgjort i flere publiceret materialer, hvoraf det største er fra Lucarelli og baseret på Lucarellis risikoklassifikation (Lucarelli, NEJM 1990, Angelucci 2008):

Klasse I (n=124, alder 1-35 år) - 91 % "Thalassaemia-free survival". Mortalitet ca 7%

Klasse II (n=297, alder 1-35 år) - 84 % "Thalassaemia-free survival".

Klasse III (n=122, alder <17 år) - 58 % "Thalassaemia free survival". Mortalitet 10-15%.

## Monitorering

### Hvilke regelmæssige kontroller bør gøres hos patienter med svær thalassæmi?

Regelmæssig kontrol fx. kvartalsvis bør gøres af basale blod-, jern-, og leverprøver. Med længere intervaller og afhængig af barnets alder og status bør desuden overvåges:

- Jernaflejring. Ferritin (kvartalsvis), leverbiopsi/MRT lever hvis det er muligt
- S-zink årligt
- Syn- og høreundersøgelse årlig eller hvert andet år mht. desferrioxaminbivirkninger
- Hjertestatus; EKG, ultralyd, evt. MR. MUGA-skanning årligt fra 10 års alderen
- T2\* MR skanning af hjertet, hvis muligt hvert 2. år (udføres på Herlev Hospital og AUH, Skejby)
- Endokrinologisk status: T3, T4, TSH, FSH, LH, IGF-1, IGF-BP3, BS, Ca<sup>++</sup>, fosfat.
- Skeletstatus med DEXA-skanning hvert 3. år
- Risiko for trombose og pulmonal hypertension (særlig efter splenektomi); Doppler-flowmåling i a. pulmonalis fra 10-15 års alder.

### Hvilke regelmæssige kontroller bør gøres hos patienter med intermediaær thalassæmi?

Fra 3 års alder: Regelmæssig kontrol fx. kvartalsvis bør gøres af basale blod-, jern-, og leverprøver samt højde, vægt, lever- og miltstørrelse, ansigtsdeformiteter og tandstatus. Fra 10 års alder tillige pubertetsudvikling. Fra 15 års alder med 5 års intervaller eller hyppigere ved abnormt fund bør desuden overvåges:

- Jernaflejring; leverbiopsi/MRT lever hvis det er muligt.
- Hjertestatus; EKG, ultralyd for pulmonal hypertension, evt. MR. MUGA-skanning
- T2\* MR skanning af hjertet (udføres på Herlev Hospital og AUH, Skejby)
- Endokrinologisk status: T3, T4, TSH, FSH, LH, IGF-1, IGF-BP3, BS, Ca<sup>++</sup>, fosfat.
- Skeletstatus med DEXA-skanning

### Kelatbehandling

For børn i behandling med kelatorer skal effekten følges nøje med frem for alt ferritin men også regelæssigt med MR T2\* af lever og hjerte. Der er en dårlig korrelation mellem disse metoder eftersom den enkelte patient kan have lave ferritinniveauer trods kraftig ophobning af jern i hjerte og/eller lever. Klinisk stilles man overfor en mængde forskellige situationer hvor f.ex. ferritin og leverjern kan være relativt lave samtidig med at myokardeaflejringen af jern målt med T2\* er højt. Forskellige konstellationer af disse parametre kræver forskellige tolkninger og deraf følgende terapirekommendationer. At vælge den rette terapi baseret på den kliniske situation er en specialopgave.

Klik her for at angive tekst.



## Referencer

Thalassæmia International Federation. Guidelines for the clinical management of Thalassæmia. April 2000.

Standards for the Clinical Care of Children and Adults with Thalassaemia in the UK. Thalassaemia Society, United Kingdom 2008 (www.ukts.org)

Oliveri NF. The b-thalassæmias. N Engl J Med, 1999, 341, 99-109.

Oliveri NF, Brittenham GM, McLaren CE et al.. Long-term safety and effectiveness of iron-chelation therapy with deferiprone for thalassæmia major. N Engl J Med, 1999, 339, 417-423.

Giardini C, Lucarelli G. Bone Marrow transplantation for beta-thalassaemia. Hematol Oncol Clin North Am 1999, 13, 1059-1064.

Angelucci E, Brittenham GM, Mc Laren et al. Hepatic iron concentration and total body iron stores in thalassaemia major. N Engl J Med, 2000, 343, 327-331.

Guideline. The laboratory diagnosis of haemoglobinopathies. Brit J Haematol 1998; 101:783-92. Weatherall DJ, Clegg JB

## Interessekonflikter

## Appendiks