

Mini-vårdprogram för thalassemi

Andra reviderade versionen 2009 06 01

Rolf Ljung

Barn- och ungdomscentrum, Universitetssjukhuset MAS
för vårdplaneringsgruppen för pediatrik hematologi (VPH).

Målsättningen med detta korta vårdprogram är att ge rekommendationer kring de vanligaste frågorna som uppstår i vården av barn med thalassemi. Det finns flera publicerade "guidelines" för thalassemi från olika organisationer och länder som sinsemellan kan ha lite olika rekommendationer i vissa situationer. I Sverige finns ca 50 patienter med transfusions-krävande thalassemi och kelerande behandling som bör skötas i nära kontakt med ett regionalt center med erfarenhet av sjukdomen.

Hemoglobin är uppbyggt av hemdelen, två β -globiner och två α -globiner. Thalassemi, som innefattar flera olika varianter av α - och β -hemoglobinopati, är autosomt recessivt ärftlig och förekommer främst i ett bälte på båda sidor av Medelhavet, i Mellersta östern, Indien, Pakistan och Sydostasien. β -thalassemi är kliniskt viktigast och det finns mer än 200 kända β -globin mutationer, men oftast dominerar 5-10 typer i en befolkning. Det är vanligt med kombinationer med andra hemoglobinopatier, t.ex α -thalassemi, HbSS (Sickle-cell anemi) eller HbE. Dessa hemoglobinkombinationer (sammansatt/dubbel heterozygot) ger oftast ett glidande kliniskt spektrum mellan intermediära och svåra former.

Hur klassificeras α -thalassemi?

2 α -globingener finns på kromosom 16 och mutationer kan därför ge olika klinisk expression beroende på antal muterande gener (1-4 st). Mutationerna är vanligen stora deletioner. Med minskande antal fungerande alleler sjunker ratio av α/β -globinsyntes i retikulocyten från normala 1.0.

	Normal	α_+ , silent carr.	α_+ , homozyg.	α_0 , trait	HbH (β_4)	Hb Bart (α_4)
Synonym		α -thal. 2	α -thal. 1	α -thal. 1		
Fung. Gener	4	3	2	2	1	0
α/β-ratio	1.0	0.8	0.6	0.6	0.3	0
Genotyp	$\alpha\alpha/\alpha\alpha$	$-\alpha/\alpha\alpha$	$-\alpha/-\alpha$	$--/\alpha\alpha$	$--/-\alpha$	$--/--$
MCV*	90 +/-5	81 +/- 7	69 +/-4	69 +/-4	65 +/-7	110/120
(Hb) Fenotyp	u.a.	u.a.	mild anemi	mild anemi	mod/svår hemolytisk anemi, splenomegali, akut hemolytisk kris	död in utero/neonat.

*MCV varierar normalt med åldern. MCV är högt vid födseln, är som lägst vid 2-3 månaders ålder (ner mot 70) och stiger därefter.

Avsaknad av båda α -generna på samma kromosom (α_0 -thalassemi; $--/$) är vanligt i Sydostasien, sällsynt i Medelhavsområdet och mycket sällsynt i Afrika. HbH sjukdom och hydrops fetalis är därför vanligare i sydostasien och mycket sällsynt förekommande i befolkningarna i Medelhavet och Afrika.

Hur klassificeras β -thalassemi?

β -globin genen finns på kromosom 11. Heterozygot β -thalassemi innebär symtomfritt bärarskap eller β -thalassemia minor. Homozygot eller sammansatt (dubbel) heterozygot β -thalassemi leder kliniskt till β -thalassemia intermedia eller major.

β^0 -thalassemi: deletion eller nonsense mutation i β -gen som ger upphävd β -globin syntes. Kliniskt mild (minor) thalassemi om en engagerad gen; klinisk svår (major) thalassemi om båda generna är engagerade.

β^+ -thalassemie: missense mutation i β -gen ger syntes av dysfunktionellt β -globin. Thalassaemia minor om en gen är engagerad. Två engagerade gener som bär allvarlig mutation ger svår thalassaemia medan två gener med mindre allvarlig mutation ger thalassaemia intermedia. Det finns således ingen tydlig koppling genotyp-fenotyp.

Det finns en mängd olika β -globin mutationer och kombinationer med andra hemoglobinopatier, tex α -thalassaemia, som ger glidande kliniskt spektrum mellan svåra och intermediära former (se nedan). Speciella former är **$\delta\beta$ -thalassaemia** (deletion av $\delta\beta$ -gener som ger intermediär klinik); **Hb Lepore** (crossing-over mellan δ - och β -gener som ger hybrid globin, intermediär-svår klinik); **hereditär persistens av fetalt hemoglobin** (HPFH, typ av $\delta\beta$ -thalassaemia där defekt β -globin produktion är helt kompenserad av χ -globin, kliniskt normala). Den vanligaste allvarliga thalassaemisjukdomen i Asien och USA är en form är HbE/ β -thalassaemia där patienten är sammansatt heterozygot för β -thalassaemia och den thalassaemiska formen av HbE (i vissa områden i Sydostasien är närmare 50% av befolkningen bärare av denna egenskap).

Hur diagnostiseras thalassaemia?

Barn med **β -thalassaemia** är normalt symptomfria de första tre månaderna innan övergång skett från HbF (γ -globin) till HbA β -globin. Diagnosen β -thalassaemia kan ställas med hemoglobinfraktionering, elektrofores (mest känslig är isoelektrisk fokusering) eller HPLC (high pressure liquid chromatography). Heterozygot β -thalassaemia (β -thalassaemia minor) är karakteriserad av förhöjt HbA₂. (>3.5%) och oftast lätt ökat HbF. Nästan alla har avsevärt nedsatt MCV och MCHC, men det finns milda (och sällsynta) varianter med normalt MCV och normalt HbA₂. Homozygot β^0 -thalassaemia (thalassaemia major) har huvudsakligen HbF med normalt eller lätt ökat HbA₂. Vid β -thalassaemia intermedia finns HbF med en mer eller mindre stor fraktion av HbA. DNA undersökning vid β -thalassaemia har först och främst betydelse vid prenatal diagnostik men är också indicerad för att klarlägga oklar fenotyp. T. ex. fordrar HbLepore och HPFH (hereditär persisterande fetalt hemoglobin) DNA diagnostik.

Diagnosen α -thalassaemia kräver DNA diagnostik – vanlig Hb-fraktionering är oftast normal. I regel orsakas α -thalassaemia av deletioner som kan påvisas med PCR. HbH sjukdom kan dock diagnostiseras med hemoglobinfraktionering.

Genotyp-fenotyp relation

Ibland är det inte överensstämmelse mellan genotyp och fenotyp vid β -thalassaemia. Exempelvis ses thalassaemia intermedia fenotyp vid homozygot β^0 -thalassaemia. Det kan finnas flera orsaker t.ex.:

-*Compound heterozygoti* för α -thalassaemia och β -thalassaemia: Brist på 2 α -globin gener och homozygot β^+ thalassaemia ger mild thalassaemia intermedia. Brist på 3 α - globin gener (HbH sjukdom) och homozygot β^0 -thalassaemia ger thalassaemia intermedia. 6 α -globin gener ($\alpha\alpha\alpha/\alpha\alpha\alpha$) och heterozygot β -thalassaemia ger thalassaemia intermedia.

-*Variation i HbF syntesen*: Polymorfier som ökar γ -globin syntesen mildrar alltid fenotypen vid β -thalassemie. Fenomenet är inte fullt klarlagt. Xmn1-Gy polymorfin och homozygot β^0 -thalassemie ger ofta fenotypen thalassaemia intermedia pga ökad HbF produktion, särskilt uttalat då det också föreligger en α^+ -thalassemie allel. Det finns beskrivet andra "milda" fenotyper hos patienter med homozygot β -thalassemie som beror på att de samtidigt har ärvt HPFH

HbH sjukdom finns i princip i 2 former. Den mildaste av dessa beror på sammansatt heterozygoti för en α^0 thalassemie allel (vanligast SEA deletionen) och en α^+ deletion (vanligast $-\alpha^{3.7}$ deletion). En svårare form med lägre hemoglobin finns vid heterozygoti för en α^0 -deletion och en α -globin mutation på den andra allelen. Den vanligaste formen är compound heterozygoti för SEA deletionen och Constant Spring mutationen ($--/\alpha^{CS} \alpha$).

Svår β -thalassemie.

Patogenesen vid β -thalassemie?

- Deletion, non-sense mutation eller missense-mutation i β -globingen/er ger upphävd syntes av β -globin eller syntes av defekta β -kedjor (β^0 - resp. β^+ -varianter)
- α -globinkedjor bildas i överskott i erytrocytförstadiet vilket ger obalans och precipitation av lösliga α -kedjor
- En ökad erythropoetin sekretion medför en ökad men ineffektiv erythropoes med benmärgshemolys
- Erytrocyterna har förkortad överlevnad och destrueras i f.f.a. mjälten
- Den ökade och starkt expanderande erythropoesen leder till benmärgshypertrofi (särskilt skallbenet, mandibler och maxiller), osteopeni, osteoporos, hepatosplenomegali och extramedullär erythropoes (oftast längs kotpelaren).
- Järnabsorptionen ökar

Vilka laboratoriefynd har patienten med svår β -thalassemie?

- Anemi - hypokrom, mikrocytär
- Retikulocytos
- Diff - target celler, anisocytos, polykromasi, basofil punktering, cirkulerande normoblaster
- HbF ($\alpha_2\gamma_2$) är kompensatoriskt förhöjt. (Järnbrist kan ge falskt lågt HbA₂ och/eller falskt höga HbF som kan försvåra diagnostik av β -thalassaemia minor);
- Ev megaloblastisk benmärg (folsyrebrist), erytroid hyperplasi.
- Ferritin ökat

- Ev. leukopeni, trombocytopeni
- Påverkade levervärden vid uttalad sideros
- Skelettröntgen visar förtjockat calvarium och tunnare corticalis i rörbenen.

Vilka kliniska symptom/tecken uppvisar den *obehandlade* patienten med svår β -thalassemia?

- "Failure to thrive", blekhet, trötthet, lätt icterus, tillväxtretardation
- Hyperplastisk märg som expanderar och förtunnar corticalis. Facies thalassaemica. Psudotumörer i rörben o kotpelare. Generell osteoporos.
- Ökad järnabsorption i tarmen och järnupplagring vilket kan leda till cirrhos av levern, endokrina störningar, hyperpigmentering och kardiell hemosideros.
- Hepatosplenomegali. Hypersplenism med expansion av plasmavolymen. Förkortad livslängd av röda blodkroppar, leukopeni, trombocytopeni. Gallsten.
- Expansion av plasmavolym med kardiell insufficiens. Kronisk anemi – hypoxemi – kardiell död.

Vilka sequele riskerar patienten?

Även välbehandlade patienter riskerar följande komplikationer som f.f.a. drabbar patienter med för sent insatt behandling, dålig compliance, dålig balans blodkonsumtion-chelatbehandling:

- Hjärtinkompensation eller arytmier p.g.a. ökad blodvolym, anemi, järninlagring.
- Endokrina störningar - tillväxtretardation, försenad pubertet, diabetes mellitus, hypogonadism, binjurebarkinsuff., hypothyroidism, hypoparathyroidism.
- Levercirrhos

Vilka patienter ska ha kronisk transfusionsbehandling?

Det är kliniken och inte Hb-värdet som avgör vilka patienter som behöver regelbunden transfusion!

Som allmän riktlinje brukar patienter som ej kan hålla Hb >70 g/l pga ineffektiv erythropoes och /eller hemolys behöva regelbundna transfusioner.

Om Hb spontant kan hållas kring 70-80 bör man avvakta tillväxt, benförändringar (ssk. ansiktsasymmetri som ofta visar sig inom 1-2 år), hjärtpåverkan samt undersökning av tilltagande splenomegali. Om ogynnsam klinisk utveckling bör också dessa patienter transfunderas.

Transfusionsbehandling – vilken målsättning?

Medel-Hb c:a 115-120 g/l (enl. WHO rekommendationer)

Hb ej understiga 95-100 g/L före transfusion (praktisk rekommendation från vissa stora thalassemi kliniker, bl.a UK-guidelines)

Ökning/Normalisering av Hb har flera syften:

- Reglera ner den egna erythropoesen vilket reducerar mörghyperplasin som ger sekundära benförändringar och hypervolemi, som i sin tur bidrar till hjärtinsufficiens
- Medger normal fysisk aktivitet och tillväxt.
- Hindrar kronisk hypoxemi
- Motverkar utveckling av splenomegali och hypersplenism
- Förhindrar excessiv järnabsorption i tarmen

Vilken transfusionsregim ska väljas ?

Transfundera med filtrerat, leukocytfattigt erythrocytkoncentrat som inte ska bestrålas. Utvidgad blodgruppstypning bör göras för att undvika immuniseringar i andra blodgruppssystem än de som rutinmässigt typas. (bör utöver Rhesus inkludera åtminstone Kell, Kidd och Duffy systemet; C, c, D, E, e, K, k, Jka, Jkb, Fya, Fyb, Kpa, Kpb, MNS, Lewis). Om möjligt bör en liten grupp lämpliga givare selekteras till den enskilde patienten. Blodet ska helst vara mindre än 14 dagar gammalt för längsta möjliga hållbarhet. Transfusion ges med hänsyn till Hb-nivå, oftast var 2-4 vecka med 7,5-15 ml/kg givet på 2 timmar.

Vid hjärtinsufficiens eller om Hb <50 g/l ges 5 ml/kg på 2-3 timmar upprepat tills adekvat Hb-nivå uppnåtts.

Lämplig strategi hos små barn är att ge 15-20ml/kg var 4:e vecka under de första levnadsåren för att undvika alltför frekventa sjukhusbesök. Intervallet mellan transfusionerna minskar succesivt till ca 2 veckor med 7,5-10 ml/kg ery-konc. per gång. Täta transfusioner med mindre mängd är effektivare än glesa med större mängd blod.

Patienterna bör vaccineras mot hepatit A + B (Twinrix). Screen före transfusioner startas av hepatit A,B,C, HIV samt G6PD.

Har patienten rimlig konsumtion av erythrocyter?

Blodtransfusionsprotokoll rekommenderas där den årliga blodkonsumtionen kan beräknas.

Datum	Ery-konc ml givet	Hb innan transfusion	Hb efter transfusion	Hb medelvärde	Kumulativ Ery-konc MI/Kg	Övrigt

--	--	--	--	--	--	--

"Normal" blodkonsumtion hos splenektomerad patient som ska hålla medel-Hb kring 120 g/l är c:a 260 (220-300) ml helblod/kg/år (motsvarar c:a 170 ml ery-konc./kg/år). Vissa författare anger 200-400 ml helblod/kg/år som "normal" konsumtion, högre med stigande ålder under barnåren.

Om blodförbrukningen per år >1,5 ggr "normala konsumtionen" finns det anledning att undersöka

- Har patienten utvecklat erythrocytantikroppar ? Går det att finna blod med bättre kompatibilitet ?
- Har patienten utvecklat hypersplenism (mjälten ofta >6cm nedom vä arcus costalis) ?

Vilka komplikationer ger järnupplagring efter blodtransfusioner?

Levercirrhos

Hjärtbiverkningar

- arytm
- hjärtsvikt

Endokrina

- retarderad tillväxt
- störd, försenad pubertetsutveckling
- hypothyroidism
- hypoparathyroidism
- hypogonad hypogonadism
- diabetes mellitus

Neurologiska

- ffa parastesier

Kelatbehandling.

- Bör börja efter de första 10-15 blodtransfusionerna (WHO-rekommendation)

alternativt;

- Vid ferritinkoncentration c:a 1000 µg/L (WHO-rekommendation)

Det finns tre preparat med järnbindande förmåga (kelerare) med lite olika egenskaper på svenska marknaden (se tabell):

	Deferoxamin (Desferal)	Deferipron (Ferriprox)	Desferasirox (Exjade)
Administration	Intravenös Subcutan T $\frac{1}{2}$ ~20min	Oral x 3/day T $\frac{1}{2}$ ~60min	Oral x 1/day T $\frac{1}{2}$ ~11-16h
Exkretion	Urin Faeces	Urin	Faeces
Biverkningar	Arthralgia, myalgi, hud reaktion, retina skada, hörselnedsättning (neuronal), kotdysplasi	Neutropeni, svår (fatal) agranulocytos, illamående, arthralgi, påverkan leverenzym	Gastrointestinala (buksmärta), Huvudvärk, klåda, kreatininstegring, , proteinuri, påverkan lever enzym, neutropeni
Erfarenhet	~35 år	~15 år	~5 år
Vanlig dos	30mg/kg/dag	75 mg/kg/dag	30mg/kg/dag
Kostnad – uppskattad/dag	2,25 kr/kg/dag* (30mg/kg, 5/7 dagar)	3,30 kr/kg/dag (75mg/kg)	14,25 kr/kg/dag (30mg/kg)
Årskostnad (SEK) för barn 30 kg	25.000*	34.000	156.000

* tillkommer kostnad för pump + förbrukningsmaterial.

Deferoxamin (Desferal)

Vanligen ges deferroxamin 20-50 mg/kg/behandling (max. 2g) i s.c. infusion under 10-12 timmar. Infusionstiden och frekvensen får ofta styras efter vad som är praktiskt genomfört för barnet och föräldrarna. Som riktlinje för dosering kan man använda ferritin ($\mu\text{g/L}$):

Ferritin <2000	25mg/kg/dag 7 dagar/vecka (kan fördelas på färre dagar)
2-3000	35 mg/kg/dag enl ovan
>3000	55 mg/kg/dag och överväga kombination med oral kelerare eller i.v administration 24 tim/d.

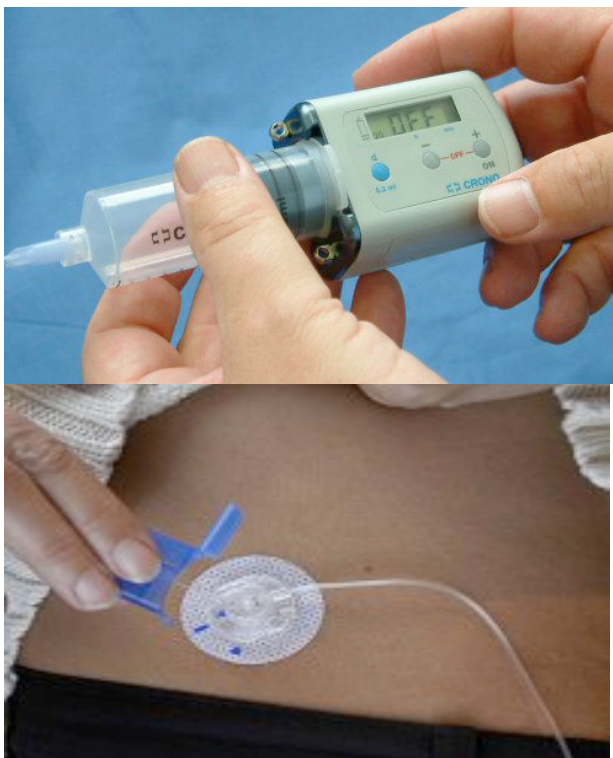
Barn under uppväxten bör ej ges $>30\text{mg/kg/dag}$ (och ej $>40\text{mg/kg/dag}$) p.g.a. risken för toxicitet särskilt dysplasi i kotpelaren (mät sitthöjd!). Dosen måste dock vägas mot den kliniska situationen och järnupplagringen.

Desferal-index kan också användas för att finna rätt dosering av deferoxamin för att undvika biverkningar: deferoxamin mg/kg/dag: ferritin mikrogram/l) ska vara < 0.025 .

Dosen justeras så att ferritin ligger kring 1000 eller under. Vid ferritin < 1000 skall man överväga reduktion av deferoxamindosen p.g.a. att risken för biverkningar ökar. Om ferritin < 500 ska man överväga uppehåll i desferoxamin eller låg dos.

10% deferoxaminlösning rekommenderas (0,5 g upplöses i 5 ml sterilt vatten). Det är också möjligt att ge desferoxamin som iv infusion, oftast med hjälp av central venväg. Samma doser kan användas som vid subcutan administration. 10% deferoxamin (Desferal) kan spädas vidare i NaCl eller glukos 5% för i.v. infusion.

Det är särskilt angeläget att ge kelatbehandling i samband med och en dag efter blodtransfusion. Påbörja keleringen samtidigt med blodtransfusionen. Minipump för små sprutvolymmer ger sannolikt säkrare administration jämfört med engångs, vakuumstyrda, aggregat. Det sistnämnda kan dock vara en praktisk, men dyrbarare, metod för vissa patienter.



Vilka problem/biverkningar kan uppstå vid behandling med deferoxamin?

- Det är vanligt med lokal reaktion med svullnad i huden –försök:
 - Variera infusionställena (buk, glutealt, lår).
 - Öka utspädningen genom att tillsätta mer sterilt vatten.
 - Prova annan injektionsnål/kateter. Använd en plastnål istället för metall (www.meditronic.com eller "Quick set" <http://www.minimed.com/products/infusionsets/quickset.html>).
 - Vid lokal klåda, smärta, utslag - addera under en period lite hydrocortison 1 mg/ml till desferoxamin lösningen.
- Tillväxthämning
- Optikusatrofi, påverkat färgseende, katarakt, nattblindhet. Ögonkonsult vart annat år i småbarnsåren och senare årligen.
- Hörselnedsättning ssk. höga frekvenser. Öronkonsult rekommenderas vart annat år.
- Risk för ögon och öronskador är störst vid låga ferritinvärden (förhöjt desferal-index)
- Om yersiniainfektion eller misstanke på detta - sätt ut Desferalbehandlingen tillfälligt

Oral chelering?

Deferoxamin (Desferal) utgör sedan decennier grundbehandlingen vid järnöverskott. Nackdelen är att det måste ges parenteralt vilket försvårar följsamheten till behandlingen.

Deferipron (Ferriprox) finns både som tablett och mixtur och ges 3 ggr dagligen i dos 25mg/kg. Indikationen är thalassemia major när deferoxaminbehandling är kontraindicerad eller otillräcklig. Flera studier har visat gynnsamma resultat med en kombinationsbehandling av deferoxamin och deferipron, samt att preparaten har varierande effekt i olika vävnader. Deferipron, är en liten molekyl som lätt passerar cellmembraner, och har visat sig ha god effekt att mobilisera intracellulärt järn särskilt i myocardi. Kombinationsbehandlingen bör därför övervägas vid kraftig järnupplagring i myocardiet. Nackdelen med deferipron är risken för neutropeni och agranulocytos (1%), och antalet neutrofila bör kontrolleras en gång i veckan. Patienten ska informeras och erhålla riskkort om eventuell agranulocytos samt att det är viktigt att söka sjukvård och få antalet neutrofila kontrollerat vid feber.

Deferasirox (Exjade), lösbar tablett, har tillkommit som tilltalande oral kelerare med lång halveringstid som möjliggör dosering 1ggr/dygn i monoterapi. Indikationen är patienter med beta-thalassemi major från 6 års ålder som erhåller >7ml/kg erytrocytkoncentrat/månad samt till patienter 2-5 år när deferoxaminbehandling är kontraindicerad eller otillräcklig eller vid erytrocytttransfusion <7ml/kg/månad. Vanlig dosering för att bibehålla "steady state" är 20mg/kg/dag och för att uppnå negativ järnbalans 30mg/kg/dag. Fördelen för patienten att slippa subcutan behandling är uppenbar och påverkar positivt följsamheten. Nackdelarna är hög frekvens av gastrointestinala biverkningar, f.f.a. buksmärtor, som dock brukar avta efter hand samt påverkan på kreatinin. Det finns ingen större erfarenhet av kombinationsbehandling och preparatet är ej registrerat för detta. Vidare kan det ibland vara svårt och ta lång tid, särskilt vid hög järninlagring, att få patienten i negativ järnbalans med enbart deferasirox.

Val av kelerare bör alltid diskuteras med regionklinik med erfarenhet av dessa behandlingar och valet varierar beroende på de medicinska och sociala omständigheterna. Effekten av behandlingen med kelerare måste noggrant följas med framför allt ferritin men även regelbundet med MR T2* av lever och hjärta. Det är en dålig korrelation mellan dessa metoder eftersom den enskilde patienten kan uppvisa låga ferritin nivåer trots kraftig upplagring av järn i hjärta och/eller lever. Kliniskt ställs man inför en mängd olika situationer där t.ex. ferritin och leverjärn kan vara relativt låga samtidigt som myokardinlagring av järn mätt med T2* är högt. Olika konstellationer av dessa parametrar kräver olika tolkning och därav följande terapi-rekommendationer. Att välja rätt terapi beroende på klinisk situation kan vara svårt och skall alltid diskuteras med regionklinik som har kompetens inom området.

Vilka regelbunda kontroller bör göras av patient med svår thalassemi ?

En svensk nätverksgrupp med läkare och sjuksköterskor (vuxen och barnkliniker) har utarbetat checklista/riktlinjer för uppföljning av patienter med kronisk erytrocytttransfusion och kelering. Patient med kronisk blodtransfusion och kelatbehandling rekommenderas ha regelbunden kontakt med thalassemi-team. Vid regionalt kunskapscentrum

Checklista kronisk erytrocytttransfusion & kelatbehandling <10 års ålder
--

Personnummer:

Namn:

I samband med blodtransfusion:

- Bastest
- Hb, LPK
- Diff (vid Ferriproxbeh)
- Kreat (vid Exjadebeh)
- Ferritin
- Sjuksköterskebedömning samt v.b. läkarbedömning

Var 3:e månad:

- ASAT, ALAT, LD, Bilirubin, GT
- TPK, Retikulocyter
- Kreat
- Zink
- Längd, vikt & sitthöjd
- Läkarbedömning

Årskontroll:

- Prover: - Enligt ovan (i samband med blodtransfusion samt var 3:e månad)
- Blodsmittescreening
- Kontroll av vaccinationsskydd (Hepatit A + B, Meningokocker, Pneumokocker)
- Årskonsumtion erytrocytkoncentrat/kg
- Kelat-sammanställning
- Genomgång av längd- & viktkurva
- Ev. Kurator- samt psykologkontakt
- Tandstatus
- Ev. dietistkonsult för genomgång av Ca- & Vitamin D-rik kost
- Ögon- & öronkonsult från 4 års ålder
- Bedömning av läkare & sjuksköterska
- Undersöka förutsättningar för SCT (stamcellstransplantation)

Checklista kronisk erythrocyttransfusion & chelatbehandling 10-18 år

Personnummer:**Namn:****I samband med blodtransfusion:**

- Prover: - Bastest
- Hb, LPK
- Diff (vid Ferriproxbeh)
- Kreat (vid Exjadebeh)
- Ferritin
- Sjuksköterskebedömning samt v.b. läkarbedömning

Var 3:e månad:

- Prover: - ASAT, ALAT, LD, Bilirubin, GT
- TPK, Retikulocyter
- Kreat
- Zink
- Längd, vikt & sitthöjd
- Läkarbedömning

Årskontroll:

- Prover: - Enligt ovan (i samband med blodtransfusion samt var 3:e månad)
- Ca, Fosfat
- B-Glukos (fastevärde), C-Peptid
- TSH, T3 fritt, T4 fritt, PTH
- LH, FSH, Östradiol, Testosteron, Androstendion, DHEAs, IGF1, IGFBP3
- Koppar, Selen, Magnesium, Vitamin D
- NTBI (non transferrinbound iron), om möjligt
- Blodsmittescreening
- U-redia
- UKG/Ejektionsfraktion med frågeställning om pulmonell hypertension
- EKG
- Ögon- & öronkonsult
- Ev. peroral glukosbelastning (förenklad med t.ex. endast 0-min och 120-min värden)
- Kontroll av vaccinationsskydd (Hepatit A + B, Meningokocker, Pneumokocker)
- Årskonsumtion erytrocytkoncentrat/kg
- Desferalsammanställning
- Genomgång av längd- & viktkurva
- Pubertetsstatus
- Ev. kurator- samt psykologkontakt
- Tandstatus
- Ev. dietistkonsult för genomgång av Ca- & Vitamin D-rik kost
- Bedömning av läkare & sjuksköterska
- Undersöka förutsättningar för SCT (stamcellstransplantation)

Vart 1-5 år efter individuell bedömning:

- MRT T2* hjärta
- MRT T2* lever
- Leverbiopsi med PAD och järnkvantifiering (i selekterade fall)
- Rtg skelettålder
- DEXA av bentäthet

Övrig terapi vid β -thalassemia major

C-vitamin ökar järnets förmåga till chelatbindning men kan samtidigt öka de toxiska effekterna av järn särskilt på myocard..

C-vitamin ges enl. WHO rekommenderar 2-5mg/kg/dag då Desferal[®] gives. Barn under 10 år 50mg; barn >10 år 100mg. Oftast enklast att lösa upp Brustablett på 1g och ge avsedd mängd. Ge inte mer än 200mg (obs kardiella biverkningar)

Folsyra - behövs i regel ej till välbehandlad transfunderad patient men används om transfusion inte ges.

Farmakologisk stimulering av HbF syntes vid thalassemia intermedia (hydroxyurea med eller utan samtidig erythropoetin) får anses vara på experimentstadiet. Detsamma gäller behandling med butyrater eller derivat (L-carnitine). Effekten är särskilt dokumenterat vid HbE/ β -thalassemi sjukdom.

Diet vid thalassemia major ?

Generellt är det inte nödvändigt med en speciell diet till välbehandlade thalassempatienter.

Vid otillräcklig behandling med högt järnöverskott kan man ta hänsyn till kostens järninnehåll. Kostens betydelse ska dock ej överdrivas!

Köttprodukter är rika på järn som dessutom resorberas relativt väl. Patienten ska ej avstå från köttprodukter men avstå från lever och ha viss restriktivitet i övrigt. Vitt fågelkött och fisk bättre. Dricka mjölk till köttmåltider!

Järn finns även i ett flertal icke-kött produkter (ägg, ceralier, choklad, grönsaker, rotfrukter) men detta järn resorberas sämre. Välj icke-järnberikade produkter (ceralier). Soja-protein, te, kaffe, kryddor minskar järnabsorption.

Vitamin C, lök, morötter, soja sås ökar däremot järnresorptionen. Vitamin C är dock bra i sin funktion som antioxidant (liksom vitamin E (veg olja), karotenoider (morötter), flavenoider (te, rödvin, frukt). Juice och frukt kan ätas ensamma mellan måltider men bör undvikas tillsammans med järnhaltig föda. Vitamintabletter ska vara järnfria.

Ska patienten rekommenderas hematopoetisk stamcellstransplantation (HSCT)?

Hematopoetisk stamcellstransplantation (HSCT) är idag den enda behandlingen som kan bota thalassemi.

Alla patienter med svår thalassemi, föräldrar och syskon bör därför erbjudas tidig kontakt med transplantationscentrum med erfarenhet av transplantation av thalassemi, för information och kartläggning av förutsättningarna för HSCT. Indikationen i det enskilda fallet måste noggrant diskuteras med familjen och vara förankrat hos hemortssjukhusets och regionsjukhusets ansvariga läkare. Föräldrarna och barnet, när det kan delta i beslutet, måste informeras om och få tid att reflektera över risker och biverkningar vid HSCT respektive konventionell behandling innan beslut fattas. Även om man vet att det inte finns något HLA-identiskt syskon kan en sådan kontakt vara av värde då det många gånger rör sig om familjer med konsangvinitet och andra familjemedlemmar kan vara HLA-identiska. Ofta går det att också att hitta en frivillig HLA-identisk givare i register.

Man bör också informera om att man i en eventuell framtida graviditet, då mutationen är känd, kan erbjuda prenataldiagnostik. Det kan också i en framtida graviditet vara aktuellt att göra prenataldiagnostik och HLA-typning som förberedelse för att samla navelsträngsblod inför HSCT av det äldre syskonet. Man bör i detta sammanhang även informera om förutsättningarna, medicinskt och legalt, för preimplantatorisk diagnostik.

Erfarenheten visar att bäst resultat av HSCT uppnås hos de patienter som har den bäst fungerande konventionella behandlingen och före utveckling av sequele, vilket försvårar ställningstagande i det enskilda fallet. Utvecklingen sker snabbt inom HSCT men som övergripande riktlinjer just nu kan man följa att

- Patienter i Lucarelli/Pesaro riskklass I (se nedan) och med HLA- identiskt syskondonator kan erbjudas HSCT. Patienter med genotypisk identisk familjedonator (som konsekvens av föräldrarnas konsangvinitet) kan av samma anledning erbjudas SCT.

- Patienter i Lucarelli/Pesaro riskklass II-III bör om möjligt bringas ner i klass I (ev II) med effektiviserad kelatbehandling, varefter de kan transplanteras med donator, enligt ovan.

- Patienter utan genotypisk identisk familjedonator bör som huvudregel inte transplanteras men bli föremål för diskussion. Barn med mycket dålig compliance (eller som inte tål kelerande behandling) i Lucarelli/Pesaro riskklass I kan övervägas transplantation med obesläktad givare med full genotypisk allel-match. Särskilt protokoll för konditionering har visat goda resultat på senare år vid centra med stor erfarenhet av HSCT av thalassemi.

Man kan också överväga transplantation med obesläktad givare med full genotypisk allel-match till barn där det förmodas att de ska leva huvuddelen av livet i land med

begränsade eller otillräckliga sjukvårdsresurser eller vid andra specifika omständigheter i det enskilda fallet.

Transplantation av barn med HLA-identiska stamceller från navelsträngsblod från syskon används i ökande grad. Denna transplantation kan förberedas om det utförs prenatal diagnostik för att utesluta thalassemi och för att bestämma fostrets HLA-uppsättning.

Riskfaktorer för BMT av thalassemi (Lucarelli/Pesaro riskfaktorer):

- Hepatomegali med palpabel lever >2cm nedom hö arcus i mamillarlinjen (finns/finns ej)
- Portal fibros i leverbiopsi (finns/finns ej)
- Dålig compliance av kelatbehandling och dessutom oregelbunden behandling.

Riskklasser för BMT av thalassemi (Lucarelli/Pesaro riskklasser):

- Klass I - ingen av riskfaktorerna
Klass II - 1 eller 2 riskfaktorer
Klass III - 3 riskfaktorer

Vilket resultat kan förväntas av hematopoetisk stamcellsstransplantation (HSCT)?

Flera material är publicerade varav det största är från Lucarelli och baserat på Lucarellis riskklassifikation (Lucarelli 2002, Angelucci 2008). Vid genotypisk identisk givare:

Klass I (n=124, ålder 1-35 år) - 91% "Thalassaemia-free survival". Ca 7% mortalitet.
Klass II (n=297, ålder 1-35 år) - 84% "Thalassaemia-free survival".
Klass III (n=122, ålder <17 år) - 58% "Thalassaemia free survival". Ca 10-15% mortalitet.

Indikationen för och typen av HSCT måste avvägas i det enskilda fallet och det är inte givet att resultat från stora internationella, specialiserade centra direkt kan överföras i svensk sjukvård. Man ska också tänka på att siffrorna ovan bygger på HSCT delvis utförda för ganska många år sedan och att metodiken ständigt förbättras – liksom den traditionella behandlingen med kelerare har utvecklats!

Efter HSCT finns vanligen ett fortsatt behov av kelerande behandling för att korrigera järnöverskott. Man kan i denna situation använda kelerande farmaka alternativt regelbunden venesection om Hb tillåter (t.ex. 6 ml/kg/3 vecka).

Screening - Genetisk rådgivning

Invandrarkvinnor från länder med thalassemi bör screenas för thalassemi om MCV är < 78fl, förutsatt att dessa värden inte är orsakade av järnbristanemi. Följande thalassemisjukdomar bör omfattas av screeningen:

- Heterozygot β -thalassemi
- Haemoglobin E
- α_0 -thalassemi

Om ett av dessa bärartillstånd påvisas undersöks också barnafadern. Om han är heterozygot hänvisas paret till genetisk rådgivning och erbjuds prenatal diagnostik.

Om tecken på thalassemi i perifert blodstatus men normal elektrofokusering (Hb-fraktionering) misstänk α -thalassemi. Om patienten är från Afrika eller Indien bär de troligen α_+ -thalassemi och risken är liten för Hb Bart. Om patienten är från medelhavsområdet, mellanöstern eller sydostasien bör vidare analys för α_0 -thalassemi göras med DNA-teknik.

Om föräldrarna bär olika typer, α eller β , är det ingen risk för att barnet ska vara allvarligt sjukt.

Screening - några tolkningsproblem:

- Individer med heterozygoti för en mild β_+ -thalassemi och samtidig antingen heterozygoti för α_0 -thalassemi eller homozygoti för α_+ -thalassemi har högre MCV-värde än heterozygoter för enbart β -thalassemi och kan därför missas vid screening m.h.a. enbart MCV. Detta är antagligen sällsynt men kan undvikas om screening sker med analys av HbA₂
- Det finns ovanliga mycket milda β_{++} -thalassemi varianter där heterozygoter inte har stegrat HbA₂.

β -thalassemia intermedia

Vad utmärker β -thalassemia intermedia?

- Stor klinisk variation beroende på genotypen
- Patienten har två defekta β -gener (β^+ , β^+ eller β^+ , β^0), men en del klarar att hålla Hb >70 g/L och fordrar ej regelbunda transfusioner.
- Andra former är HbE/ β -thalassemisjukdom, dominant heterozygot β -thalassemi samt former där ökad HbF-syntes modifierar fenotypen.
- Intermedia patienter har ökad järnabsorption i tarmen och järnupplagring, vilket kan leda till levercirros, endokrina dysfunktioner, hyperpigmentering och kardiell järninlagring, även om de inte ges blod
- Hepatosplenomegali, tillväxtretardation, hyperbilirubinemi (gallsten) och järnupplagring, trombofili, osteoporos, bendeformiteter ("facies thalassemica")
- Aplastiska kriser i samband med infektioner, ex. parvo B19.

- Risk för trombos och pulmonell hypertension (särskilt efter splenectomi!). Det är viktigt att påvisa pulmonell hypertension tidigt (Doppler-flowmätning i a. pulmonalis från 10-15 års ålder)

Behandling av β -thalassemia intermedia?

- Behandling som vid β -thalassemia major ska övervägas om det låga Hb-värdet leder till otillfredställande tillväxt, utveckling, eller hypervolemi/hypoxemi. En del patienter behöver transfusion under begränsad tid under t.ex. uppväxten
- Transfusioner kan behövas i samband med aplastiska kriser.
- Vissa patienter ansamlar järn utan transfusioner och kelat-terapi kan bli aktuell om ferritin stiger till 1000 g/L.
- Folsyra ges om det är signifikant hemolys (retikulocytos); minst 1mg dagl (vuxna:5mg).
- Dietråd kan vara tillämpliga på patienter som ej transfunderas

Splenektomi kan bli aktuell. Indikationen är inte lika självklar som den har varit eftersom splenektomerade patienter har stor risk för pulmonell hypertension och trombos. En kraftig förstörd mjälte ska dock opereras bort, om möjligt med laparoskopisk teknik.

Mild α - eller β -thalassemia?

Diagnos och behandling av mild α - eller β -thalassemia?

- Patientens etniska ursprung är ffa från medelhavsområdet. Mellanöstern, Iran, Irak, Indiska subkontinenten, Sydostasien, Oceanien eller Afrika
- Hb normalt eller lätt sänkt, CV ↓, MCHC ↓ (mikrocytär, hypokrom anemi), erythrocyter ↑, target celler i differentialräkning.
- Elektrofokusering av hemoglobin visar vid β -thalassemia ökat HbA₂, och ev lätt förhöjt HbF. Vid α -thalassemia ger elektrofokusering ingen konklusiv information men misstanke vid frånvaro av β -thalassemia, mikrocytos och lågt HbA₂ utan järnbrist.

Mild thalassemi behöver ingen behandling. Folsyra kan övervägas under uppväxtåren särskilt om det finns retikulocytos.

Familjen bör erbjudas genetisk utredning och rådgivning. Är båda föräldrarna bärare och riskerar att få barn med α eller β -thalassemia major? Personer (även syskon) med diagnostiserad thalassemi bör få besked om sitt bärarskap/sjukdom. Individer med diagnostiserad thalassemi bör få intyg om sitt bärarskap/sjukdom. Man måste tänka på att andra kulturer kan ha annorlunda syn på sjukdom och att det därför är

viktigt att patient/föräldrar noggrant informeras att bärarskap innebär en egenskap och inte sjukdom!

Hemoglobin H sjukdom

- Patienten är heterozygot för en α_0 – deletion och en α_+ - deletion, eller sammansatt heterozygot för en α_0 – deletion och en α -globin mutation.
- Patienterna har mikrocytär hemolytisk anemi och oftast splenomegali.
- Behandlingen omfattar folinsyra /5mg dagligen) och splenektomi vid svår anemi.
- Transfusion vid aplastisk kris (parvo B19 infektion)
- Kronisk erytrocyttransfusion kan bli aktuell i en del fall och då sköts behandlingen inkl. katering enligt principerna för svår β -thalassemie
- Undvik oxiderande läkemedel som vid G6PD brist (sulfapreparat, sulfonsyra, nitrfurantoin, dapson)

Referenser

Angelucci E, Barosi G, Camaschella C, Cappellini MD, Cazzola M, Galanello R, Marchetti M, Piga A, Tura S. Italian Society of Hematology practice guidelines for the management of iron overload in thalassemia major and related disorders. Haematologica. 2008 May;93(5):741-52.

Angelucci E, Barosi G, Marchetti M, Tura S. Italian Society of Hematology practice guidelines for the management of iron overload in thalassemia major and related disorders.. Haematologica. 2009 Jan 14. [Epub ahead of print

Angelucci E, Baronciano D. Allogenic bone marrow transplantation for thalassemia major. Haematologica, 2008, 93, 1780

Birgens H, Ljung R. The thalassaemia syndromes. Scand J Clin Lab Invest. 2007;67(1):11-25

Cappellini M-D, Cohen A, Eleftheriou A, Piga A, Porter J, Taher A. Guidelines for the Clinical Management of Thalassaemia 2nd Edition Revised (2008). Kan nedladdas från TIF.

Eleftheriou A, Angastiniotis M. Beta-Thalassaemia educational booklet (2007). Kan nedladdas från TIF.

Eleftheriou A, Angastiniotis M. Alpha-Thalassaemia educational booklet (2007). Kan nedladdas från TIF.

Lucarelli G, Andreani M, Angelucci E. The cure of thalassaemia by bone marrow transplantation. *Blood Review*, 2002, 16, 81.

Michlitsch JG, Walters MC. Recent advances in bone marrow transplantation in hemoglobinopathies. *Curr Mol Med*. 2008 Nov;8(7):675-89
Pinto FO, Roberts I. Cord blood stem cell transplantation for haemoglobinopathies. *Br J Haematol*. 2008 May;141(3):309-24.

Standards for the Clinical Care of Children and Adults with Thalassaemia in the UK. 2nd ed., 2008. Thalassaemia Society, United Kingdom (www.ukts.org)

Taher A, Isma'eel H, Cappellini MD. Thalassaemia intermedia: revisited. *Blood Cells Mol Dis*. 2006 Jul-Aug;37(1):12-20. Review.

Thalassaemia International Federation (TIF), www.thalassaemia.org.cy