

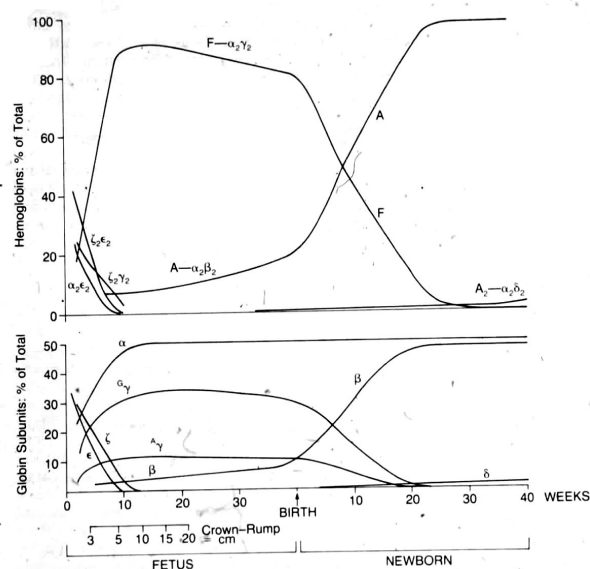
Handlingsprogram for barn med thalassemi

Marit Hellebostad januar 2007 – revidert februar 2012

Innledning

Thalassemi er en gruppe genetiske sykdommer som rammer hemoglobinsyntesen, og som manifesterer seg ved redusert eller opphevet syntese av en eller flere av hemoglobinets globinkjeder. Thalassemimutasjoner er på verdensbasis svært utbredt, og thalassemiene er derfor de hyppigste monogene sykdommer i verden. Utbredelsen av hemoglobinsykdommer skyldes sannsynligvis en naturlig seleksjon hos befolkninger i områder der malaria er eller har vært svært utbredt, da heterozygote bærere til en viss grad er beskyttet mot malaria.

Hemoglobinmolekylet er en tetramer som består av 4 globinkjeder. Sammensetningen av kjedene varierer i løpet av utviklingen fra tidlig fostertilværelse til det endelige voksne hemoglobinet. I fosterlivet er hovedhemoglobinet HbF (føtalt hemoglobin) som består av to α - og to γ -kjeder ($\alpha_2\gamma_2$). Ved fødselen utgjør HbF ca. 80 % av barnets hemoglobin. Etter fødselen skjer det en gradvis overgang til adult hemoglobin, HbA, som består av to α - og to β -kjeder ($\alpha_2\beta_2$). En liten del av hemoglobinet hos voksne (ca. 2-3 %) består av HbA₂, der β -kjedene er erstattet av δ -kjeder ($\alpha_2\delta_2$).



Figuren viser utviklingen gjennom fosterlivet av produksjonen av de ulike hemoglobintyper (øverst) og de tilhørende globinkjedene (nederst) på de forskjellige utviklingsstadiene. De første ukene av fosterlivet har vi Hb Portland, Hb Gower I og Hb Gower II bestående av embryonale globinkjeder. (Fra Nathan & Oski's Hematology of Infancy and Childhood, 5th edition)

Ved α - eller β -thalassemi er det mutasjoner i ett eller flere av genene som koder for henholdsvis α - eller β -kjeder, mutasjoner som medfører redusert eller opphevet syntese av en av kjedetyperne. Dette resulterer i en ubalanse mellom α - og β -kjeder, ved α -thalassemi

overskudd av β -kjeder og ved β -thalassemi overskudd av α -kjeder. Det er denne ubalansen som er årsaken til de fleste kliniske manifestasjonene ved thalassemi.

HbE er en strukturell hemoglobinvariant som skyldes en punktmutasjon i genet for β -globinkjeder. Mutasjonen medfører en enkelt aminosyresubstitusjon som resulterer i en endret β -kjede – β^E (Bain 2006). På verdensbasis er HbE den hyppigst forekommende strukturelle Hb-variant, med en genfrekvens helt opp mot 70-80% i enkelte områder i Sydøst-Asia. HbE er i seg selv uskyldig, også i homozygot form, men β^E -kjeden produseres i redusert mengde, og i kombinasjon med β -thalassemimutasjoner blir resultatet thalassemi av varierende alvorlighetsgrad, oftest thalassemia intermedia. Andre hemoglobinvarianter som gir en thalassemilignende fenotype, er Hb Lepore og Hb Knossos.

α -thalassemi

Produksjonen av α -kjeder styres av 4 gener som er lokalisert to og to på kromosom nummer 16. Mutasjoner i genene for produksjon av α -kjeder er som regel deleasjoner, eventuelt mutasjoner som deaktiverer et eller flere av α -genene. Alvorlighetsgraden av α -thalassemi avhenger av hvor mange gener som er utsløkket.

	Normal	α^+ heterozygot	α^+ homozygot	α^0 heterozygot	α^0/α^+ – HbH disease (β_4)	α^0 homozygot – Hb Barts (γ_4)
Antall fungerende α-gener	4	3	2	2	1	0
Genotype	$\alpha\alpha/\alpha\alpha$	$-\alpha/\alpha\alpha$	$-\alpha/-\alpha$	$--/\alpha\alpha$	$--/-\alpha$	$--/--$
α/β ratio	1,0	0,8	0,6	0,6	0,3	0
Fenotype	Normal	Normal, evt. lett mikrocytose	Mikrocytose, normal til lett nedsatt Hb	Lett mikrocytær anemi	Som regel moderat mikrocytær hemolytisk anemi, splenomegali	Hydrops foetalis, som regel intrauterin fosterdød

HbH er en tetramer av β -kjeder som dannes pga. overskuddet av β -kjeder. HbH felles ut som inklusjoner i erytrocyttene etter hvert som de eldes, og medfører hemolyse. Hb Barts er en tetramer av γ -kjeder som dannes i fosterlivet hos homozygote fostre pga. en komplett mangel på α -kjeder. Hb Barts er også til stede hos nyfødte med HbH disease. Hb Barts kan ikke avgi oksygen, og fostre med homozygot α^0 -thalassemi blir derfor alvorlig hypoksiske, utvikler hjertesvikt og hydrops og dør som regel intrauterint.

α^+ -mutasjoner er utbredt i Afrika, middelhavsområdet, Midt-Østen, deler av India og Sydøst-Asia, mens α^0 -mutasjoner er vanligst i Sydøst-Asia og øyene i Middelhavet. α^+ -mutasjoner har en bærerfrekvens helt oppe i 40-80 % i enkelte befolkningsgrupper.

Diagnostikk

Mikrocytose med eller uten anemi uten holdepunkter for jernmangel indiserer hemoglobintyping¹ med henblikk på thalassemi. Ved de milde formene av α -thalassemi (1-2 muterte gener) er hemoglobintypingen normal, og det må utføres DNA-undersøkelser for å bekrefte diagnosen. Dette gjøres på Oslo universitetssykehus (OUS). HbH og Hb Barts kan begge påvises ved Hb-typing, men nedbrytningsprodukter av normalt Hb kan gi en liten topp ved HPLC² på samme sted som HbH.

Behandling av α -thalassemi

Milde former for α -thalassemi: Ingen behandling. Unngå unødvendig jernbehandling. Ved α^0 -mutasjoner kan det være risiko for alvorlig α -thalassemi hos avkom. Det bør derfor gis genetisk veiledning, gjøres testing av partner og eventuelt prenataldiagnostikk.

HbH disease: Folsyretilskudd, ca. 1 mg daglig. Sporadiske transfusjoner ved behov. Unngå unødvendig jernbehandling – økt jernabsorpsjon er vanlig og kan føre til klinisk betydningsfullt jernoverskudd. Splenektomi har vanligvis liten effekt, og pga. økt trombosetendens etter splenektomi hos disse pasientene anbefales det ikke hvis det ikke er klare tegn på hypersplenisme.

Hb Barts disease: Etter intrauterine transfusjoner har enkelte barn med homozygot α -thalassemi overlevd. Disse behandles med transfusjoner/jernchelerende behandling som ved alvorlig β -thalassemi (se nedenfor). Hb Barts hydrops foetalis er assosiert med en høy frekvens av svangerskapskomplikasjoner.

β -thalassemi

Genet for koding av β -kjeder er lokalisert i en gruppe sammen med genene for γ - og δ -kjeder på kromosom nummer 11. Mutasjoner i β -genene er oftere strukturelle mutasjoner enn delesjoner. Det er identifisert over 200 forskjellige β -thalassemimutasjoner. De kan være av alle alvorlighetsgrader og kan kode for alt fra lett nedsatt produksjon (β^+ -mutasjoner) til helt opphevet produksjon av β -kjeder (β^0 -mutasjoner). Heterozygot tilstand er vanligvis symptomfri, mens homozygot eller sammensatt (dobbel) heterozygot tilstand gir moderat til alvorlig, transfusjonskrevende β -thalassemi. Siden HbF ikke inneholder β -kjeder, er barn med alvorlig β -thalassemi friske ved fødselen, og de kliniske manifestasjonene utvikler seg gradvis etter som HbF-produksjonen avtar.

Ved alvorlig β -thalassemi produseres det et stort overskudd av α -kjeder som ikke finner noen "partner"-globinkjede å binde seg til. Frie α -kjeder kan ikke danne tetramerer. De er ustabile, presipiterer og binder seg til cellemembranen. De fleste erythrocyttforstadier med overskudd av α -kjeder destrueres derfor i benmargen – ineffektiv erythropoiese. De erythrocyttene som når perifer sirkulasjon, destrueres raskt, spesielt i milten. Anemien gir en uttalt stimulering av erythropoiesen med resulterende ekspansjon av den erythropoietiske benmargen, noe som gir sekundære skjelettforandringer med fortykning av corticalis, deformering (spesielt i hode- og ansiktsskjelett) og frakturtenens. Det kan også dannes foci med ekstramedullær

¹ I forrige versjon av handlingsprogrammet ble betegnelsen "hemoglobinsubtyping" benyttet. Et alternativ er å bruke "hemoglobinopatiutredning" eller "utredning av arvelig hemoglobinopati" som også inkluderer DNA-undersøkelser. Jeg velger her å skrive hemoglobintyping.

² HPLC – high pressure liquid chromatography/høytrykks væskrokromatografi

erythropoiese, som tumores av erythropoietisk vev, oftest lokalisert paravertebralt. Disse kan sees på ordinære røntgenbilder, eventuelt supplert med MR-undersøkelse. Ineffektiv erythropoiese medfører økt jernabsorpsjon som særlig er av klinisk betydning hos pasienter som ikke transfunderes regelmessig.

Alvorlighetsgraden av β -thalassemi kan modifiseres av eventuelle samtidige mutasjoner for α -thalassemi som reduserer ubalansen mellom globinkjedene og derved gir et mildere klinisk forløp, eller av hereditær persistens av føtalt hemoglobin (HPFH) som også gir mindre grad av ineffektiv erythropoiese.

Diagnostikk

- Full blodstatus med reticulocytter og blodutstryk
- Hemolyseparametre
- Hemoglobintyping ved elektroforese eller HPLC

Ofte suppleres Hb-typingen med mutasjonsanalyser, dels for å karakterisere β -mutasjonen, men spesielt med tanke på modifierende α -mutasjoner og eventuelt HPFH. Benmargsundersøkelse er vanligvis ikke nødvendig.

Karakteristisk ved alle grader av β -thalassemi er mikrocytose, og i blodutstryket ser man hypokromasi og target cells, ved de mer alvorlige formene også uttalt grad av poikilocytose med hypokrome makrocytter (ser ut som tomme skall), bisarre mikrocytter, erythrocyttfragmenter og til dels rikelig med kjerneholdige røde blodlegemer. Reticulocyttnivået er som regel bare lett til moderat forhøyet, evt. normalt. Hemoglobintyping viser forhøyet nivå av HbA₂ og/eller HbF. Ved enkelte svært milde β -thalassemimutasjoner kan HbA₂ være i normalt eller tilnærmet normalt nivå, og dette vil også være tilfelle ved en eventuell samtidig mutasjon i genet for δ -kjeder ($\delta\beta$ -thalassemi). Ved homozygot/dobbelt heterozygot β^0 -thalassemi kan det ikke påvises HbA i det hele tatt, kun HbF og varierende mengde HbA₂.

På diagnosetidspunktet kan man ikke alltid forutsi sykdommens alvorlighetsgrad selv om det ikke påvises HbA. Barnet må derfor monitoreres nøye den første tiden for å vurdere eventuelt transfusjonsbehov. Gendiagnostikk kan i noen grad bidra til å forutsi det kliniske forløpet, men slett ikke alltid.

Klinikk

β -thalassemia major

Dette er den mest alvorlige formen for β -thalassemi og skyldes homozygoti eller dobbelt heterozygoti for en alvorlig (β^0 -) mutasjon i genene som koder for β -kjeder. Produksjonen av β -kjeder er opphevet, og barnet utvikler gradvis en alvorlig transfusjonskrevende anemi i løpet av første eller eventuelt annet leveår. Tidspunktet for når barnet blir alvorlig sykt, bestemmes først og fremst av nivået på HbF som fortsetter å være hovedhemoglobinet i tiden postnatale. Det er viktig å være klar over at betegnelsen "thalassemia major" innebærer transfusjonsavhengighet og er altså en klinisk definisjon.

Symptomer/funn ved ubehandlet thalassemia major:

- Blekhet
- Ernæringsproblemer
- "Failure to thrive"
- Infeksjonstendens
- Mikrocytær anemi
- Splenomegali
- Hos litt større barn: skjelettdeformiteter, "facies thalassaemica"
- Foci med ekstramedullær erythropoiese, spesielt langs columna
- Etter hvert utvikling av hjertesvikt (pga. økende anemi og plasmaekspansjon)
- Vanligvis død innen 5 år

Transfusjonsbehandling ved thalassemia major

β -thalassemia major behandles med transfusjoner som skal startes så snart diagnosen er stilt, og det er klart at det dreier seg om en major-fenotype. Målet med et regelmessig transfusjonsprogram er først og fremst å sikre normal vekst og utvikling, dernest å supprimere den ineffektive erythropoiesen slik at sekundære skjelettforandringer kan unngås. Før oppstart av et transfusjonsprogram anbefales det å observere pasienten over en periode på minst 3 måneder for å fastslå om det virkelig foreligger transfusjonsavhengighet. Oppstart av et transfusjonsprogram har så store konsekvenser at det er av avgjørende betydning at barnet er observert lenge nok til at man er helt sikker på at transfusjoner er nødvendig for å opprettholde normal vekst og trivsel. Kliniske symptomer ("failure to thrive", spiseproblemer) eller sekundære forandringer (splenomegali, skjelettforandringer) forsterker indikasjonen for transfusjonsbehandling. Pga. utvikling av sekundærforandringer vil det hos noen barn bli indikasjon for å starte transfusjoner senere, selv om de i utgangspunktet har en intermedia-fenotype.

Hemoglobingrensen for å starte transfusjonsbehandling angis litt forskjellig, hhv. tre målinger i "steady state" ≤ 7 g/dL (Cunningham et al. i Nathan & Oski 2009) eller tre målinger ≤ 6 g/dL (Olivieri og Weatherall i Arceci, Hann, & Smith 2006). Hemoglobinverdien må alltid ses i sammenheng med det kliniske bildet for øvrig. I en del tilfeller kan det være riktig å gi en enkelt transfusjon først, og deretter reevaluere etter en observasjonsperiode. Når et transfusjonsprogram først er startet, anbefales det at pretransfusjons-Hb bør være mellom 9 og 10 g/dL. Optimal pretransfusjons-Hb har vært svært omdiskutert, men studier viser at en pretransfusjons-Hb mellom 9 og 10 g/dL er i stand til å supprimere den ineffektive erythropoiesen tilstrekkelig til å unngå sekundære skjelettforandringer (Cazzola et al. 1995). Ved høyere pretransfusjons-Hb vil total tilført blodmengde og dermed jernbelastningen bli større (Cazzola et al. 1997), og noen anbefaler derfor at pretransfusjons-Hb ikke bør overstige 9,5 g/dL (Olivieri 1997).

Før første transfusjon må det utføres utvidet blodtyping for å minimalisere risikoen for immunisering. Det må også gjøres en nøye serologisk utredning med henblikk på virusantistoffer (hepatitt B og C, HIV). Det må bare benyttes filtrerte blodprodukter.

Transfusjonsprogram ved thalassemi:

- Startes når Hb $\leq (6) - 7$ g/dL ved tre målinger med ca. 1 måneds mellomrom ledsaget av kliniske symptomer/tegn på anemi
- Pretransfusjons-Hb 9,0-9,5 g/dL

- Transfusjoner hver 3.-4. uke, ca. 10-15 ml/kg SAG-erythrocytter over 2 timer
- Ved svært lav pretransfusjons-Hb og/eller tegn på hjertesvikt: lengre transfusjonstid og evt. mindre transfusjonsvolum (5 ml/kg) i repriser
- Kun filtrerte blodprodukter

Risikoer ved transfusjonsbehandling

Disse er først og fremst risiko for transfusjonsreaksjoner, transfusjonsoverførte infeksjoner og jernoppnopning. Risikoen for transfusjonsreaksjoner reduseres ved utvidet blodtypering før første transfusjon, men er likevel signifikant. Infeksjoner som følge av transfusjoner er sjelden, men risikoen kan aldri elimineres fullstendig.

Komplikasjoner til jernoppnopning:

- Hjerte: arytmier, hjertesvikt
- Lever: fibrose → cirrhose
- Endokrine organer: hypogonadotrop hypogonadisme (forsinket eller manglende spontan pubertetsutvikling), hypothyreose, veksthormonmangel, diabetes mellitus

Behandling av jernoppnopning omtales nedenfor.

Splenektomi

En del pasienter med thalassemi utvikler hypersplenisme, selv om dette i stor utstrekning kan avverges ved et godt gjennomført transfusjonsregime. Hypersplenisme øker transfusjonsbehovet, og det må derfor føres regnskap over tilført blodmengde og vektutvikling slik at man kan regne ut årlig transfusjonsbehov i forhold til vekt. Hvis årlig transfusjonsbehov overskrider ca. 250-300 ml SAG-erythrocytter/kg (gjennomsnittsvikt i løpet av året), skyldes det sannsynligvis enten utvikling av erythrocyttantistoffer eller hypersplenisme. Vurder samtidig om miltstørrelsen har økt, og evt. leukopeni/ trombocytopeni. Splenektomi bør som alltid ellers unngås de første leveårene (før ca. 5-årsalder).

Indikasjonene for splenektomi er blitt betydelig innskjerpet de siste årene, da det er blitt klart at risikoen for pulmonal hypertensjon og trombose øker sterkt etter splenektomi. Før eventuell splenektomi må pasienten vaksineres mot pneumokokker og meningokokker gruppe A og C og deretter få forebyggende penicillinbehandling etter vanlige retningslinjer.

Jernchelerende behandling

Siden kroppen ikke har noen utskillelsesmekanisme for jern, vil regelmessige transfusjoner medføre oppbygging av et jernoverskudd. Overskuddsjern vil etter hvert avleires i parenchymatøse organer og skade disse. Mest alvorlig er avleiring i myokard som forårsaker kardiomyopati som på lang sikt kan gi arytmier og hjertesvikt. Hjertesvikt som følge av jernoppnopning er den viktigste dødsårsaken hos veltransfunderte thalassempasienter. Andre komplikasjoner til jernoverskudd er leverfibrose/-cirrhose og endokrine forstyrrelser (gonadotropinmangel med forsinket pubertet, evt. fravær av spontan pubertetsutvikling, hypothyreose, diabetes mellitus, veksthormonmangel).

Jernoverskudd må fjernes med jernchelerende behandling. Målet med jernchelerende behandling er å redusere de toksiske effektene av jern på organene, men samtidig holde bivirkningene av behandlingen så beskjedne som mulig. Den vanlige anbefalingen hittil har

vært å redusere kroppens jerninnhold til et nivå omtrent som det man finner hos personer som er heterozygote for mutasjon for hemokromatose (Olivieri 1997).

I de senere år, etter at man har fått flere jernchelerende medikamenter å spille på, anbefaler noen å tilstrebe en mer intensiv chelering med mål å få serum-ferritin helt ned i normalområdet, eventuelt ved bruk av kombinasjonsbehandling (Farmaki et al. 2009, Berdoukas et al. 2011, Kwiatkowski 2011). Farmaki-studien beskriver reversering av hjertesvikt og endokrine forstyrrelser ved langvarig intensiv chelering som har brakt kroppens totale jerninnhold ned i normalområdet.

Monitorering av jernoverskudd

Kroppens jernlagre monitoreres rutinemessig ved måling av serum-ferritin, men ferritin er en dårlig parameter fordi det også påvirkes av mange andre faktorer (akuttfasereaksjoner, leversykdom). Enkeltmålinger av ferritin har derfor liten verdi, men tendensen over tid er nyttig å følge. Det er dokumentert en klar assosiasjon mellom serum-ferritinverdier og langtidsoverlevelse, med økt risiko for hjertesykdom og tidlig død hos pasienter som har ferritinverdier > 2500 µg/L over lengre tid (Olivieri 1994, Borgna-Pignatti 2004). Gullstandarden for måling av kroppens jerninnhold har vært leverbiopsi med kvantitering av leverens jernkonsentrasjon, men dette har ikke vært vanlig å gjøre i Norge. I de senere år er det publisert data som tyder på dårlig samsvar mellom leverens og myokards jerninnhold.

Det er også mulig å kvantitere jerninnholdet i lever og myokard ved forskjellige MR-teknikker, der MR T2* (Anderson et al. 2001, Hershko et al. 2004) eller MR R2* (Aessopos et al. 2006) ser ut til å være særlig velegnet til å fremstille jerninnholdet i myokard. MR T2* er nå tilgjengelig ved OUS Rikshospitalet, seksjon for barneradiologi, og det anbefales at denne undersøkelsen inngår i monitoreringen fra 8-10-årsalder hos barn som transfunderes regelmessig.

1. Behandling med desferrioxamin (Desferal®)

Desferrioxamin (DFO, Desferal®) har vært brukt i behandlingen av jernoverskudd i rundt 40 år og var frem til nylig det eneste godkjente medikamentet til jernchelerende behandling. Behandling med DFO har medført en markert bedring i overlevelsen av pasienter med β -thalassemia major (Borgna-Pignatti et al. 2004). Desferrioxamin har svært kort halveringstid (20 minutter), absorberes ikke etter peroral administrasjon og bør derfor gis som infusjon over lang tid (i praksis som regel 8-12 timer). Det gir jernutskillelse i urin og avføring.

Når bør behandlingen starte?

Jernchelerende behandling bør starte før det er kommet kliniske tegn på jerntoksisitet. Det har vært anbefalt å ikke starte behandling med DFO før etter fylte 3 år fordi vekstforstyrrelser som komplikasjon til DFO er hyppigst hos små barn (De Virgilis et al 1988, Porter 2002). Det er imidlertid ofte konflikt mellom antall transfusjoner og ferritinverdi på den ene siden og alder på den annen, slik at man kan være nødt til å finne et kompromiss. Ved kvantitering av leverens jerninnhold er det påvist jernopphopning i leveren hos transfunderte barn allerede etter 10-12 transfusjoner, og på denne bakgrunn anbefaler de fleste at jernchelerende behandling startes etter 10-12 transfusjoner eller ca. 1 års regelmessig transfusjonsbehandling, selv om barnet ikke har fylt 3 år (Olivieri 1997). Vekstforstyrrelser ved behandling med DFO er doserelatert, slik at hvis det er indikasjon for å starte behandling før 3-årsalder, er det spesielt viktig å holde dosene i nedre anbefalte område. En mulighet er å starte med intravenøs DFO i tilslutning til transfusjonene før man introduserer de subcutane infusjonene.

DFO kan gis samtidig med pågående transfusjon, men bør gis over lengre infusjonstid enn blodet, gjerne som infusjon over 24 timer.

Gjennomføring av desferrioxaminbehandling:

- Startes etter 10-12 transfusjoner, etter 1 års regelmessig transfusjonsbehandling eller når S-ferritin er > 1000 µg/L (UK standards, Olivieri 1997)
- Startdose: 25-35 mg/kg, senere 30-50 mg/kg som subcutan infusjon over 8-12 timer om natten 3-6(-7) netter per uke

NB! Hvis man velger å starte før barnet er 3 år, er det særlig viktig å holde dosen i nedre anbefalte område, da vekstforstyrrelser sannsynligvis er direkte relatert til Desferal-dosen (De Virgilis et al 1988, Piga et al 1988). Ved utilstrekkelig effekt oppnår man mer ved å øke infusjonstiden/antall infusjoner per uke enn å øke enkeltdosene. En økning av enkeltdosene ut over 50 mg/kg/døgn gir liten gevinst terapeutisk og øker toksisiteten (Olivieri 1997).

- Tilstreb å holde S-ferritin mellom 500 og 1000 µg/L
- C-vitamintilskudd er omdiskutert – øker jernutskillelsen forårsaket av DFO, men øker også jernabsorpsjonen fra tarmen. Det er vanlig å anbefale tilskudd av C-vitamin (2-3 mg/kg) sammen med DFO, aller helst inntatt i begynnelsen av infusjonen.

Toksisitet av desferrioxamin

- Lokal smerte og inflammasjon på infusjonsstedet ved s.c. infusjon.
Tiltak: Øke fortynningen av DFO, evt. tilsette 5-10 mg hydrokortison til infusjonsløsningen.
- Vekstforstyrrelser, spesielt hos små barn og ved høye enkeltdoser. Reduksjon først og fremst i sitte høyde.
- Høyfrekvent hørselstap, tinnitus.
- Øyeforandringer: retinaforandringer med nedsatt mørkeadaptasjon, sentralt synsfeltutfall, patologisk ERG. Cataract. Synsforstyrrelser indiserer midlertidig seponering av DFO.
- Yersinia-infeksjoner. Mistanke om dette indiserer midlertidig seponering av DFO.

Generelt gjelder at toksisiteten av DFO er mest uttalt ved små jernlagre, og man bør derfor redusere dosen hvis ferritin synker < 1000 µg/L, og ta en behandlingspause hvis ferritin synker < 500 µg/L. Samtidig er det viktig å være klar over at det er beskrevet både toksiske nivåer av jern i myokard og endokrin dysfunksjon hos pasienter som har fått behandling med DFO fra ung alder, og som har relativt lave ferritinverdier, noe som understreker betydningen av å supplere med andre målemetoder for å vurdere kroppens jernoverskudd.

Det anbefales å bruke en *toksisitetsindeks* for dosering av DFO definert som gjennomsnittlig daglig DFO-dose (mg/kg) dividert med S-ferritin (µg/L). Denne bør ikke overstige 0,025 (tilsvarer en gjennomsnittsdose på 25 mg/kg DFO ved S-ferritin på 1000 µg/L).

Hovedproblemet med behandlingen med DFO er dårlig compliance pga. ubehaget forbundet med behandlingen. Derfor er det fremdeles en høy mortalitet på grunn av hjertesvikt forårsaket av transfusjonsbetinget jernoverskudd hos pasienter som ikke har klart å gjennomføre den jernchelerende behandlingen optimalt. Ved manifest hjertesvikt på grunn av jernoverskudd er intensivert behandling med DFO dokumentert å kunne gi rask jernutskillelse, reversering av symptomene og på lang sikt også normalisering av hjertefunksjonen hos de fleste pasientene (Cohen et al. 1989, Anderson et al. 2004).

2. Behandling med deferiprone (Ferriprox®)

Deferiprone (DFP) er et peroralt jernchelerende medikament som de siste årene har vært registrert i Europa som annenhånds middel til pasienter med thalassemia major der behandling med desferrioxamin er "kontraindisert eller utilstrekkelig" (preparatomtale). Preparatet finnes som tabletter og mikstur. Det har middels lang halveringstid (2-3 timer), doseres peroralt, 25 mg/kg 3 ganger daglig før måltid (kan økes til 33 mg/kg x 3), gir jernutskillelse vesentlig i urinen, men gir dårligere reduksjon i leverens jerninnhold enn desferrioxamin. Nyere studier viser at deferiprone er spesielt effektivt til å fjerne jern fra myokard (Anderson et al 2002, Borgna-Pignatti et al 2006, Pennell et al 2006). Flere studier viser også gunstig effekt av kombinasjonsbehandling med desferrioxamin, enten samtidig (Wonke et al. 1998, Christoforidis et al. 2006) eller alternerende (Galanello et al. 2006). Kombinasjonsbehandling resulterer i additiv eller synergistisk effekt på jernutskillelsen sammenlignet med hvert medikament brukt alene (Galanello et al. 2010). Det er nå dokumentert bedret overlevelse i en studie ved bruk av cheleringregimer som inneholder DFP (Maggio et al. 2009), og det er også nylig vist at selv en relativt liten reduksjon av jerninnholdet i myokard og en liten bedring av venstre ventrikkels ejectionsfraksjon under behandling med DFP, alene eller i kombinasjon med DFO, medfører markert redusert risiko for utvikling av hjertesvikt (Pennell et al. 2011).

Den mest alvorlige bivirkningen av deferiprone er agranulocytose (nøytrofile $< 0,5 \times 10^9/L$) og nøytropeni (nøytrofile $0,5-1,5 \times 10^9/L$) som er beskrevet i hhv. 0,5-1,8 og 2,1-5,4 tilfeller per 100 pasientår (Ceci 2002) eller hhv. < 1 og 8 % av pasientene, noe sjeldnere hos splenektomerte (Cohen 2006). Agranulocytose er en reversibel bivirkning, men indiserer seponering av medikamentet. Bruk av deferiprone krever derfor hyppig blodprøvekontroll (ifølge fabrikanten ukentlig og ved feber). Etter at medikamentet ble godkjent og dermed er kommet i mer utstrakt bruk de siste årene, har det vært rapportert flere dødsfall som følge av agranulocytose. Flere av dødsfallene har vært hos pasienter som har fått deferiprone på ikke-godkjent indikasjon (ulike former for benmargssvikt), og hos alle manglet data på ukentlig telling av hvite blodlegemer.

Toksisitet av deferiprone:

- Agranulocytose eller nøytropeni (sjelden)
- Arthralgier (relativt hyppig, inntil 20%)
- Gastrointestinalt ubehag (som regel forbigående uten dosereduksjon)
- Transaminaseøkning
- Fall i S-sink

3. Behandling med deferasirox (Exjade®)

Deferasirox (DFX) tabletter ble registrert høsten 2006 som jernchelerende medikament til pasienter med transfusjonsbetinget jernoverskudd. Det har lang halveringstid (8-16 timer) og kan derfor doseres én gang daglig. Deferasirox skal løses opp i vann eller saft/juice (ikke brus) før det inntas. Jernutskillelsen er vesentlig gjennom avføringen, og dosen er vanligvis 30 mg/kg daglig. Det er godkjent ved transfusjonsbetinget jernoverskudd for barn over 2 år. Det kan gi negativ jernbalanse i doser på 20-30 mg/kg daglig (Cappellini et al. 2006). Det pågår

studier med kombinasjonsbehandling mellom DFX og desferrioxamin eller deferiprone med foreløpig lovende resultater (Galanello et al. 2010, Cao et al. 2011).

Det har lenge manglet dokumentasjon på effekten av deferasirox på jerninnholdet i myokard, men det er nylig publisert en studie som beskriver jevn reduksjon av myokards jerninnhold i løpet av 3 års behandling med DFX vurdert ved MR T2* hos pasienter med moderat til alvorlig jernoppbygning i myokard ved inklusjon (Pennell et al. 2012). Det var ikke nødvendigvis samsvar mellom reduksjonen i jerninnholdet i lever og myokard. De fleste bivirkningene av DFX opptrådte i løpet av første behandlingsår.

Toksisitet av deferasirox:

- Kreatininstigning (uten tegn på progredierende nyresvikt)
- Gastrointestinale plager – ofte forbigående
- Transaminaseøkning
- Utslett – forbigående
- Renalt Fanconi-syndrom – proximal tubulær dysfunksjon (Rheault et al. 2011)

Når man starter behandling med DFX, vil forsiktig opptrapping av dosen (startdose 10-15 mg/kg daglig) redusere risikoen for gastrointestinale bivirkninger og utslett.

Oppfølging av pasienter under transfusjons-/jernchelerende behandling

1. Ved hver transfusjon

- 1.1. Full klinisk undersøkelse
- 1.2. Hematologisk status med diff., pretransfusjonsprøve. Andre prøver på indikasjon
- 1.3. Samtale med sykepleier om gjennomføringen av den jernchelerende behandlingen

2. Hver 3. måned

- 2.1. Høyde- og vektregistrering, inntegning i percentilskjema
- 2.2. Faste blodprøver + Na, K, Ca, Mg, fosfat, sink, transaminaser, ALP, LD, bilirubin, kreatinin, syre-base
- 2.3. S-ferritin, beregning av toksisitetsindeks for DFO, evt. dosejustering
- 2.4. Urin-stix (glucose), evt. fosfat, kreatinin, protein-kreatinin-ratio, calcium, aminosyrer (ved DFX-behandling)

3. Årlig

- 3.1. Blodprøver: faste + hver 3. måned + vitamin D-status, PTH, screening for blodbårne infeksjoner
- 3.2. Stå- og sittehøyde
- 3.3. Transfusjonsregnskap, utregning av total transfundert blodmengde pr. kg (gjennomsnittsvikt gjennom året)
- 3.4. UL abdomen med henblikk på miltstørrelse
- 3.5. Rtg. thorax med henblikk på hjertestørrelse og eventuell forekomst av ekstramedullære hematopoietiske foci
- 3.6. Kardiologisk vurdering: EKG, ekko-Doppler med henblikk på venstre ventrikkels ejeksjonsfraksjon
- 3.7. Glukosebelastning med henblikk på prediabetes
- 3.8. Audiometri (DFO-toksisitet)
- 3.9. Øyeundersøkelse med synsvurdering og øyebunnsundersøkelse (DFO-toksisitet)

4. Fra ca. 10 års alder og senere årlig

4.1. Pubertetsstadium: Tanner

4.2. Hormonstatus: FSH, LH, østradiol, testosteron, T3, T4, TSH. Veksthormon, IGF-1 og rgt. skjelettalder på klinisk indikasjon

4.3. MR T2* av lever og myokard (fra 8-10-årsalder)

- Hvis normal (> 20 ms): gjentas etter 2-3 år
- Hvis patologisk: intensiver jerncheleringen, kontroll etter 3-6-12 måneder

5. Sentral oppfølging

Det anbefales årlig kontroll ved eller i samarbeid med senter med særlig kompetanse innen hemoglobinsykdommer

Stamcelletransplantasjon

Thalassemi kan helbredes med hematopoietisk stamcelletransplantasjon (SCT), og det er oppnådd gode resultater med SCT med forlikelig søskengiver, med mellom 80 og 90 % thalassemfri overlevelse avhengig av risikoklasse³ (Gaziev og Lucarelli 2005). Fordi optimalt gjennomført konvensjonell behandling med transfusjoner/jernchelerende behandling etter hvert har gitt god langtidsoverlevelse med (for mange) god livskvalitet og bevart fertilitet, gjøres det de fleste steder ikke SCT med ubeslektet donor. I Norge er thalassemi major godkjent som transplantasjonsindikasjon med bruk av forlikelig familiegiver.

Etter en vellykket SCT må behandlingen for å redusere kroppens jernoverskudd fortsette. Dette kan skje med fortsatt DFO-behandling eller annen medikamentell jernchelerende behandling, men oftest anbefales venesection som den beste behandlingen for å redusere jernoverskuddet etter transplantasjon. Venesection kan starte ca. 1 år etter transplantasjonen.

Genterapi

Det har i mange år vært gjort omfattende forskning med sikte på å helbrede pasienter med β -thalassemi major ved hjelp av genterapi, uten at det har medført noe gjennombrudd. Nå kan det se ut til at man er nærmere en løsning enn tidligere (Cao et al. 2011)

β -thalassemi intermedia

I utgangspunktet er pasienter med β -thalassemi intermedia ikke avhengige av regelmessige transfusjoner for å opprettholde normal vekst og utvikling. Disse pasientene kan utransfundert opprettholde Hb-verdier > ca. 7 g/dL i hvert fall de første leveårene, selv om sporadiske transfusjoner kan bli nødvendig. For differensieringen mellom thalassemi major og intermedia, se ovenfor.

Pasienter med β -thalassemi intermedia har varierende grad av ineffektiv erythropoiese og har derfor tendens til benmargseksplansjon, skjelettdeformiteter og iblant ekstremitetlær

³ **Risikofaktorer:** leverforstørrelse > 2 cm nedenfor arcus, leverfibrose påvist ved leverbiopsi, dårlig gjennomført jernchelerende behandling.

Risikoklasse 1: ingen risikofaktorer

Risikoklasse 2: 1-2 risikofaktorer

Risikoklasse 3: 3 risikofaktorer

erythropoiese som vil kunne indisere oppstart av et transfusjonsprogram litt senere enn det som er nødvendig ved thalassemia major. Pasientene har som regel økt jernabsorpsjon fra tarmen, og selv uten regelmessige transfusjoner kan den økte jernabsorpsjonen føre til en klinisk betydningsfull jernopphopning.

Pasienter med β -thalassemia intermedia har økt risiko for trombose og for utvikling av pulmonal hypertensjon (Karimi et al. 2011). Risikoen øker etter splenektomi.

HbE- β^0 -thalassemia har et svært varierende klinisk forløp, men arter seg oftest som thalassemia intermedia. Denne thalassemivarianten er kanskje den mest utbredte formen for thalassemi på verdensbasis, spesielt i Sydøst-Asia (Weatherall 2001).

Behandling

Pasientene må følges nøye med kliniske undersøkelser og monitorering av hematologisk status og jernhusholdning. Unngå unødvendig jernbehandling eller kosttilskudd som inneholder jern. På grunn av ineffektiv erythropoiese er det behov for ekstra folsyretilskudd, minst 1 mg daglig. Tradisjonelt har det vært anbefalt jernfattig kost, dette er av større betydning ved thalassemia intermedia enn major fordi transfusjonene alltid vil utgjøre en mye større tilført jernmengde enn kosten. I noen tilfeller kan jernchelerende behandling bli nødvendig, også hos pasienter som ikke har fått regelmessige transfusjoner.

Sekundære skjelettforandringer, tegn på ekstramedullær erythropoiese eller økende anemi kan være indikasjon for å starte transfusjoner litt opp i barnealder. Et transfusjonsprogram startet på dette grunnlag behøver ikke alltid være livslangt, og man kan forsøksvis trappe ned transfusjonene med sikte på transfusjonsfrihet etter at veksten er avsluttet. Økende anemi kan også være uttrykk for hypersplenisme, og splenektomi kan i så fall overveies. På grunn av den sterke økningen i risiko både for trombose og for utvikling av pulmonal hypertensjon etter splenektomi, en risiko som er større hos pasienter med thalassemia intermedia enn thalassemia major, må indikasjonen for splenektomi være sterk og veloverveid.

Medikamentell behandling for å øke produksjonen av HbF kan i noen tilfeller ha effekt, best dokumentert ved HbE/ β^0 -thalassemia (Singer et al. 2005). Effekten er uforutsigelig og overveiende langt dårligere enn ved sigdcelleanemi (Steinberg 2001, Fathallah et al. 2005, Singer et al. 2005). De mest aktuelle medikamentene har så langt vært hydroxyurea (dosering 15-20 mg/kg daglig), eventuelt kombinert med erythropoietin (EPO, dosering ca. 150 IE/kg s.c. 3 ganger i uken). Ved behandling med EPO er det vanlig at det kan bli behov for jerntilførsel for å sikre tilstrekkelig tilgjengelig jern til erythropoiesen, selv om pasientene i utgangspunktet kan ha jernoverskudd. Butyrat kan også i noen tilfeller øke produksjonen av HbF.

β -thalassemia minor

β -thalassemia minor er å betrakte som en arvebærrtilstand. Differensialdiagnose: jernmangel. Tilstanden krever ingen behandling, men det er viktig at affiserte personer får genetisk veiledning.

Prenataldiagnostikk er mulig, ved chorionbiopsi og DNA-undersøkelser ved kjent gendefekt, ellers ved føtal blodprøve. Screening med henblikk på thalassemi er mest aktuelt i form av prekonsepsjonsscreening eller screening av gravide kvinner, siden nyfødtscreening ved denne tilstanden ikke vil ha umiddelbar terapeutisk konsekvens (i motsetning til ved sigdcelleanemi). I land med høy prevalens av thalassemi har populasjonsbaserte antenatale screeningprogrammer gitt dramatisk reduksjon i fødselsraten av affiserte barn (Davies et al 2000, Leung et al. 2005).

Screening for thalassemi innebærer undersøkelse av MCV og/eller MCH, og ved lave verdier (MCV < 80, MCH < 27) går man videre med undersøkelse av hemoglobinmønsteret og eventuelt DNA-undersøkelser. Ved jernmangel må undersøkelsen eventuelt gjentas etter behandling av jernmangelen, da jernmangel hemmer økningen av HbA₂ som man vanligvis ser ved β-thalassemia minor. HbA₂ > 3,5 % oppfattes som diagnostisk for β-thalassemia minor. MCV stiger ved lagring av blodprøvene, slik at mange mener MCH er bedre egnet til screening.

Overføring til voksenavdeling

Overføring til behandling og oppfølging i voksenavdeling bør skje gradvis og må forberedes i god tid. Siden pasientantallet foreløpig er relativt lite i Norge, har vi nok ikke klart å innarbeide gode overføringsrutiner, og voksenavdelingene har foreløpig liten erfaring med denne pasientgruppen. I UK guidelines er det anbefalt å starte overføringsprosessen allerede ved 13 års alder, og det er anbefalt at det i forbindelse med overføringen utarbeides en skriftlig individuell plan i fellesskap mellom barneavdelingen, vokseavdelingen og pasienten selv.

Referanser

Aessopos A et al. Correlation of echocardiography parameters with cardiac magnetic resonance imaging in transfusion-dependent thalassemia major. Eur J Haematol 2006; doi: 10.1111/j.1600-0609.2006.00770.x

Anderson LJ et al. Cardiovascular T2-star (T2*) magnetic resonance for the early diagnosis of myocardial iron overload. Eur Heart J 2001; 22: 2171-2179

Anderson LJ et al. Comparison of effects of oral deferiprone and subcutaneous desferrioxamine on myocardial iron concentrations and ventricular function in beta-thalassaemia. Lancet 2002; 360: 516-520

Anderson LJ et al. Myocardial iron clearance during reversal of siderotic cardiomyopathy with intravenous desferrioxamine: a prospective study using T2* cardiovascular magnetic resonance. Br J Haematol 2004; 127: 348-355

Arceci RJ, Hann IM, Smith OP. Pediatric Hematology. Blackwell Publishing, 3rd edition 2006

Bain BJ. Haemoglobinopathy diagnosis. Blackwell Publishing, 2nd edition 2006

Berdoukas V, Farmaki K, Wood JC, Coates T. Iron chelation in thalassemia: time to reconsider our comfort zones. *Expert Rev Hematol* 2011; 4: 17-26

Borgna-Pignatti C et al. Survival and complications in patients with thalassemia major treated with transfusion and deferoxamine. *Haematologica* 2004; 89: 1187-1193

Borgna-Pignatti C et al. Cardiac morbidity in deferoxamine- or deferiprone-treated patients with thalassemia major. *Blood* 2006; 107: 3733-3737.

Cao A, Moi P, Galanello R. Recent advances in β -thalassemias. *Pediatric Reports* 2011; 3: e17: 65-78

Cappellini MD et al. A phase 3 study of deferasirox (ICL670), a once-daily oral iron chelator, in patients with β -thalassemia. *Blood* 2006; 107: 3455-3462

Cazzola M et al. Relationship between transfusion regimen and suppression of erythropoiesis in β -thalassaemia major. *Br J Haematol* 1995; 89: 473-478

Cazzola M et al. A moderate transfusion regimen may reduce iron loading in β -thalassemia major without producing excessive expansion of erythropoiesis. *Transfusion* 1997; 37: 135-140

Ceci A et al. The safety and effectiveness of deferiprone in a large-scale, 3-year study in Italian patients. *Br J Haematol* 2002; 118: 330-336

Christoforidis A et al. Four-year evaluation of myocardial and liver iron assessed prospectively with serial MRI scans in young patients with β -thalassaemia major: comparison between different chelation regimens. *Eur J Haematol* 2006; doi:10.1111/j.0902-4441.2006.t01-1-EJH3013.x

Cohen AR et al. Rapid removal of excess iron with daily, high-dose intravenous chelation therapy. *J Pediatr* 1989; 115: 151-155

Cohen AR. New advances in iron chelation therapy. *Hematology* 2006: 42-47

Davies SC et al. Screening for sickle cell disease and thalassaemia: a systematic review with supplementary research. *Health Technol Assess* 2000; 4(3)

De Virgili S et al. Deferoxamine-induced growth retardation in patients with thalassemia major. *J Pediatr* 1988; 113: 661-669

Fathallah H et al. Pharmacological induction of fetal hemoglobin. Why haven't we been more successful in thalassemia? *Ann NY Acad Sci* 2005; 1054: 228-237

Farmaki K, Tzoumari I, Pappa C, Chouliaras G, Berdoukas V. Normalisation of total body iron load with very intensive combined chelation reverses cardiac and endocrine complications of thalassaemia major. *Br J Haematol* 2009; 148: 466-475

Galanello R et al. A prospective randomized controlled trial on the safety and efficacy of alternating deferoxamine and deferiprone in the treatment of iron overload in patients with thalassemia. *Haematologica* 2006; 91: 1241-1243

Galanello R, Agus A, Campus S, Danjou F, Giardina PJ, Grady RW. Combined iron chelation therapy. *Ann NY Acad Sci* 2010 Aug; 1202: 79-86

Gaziev J, Lucarelli G. Stem cell transplantation for thalassaemia. *Reproductive BioMedicine Online* 2005; 10: 111-115

Hershko C et al. Purging iron from the heart. *Br J Haematol* 2004; 125: 545-551

Karimi M et al. Risk factors for pulmonary hypertension in patients with β -thalassemia intermedia. *Eur J Int Med* 2011; 22: 607-610

Kwiatkowski JL. Real-world use of iron chelators. *Hematology* 2011: 451-458

Leung TN et al. Thalassaemia screening in pregnancy. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2005; 17: 129-134

Lilleyman J, Hann I, Blanchette V. *Pediatric Hematology*, 2nd edition 1999, Churchill Livingstone

Orkin SH, Nathan DG, Ginsburg D, Look AT, Fisher DE, Lux SE. *Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood*, 5th edition 1998 and 7th edition 2009

Maggio A et al. Improving survival with deferiprone treatment in patients with thalassemia major: A prospective multicenter randomised clinical trial under the auspices of the Italian Society for Thalassemia and Hemoglobinopathies. *Blood Cells Mol Dis* 2009; 42: 247-251

Olivieri NF et al. Survival in medically treated patients with homozygous β -thalassemia. *N Engl J Med* 1994; 331: 574-578

Olivieri NF and Brittenham GM. Iron-chelating therapy and the treatment of thalassemia. *Blood* 1997; 89: 739-361

Pennell DJ et al. Randomized controlled trial of deferiprone or deferoxamine in beta-thalassemia major patients with asymptomatic myocardial siderosis. *Blood* 2006; 107: 3738-3744

Pennell DJ, Carpenter JP, Roughton M, Cabantchik ZI. On improvement in ejection fraction with iron chelation in thalassemia major and the risk of future heart failure. *J Cardiovasc Magn Reson* 2011; 13:45 doi:10.1186/1532-429X-13-45

Pennell DJ et al. Deferasirox for up to 3 years leads to continued improvement of myocardial T2* in patients with beta-thalassaemia major. *Haematologica* 2012 [Epub ahead of print] doi:10.3324/haematol.2011.049957

Piga A et al. High-dose desferrioxamine as a cause of growth failure in thalassemic patients. *Eur J Haematol* 1988; 40: 380-381

Porter JB, Davis BA. Monitoring chelation therapy to achieve optimal outcome in the treatment of thalassemia. *Best Practice and Research Clin Hematol* 2002; 15(2): 329-368.

Rheault MN, Bechtel H, Neglia JP, Kashtan CE. Reversible Fanconi syndrome in a pediatric patient on deferasirox. *Pediatr Blood Cancer* 2011; 56: 674-676

Singer ST et al. Fetal haemoglobin augmentation in E/ β^0 thalassaemia: clinical and haematological outcome. *Br J Haematol* 2005; 131: 378-388

Singer ST et al. Single and combination drug therapy for fetal hemoglobin augmentation in hemoglobin E- β^0 -thalassemia: considerations for treatment. *Ann NY Acad Sci* 2005; 1054: 250-256

Standard for the clinical care of children and adults with thalassaemia in the UK. United Kingdom Thalassaemia Society 2008 (<http://www.ukts.org/>)

Steinberg M, Rodgers GP. Pharmacologic modulation of fetal hemoglobin. *Rev Mol Med* 2001; 80: 328-344

Weatherall DJ, Clegg JB. Inherited haemoglobin disorders: an increasing global health problem. *Bull WHO* 2001; 79: 704-712

Wonke B et al. Combined therapy with deferiprone and desferrioxamine. *Br J Haematol* 1998; 103: 361-364