



Titel:	Thalassæmi
Forfattergruppe:	Birgitte Lausen, Henrik Hasle, Henrik Birgens, Malgorzata Wason, Niels Carlsen, Steen Rosthøj, Niels Clausen og Mimi Kjærsgaard
Fagligt ansvarlige DPS-udvalg:	Hæmatologi og onkologi
Tovholders navn og mail:	Mimi Kjærsgaard (mimi.kjaersgaard@regionh.dk)

Thalassæmi

Indholdsfortegnelse

Resume.....	2
Baggrund.....	2
Klassifikation af α -thalassæmi?	2
Klassifikation af β -thalassæmi.....	3
Patofysiologi	3
Genotype-fænotype relation.....	4
Symptomer og objektive fund.....	5
Mild α - eller β -thalassæmi	5
β -thalassæmia intermedia	5
Differentialdiagnoser	5
Undersøgelser	5
Diagnostik	5
Screening og genetisk rådgivning	6
Behandling	6
Mild α - eller β -thalassæmi	6
Transfusionsbehandling, indikation	7
Transfusionsbehandling, mål	7
Behandling af β -thalassæmia intermedia?	7
Chelatbehandling, indikation	8
Desferal	8
Oral kelering.	9
Øvrig terapi ved β -thalassæmia major	9
Diæt ved thalassæmia major	9
Stamcelletransplantation, indikation og resultat	9
Monitorering	10
Hvilke regelmæssige kontroller bør gøres hos patienter med svær thalassæmi?.....	10
Hvilke regelmæssige kontroller bør gøres hos patienter med intermediær thalassæmi?.....	10
Kelatbehandling	11
Referencer	11
Interessekonflikter.....	11
Appendiks	11

Resume

I Danmark har vi i øjeblikket kendskab til ca. 35 patienter under 18 år med behandlingskrævende thalassæmi, derudover er 14 patienter knoglemarvstransplanteret pga. deres thalassæmi (januar 2017).

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

Behandling af børn med behov for regelmæssige blodtransfusioner (hypertransfusion) og kelerende er en højt specialiseret funktion og varetages ved et af de fire centre; Rigshospitalet, Blegdamsvej; Aarhus Universitetshospital, Skejby; Aalborg UH Nord (i formaliseret samarbejde) og OUH Odense Universitetshospital.

Barnet med hypokrom, microcytær anæmi med passende etnicitet kan have thalassæmi og bør udredes. Man skal tænke på thalassæmi i forbindelse med genetisk ophav fra Middelhavsområdet, Mellemøsten, Iran, Irak, Indiske subkontinent, Sydøstasien, Oceanien eller Afrika. Basis udredning er blodprøver; Hæmoglobin, MCV, MCHC, reticulocytal, ferritin, trombocytal, leukocytal og differentialtælling samt hæmoglobin elektroforese.

Baggrund

Hæmoglobin hos raske består overvejende af to α kæder og to β kæder. Disse syntetiseres i ratio 1:1. Hæmoglobin syntesen kan være påvirket både kvantitativt og kvalitativt. De kvantitative forandringer, thalassæmierne, skyldes nedsat eller manglende syntese af α og/ eller β kæder. Phenotypisk kan de inddeles efter anæmi-graden dvs. thalassæmi bærer, træk, intermedia eller major. De hyppigste kvalitative forandringer, hæmoglobinopatier, er; HgbE, C, D eller S, som ikke er inkluderet her.

Klassifikation af α -thalassæmi?

På kromosom 16 findes 2 α -globingener ($\alpha 1$, $\alpha 2$), dvs. man har 4 α -globingener. Den kliniske phenotype følger primært antallet af muterede alleler (1 – 4 stk), men til en vis grad også mutationstype (deletional/ non-deletional) og placering. Hyppigst er store deletioner, som udgør 90% af α -thalassæmierne. Med aftagende antal fungerende alleler falder ratio af α/β -globin syntese i retikulocytten fra normalt 1 mod 0.

	Normal	α^+ , silent carrier	α^+ , homozygot	α^0 , trait	HbH ($\beta 4$)	Hb Bart ($\gamma 4$)
Fungerende Gener	4	3	2	2	1	0
α/β-ratio	1	0,9	0,7	0,6	0,3	0
Genotype	$\alpha\alpha/\alpha\alpha$	$-\alpha/\alpha\alpha$	$-\alpha/-\alpha$	$--/\alpha\alpha$	$--/-\alpha$	$--/--$
MCV	90 ± 5	90 ± 5	$69 \pm 4 \downarrow \downarrow$	$69 \pm 4 \downarrow \downarrow$	$65 \pm 7 \downarrow \downarrow \downarrow$	110-120
Fænotype	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 α -globingener på samme kromosom (α^0 -thalassæmi; $--/\alpha\alpha$) er almindelig i Sydøstasien og på verdensplan (SEA mutation), relativ hyppig i visse område af mellemøsten (MED I) og Middelhavsområdet (MED I og MED II) og meget sjælden i Afrika. HbH sygdom (tre afficerede α -alleler) og hydrops fœtalis (fire afficerede α -alleler) er derfor mere almindelig i Sydøstasien, forekommer i befolkningerne i mellemøsten og ved Middelhavet, men findes principielt ikke i Afrika.

Non-deletional mutationer fører til meget varieret phenotype da α -globin syntesen kan være alt fra marginalt påvirket til ophævet. Der findes en række velkendte mutationer, og de enkelte mutationer findes med betydelig varierende hyppighed i forskellige geografiske områder.

Klassifikation af β -thalassæmi

β -globin genen er lokaliseret på kromosom 11. Mutation i β -globin genen giver enten ophævet eller reduceret syntese af β -globin (β^0 - resp. β^+ - varianter). Heterozygot β -thalassæmi indebærer symptomfrit bærerskab eller β -thalassæmia minor. Homozygot eller sammensat (compound) heterozygot β -thalassæmi fører klinisk til β -thalassæmia intermedia eller major.

	Normal β^+ , heterozygot	β^+ , homozygot/ compound heterozygot	β^0 , heterozygot	β^0 , homozygot/ compund heterozygot
Fungerende Gener	2	1	1	0
α/β-ratio	1	1-0,8	0,8-0,7	0,8-0,7
Genotype	β/β	$-/\beta$	$-/-$	$-/-$
MCV	90 ± 5	90 ± 5	$69 \pm 4 \downarrow \downarrow$	$69 \pm 4 \downarrow \downarrow$
Fænotype	Normal	Mild anæmi	Svær anæmi	Svær anæmi

β^+ -thalassæmi: Mutation i β -globin genen fører til nedsat, men ikke totalt ophævet syntese af β -globin. Thalassæmia minor ses hvis et gen er involveret. To involverede gener, hvoraf mindst et af disse er en β^+ mutation vil typisk føre til fænotypen thalassæmia intermedia. Sværhedsgraden af denne er meget varierende afhængig af mutationerne. Der er indtil videre beskrevet flere hundrede forskellige mutationer. I kombinationer med andre hæmoglobinopathier, f.eks. α -thalassæmi, giver et glidende klinisk spektrum mellem intermediære og svære former.

Der findes specielle former. **$\delta\beta$ -thalassæmi** opstår ved mutationer i δ -globin-genen og er koblet til β -thalassæmi. Klinikken er intermediær. **Hb Lepore** opstår ved overkrydsning mellem δ - og β -gener og giver hybrid globin med intermediær til svær klinik. **Hereditær persistens af fœtalt hæmoglobin** (HPFH) er en undertype af $\delta\beta$ -thalassæmi, hvor defekt β -globin produktion er helt kompenseret af øget γ -globin syntese. Disse er klinisk raske.

En særlig β -thalassæmi form er HbE/ β -thalassæmi sygdom, som er den hyppigste alvorlige thalassæmi sygdom i Asien og USA. Her er patienten compound heterozygot for β -thalassæmi og β -kæde variant HbE. I visse områder i Sydøstasien er op mod 50 % af befolkningen bærer.

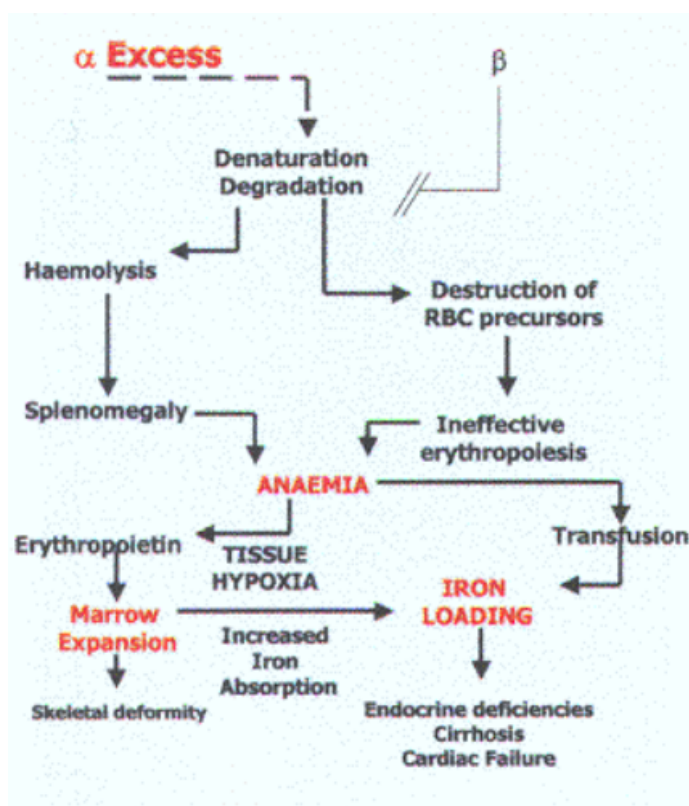
Patofysiologi

En grundlæggende mekanisme er ubalancen mellem mængden α - og β -globinkæder. Ved α -thalassæmi fører den nedsatte α -kæde syntese til et relativt overskud af γ - og β -kæder. Overskuddet af γ -kæder ses hos nyfødte, og samles fire og fire som hæmoglobin Barts (Hb Barts). Hb Barts har høj affinitet for oxygen og fører til, at stort set intet ilt afgives til vævet med hypoxi til følge. β -kæderne danner tetrameret hæmoglobin H, HbH, som percipiterer i erythrocytten. Dette gør

erythrocytten ustabil og fører til hæmolyse. Herudover har begge tetramerer, HbH og Hb Bart, høj affinitet for ilt hvilket bidrager til vævshypoxi.

Det omvendte gør sig gældende ved β -thalassæmi; der er et overskud af α -kæder også i erythrocytforstadiene. α -kæderne danner α -hemichromer, som er ustabile. Overskudet af α -kæder i erythrocytforstadiene fører til tidlig død af disse og dermed ineffektiv erythropoiese. De modne erythrocytter i cirkulation hæmolyses pga. membran skade. Hæmolysen sker først og fremmest i milten. En efterfølgende øget erythropoietin sekretion øger erythropoiesen, men den er altså ineffektiv. Den øgede og stærkt ekspanderede 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.

Man ser ikke i samme grad ekstramedullær erythropoiese ved α -thalassæmi sammenlignet med β -thalassæmi. Den betydelig reducerede α -globin kæde syntese nødvendiggør transfusion for at overleve. Der er ikke en mulighed for kompensation via yderligere erythropoiese. β -thalassæmi patienterne, derimod, er i stand til at øge produktionen og vil overleve uden transfusion, men med betydelig morbiditet og kort levetid.



Genotype-fænotype relation

Ved β -thalassæmi er der ikke altid overensstemmelse mellem genotype og fænotype. Eksempelvis ses thalassæmia intermedia fænotype ved homozygot β^0 -thalassæmi. Årsagerne er mangfoldige:

Compound heterozygoti for α -thalassæmi og β -thalassæmi: Der er bedre balance mellem mængden af α - og β -kæder. Mangel på 2 α -globin gener og homozygot β^+ -thalassæmi giver mild thalassæmia intermedia. Mangel på 3 α -globin gener (HbH sygdom) og homozygot β^0 -thalassæmi giver thalassæmia intermedia. 6 α -globin gener ($\alpha\alpha\alpha/\alpha\alpha\alpha$) og heterozygot β -thalassæmi giver thalassæmia intermedia.

Variation i HbF syntesen: Polymorfier som øger γ -globin syntesen fører til en mildere fænotype ved β -thalassæmi. For eksempel giver samtidig *XmnI*- γ polymorfien og homozygot β^0 -thalassæmi fænotypisk thalassæmia intermedia pga. øget γ -kæde produktion og dermed høj HbF. Ændringen er særlig udtalt hvis der også foreligger en α^+ -thalassæmi allel. Der er beskrevet andre ”milde” fænotyper hos patienter med homozygot β -thalassæmi, som skyldes at de samtidig har arvet en HPFH mutation (Hereditær Persisterende Føtal Hæmoglobin). Øget γ -globin syntese ses også korreleret til polymorfier uden for β -globin komplekset.

α -thalassæmi er genetisk lidt anderledes. HbH sygdom findes i princippet i 2 former. Den mildeste af disse skyldes compound heterozygoti for en α^0 thalassæmi allel (hyppigst SEA deletion) og en α^+

deletion (hyppigst $-α3.7$ deletion). En sværere form, med lavere hæmoglobin, findes ved compound heterozygoti for en $α^0$ deletion og en $α$ -globin mutation, som ikke er en deletion, på den anden allel. Den hyppigste form er compound heterozygoti for en SEA deletion og Constant Spring ($--/αCSα$). Overordnet giver ikke-deletionelle mutationer den største morbiditet.

Symptomer og objektive fund

Mild $α$ - eller $β$ -thalassæmi

- Asymptomatisk
- Mikrocytær, hypokrom anæmi

$β$ -thalassæmia intermedia

$β$ -thalassæmi børn er normalt symptomfrie i de første tre måneder, hvor børn ikke er afhængige af $β$ -kædeproduktionen. Hvis barnet efterfølgende ikke behandles, kan den øgede og stærkt ekspanderede erythropoiese føre til knoglemarvshypertrofi. Anæmien kan i sig selv være moderat, selvom erythropoiesen er betydelig påvirket og ekspanderet.

Børnene kan præsenteres sig med symptomer fra både følgetilstandene og anæmien. Desuden ses:

- Stor klinisk variation afhængig af genotypen
- Hypokrom, mikrocytær anæmi men en del har Hb >4.3 mmol/l (kræver derfor ikke regelmæssige transfusioner)
- Intermedia-patienter har pga. den øgede erythropoiese øget jernabsorption. Dette fører til jernophobing og følgetilstande hertil, også selvom der ikke gives blod.
- Generelt fører ineffektiv erythropoiese og jernophobing til heptao-splenomegali, trombofili, hyperbilirubinæmi (galdesten), levercirrose, endokrine forstyrrelser (vækstretardering, osteoporose, hypogonadisme, diabetes mellitus, binyrebarkinsufficiens, hypothyroidisme, hypoparathyroidisme), hudproblemer og kardiell hæmosiderose
- Pseudotumorer (extramedullær hæmatopoiese)
- Aplastiske kriser ved infektioner, fx. parvo B19.
- Risiko for trombose og pulmonal hypertension (særlig efter splenektomi).

Selv velbehandlede patienter risikerer komplikationer. Graden er størst hos patienter med for sent indsat behandling, dårlig compliance eller dårlig balance mellem blodforbrug og dosis af jernchelerende behandling.

Differentialdiagnoser

Jernmangelanæmi

Hæmolytisk anæmi af andre årsager

Undersøgelser

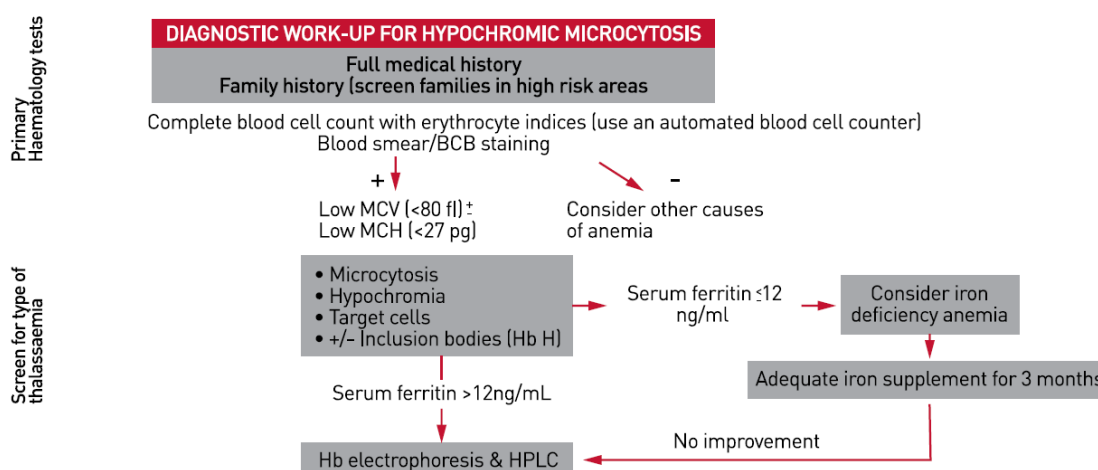
Diagnostik

Barnet med hypokrom, mikrocytær anæmi med genetisk ophav fra Middelhavsområdet, Mellemøsten, Indiske subkontinent, Sydøstasien, Oceanien eller Afrika.

- Blodprøver
 - Hæmoglobin, MCV, MCHC, reticulocytal, ferritin, trombocytal, leukocytal og differentialtælling
 - Hæmoglobin fraktionering (eller elektroforese)
 - Periferet udstryk

Ved β -thalassæmi udgør HbA₂ ($\alpha_2\delta_2$) hovedparten af hæmoglobin i erythrocytterne og der findes evt. et let øget HbF ($\alpha_2\gamma_2$). Ved α -thalassæmi giver Hb-fraktioneringen ingen konklusiv information, men den kan give mistanke om thalassæmi. Man går derfor videre med DNA diagnostik. Hyppigst er der tale om deletioner. Når undersøgelsen laves, er det væsentligt at have kendskab til barnets etnicitet, da det har indflydelse på, hvilke mutationer der skal undersøges for. HbH sygdom (compound heterozygoti for en α^0 -deletion og en α^+ -deletion, eller compound heterozygoti for en α^0 -deletion og en α -globin mutation) kan dog diagnostiseres ved hæmoglobin fraktionering (viser HbBart og HbH).

En mulig algoritme til udredning er forslået af Thalassaemia International Federation.



Screening og genetisk rådgivning

Sundhedsstyrelsen anbefaler at gravide kvinder af relevant etnicitet screenes for thalassæmi med hæmoglobin elektroforese (Svangreomsorgen 2013). Man kan vælge kun at screene ved MCV < 78fL, hvis det ikke skyldes jernmangel anæmi. Man kan overveje også at screene kvinder i den fødedygtige alder, dette er dog ikke en anbefaling fra Sundhedsstyrelsen.

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

Hvis der er klinisk mistanke om thalassæmi og hypokrom mikrocytær anæmi men normal Hb fraktionering, må man mistænke α -thalassæmi. Hvis patienten er fra Afrika bærer de sandsynligvis α^+ -thalassæmi og risikoen er lille for Hb Bart's. I alle andre tilfælde bør der foretages genetisk diagnostik.

Individer med heterozygoti for en mild β^+ -thalassæmi og samtidig enten heterozygoti for α^0 -thalassæmi eller homozygoti for α^+ -thalassæmi, har højere MCV-værdier end heterozygote for kun β -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 β^{++} -thalassæmi-varianter, hvor heterozygote ikke har øget HbA₂.

Behandling

Mild α - eller β -thalassæmi

Behandling er ikke nødvendig. Folinsyre kan overvejes i barneårene, navnlig hvis der er reticulocytose som tegn på øget erythropoiese. For at afklare om begge forældre er bærere, og om de

risikerer at få børn med α - eller β -thalassæmia 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 skal transfunderes regelmæssigt. 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. Disse følgetilstande er også indikation for indledning af hypertransfusionsregime.

Transfusionsbehandling, mål

Præ-transfusions-Hb tilstræbes at være over 5,6 – 6,2 mM (UK rekommandationer 2016, Canada, Australien samt fra Thalassaemia International Federation 2014). Sundhedsstyrelsens Vejledning om blodtransfusion, 2015 anbefaler et præ-transfusionsniveau på 5,5-6 mM. Hæmoglobin ved transfusion bør derfor være mindst 5,5 mM. Post-transfusionsniveauet anbefales mellem 8,6-9,2 mM.

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 erytrocyt-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.

Man forsøger at stile mod transfusioner hver 3.-5. uge afhængig af hvad der er nødvendigt, for at supprimere egen erythropoiese og opnå passende præ-transfusions Hb værdier.

Har patienten et rimeligt forbrug af erytrocytter?

Det årlige blodforbrug bør monitoreres. "Normalt" blodforbrug hos splenektomerede patienter, som skal holde middel-Hb omkring 7,4 mmol/l, er ca. 250 ml erytrocyt-koncentrat/kg/år svarende til 1 portion/kg/år. Hvis blodforbruget per år er >200-250 ml erytrocyt-koncentrat/kg/år (erytrocyt-koncentrat med hæmatokrit omkring 60 %) er der grund til at undersøge:

- Har patienten udviklet erytrocytantistoffer?
- Kan man finde blod med bedre forlidelighed?
- Har patienten udviklet hypersplenisme?

Behandling af β -thalassæmia intermedia?

Behandling af β -thalassæmia intermedia er vanskeligere end ved β -thalassæmia major, hvor alle skal behandles. Ved β -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. Folinsyre gives, hvis der er signifikant hæmolyse (retikulocytose); mindst 1 mg dagl (voksne: 5 mg). Transfusioner kan være nødvendige sporadisk f.eks. i forbindelse med aplastiske kriser eller graviditet. Jern-kelerende behandling er aktuell, hvis ferritin stiger til 2000 (1000) ug/L. Splenektomi kan blive aktuell, men indikationen er et dilemma efter at det er påvist, at splenektomi øger risikoen for pulmonal hypertension og trombose.

Chelatbehandling, indikation

Ved ferritin koncentration vedvarende over ca. 1000 ug/L eller mere indledes chelatbehandling. (UK-rekommandation, 3rd edition, 2016). Behandlingsmålet er ferritin 1000-1500 ug/L. Bivirkninger til den chelerende behandling er en væsentlig faktor i forhold til compliance. Der findes tre forskellige chelatorer på det danske marked med følgende karakteristika:

	Deferoxamin (Desferal)	Deferipron (Ferriprox)	Desferasirox (Exjade)
Administration	Intravenøs Subkutan T½ ~20 min	Oral x 3/dag T½ ~2-3 timer	Oral x 1/dag T½ ~11-16 timer
Exkretion	Urin Fæces	Urin	Fæces
Bivirkninger	Arthralgia, myalgi, hudreaktion, retina skade, hørenedsættelse (neuronal), columnadysplasi	Neutropeni, svær (fatal) agranulocytose, ubehag, arthralgi, forhøjede leverenzymmer	Gastrointestinale (mavesmerter), hovedpine, kløe, kreatininstigning, proteinuri, forhøjede leverenzymmer, neutropeni
Erfaring	~40 år	~20 år	~10 år
Almindelig dosis	30mg/kg/døgn (20-40mg/kg 3-7 dage om ugen)	75mg/kg/døgn fordelt på 3 doser (75-100mg/kg/døgn)	14mg/kg/dag i en dosis (14-28mg/kg/døgn)

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 subcutan infusion over 12 timer. Infusionstiden og frekvensen er ofte et kompromis efter hvad der er praktisk gennemførligt for barnet og forældrene. Følgende rekommandationer giver i reglen optimal indstilling:

Ferritin	Dosis
<2000	20 mg/kg/døgn 7 dage/uge (kan fordeles på færre dage)
2000-3000	30 mg/kg/dag ifølge det ovenstående
>3000	40 mg/kg/dag og overveje kombination med oral chelator

10 % desferrioxaminopløsning anvendes.

Desferal-index: Desferrioxamin dosis (mg/kg/dag) delt med ferritin (ug/L) < 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.
- 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).

Oral katering.

Deferipron (Ferriprox) findes både som tablet og mixtur og gives 3 gange daglig (75 mg/kg/døgn). Indikationen er thalassæmi 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. Ulemperne med deferipron er risikoen for neutropeni og agranulocytose (1%). Risikoen er størst i begyndelsen af behandlingen, men agranulocytose kan også opstå efter langvarig behandling. Barn og familie skal informeres grundigt om eventuel agranulocytose og at det er vigtigt at søge læge ved feber. Barnet bør vurderes akut og have antallet af neutrofile kontrolleret, også selvom der er taget blodprøver for nylig. Det anbefales at neutrofilallet kontrolleres hyppigt dvs ugentligt. Forholdregler ved feber er dog overordentlig vigtige, da agranulocytose som anført kan opstå når som helst. Det er også vigtigt at deferipron seponeres hvis der er der der opstår agranulocytose.

Deferasirox (Exjade) doseres 1 gang/døgn som monoterapi. Indikationen er patienter med beta-thalassæmi 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 14 mg/kg/døgn. 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 til dette. Endvidere kan det af og til være svært og tage lang tid at få patienten i negativ jernbalance alene med desferasirox.

Øvrig terapi ved β -thalassæmi 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/ β -thalassæmi sygdom.

Diæt ved thalassæmi major

Generelt er der ikke behov for speciel diæt til velbehandlede thalassæmi patienter. Vitaminpille bør være jernfri.

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

Gennem de senere år er publiceret flere opgørelse over resultaterne ved transplantation af børn og blandt de yngste børn (< 2 år), der transplanteres med søskende donor er OS 95%.

Transplantation af børn med HLA identisk navlesnor-stamceller fra søskende anvendes også i tiltagende grad. Denne transplantation kan forberedes, hvis der laves prænatal diagnostik, hvor fosterets vævsgenotype kan bestemmes.

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 med MR, T2* (lever, hjerte)
- S-zink årligt
- Syn- og høreundersøgelse årlig eller hvert andet år mht. deferoxaminbivirkninger
- Hjertestatus; Ekkocardiografi årligt ved påvirkning, evt. sjældnere. MUGA-skanning årligt fra 10 års alderen
- Endokrinologisk status
- 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 intermediær 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 med MR, T2* (lever, hjerte)
- Hjertestatus; Ekkocardiografi årligt evt. sjældnere. Evt. MUGA-skanning
- Endokrinologisk status: T3, T4, TSH, FSH, LH, IGF-1, IGF-BP3, BS, Ca⁺⁺, fosfat.
- Skeletstatus med DEXA-skanning

Kelatbehandling

For børn i behandling med kelatorer skal effekten følges nøje med ferritin og regelæssig 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 specialistopgave.

Referencer

Thalassaemia International Federation. Guidelines for the Management of Transfusion Dependent Thalassaemia, 3rd Edition, 2014. (<http://www.thalassaemia.org.cy/educational-programmes/publications/guidelines>)

Standards for the Clinical Care of Children and Adults with Thalassaemia in the UK. Thalassaemia Society, United Kingdom, 3rd edition, 2016 (www.ukts.org)

Guidelines for the Clinical Care of Patients with Thalassemia in Canada, 2009

Vejledning om blodtransfusion Vejledning nr. 9038 af 15. januar 2015

Shang X, Xu X. Update in the genetics of thalassemia: What clinicians need to know. Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology. 2017 Feb; 39: 3-15

Shenoy S, Angelucci E, Arnold SD et al. Current Results and Future Research Priorities in Late Effects after Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Children with Sickle Cell Disease and Thalassemia: A Consensus Statement from the Second Pediatric Blood and Marrow Transplant Consortium International Conference on Late Effects after Pediatric Hematopoietic Stem Cell Transplantation Biology of Blood and Marrow Transplantation 2017; 23: 552-561

Interessekonflikter

Ingen

Appendiks