

# NATIONELLA REKOMMENDATIONER FÖR HANDLÄGGNING AV PATIENTER MED TALASSEMIER

Fastställt 2019-04-15

Rekommendationer utarbetade av en nationell arbetsgrupp på uppdrag från Svensk förening för Hematologi.

Beslut om implementering tas i respektive region/landsting i enlighet med överenskomna rutiner.

Behandlingsrekommendationerna publiceras enbart som PDF-dokument och finns att ladda ned från: <http://www.sfhem.se/riktlinjer>

***Uppdatering april 2019 innefattar huvudsakligen följande ändringar i dokumentet:***

- Olika delar beträffande diagnostik och behandling är reviderade och anpassade till svenska förhållanden.
- Information och förtydligande gällande stamcellstransplantation och genterapi.
- Information och förtydligande gällande EMA (erythrocyte maturation agents) vid talassemi.
- Förtydligande gällande antikoagulantia till talassemipatienter.

# INNEHÅLLSFÖRTECKNING

Klinisk representation.....	5
Arbetsgrupp med ansvar för utarbetande av rekommendationerna.....	5
Disclosures.....	5
Förkortningar.....	6
Gradering av rekommendationer.....	8
<b>1. Inledning.....</b>	<b>9</b>
<b>2. Epidemiologi.....</b>	<b>10</b>
<b>3. Genetik och Patofysiologi.....</b>	<b>11</b>
<b>4. Kliniska former av talassemisjukdom.....</b>	<b>12</b>
<b>5. Klinisk presentation.....</b>	<b>13</b>
<b>6. Diagnostik.....</b>	<b>14</b>
<b>7. Transfusionsberoende talassemi (TDT).....</b>	<b>16</b>
7.1 Klinisk presentation av TDT.....	16
7.2 Diagnos av TDT.....	16
7.3 Bedömning och utredning av en ny övertagen vuxen patient.....	16
7.3.1 Anamnes.....	16
7.3.2 Klinisk undersökning.....	16
7.3.3 Provtagning och utredning.....	17
7.4 Behandling av TDT.....	17
7.4.1 Blodtransfusion.....	17
7.4.2 Järnbindande behandling vid sekundär hemokromatos.....	18
7.4.3 Monitorering av hemokromatosbehandling.....	21
7.5 En optimalt behandlad talassemipatient har.....	21
7.6 Regelbundna kontroller vid talassemia major.....	22
7.7 Allogen hematopoietisk stamcelltransplantation.....	22
7.8 Läkemedelsbehandling av TDT.....	23
7.9 Genterapi.....	23
7.10 Handläggning av sjukdomsspecifika manifestationer/komplikationer.....	23
7.10.1 Extramedullär blodbildning/pseudotumörer.....	23
7.10.2 D-vitaminbrist.....	24
7.10.3 Tromboemboliska komplikationer.....	24
7.10.4 Smärta.....	24
7.10.5 Fertilitet.....	24
7.10.6 Graviditet.....	24
7.10.7 Splenomegali.....	25
7.10.8 Infektioner.....	26

7.8.9 Pulmonell Hypertension.....	26
7.8.10 Osteoporos.....	26
<b>8. Non Transfusion Dependent Talassemia (NTDT).....</b>	<b>27</b>
8.1 Etiologi.....	27
8.2 Klinik.....	27
8.3 Kliniska komplikationer.....	28
8.4 Sjukdomsspecifik behandling.....	30
8.4.1 Blodtransfusion.....	30
8.4.2 Folat substitution.....	30
8.4.3 Hydroxyurea.....	30
8.4.4 Järnkatering.....	30
8.4.5 Trombosprofylax.....	30
8.5 Regelbunden uppföljning av patienter med NTDT.....	30
<b>9. Talassemia minor/anlagsbärare.....</b>	<b>32</b>
9.1 Etiologi.....	32
9.2 Klinik.....	32
9.3 Diagnos.....	32
9.4 Handläggning.....	32
9.5 Screening vid graviditet.....	32
9.6 Genetisk rådgivning.....	33
9.7 Informationsblad	
<b>10. Referenser.....</b>	<b>34</b>

Bilaga 1. Patientinformation från Akademiska sjukhuset, Talassemia minor

## Klinisk representation

### *Uppsala/Örebro*

Honar Cherif, Docent, sektionen för hematologi, Akademiska sjukhuset, 751 85 Uppsala, Tel: 018 611 00 00, e-post: honar.cherif@akademiska.se

Nameer Al-Saadawi, Överläkare, medicinkliniken, Nyköping lasarett, Tel. 0155 24 50 00, e-post: nameer.al-saadawi@dll.se

### *Norra regionen*

Angeliki Vourtsi, Överläkare, Norrlands universitetssjukhus, 901 85 Umeå, Tel. 090 785 00 00, e-post: angeliki.vourtsi@vll.se

### *Stockholm/Gotland*

Christian Kjellander, Medicine doktor, biträdande överläkare, medicinkliniken/hematologisektionen Capio S:t Görans sjukhus, 112 81 Stockholm, Tel. 08 587 010 00, e-post: christian.kjellander@capiostgoran.se

### *Sydöstra regionen*

Claes Malm, Överläkare, Hematologiska Kliniken, Centrum för kirurgi, ortopedi och cancervård, Region Östergötland, Tel. 010 103 21 06, e-post: claes.malm@regionostergotland.se

### *Västra Götaland*

Göran Nilsson, Överläkare, Hematologisektionen, Sahlgrenska Universitetssjukhuset/Östra, 413 85 Göteborg Tel. 031 343 54 13, e-post: goran.nilsson@vgregion.se

### *Södra regionen*

Alexandros Arvanitakis, Specialitläkare, Hematologi och Koagulationskliniken, VO Hematologi och Kärl, Skånes Universitetssjukhus, 205 20, Malmö. Tel. 046 17 10 00, e-post: alexandros.arvanitakis@skane.se

## Arbetsgrupp med ansvar för utarbetande av rekommendationerna

Honar Cherif  
Christian Kjellander  
Alexandros Arvanitakis  
Göran Nilsson

## Disclosures

Honar Cherif: inga relevanta.  
Nameer Al-Saadawi: inga relevanta.  
Angiliki Vourtsi: inga relevanta.  
Christian Kjellander: inga relevanta.  
Claes Malm: inga relevanta.  
Göran Nilsson: inga relevanta.  
Alexandros Arvanitakis: inga relevanta.

## FÖRKORTNINGAR

AK	Antikoagulantia
ALAT	Alaninaminotransferas
ALP	Alkaliskt fosfatas
ASAT	Aspartataminotransferas
$\alpha$ -TM	$\alpha$ -Talassemia Major
$\beta$ -TM	$\beta$ -Talassemia Major
$\beta$ -TI	$\beta$ -Talassemia Intermedia
SCI	Silent Cerebral Infarction
CMV	Cytomegalovirus
DEXA	Funktionscreening för endokrina organ och osteodensiometri
DM	Diabetes mellitus
FF	Förmaksflimmer
GVDH	Graft-versus-host disease
HbAA	En allel med A från vardera föräldern
HbAE	Heterozygotier
HbEE	Homozygotier
HbF	Fosterhemoglobin
HbH	$\alpha$ -Talassemia Major
HbSS	Sickelcellsanemi
HCC	Hepatocellulär cancer
HLA	Humant leukocytantigen
HPLC	Vätskekromatografi
HSCT	Hematopoietisk stamcellstransplantation
HT	Hypertoni
HTP	Hyperparathyroidism
IOL	Iron Over Load
LD	Laktalt Dehydroogenas
LE	Lungemboli
LIC	Liver Iron Concentration
LMWH	Lågmolekylärt heparin
MCV	Medelcellvolym
MRT	Magnetkamera
NTDT	Non Transfusion Dependent Talassemia

PA	Pulmonell arteriellt
PHT	Pulmonell hypertension
PVT	Portaventrombos
RG-A	Baserad på metaanalys av randomiserade studier eller resultat från minst en randomiserad studie
RG-B	Baserad på resultat från minst en kontrollerad icke randomiserad studie eller annan typ av klinisk experimentell studie
RG-C	Baserad på resultat av minst en icke-experimentell deskriptiv studie liksom korrelationsstudier eller Case-Control-studier
RG-D	Baserad på rapport från expertkommittéer och/eller publicerade beskrivning av klinisk erfarenhet från experter inom området
SCD	Sickelcellsjukdom
SCI	Tyst cerebral hjärtinfarkt
TCD	Transkraniell doppler
TDT	Transfusion Dependent Talassemi
TM	Talassemia Major
UCG	Ekokardiografi

## GRADERING AV REKOMMENDATIONER (REKOMMENDATIONSGRAD, RG)

- RG-A Baserad på metaanalys av randomiserade studier eller resultat från minst en randomiserad studie.
- RG-B Baserad på resultat från minst en kontrollerad icke randomiserad studie eller annan typ av klinisk experimentell studie.
- RG-C Baserad på resultat av minst en icke-experimentell deskriptiv studie liksom korrelationsstudier eller Case-Control-studier.
- RG-D Baserad på rapport från expertkommittéer och/eller publicerade beskrivning av klinisk erfarenhet från experter inom området



# 1. INLEDNING

Hemoglobinmolekylen hos vuxna är uppbyggd av fyra globinkedjor, två alfa- ( $\alpha$ ) och två betakedjor ( $\beta$ ). Normala friska individer har hemoglobin A (en allel med A från vardera föräldern) i sina röda blodkroppar. Det råder full balans mellan  $\alpha$ - och  $\beta$ -kedjorna i HbA- hemoglobinet.

Vid talassemi bildas för litet av endera  $\alpha$ - kedja ( $\alpha$ -talassemi) eller  $\beta$ -kedja ( $\beta$ -talassemi). Den kedja som finns i överskott bildar tetramerer som stör tidig erytropoes i benmärgen (ineffektiv erytropoes) och/eller bidrar till att erytrocyterna elimineras i mjälten (hemolys). Den uppkomna kroniska anemin stimulerar benmärgen till ökad erytropoes via bland annat ökning av erythropoietin. Detta resulterar i expansion av benmärgen och skelettdeformiteter och leder även till ökat upptag av järn från magtarmkanalen. För att förhindra dessa

processer och för att förbättra kroppens syresättning krävs kronisk blodtransfusion som i sin tur orsakar sekundär hemokromatos med skador i flera organ som lever, hjärta, endokrina organ och skelettet. En noggrant genomförd järnkelerande behandling är avgörande för att med stigande ålder skydda patienten från organskador. Regelbundna kontroller med hjälp av olika metoder som ultraljud hjärta, MRT av lever/ hjärta, funktionsscreening för endokrina organ och osteodensimetri (DEXA) av skelettet är nödvändiga liksom en regelbunden övervakning av laboratorievariabler.<sup>1-5</sup>

## 2. EPIDEMIOLOGI

Talassemi är en grupp av sjukdomar med rubbad hemoglobinsyntes, och tillhör några av de vanligaste genetiska sjukdomarna i världen. Hemoglobinrubbingar (även kallade hemoglobin varianter) kan i allmänhet indelas i tillstånd med nedsatt syntes av globinkedjor (Talassemi,  $\alpha$ - och  $\beta$ -talassemi är de vanligaste formerna), och tillstånd med ett normalt antal globinkedjor, som dock är strukturellt ändrat på grund av mutationer (Hemoglobinopatier). En del hemoglobinopatier orsakar även talassemi.

$\beta$ -talassemi är vanligt i medelhavsländerna, Afrika, Mellanöstern, Indien och Sydöstra Asien, där förekomsten av den muterade genen är 3-10 %.  $\alpha$ -talassemi finns i samma länder men är vanligast i de Sydostasiatiska länderna, Indien och Saudiarabien. Den höga frekvensen av talassemi i ”tropiska bältet” beror sannolikt på det evolutionära trycket av *Plasmodium falciparum*; heterozygoti för endera  $\alpha$ - eller  $\beta$ -talassemi utgör en överlevnads fördel mot malaria. Cirka 270 miljoner människor bär på muterade hemoglobingener (talassemi eller/ och annan hemoglobinopati) vilket motsvarar 3-5 % av jordens befolkning. Cirka 150 miljoner bär på talassemigener och av dessa har ca 80 miljoner  $\beta$ -talassemi-gener. Mer än 300 000 barn föds årligen i världen med talassemi eller hemoglobinopati av något slag, 70 000 med talassemisyndrom, 23 000 med  $\beta$ -talasemia major, 20 000 med HbE $\beta$  och 10 000 med HbH.<sup>1-5</sup>

I Sverige ser vi sedan millennieskiftet allt fler patienter och i storstadsregionerna uppskattas det sammanlagda antalet vara över 200. Fler och fler vuxenhematologer möter numera denna typ av patienter då moderna behandlingsmetoder drastiskt ökat deras livslängd. Sammantaget varierar kvaliteten på omhändertagande av denna typ av patienter kraftigt i olika länder beroende på tillgängliga resurser och hälsomässig planering. Som vuxen-hematologer blir vår uppgift att ta hand om och på bästa sätt förebygga långtidskomplikationer som hemoglobinsjukdomarna har, optimera/ harmonisera aspekter av behandling och sprida kunskap om sjukdomarna.

### 3. GENETIK OCH PATOFYSIOLOGI

Hemoglobinvarianter kan indelas i tillstånd med nedsatt syntes av globinkedjor (Talassemi), och tillstånd med ett normalt antal globinkedjor, som dock är strukturellt ändrat på grund ut av mutationer (Hemoglobinopati, hemoglobinvariant). En kombination av dessa två tillstånd kan förekomma hos samma individ.

Genen för bildning av  $\beta$ -kedjor sitter på kromosom 11 (där också  $\gamma$ -,  $\delta$ - och  $\epsilon$ - kedjor syntetiseras). Varje allel har ett locus. Mer än 200 olika mutationer kan stoppa bildningen av  $\beta$ -kedjor helt ( $\beta^0$ ), reducera till 10 % ( $\beta^+$ ) eller med olika % -satser ( $\beta^{++}$ ). Ärvs en  $\beta^0$ - allel från vardera föräldern uppstår  $\beta$ -talasemia major ( $\beta$ -TM) med helt utslagen bildning av  $\beta$ -kedjor ( $\beta^0\beta^0$ ). Kombinationer med kraftigt nedsatt bildning av  $\beta$ -kedjor ( $\beta^0\beta^+$  eller  $\beta^+\beta^+$ ) resulterar i  $\beta$ -talasemia intermedia ( $\beta$ -TI), medan de med minst 50 % bevarad bildning av  $\beta$ -kedjor ger kliniskt indolent bärarskap ( $\beta^0\beta^{++}$ ) sk talasemia minor. I olika delar av världen är vissa typer av mutationer som ger olika grad av nedsatt  $\beta$ -kedjebildning ansamlade t.ex. ”Indisk”, ”African”, ”Black”, ”Sydostasiatisk”, ”Kinesisk”, ”Japansk”, ”Afroamerikansk” och olika former av ”Mediterranean” talassemi.<sup>6</sup>

Genen för bildning av  $\alpha$ -kedjor sitter på kromosom 16. Varje allel har två loci och det krävs att tre av dem är utslagna för att  $\alpha$ -talasemin ska bli ett kliniskt problem (HbH) med hemolys och hepatosplenomegali. De vanligaste förändringarna i genen är deletioner (3,7 k.b./4,2 k.b.) som ger  $\alpha$ - del HbH med övervägande kronisk hemolysbild. Mer sällan uppstår punktmutationer som ger bildning av längre, mer skadliga  $\alpha$ -kedjor, mer ineffektiv erythropoes och allvarligare klinisk bild (t.ex.  $\alpha$ - non-del HbH/”Constant spring”, där två gener är utslagna och den tredje dysfunktionell).

Hemoglobinvarianter har normalt antal  $\alpha$ - och  $\beta$ -kedjor men p.g.a. en punktmutation i endera kedjan ändras hemoglobinet/erythrocytens egenskaper. De kliniskt mest relevanta punktmutationerna äger rum på olika ställen i genen för  $\beta$ -kedjan vilket resulterar i utbyte av en aminosyra till en annan. I position 6 ger utbyte av Glutamat-Valin HbS (sickelcellssjukdom/HbSS) och Glutamat-Lysine HbC (Afrika). I position 26 ger utbyte av Glutamat-Lysine HbE (Sydostasien). HbE utmärker sig, egenartat nog, med 30 % nedsatt bildning av  $\beta$ -kedja/drabbad allel, så HbAE och HbEE kan kliniskt te sig som en  $\beta$ -talasemia minor och en kombinerad heterozygoti med HbE plus beta talasemi HbE/ $\beta^0$  ger en svårare fenotyp med talasemi major klinik.

Hemoglobinopatier nedärvs i huvudsak autosomt recessivt enligt Mendelska principer. Då de förekommer i samma geografiska områden kan de blanda sig med varandra till hybrider och då förvandlas från kliniskt irrelevanta till kliniskt manifesta tillstånd. T.ex. kan HbE/ $\beta^0$  te sig som en talasemia major och HbS/ $\beta^0$  som en sickelcellssjukdom. Också  $\alpha$  och  $\beta$  nedärvs oberoende av varandra så man kan få ”hybriden”  $\alpha\beta$  i olika former.

Hur ovanstående mutationer uttrycker sig kliniskt kan också påverkas av modifierande faktorer.  $\beta$ -talasemi kan mildras av samtidig förekomst dels av HPFH-mutationer som ökar bildningen av HbF, dels av  $\alpha$ -mutationer som minskar mängden skadande  $\alpha$ -kedjor. Tvärtom kan dock mutationer som ger ökad syntes av  $\alpha$ -kedjor också förvärra bilden. Tertiära mutationer i målorganen liksom HFE-genmutationer och polymorfism kan påverka organskadans omfattning, oberoende av  $\beta$ -genen.

Det är således inte alltid som den skenbart lättförståeliga genotypen stämmer överens med den kliniska fenotyp man har för sina ögon! Den kliniska handläggningen baseras därför huvudsakligen på den kliniska manifestationen av sjukdomen hos den individuella patienten.<sup>1-5</sup>

## 4. KLINISKA FORMER AV TALASSEMISJUKDOM

### Det finns tre kliniska former av $\beta$ -talassemi:

1.  $\beta$ -talassemia minor som beror på heterozygoti (se föregående sida). Dessa patienter har oftast ingen eller mild anemi, sänkt MCV och behöver inte blodtransfusioner.
2.  $\beta$ -talassemia intermedia ( $\beta$ -TI) som oftast beror på komponent heterozygoti alternativt homozygoti på  $\beta^+$  mutationer (se ovan). Dessa patienter har kronisk anemi med sjukdomskomplikationer men klarar sig dock oftast utan regelbundna blodtransfusioner.
3.  $\beta$ -talassemia major ( $\beta$ -TM) där det inte finns någon, eller mycket liten, produktion av  $\beta$ -kedjor. Dessa patienter har en uttalad anemi från första levnadsåret och blir kroniskt transfusionsberoende.

### Kliniska former av $\alpha$ -talassemi

$\alpha$ -talassemi har mer komplicerad genetik eftersom det finns två gener på varje kromosom 16, kluster HBA1 respektive HBA2, som utgör mall för  $\alpha$ -kedjorna. Man ärver två  $\alpha$ -gener (ett  $\alpha$ -kluster) av vardera förälder.

- Mutationer i samtliga  $\alpha$ -gener leder till Hb Barts ( $\gamma_4$  tetramer) som är inkompatibel med liv och dessa barn dör oftast i fosterlivet (hydrops fetalis).
- Mutation på 3 av 4 gener orsakar HbH ( $\beta_4$  tetramer) -sjukdom som ofta har intermediär fenotyp utan regelbundet transfusionsbehov. Även här föreligger stor variabilitet och det finns mutationer (t.ex. Hb Constant Spring) som orsakar svårare sjukdom med fenotyp som liknar  $\beta$ -talassemia major. Vid  $\alpha$ -talassemi föreligger relativt överskott av  $\beta$ -kedjor som är mindre toxiska än  $\alpha$ -kedjorna och därför orsakar mindre ineffektiv erytropoes; detta är förklaringen till HbH-sjukdomens lindrigare fenotyp.
- $\alpha$ -talassemia minor beror på mutation i 2 av 4  $\alpha$ -globingener och liknar  $\beta$ -talassemia minor i fenotypen.
- $\alpha$ -talassemia minima (mutation i 1 av 4 gener) är asymtomatisk och upptäcks genom sekvensering av  $\alpha$ -globingenen.

## 5. KLINISK PRESENTATION

Symptom och kliniska tecken av talassemi varierar markant beroende på sjukdomens svårighetsgrad och talassemi-typ (se ovan). Den kliniska presentationen av anlagsbärare, talassemia minor och talassemia intermedia beskrivs i separat avsnitt.

Patienter med behov av regelbunden blodtransfusion, oavsett talassemityp (vanligast  $\beta$ -talassemia major eller svår HbE $\beta$ ) kallas även Transfusion Dependent Talassemi (TDT). Patienter med anemi som inte är transfusionskrävande (vanligast,  $\beta$ -talassemia intermedia, HbH  $\alpha$ -talassemi och HbE $\beta$ ) kallas för Non Transfusion Dependent Talassemia (NTDT). Icke symptomatiska anlagsbärare oavsett typ ( $\alpha$ -talassemi,  $\beta$ -talassemi, andra heterozygotier eller HbEE) har en lindrig fenotyp som kallas talassemia minor.

## 6. DIAGNOSTIK

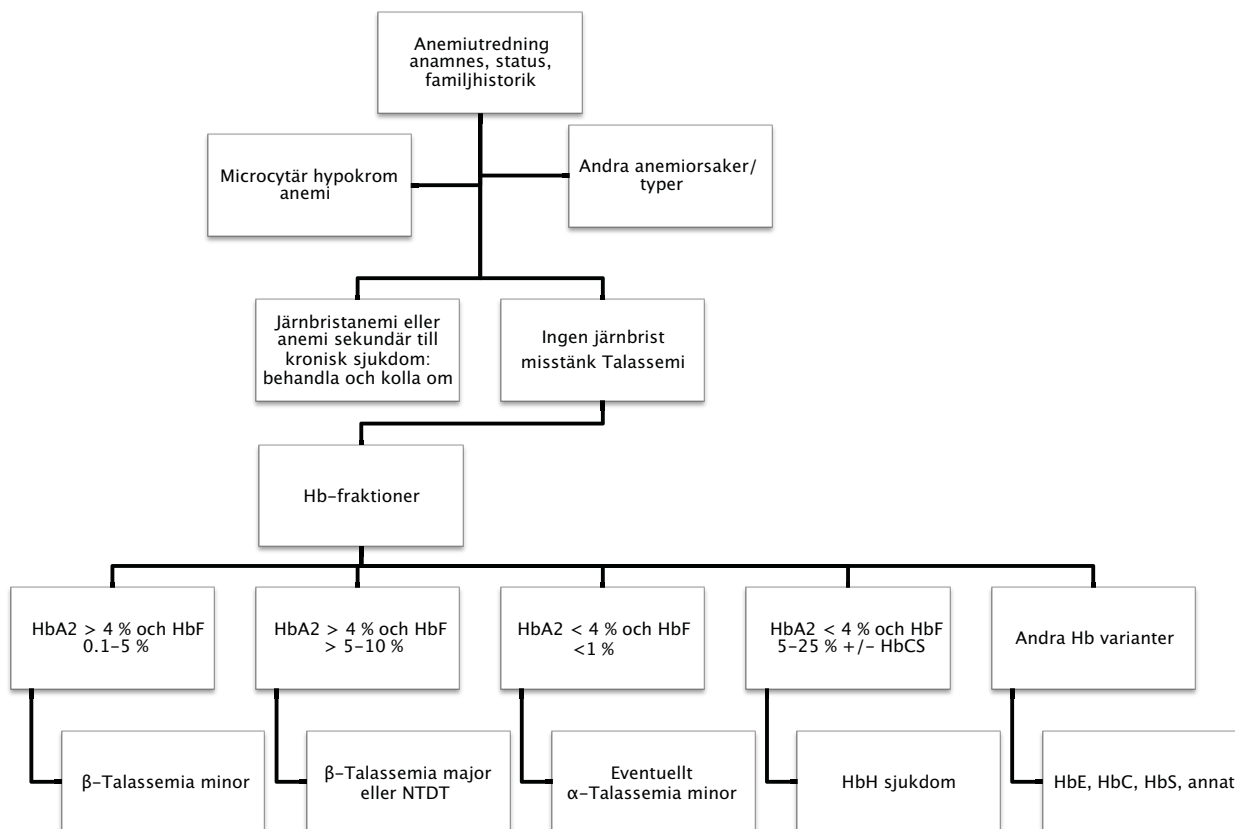
I länder med strukturerad talassemisjukvård screenas riskföräldrar för hemoglobinsjukdom pre-, peri- (fostervatten eller chorionvillusprov) och postnatalet. Anemin upptäcks annars när  $\beta$ -TM ger sig till känna mellan 3- 6 månaders ålder när pre-natalt HbF minskar/försvinner. Barnet får svår mikrocytär anemi, ikterus, hepatosplenomegali, hypermetabol feber och nutritionssvårigheter.

Diagnosen ställs på blodprov som analyseras med HPLC-teknik ”fraktionerat hemoglobin” (tidigare benämnt ”Hb-elfores”).

- Vid  $\beta\beta\beta$  ses 95 % HbF och inget HbA. Vid  $\beta\beta\beta/\beta\beta\beta$  erhålls 70-90 % HbF och 10-30 % HbA. Kompletterande sekvensering eller annan molekylär PCR-analys mot kända mutationer görs också.
- Övriga hemoglobinsjukdomar diagnosticeras på motsvarande sätt.  $\beta$ -TI upptäcks senare men 60 % brukar fångas < 2 års ålder. Asymtomatiska bärare kan diagnosticeras även i vuxen ålder.
- Vid analys av fraktionerat hemoglobin har  $\beta$ -talasemia minor kompensatoriskt förhöjt HbA2 och ibland förhöjd HbF.
- $\beta$ -TI har högt HbA2 och i olika grad förhöjt HbF.
- $\alpha$ -talasemierna har normalt till lågt HbA2.

***Genotypning (DNA analys) behövs mycket sällan för diagnos av talassemier. Utredning med DNA analys avseende mutationer i  $\alpha$ - eller  $\beta$ -genen kan vara av värde vid (RG-D):***

- Nyinkomna transfusionsbehandlade patienter. Då är Hb-fraktioneringen inte diagnostisk pga given blodtransfusion.
- Komplicerade patientfall med hybrider/sammansatta hemoglobinopatier där tolkningen av fraktionerat hemoglobin är komplicerad.
- Vid behov av genetisk rådgivning inför planerad graviditet där bägge föräldrarna är anlagsbärare med risk för foster att utveckla symptomatisk sjukdom såsom TDT/NTDT-fenotyp eller sicklecellsjukdom.
- För säker diagnos av  $\alpha$ -talasemi och en del NTDT där Hb-fraktionering inte är konklusiv. Undersökning utförs på några sjukhuslaboratorier i Sverige bland annat på klinisk kemi lab på Karolinska sjukhuset. Anvisningar via länk: <http://www.karolinska.se/KUL/Alla-anvisningar/Anvisning/9939>. och universitetssjukhusen i Örebro och Skåne <http://analysportalen-labmedicin.skane.se/viewAnalys.asp?Nr=3029>.
- Screening för genmutationer med hjälp av NGS (Next Generation Sequencing) är under utveckling och kan i snart framtid underlätta utredningen.



Diagnostik (anpassad från Guidelines for the management of Transfusion Dependent Talassemia. Talassemia International Federation, 2014).

## 7. TRANSFUSIONSBEROENDE TALASSEMI (TDT)

### 7.1 Klinisk presentation av TDT

Patienter med talassemia major diagnostiseras tidigt under barndomen pga symptom och komplikationer till kronisk anemi.

- Kronisk svår transfusionskrävande anemi
- Ikterus
- Tillväxtretardation
- Hepatosplenomegali
- Skelettförändringar relaterade till benmärgsexpansion, osteoporos och eventuellt osteomalaci
- Komplikationer orsakade av sekundär hemokromatos

### 7.2 Diagnos av TDT

Diagnosen ställs tidigt under barndomen baserad på klinik som ovan och laboratorieutredning

- Kronisk svår mikrocytär anemi
- Kronisk icke autoimmun hemolys
- Hemoglobinfraktioner

### 7.3 Bedömning och utredning av en ny övertagen vuxen patient

Vuxna patienter med talassemia kan komma till kliniken via överrapportering från barnkliniken eller direkt till vuxenhematologin efter att patienten har emigrerat till Sverige från sitt hemland. En detaljerad kartläggning av patientens sjukdomsgrad, tidigare given behandling och komplikationer är avgörande för en bra initial handläggning.

#### 7.3.1 Anamnes

Anamnesen bör innefatta följande: familjeanamnes, socialt stöd, utbildningsnivå, andra ärftliga anemitillstånd (G6PD -brist?), tidigare transfusionsbehov, medicinering och eventuella läkemedelskomplikationer, operationer (splenektomi, kolecystektomi, annat?), pubertet, förekomst av andra kända komplikationer av talassemia och hemokromatos.

Kända virusinfektioner såsom HIV eller hepatit B eller C, samt vaccinationsstatus avseende barnvaccinationer, hepatit A och B och pneumokocker. Tidigare följsamhet till medicinering och kontroller.

#### 7.3.2 Klinisk undersökning

Längd, vikt, tillväxt, pubertet, tecken på endokrina sjukdomar, splenomegali och kliniska tecken på läkemedelsbiverkningar.



### 7.3.3 Provtagning och utredning

1. Blodstatus (inklusive Hb före transfusion), B-celler, retikuloocyter, njurfunktionsprover (S-kreatinin och elektrolyter) och leverprover (S-ALAT, ASAT, ALP, LD och bilirubin).
2. Virus serologi: Hepatit B och C, HIV.
3. Endokrin kartläggning: Fastande B-glukos, vitamin-D koncentration, S-joniserat calcium, TSH, T3 och T4, S-PTH och S-testosteron.
4. Hemokromatoskartläggning; S-Ferritin och, MRT2\* av lever och hjärta (se nedan).
5. Osteoporoskartläggning med DEXA mätning.
6. Ögonundersökning (retinopatii) och öronundersökning (audiometri).
7. Hjärtundersökning med ProBNP, EKG och ekokardiografi (hjärtsvikt, EF, arytmier, tecken till kardiomyopati eller pulmonell hypertension).

## 7.4 Behandling av TDT

### 7.4.1 Blodtransfusion

Blodtransfusioner är avgörande för överlevnaden av TDT patienter.<sup>7,20,27</sup> Transfusionsbehovet varierar dock mellan patienter beroende på anemi- och sjukdomsgrad, hemokromatosbehandling, splenomegali och patienters kroppsvolym (**RG-A**).

#### **Syften med blodtransfusionsbehandling;**

- god livskvalitet utan anemisymptom
- hämning av benmärgsexpansion
- hämning av extramedullär erythropoes
- hämning av det ökade järnupptaget från magtarmkanalen

#### **Transfusionsmål (RG-A)**

Att hålla Hb-värden över 105 g/L.

Hb-värden pre-transfusion ska ligga > 95-105 g/L.

#### **Dosering (RG-A)**

De flesta vuxna patienter behöver transfusion varannan till var tredje vecka med 2-3 enheter erytrocytkoncentrat för att behålla ett Hb-värde över 105-110 g/L.

Regelbundenhet och bra följsamhet är avgörande för att behålla ett stabilt hemoglobinvärde.

Om möjligt skall transfusionstiden anpassas till patientens arbete för att minska frånvarotiden och förbättra följsamheten (kvällsmottagningar eller helgmottagningar?).

#### **Val av blodprodukt (RG-A/B)**

Informera blodcentralen redan vid beställningen av första blodtransfusion att det handlar om en patient med kroniskt transfusionsbehov.

Blodcentralen har specifika PM gällande talassemipatienter med åtgärder för att minska risken för hemolysreaktioner och alloimmunisering.

Filtrerade blodprodukter bör alltid användas, och utvidgad blodgruppering inkluderande C, c, D, E, e, K, k, jka, jkb, Fya, Fyb, Kpa, Kpb, MNS och Lewis bör utföras.

Genotypning av blodgrupper kan bli aktuell inom snar framtid, och kan vara nödvändigt hos multitransfunderade patienter.

Blodet bör inte vara mer än 10 dagar gammalt och så få donatorer som möjligt bör användas för att minimera risken för alloimmunisering.

Tvättade RBC ges till patienter med upprepade svåra allergiska transfusionsreaktioner.

### ***Val av infart (RG-D)***

Blodtransfusion kan med fördel ges via perifert blodkärl av sjuksköterskor med erfarenhet att sätta och hantera perifera kanyler. Man kan även överväga en central infart så som Port-a- Cath, dock med hänsyn till ökad risk för trombos eller infektion.

### ***7.4.2 Jämbindande behandling vid sekundär hemokromatos***

Alla patienter med TDT drabbas av sekundär hemokromatos till följd av blodtransfusioner och samtidigt ökat järnupptag från magtarmkanalen. Varje enhet erythrocytkoncentrat innehåller mer än 200 mg järn som lagras i kroppen. Sekundär hemokromatos ger kroniska progressiva organskador med manifestationer som nedan:

- Levercirrhos, leversvikt, levercancer
- Hjärtsvikt, hjärtrytmrubbningar
- Artropatier
- Diabetes
- Hypotyroidism
- Hypoparatyroidism
- Hypogonadism
- Infektioner pga järninlagringen och immunpåverkan såsom *Yersinia enterocolitica*, *Klebsiella species*, *Escherichia coli* och *Streptococcus pneumoniae*.

**Obehandlat ger hemokromatos en kraftigt ökad mortalitet. Behandling med järnkelerare minskar risken för organskador och ger betydande förbättring av morbiditet och mortalitet.**

För närvarande finns det enbart tre preparat tillgängliga. Var god se tabell på nästa sida och även en mer detaljerad beskrivning i FASS och referenser.<sup>8-18</sup>

	Deferoxamin (Desferal®)	Deferipron (Ferriprox®)	Deferasirox (Exjade®)
Indikation	All järninlagring Barn och vuxna	Talassemia major (Vuxna och barn > 6 år)	Icke transfusionsorsakad sekundär hemokromatos (NTDT) från 10 års ålder
			β-talassemia major från 6 års ålder
			Övriga transfusionskrävande anemier samt även barn 2-5 år gamla om Desferal är otillräckligt
Administration	I.v./s.c. T½ ~20 min	P.o. x 3/dag. T½ ~60 min	P.o. x 1/dag. T½ ~11-16 tim
Elimination	Urin, feces	Urin	Feces
Viktiga biverkningar	Artralgi, myalgi, hudreaktion, retinal skada, hörselnedsättning (neuronal), koldysplasi	Neutropeni, svår (fatal) agranulocytos, yrsel, illamående, artralgi, leverenzympåverkan	Gastrointestinala (buksmärtor), huvudvärk, klåda, kreatininstegring, proteinuri, leverenzympåverkan
Erfarenhet	~37 år	~17 år	~7 år
Vanlig dos	25-60 mg/kg över 8-12 (24) tim minst 4 dagar/ vecka <sup>5</sup>	75-100 mg/kg/dag (uppdelat på tre doser)	20-40 mg/kg/dag (en dos dagligen)
Effekt på leverinlagring	+++	++ <sup>1</sup>	+++
Effekt på hjärtinlagring	++ <sup>2</sup>	+++	++ <sup>3</sup>
Fördelar	Lång erfarenhet	Effektiv vid hjärtinlagring	En dos per os dagligen
Nackdelar	Administrationssätt, följsamhet	Tät provtagning, biverkningar	GI biverkningar

- Otillräcklig effekt har noterats vid dosering 75 mg/kg/dag, högre dosering kan vara effektivare för patienter med mycket hög järninlagring.
- Vid grav sekundär kardiomyopati har deferoxamin i.v. infusion en stark indikation. Trots god följsamhet noteras behandlingsvikt avseende hjärtinlagring.
- I enstaka studier har deferasirox påvisat effekt på hjärtinlagring vid modest inlagring.

### **Deferoxamin, Desferal® (RG-A)**

- Välbeprövad och effektiv järnkellerare.
- Sannolikt det mest effektiva kelatpreparatet.
- Att enbart ge deferoxamin i samband med blodtransfusioner är otillräckligt och vi avråder starkt ifrån en sådan behandlingsregim.
- Kan ges subkutant över 8-12 timmar fem till sju dagar/vecka (till ex infusion hemma under nätterna) eller kontinuerligt genom HomePump 4-5 dagar/vecka (oftast måste sjuksköterska byta pump).
- Kontinuerlig i.v. infusion ges till patienter med hjärtengagemang eller med hög kardiell risk. Dosering enligt FASS.
- Vitamin C i små doser 2 mg/kg/dag med start 4 veckor efter initiering av deferoxamin kan ges som tillägg för att förbättra effekten. Observera dock en samtidig risk för ökat järnupptag från magtarmkanalen.
- För hantering av biverkningar se ref (5) och FASS.
- Hos vuxna rekommenderas ögon och hörselkontroll var till vartannat år.

### ***Deferipron, Ferriprox® (RG-A)***

- Sannolikt det effektivaste kelatpreparatet vid hjärtinlagring tack vare lägre molekylvikt.
- Kan kombineras med deferoxamin i akut situation (synergistisk effekt).
- En ökad dos till 100mg/kg/dag ökar järnutsöndringen utan ökade biverkningarna.
- Cirka 1 % drabbas av agranulocytos. Behov av provtagning blodstatus och neutrofiler varje vecka initialt, därefter varannan vecka första året (medianinsjuknande är 9 dagar), sedan glesare.
- För hantering av biverkningar se ref (4-5) och FASS. Leverenzymerna skall kontrolleras initialt varje månad, därefter varannan månad (sedan glesare).
- Zinkbrist har rapporterats under behandling och korrigeras genom substitution. Kontroll var sjätte månad rekommenderas.

### ***Deferasirox, Exjade® (RG-A)***

- Sannolikt det preparat som ger bäst följsamhet med tanke på dosering per oralt en gång per dag.
- Njur- och leversvikt är kontraindikationer. Risk finns för försämrad njurfunktion hos njurfriska. S-kreatinin kontrolleras initialt månatligen efter insättningen och vid doshöjning. Även leverprover bör initialt kontrolleras varje månad.
- Mindre gastrointestinala biverkningar ses om preparatet smygs in (startdos 10 mg/kg/ dag) vilket dock medför sämre initial effekt. Att administrera deferasirox på annat sätt, till exempel med mat, påverkar farmakokinetiken och kan leda till bättre tolerabilitet men bör endast göras med försiktighet.
- Deferasirox är lika effektivt mot leverinlagring som deferoxamin.
- För hantering av biverkningar se ref (4-5) och FASS.

### ***Kombinationsbehandling med två preparat kan övervägas om (RG-D)***

- Monoterapi inte lyckas uppnå målet med bra hemokromatosbehandling.
- Patienten får biverkningar av ökande dosering av ett preparat.
- Intensivare behandling krävs såsom vid
  - svår hemokromatos: oftast ny patient med tidigare icke optimal behandling. Ge intensiv kombinationsbehandling med iv infusion deferoxamin 7 dagar/vecka + po deferipron.
  - oftast ny patient med tidigare icke optimal behandling. Ge intensiv kombinationsbehandling med iv infusion deferoxamin 7 dagar/vecka + po deferipron.
  - situationer där snabbare behandling och optimering av järninlagringen önskas, till exempel inför en planerad graviditet eller inför allogen stamcellstransplantation.
- Vid kombinationsbehandling är biverkningar som rapporterats desamma som för varje preparat enskilt.
- Hos patienter med endokrina komplikationer har kombinationsbehandling möjliggjort reversering där singelbehandling varit resultatlös.
- Mest erfarenhet finns det av kombinationen deferoxamin + deferipron men idag finns studier på alla tänkbara kombinationer av tillgängliga preparat.<sup>12,19</sup>

### 7.4.3 Monitorering av hemokromatosbehandling (RG-B/C)

Regelbunden monitorering av hemokromatos och dess behandling är nödvändig med tanke på stor individuell variation i dosering, effekt, biverkningar och följsamhet. Underbehandlade patienter löper risk för hemokromatosskador, medan överbehandling kan ge långsamt progredierande biverkningar som kan orsaka bestående skador såsom syn- och hörselskador.

Monitorering ger också möjlighet till kontroll av följsamhet med medicinering och underlättar dosanpassning. Frekventa kontroller av S-Ferritin och glesare regelbundna undersökningar med MR ger idag en bra möjlighet att i detalj följa järninlagringen i kroppen.

#### *S-Ferritin*

- Ger ett bra mått på järninlagring i kroppen.
- Enkelt prov som kan tas regelbundet och speglar behandlingseffekt och följsamhet.
- Hos patienter med TDT korrelerar S-Ferritin relativt bra med järnkonzentrationen i levern (detta till skillnad med patienter med NTDT där korrelation är mycket sämre).
- Patienter med S-Ferritin mellan 500-1200 µg/L har oftast (men inte alltid) en väl kontrollerad sjukdom.
- Falskt höga värden ses vid leversjukdom, läkemedelsorsakad leverskada, infektion, inflammation, vissa tumörsjukdomar och graviditet.
- Ototoxicitet av deferoxamin kan minimeras genom att beräkna kvoten av daglig dos (mg/kg)/ S-Ferritin (µg/L), som ska hållas under 0,025.
- Deferipron kan ge sämre korrelation mellan s.Ferritin och riktig lever järnkonzentration (lägre Ferritin än förväntad). Jämför därför och korrelera S-Ferritin med MR mätningen av LIC.

#### *MR lever och hjärta*

Undersökning för järninlagring i lever och hjärta kräver tillgång till mjukvaran för T2\* eller Ferriscan. MR T2\* är välbeprövad internationellt och finns på de flesta universitetssjukhus i Sverige. Dock är erfarenheten avseende tolkning av fynd varierande. MR-Ferriscan skickas

däremot för central analys till Australien. Anses vara mer standardiserad och känsligare hos patienter med levercirrhos.<sup>17,20,21</sup>

Rådgör med MR-radiologen på ditt närmaste universitetssjukhus om vilken teknik som finns tillgänglig.

- I MR-remissen skall anges att man önskar svar på järnkonzentration i levern (Liver Iron Concentration, LIC) helst i mg/g lever, ejektionsfraktion i hjärtat (%) och MR-signal från hjärtat i millisekunder (ms). Om andra enheter används av röntgen, behöver man samråda och förtydliga motsvarande normala, lätt förhöjda och patologiska värden.
- Undersökningen kan upprepas var 6:e månad till vart 3:e år beroende hur väl sjukdomen är behandlad.
- Korrelera MR-svar med patientens S-Ferritin för att etablera ett målvärde för S-Ferritin för att undvika täta MR-undersökningar.

### 7.5 En optimalt behandlad talassemi-patient har (RG-B)

- I levern (viktigaste måttet) ett LIC mätt med MR < 3-7 mg/gram. **LIC > 7 medför risk för organskador och om LIC > 15 föreligger risk för allvarliga lever/hjärtskador.**
- Vid hjärtundersökningar en normal MR signal (> 20 ms), normal EF (MR eller ekokardiografi) och normalt EKG. **Om hjärtsignal <10 ms föreligger stor risk för hjärtskador.**
- Ett individuellt satt mål för S-Ferritin. Värdet tolkas i relation till patientens MR undersökning. Oftast är 500-1000 µg/L optimalt.

## 7.6 Regelbundna kontroller vid talassemia major (TDT)

*Baseline se 7.3.3.*

### *Var till var 3:e månad (RG-C/D)*

- Blodvärden och S-Ferritin.
- Behandlingsspecifika prover: Blodstatus med B-celler (Ferriprox), leverprover och kreatinin (Exjade) beroende på aktuell medicinering.

### *Årligen (var 6:e-12:e månad beroende på hur väl sjukdomen är behandlad)*

- Klinik: symptom, läkemedelsbiverkningar, symptomgivande splenomegali och tecken på organskador.
- Leverenzymmer och njurfunktionsprover.
- Endokrin kartläggning: Fastande B-glukos, vitamin-D-koncentration, S-joniserat calcium, S-fosfat, TSH, T3 och T4, S-PTH och S-testosteron. För kvinnor dessutom LH, FSH och estradiol+estradiolmetaboliter vid kliniska tecken på hormonbrist.
- Hemokromatoskartläggning: MR lever och hjärta (se föregående sida).
- Ögonundersökning och öronundersökning.
- Hjärtundersökning med ProBNP, EKG och ekokardiografi (arytmier, EF, tecken till kardiomyopati eller pulmonell hypertension) vart till vartannat år.
- S-Zink.

### *Varannat till var 3:e-4:e år*

- Osteoporoskartläggning med DEXA-mätning. Intervall enligt rekommendation från endokrinolog som tolkat undersökningen.
- MR lever och hjärta. Intervall beroende på sjukdomsläge, se föregående sida.

## 7.7 Allogen hematopoietisk stam cell transplantation (HSCT) (RG-C)

Allogen HSCT är idag den enda botande behandlingen för patienter med TDT. Förbättrat val av donator, pretransplantationsbehandling av patientens hemokromatos, användning av cyklosporin, förbättrad diagnostik och behandling av infektioner såsom sepsis, svamp och CMV har bidragit till en markant förbättring av resultaten. Samtidigt är risken för

transplantatrejektion, transplantationsrelaterad mortalitet och svår handikappande kronisk GVHD sjukdom inte helt försumbar.<sup>22-26</sup>

Beslut om behandling med allogen HSCT tas efter noggrann analys av olika faktorer (se nedan) och en detaljerad genomgång av fördelar och nackdelar tillsammans med patienten och anhöriga. Inte sällan behöver man konsultera ett transplantationscentrum med erfarenhet av hemoglobinopatier (England, Italien, Frankrike eller Spanien) för råd och hjälp med analys av olika riskfaktorer. Vissa protokoll kräver till exempel leverbiopsi och splenektomi som en del av bedömningen/förberedelsen.

### *Val av patient*

Bästa transplantationsresultaten nås under barndomen där komplikationer är betydligt färre än i vuxen ålder. Riskfaktorer som kan leda till ökad mortalitet, rejektion av transplantat och andra komplikationer inkluderar hepatomegali, leverfibros och icke adekvat behandlad hemokromatos. Barn som saknar dessa riskfaktorer har en sjukdomsfri överlevnad på 91 % och en transplantationsrelaterad mortalitet på 8 % att jämföra med barn som har alla de tre riskfaktorerna där sjukdomsfri överlevnad och mortalitet är 58 % respektive 19 %. HSCT skall därför med fördel erbjudas tidigt under barndomen hos en välbehandlad patient. Att notera är att en individuell bedömning och ställningstagning behövs

även för vuxna patienter där transplantation kan övervägas upp till 30 års åldern om välbehandlat och organfrisk patient med tillgänglig syskondonator eller fullmatchad icke besläktad donator.

### **Val av donator**

Bästa donatorn är ett HLA-matchat syskon. Många transplantationscentra kan acceptera en icke besläktad HLA-matchad donator eller donator med en minor HLA-mis-match. Erfarenhet med transplantat från HLA-mis-match donator och navelsträngsstadceller anses fortfarande vara begränsade och experter avråder från transplantation om annan lämplig donator inte hittas. Haploidentisk transplantation med besläktad donator har provats i begränsad utsträckning men får betraktas som experimentell i nuläget pga sekundärt långvarig immundefekt och relaterad morbiditet och mortalitet.<sup>45</sup>

### **Val av konditioneringsregim**

Skall ske i samråd med centra med erfarenhet inom området. Val av cytostatika behöver anpassas till patientens riskfaktorer såsom eventuell leverskada och ålder.

### **Posttransplantationsuppföljning**

Noggrann och långdragen uppföljning efter transplantationen behövs med fokus på följsamhet, monitorering av immunhämmande medicinering, hög förekomst av mixed chimärism, ökad risk för rejektion, risk för GVHD och behandling av hemokromatos med venesektio.

## **7.8 Läkemedelsbehandling av TDT**

En viktig mekanism för anemi vid talassemi är förekomsten av kronisk ineffektiv erythropoies. Luspatercept är ett lösligt fusionsprotein som tillhör en ny gruppläkemedel. Den har en hämmande effekt på de faktorer som hämmar erythropoiesen. Luspatercept fungera som en ligand fälla för TGF- $\beta$  liganden som i sin tur minskar den aberrant Smad2/3 signaleringen som hämmar erythropoiesen. I kliniska prövningar har behandling med luspatercept, subkutana injektioner var tredje vecka, gett förbättrade hemoglobinvärden hos patienter med NTD talassemi och minskade transfusionsbehov hos patienter med TDT. Vi avvaktar bedömning av preparatet av myndigheter (EMA/LMV) och TLV innan vi tar ställning till användningen av läkemedlet.<sup>44</sup>

## **7.9 Genterapi**

Preliminära resultat av kliniska prövningar har påvisat möjligheten att behandla Talassemi med genterapi. Konditionering med busulfan, ex-vivo gentransduktion med hjälp av LentiGlobin vektor följd av stamcellsåtergivning är den teknik som hittills gett resultat i mindre studier (Alexis et al, New Engl J Med, 2018). Tekniken är under utveckling och genterapicentra kommer att etableras i Norden under kommande åren.

## **7.10 Handläggning av sjukdomsspecifika manifestationer/komplikationer**

### **7.10.1 Extramedullär blodbildning/pseudotumörer (RG-C)**

En dramatisk skillnad jämfört med andra kroniska anemier är patienternas benägenhet att utveckla extramedullär blodbildning. I extremfallen kan den erytroida mörghärdningen invadera och förstöra benkortex och leda till ektopiska öar (pseudotumörer) av hematopoies i t.ex. thorax, kotpelaren, bäckenet eller sinus. Dessa expansiva förändringar kan trycka på omgivande vävnad. Behandlingen består i att minska den egna hematopoiesen genom till exempel intensifierade blodtransfusioner eller genom lokal behandling med radioterapi.<sup>27-29</sup>

### 7.10.2 D-vitaminbrist (RG-C/D)

Vid D-vitaminbrist med 25-OH vitamin D < 50 nmol/L behövs substitution. Ofta inleds substitutionen med t.ex. Kalcipos-D Forte 1x2 (eller enbart vitamin-D preparat om patienten har en kost rik med mjölk och ost). En del patienter tolererar D-vitamin i orala mixtur/droppar bättre. Om 25-OH vitamin D är < 25 nmol/L kompletteras utredningen med S-PTH och S-ALP för att bedöma skelettpåverkan av D-vitaminbristen och behov av D-vitamin tillägg. Om PTH är förhöjt läggs ytterligare D-vitamin till. Ny kontroll av PTH, 25-OH Vitamin D och ALP görs efter 3 månader varefter doseringen kan behöva justeras. Målet är 25-OH Vitamin D > 50 nmol/L och ett normalt PTH.<sup>29,30</sup>

### 7.10.3 Tromboemboliska komplikationer (RG-C)

Patienter med TDT har en ökad risk för venösa och arteriella komplikationer. En multicenterstudie visade att 4 % av patienterna med talassemia major haft en trombotisk komplikation. Till patofysiologin bidrar sannolikt exponering av prokoagulerande fosfolipider på skadade erythrocyter och endotel dysfunktion sekundär till associerad kronisk inflammation. Systematiska studier avseende förebyggande behandling saknas.

Långtidsbehandling med antikoagulantia bör övervägas för patienter med venös trombos, och profylaktisk korttidsbehandling till alla som genomgår kirurgi. Det finns fortfarande begränsade data avseende användning av DOAC vid talassemi-relaterad trombos. De publicerade studier vid hemoglobinopati associerad venös tromboembolism visar dock likvärdigt effekt och säkerhetsprofil och dessa medel kan övervägas vid frånvaro av andra kontraindikationer och efter en individuell bedömning. (RG-C)<sup>46,47</sup>

### 7.10.4 Smärta (RG-C)

En prospektiv multicenterstudie av 258 talassemipatienter (medianålder 29 år, spann 12-71 år) belyste smärta som ett vanligt förekommande symtom. Av patienterna rapporterade 81 % att de haft smärta  $\geq 1$  år, och 31 %  $\geq 5$  år. Smärtan är vanligen lokaliserad till ländryggen (82 %), benen (56 %), huvudet (48 %) och brösttryggen (47 %). Patienterna beskrev sin smärta sista fyra veckorna som ingen, mild, måttlig eller svår i respektive 36, 36, 19 och 9 % av fallen. Även om etiologin av smärtsyndromet är ofullständigt känt så åsamkar smärta patienterna betydande lidande. Analgetika har bra symptomlindrande effekt hos dessa patienter.<sup>35,36</sup>

### 7.10.5 Fertilitet (RG-C/D)

Patienter med talassemi kan ha fertilitetsproblem på grund av hypogonadotrofisk hypogonadism eller sekundär hemokromatos, medan normal fertilitet har dokumenterats hos vältransfunderade, välkulerade patienter.

Fertilitetssvårigheter handläggs i samarbete med gynekolog och/eller reproduktionsmedicinsk specialistklinik. Man har provat gonadotropinbehandling för induktion av ovulation och spermatogenes med bättre effekt på det första än det sistnämnda, men långvarig stimulation krävs ofta. In vitro-fertilisation (IVF) är ett annat etablerat behandlingsalternativ för dessa patienter.<sup>29</sup>

### 7.10.6 Graviditet (RG-C)

Majoriteten av patienter med välkontrollerad talassemi och sekundär hemokromatos har bevarad fertilitet. Tätt samarbete med patientens gynekolog och specialistmödravården är nödvändig. Välskrivna riktlinjer finns från bland annat RCOG (Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, Management of B Talassemia in Pregnancy).<sup>37</sup>



Vid graviditetsönskan behöver hematologen undersöka och åtgärda följande aspekter.

- Lämplighet för graviditet
  - Förekomst av skador i hjärta eller lever.
  - Endokrinsystemet: diabetes, hypotyroidism eller hypoparatyroidism?
  - Tidigare tromboemboliska manifestationer?
  - Vitaminbrist?
  - Virusinfektioner?
  - Kraftig splenomegali?
  - Genetisk rådgivning efter screening av partner för hemoglobinopatier.
- Genomgång av medicinerings
  - Medel mot diabetes, tyroidea och andra endokrinologiska mediciner.
  - Stoppa bisfosfonatbehandling mot osteoporos 6 månader innan graviditet.
  - Börja med folsyra (T Folacin 5mg x1).
  - Behandla eventuell vitamin- och kalciumbrist.
  - Stoppa alla perorala järnkellerare 3 månader innan graviditet. Sätt ut deferoxamin omedelbart vid graviditet.
- Kontroller under graviditetsperioden
  - Täta kontroller i samråd med specialistmödravården rekommenderas.
  - Risk för graviditetskomplikationer.
  - Monitorering för hjärta, lever och tyroideasjukdom.
  - Monitorering för graviditetsdiabetes.
  - Monitorering för intrauterin tillväxthämning av foster.
  - Eventuellt ökat transfusionsbehov med mål att behålla Hb > 100g/L.
  - Diskutera förlossning (normal vaginal eller kejsarsnitt) i god tid med gynekolog.
  - I undantagsfall med svår hemokromatos och risk för hjärtpåverkan kan man överväga försiktig behandling med deferoxamin i 3:e trimestern.
  - Återinsätt järnkellerare tidigast efter förlossningen. Om patienten väljer att amma barnet får man enbart använda deferoxamininfusion som järnkellerare.
  - Återinsätt osteoporosbehandling efter förlossningen.

### 7.10.7 Splenomegali (RG-B)

Alla patienter med TDT har splenomegali som en manifestation av extramedullär erytropoes. Komplikationer av splenomegali inkluderar bland annat smärta och hypersplenism.

Splenektomi är indicerad vid;

- Symptomgivande splenomegali med värk/buksmärtor.
- Kraftig splenomegali med risk för mjältruftur. Individuell klinisk bedömning.
- Tecken på hypersplenism med uttalad trombocytopeni/leukopeni.
- Enligt specifika protokoll inför allogen stamcellstransplantation.
- Ökande transfusionsbehov till >1,5x av patientens tidigare transfusionsbehov.

Splenektomi bör om möjligt utföras laparoskopisk vid en kirurgiklinik med erfarenhet av splenomegali och blodsjukdomar. Inför splenektomi bör vaccination mot pneumokocker, H. influenzae och meningokocker ges.

Patienterna har en ökad risk för portaventrombos (PVT) och andra buktromboser. Överväg förlängd trombosprofylax i en månad. Överväg även postoperativ screening med ultraljud för en tidig diagnos och behandling av PVT. På lång sikt ses viss ökad risk för pulmonell hypertension.<sup>28,29</sup>

### 7.10.8 Infektioner

Patienter med talassemi har ökad risk för infektioner. Infektioner har blivit den största orsaken till mortalitet hos talassemipatienter i västvärlden nu när morbiditet och mortalitet på grund av hemokromatos har minskat tack vare effektiv keleringsbehandling.

- Transfusionsrelaterade infektioner som HIV och hepatit är lyckligtvis inte ett problem i välfärdsländer.
- Risk föreligger för infektioner relaterade till splenektomi dvs infektioner med kapslade bakterier och svår sepsis hos splenektomerade patienter.
- Infektioner av centrala infarter är ett känt problem hos patienter med CVK eller subkutan venport och ska handläggas enligt praxis för dessa infektioner.
- Infektioner med siderofila bakterier som *Yersinia enterocolitica*, *Klebsiella*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Streptococcus pneumoniae* har ökad patogenicitet vid järnöverskott.
- Infektioner relaterade till deferoxaminbehandling som kan fungera som siderofor (järngivande) till bakterier som *Yersinia enterocolitica*, *Vibrio vulnificus* och även öka risken av mucormycos. Deferoxamin skall därför sättas ut vid febrila infektioner tills infektion med siderofila bakterier är utesluten. Deferipron och deferasirox kan däremot ha skyddande effekt mot mucormycos och *Vibrio vulnificus* eftersom de inte är siderofora substanser.<sup>38</sup>
- Deferipron kan ge agranulocytos hos ca 1 % av behandlade patienter. Svår neutropeni (reversibel vid utsättning av medicinen) kan kompliceras med neutropen feber och sepsis. Noggrann patientinformation och täta kontroller med blodprover är nödvändiga.
- Parvovirus B19-infektion kan orsaka aplastisk kris hos patienter med kronisk hemolys och bör misstänkas vid plötsligt svårt Hb-fall.
- Talassemipatienter som genomgår allogen stamcellstransplantation löper risk för transplantationsrelaterade infektioner.

### 7.10.9 Pulmonell Hypertension (RG-C)

Detta är en ovanlig komplikation hos patienter med TDT. Den är vanligare hos patienter som har genomgått splenektomi och karaktäriseras oftast av långsamt ökande besvär med trötthet och andfåddhet. Diagnos erhålls via ekokardiografi som sedan kompletteras med utredning vid kardiologklinik. Behandlingen är oftast komplicerad och sköts av kardiolog med specialintresse av pulmonell hypertension.<sup>29,39</sup>

### 7.10.10 Osteoporos (RG-C)

Denna orsakas av multipla faktorer såsom utsträckta benbalkar, hormonella och nutritionella brister och järntoxicitet. Osteoporos drabbar speciellt kvinnor, splenektomerade, dåligt järnkelerade och de med lågt HbF samt patienter med hypogonadism. Vitamin D och calcium skall följas och osteodensimetri skall göras vartannat år till alla patienter. Bisfosfonatbehandling kan komma i fråga såväl som hormonsubstitution vid hypogonadism.<sup>29,30,37,47</sup>

## 8. NON TRANSFUSION DEPENDENT TALASSEMIA (NTDT)

### 8.1 Etiologi

De tre entiteterna beta-talassemia intermedia ( $\beta$ -TI), HbE $\beta$  och HbH ingår i denna grupp. Beteckningen är något problematisk, eftersom här ingår vissa patienter som åtminstone periodvis bör få transfusioner.

### 8.2 Klinik

Tillståndet kännetecknas av mikrocytär hemolytisk anemi med Hb 60-90 g/L. Till denna kategori räknas de patienter som är kliniskt adapterade till sitt låga blodvärde så att regelbunden blodtransfusion i allmänhet inte behövs. Graden av ineffektiv erytropoes varierar. Ökad utsöndring av erytroferon från benmärgen, ett protein som nedreglerar hepcidin, ökar upptaget av järn från tarmen och ökar utsläppet av järn från makrofagera.<sup>40</sup>

Tillfällig blodtransfusionsbehandling kan bli aktuell om Hb sjunker i samband med olika slags kroppsliga belastningar eller vid organskador. Det är inte Hb-nivån per se som styr behovet av blodtransfusion utan graden av välmående. Huruvida patienten behöver blod kan dessutom ändras över tid beroende på fysiologiska krav (växt, pubertet, graviditet).

Det föreligger en stor individuell variation i genomslag av sjukdomssymtom. Svåra fall debuterar kliniskt i förskoleåldern men mildt drabbade individer kan förbli asymtomatiska upp i vuxen ålder. Med stigande ålder uppträder organskador, speciellt efter splenektomi. Jämfört med TDT ser man vid NTDT mer uttalad hemolys med ökad förekomst av gallstensbesvär, tromboembolism, cerebrala infarkter, pulmonell hypertension, bensår och oftare pseudotumörer. Däremot har NTDTpatienter färre järninlagringsskador på endokrina organ och hjärtat.

Vid HbE $\beta$  och  $\beta$ -TI är bildningen av  $\beta$ -kedja reducerad till 15-40 %. Överskottet av  $\alpha$ -kedja ger påtagligt ineffektiv erytropoes med utsvämning av kärnförande röda blodkroppar (normocyter) i cirkulationen och hemolys. HbE $\beta$  är speciellt vanligt förekommande i östra Indien, Bangladesh och i delar av Sydostasien samt i Kalifornien p.g.a. immigration. En icke obetydlig andel av HbE $\beta$ -fallen ter sig som  $\beta$ -TM och ska behandlas på samma vis som  $\beta$ -TM.  $\beta$ -TI förekommer i låg frekvens inom alla populationer där  $\beta$ -talassemi finns och är speciellt vanligt förekommande i delar av Afrika där mutationer med mildare fenotypiskt uttryck av  $\beta$ -genen dominerar.

HbH finns i alla populationer där  $\alpha$ -talassemi finns men är vanligast förekommande i Sydostasien, Mellanöstern och delar av Afrika med sammanlagt upp till 1 miljon fall i världen.

HbH har tre av fyra  $\alpha$ -gener utslagna. Överskottet av  $\beta$ -kedjor faller ut i erythrocytmembranet ( $\beta_4$ =HbH). I sin vanligaste form (deletionel HbH) ses mest hemolytisk anemi, hepatosplenomegali och gallstenssjukdom. Den minoritet som har punktmutationer (t.ex. non-deletionel Hb Constant Spring) har mer uttalad anemi med ineffektiv erytropoes, får tidigare järninlagring, oftare splenomegali, går oftare till splenectomi (20 %) och behöver oftare transfusioner. Båda varianterna kan få hemolytisk kris med hastig nedgång i Hb ner mot 30-40 g/L, leukocytos, trombocytopeni och njurskada. Utlösande är infektioner (t.ex. Gramnegativ sepsis), hypoxi, graviditet och oxiderande droger. Bakomliggande orsak skall då åtgärdas och samtidig understödjande behandling ges (antibiotika, transfusion upp till Hb > 80-90 g/L och vätska).

### 8.3 Kliniska komplikationer<sup>41,42</sup>

Anemi inducerar EPO-produktion som stimulerar benmärgen till expansion som kan resultera i skelettdeformiteter hos barn och pseudotumörer i medelåldern. Nedreglering av hepcidin leder till skadlig järninlagring fr.o.m. tonåren med risk för att ”fria radikaler” ger skador på lever, endokrina organ och kärlendotel. Erythrocyter och normoblaster i blodbanan exponerar annars dolda membranstrukturer (”flip flop”/phosfatidylserin) som triggar till trombos, inflammation och endotelskador. Splenectomi ökar andelen triggende erythrocyter. Kronisk hemolys ger hepatosplenomegali, gallstenar och vasokonstriktion som kan ge pulmonell hypertension, ischemisk hjärtsjukdom, bidra till tromboser och dystonier i glatt muskulatur (”magont”, priapism). Anemi och syrgasbrist stressar hjärtat till svikt på sikt.

Hjärnans kärl skyddas inte, som vid  $\beta$ -TM, av regelbunden transfusion av friska erythrocyter. Man ser ibland tysta ischemiska lesioner < 1,5 cm (SCI, Silent Cerebral Infarction) på MR och incidensen av vanliga cerebrala infarkter är ökad.

Alla dessa mekanismer åstadkommer en toxisk endogen miljö hos patienter med NTDT. Olika organ kan skadas i varierande omfattning och därför krävs en regelbunden fortlöpande multiorgankontroll.

#### *Oavsett typ av organskada så aggraveras denna i närvaro av endera av följande riskfaktorer:*

- dålig järnkatering (S-Ferritin > 800, LIC > 5)
- splenectomi
- om TPK > 500 eller Hb < 90 g/L
- hög hemolysgrad
- vid familjehistoria av trombos/koagulationsdefekter
- om andra kardiovaskulära riskfaktorer föreligger (DM, HT, rökning, FF)
- otillräcklig transfusionsbehandling
- vid stigande ålder (speciellt om > 35 år)
- vid endogent lågt HbF

#### *NTDT relaterade manifestationer/komplikationer*

**Järnöverskott (IOL = Iron Over Load):** Järn hålls inte kvar i makrofagernas ferritin när hepcidin är lågt. Därför underskattas järnets skadeverkan vid mätning av S-Ferritin vid NTDT. Redan vid S-Ferritinvärden på > 800 ses en ökad risk för organskador (lever, trombos, PHT, cerebrala infarkter, osteoporos, tubulär dysfunktion i njurarna m.m).<sup>40</sup>

**Noggrann monitorering av järnöverskott är viktig även vid NTDT!** Behandling kan behövas intermittent eller kontinuerligt beroende på graden av hemokromatos.<sup>41,42</sup>

**Levern** är det organ som är mest utsatt för toxicitet av järn, som har en proliferativ (stimulerar fibrinogenes och cirrhosutveckling) och mutagen (HCC = Hepato Cellulär Cancer) effekt. S-Ferritin på 800 ug/L motsvarar oftast en LIC på >5mg/g vid NTDT. Det är indicerat att göra MRT2\* vid S-Ferritin > 800 ug/L (eller lägre värden om tecken på organskada finns liksom patologiska leverensymvärden). Ultraljud och vid behov fibroscan/elastografi bör göras årligen. Järnkelerande behandling bör övervägas när S-Ferritin stiger över 800 (LIC > 5mg/g). Leverprover (S-bilirubin, ALAT, ASAT, ALP och LD) ska följas kvartalsvis,  $\alpha$ -fetoprotein årligen (> 40 års ålder, obs. ersätter inte ultraljud undersökning av levern) och man ska testa för hepatit B och C. Samråd med gastroenterolog vid fynd tydande på leverpatologi.

**Endokrinopati** ses sekundärt till järninlagring. Man ska kontrollera regelbundet för DM, hypoparatyroidism, hypotyroidism, hypogonadism och ha viss kontroll av binjurebarksfunktionen,

speciellt vid föreliggande riskfaktorer. Ungdomars tillväxt och puberteten ska följas noggrant av pediatriker.

**Splenomegali/Splenectomi:** Se 7.10.7. Vid splenomegali/hypersplenism hos NTDT-patienter kan splenectomi öka Hb med 10-20 g/L, minska transfusionsbehovet och reducera mjältreservoaren för järn. Dock elimineras cirka 80 % av skadade och skadande erythrocyter/normocyter i mjälten och dessa kommer att exponeras i blodbanan efter splenektomi. Efter splenectomi får man 5 x ökad risk för trombos (median-tid till trombos 8 år), 4 x ökad risk för pulmonell embolism och bensår samt ökad risk för SCI, PHT och infektioner (viktigt att vaccinera!). Indikation för splenectomi ska noga penetreras på vuxna.

**Gallstenar/Cholecystectomi:** Hemolys och hyperbilirubinemi kan ge gallstensbildning. Incidensen varierar bl.a. p.g.a. att vissa patienter har mutationer i genen för UDP (glucuronosyltransferas-1) som kan öka frekvensen av gallsten. Vid splenectomi ska man alltid passa på att kolecystektomera samtidigt.

**Trombos/Lungemboli:** Se även 7.10.3. Tromboembolism är generellt sett vanligare förekommande vid NTDT jämfört med vid TDT. Med åren drabbas upp emot 15-30 % och ju fler föreliggande riskfaktorer, desto högre trombosrisk. Att bli gravid ger en riskökning x 4. Efter inträffad trombos/LE ska livslång AK-behandling övervägas beroende på närvaro av riskfaktorer ovan.<sup>29,34</sup>

**PHT (Pulmonell Hypertension):** Ska misstänkas om TRV > 2,5- 2,8 m/s /PA-tryck > 30- 35 mmHg vid UCG-undersökning. TRV > 3,2 ms har ett 93 %-igt prediktivt värde för PHT. För att säkerställa diagnosen ska man göra en högerkammarkateterisering. Det anses att uppemot 30 % patienter har gränsvärden på UCG men att incidensen PHT efter kateterisering ligger på 2-5 %. Riskfaktorer ska om möjligt åtgärdas. Lungscintigrafi för att utesluta kronisk lungembolism ska övervägas.

**Cerebral infarkt/ischemi:** Förekommer i ökad omfattning trots frånvaro av ”vanliga” riskfaktorer som DM, HT, rökning och förmaksflimmer. På MR ses tecken på tyst cerebral ischemi (SCI) hos upp emot 30 % vid 30 års ålder och efter splenectomi hos upp emot 60 % (jämfört med incidensen i den generella populationen på 11 % vid < 50 års ålder). Förekomst av SCI upptäckt på MR förebådar nedsatt kognitiv förmåga och ökad förekomst av stroke.<sup>20,43</sup>

**Bensår:** Ökar i incidens med stigande ålder och ökat antal riskfaktorer och är smärtsamma och svårbehandlade. Kan motverkas med hydroxyurea (dosering som nedan), blodtransfusioner och EPO-behandling. Patienten bör ha benen i höjdläge 1-2 timmar/dag.

**Extramedullär hematopoies och pseudotumörer:** Se 7.10.1.

**Osteoporos:** Se 7.10.10.

**Graviditet:** Innebär ökad risk för komplikationer för såväl moder (fyrfaldigt ökad trombosrisk) som foster (tillväxthämning, dålig utveckling, förtida förlösning). En stor mjälte kan behöva avlägsnas före graviditet. Hb bör hållas > 100 g/L med transfusioner för att optimera fostrets utveckling vilket dock innebär ökad risk för alloimmunisering. LMWH i profylaxdosering bör övervägas till alla NTDT-patienter peripartum. Högriskpatienter för trombos kan erbjudas profylax under hela graviditeten.<sup>37</sup>

**Alloimmunisering:** Man ser ökad risk vid start av blodtransfusioner, speciellt om det sker under graviditet. Genotypning kan bli aktuell.

## 8.4 Sjukdomsspecifik behandling

Det finns en stor variation i klinisk svårighetsgrad bland patienter med NTDT. Olika slags behandlingar kan behövas tillfälligt, periodvis eller regelbundet. Bristen på klara handfasta riktlinjer är besvärande och det är inte sällan upp till hematologen att vid rätt tidpunkt introducera rätt behandling.

### 8.4.1 Blodtransfusion (RG-C)

Kan ges tillfälligt (graviditet, kirurgi, infektioner), i perioder hos unga (skelettdeformiteter, utvecklings-/tillväxtrubbning, splenomegali/hypersplenism) och äldre (bensår, trombos, PHT, SCI, pseudotumörer). Risk för ökad järninlagring ska alltid övervägas!

### 8.4.2 Folat substitution

Nästan alla patienter med TI har folatbrist. Kronisk folatsubstitution rekommenderas.

### 8.4.3 Hydroxyurea (RG-B)

Kan öka HbF hos en liten subgrupp av patienter. Detta kan neutralisera kärlskadande mekanismer och höjer Hb-värdet. Kan vara av värde vid PHT, bensår, hypothyreoidism, osteoporos och pseudotumörer. I så fall ges 10-20 mg/kg/dag vilket är lägre dos än vad som används vid t.ex. Sicklells sjukdom (SCD). Att notera är att bra studier saknas och användningen av hydroxyurea vid talassemi är ifrågasatt av många experter.

### 8.4.4 Järnkatering (RG-B)

Har högsta prioritet och bör starkt övervägas när S-Ferritin > 800 och LIC > 5mg/g i levern.

### 8.4.5 Trombosprofylax (RG-C)

Är indicerad vid gravitet och i samband med kirurgi/immobilisering.

### 8.4.6

En viktig mekanism för anemi vid talassemi är förekomsten av kronisk ineffektiv erythropoies. Luspatercept är ett lösligt fusionsprotein som tillhör en ny gruppläkemedel. Den har en hämmande effekt på de faktorer som hämmar erythropoiesen. Luspatercept fungera som en ligand fälla för TGF- $\beta$  liganden som i sin tur minskar den aberrant Smad2/3 signaleringen som hämmar erythropoiesen. I kliniska prövningar har behandling med luspatercept, subkutana injektioner var tredje vecka, gett förbättrade hemoglobinvärden hos patienter med NTD talassemi och minskade transfusionsbehov hos patienter med TDT. Vi avvaktar bedömning av preparatet av myndigheter (EMA/LMV) och TLV innan vi tar ställning användningen av läkemedlet.

## 8.5 Regelbunden uppföljning av patienter med NTDT

Patienter med NTDT-diagnos ska följas regelbundet på hematologisk mottagning med regelbunden provtagning och undersökningar.

**Hemokromatos:** S-Ferritin var 3-4:e månad.

**Lever:** Leverprover var 3-4:e månad. a-fetoprotein halvårsvis (> 40 år). Hepatitprover vid diagnos, upprepa vid behov.

**Ekokardiografi:** Rutin vart 2-3:e år. Vid leverpåverkan årligen.

**T2\*:** Vartannat år. Vid leverpåverkan årligen.

**Pulmonell hypertension:** Ekokardiografi vart 2-3:e år. Om PA > 25-40 mmHg / TRV > 3 m/s högerkammarmarkatetrisering.

**Skelett:** DEXA vartannat år eller enligt rekommendation från endokrinkonsult som tolkar undersökningen.

**Nutrition:** Vitamin D och Zink halvårsvis.

**Endokrinologi:** Som vid TM-patienter. Observera att även här är HbA1C opålitligt som ett prov för kontroll av TI-diabetiker pga hemolys och transfusioner.

**Järnkatering:** Årligen kontroll syn och hörsel.

**Hjärna:** MR vart 2-3:e år vid konstaterad SCI och hos riskpatienter. Samråd med neurolog rekommenderas. **Vid symtom skall MR utföras skyndsamt!**

**Vid transfusion:** Som hos TM patienter.

**Mjälte:** Vaccinationer regelbundet hos splenektomerade patienter.

## 9. TALASSEMIA MINOR/ANLAGSBÄRARE

### 9.1 Etiologi

$\beta$ -talassemia minor,  $\alpha$ -thalassemia anlagsbärare med 1 eller 2 gendefekter, HbE eller HbEE.

### 9.2 Klinik

Asymptomatiska anlagsbärare som oftast upptäcks i samband med screening eller provtagning för annan åkomma. Dessa har oftast mikrocytos eller lätt mikrocytär anemi.

### 9.3 Diagnos

- Uteslut järnbrist.
- Hb-fraktioner.
- DNA analys behövs inte för diagnostiken men utförs om indikation för detaljerad genetisk rådgivning finns.

### 9.4 Handläggning

- Information till individen om tillståndet med anlagsbärarskap för autosomt recessiv sjukdom.
- Ärftligt tillstånd och inte en sjukdom.
- Tillståndet föranleder inte någon hematologisk utredning eller uppföljning med undantag för genetisk rådgivning.
- Informationsbroschyr finns om talassemia minor som kan delas ut till individen och anhöriga, se bilaga.
- I informationsbroschyren framgår att man skall informera anhöriga om förekomsten av bärarskap för talassemi.
- Screening av anhöriga skall, liksom vid andra autosomt recessiva sjukdomar, ombesörjas av husläkare.
- Risk för anemiförsämring vid graviditet som kan kräva tillskott av folat och enstaka blodtransfusioner under graviditeten.

### 9.5 Screening vid graviditet (RG-C)

- Screening för hemoglobinopatier hos högriskindivider vid början av graviditeten är tyvärr inte obligatorisk i Sverige idag.
- Alla gravida kvinnor med utomnordiskt ursprung bör screenas tidigt med blodstatus vid graviditeten.
- Om  $MCV < 78$  fl och/eller  $MCH < 27$ , misstänk talassemibärarskap och screena paret med prover för talassemi (gäller enbart om partnern också är av utomnordiskt ursprung).



## 9.6 Genetisk rådgivning

- Alla Alla kvinnor i fertil ålder från hemoglobinopatiområden bör erbjudas provtagning, se 9.5.
- Om individens partner härstammar från utomnordiskt/talassemi område skall han screenas på samma sätt.
- Vid risk för talassemia major barn skall utredningen kompletteras med DNA-analys för att ge en mer detaljerad genetisk rådgivning.
- Rådgivningen kan ges av hematolog eller läkare på klinisk genetik.
- Fosterdiagnostik är möjlig från vecka 11 av graviditeten.
- Vid provrörsbefruktning övervägs preimplantatorisk genetisk diagnostik.

## 9.7 Informationsblad

Informationsblad finns på svenska att dela ut till anlagsbärare. Var god se bilaga.

## 10. REFERENSER

1. Olivieri NF. The beta-thalassemias. *N Engl J Med* 1999;341:99-109.
2. Piel FB, Weatherall DJ. The alpha-Thalassemias. *N Engl J Med*. 2014;371:1908-16.
3. Weatherall DJ. Common genetic disorders of the red cell and the 'malaria hypothesis'. *Ann Trop Med Parasitol* 1987;81:539-48.
4. Weatherall DJ. The thalassaemias. *BMJ* 1997;314:1675-8.
5. Weatherall DJ, Clegg JB. Thalassaemia -a global public health problem. *Nat Med* 1996;2:847-9.
6. Available from: <http://globin.cse.psu.edu>.
7. Guidelines for the Management of Transfusion Dependent Thalassaemia. Nicosia, Cyprus: Thalassaemia International Federation; 2014.
8. Anderson LJ, Westwood MA, Prescott E, Walker JM, Pennell DJ, Wonke B. Development of thalassaemic iron overload cardiomyopathy despite low liver iron levels and meticulous compliance to desferrioxamine. *Acta Haematol* 2006;115(1-2):106-8.
9. Tanner MA, Galanello R, Dessi C, Westwood MA, Smith GC, Nair SV, et al. Myocardial iron loading in patients with thalassaemia major on deferoxamine chelation. *J Cardiovasc Magn Reson* 2006;8:543-7.
10. Hoffbrand AV, Taher A, Cappellini MD. How I treat transfusional iron overload. *Blood*. 2012;120:3657-69.
11. Marsella M, Borgna-Pignatti C. Transfusional iron overload and iron chelation therapy in thalassaemia major and sickle cell disease. *Hematol Oncol Clin North Am* 2014;28:703-27.
12. Wonke B, Wright C, Hoffbrand AV. Combined therapy with deferiprone and desferrioxamine. *Br J Haematol* 1998;103:361-4.
13. Hoffbrand AV. Oral iron chelation. *Semin Hematol* 1996;33:1-8.
14. Goldberg SL, Giardina PJ, Chirnomas D, Esposito J, Paley C, Vichinsky E. The palatability and tolerability of deferiasirox taken with different beverages or foods. *Pediatr Blood Cancer* 2013;60:1507-12.
15. Cappellini MD, Cohen A, Piga A, Bejaoui M, Perrotta S, Agaoglu L, et al. A phase 3 study of deferiasirox (ICL670), a once-daily oral iron chelator, in patients with beta- thalassaemia. *Blood* 2006;107:3455-62.
16. Cappellini MD, Bejaoui M, Agaoglu L, Canatan D, Capra M, Cohen A, et al. Iron chelation with deferiasirox in adult and pediatric patients with thalassaemia major: efficacy and safety during 5 years' follow-up. *Blood* 2011;118:884-93.
17. St Pierre TG. Deferiprone versus desferrioxamine in thalassaemia, and T2\* validation and utility. *Lancet*. 2003;361(9352):182; author reply 3-4.
18. Ho PJ, Tay L, Lindeman R, Catley L, Bowden DK. Australian guidelines for the assessment of iron overload and iron chelation in transfusion-dependent thalassaemia major, sickle cell disease and other congenital anaemias. *Int Med J* 2011;41:516-24.

19. Grady RW, Galanello R, Randolph RE, Kleinert DA, Dessi C, Giardina PJ. Toward optimizing the use of deferasirox: potential benefits of combined use with deferoxamine. *Haematologica* 2013;98:129-35.
20. St Pierre TG, Clark PR, Chua-Anusorn W. Measurement and mapping of liver iron concentrations using magnetic resonance imaging. *Ann NY Acad Sci* 2005;1054:379-85.
21. Nielsen P, Engelhardt R, Grosse R, Janka G, Harmatz P, Fischer R. Italian Society of Hematology guidelines for thalassemia and non-invasive iron measurements. *Haematologica*. 2009;94:294- 5; author reply 5-6.
22. Mathews V, Srivastava A, Chandy M. Allogeneic stem cell transplantation for thalassemia major. *Hematol Oncol Clin North Am* 2014;28:1187-200.
23. Soni S, Boulad F, Cowan MJ, Scaradavou A, Dahake J, Edwards S, et al. Combined umbilical cord blood and bone marrow from HLA-identical sibling donors for hematopoietic stem cell transplantation in children with hemoglobinopathies. *Pediatr Blood Cancer* 2014;61:1690-4.
24. Mathews V, Savani BN. Conditioning regimens in allo-SCT for thalassemia major. *Bone Marrow Transplant* 2014;49:607-10.
25. La Nasa G, Caocci G, Efficace F, Dessi C, Vacca A, Piras E, et al. Long-term health- related quality of life evaluated more than 20 years after hematopoietic stem cell transplantation for thalassemia. *Blood* 2013;122:2262-70.
26. Mathews V, George B, Viswabandya A, Abraham A, Ahmed R, Ganapule A, et al. Improved clinical outcomes of high risk beta thalassemia major patients undergoing a HLA matched related allogeneic stem cell transplant with a treosulfan based conditioning regimen and peripheral blood stem cell grafts. *PloS one*. 2013;8:e61637.
27. Issaragrisil S, Piankigagum A, Wasi P. Spinal cord compression in thalassemia. Report of 12 cases and recommendations for treatment. *Arch Int Med* 1981;141:1033-6.
28. Di Sabatino A, Carsetti R, Corazza GR. Post-splenectomy and hyposplenic states. *Lancet*. 2011;378:86-97.
29. Borgna-Pignatti C, Gamberini MR. Complications of thalassemia major and their treatment. *Expert Rev Hematol* 2011;4:353-66.
30. De Sanctis V, Soliman AT, Elsedfy H, Yassin M, Canatan D, Kilinc Y, et al. Osteoporosis in thalassemia major: an update and the I-CET 2013 recommendations for surveillance and treatment. *Pediatr Endocrinol Rev* 2013;11:167-80.
31. Borgna Pignatti C, Carnelli V, Caruso V, Dore F, De Mattia D, Di Palma A, et al. Thromboembolic events in beta thalassemia major: an Italian multicenter study. *Acta Haematol* 1998;99:76-9.
32. Eldor A, Rachmilewitz EA. The hypercoagulable state in thalassemia. *Blood*. 2002;99:36-43.
33. Taher A, Isma'eel H, Mehio G, Bignamini D, Kattamis A, Rachmilewitz EA, et al. Prevalence of thromboembolic events among 8,860 patients with thalassaemia major and intermedia in the Mediterranean area and Iran. *Thromb Haemost* 2006;96:488-91.
34. Cappellini MD, Motta I, Musallam KM, Taher AT. Redefining thalassemia as a hypercoagulable state. *Ann NY Acad Sci* 2010;1202:231-6.
35. Haines D, Martin M, Carson S, Oliveros O, Green S, Coates T, et al. Pain in thalassaemia: the effects of age on pain frequency and severity. *Br J Haematol* 2013;160:680-7.

36. Oliveros O, Trachtenberg F, Haines D, Gerstenberger E, Martin M, Carson S, et al. Pain over time and its effects on life in thalassemia. *Am J Hematol* 2013;88:939-43.
37. Management of beta thalassaemia in pregnancy. [2015-08-20]. Available from: <https://www.rcog.org.uk/en/guidelines-research-services/guidelines/gtg66/>
38. Adamkiewicz TV, Berkovitch M, Krishnan C, Polsinelli C, Kermack D, Olivieri NF. Infection due to *Yersinia enterocolitica* in a series of patients with beta-thalassemia: incidence and predisposing factors. *Clin Infect Dis* 1998;27:1362-6.
39. Morris CR, Vichinsky EP. Pulmonary hypertension in thalassemia. *Ann NY Acad Sci* 2010;1202:205-13.
40. Jones E, Pasricha SR, Allen A, Evans P, Fisher CA, Wray K, et al. Hepcidin is suppressed by erythropoiesis in hemoglobin E beta-thalassemia and beta-thalassemia trait. *Blood* 2015;125:873-80.
41. Taher A, Vichinsky E, Musallam K, Cappellini MD, Viprakasit V. In: Weatherall D, editor. *Guidelines for the Management of Non Transfusion Dependent Thalassaemia (NTDT)*. Nicosia, Cyprus 2013.
42. Musallam KM, Rivella S, Vichinsky E, Rachmilewitz EA. Non-transfusion-dependent thalassemias. *Haematologica* 2013;98:833-44.
43. Karimi M, Bagheri H, Rastgu F, Rachmilewitz EA. Magnetic resonance imaging to determine the incidence of brain ischaemia in patients with beta-thalassaemia intermedia. *Thromb Haemost* 2010;103:989-93.
44. Piga A et al, Luspatercept improves hemoglobin levels and blood transfusion requirements in a study of patients with beta-thalassemia. *Blood* 2019
45. Gaziev J et al. Haploidentical HSCT for hemoglobinopathies: improved outcomes with TCRab1/CD191-depleted grafts, *Blood Adv.* 2018 Feb 13;2(3):263-270
46. Apostolou C et al. Rivaroxaban Use in Patients with Hemoglobinopathies, *Hemoglobin.* 2017 May;41(3):223-224
47. Patel A et al, Use of Direct Oral Anticoagulants in Patients with Sickle Cell Disease and Venous Thromboembolism Is Associated with a Significant Decrease in Incidence of Bleeding Compared to Vitamin K Antagonists and Low-Molecular-Weight Heparins, *Blood* 2017 130:978;