

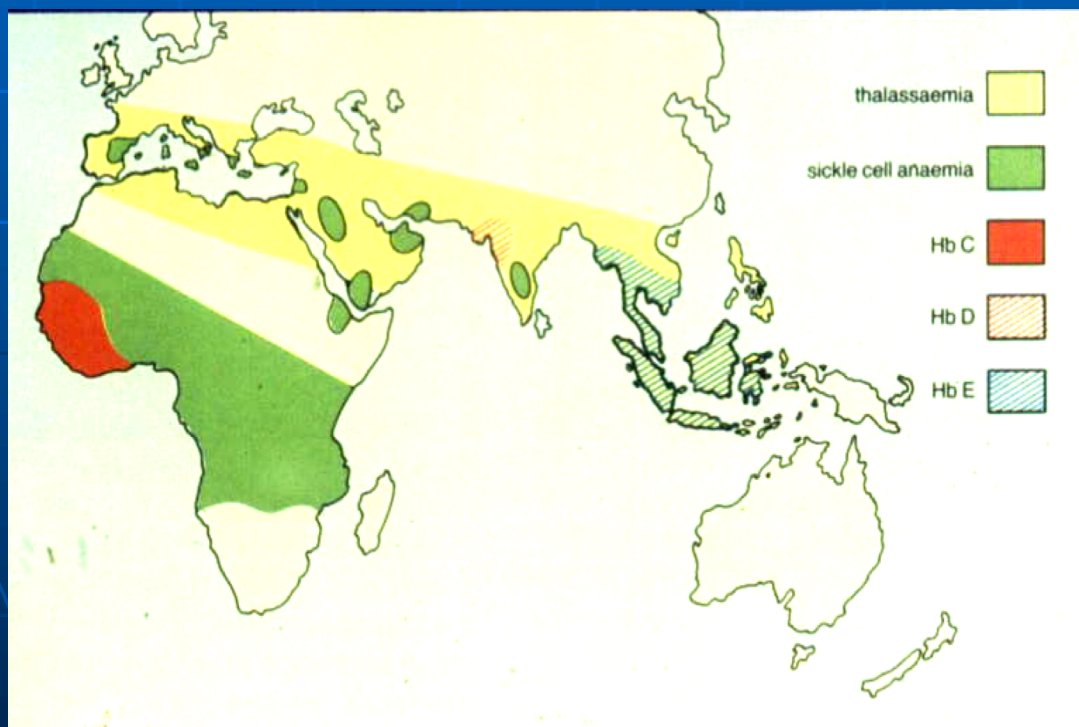


Handläggning av vuxna patienter med Talassemi

Honar Cherif MD PhD
Hematologisektionen
Uppsala Akademiska Sjukhuset

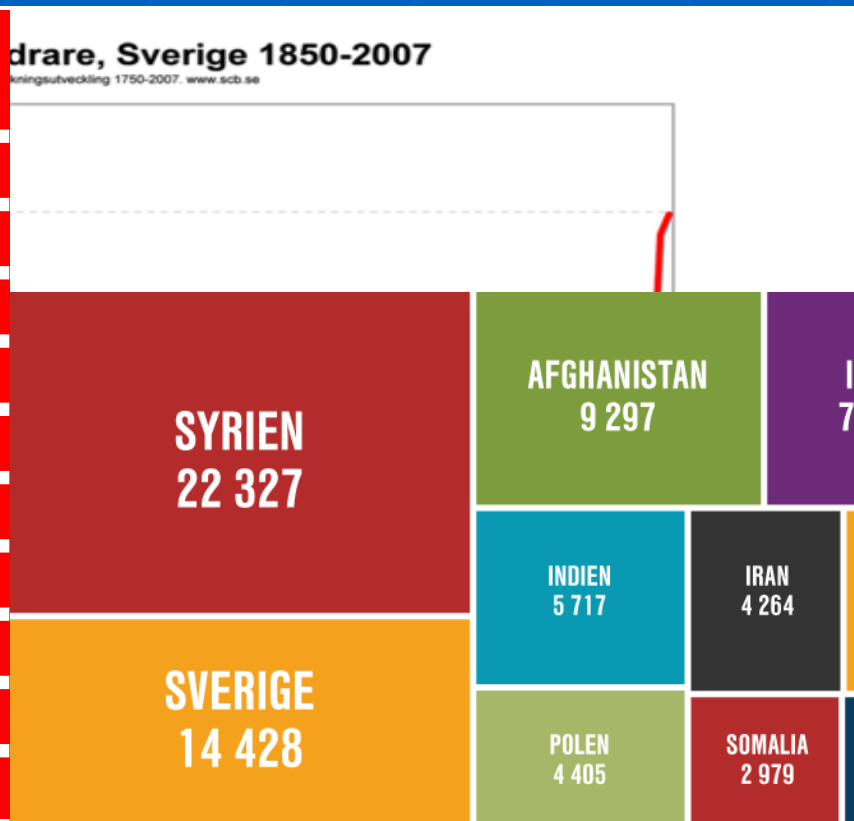
Hemoglobinopatier

- De vanligaste av ärftliga sjukdomarna
- WHO uppskattar att 7 % av världens befolkning bär på Hemoglobinopatianlag



Sverige från ett utvandringsland till ett invandringsland

invandringsland	Antal personer
Finland	41 479
Jugoslavien	8 448
Danmark	3 609
Grekland	3 081
Norge	2 837
Polen	2 423
USA	2 080
Tyskland	1 858
Storbritannien	1 180
Österrike	1 119



1970

2017

Erfarenheten från UK

Dödsorsak vid Talassemi

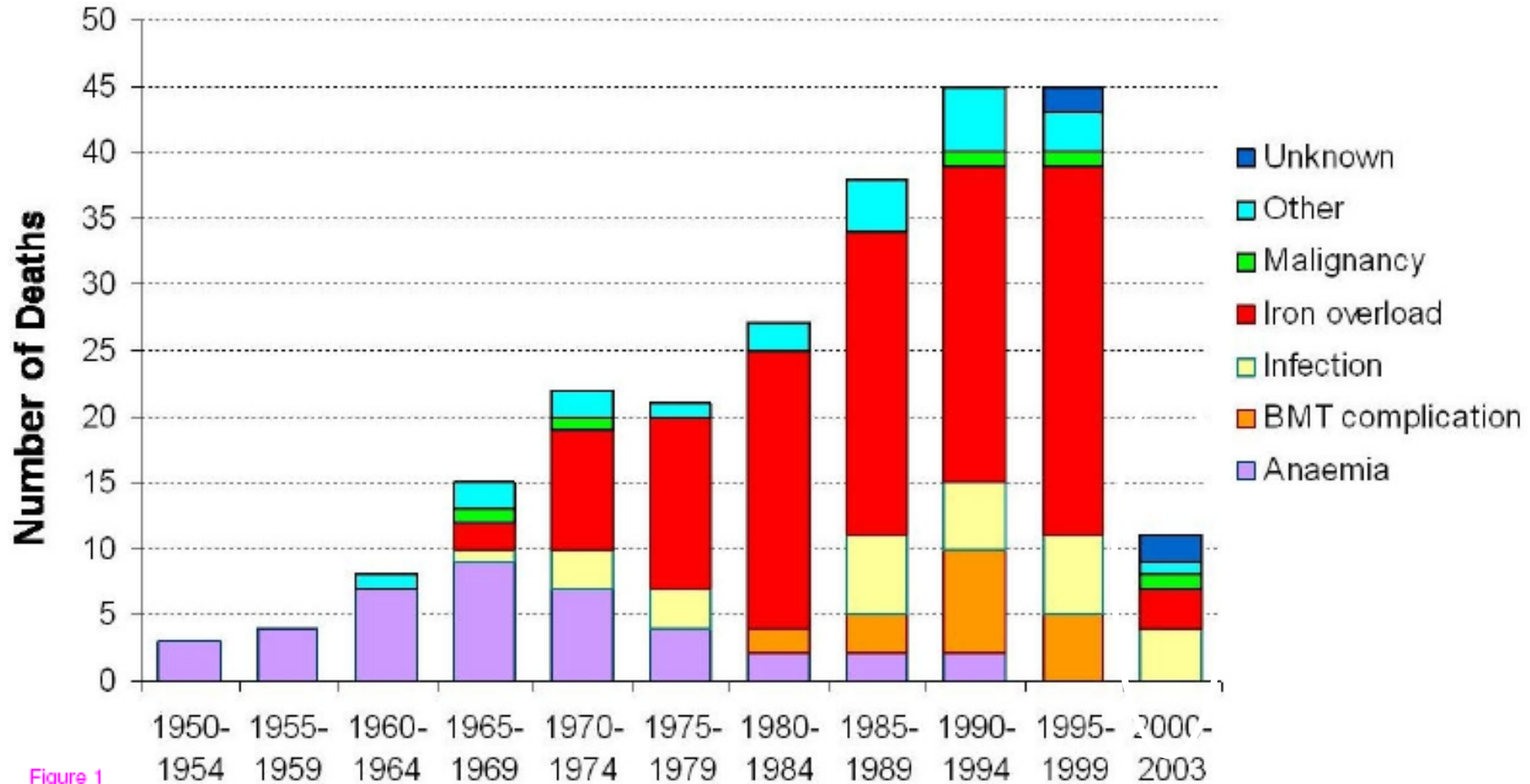
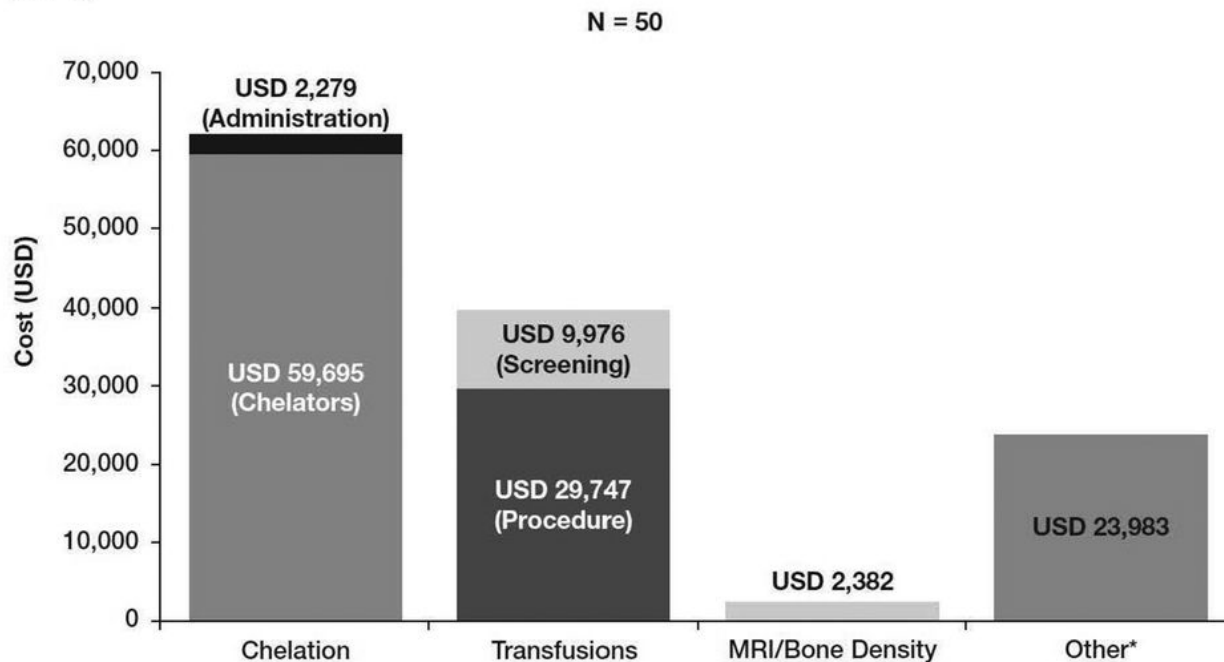


Figure 1

Hälsoekonomi

Figure. Mean Healthcare Costs Associated with Treatment of TD β -thalassemia Per Patient Per Year (PPPY)

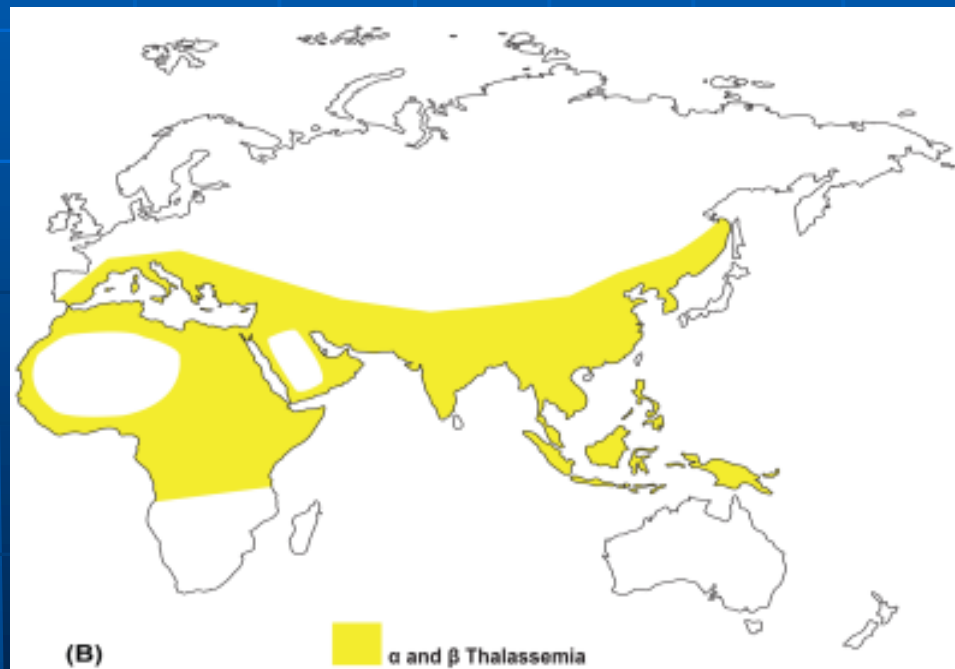


*Note: Other includes all other medical and medication costs that are not chelation, transfusion, and MRI/bone density screenings and may include costs associated with comorbid conditions, specialty visits, surgeries, etc.
MRI, magnetic resonance imaging; TD, transfusion-dependent

Ca 1000 000 kr per patient per år

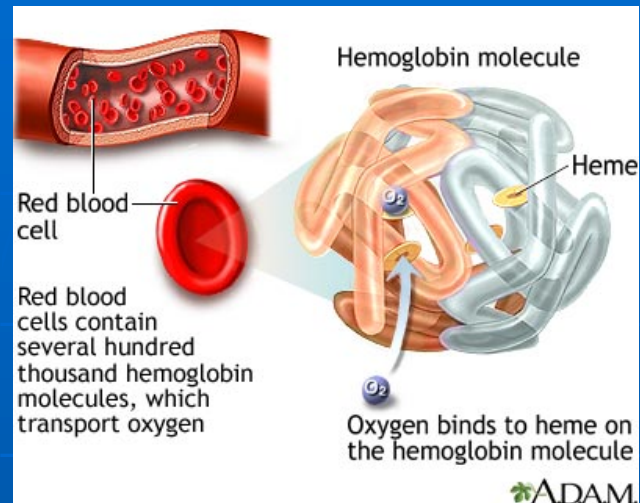
Talassemi (Thalassemia)

- Beskrevs först av Thomas Cooley 1925
- Autosomal recessiv sjukdom
- Den vanligaste formen av genetisk betingade sjukdomar
 - 3% av befolkningen i världen
 - Ca 150 000 000 bär på talassemi genen
- Från grekiska*
 - $\theta\alpha\lambda\alpha\sigma\sigma\alpha$, thalassa, hav
 - $\alpha\iota\mu\alpha$, haema, blod

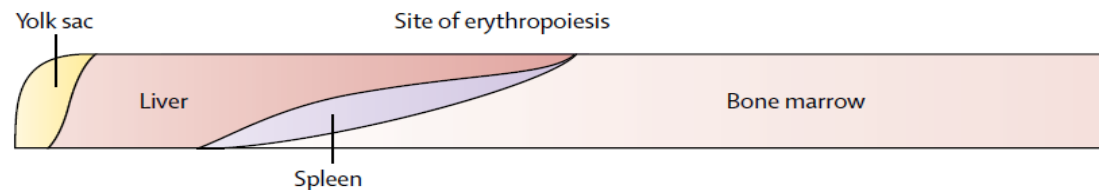
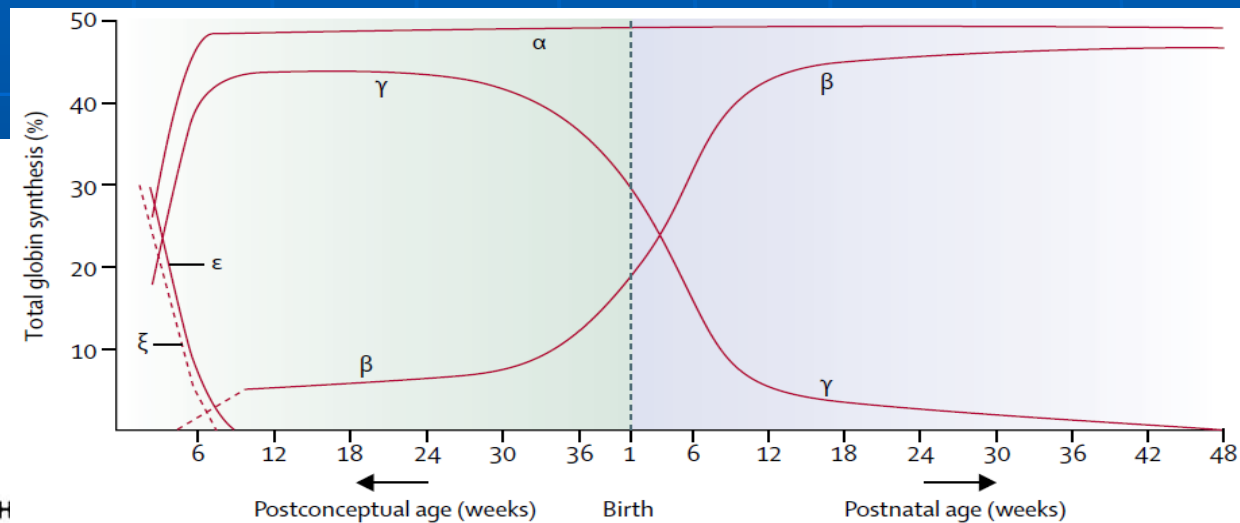
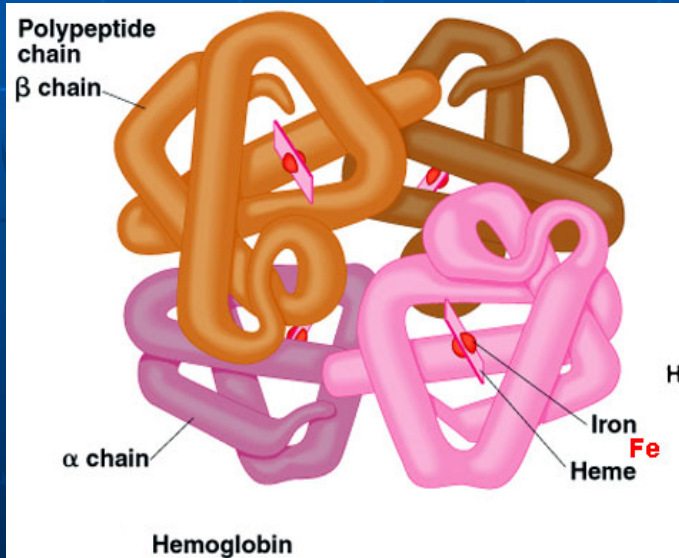


* 1932

Patogenes



- Hb A ($\alpha_2 \beta_2$) ca 98% av normal vuxen hemoglobin
- Hb A₂ ($\alpha_2 \delta_2$) ca 2% av normal vuxen hemoglobin
- Hb F ($\alpha_2 \gamma_2$) foster hemoglobin, ersätts av Hb A efter födseln



Alpha-Talassemi

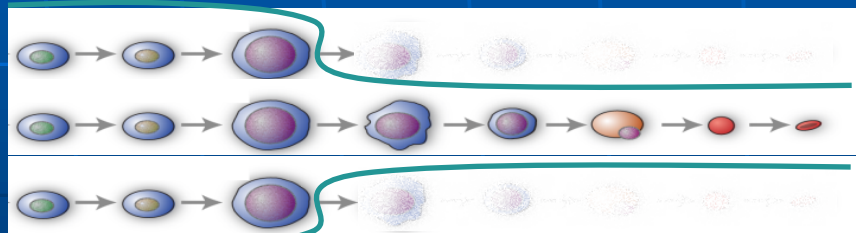
- Produktionen av α -globin kodas av 4 gener på kromosom 16
 - normal $\alpha\alpha/\alpha\alpha$
 - Bärare (tyst bärare) $-\alpha/\alpha\alpha$
 - Minor (alfa plus) $-\alpha/-\alpha$
 - Minor (alfa noll) $--/\alpha\alpha$
 - Intermedia HbH $--/-\alpha$
 - Constant Spring HbH $--/-\alpha$
(svårare anemi)
 - **Major (hydrops fetalis)** $--/--$

Beta-Talassemi

- Beta-globin genen finns på kromosom 11
 - Normal β/β
 - Minor β/β^0
 - Intermedia β/β^+
 - **Major** β^0/β^0

eller β^+/β^+ β^0/β^+
eller kombinerad heterozygoti HbE/β^0

Intramedullär hemolys+Ineffektiv erythropoies



BFU-E CFU-E Pro E Baso E Poly E Ortho E Retic RBC

Ökad proliferaion
EPO orskad

Minskad utmognad
GDF/aktivin orskad

Klinisk manifestation

- Talassemi minor: Hb 90-normal
- Talassemi intermedia (NTDT): Hb 70-90 g/L
- Talassemi major (TDT) Hb < 70 g/L



Handläggning av vuxna patienter med Talassemi

Talassemi minor (anlagsbärare)

Egenskap och inte sjukdom!

Information:

Lugnande besked

Ärftlig icke-symptomgivande tillstånd

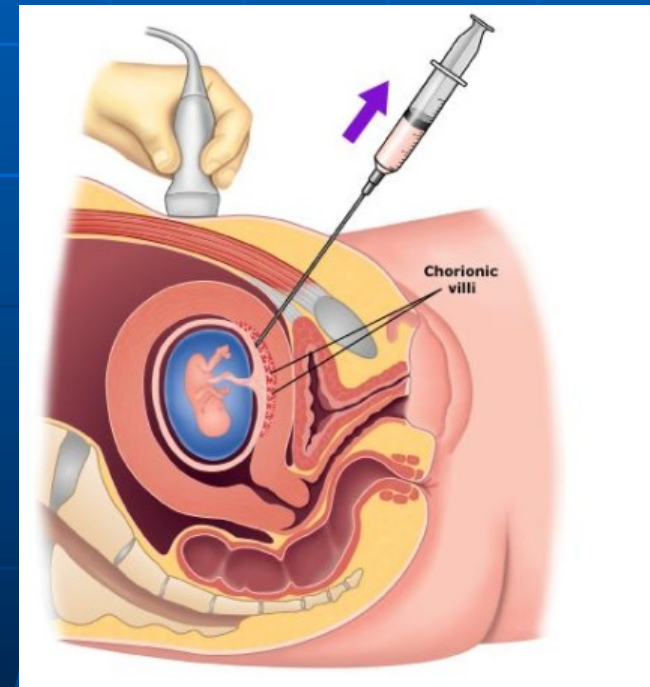
Är förenligt med full arbetsförmåga

Kan inte förklara andra symptom eller sjukdomstecken

Informationsbroschyr (sfh.se)

Talassemi minor

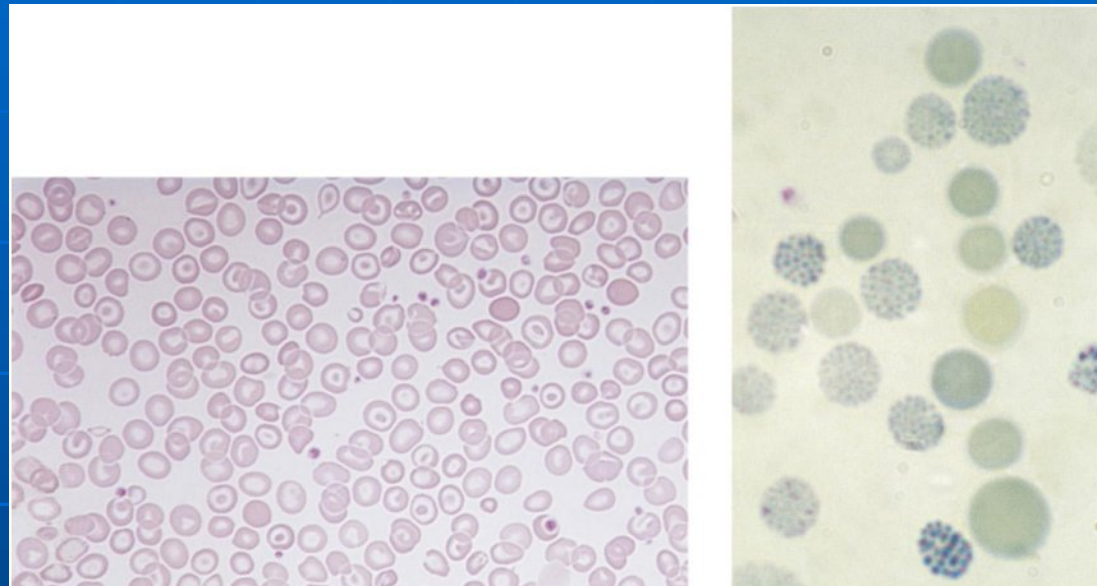
- **Rådgivning inför graviditetsönskan**
 - Partner: ursprung, blodstatus, järnstatus, Hb-elektrofores
 - Genetisk rådgivning
 - Foster diagnostik: från vecka 11
- **Hanläggning vid graviditet**
 - anemi försämring vid graviditeten:
 - Folsyra
 - Blodtransfusion vid Hb < 80 (70)



Talassemi major (TDT)

Klinisk manifestation

- Svår blodbrist
 - Ineffektiv erythropoes
 - Nedsatt erytrocyt-överlevnad
 - Hemolys
 - Splenomegali
- Lever-mjältförstoring



Klinisk manifestation

- Skelettförändringar
 - Benmärgshyperplasi
 - Osteoporos
- Tillväxthämning
- Sekundär hemokromatos (järnförgiftning)
 - Blodtransfusion
 - Ökad järnupptag via magtarmkanalen
- Obehandlat = mycket kort överlevnad



Behandlingens 4 hörnstenar

- **Anemi** behandling
- **Hemokromatos** behandling
- Livslång **uppföljning** med kontroller via hematologen
- Behandla dålig **följsamhet**

1- Anemi behandling

- Livslång behandling med **regelbundna transfusioner**
- Mål
 - Hb 110-120 g/L
 - bra livskvalitet och tillväxt
 - hämning av benmärgsexpansion
 - hämning av järnupptag från magtarmkanalen
- Kräver oftast 2-3 enheter erykonc med 2-3 veckors intervall

Sekundär Hemokromatos = Järnförgiftning

- Normal årlig järn upptag i kroppen är ca 300 mg
- Erytrocytkoncentrat: ca 200-250 mg per enhet
- Ökad järninlagring orsakar kroniska organskador
 - Levercirrhos, leversvikt, levercancer
 - Hjärtsvikt, hjärtrytm rubbningar
 - Diabetes
 - Hypotyroidism
 - Hypoparatyroidism
 - Hypogonadism
 - Infektioner pga järninlagringen och immunpåverkan: *Yersinia enterocolitica*, *Klebsiella species*, *Escherichia coli*, *Streptococcus pneumoniae*

2- Hemokromatos Val av järnkelerare

- **Enbart tre preparat finns**
 - Deferoxamine, Deferiprone, Deferasirox
- **Individuell bedömning**
 - ålder, arbete, komplians, önskemål, biverkningar, njure/lever funktion, ...mm
- **Hemokromatos sjukdomsläge**
 - organskador
 - svårighetsgrad

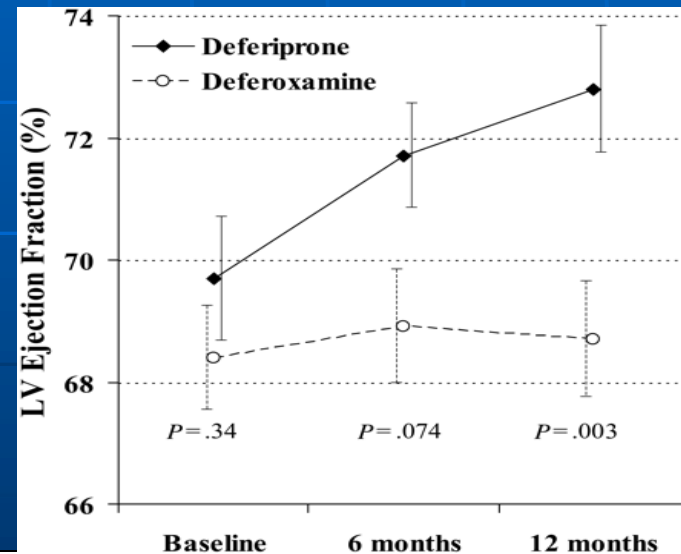
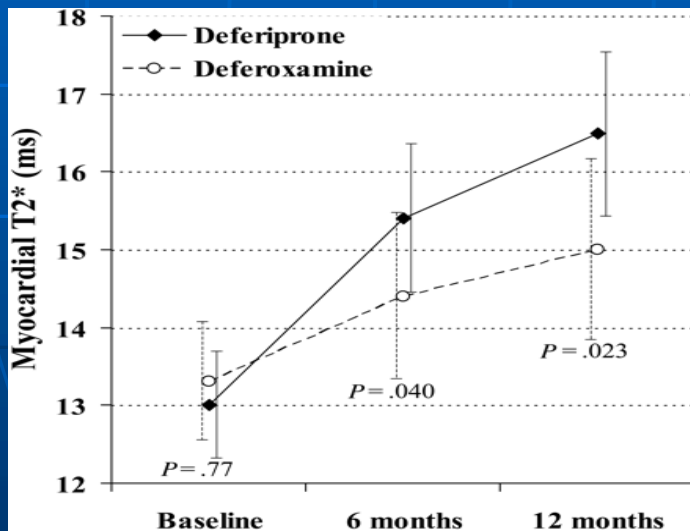
Deferoxamine (Desferal)

- Påbörjas tidigt i barndomen Efter 10-15 transfusioner
- är standard förstalinjes-behandling
 - ❖ Mycket effektiv
 - ❖ Ges som sc eller iv infusion oftast 5 dagar per vecka
 - Tid och resurskrävande
 - Risk för hörsel- och synskador
 - Infusionskomplikationer



Oral järnkelerare

- **Deferiprone (Ferriprox)**
 - Effektiv järnmobilisering från hjärtat
 - Tabletter: 3 ggr dagligen
 - Kombineras ofta med Desferal
 - Ont i magen, diarre och ledvärk
 - Liten risk för agranulocytos <1%

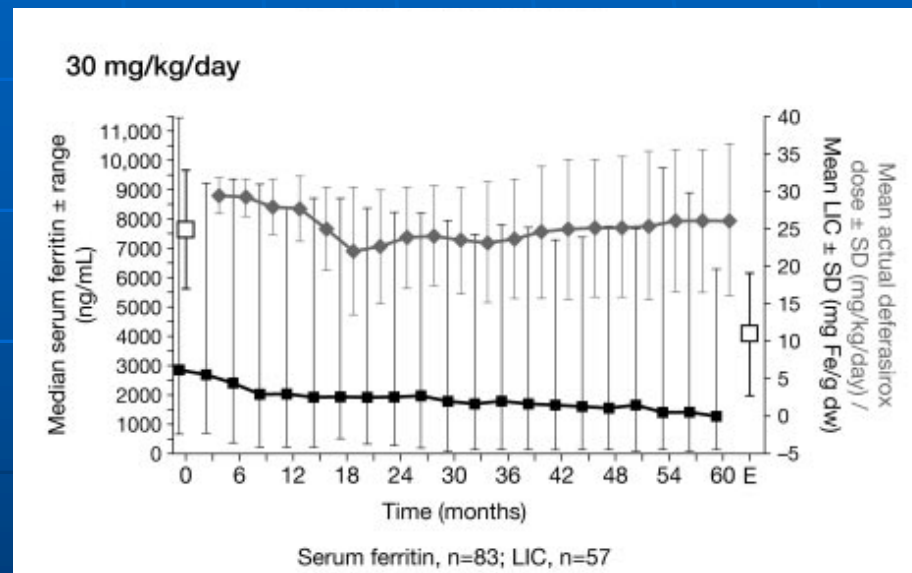


61patients DFO 43mg/kg/day for 5.7 days vrs DFP 92mg/kg/day
T2* and EF improved more in the DFP group

Oral järn kelerare

■ Deferasirox (Exjade)

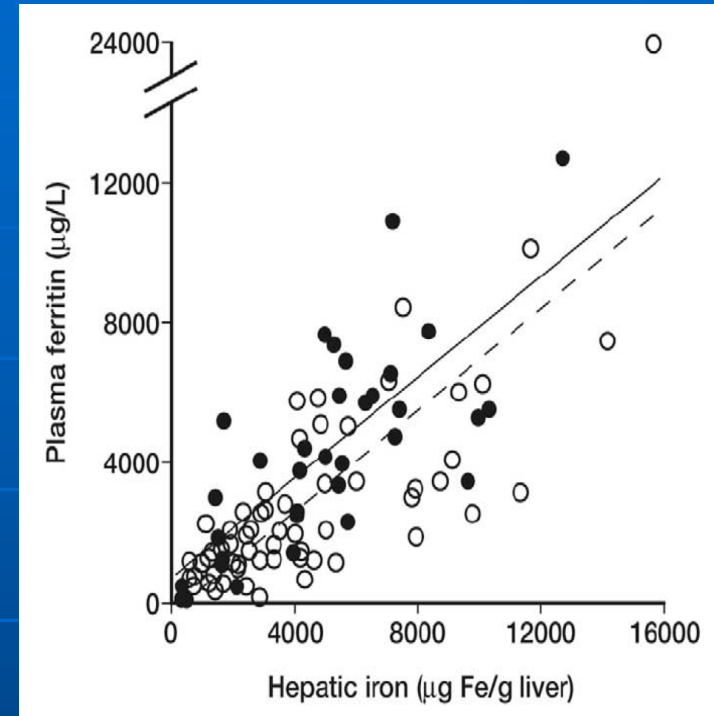
- Tas en gång dagligen
- Effektiv som underhållsbehandling
- Studier: Sänker S. Ferritin, lever/hjärta järninlagringar
- Gastrointestinala biverkningar
- Risk för S.Krea/leverenzym stegring
- Tolereras sämre hos äldre patienter



Monitorering av Hemokromatosbehandling

■ S. Ferritin

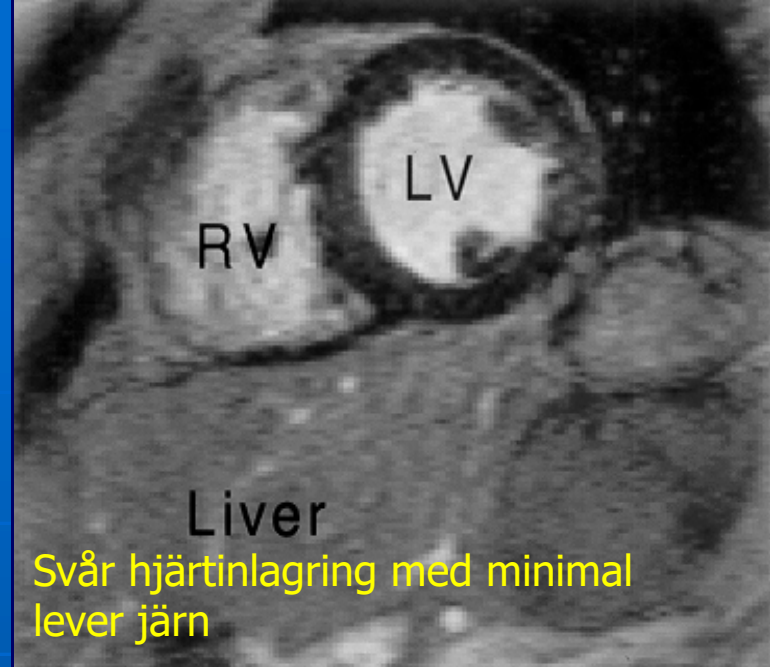
- enkelt prov
- tas regelbundet, **komplians kontroll**
- **mål 500-1500**



Magnetkamera MR-T2*

Kan kvantifiera
järninlagringen i levern,
och hjärtat

Har ersatt leverbiopsier



MR-FerriScan®

Innan behandling

- Hög sensitivitet och specificitet
- Standardiserad metod
- Används inte i Sverige (inget behov?)

En optimalt behandlad patient

- **Lever: viktigast**
 - LIC < 5 mg/g (MR)
 - Obs. vid LIC > 7 risk för endokrinpåverkan
 - Obs. vid LIC > 15 risk för hjärtpåverkan
- **Hjärta**
 - MR T2* > 20 ms (risk för svikt om < 10 ms)
 - Normal EF (ultraljud eller MR)
 - Normal EKG
- **Ferritin**
 - Individuella mål, relatera till MR värdet:
 - Ferritin mellan 500-1500 är oftast optimalt

3- Uppföljning = Monitorering av organskador och bristtillstånd

En välbehandlad patient:

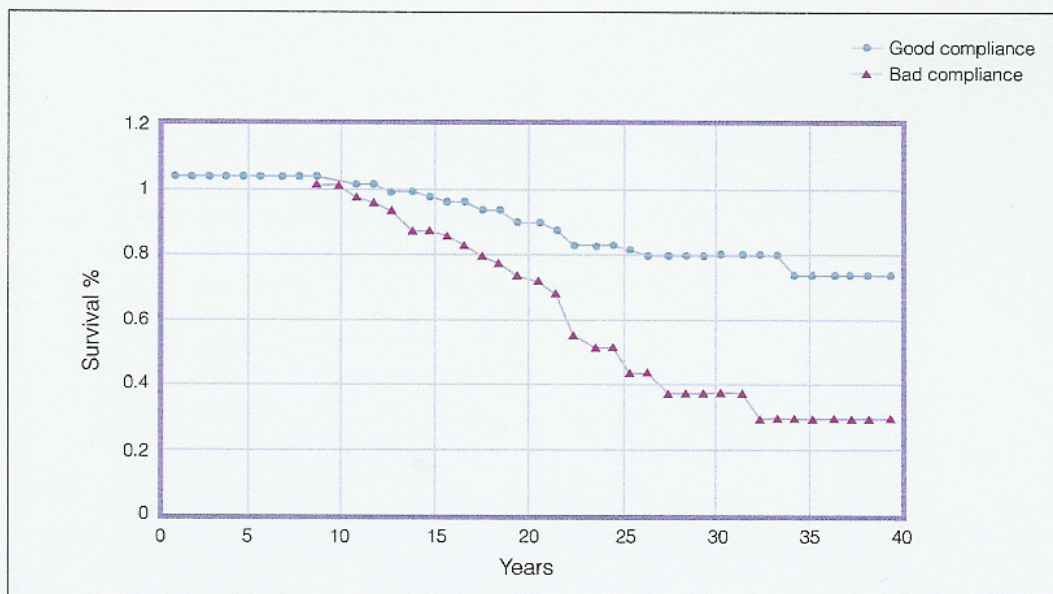
- Var tredje månad
 - S. Ferritin

- Årligen
 - Lever (enzymer)
 - Endokrin (glukos, tyroidea, paratyroidea, könshormon)
 - Vitamin D (Calcium o Vitamin konc.)
 - Port a Cath: löpande kontroller kliniskt
 - Splenomegali (symptomgivande?)
 - Läkemedelsbiverkningar: ögonskador, hörselskador
 - MR/Ferriscan: varje 1-2-3 år.
 - Ultraljud hjärta om ingen MR hjärta gjord

- Var 2-3 år
 - Skelett (DXA mätning)
- Extramedullär erythropoies (symptom, CT, tumörer?)

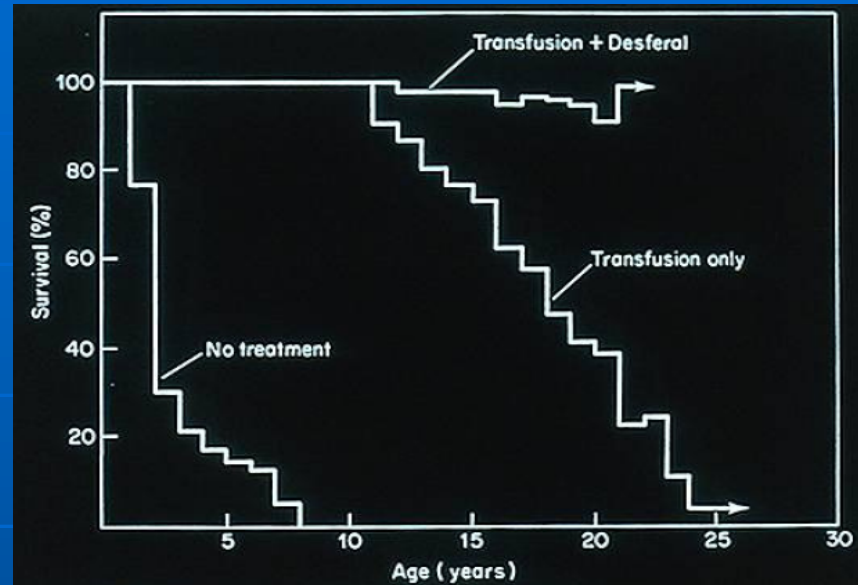
4- Compliance, Compliance and Compliance

- Upprepade samtal och patientutbildning
- Anpassa behandling
- Hanlägga biverkningar
- Täta kontroller
- Engagerad och kunnig personal



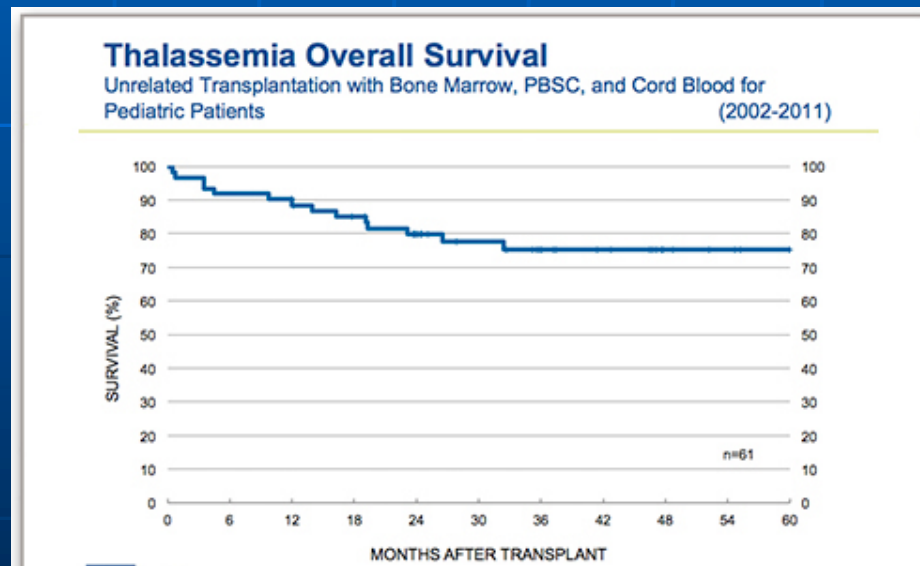
Prognos

- Ca 60 000 nyfödda barn per år har Talassemi major
- <25% har tillgång till adekvat behandling med transfusioner och järnkelat terapi
- Hög mortalitet och morbiditet



Benmärgstransplantation

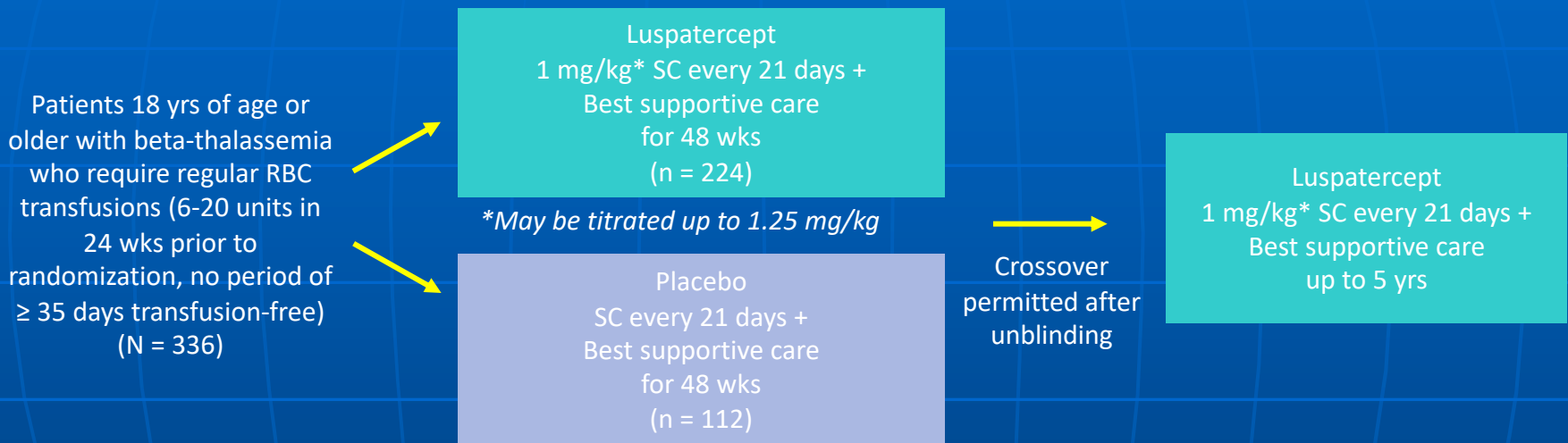
- Botar sjukdomen
- Risk för transplantations relaterad mortalitet: 10-20%
- Risk för kronisk handikappande GVHD: 2-8%
- Risk för rejektion av transplant: 5-10%
- Kräver:
 - Val av rätt patient
 - Val av rätt donator
 - Val av rätt cytostatika
 - Information till patient och anhöriga



- Stamcells skörd från patienten
 - Ex vivo transduktion av frisk gen med hjälp av virus: LentiGlobin vektor
 - Cytostatikabehandling av patienten
 - Stamcellsåtergivning
-
- 22 pat 12-35 år
 - 26 månaders uppföljning
 - HbE/ β^0 12/13 transfusionsoberoende
 - β^0/β^0 3/9 transfusionsoberoende
 - Tillgänglighet? Pris?

Luspatercept randomiserad studie

- Randomized, double-blind, placebo-controlled phase III clinical trial conducted at 65 sites in 15 countries



- Primary endpoint:** reduction in RBC transfusion burden from baseline of $\geq 33\%$ in Wks 13-24
- Secondary endpoint:** reduction in RBC transfusion burden from baseline of $\geq 33\%$ in Wks 37-48, $\geq 50\%$ reduction in wks 13-24, $\geq 50\%$ reduction in wks 37-48, mean change from baseline in Wks 13-24
- Additional endpoint:** $\geq 33\%$ or $\geq 50\%$ reduction during any 12-wk or 24-wk period while on study

How it all started: realizing morbidity is highly prevalent and different between NTD and TDT in our clinics

Complication (% of patients affected)	β -TI		β -TM	
	Lebanon (n = 37)	Italy (n = 63)	Lebanon (n = 40)	Italy (n = 60)
Splenectomy	90	67	95	83
Cholecystectomy	85	68	15	7
Gallstones	55	63	10	23
Extramedullary haemopoiesis	20	24	0	0
Leg ulcers	20	33	0	0
Thrombotic events	28	22	0	0
Cardiopathy ^a	3	5	10	25
PHT ^b	50	17	10	11
Abnormal liver enzymes	20	22	55	68
HCV infection	7	33	7	98
Hypogonadism	5	3	80	93
Diabetes mellitus	3	2	12.5	10
Hypothyroidism	3	2	15	11

^aFractional shortening < 35%.

^bDefined as pulmonary artery systolic pressure > 30 mmHg; a well-enveloped tricuspid regurgitant jet velocity could be detected in only 20 patients, so frequency was assessed in these patients only.

Talassemi intermedia (NTDT)

Kanske de sjukaste av Talassemi-patienterna

β TM
(regularly transfused, TDT)

NTDT

Hypothyroidism
Hypoparathyroidism

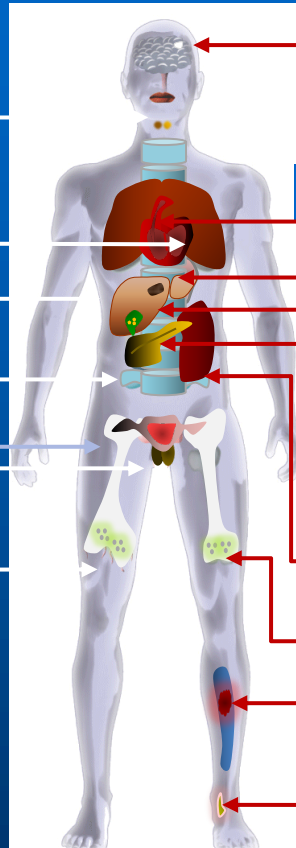
Cardiac siderosis
Left-sided heart failure

Hepatic failure
Viral hepatitis

Diabetes mellitus

Hypogonadism

Osteoporosis



Silent cerebral ischemia

PHT
Right-sided heart failure

Extramedullary
hematopoietic pseudotumors

Hepatic fibrosis,
cirrhosis, and cancer

Gallstones

Splenomegaly

Osteoporosis

Venous thrombosis

Leg ulcers

Graviditet och Talassemi

- Lämplighet för graviditet
 - Klinik
 - Organfunktion
- Planering för graviditet
 - Sätta ut per deferasirox och deferipron 2-3 månader innan eller vid upptäckt graviditet
 - Sätta ut bisfosfonater 6 månader innan
- Under graviditeten
 - Fortsatt regelbunden transfusion
 - Vitaminer: Folat och vid behov vitamin D
 - Uppföljning via specialistmödravården
 - Enbart deferoxamin, tredje trimestern vid behov
- Amning
 - Enbart deferoxamin tillåten
- Sedan monitorering och intensivare behandling tills hemokromatosen är åter under kontroll

Lyckade förebyggande strategier

Global prevention strategies¹



Greece

- Nationwide programme for carrier identification set up in the 1970's; knowledge spread through mass media, schools

Saudi Premarital Screening and Genetic Counselling Programme²

- Prevalence decreased from 32.9 to 9.0/1000

Cyprus and Sardinia: thalassemia awareness and control programmes³

- Sardinia: TM declined from 1/250 to 1/4000 births

India

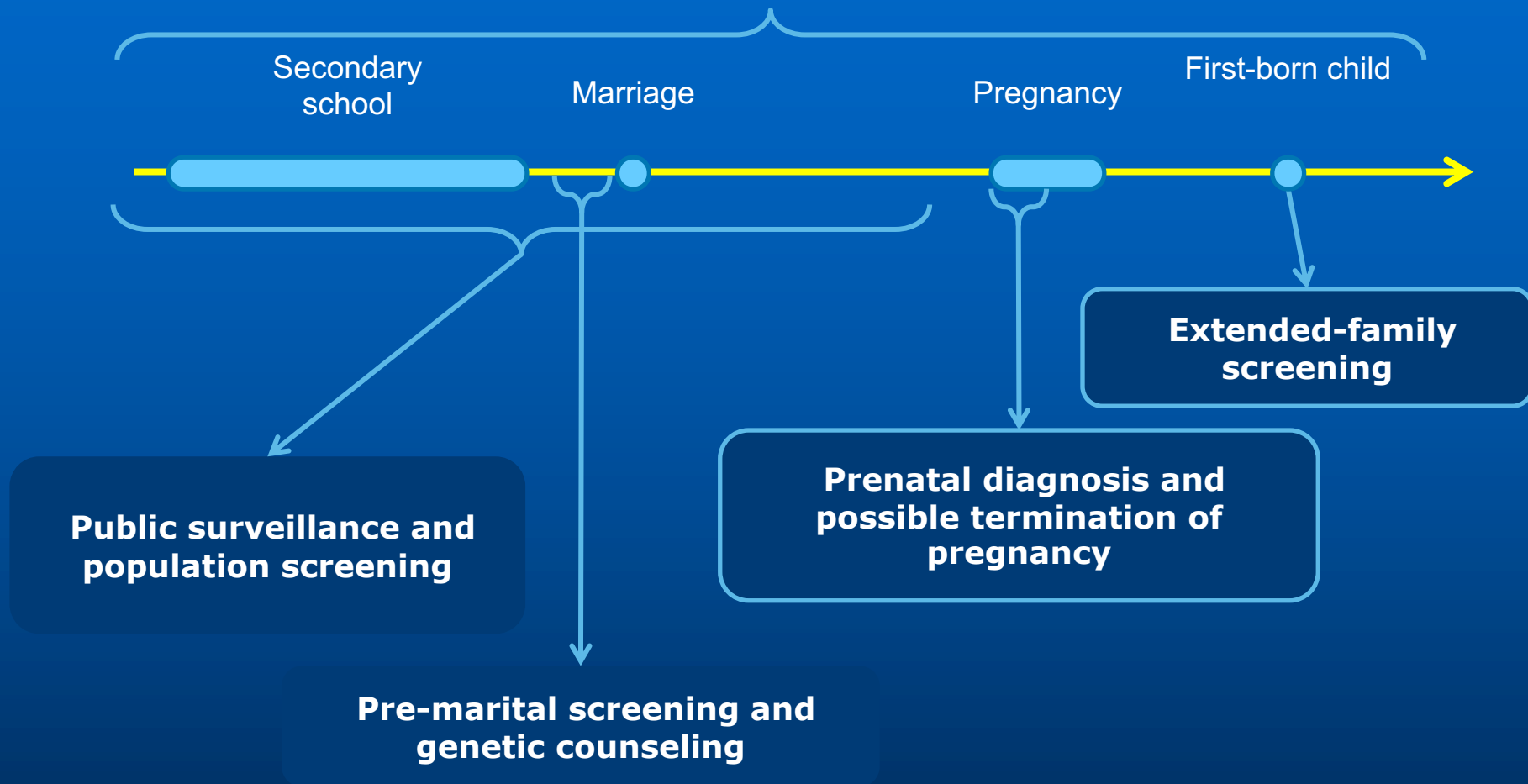
- Care included in 5-year Plan of the Government of India

Malaysia

- Prevention strategy implemented in Kuala Lumpur

Globala förebyggande strategier

Public awareness and education



Nyfödda med hemoglobinopati minskar med information/genetisk-rådgivning

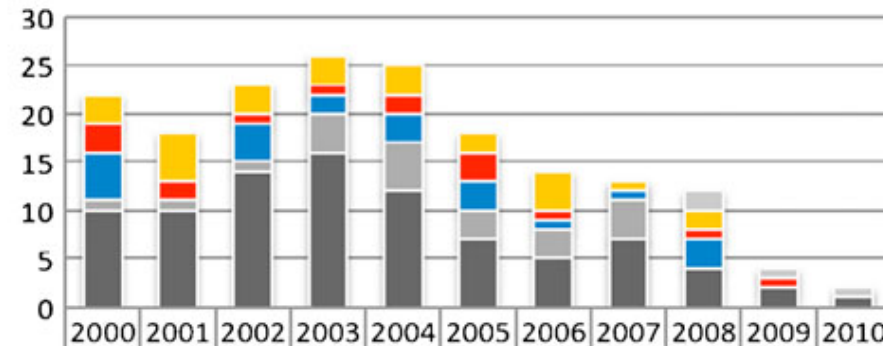
Nationellt screeningsprogram saknas

Lokala riktlinjer:

- Info till anlagsbärare
- Erbjud provtagning alla gravida från riskområden
- Vid Talassemi-misstanke: screening av partner och genetisk rådgivning snarast



Births of last decade per year/disease



Sammanfattning

- Handläggning av pat med hemoglobinopati är inte mer komplicerad eller dyrare än många andra hematologiska tillstånd
- Enkla insatser förebygger allvarlig morbiditet och förlänger överlevnaden
- Framgång:
 - Individuellt anpassad handläggning
 - Patient engagemang
 - Utbildning, erfarenhet, standardisering och riktlinjer