

1. Endringer siden forrige versjon

Dette er første utgave i eHåndboka om sykdommen thalassemi.

2. Hensikt og omfang

Dette dokumentet er ment som hjelp til diagnostisering, behandling og oppfølging av voksne pasienter med thalassemi.

3. Ansvar

Personell som omfattes av prosedyren er ansvarlige for å sette seg inn i og følge den.

4. Fremgangsmåte

Generelt

Utredning/diagnostikk

Sykdomsinndeling

Sykdomsmanifestasjoner

Behandling

Jernkatering

Oppfølging

Generelt

Thalassemi har følgende ICD-10 koder:

D56.0 - alfa-thalassemi

D56.1 – beta-thalassemi

D56.8 – andre uspesifiserte thalassemier

Det normale hemoglobin (Hb) -molekylet hos voksne består av to α -kjeder og to β -kjeder og deres syntese styres av gener på henholdsvis kromosom 16 og 11. Thalassemi skyldes nedsatt eller utslukket produksjon av en eller flere av α - eller β -kjedene og er forårsaket av en nedarvet feil i de 4 genene på kromosom 16 som regulerer syntesen av α -kjedene eller de to genene på kromosom 11 som styrer produksjonen av β -kjedene. Ved thalassemi spiller ubalansen mellom α - og β -kjedene en sentral rolle i patogenesen.

I Norge forekommer sykdommen hyppigst blant mennesker som stammer fra enkelte geografiske områder i verden (se under). En del av pasientene har i tillegg andre former for nedarvete Hb-varianter, f.eks. sigdcellesykdom og HbC, ofte omtalt som "compound heterozygote". Forekomsten i Norge er ukjent, men trolig veldig lav.

Utredning/diagnostikk

Man bør mistenke thalassemi ved positiv familianamnese, kronisk anemi fra barneår, dårlig vekst i barnealder samt at pasienten stammer fra land der thalassemi er hyppig forekommende. Endelig diagnose fastsettes på bakgrunn av Hb-typing (i DIPS bestilles dette under «Hemoglobinopati-utredning»). I tillegg tas blodprøver som angitt under «Oppfølging» - tidsintervall 3-6 mnd.

Sykdomsinndeling

Følgende inndeling av thalassemi-sykdommen er vanlig:

Alfa-thalassemier:

Vær oppmerksom på at dokumentet kan være endret etter utskrift.

Disse er hyppigst forekommende i Asia og Afrika og regnes som den vanligste genfeil på verdensbasis (5% har en variant av alfa-thalassemi; prevalensen anslås til 1/10 000 i prevalente områder; 1/1000 000 i Europa).

- 3 av 4 gener intakt: Bærer
- 2 av 4 gener intakt: Thalassemia minor
- 1 av 4 gener intakt: HbH sykdom
- Ingen intakte gener: Barts sykdom
- Hb Constant Spring-mutert α -gen, kan gi alvorlig fenotype

Det finnes en rekke andre sjeldne genvarianter som ikke omtales nærmere her.

Beta-thalassemier:

Disse er hyppigst forekommende i land rundt Middelhavet. Prevalensen anslås til ca 1-9/1000 000.

- 1 av 2 gener intakt: Thalassemia minor
- Thalassemia intermedia (klinisk diagnose, ulike genotyper)
- Ingen gener intakt: Thalassemia major (tidligere kalt Cooley's/Mediterranean anemia)
- HbE-hetero-/homozygot er mild, mer alvorlig sammen med andre hemoglobinopatier (hyppigst i Asia)
- HbC-heterozygot er mild, mer alvorlig som homozygot og sammen med andre hemoglobinopatier (hyppigst i Afrika og Asia)
- HbD-hetero-/homozygot er mild, mer alvorlig sammen med andre hemoglobinopatier (hyppigst i Asia)

Det er økende bruk av en annen inndeling, nemlig om sykdommens alvorlighetsgrad fordrer jevnlig blodtransfusjon. Da skiller man ikke på alfa- og beta-thalassemi, men bruker inndelingen: Transfusjonsavhengig thalassemi eller ikke-transfusjonsavhengig thalassemi.

Sykdomsmanifestasjoner

Vanlige symptomer og tegn på thalassemi er: Anemi, dårlig vekst (inkl. beindeforviteter), og nedsatt livskvalitet. I tillegg kommer (i varierende grad og ofte som følge av jernavleiring pga. hyppig blodtransfusjoner): Organsvikt (hjerte, lever, pankreas, thyroidea), infeksjonstendens, tromboembolisme, osteoporose og nedsatt tannhelse. Pasientene (særlig de som trenger behandling) har forkortet levetid sammenliknet med den generelle befolkningen, i de fleste land.

Behandling

Gjennomgående er det svak/ingen dokumentasjon på de ulike behandlingsalternativene.

Alfa-thalassemier:

Pasienter med HbH sykdom eller Barts sykdom er oftest barn og behandling av disse tilstandene omtales ikke her. Personer som er bærer for alfa-thalassemi og de som har thalassemia minor trenger vanligvis ikke behandling.

Beta-thalassemier:

I praksis vil det hovedsaklig være pasienter med thalassemia-major som vil trenge behandling. Noen pasienter med thalassemia intermedia vil også være kandidater for behandling.

- Kurasjon kan oppnås ved hematopoietisk stamcelletransplantasjon (tilbys p.t. ikke til voksne pasienter i Norge). Det er også lovende resultater ved genterapi (eksperimentell behandling som p.t. ikke tilbys i Norge)
- De fleste bør bruke folsyre (1 mg/dag)
- Hydroksyurea (gir mer HbF), startdose kan være 5-10 mg/kg per dag, øke til max 20 mg/kg per dag dersom pasienten tåler det (NB! beinmargsdepresjon). Følgende pasienter bør vanligvis ikke bruke hydroksyurea:
 - gravide

Vær oppmerksom på at dokumentet kan være endret etter utskrift.

Prosedyre Thalassemi - diagnostisering, behandling og oppfølging	Utskriftsdato: 11.10.2021
Dokumentansvarlig: Mona Engum Grue	Godkjent av: Geir Erland Tjønnfjord
Dokument-Id: 142842 - Versjon: 0	Side 2 av 5

- pasienter med moderat til alvorlig leversykdom, f. eks. med ALAT-verdier minimum 2 ganger høyere enn øvre referanseverdi
- pasienter som får regelmessig blodtransfusjon, dette må diskuteres med hematolog
- pasienter med alvorlige leggsår bør midlertidig seponere hydroksyurea, men må utredes da leggsår kan være tidlig symptom på generell karsykdom og bedret sykdomskontroll er viktig
- pasienter som forsøker å få barn (både kvinner og menn)
- Transfusjon (hold Hb > 8-9 g/dl, husk jernkelering)
- Splenektomi gjøres kun på særskilt indikasjon (f. eks. hos pasienter med hyppig transfusjonsbehov)
- Eksperimentelle medisiner (f. eks. lusapatercept). Lusapatercept (Reblozyl®) må søkes fagdirektør for hver enkelt pasient. Medikamentet er registrert med transfusjonstrengende beta-thalassemi som indikasjon. Medikamentet er til behandling i Beslutningsforum. Lusapatercept hemmer Smad 2/3 som signaliserer og resulterer i erytroid modning gjennom differensiering av sen-stadium erytroidforløpere i beinmargen. Smad 2/3-signalering er unormalt høy i sykdomsmodeller karakterisert ved ineffektiv erythropoiese, som myelodysplastisk syndrom og beta-thalassemi. Medikamentet gis s.c. hver 3 uke. Startdose 1 mg/kg, dersom manglende respons etter 6 uker, skal dosen økes til 1,25 mg/kg hver 3 uke. Respons er definert som reduksjon i transfusjonsbyrde med 1/3 av normalt behov, dog med minst 2 enheter. Minst 9 behandlinger gis før evaluering av effekt.

Oppfølging og behandling av pasienter med thalassemi, og særlig de med komplikasjoner, fordrer ofte en tverrfaglig tilnærming, f. eks. samarbeid mellom hematolog og pediatere, kirurger, hjerte- og lungemedisinere, nefrologer, oftalmologer, gynekologer/obstetrikere, genetikere og fastlegene.

Jernkelering

Det er korrelasjon mellom p-ferritin og prognose. Jernoverskudd må fjernes med jernkelerende behandling. Når pasienten først har opparbeidet et betydelig jernoverskudd er det tidkrevende (mnd/år) å bringe dette ned til akseptable nivåer, da kun en liten andel lagret jern til enhver tid er tilgjengelig for jernkelerende behandling. Målet er å redusere den toksiske effekten av jern på organene, typisk bør S-ferritin < 1000 for å oppnå dette. Komplikasjoner til jernoverskudd sees særlig i hjertet (arytmier, hjertesvikt), lever (fibrose/chirrose), og endokrine organer (hypogonadisme, hypothyreose, diabetes).

I Norge er det tre godkjente medikamenter til behandling; deferoksamin (Desferal®), deferasirox (Exjade®), og deferipron (Ferriprox®). Kombinasjon av medikamenter kan være nødvendig. Kombinasjon deferoksamin/deferipron er best undersøkt og ser ut til å være mest effektivt.

- Deferoksamin gis som s.c. injeksjon via infusor over 12 timer, typisk om natten. Studier har vist at medikamentet bør gis 250 døgnet/år for best effekt, Dvs. 5/7 dager pr uke. Doseres individuelt. Vanlig initialdose er 500 mg/dag, med økende doser inntil ønsket effekt. Pasienter med p-ferritin 2-3000 behøver 35 mg/kg/dag. Doser opptil 50-60 mg/kg kan gis ved 24 t. administrasjon. Lokal irritasjon kan forekomme. Samtidig administrasjon av C-vitamin vurderes. Kan kombineres med både deferasirox og deferipron.
- Deferasirox p.o. gis 1 gang daglig. Anbefalt startdose fra 14-21 mg/kg. Maks dose 28 mg/kg. Vanlig bivirkning er økt kreatinin og økte transaminaser. Transaminaser og kreatinin måles før oppstart og under behandling. Dosereduksjoner som følge av økte verdier er ikke uvanlig.
- Deferipron p.o. doseres 3 ganger daglig. Vanlig dose er 25 mg/kg 3 ganger daglig. Se Felleskatalogen. Kan kombineres med deferoksamin.

I spesielle tilfeller kan deferoksamin gis i.v. Dette er særlig aktuelt ved tegn på alvorlig hjertesykdom med arytmier, tegn til økende hjertesvikt eller T2 vektet MR som viser alvorlig jernavleiring i myokard. Det kan også være aktuelt før eventuell benmargstransplantasjon, eller før et planlagt svangerskap hvor pasienten vil være uten jernkelator under graviditet og amming. Desferoksamin gis da som kontinuerlig infusjon i.v. over 24 t.. Doseres med 50-60 mg/kg over 24 t.. Høyere doser er beskrevet gitt, men risiko for f.eks. retinopati øker betydelig. Desferoksamin kan gjerne kombineres med andre kelatorer.

Oppfølging

Pasientene følges ved Avdeling for blodsykdommers poliklinikk, hovedsakelig av lege og eventuelt sykepleier.

- Pasienter som behandles med hydroksyurea eller får jevnlig blodtransfusjoner, følges hver 3.-6. måned.
- Alle thalassemi-pasienter skal i tillegg vurderes én gang årlig med en systematisk gjennomgang av bl.a. kliniske symptomer, organkomplikasjoner og medisiner.
- Kontroller etter utskrivelse fra sykehus, transfusjoner og blodprøver før utskiftningstransfusjon utføres av hematolog ved Avdeling for blodsykdommers poliklinikk.
- Når en pasient begynner med rutinekontroller ved Avdeling for blodsykdommers poliklinikk eller overføres fra

Vær oppmerksom på at dokumentet kan være endret etter utskrift.

Prosedyre Thalassemi - diagnostisering, behandling og oppfølging	Godkjent av: Geir Erland Tjønnfjord	Dokument-Id: 142842 - Versjon: 0	Utskriftsdato: 11.10.2021
Dokumentansvarlig: Mona Engum Grue			Side 3 av 5

barneavdelingen, bør det gjennomføres en årskontroll ved første polikliniske møte.

Tidsintervall	Blodprøver	Diverse undersøkelser
Hver 3.-6. måned	Hb (trombocytter, leukocytter m/diff, MCV v/hydroxyureabehandling), kreatinin, bilirubin, ALAT, ASAT, LD, ferritin (spesielt viktig hos pasienter som transfunderes). Hvis nyresvikt eGFR <45-60: venøs syre-base, Na, K, kalsium, fosfat, 25-(OH) vitamin D3 og PTH	Blodtrykk
Årskontroll	Hb (trombocytter, leukocytter, MCV v/hydroxyureabehandling), kreatinin, bilirubin, ALAT, ASAT, LD, ferritin, vitamin D3, kalsium, Hb- elektroforese). Hvis nyresvikt eGFR <45-60: venøs syre-base, Na, K, kalsium, fosfat og PTH. Hvis regelmessige transfusjoner: TSH, fritt T4, Glukose, FSH, LH + testosteron og SHBG hos menn, østradiol hos kvinner Prevalensen av diabetes er høy (ca 70% hos voksne > 40år med transfusjonskrevende thalassemi). Fastende blodsukker kontrolleres minst årlig. Husk at HbA1c ikke kan benyttes grunnet «unormalt» hemoglobinmolekyl, og at ved mistanke om diabetes er C-peptid og glukosebelastning anbefalt.	Urinprøve/urinstix (Albumin/kreatinin ratio, protein/kreatinin ratio) Blodtrykk, puls og SpO ₂

Øyelege:

- Avdeling for blodsykdommers poliklinikk samarbeider med øyepoliklinikken ved OUS-Ullevål. Ved 1. gangs henvisning ønskes informasjon om pasienten er homozygot for HbS eller om vedkommende har en kombinasjon av heterozygot HbS og HbC eller beta-thalassemi, da de sistnevntes kombinasjons-genfeil kan gi mer uttalte øyeplager. Øyelegene ved OUS-Ullevål vil eventuelt senere overføre pasientene til privatiserende øyeleger.

MR:

- T2 vektet MR av lever/milt/pankreas anbefales årlig for pasienter som får regelmessige transfusjoner. Dette er et mer spesifikt mål for jernavleiring fremfor ferritin-verdier alene.
- T2 vektet MR cor minst hvert annet år; ellers T2 vektet MR cor foreslås hvis påvist jernavleiring i lever, eller ved symptomer på avleiring i hjertet.

Nefrologi:

- Urinprøve til stix, albumin/kreatinin ratio og protein/kreatinin ratio (u-PKR) anbefales tatt minst årlig og skal alltid inngå i årskontroll.
 - Ved begynnende proteinuri (u-PKR > 30 mg/mmol) bør det vurderes behandling med ACE-hemmer (ACE-I) eller angiotensin-2 reseptor blokker (ARB).
 - Ved hematuri bør pasienten utredes videre med CT/UL, urin-mikroskopi og cytologi og ev. cystoskopi.
 - Ved u-PKR > 100 mg/mmol bør pasienten behandles med ACE-I/ARB med mindre det er åpenbare kontraindikasjoner.
- Mål for blodtrykk bør være < 130/80 mm Hg. Forutsatt at pasienten tolererer det bør ACE-I eller ARB være førstevalg i blodtrykksbehandling, spesielt hvis pasienten har albuminuri. Neste behandlingslinje bør inkludere et diuretikum, gjerne kombinasjonspreparat med ACE-I eller ARB.

Hjerte/lunge:

- Lungefunksjonsundersøkelse, ekko cor og undersøkelse med tanke på søvnapnesyndrom behøver ikke gjøres rutinemessig, men man skal årlig vurdere pasientene og ved relevante symptomer skal de henvises til videre utredning.

Vær oppmerksom på at dokumentet kan være endret etter utskrift.

Prosedyre Thalassemi - diagnostisering, behandling og oppfølging	Utskriftsdato: 11.10.2021		
Dokumentansvarlig: Mona Engum Grue	Godkjent av: Geir Erland Tjønnfjord	Dokument-Id: 142842 - Versjon: 0	Side 4 av 5

- Ved indikasjon for poliklinisk utredning hos kardiolog skal pasienten henvises til avtalespesialist Aakhus på Colosseumklinikken.
- Årlig EKG. 24 t. (Holter-EKG) hos alle med anamnese på hjertebank/arytmi.

Årlig EKKO cor hos alle pasienter som ikke har tilfredsstillende kontroll på jernavleiringen eller ved klinisk indikasjon så som symptomer eller tegn på hjertesvikt.

Nevrologi:

- MR caput inkl. angiografi bør gjøres én gang etter fylte 18 år for å avdekke ev. stumme infarkter. Hvis stumme infarkter påvises skal antitrombotisk profylakse vurderes og kontroll av MR bør gjøres etter 12 – 24 måneder for å utelukke progresjon. Transkraniell doppler benyttes ikke da det ikke finnes grenseverdier for blodstrøms hastighet som utløser tiltak.
- Vurdere om pasienten kan ha kognitiv dysfunksjon (konsentrasjon, hukommelse, adferd). Hvis bekreftet mistanke bør det henvises til nevropsykiatrisk vurdering da pasientene kan ha avvikende kognitiv funksjon på bakgrunn av mangeårig kronisk sirkulasjonsforstyrrelse.

Endokrinologi:

- Følge opp endokrine forstyrrelser.
- Beintetthetsmåling hvis hypogonadisme eller ved klinisk mistanke om osteoporose/osteopeni.

Fertilitet:

Det er antatt at pasienter (begge kjønn) med transfusjonsavhengig thalassemi har nedsatt fertilitet. Det er ingen særforhold vedrørende bruk av prevensjon. Alle voksne thalassempasienter og bærere bør tilbys prekonsepsjonell genetisk veiledning.

Både kvinnelige og mannlige pasienter bør avstå fra bruk av hydroksyurea minimum 3-4 måneder før planlagt konsepsjon. Det er ukjent om langvarig bruk av hydroksyurea vil hemme forplantningsevnen. Det er derfor rimelig å tilby unge mannlige pasienter (som bruker hydroksyurea) nedfrysning av sæd.

5. Definisjoner

- **Thalassemi:** skyldes en medfødt feil i hemoglobinmolekylet som forårsaker forkortet livslengde til erytrocyttene på grunn av hemolyse. Dette kan gi seg utslag i anemi og ulike organmanifestasjoner.

6. Avvik eller dissens

Avvik fra prosedyren som medfører eller kunne ha medført skade på pasient, meldes via sykehusets avvikssystem. Medisinsk begrunnede endringer er ikke nødvendigvis avvik, men skal begrunnes i journalnotat av lege.