

Talassemi i Sverige

Behandlingsmål och uppföljning varierar kraftigt



MARIE OEHMICHEN, AT-läkare, Lund, vid tiden för studien med kand, barn- och ungdomscentrum
marie_oehmichen@yahoo.se

ROLF LJUNG, professor, överläkare, barn- och ungdomscentrum; båda vid Universitetssjukhuset MAS, Malmö

Sjukdomspanoramat i den svenska befolkningen förändras genom invandringen. Ett exempel är talassemisjukdomen. Det finns ca 260 miljoner bärare av α -talassemi i världen, och motsvarande siffra är 80–90 miljoner för β -talassemi, dvs 1,5 procent av jordens befolkning [1]. I många av de områden som våra invandrare kommer ifrån ligger bärarfrekvensen på 5–10 procent, detta innebär att antalet heterozygoter i Sverige är förhållandevis stort. Det är främst i samband med anemiutredning hos barn och gravida som dessa heterozygota anlagsbärare upptäcks. Mutationer i globingenerna nedärvs enligt autosomalt recessivt mönster. Panoramat varierar från heterozygot, asymtomatisk bärare till homozygot patient som är transfusionskrävande från tidig ålder.

Talassemi tillhör gruppen hemoglobinopatier. Vid β -talassemi är β -kedjorna i globinmolekylen defekta eller saknas, vilket skadar erytrocyterna och försvarar syretransporten. Detta ger grav anemi, som kroppen försöker kompensera via utökad erythropoes [2]. Hypervolemi och hypoxemi leder successivt till hjärtinsufficiens. Skelettdeformiteter, hepatosplenomegali och sekundär funktionell hyposplenism hör också till bilden av den icke transfunderade patienten. Patienter med svår talassemi kräver kronisk blodtransfusion som leder till järninlagring, då drabbas hjärta, lever och endokrina organ särskilt [3].

Kelering minskar järninlagringen vid transfusion

Patienter som får blodtransfusion får järnbindande behandling (kelering) med deferoxamin (Desferal) och/eller deferipron (Ferriprox) [1] för att minska järnupplagringen. Deferoxamin ges via subkutan eller intravenös infusion, oftast under 10–12 timmar vid upprepade tillfällen varje vecka. Detta bidrar till varierande ordinationsföljksamhet. Deferipron ges i tablettform. Preparaten har olika verkningsmekanism och tycks uppnå synergistisk effekt vid kombination. Järnutsöndringen i urinen ökar vid kombinationsterapi [4]. Deferipron är troligen en effektiv kelare för järn i myokardiet, medan deferoxamin har bättre effekt på leverns järndepåer. Stora variationer finns dock, som ännu inte kunnat förklaras [5]. Patienter kan botas från talassemisjukdom genom benmärgstransplantation, i gynnsamma fall lyckas ca 90 procent men kräver då ett HLA(humant leukocytantigen grupp A)-kompatibelt syskon.

Inventering av transfusionskrävande talassemi

En grupp barn- och vuxenhematologer beslutade att en inven-

tering av transfusionskrävande talassemi var angelägen för att skapa underlag för en diskussion kring optimal och likartad vårdkvalitet. Vi redovisar här översiktligt en del resultat från inventeringen (2005) och föreslår fortsatt diskussion kring genetisk rådgivning och förändringar för att kunna uppnå en jämnare kvalitet i vården. I den aktuella inventeringen skickades enkäter ut till 97 barn- och ungdomsmedicinska eller vuxenhematologiska/medicinska kliniker i Sverige. 21 kliniker rapporterade totalt 32 patienter varav 18 barn (<18 år) och 14 vuxna. 65 kliniker svarade att de inte hade några patienter, och 11 småkliniker svarade inte alls. Vi bedömer att vi inte bör ha missat någon patient i landet. Fyra asylsökande rapporterades men inkluderades inte i undersökningsmaterialet.

Behandling

Avpatienterna var 31 procent (10/32) födda i Sverige. Patienterna fick erytrocyttransfusion i genomsnitt var tredje vecka. Barn fick tätare transfusioner än vuxna, i regel varannan eller var tredje vecka. Man eftersträvade i regel också ett högre genomsnittligt Hb för barn. Ju högre Hb-värde före transfusion, desto högre ferritinvärden uppmättes. 84 procent (27/32) fick kelatbehandling med deferoxamin. 38 procent (12/32) fick deferoxamin i kombination med deferipron. 6 procent (2/32) fick enbart deferipron, medan 12,5 procent (4/32) inte kelatbehandlades alls på grund av låg ålder, biverkningar eller sociala faktorer. Många av patienterna var väl inställda och hade ett ferritinvärde under eller omkring riktvärdet 1 000 $\mu\text{g/l}$. Medelvärdet för ferritin hos dem med kombinationsbehandling var 1 644 $\mu\text{g/l}$ (571–2 772) och för dem med endast deferoxamin 1 697 $\mu\text{g/l}$ (700–2 993) dvs ingen skillnad. Detta ska sannolikt tolkas så att patienter med kombinationsbehandling är de som tidigare haft oacceptabla ferritinvärden. 34 procent (11/32) har ferritinvärden >2 000 $\mu\text{g/l}$, en nivå där risken för skador på grund av järninlagringen ökar markant.

Rutiner för uppföljning

För två av patienterna saknades uppgifter för de följande undersökningarna.

Undersökningen som utfördes i störst omfattning var ultraljudsundersökning av hjärtat, hälften av patienterna undersöktes årligen. Den nya magnetresonans(MR)metoden med T2*-teknik för undersökning av järninlagring i hjärtat finns att tillgå på några större sjukhus. 30 procent (9/30) undersöktes regelbundet. Endast 13 procent (4/30) genomgick MR-undersökning av lever. Leverbiopsi med kvantifiering av järn förekom endast vid enstaka tillfällen för ett fåtal patienter. Järnutsöndring i urin undersöktes inte någonstans. Bentätetsmätning eller annan skelettundersökning utfördes på 10 procent (3/30) av patienterna. Endokrina organ följdes regelbundet upp i 53 procent (16/30) av fallen. För 23 procent (7/30) av

SAMMANFATTAT

Vid en inventering 2005 fanns 32 patienter med transfusionskrävande talassemi i Sverige, varav tio var födda i landet. I länder där genetisk rådgivning och screening praktiseras föds få barn med denna svåra sjukdom trots att antalet bärare ofta är stort. **Regelbundna kontroller** av järninlagringen är viktigt för att förhindra organskador. Un-

dersökningen visade att behandlingsmålen och uppföljningsrutinerna varierade mycket mellan olika sjukhus. Var tredje patient visade tecken på allvarlig järninlagring. **Vi hoppas att** artikeln kommer att stimulera till diskussion kring screening, genetisk rådgivning och vårdens organisation.

TABELL I. Undersökningar som gjordes för att bedöma järninlagring. Svaren avser antal patienter.

Undersökning	Ja, regelbundet	Nej	Vid ett/enstaka tillfällen	Uppgift saknas
Ultraljud, hjärta	17	11	2	2
Uppföljning av endokrina organ	16	13	1	2
MR-T2*, hjärta	9	17	4	2
MR, lever	4	21	5	2
Leverbiopsi med kvantifiering av järn	0	27	3	2
Järnutsöndring i urin	0	30	0	2
Ferritin	31	0	1	0

patienterna gjordes inga regelbundna undersökningar av järninlagringen utöver ferritin. Deferoxaminbehandling innebär risk för ögon- och hörselbiverkningar [2, 6], men endast 67 procent (18/27) följdes upp av ögon- och öron-, näs- och halsläkare avseende biverkningsrisken.

Diskussion

Vi vill lyfta fram två viktiga frågor som denna inventering aktualiserat:

Hur uppnå bättre och jämnare vårdkvalitet? En viktig avvägning är om fördelarna med ett högre Hb-värde överväger den ökade skaderisken på grund av järninlagring. I undersökningen hade 34 procent (11/32) ferritinvärden $>2\ 000\ \mu\text{g/l}$, en nivå där risken för skador ökar markant. Monitorering av järninlagring i olika organ hör till det viktigaste i uppföljningen av den kroniskt transfunderade patienten. Uppföljningsrutinerna varierade dock mycket mellan olika sjukhus.

De flesta talassemipatienter sköts på landets stora sjukhus, men även där finns bara enstaka fall. Detta gör att den enskilda kliniken har svårt att få erfarenhet av behandling och uppföljning. 18 barn kommer inom en överskådlig framtid att övermitteras till vuxenkliniker, som idag bara har 14 patienter. Man måste även räkna med att talassemipatienterna kommer att bli fler på grund av fortsatt invandring och hög bärarfrekvens i vissa befolkningsgrupper. Sannolikt kommer dessa patienter att få vård och uppföljning av bättre och mer likvärdig kvalitet om de med viss regelbundenhet sköts vid några få ställen i Sverige där kompetens kan byggas upp.

Hur förbättra genetisk screening och information? Nästan var tredje patient med svår β -talassemi i Sverige var född och uppvuxen i landet. I flertalet Medelhavsländer och även i andra län-

der där genetisk rådgivning och screening varit allmän praxis sedan länge föds mycket få barn med svår sjukdom jämfört med befolkningens bärarskap. Ofta ställs diagnos av bärarskap via anemiutredning av barn eller gravida kvinnor. Bärare av talassemi har mikrocytär anemi. I blodutstryk är erytrocyterna bleka, olikstora (anisocytos), har varierande storlek (poikilocytos), och man brukar se s k måltavleceller. Den mikrocytära blodbilden kan misstolkas bero på järnbrist. Hb-fraktionsanalys (Hb-elektrofores) ger oftast diagnos men kan ge falskt normalt resultat vid samtidig järnbrist. Även DNA-analys möjliggör confirmation av både α - och β -talassemi. I Köpenhamn används framgångsrikt aktiv screening inom mödrhälsövården. Vi bör i Sverige intressera oss mer för genetisk rådgivning, information och screening av bärare. En modell kan vara att screena gravida i riskpopulationer med hjälp av erytrocyternas medelvolum (MCV) och Hb-fraktionsanalys vid lågt MCV för att fastställa bärarskap, följt av genetisk information.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

REFERENSER

1. Thalassaemia International Federation. <http://www.thalassaemia.org.cy/>
2. Sandström L, Ljung R, Henter JJ, Elinder G. Talassemi på väg in i landet. Ny patientgrupp på svenska barnkliniker. *Läkartidningen* 1996;93:26-30.
3. Eleftheriou A. About thalassaemia. Thalassaemia International Federation Publications; 2003. p.62-75. <http://www.thalassaemia.org.cy/books/abouttha.pdf>
4. Hoffbrand A, Cohen A. Role of def-
- feriprone in chelation therapy for transfusional iron overload. *Blood* 2003;102:17-24.
5. Anderson L, Wonke B, Prescott E, Holden S, Walker JM, Pennel DJ. Comparison of effects of oral deferoxamine and subcutaneous desferrioxamine on myocardial iron concentrations and ventricular function in beta-thalassaemia. *Lancet* 2002;360:516-20.
6. Wonke B. Clinical management of β -thalassaemia major. *Semin Hematol* 2001;38:350-9.

Det finns fler än 30 000 artiklar
i Läkartidningens artikelarkiv.

Som medlem i Sveriges läkarförbund når
du arkivet via www.lakartidningen.se

Utmanande saklig

Läkartidningen