

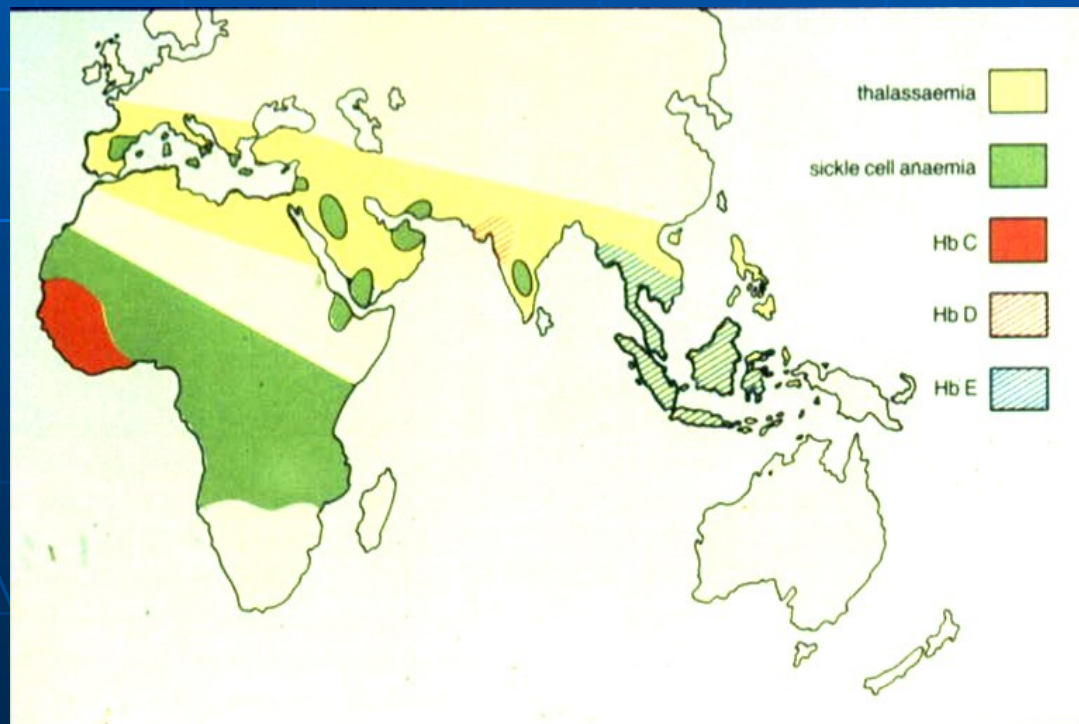


# Handläggning av vuxna patienter med Talassemi

Honar Cherif MD PhD  
Hematologisektionen  
Uppsala Akademiska Sjukhuset

# Hemoglobinopatier

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



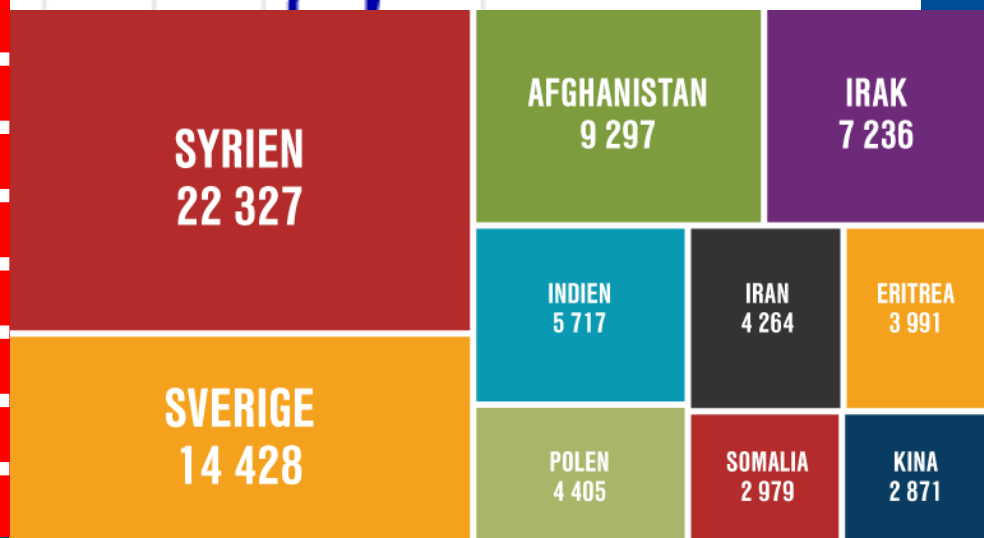
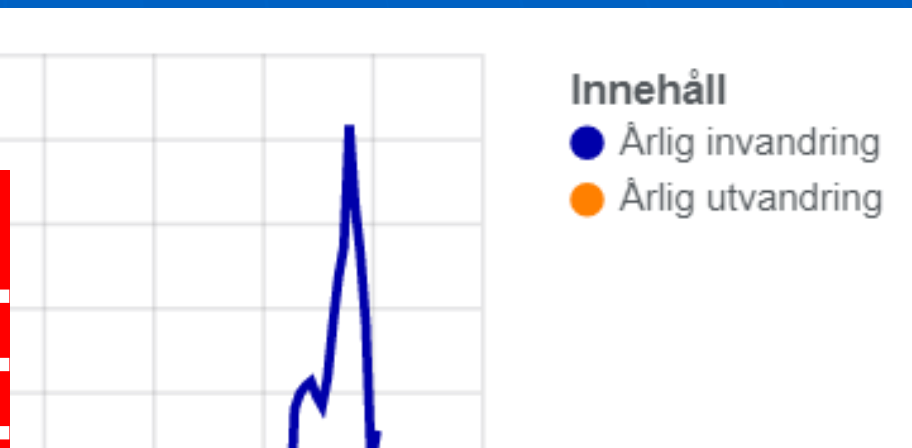
# Sverige från ett utvandringsland till ett invandringsland

180000  
160000

## Innehåll

- Årlig invandring
- Årlig utvandring

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

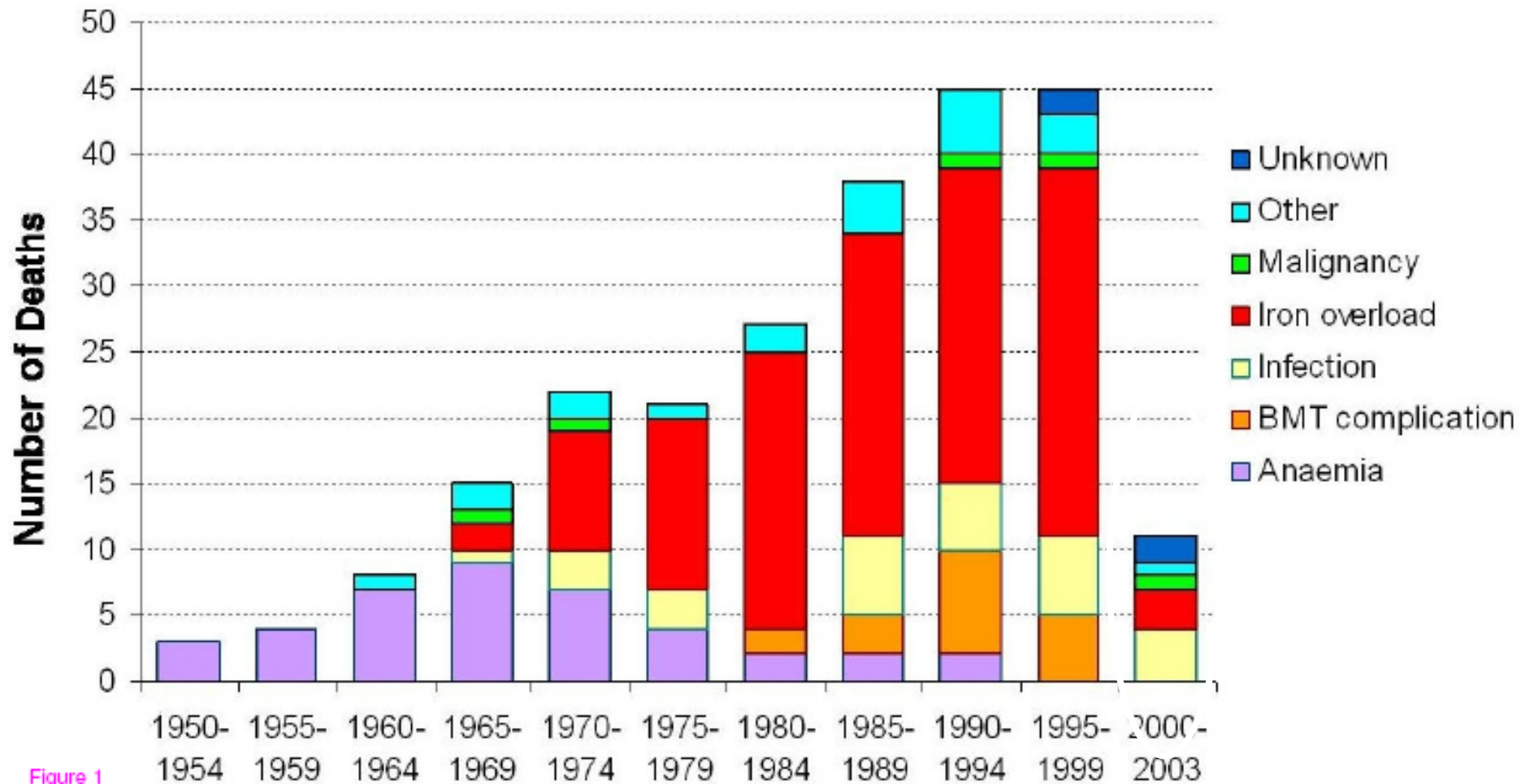
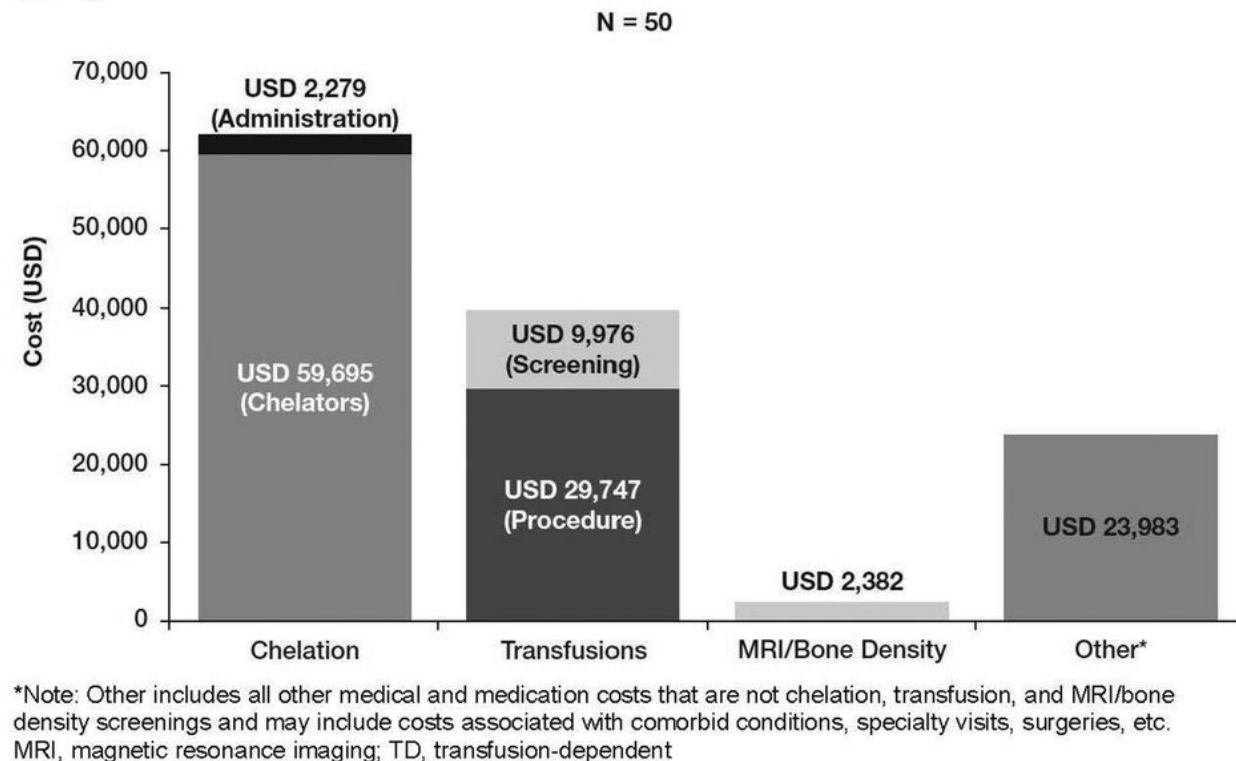


Figure 1

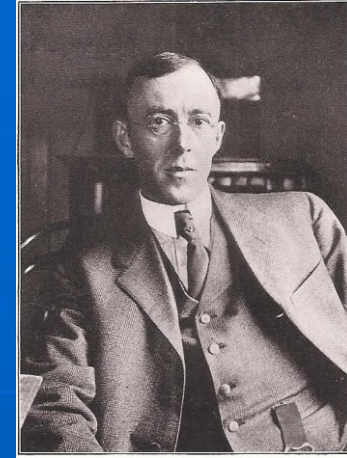
# Hälsoekonomi

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

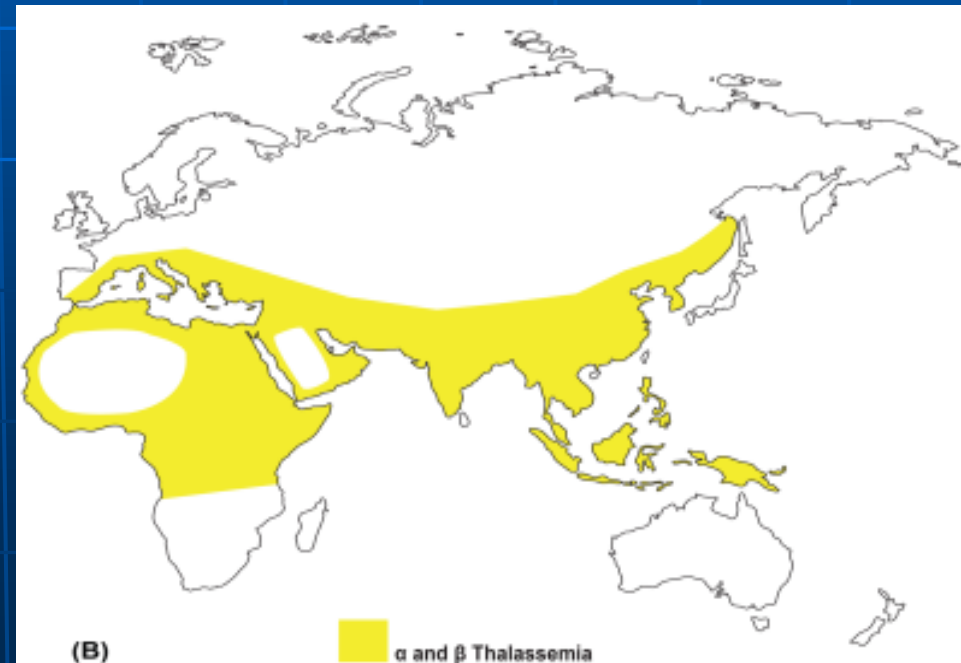


Ca 1000 000 kr per patient per år

# Talassemi (Thalassemia)

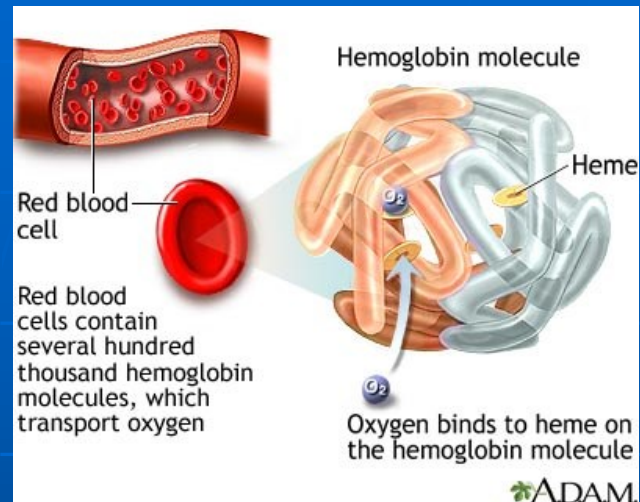


- Beskrevs först av Thomas Cooley 1925
- Autosomal recessiv sjukdom
- Den vanligaste formen av genetisk betingade sjukdomar
  - 3% av befolkningen i världen
  - Ca 150 000 000 bär på talassemi genen
- Från grekiska\*
  - $\theta\alpha\lambda\alpha\sigma\sigma\alpha$ , thalassa, hav
  - $\alpha\iota\mu\alpha$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

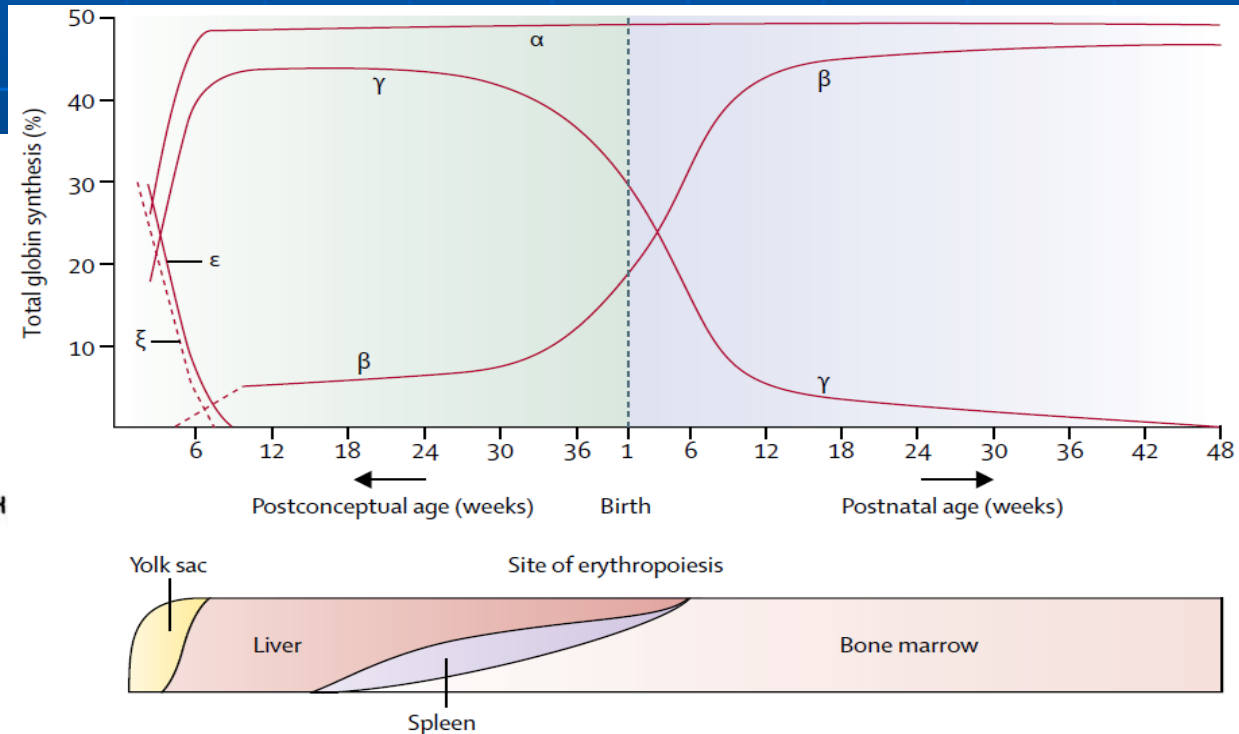
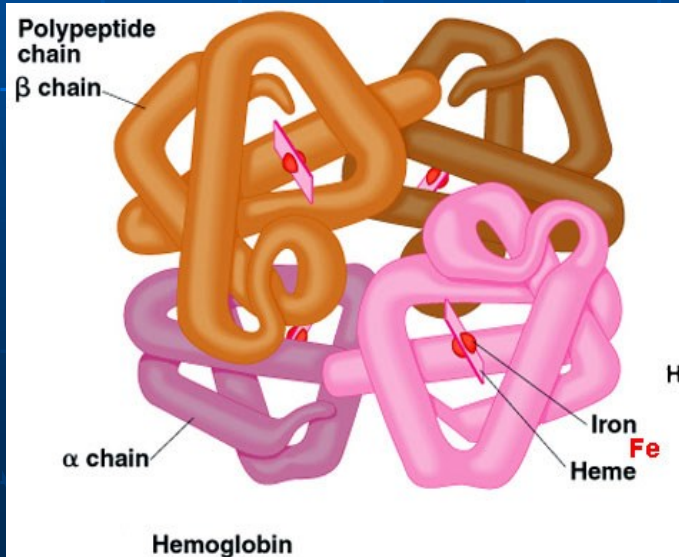


\* 1932

# Patogenes



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



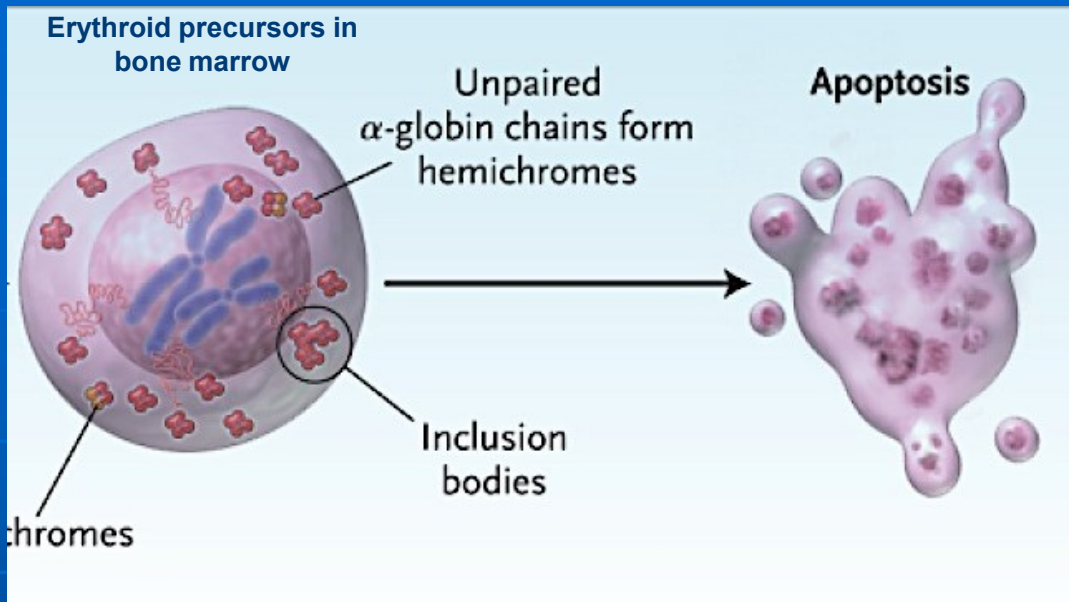
## Alpha-Talassemi

- Produktionen av  $\alpha$ -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 disease)  $--/-\alpha$
  - Svår anemi  $--/-\alpha$   
(Constant Spring HbH disease)
  - **Major (hydrops fetalis)**  $--/--$

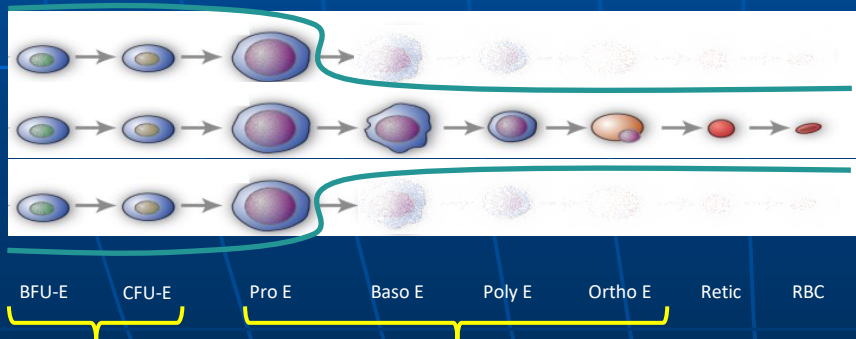
## Beta-Talassemi

- Beta-globin genen finns på kromosom 11
  - Normal  $\beta/\beta$
  - Minor  $\beta/\beta^0$
  - Intermedia  $\beta/\beta^+$
  - **Major**  $\beta^0/\beta^0$   
eller  $\beta^+/\beta^+ \beta^0/\beta^+$   
eller kombinerad heterozygoti  $\text{HbE}/\beta^0$





# Intramedullär hemolys+Ineffektiv erythropoies



Ökad proliferation  
EPO orsakad

Minskad utmognad  
GDF/aktivin orsakad

# Klinisk manifestation

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

# Diagnos

- Mikrocytos: Lågt MCV och MCHC
- Mikrocytär anemi: **utan andra orsak**
- Kronisk hemolys (alfa Talassemi)
  
- Hb fraktioner
  - Beta Talassemi:
    - Förhöjd HbA2 fraktion
    - Förhöjd HbF fraktion (intermedia, major)
  - Alfa Talassemi:
    - Helt normal Hb fraktioner
    - HbH band

# Diagnos forts

- DNA analys
  - Behövs oftast inte för diagnos
  - Behövs sällan till ex vid komplicerade fall där Hb fraktionering ej diagnostisk
    - Alfa Talassemi
    - Sammansatt heterozygoti?
    - Talassemia intermedia??
  - Indikation: **enbart när genetiskrådgivning är aktuell**



# Handläggning av vuxna patienter med Talassemi

# Talassemi minor

## 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](http://sfh.se))

Sampras

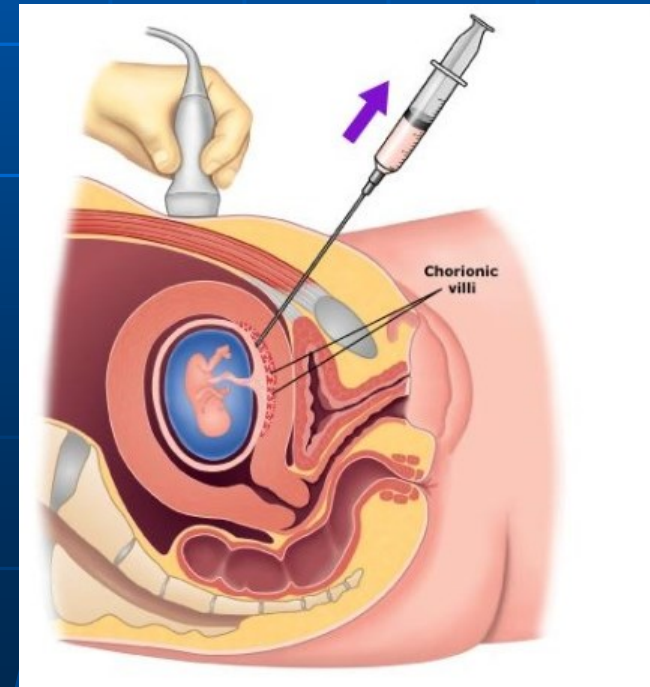


Zeidane



# Talassemi minor

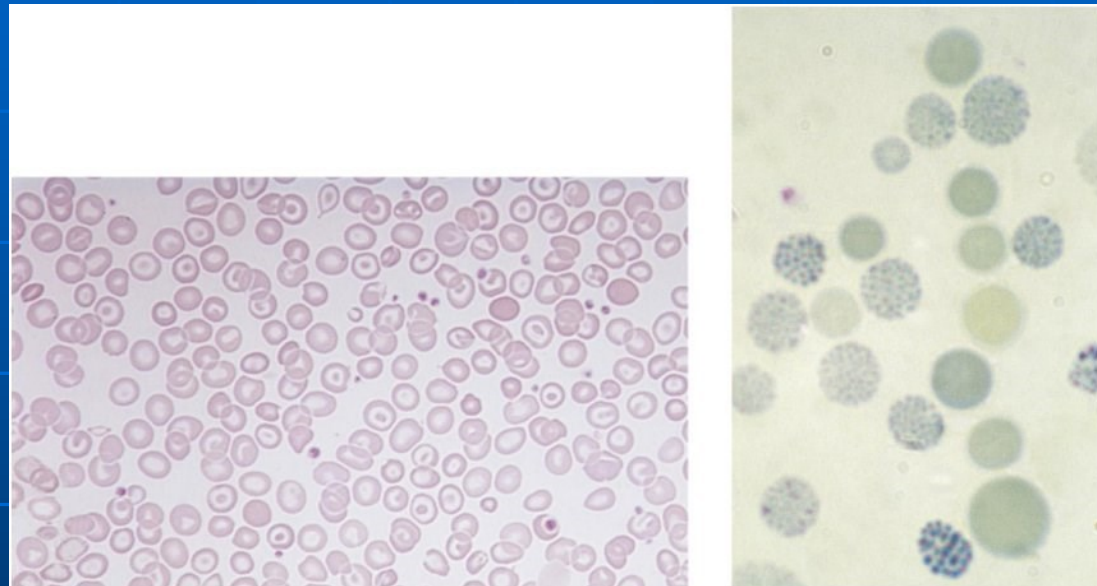
- **Rådgivning inför graviditetsönskan**
  - Partner: ursprung, blodstatus, järnstatus, Hb-elektrofores
  - Genetisk rådgivning
  - Foster diagnostik: från vecka 11
- **Hanläggning vid graviditet**
  - anemi försämring vid graviditeten:
    - Folsyra
    - Blodtransfusion vid Hb < 80 (70)



# Talassemi major (TDT)

## Klinisk manifestation

- Svår microcytär anemi
  - Ineffektiv erythropoes
  - Nedsatt erythrocyt-överlevnad
  - Hemolys
  - Splenomegali
- Hepatosplenomegali
- Extramedullär erythropoes





# Klinisk manifestation

- Skelettförändringar
  - Benmargshyperplasi
  - Osteoporos
- Tillväxthämning
- Sekundär hemokromatos
  - Blodtransfusion
  - Ökad järnupptag via GI kanalen



# Handläggning initialt

- Kartläggning av svårighetsgrad
- Kartläggning av alla organskador
  - Hjärta, lever, endokrin, skelett ..mm
- Kandidat för allo-SCT? HLA identiska syskon?

# 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
  - hämning av benmärgsexpansion
  - hämning av extramedullär eryropoes
  - hämning av järnupptag från GI
  - Kräver oftast 2-3 enheter erykonc med 2-3 veckors intervall
  - Informera blodcentralen tidigt!

# 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, 1964)

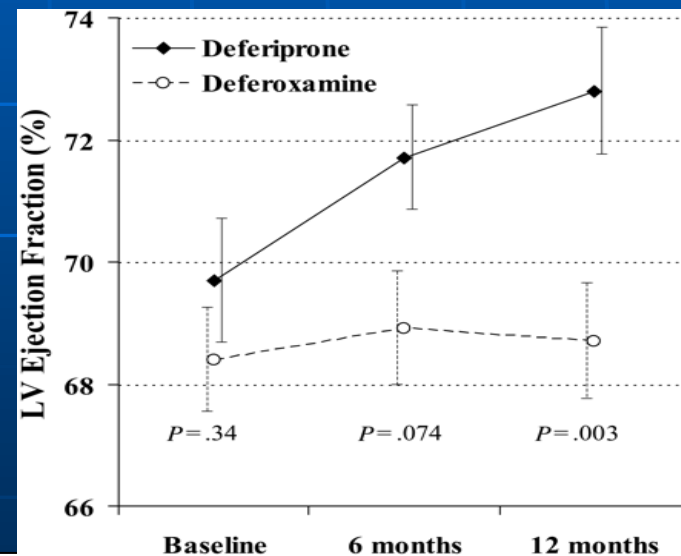
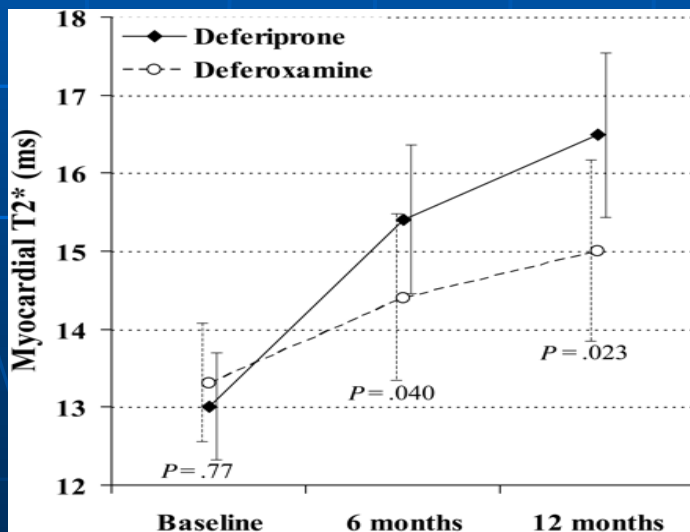
- Påbörjas tidigt i barndomen Efter 10-15 transfusioner
- är standard förstalinjes-behandling
  - ❖ Mycket effektiv
  - ❖ Ges som sc eller iv infusion oftast 5 dagar per vecka
  - Tid och resurskrävande
  - Risk för hörsel- och synskador
  - Infusionskomplikationer



# Oral järnkelerare

## ■ Deferiprone (Ferriprox, 1999)

- Effektiv järnmobilisering från hjärtat
- Tabletter: 3 ggr dagligen (långverkande finns inom kort)
- Kombineras ofta med Desferal
- Ont i magen, diarre och ledvärk
- Risk för neutropeni <5%
- Liten risk för agranulocytos <1%

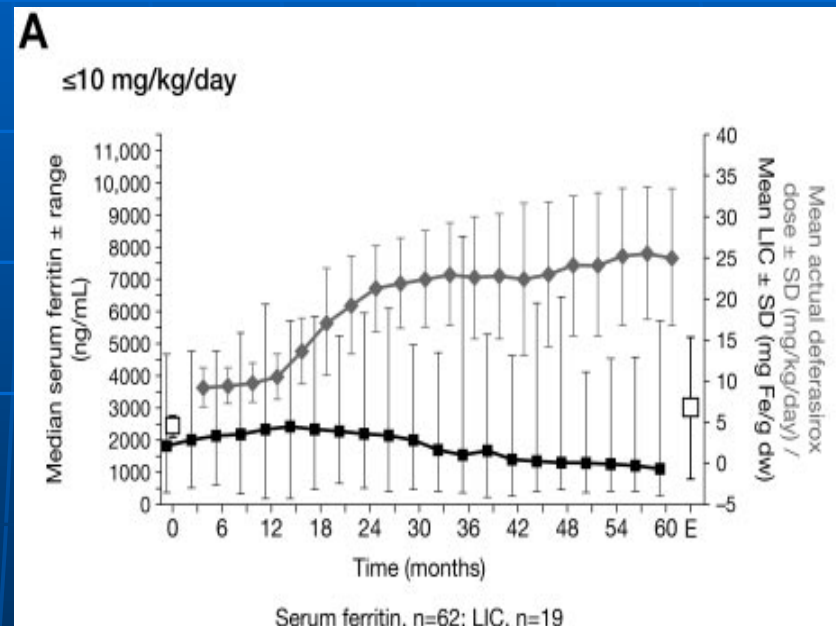


61patients DFO 43mg/kg/day for 5.7 days vrs DFP 92mg/kg/day  
T2\* and EF improved more in the DFP group



# Oral järn kelerare

- **Deferasirox (Exjade, 2006)**
  - 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



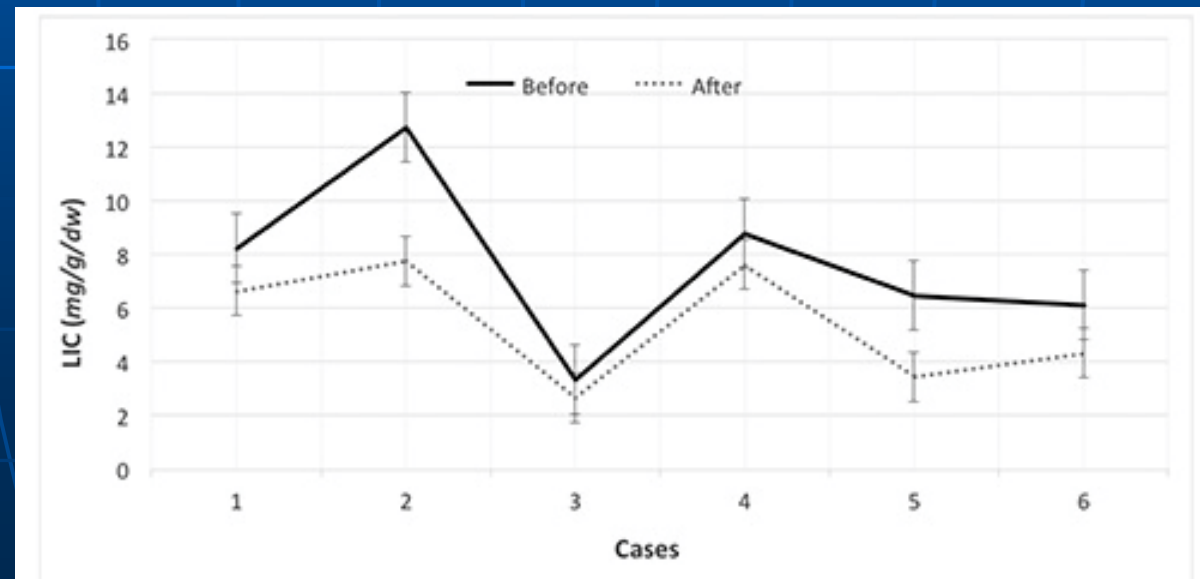
# Hemokromatos sjukdomsläge

- Svår hemokromatos
  - intensiv kombinations järnkatering
  - Desferal inf (7 d/vecka)+Ferriprox
- Patienter med hjärtengagemang
  - Desferal+Ferriprox åtminstone tills normalisering av hjärtsignaler och EF
- Välreglerad hemokromatos
  - Desferal, Exjade, monoterapi eller i kombination med Ferriprox
- Kombinationsbehandling?
  - Ja, det fungerar

# Kombinationsbehandling

- **Desferal + Ferriprox**
  - Förbättrad effekt har påvisats.
- Desferal + Exjade
  - Små studier med förbättrad effekt
- **Exjade + Ferriprox**
  - väl tolererad
  - Attraktiv per oral behandling

Liver iron concentration (LIC) changes in patients with  $\beta$ -thalassemia major before and after combination therapy with deferiprone and deferasirox.  
Karimi et al, Clin Pract 2017



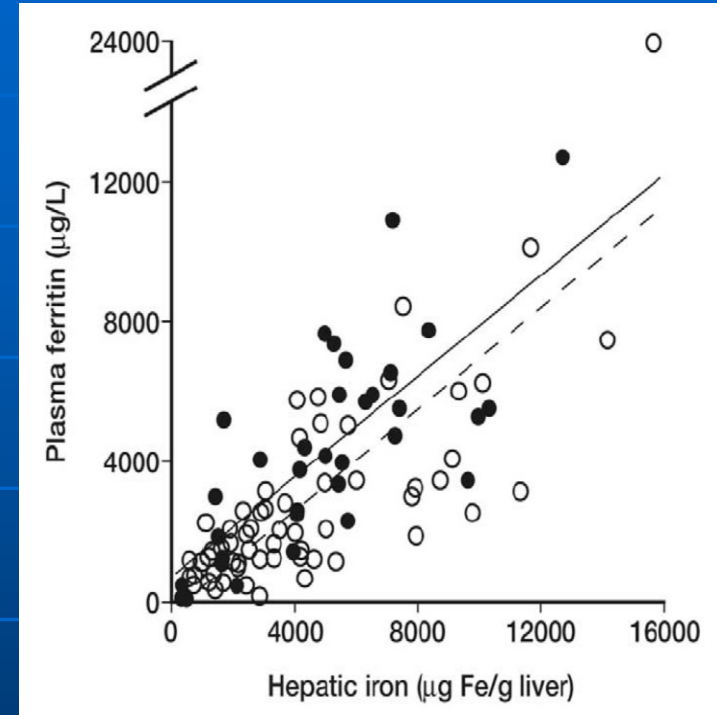
# Monitorering av Hemokromatosbehandling

## ■ S. Ferritin

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

➤ stiger även vid andra tillstånd

➤ ej stark samband med lever- och hjärtinlagring



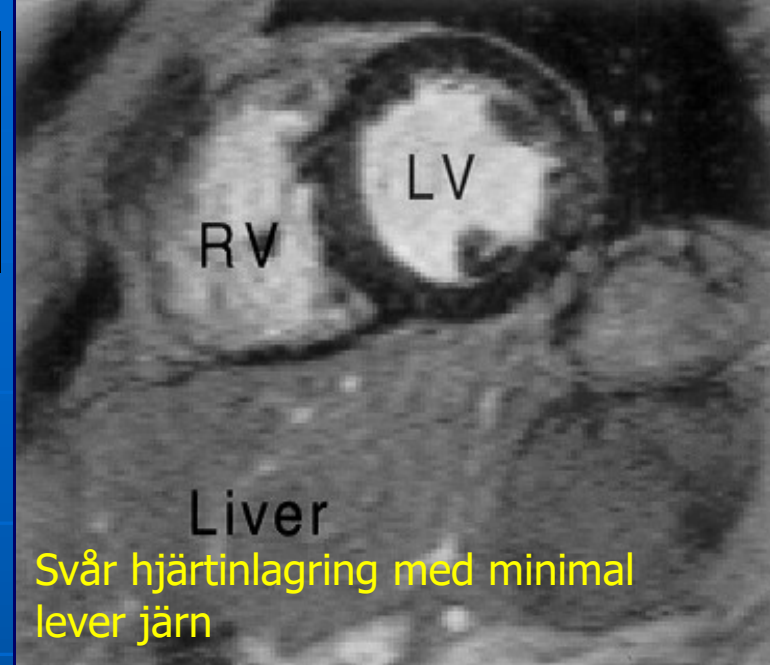
# MR-T2\*

## T2\* bilder

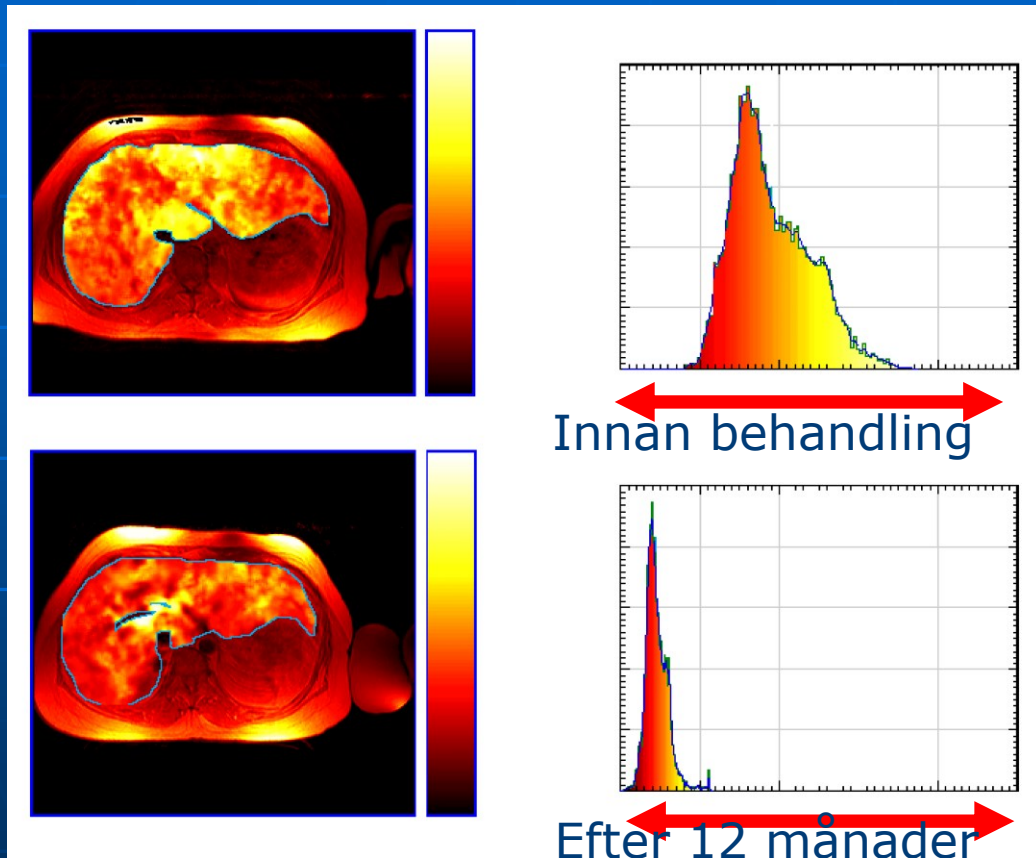
Kan kvantifiera järninlagringen i levern, och hjärtat

Har ersatt leverbiopsier

Begränsningar vid tolkning och vid låga järnnivåer/levercirrhos



# MR-FerriScan®



LIC map

Low  
iron

High  
iron

- Hög sensitivitet och specificitet
- Påverkas inte av fibros/cirrhos
- 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

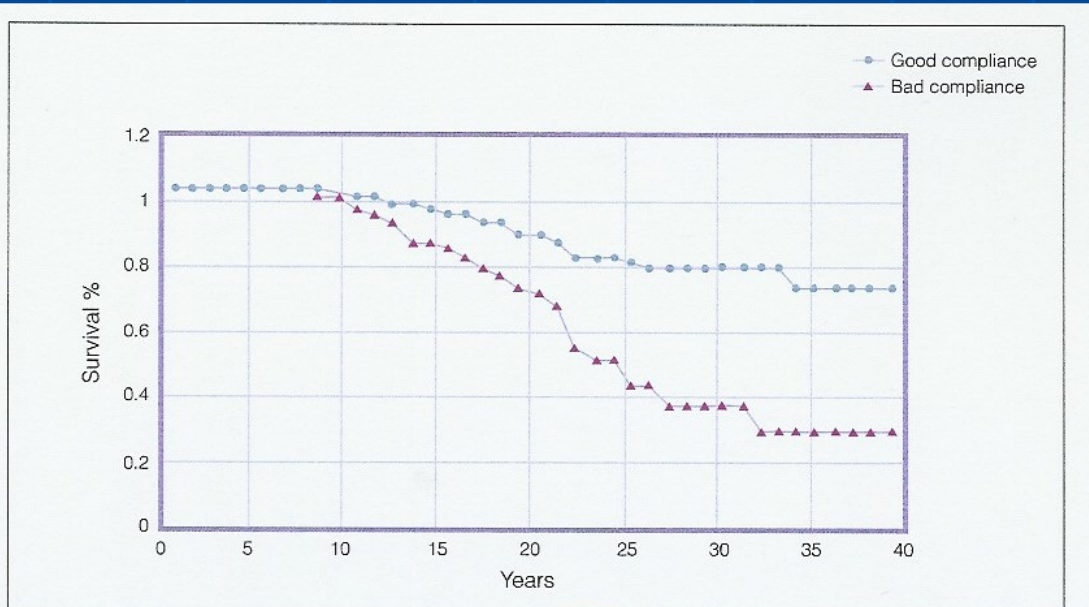
En välbehandlad patient:

- 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?)



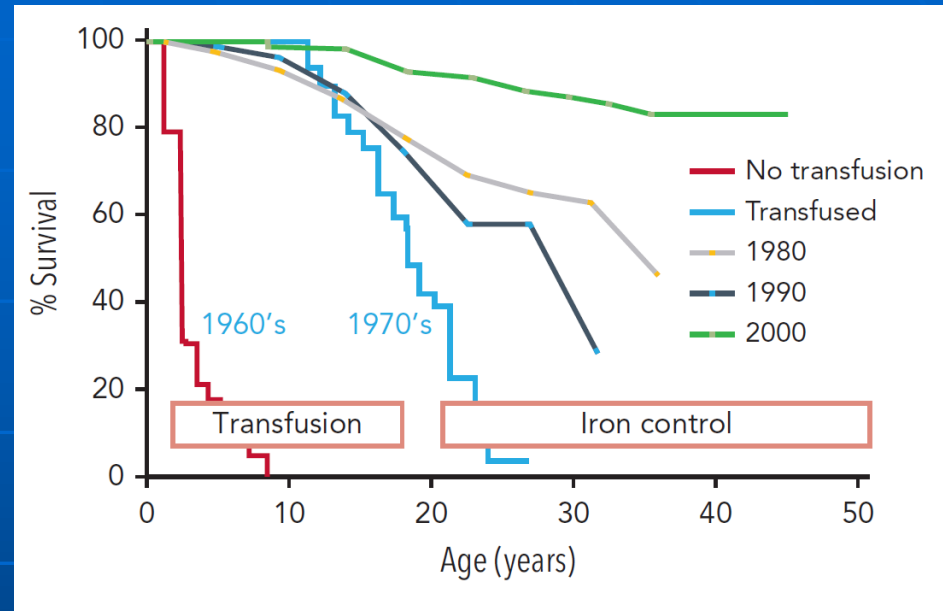
# 4- Complaine, Compliance and Compliance

- 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



# Andra behandlingsmöjligheter?

- HbF induktion
- Medicinskt hämning av ineffektiv erytropoes (Luspatercept)
- Allogen benmärgstransplantation
- Genterapi

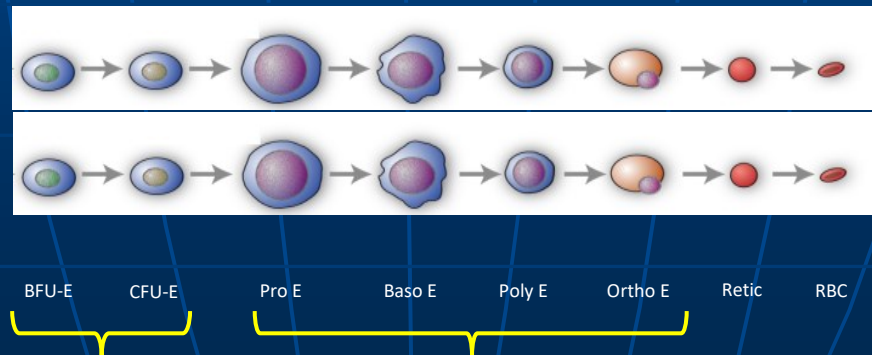
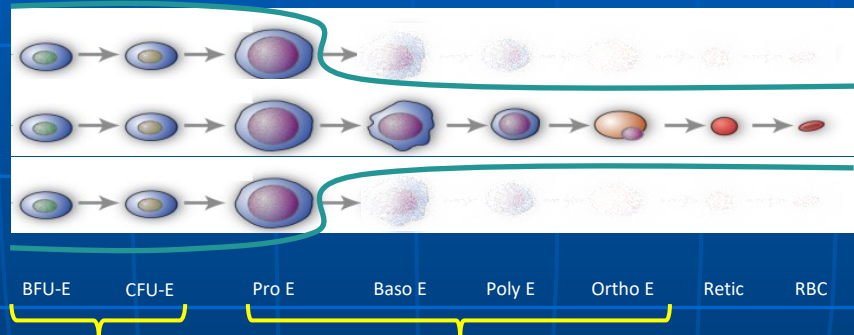
# HbF induktion med Hydroxyurea

- Få studier
- Ökad produktion av HbF kan ge lindrigare sjukdom
- Tveksam/ingen effekt på transfusionsbehov
- Rekommenderas inte

# EMA

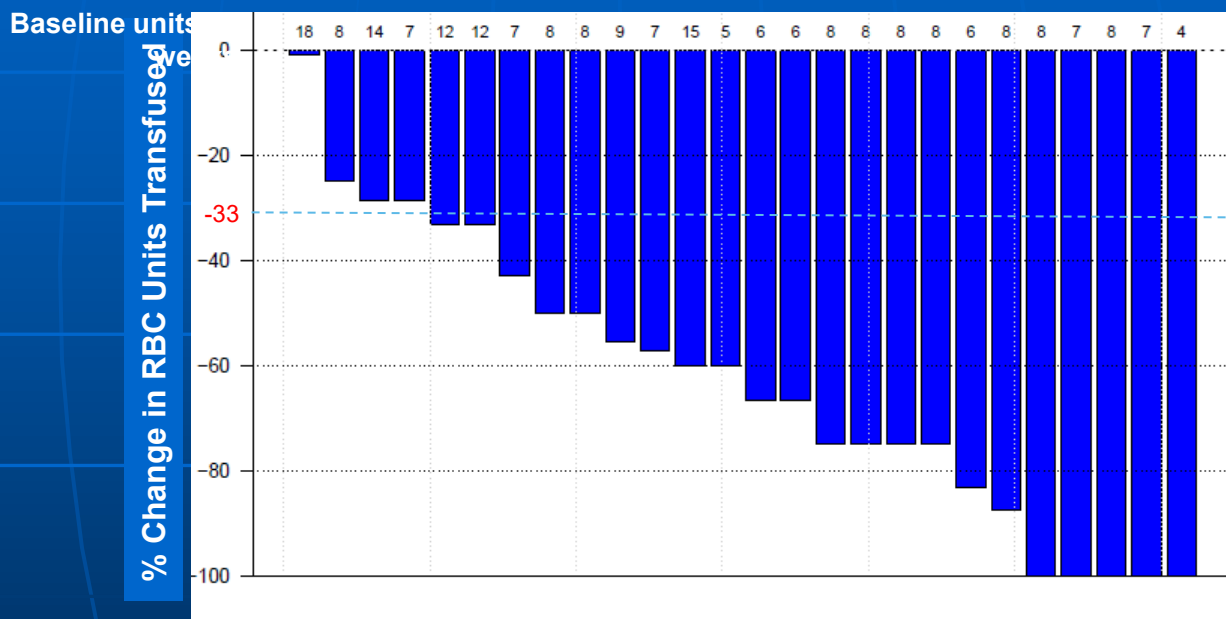
## erythroid maturation agent

- Ny grupp läkemedel
- Luspatercept första preparat
- Hämmar erytropoes-hämmande signaler



# Luspatercept: Reduction in Transfusion Burden in TD Patients

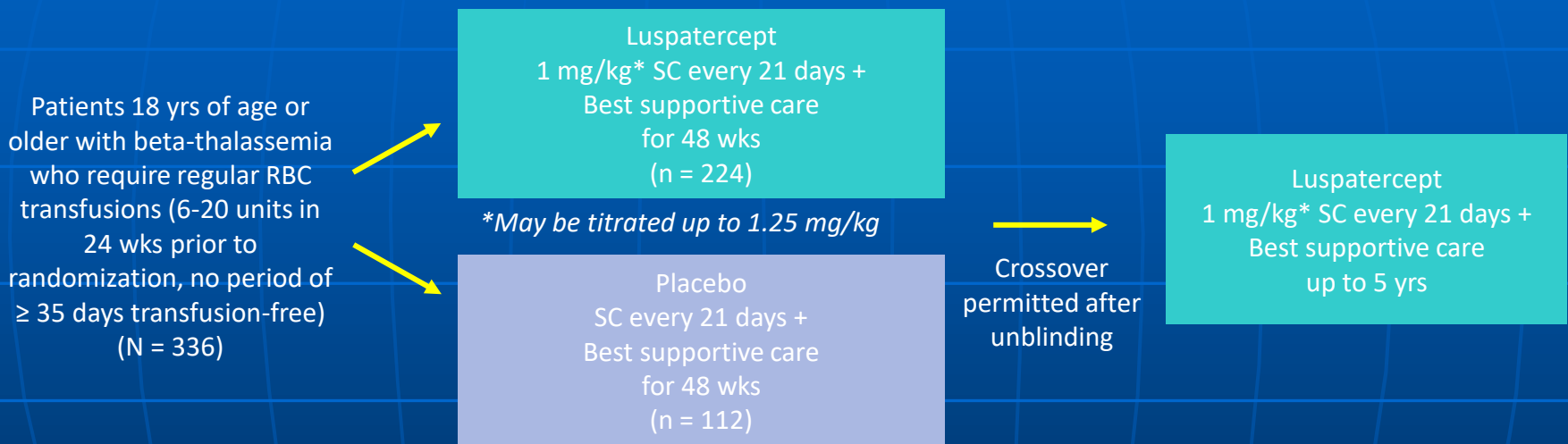
- Median duration of treatment (N=32): 14.2 months (range 0.7-27.2 months; ongoing)



- Transfusion reduction from 12 weeks pre-treatment to any 12-week interval on treatment

# Luspatercept randomiserad studie

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

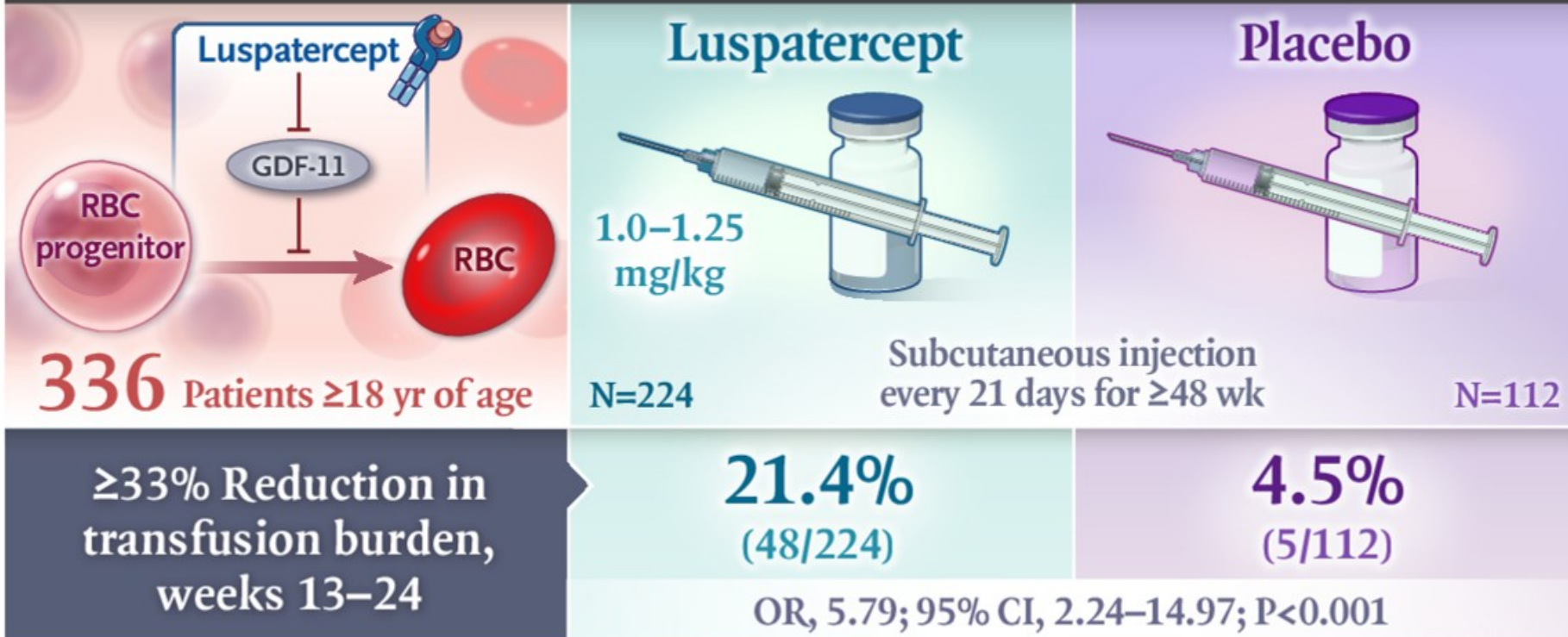


- Primary endpoint:** reduction in RBC transfusion burden from baseline of  $\geq 33\%$  in Wks 13-24
- Secondary endpoint:** reduction in RBC transfusion burden from baseline of  $\geq 33\%$  in Wks 37-48,  $\geq 50\%$  reduction in wks 13-24,  $\geq 50\%$  reduction in wks 37-48, mean change from baseline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

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

# Phase 3 Trial of Luspatercept for Transfusion-Dependent $\beta$ -Thalassemia

MULTINATIONAL, DOUBLE-BLIND, RANDOMIZED, CONTROLLED PHASE 3 TRIAL

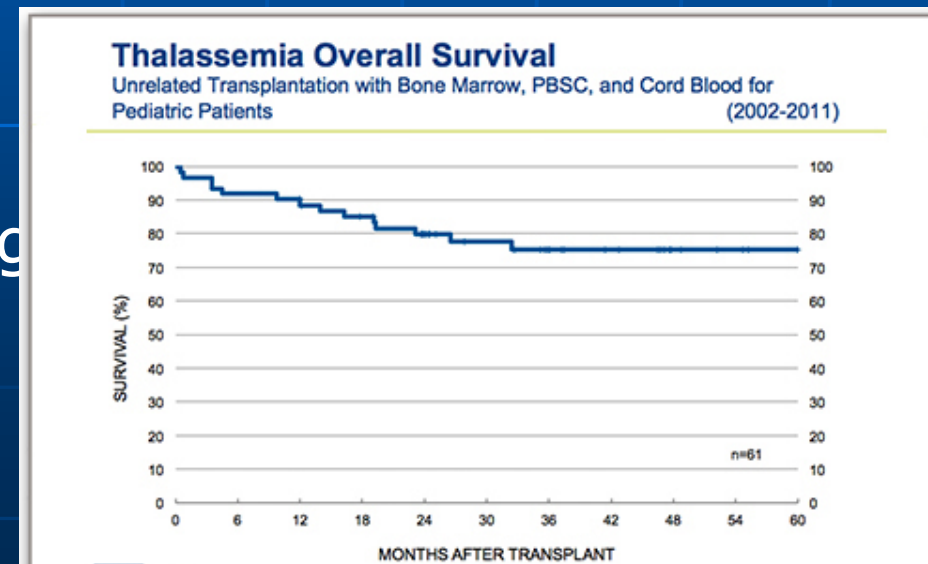


Transient bone pain, arthralgia, dizziness, hypertension, and hyperuricemia were more frequent with luspatercept



# 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 konditionering
  - Information till patient och anhöriga

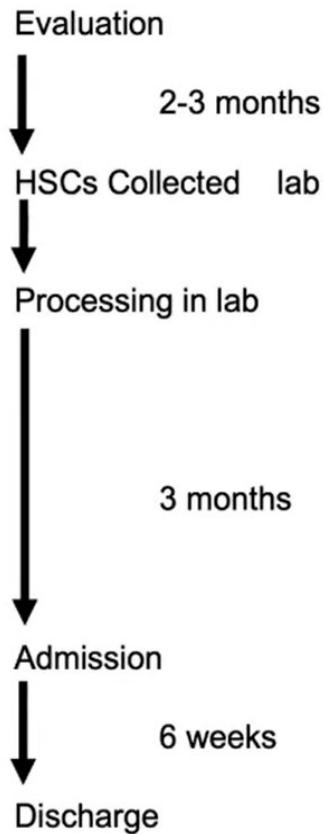


# Genterapi

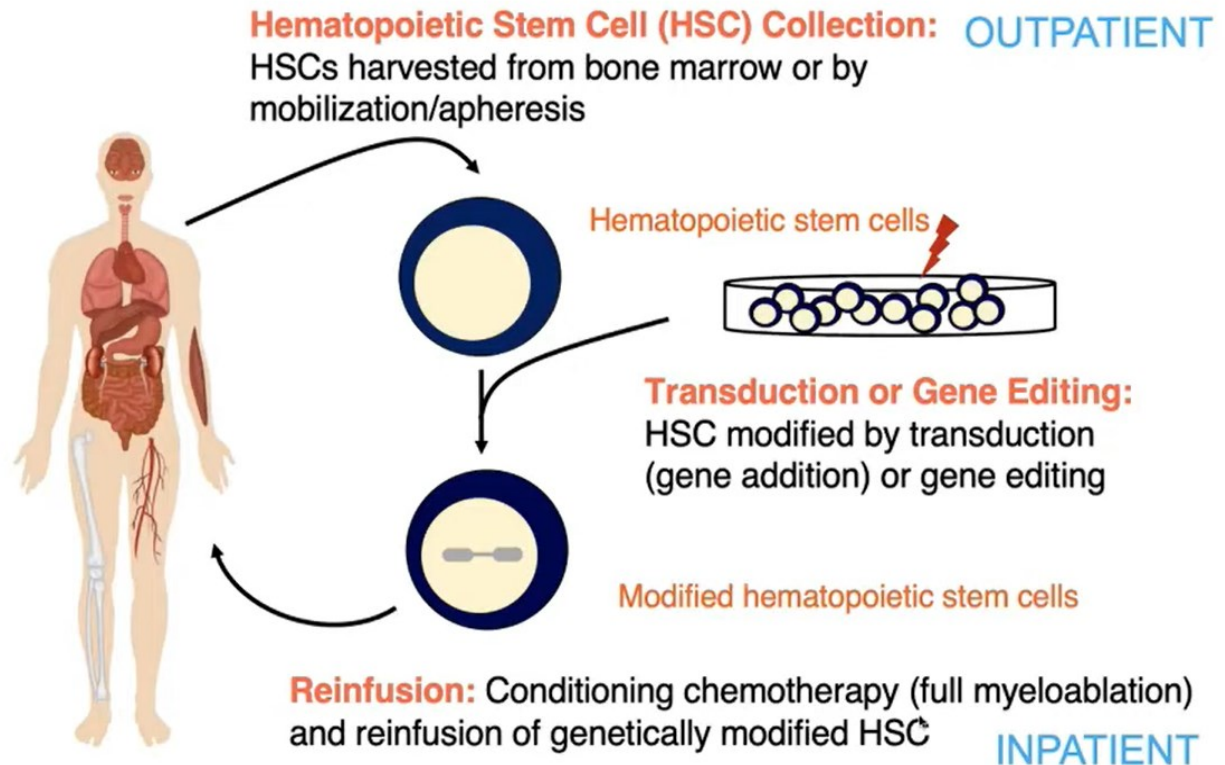
## Inte längre Science Fiction



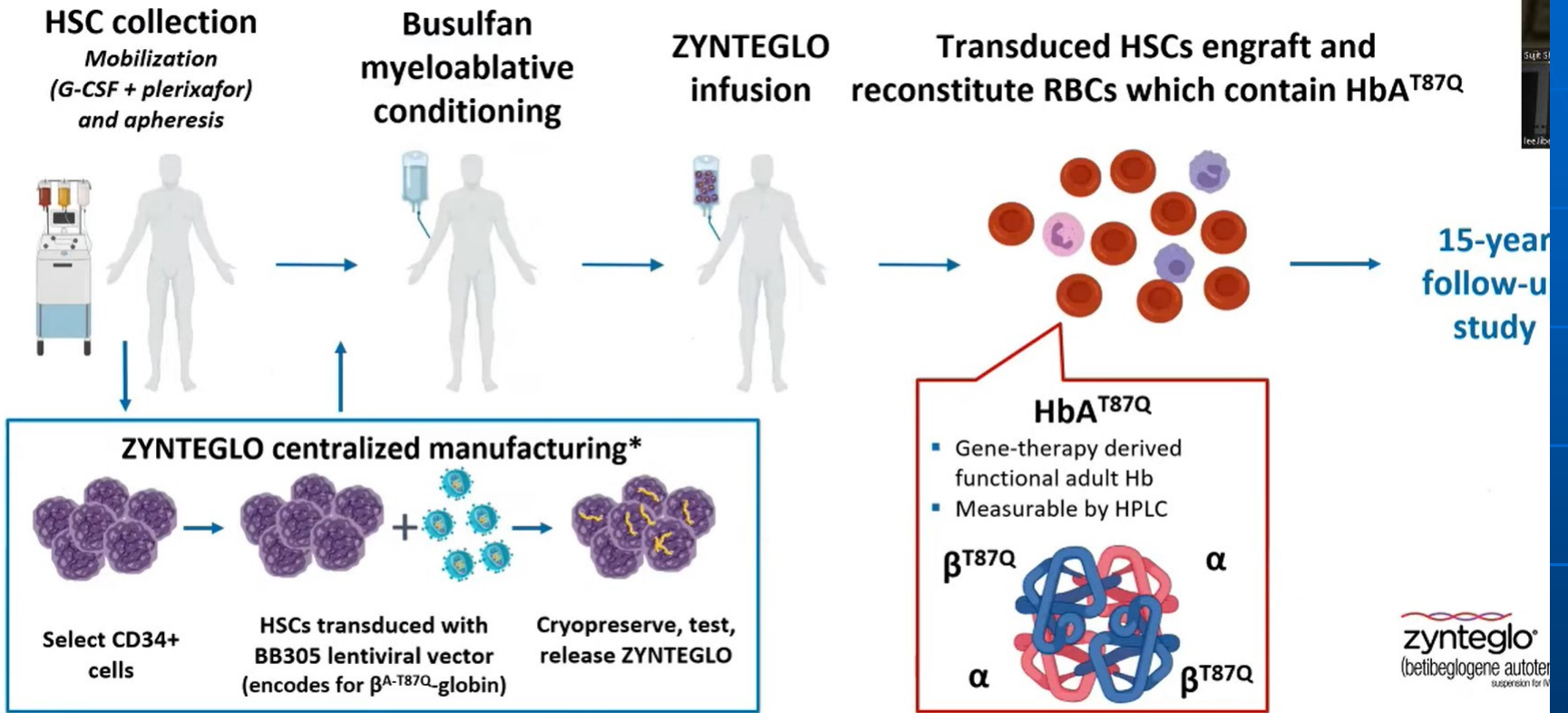
### TIMELINE



### How is this done?



# Betibeglogene autotemcel (Beti-cel)



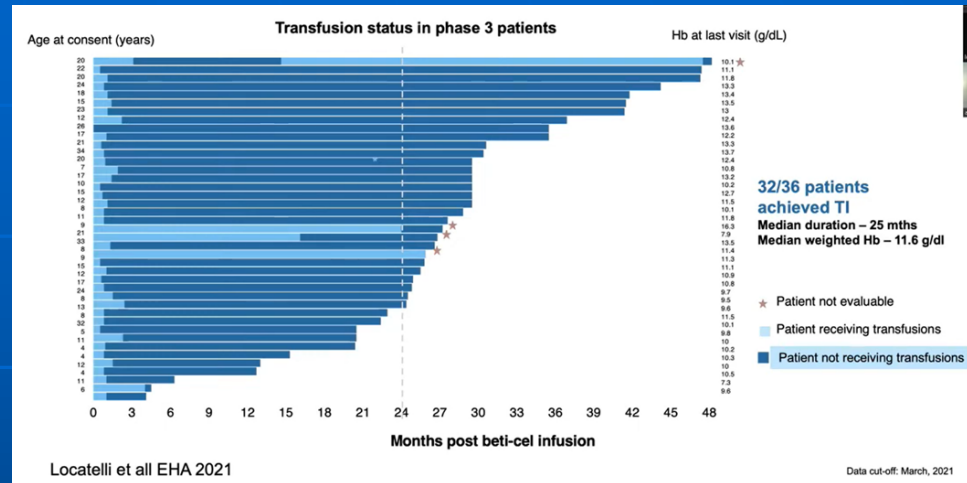
G-CSF, granulocyte-colony stimulating factor; Hb, hemoglobin; HPLC, high-performance liquid chromatography; HSC, hematopoietic stem cell; RBC, red blood cell.

For Patient-Family Webinar Purpose  
Do Not Copy or Disseminate

Schneiderman J, et al. TCT 2022, Oral presentation [28] Please see Important Safety Information on slides 3-5 and full [Prescribing Information](#) including [Patient Information](#) for ZYNTEGLO.

# Betibeglogene autotemcel (Beti-cel)

- 22 pat 12-35 år
- 30 månaders uppföljning
- 20 pat (90%) blev friska
  - Median Hb 117 g/L
- Biverkningar liksom autolog-HSCT



Fas 3 studie  
32 av 36 patienter botades  
Median Hb 116 g/L

Ej godkänd av NT rådet och motsvarande i EU

- Långtidsuppföljning behövs
- Pris ca 15 000 000 kr per patient
- Företaget drog tillbaka marknadsföringen i EU 2021
- Finns tillgänglig i USA

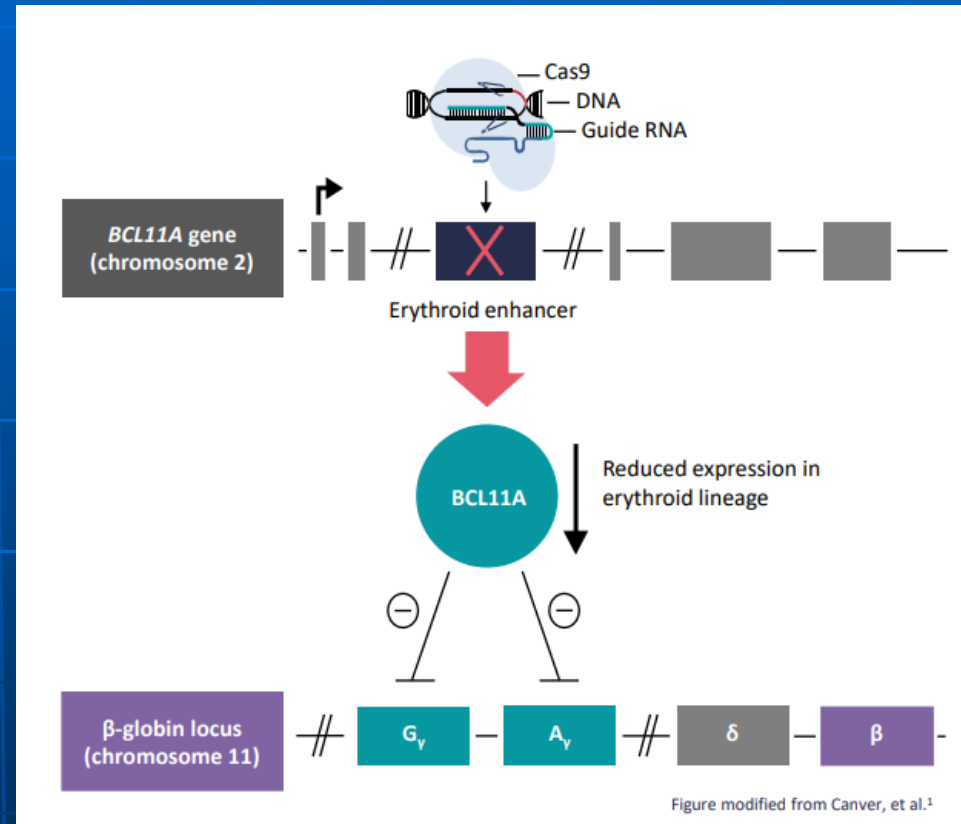
## Den 5e kvinnan at få Nobel pris i Kemi 2020

- Jennifer Doudna Nobelpriset i kemi för endonukleasmetoden 2020
- CRISPR och CRISPR-Cas9 för **DNA-redigering.**
- 2023 Casgevy (exagamglogene autotemcel) godkänd för Talassemi och SCD pat i åldern  $\geq 12$

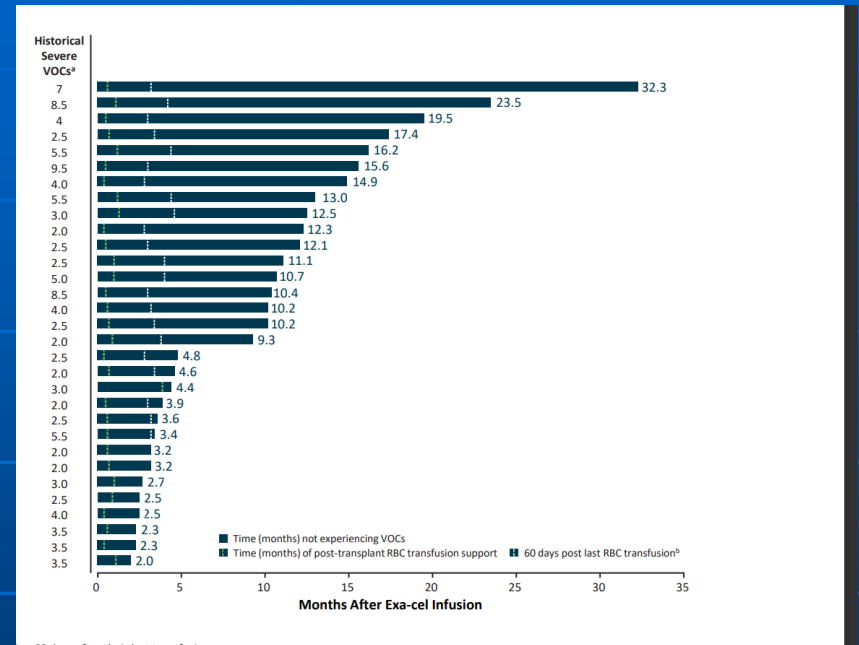
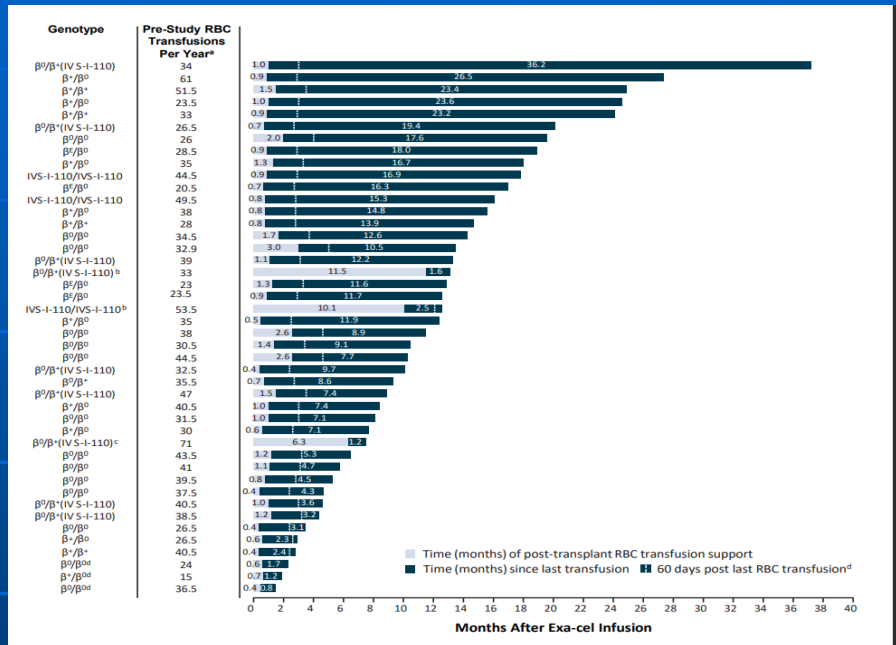


## icke virus redigering av BCL11A genen

- BCL11A undertrycker uttryck av  $\gamma$ -globin och därmed HbF
- Redigering av genen återaktiverar  $\gamma$ -globinuttryck och bildning av HbF
- Exa-cel produceras med hjälp av icke-viral, ex vivo-redigering i stamceller
- Minskar uttryck av BCL11A
- Ökar HbF-nivåer



# Exa-cel icke virus redigering av BCL11A genen



42 av 44 Talassemi patienter blev transfusion oberoende

31 av 31 patienter med SCD blev fria från smärtattacker

1. Canver MC, et al. Blood. 2016;127:2536-2545;
2. Murray N, et al. Br J Haematol. 1988;69:89-92;
3. Bank A. Blood. 2006;107:435-443;
4. Bauer DE, et al. Science. 2013;342:253-257.

# Genterapi risker krav på 15 års uppföljning

- Toxicitet som vi autolog SCT
- Pancytopeni under längre period
- Sterilitet
- Clonal dominans?
- Mutagenesis?
- Off-target gen-redigering?



# Talassemi intermedia (NTDT)

## Kanske de sjukaste av Talassemi-patienterna

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

Complication (% of patients affected)	$\beta$ -TI		$\beta$ -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 <sup>a</sup>	3	5	10	25
PHT <sup>b</sup>	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

<sup>a</sup>Fractional shortening < 35%.

<sup>b</sup>Defined 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.

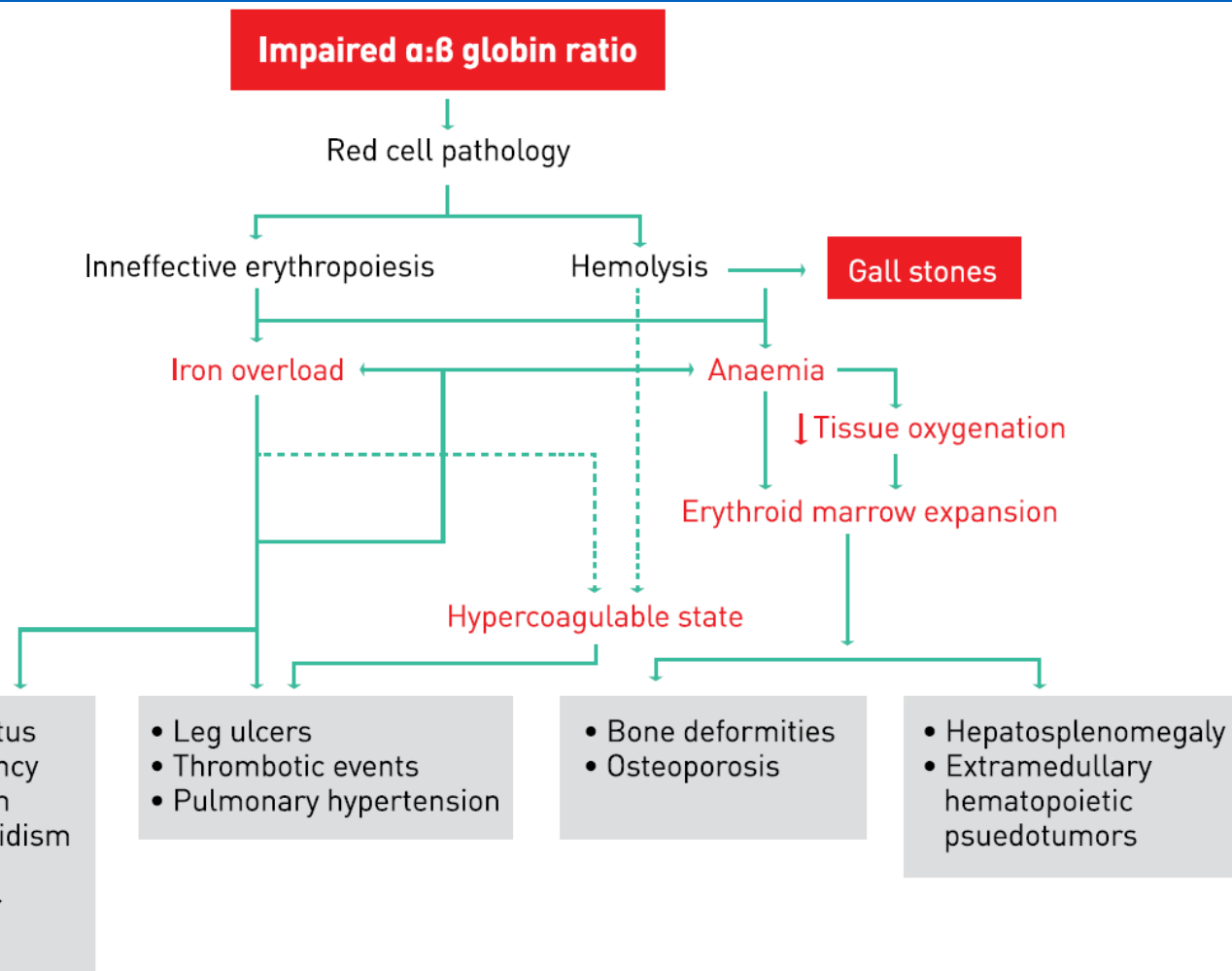


# Talassemi intermedia (NTDT)

NTDT omfattar tre kliniskt distinkta former

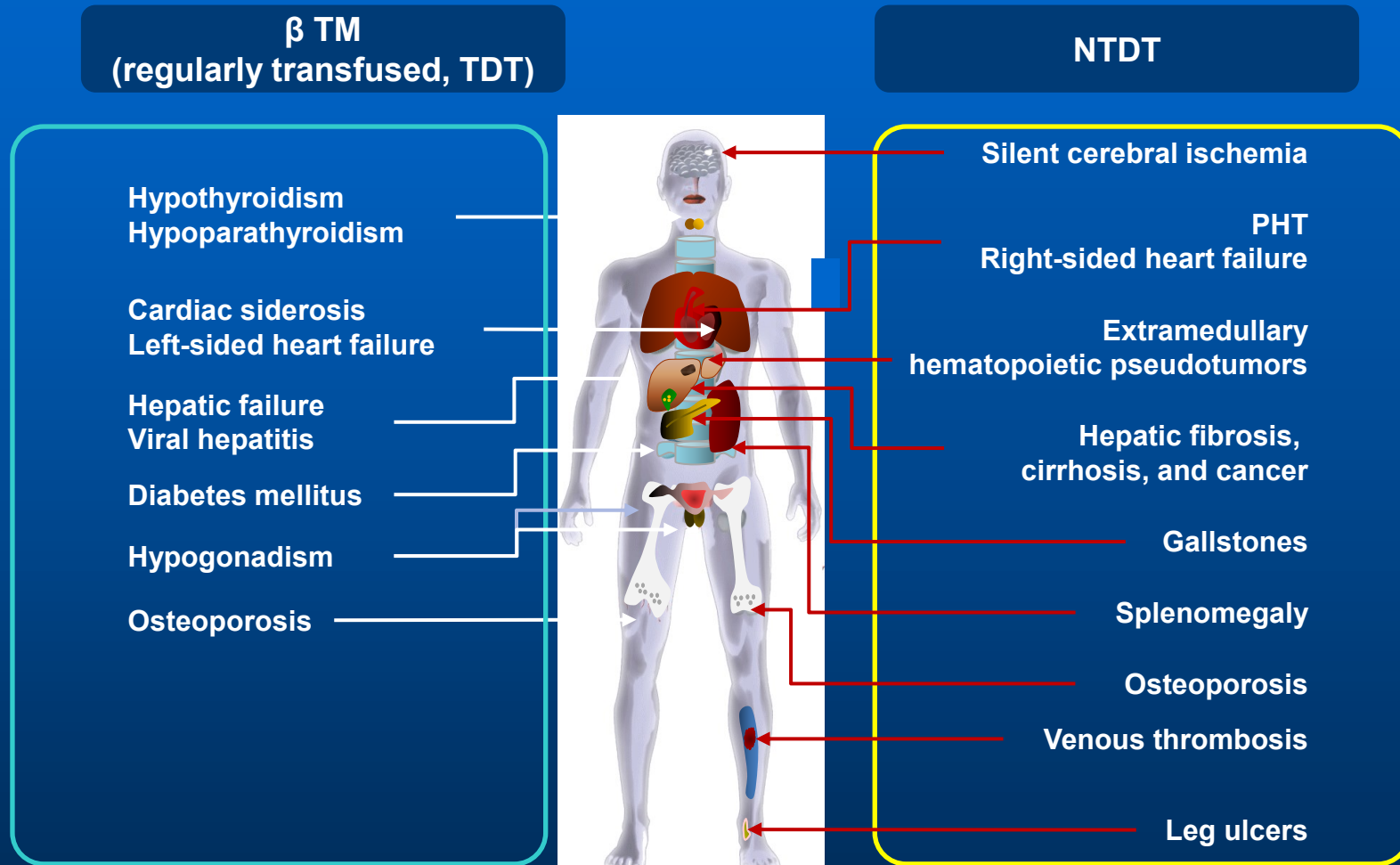
- $\beta$ -thalassemia intermedia,
- $\alpha$ -talassemi intermedia (hemoglobin H-sjukdomen)
- Hemoglobin E/ $\beta$ -talassemi (lindriga och måttliga former)

# Tal Intermedia NTDT patogener



# Talassemi intermedia (NTDT)

## Kanske de sjukaste av Talassemi-patienterna



# Handläggning av NTDT

## Blodtransfusion

- Hb värden avgör inte behov av transfusion om inte svår anemi (Hb <50)
- Hög risk för alloimmunisering
- Skall övervägas vid
  - Graviditet
  - Kirurgi
  - Infektioner
  - Hemolytisk kris
  - Ihållande bensår
  - Extramedullär hematopoes
  - Pulmonell hypertension

## Splenektomi

- Ger ökad risk för pulmonell hypertension, infektioner, thrombos, hemokromatos
- Skall övervägas vid
  - Symptomgivande splenomegali
  - Hypersplenism

# Handläggning av NTDT Hydroxyurea

- Hydroxyurea ökar andelen HbF produktion
- Kan ge lindrigare sjukdom??
- Inga randomiserade studier
- Dose 10mg/kg med ökning till max tolerabel dos
- Kan övervägas vid
  - Specifika mutationer (Xmnl, Lepore, gamma-beta tal)
  - Alloimmuniserade med svår anemi
  - Pulmonell hypertension
  - Extramedullär hematopoes pseudotumor
  - Bensår
- Kolla Hb efter 3-6 månader. Om ingen ökning >10 gram ingen ide att fortsätta.

# NTDT behandling av andra manifestationer

- Hemokromatos beh vid
  - S.Ferritin > 800
  - Lever järn konc > 5mg/G
- Trombos risk
  - ASA till splenektomerade med trombocytos
  - Individuell risk bedömning
  - Gravida: ge LMH peripartum eller under hela graviditeten om andra risk faktorer finns
- Pulmunell hypertoni
  - Att screena och behandla
- Endokrin
  - Hypotyroidism, hypopara, hypogonadism, osteoporos, adrenal svikt...
  - Att screena och behandla
- Extramedullär hemtopoes
  - Strålbehandling, hydroxyurea
  - Operation vid akuta manifestationer
- Bensår
- Hemolytiska kris

# 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 strategies<sup>1</sup>



### Greece

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

### Saudi Premarital Screening and Genetic Counselling Programme<sup>2</sup>

- Prevalence decreased from 32.9 to 9.0/1000

### Cyprus and Sardinia: thalassemia awareness and control programmes<sup>3</sup>

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

### India

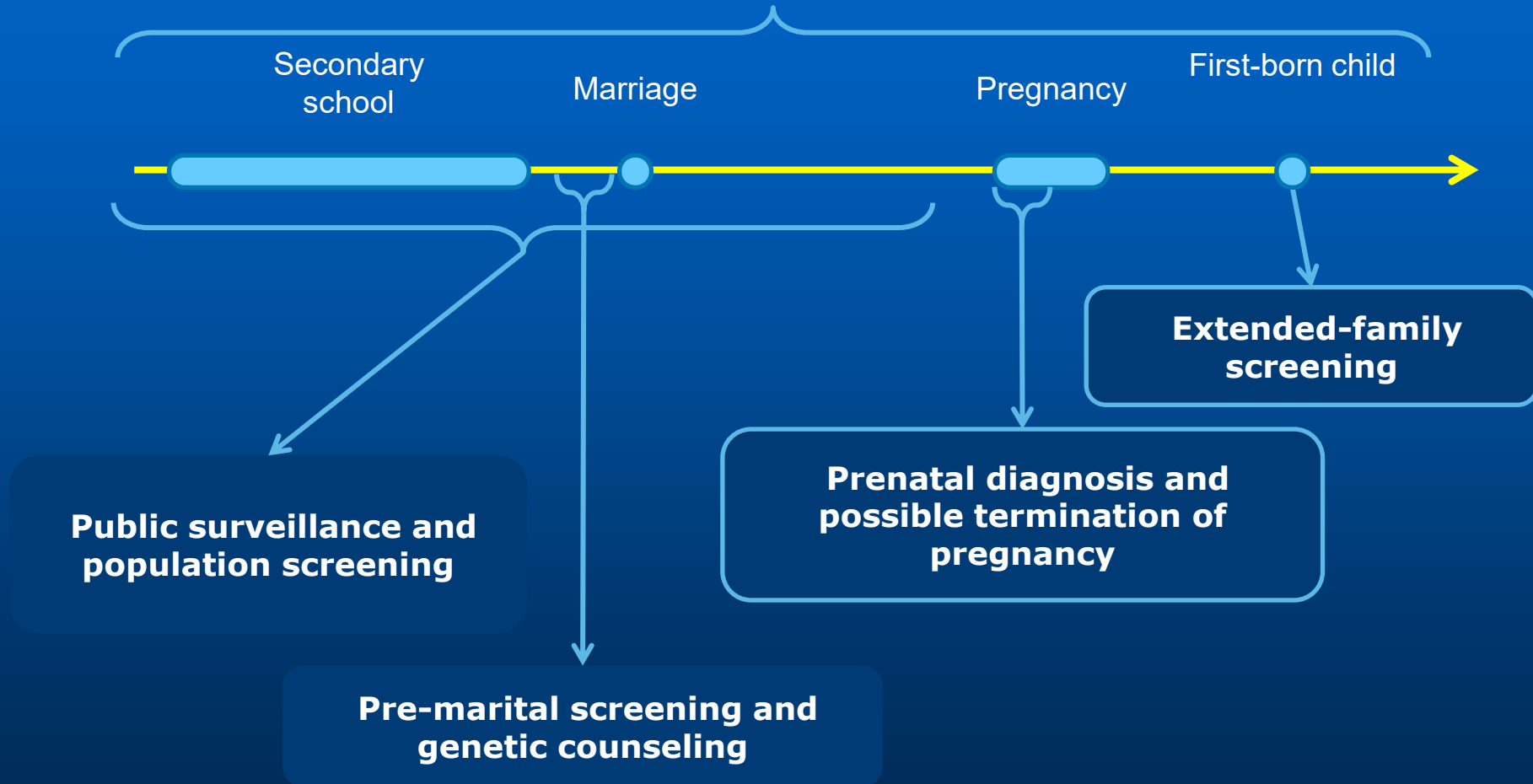
- Care included in 5-year Plan of the Government of India

### Malaysia

- Prevention strategy implemented in Kuala Lumpur

# Globala förebyggande strategier

## Public awareness and education



# Nyfödda med hemoglobinopati minskar med information/genetisk-rådgivning

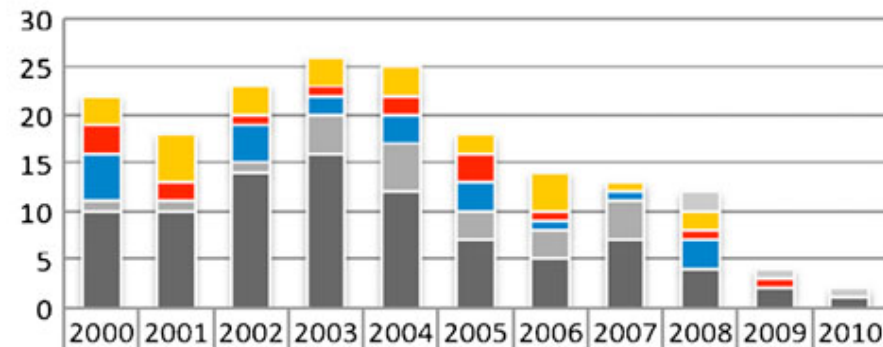
Nationellt screeningsprogram saknas

Lokala riktlinjer:

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



**Births of last decade per year/disease**



# Sammanfattning

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