

# Keleringsbehandling hos barn och ungdomar

Riktlinjer och förslag till handläggning och behandling

Användbart vid thalassemi och andra sjukdomstillstånd med järninlagring

Första versionen 2022

För vårdplaneringsgruppen för pediatrik hematologi (VPH)

Sammanställt för VPH av Caroline Björklund och Annika Mårtensson

## Innehåll

---

Förkortningar.....	2
Allmän bakgrund .....	3
Kelering bakgrund .....	3
Komplikationer till ökad järninlagring.....	3
Keleringsläkemedel .....	3
Deferoxamin (ex Desferal).....	4
Biverkningar av Deferoxamin (ex Desferal).....	5
Deferipron (ex Ferriprox) .....	6
Biverkningar av Deferipron (Ferriprox) .....	6
Deferasirox (ex Exjade)) .....	6
Biverkningar av Deferasirox (ex Exjade).....	6
Kelatbehandling (sammanställning).....	7
Kelatbehandling-kombination av läkemedel.....	8
Kelatbehandling vid vissa sjukdomstillstånd.....	8
Monitorering av kelatbehandling.....	9
Referenser .....	10
Litteratur, web-sidor och övriga referenser.....	11

Riktlinjerna är sammanställda för VPH hösten 2022 av Caroline Björklund, Umeå universitetssjukhus och Annika Mårtensson, Verksamhetsområde Barnmedicin, Sus Lund. VPH är en arbetsgrupp inom Barnläkarföreningens (BLF) delsektion/intresseförening för hematologi och onkologi. Vår målsättning är att förbättra vården av barn och ungdomar med hematologiska sjukdomar. Att utveckla riktlinjer är en del av detta arbete.

## Förkortningar

---

DBA	Diamond Blackfan anemi
HSCT	hematologisk stamcellstransplantation
LIC	Liver Iron Concentration
MRT2*	magnetkameraundersökning med specifik programvara
NTDT	Non Transfusion Dependent Thalassemia
SCD	Sicklecellsjukdom
TIF	Thalassaemia International Federation
VPH	Vårdplaneringsgruppen för pediatrik hematologi

## Allmän bakgrund

---

Målsättningen med dessa riktlinjer är att ge rekommendationer kring de vanligaste frågorna som uppstår i vården av barn och ungdomar med behov av katering. Det finns flera publicerade riktlinjer för bl.a. thalassemi från olika organisationer och länder som sinsemellan har både likheter och skillnader där man även tar upp kateringsbehandling. I Sverige bedömer man att det finns över 200 patienter (barn och vuxna) med transfusionskrävande thalassemi och katerande behandling som bör skötas i nära kontakt med ett regionalt center med erfarenhet av sjukdomen. Utöver dessa patienter finns ett okänt antal patienter till med andra sjukdomstillstånd och kateringsbehandling.

## Katering bakgrund

---

Katering är en process för att kunna ta bort tungmetaller (järn) ur kroppen. Kroppen har ingen egen förmåga att utsöndra järn. Hos patienter med erythrocytbehandling absorberar kroppen järn.

Kelatbehandling fanns redan under 1930-talet, men då för behandling av tungmetallsförgiftning. I slutet av 1960-talet och början av 1970-talet började man att använda katering av högt järn hos ex patienter med thalassemi, som behandlades med regelbundna erythrocyttransfusioner.

## Komplikationer till ökad järninlagring

---

Nedan anges de mest förekommande komplikationerna utan inbördes rangordning.

1. levercirrhos
2. arytmier, hjärtsvikt
3. retarderad tillväxt
4. störd/ försenad pubertetsutveckling
5. hypothyroidism
6. hypogonad hypogonadism
7. diabetes mellitus
8. parestesier

## Kateringsläkemedel

---

För att minimera organdysfunktion och minska morbiditet och mortalitet rekommenderas att kelatbehandling påbörjas efter de 10–12 första erythrocyttransfusionerna alternativt vid ferritinnivåer >1000 µg/L (WHO rekommendationer). Tre preparat finns på den svenska marknaden: Desferal (Dferoxamin), Ferriprox (Deferipron) och Exjade (Deferasirox). Nedan följer separata beskrivningar och sist ses en tabell med en sammanställning över de tre preparaten, tabell 1.

## Deferoxamin (ex Desferal)

---

-Vanligast och mest beprövad

-Deferoxamin är en vattenlöslig kelerare som i första hand bildar komplex med ferrijoner ( $\text{Fe}^{3+}$ ) och trivalenta aluminiumjoner. Komplexets bindningskonstanter är betydligt lägre för divalenta joner som tex ( $\text{Fe}^{2+}$ ). Deferoxamin tar upp fritt järn antingen från plasma eller i celler och bildar komplexet ferrioxamin. Det vattenlösliga ferrioxiaminet utsöndras snabbt och fullständigt och därmed ökar dess utsöndringen av järn i urin och faeces. Således reduceras den patologiska järnupplagringen i organen.

-Kan orsaka rödbrun missfärgning av urinen

-C-vitamin ökar järnets förmåga till kelatbildning. C-vitamin ökar även de toxiska effekterna av järn, speciellt på hjärtat och därför ska inte C-vitamin ges förrän behandling med Desferal har pågått i minst fyra veckor. Maximaldosen av C-vitamin till barn under tio år är 50 mg/dygn och för barn över tio år 100 mg/dygn.

-Vanligen ges deferoxamin som subcutan infusion under 10–12 timmar, 5–7 dagar/vecka. Infusionstiden och frekvensen får ofta styras efter vad som är praktiskt genomförbart för barnet och föräldrarna.

-25-55 mg/kg/dag (max 2g)

Några riktlinjer:

-Ferritin  $>3000 \mu\text{g/L}$                     55mg/kg/d + överväg kombination med oral kelerare

-Ferritin 2000–3000  $\mu\text{g/L}$             35mg/kg/d

-Ferritin  $<2000 \mu\text{g/L}$                 25mg/kg/d

Barn under uppväxten bör inte ges  $>40\text{mg/kg/d}$  pga risken för toxicitet särskilt dysplasi i kotpelaren  
10% deferoxaminlösning rekommenderas (0,5g upplöses i 5 ml sterilt vatten) vid subcutan infusion.

Det är också möjligt att ge deferoxamin som en (kontinuerlig) intravenös infusion, oftast med hjälp av en central infart som barnet har pga. sitt kroniska transfusionsbehov. Samma doser ges som vid subcutan administrering- 10% deferoxamin kan spädas vidare i NaCl eller 5% Glukos för intravenös infusion. Intravenös administrering kräver dock sjukhusvård. Denna variant kan vara ett alternativ dels hos patienter som inte klarar av att fullfölja subkutana infusioner och där orala kelerare inte är aktuella, dels hos patienter som uppvisar kardiella symptom sekundärt till ökad järnupplagring.

Desferal kan även ges i homepump och i samband med erytrocyttransfusion då man vet att järnutsöndringen är som högst i samband med erytrocyttransfusionen och upp till ett dygn efteråt. Man kan då påbörja Desferalinfusionen samtidigt med erytrocyttransfusionen och planera den för 24 timmar i homepump som patienten tar med sig hem för att sedan återkomma till sjukhuset nästföljande dag och plocka bort homepumpen. Detta förfarande används alltmer sällan inom barnhemtologin.



2 bilder på användande av subcutan infusion med pump



## Biverkningar av Deferoxamin (ex Desferal)

---

1. lokalreaktion i huden vid infusionsstället

-förslag till åtgärder:

- a. variera sticken till buk, lår, glutealt
- b. öka utspädningen med mer sterilt vatten
- c. prova annan nål
- d. addera kortison till deferoxaminlösningen: ex Pre-Cortalon 25mg/ml och ta 0,1ml, dvs 2,5mg och blanda i 1000mg Desferal

2. ledvärk, myalgi

3. optikusatrofi, påverkat färgseende, katarakt

4. hörselnedsättning

5. kotdysplasi

6. vid Yersinia-infektion ska Desferal sättas ut!

FÖLJSAMHETEN KAN DOCK VARA SVÅR MED SUBCUTAN BEHANLING INTE MINST NÄR BARNET BLIR TONÅRING

## Deferipron (ex Ferriprox)

---

-oral vattenlöslig kelerare som utsöndras enbart via urinen

-finns som tabletter och mixtur

-ges i dosen 75 (-100) mg/kg/dygn uppdelat på 3 doser

-kombinationsbehandling med deferoxamin ger en mycket bra effekt vid mycket järninlagring i myocardiet. Detta beror på att deferipron är en liten molekyl som lätt passerar cellmembraner och har visat sig ha en god effekt att kunna mobilisera intracellulärt järn särskilt i myocard

## Biverkningar av Deferipron (ex Ferriprox)

---

1. neutropeni med svår agranulocytos!!

VIKTIGT ATT UPPLYSA PATIENTEN OM ATT SÖKA AKUT VID FEBER!!

2. illamående

3. ledvärk

4. påverkan på leverenzym

## Deferasirox (ex Exjade)

---

-den nyaste orala keleraren

-fettlöslig och utsöndras via faeces

-finns som tablett och ges i dosen 7–28 mg/kg /dygn i en-dos

-har inte samma effekt på järninlagring i myocardiet som deferipron

## Biverkningar av Deferasirox (ex Exjade)

---

1. gastrointestinala med framför allt buksmärter och illamående

- förslag till åtgärd:

a. tablett tas då med fördel på kvällen

2. huvudvärk

3. klåda

4. kreatininstegring, proteinuri

5. påverkan på leverenzym

6. neutropeni

## Kelatbehandling (sammanställning)

**Tabell 1: keleringsläkemedel**

	Deferoxamin (Desferal)	Deferipron (Ferriprox)	Desferasirox (Exjade)
Kliniskt tillgängligt från	1968	1999	2005
Indikation	All järninlagring	Thal major, >6år	β-thal major >6år, Ökad järninlagring >10 år+ Övr anemier m järninlagring >2år när Desferal otillräckligt
Administration	i.v., s.c. T½ ca 20 min	p.o. 3 ggr/d T½ ca 1 tim	p.o. 1 gång/d T½ ca 8–16 tim
Elimination	Urin, faeces	Urin	Faeces
Vanlig dos	25–55 (60) mg/kg/d under 8–12 (24) tim	75 (-100) mg/kg/d	7–28 mg/kg/d (tablett) (beroende på indikation)
Biverkningar	Artralgi, myalgi, hudreaktion, retinal skada, kotdysplasi, sensorineural hörselnedsättning	Neutropeni, svår agranulocytos, illamående, artralgi, leverenzymstegring	Buksmärtor, huvudvärk, klåda, leverenzym- och kreatininstegring, proteinuri
Effekt på järninlagring i hjärta	++ (ffa om ges i.v.)	+++	++
Effekt på järninlagring i lever	+++	++	+++
Fördel	Mångårig erfarenhet	Effekt vid hjärtjärninlagring	Dosering 1 g/d
Nackdel	Compliance, administrationssätt	Provtagning tätt, allvarliga biverkn	Dosjustering vid njur- och leverpåverkan



## Kelatbehandling-kombination av läkemedel

---

I en del fall får man ingen tillfredsställande behandlingseffekt vid monoterapi och i andra fall besväras patienten av biverkningar som försämrar kelatbehandlingens kvalitet och compliance. I ett tredje scenario behövs duoterapi vid kraftigare järninlagring ex vid tidigare suboptimal behandling. Den vanligaste kombinationen är deferoxamin och deferipron, exempelvis vid järninlagring i hjärtat, men andra möjliga kombinationer finns beskrivna.

## Kelatbehandling vid vissa sjukdomstillstånd

---

### Diamond Blackfan anemi (DBA)

Nya internationella riktlinjer är på väg men sammanfattningsvis vill man belysa nödvändigheten av relativt tidigt insatt keleringsbehandling hos patienter med DBA. Vidare brukar man starta med deferoxamin och ofta kan ytterligare ett keleringsläkemedel läggas till. Av tradition har man varit mycket restriktiv med deferipron vid tillstånd med benmargssvikt men eventuellt finns det en förnyad bedömning inom detta område. För närmare detaljer se riktad litteratur samt kontakta gärna närmaste barnhematologiska centrum för en diskussion.

### Sicklecellsjukdom (SCD)

En del patienter med SCD får periodvis enstaka eller mer regelbundet återkommande erytrocyttransfusioner. Dessa kan i vissa fall vara i behov av kelering. Olika centra har genom åren använt olika metoder att behandla dessa patienter. Exempelvis har man kunnat behandla med deferasirox i lite lägre dos. På andra håll har man valt deferoxamin iv under 12–24 timmar i anslutning till erytrocyttransfusionen. Då dessa fall är sällsynta och indikationen för kelering hamnar utanför de gängse indikationerna så kontakta gärna närmaste barnhematologiska centrum för en diskussion.

### Efter hematologisk stamcellsstransplantation (HSCT)

Patienter som genomgått HSCT på indikationen icke malign blodsjukdom kan i många fall ha en järninlagring som följd av sin grundsjukdom. Efter genomgången HSCT kan de patienterna bli föremål för ex flebotomi och/eller kelatbehandling. Kontakta gärna närmaste barnhematologiska centrum för en diskussion.

### Non transfusion dependent thalassemia (NTDT)

Vissa patienter med NTDT ansamlar järn utan transfusioner och kelerande behandling kan bli aktuell om ferritin stiger till (800-)1000 µg/L eller om LIC >5 mg Fe/g. Här brukar deferasirox med den lägre startdosen oftast väljas (7-10mg/kg/d).

### Vid övriga tillstånd med kroniskt erytrocyttransfusionsbehov

I enstaka patientfall med ex hemolytiska tillstånd som hereditär sfärocytos och oklara benmargssviktillstånd, ex severe aplastic anaemia där patienterna får regelbundna erytrocyttransfusioner, bör man ha i åtanke efter de första 10-12 (-20) transfusionerna och/eller när patienten uppvisar ferritin >1000 µg/L, behovet av kelering. Man kan då överväga insättning av kelerande behandling. Kontakta gärna närmaste barnhematologiska centrum för en diskussion.

## Monitorering av kelatbehandling

Ferritin ger ett bra mått på järninlagring i kroppen men kan vara falskt för högt vid infektion/inflammation och leverpåverkan. Ferritin kan kontrolleras vid transfusionstillfällen och visar på en trend över tid.

Kontrollera vid varje transfusion och gör en registrering över varje år hur ferritinnivåerna ligger samt hur många transfusioner och hur stor dos kelering som givits. Ferritinvärden på 500–1000 µg/L speglar en välkontrollerad situation. Risken för ototoxicitet pga. deferoxamin kan minskas genom att beräkna kvoten av den dagliga dosen (mg/kg)/S-ferritin (µg/L) där kvoten bör vara <0,025. Var observant på ev. byten av analysmetoden för ferritin på det lokala laboratoriet för att få en pålitlighet i värdena.

MRT2\* används för att bedöma järninlagring i lever och hjärta. Man mäter järnkoncentrationen i levern, LIC i mg/g levervävnad (alternativt torrsvikt som skrivs ibland). Önskvärt är LIC <3-7 mg/g levervävnad. LIC >7 mg/g levervävnad medför risk för organpåverkan och LIC >15 mg/g levervävnad innebär allvarlig risk för lever- och hjärtskador. Figur nedan modifierad från TIF. MRT2\* hjärta och lever intervall styrs av ferritinutveckling. (På vissa håll även MRT hypofysbedömning, hör med närmaste universitetssjukhus eller barnhematologiska centra).

Leverbiopsi kan behöva göras i vissa fall bland annat inför avgörande om HSCT.

**Figur 1: LIC nivåer och klinisk relevans**

LIC nivå (mg Fe/g torrsvikt)	Klinisk relevans
0,17–1,8	Normal nivå i en frisk population
3,2–7,0	Föreslagen optimal nivå vid kelering på basen av erytrocytttransfusion
7,0–15,0	Ökad risk för komplikationer
>15,0	Kraftigt ökad risk för hjärtsjukdom och för tidig död

Vid hjärtbedömningen anger man en normal signal som >20ms medan <10 ms visar på en allvarligare risk för hjärtpåverkan. I hjärtbedömningen är det av värde att även kontrollera UKG (normal ejektionsfraktion) och EKG (normalt fynd) vid samma tidpunkt. Figur nedan modifierad från TIF och brittiska riktlinjer.

**Figur 2: hjärtpåverkan och järninlagring**

Risk (hos obehandlad patient)	MRT2* (millisekunder; ms)
Önskvärt värde	≥ 20
Mild till moderat mängd järn i hjärtat: låg risk för hjärtsjukdom	10-19
Stor mängd järn i hjärtat: moderat risk för hjärtsjukdom	6-9
Stor mängd järn i hjärtat: hög risk för hjärtsjukdom	<6

Elastografi (ultraljudsundersökning) kan också användas för att mer bedöma fibros/cirros utveckling i levern och inte egentligen direkt järninlagring. Det finns framför allt vuxenreferensmått men man anser att man genom att jämföra den enskilda patienten med sig själv över tid får en uppskattning av leverpåverkan.

**-Blodstatus inkl neutrofila, levertransaminaser, kreatinin och urinsticka om oral kelering**

**-Hörselundersökning vart till vartannat år, ögonundersökning vartannat år i småbarnsåren, sedan årligen.** Om avvikande fynd rekommenderas tätare kontroller.

## Referenser

---

- Angelucci E, Barosi G, Camaschella C, Cappellini MD, Cazzola M, Galanello R, *et al.* Italian Society of Hematology practice guidelines for the management of iron overload in thalassemia major and related disorders. *Haematologica*. 2008; 93(5):741-752
- Aydinok Y, Kattamis A, Cappellini MD, El-Beshlawy A, Origa R, Elalafy M, *et al.* Effects of deferasirox-deferoxamine on myocardial and liver iron in patients with severe transfusional iron overload. *Blood*. 2015; 18;125(25):3868-3877
- Betts M, Flight PA, Paramore LC, Tian L, Milenkovic D, Sheth S. Systematic literature review of the burden of disease and treatment for transfusion-dependant  $\beta$ -thalassemia. *Clin Ther*. 2020; 42(2): 322-337
- Borgna-Pignatti C, Marsella M. Iron Chelation in Thalassemia Major. *Clin Ther*. 2015; 37(12):2866-2877
- Cappellini MD, Bejaoui M, Agaoglu L, Canatan D, Capra M, Cohen A, *et al.* Iron chelation with deferasirox in adult and pediatric patients with thalassemias major: efficacy and safety during 5 years' follow-up. *Blood*. 2011; 118:884-893
- Di Maggio R, Maggio A. The new era of chelation treatments: effectiveness and safety of 10 different regimens for controlling iron overloading in thalassemia major. *Br J Haematol*. 2017; 178:676-688
- Elalfy M, Adly A, Wali Y, Tony S, Samir A, Elhenawy Y. Efficacy and safety of a novel combination of two oral chelators deferasirox/deferiprone over deferoxamine/deferiprone in severely iron overloaded young beta thalassaemia major patients. *Euro J Haematol*. 2015; 95:411-420
- Gabutti V, Piga A. Results of long-term iron-chelating therapy. *Acta Haematol*. 1996; 95(1):26-36
- Grady RW, Galanello R, Randolph RE, Kleinert DA, Dessi C, Giardina PJ, *et al.* Toward optimizing the use of deferasirox: potential benefits of combined use with deferoxamine. *Haematologica* 2013; 98:129-135
- Hoffbrand AV, Taher A, Cappellini MD. How I treat transfusional iron overload. *Blood*. 2012; 120:3657-3669
- \*Kwiatkowski JL. Current recommendations for chelation for transfusion-dependant thalassemia. *Ann N.Y. Acad Sci*. 2016;107-114
- Marsella M, Borgna-Pignatti C. Transfusional iron overload and iron chelation therapy in thalassemia major and sickle cell disease. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2014; 28:703-727
- Oyedeji CI, Crawford RD, Shah M. Adherence to Iron Chelation Therapy with Deferasirox Formulations among Patients with Sickle Cell Disease and  $\beta$ -thalassemia. *J Natl Med Assoc*. 2021 Apr;113(2):170-176
- Pennell DJ, Udelson JE, Arai AE, Bozkurt B, Cohen AR, Galanello R, *et al.* Cardiovascular function and treatment in beta-thalassemia major. A consensus statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2013; 128(3):281-308
- Pennell DJ. T2\* magnetic resonance and myocardial iron in thalassemia. *Ann N Y Acad Sci*. 2005; 1054:373-378
- Pepe A, Meloni A, Pistoia L, Cuccia L, Gamberini MR, Lisi R, *et al.* MRI multicentre prospective survey in thalassemia major patients treated with deferasirox *versus* deferiprone and desferrioxamine. *BJH*. 2018; 183(5):783-795
- Vichinsky E, Butensky E, Fung E, Hudes M, Theil E, Ferrell L, *et al.* Comparison of organ dysfunction in transfused patients with SCD or beta thalassemia. *Am J Hematol*. 2005; 80(1):70-74
- Wonke B, Wright C, Hoffbrand AV. Combined therapy with deferiprone and desferrioxamine. *Br J Haematol* 1998; 103:361-364

## Litteratur, web-sidor och övriga referenser

---

Farmakis D, Angastiniotis M, Aleftheriou A. A short guide for the management of Transfusion Dependent Thalassaemia (TDT), TIF publication 2<sup>nd</sup> edition 2022, kan nedladdas från TIF

Cappellini MD, A Cohen, A Eleftheriou, A Piga, J Porter, Taher A. Guidelines for the Clinical Management of Thalassaemia 4th Edition (2021), kan nedladdas från TIF

Thalassemia International Federation: <https://thalassaemia.org.cy/> Guidelines for the Clinical Care of Patients with Thalassemia in Canada

Standards for the Clinical Care of Children and Adults with Thalassemia in the UK. 3rd ed., 2016. Thalassemia Society, United Kingdom: <https://www.ukts.org/>

Center for Disease Control and Prevention: <https://www.cdc.gov/>

Barnläkarföreningen, Vårdplaneringsgruppen för pediatrik hematologi:  
<https://pho.barnlakarforeningen.se/vardplaneringsgrupper/vph-varldplaneringsgruppen-for-pediatrik-hematologi/vardprogram-vph/>

FASS för vårdpersonal: startside FASS: [www.fass.se](http://www.fass.se)