



Thalassemi i Norge

Klinisk bilde, behandling og heterogenitet belyst ved en familiestudie

Prosjektoppgave for medisinstudiet UiO

Andreas Nordahl Følling

2009

Veileder: Marit Hellebostad

Abstract

Background: The thalassaemias are a group of inherited haemoglobin disorders frequently found in tropical and subtropical areas, evolutionary selected for due to carriers' resistance to malaria. It is regarded as an autosomal recessive disorder. In Norway it is still a seldom disease although the incidence is increasing as a result of immigration from endemic countries. Many Norwegian doctors lack the experience and knowledge required to screen, diagnose and treat these patients. Although it is still a small group in the Norwegian population proper treatment and follow up is essential for these patients. This paper examines the prevalence of children with thalassaemia in Norway, does a qualitative assessment from two patient's point of view and asks whether this group receive adequate treatment and follow up.

Methods: Contact with Norway's paediatric centres to assess prevalence. An interview with a family with 2 affected children with regard to quality of life and treatment was performed. Comparisons of national with international guidelines and a review of up to date evidence on treatment assess the standard of treatment in Norway.

Results/discussion: Thalassaemia is a chronic disease with huge implications for the affected and their families, even with optimal treatment. The prevalence in Norway has and is expected to gradually increase due to increased immigration. Norwegian guidelines and practice meets the standards of comparable countries, although the question of screening needs to be assessed. Information on how to identify carriers and refer to genetic counselling must be made more accessible to doctors.

Innhold

Abstract.....	2
Innhold.....	3
Innledning.....	4
Patofysiologi.....	4
Genetisk grunnlag.....	4
Behandling.....	6
Thalassemi som verdensproblem.....	8
Thalassemi i Norge.....	8
Problemstilling.....	8
α - kontra β -thalassemi.....	9
Metoder.....	9
Resultater.....	10
Epidemiologi i Norge.....	10
2 kasuistikker, journalgjennomgang og intervju.....	11
Gjennomgang av det norske handlingsprogram for thalassemi.....	18
Diskusjon.....	20
Litteratur.....	23

Innledning

Thalassemiene inngår i gruppen hemoglobinsykdommer. Årsaken er en genetisk betinget feil i produksjonen av globinkjedene som normalt inngår i hemoglobin. Sykdommen klassifiseres etter hvilken kjede som er nedsatt eller fraværende, hvorav alfa(α) og beta(β) kjedene er de vanligste. Pasientene har derfor nedsatt mengde funksjonelt hemoglobin og utvikler varierende grader av anemi.

Det finnes en enorm variasjon av sykdomsgraden, grunnet ulike mutasjoner som gir mer eller mindre nedsatt produksjon og en rekke formildende eller forverrende faktorer. For å beskrive alvorlighetsgraden kan sykdommen grovt sett grupperes i enten minor, intermedia eller major. Innenfor hver gruppe finnes enorme variasjoner.

Patofysiologi:

Normalt utgjør HbA ($\alpha_2\beta_2$) 98 % av all voksent Hb. I løpet av fosterlivet er ulike kjedekombinasjoner til stede i ulike faser. Ved fødsel er den dominerende hemoglobintypen dannet av α -kjeder parret med γ -kjeder, føtalt hemoglobin, HbF. I løpet av de første 30-40 uker av livet erstattes fallende γ -kjede produksjon av β -kjeder som parret med α -kjeder gir HbA. Nedsatt produksjon av β -kjeder etterlater uparrede α -kjeder. Disse produseres i overskudd, som kompensasjonsrespons på anemi. α -kjeder alene kan ikke gi funksjonelt hemoglobin. Overskuddet av α -kjeder felles ut og erytrocyttene destrueres intra- og ekstramedullært. Resultatet er hemolyse og anemi. Dette kalles derfor ineffektiv erytropoiese og er kilden til de fleste problemer hos denne pasientgruppen. Det er hovedelementet i β -thalassemi patofysiologien(1). En kompensatorisk økning i erytropoiese opp til 10x normalen er målt. Ineffektiv erytropoiese gir økt celledød intramedullært og økt nedbrytning i milten. Den ubehandlede pasienten bærer derfor preg av anemi, hemolyse(som igjen gir splenomegali) og en kompensatorisk økt beinmarg, samt ekstramedullær erytropoiese. Det sees også økt jernabsorpsjon og derfor jernopphoping uten transfusjoner(1).

Genetisk grunnlag:

Det er påvist rundt 200 mutasjoner for β -thalassemi(1). De fleste er små substitusjoner, men flere delesjoner er beskrevet. Mutasjonene benevnes β^0 som gir opphevet ekspresjon, eller β^+ som gir nedsatt ekspresjon. Arvegangen kan i de fleste tilfeller anses som autosomal ressesiv,

men dette er en forenkling ettersom det finnes flere avvik fra de klassiske mendelske lover. Enkelte heterozygote er klassiske bærere helt uten symptomer, andre har såkalt trait, med en lettere nedsatt Hb, lav MCV og en viss blekhet. Et fåtall av mutasjoner, β^0 , arves dominant med symptomer i heterozygot genotype.

En enorm variasjon i fenotype sees hos thalassempasienter, også innenfor de definerte gruppene major, intermedia og minor. Dette skyldes i første rekke de ulike mutasjoners varierende alvorlighetsgrad, fra nonsense til svakt missense, som gir alle grader fra lett anemi til totalt opphevet produksjon av β -globin og alvorlig sykdom. For β -thalassemiene er det mulig å forutsi fenotype når mutasjonen i β -globin genet er klarlagt(2). En ytterligere variasjon, som ikke skyldes de sykdomsgivende mutasjoner i β -genet, kan forklares av en rekke formildende mutasjoner andre steder i genomet. En samtidig mutasjon for α -thalassemi, som gir nedsatt produksjon av α -kjeder, minsker ubalansen mellom parrede og ikke parrede kjeder, den ineffektive erytropoiese, og derved demper alle symptomer(3). Flere mutasjoner som gir nedsatt produksjon av α -kjeder er beskrevet bl.a. i promotor områder til α -genet(2). Det er også beskrevet mutasjoner som gir oppregulering av γ -kjedene som inngår i føtalt hemoglobin(4). Disse pasientene vil kunne parre overskudd av α -kjeder med γ -kjeder og få betydelig mindre ineffektiv erytropoiese og anemi(5). Andre mekanismer, såkalt sekundære formildende mutasjoner, kan for eksempel føre til nedsatt jernopphopning, modifisere graden av benforandringer, eller redusere nivåene av bilirubin ved hemolyse(5).

α -kjede mutasjoner er vist å ha en viss resistens mot malaria parasitten plasmodium falciparum. Flere studier antyder at β -kjede mutasjoner har den samme effekten(1). Det er derfor ikke overraskende at mutasjonene er hyppigst i tropiske strøk og nærmest fraværende i andre. I en studie i Storbritannia ble kun 4 pasienter med tilsynelatende britisk herkomst funnet å ha sykdommen og til sammen 116 med påvisbare mutasjoner for globinkjedene(6). De områder med en signifikant andel arvebærere og pasienter er middelhavsområder, nordlige Afrika, Midtøsten, det indiske subkontinent og sørøst-Asia. Assosierte mutasjoner ligger i haplotyper og få varianter opptrer innenfor en populasjon. 80 % av mutasjonene finnes innenfor 20 haplotyper. Dette er uttrykk for at en parallell evolusjon og at liknende, men ikke like mutasjoner har oppstått i flere populasjoner uavhengig av hverandre, men med felles gunstig beskyttende effekt mot malaria(1).

Behandling:

Enorme framskritt er sett de siste 30årene og leveutsikter og livskvalitet for pasienter har stadig økt(7). Symptomatisk behandling av de alvorlige former består i hovedsak av erytrocyttransfusjoner og jernchelerende behandling. Den eneste kurative behandlingsformen for thalassemi er stamcelletransplantasjon. Særlig for pasienter som fra tidlig alder mottar jernchelerende behandling, har leveutsikter og komplikasjonsfrihet bedret prognosen til thalassempasienter(7).

Transfusjon av erytrocyttkonsentrat: Regelmessige transfusjoner gis til de pasienter som over tid har Hb nivå under en kritisk grense, eller de som utvikler alvorlige symptomer som vekstretardasjon, beinforandringer (facies thalassemica) eller splenomegali. Pasienter som har behov for regelmessige transfusjoner, defineres som thalassemia major. Disse trenger transfusjoner av erytrocyttkonsentrat ca hver 3-4de uke, og hyppigheten bestemmes av hvor fort Hb synker. Pretransfusjons-Hb er bestemmende og bør holdes på passe nivå. Høyt nok til å undertrykke den ineffektive erythropoiesen og så lavt som mulig for å minke jernbelastningen(8). Kroppen har ingen måte å kvitte seg med overskudd av jern. Et vesentlig element i behandlingen er å minske jernmengden for å unngå hemosiderose. Cazzola et al har vist at pretransfusjons-Hb under 9g/dL frarådes da den ineffektive erythropoiesen ikke undertrykkes i tilstrekkelig grad(8). I to studier viser de at den ideelle pretransfusjons-Hb ligger mellom 9-10g/dL(8;9).

Medikamenter som øker produksjonen av γ -globin og dermed føtalt hemoglobin er også tatt i bruk, bl.a. hydroxyurea. Teoretisk vil dette bidra til å øke nivået av funksjonelt hemoglobin og dempe den ineffektive erythropoiese. Erfaring og dokumentasjonen for denne behandlingen er ikke god(4).

Jernchelerende behandling: Pasienter som behandles med et velfungerende transfusjonsregime vil i dag kunne dø av komplikasjoner til hemosiderose. Den klart hyppigste dødsårsak er kardiomyopati(7). Kroppen har ingen regulert utskillelse av jern. For å unngå hemosiderose som følge av regelmessig transfusjoner og økt opptak som respons på anemi, er det vist at jernchelerende behandling kan bidra til å hemme denne utvikling og dermed øke komplikasjonsfri overlevelse betraktelig(7). Lenge har det kun vært et medikament på markedet, desferrioxamin (Desferal®) og man har 35års erfaring med dette medikamentet(10). Den gis som subkutan infusjon fra en pumpe i 8-12 timer, ca. 5 x/uke. To

orale medikamenter har i nyere tid blitt tatt i bruk, deferiprone (Ferriprox®) og deferasirox(Exjade®), med henholdsvis 15 og 5 års erfaring. Det mangler fortsatt sammenliknende langtids oppfølgingsstudier, men flere studier tyder på at deferiprone har en noe dårligere effekt enn deferoxamine, dog bedre etterlevelse og god beskyttende effekt på hjertet(11). Lovende resultater er også vist for deferasirox og kombinasjonsbehandling med deferoxamine og deferiprone(12). Det er et sterkt behov for medikamenter som er billige, effektive, lite toksiske og med god etterlevelse. Effekten av jernchelerende behandling kan monitoreres ved serum ferritin nivåer. Jernavleiring er ikke jevnt fordelt i kroppen. Serum ferritin nivåer skjeler ikke mellom patologisk opphopning i bestemte organer. Leverbiopsi er ofte brukt for å gi inntrykk av jernnivåene her, men ulik grad sees også innen et organ, og denne undersøkelsen sier enda mindre om jernavleiring i andre organer, f.eks. hjerte. I de senere år er MR T2*, en non-invasiv MR teknikk for å bestemme grad av jernavleiring, blitt tilgjengelig. Undersøkelsen framstiller jerninnholdet i de enkelte organene direkte, og kan dermed vise diskrepans mellom jernavleiring i hjerte og lever. Jernmengden i hele organet måles, og dermed unngås problemet med en ikke representativ biopsi. MR T2* anses i dag som gullstandard og er den viktigste prognostiske faktor og bestemmende for endringer av den jernchelerende behandling(13). Den utføres normalt fra 10-årsalder med 1-3 års mellomrom avhengig av behov.

Transplantasjon: Allogen transplantasjon av hematopoietiske stamceller er den eneste kjente kurative behandling for thalassemi. I litt over 20 år har forbedringer gitt stadig bedre prognose(14). Prognosen avhenger av antall risikofaktorer før transplantasjonen. Lucarelli/Pesaro har definert tre risikofaktorer: hepatomegali over 2cm under costalbuen, portal fibrose ved leverbiopsi og dårlig/uregelmessig gjennomført jernchelerende behandling. Thalassemfri overlevelse sees for pasienter med henholdsvis 1, 2 og alle 3 risikofaktorer 91, 84 og 58 % og mortalitet er likeledes 7, 10 og 15 % □. Barn har bedre prognose enn voksne(10) men den eneste identifiserte faktoren med utslag på prognose hos voksne er derimot aktiv kronisk hepatitt(14). Dårligere prognose er også sett ved ubeslektede donorer, men bedret vevstyping og bedre behandling av komplikasjoner er ventet å gi bedre resultater. Erfaringen er størst med donasjon fra forlikelig søsken/foreldre. Nyere erfaringer med stamceller høstet fra navlestrengsblod gir likeverdig klinisk effekt, men hos voksne noe dårligere etablering av transplantatet i pasienten. Det er også sett noe mindre graft vs host disease (GvH) som gjør at man kan tillate større grad av uforlikelighet(15). Jernchelerende behandling og/eller årelating bør kontinuieres etter transplantasjon for å normalisere

jernlagrene(14). I Norge er 10 pasienter transplantert(8 med søskendonor, 2 med foreldredonor), 1 pasient døde og 4 hadde alvorlige ikke-dødelige komplikasjoner(16). Dette er sammelignbart med tall fra sentre med større erfaringsgrunnlag(14).

Thalassemi som verdensproblem

På verdensbasis er thalassemiene de hyppigst forekommende monogenetiske sykdommer(17). Det er anslått at ca 7 % (3-10 %) av verdens befolkning er bærere, og at det hvert år fødes 3-400 000 med alvorlig sykdom(1;18). Mutasjonene for denne sykdomsgruppen er hyppigst i tropiske strøk, hvor bærertilstanden er selektert for pga dens beskyttende effekt mot parasitten Plasmodium falciparum. Den er desidert hyppigst blant mennesker med opprinnelse fra middelhavsområdet, nordlige Afrika, Midtøsten og sørøst Asia (malaysiske halvøy, det indiske subkontinent, sørlige deler av Kina samt Indonesia).

Thalassemi i Norge

Norske tall fra '96 viser at det var 28 registrerte tilfeller av beta thalassemia minor, 3 intermedia og 5 major, 6 tilfeller av alfa thalassemia minor og 1 major. I alt 9 pasienter med behandlingstrengende sykdom(17). Registrerte tilfeller med minor sier lite om det totale antall i befolkningen da de ofte er symptomfrie. Fra et spørreskjema til alle landets barneavdelinger i '06 ble det klart at 31 pasienter ble behandlet for thalassemia intermedia eller major(16). Dette er en økning på over 200 % i løpet av 10år og viser tydelig et økende antall pasienter med behandlingstrengende thalassemi. I samtlige land i nord- og vest-Europa, hvor thalassemi tidligere har vært ytterst sjelden, observeres en økning i tråd med innvandring fra høyprevalente områder(19;20). Den klart hyppigste varianten i Norge er β -thalassemi, pga størst innvandring fra land hvor denne varianten er hyppigst. Det forventes et stadig økende antall pasienter til Norge. Det er lite kunnskap og manglende erfaringsgrunnlag for behandling av sykdommen blant norske leger og et behov for å øke oppmerksomhet og kunnskap om denne sykdomsgruppen. Ved mulighet for å få barn med thalassemi kan man i Norge få utført preimplantasjonsdiagnostikk. Dette sikrer at det planlagte barn er friske og samtidig sikre at det nye barnet vil være en mulig donor til sine affiserte søsken.

Problemstilling

Denne oppgaven reiser seg altså i en tid hvor Thalassemi fortsatt er en ukjent tilstand blant mange norske leger, til tross for at det er en hyppig tilstand i global sammenheng. Antall pasienter i Norge er på et meget lavt nivå, men insidensen er tydelig økende.

Hovedproblemstilling:

Hvordan har epidemiologi og behandling av thalassemi utviklet seg i Norge og har disse pasientene fått god nok behandling?

Delspørsmål:

1. Hvor stor er denne pasientgruppen i Norge nå, og hvordan vil utviklingen være i fremtiden?
2. Hvordan er det å leve med thalassemi i Norge i dag?
3. Hvordan er norske retningslinjer i forhold til utenlandske/internasjonale retningslinjer og evidensbasert forskning?
4. Hvordan utføres disse i praksis og hvilke organisatoriske utfordringer har helsevesenet i møte med denne pasientgruppen? Hvilke problemområder kan oppstå i fremtiden?

α - kontra β -thalassemi

De viktigste forskjeller mellom α - og β -thalassemi er grunnet i at det finnes 4 gener som koder for α -kjeder ($\alpha\alpha/\alpha\alpha$). Ved α -thalassemi sees også stor spredning i graden av sykdom. Dette er først og fremst avhengig av hvor mange gener som fungerer. De hyppigste mutasjonene er delesjoner, noen punktmutasjoner. Er alle 4 gener utslukket(--/--) fører det til intrauterin død fordi α -kjeder også inngår i føtalt hemoglobin, som fosteret ikke kan leve uten. I Norge er 1 slik pasient transfundert intrauterint og har derfor overlevd. 3 utslukkede gener benevnes HbH sykdom (--/- α) og gir moderat hemolytisk anemi, ev splenomegali. 2 utslukkede alleler gir stort sett symptomfrihet, men målbar lett anemi og kan betraktes som bærere. Ett utslukket gen gir ingen forskjell i hematologiske verdier(21). α -thalassemi er vanligst i sydøst Asia og sjeldnere i Afrika og Midtøsten(10). Ettersom Norge har få innvandrere fra høyprevalente områder er β -thalassemi klart den hyppigste varianten her til lands. Denne oppgaven legger den største vekten på β -thalassemi for å begrense spørsmålenes omfang.

Metoder

Kartlegging av antall thalassemi-pasienter under behandling (transfusjoner eller gjennomgått transplantasjon) ble gjort ved å sende ut spørreskjemaer til landets barneavdelinger. De som ikke svarte, ble ringt opp.

Det ble foretatt et intervju med en familie hvorav to barn har thalassemi med ulik alvorlighetsgrad. Et timelangt intervju i 2007 med vekt på hele sykdomsforløpet av sykdommen ble lagt til grunn for å belyse kvalitative aspekter av deres sykehistorie og noen utfordringer det norske helsevesenet har i møte med en heterogen pasientgruppe. Deres journaler er også gjennomgått. Dette belyser noen kvalitative aspekter ved thalassemi og hvordan det er å leve med denne sykdommen i Norge.

Det norske handlingsprogrammet for thalassemi ble sammenliknet med retningslinjer fra England, Sverige og Danmark og ulike praksiser identifisert. Det er forsøkt å vurdere disse i lys av tilgjengelig oppdatert litteratur. Det er mest naturlig å sammenlikne erfaringer gjort i England med dagens situasjon i Norge. Sverige og Danmark har liknende prevalens og erfaring. England har over lengre tid hatt en mye større innvandring fra høyprevalente områder og har derfor en mye større prevalens og lengre behandlingserfaring. For å belyse mulige problemer i fremtiden er det også forsøkt å identifisere noen problemstillinger England har hatt i møte med dette økende og tidligere ukjente helseproblemet.

Det er foretatt et ikke-systematisk litteratursøk med "Thalassemi" (og varianter av skrivemåter: thalassaemia, thalassemia, talassemi) kombinert med "genetics" "complications" "guidelines" og "treatment" som søkeord. Søket ble foretatt i norske tidsskrifter. Deretter er det søkt med samme søkeord i internasjonale tidsskrift gjennom PubMed og Medline. Utvalg av artiklene er gjort etter mest relevans ved skjønnsmessig vurdering.

Resultater

Epidemiologi i Norge '09:

Spørreundersøkelse av landets barneavdelinger som viser antall pasienter i behandling med transfusjoner eller gjennomgått transplantasjon er vist i tabellene under.

Tabell 1: Pasienter fordelt på genotype

α -thalassemie	1*
β -thalassemie	22
SUM	23

*Levendefødt pga intrauterine blodtransfusjoner

Tabell 2: Pasienter fordelt på fenotype

major	19	9 er transplantert**,
intermedia	4	
SUM	23	

**Totalt 10 er transplantert i Norge, 1 pasient døde av komplikasjoner

Sammenlikning av tidligere tall fra 1996 (17) og 2006(16) er vist under (α og β thalassemier er slått sammen, intermedia som har sporadiske behov for transfusjoner eventuelt annen behandling er også tatt med):

Tabell 3: Prevalens over tid

	1996	2006	2009
Thalassemia intermedia	9***	31	23

***Voksne pasienter er tatt med i undersøkelsen fra 1996

Journalgjennomgang av to pasienter, tvillinger, med ulik alvorlighetsgrad av β thalassemi:

Pasient kasus 1, HT 1

- Henvist til sykehus fra helsestasjon 8mnd gammel pga sen psykomotrisk utvikling og vekst (falt fra 2,5percentilen for lengde og vekt). Vurdert som blek, hypoton, dystrofisk med palpabelt forstørret milt. Hb 6,8, MCV 69, Hb-isofokusering viste

nesten utelukkende HbF. DNA-undersøkelser viste homozygot tilstand for alvorlig β -mutasjon.

- Fra pasienten var ca 1 år ble det utført regelmessige transfusjoner: først hver 4de uke, deretter hver 3de, pretransfusjons-Hb >9g/dl. Dette ga rask bedret vekst og psykomotorisk utvikling. Ved 2 års alder ble han vurdert til utviklingstadium tilsvarende ca 15mnd.
- Utredet med henblikk på stamcelletransplantasjon ved 2årsalderen.
- Tar igjen tvillingbrors utvikling, rundt 3årsalderen. Ved ferritin > 2000 startes det opp med desferrioxamin behandling sammen med transfusjoner. Da ferritin stiger til >3000 blir denne behandlingen også gitt hjemme, 4netter /uke. Mye problemer med denne behandlingen bl.a. betente innstikkssteder.
- Ved 4årsalder mottar pasienten stamcelletransplantasjon med far som genetisk identisk match. Langvarig moderat GvH reaksjoner, særlig i huden, men også muligens lungeaffeksjon. Dette forløpet ble komplisert av en del infeksjoner, muligens viral pneumoni, gastroenteritt, analfissur med cellulitt og stomatitt.
- Nå er pasienten minor fenotype (som far), psykomotorisk normal.

Pasient kasus 2, HT2:

- Tvillingbror til pasient med thalassemi, klinisk frisk og langt foran bror i vekst og utvikling. Hb 9-11g/dl, MCV 55-60. Hb-isofokusering viste nesten kun Hb F. DNA-undersøkelser viste at han er homozygot for en alvorlig β -mutasjon, men har en mutasjon på α -genet som virker formildende.
- Stort sett symptomfri, dog registreres tiltagende anemiske tegn og lett icterus. Hb stabil rundt 9 i mange år og synker etter hvert til rundt 8.
- 6år gammel får han ulna fraktur, som er han andre brudd og det registreres benforandringer ved rtg (pasienten har fått vanlig vitamintilskudd fra tidlig alder).
- På dette grunnlag startes det opp med transfusjoner, men han utvikler hemolytiske reaksjoner på disse. Økende splenomegali over 3-4 uker. Transfusjoner gis da etter nøye seleksjon av et fåtall blodgivere, selv om ingen tegn til antistoffmediert reaksjon ligger til grunn. Han gis også prednisolon og intravenøs immunglobuliner, som øker tiden mellom transfusjoner noe, men ikke i tilstrekkelig grad.
- Oppstart av hydroxyurea for å øke produksjonen av HbF, og desferrioxamin da ferritin er 1458 (akutfasereaksjon?).

- Grunnet for hyppig transfusjonsbehov utføres splenektomi, ukomplisert.
- Spontant økende Hb-verdi, stabilt rundt 8 og ferritin faller.
- Hod smerter og parietal bossing pga sekundære skjelettforandringer.
- Transplantasjonsaktuell

Intervju av 2 pasienter, HT1 og HT2, og deres far er i sin helhet (redigert form) tatt med her:

Symptomdebut

Hvordan merket dere først sykdommen, etter hvor mange måneder: hvilke symptomer:

Hver tvilling for seg:

Hos HT1 merket vi tidlig en litt sen utvikling. Først etter 3-4mnd, han var blek, passiv og hadde ingen store bevegelser. Tydeligst så vi at det var klar forskjell på de to i utvikling. Derfor tok vi kontakt med helsestasjon, og derfra ble vi henvist til barnesenteret UUS. Prøver avslørte diagnosen, for det meste var det blodprøver. Vi hadde aldri hørt om Thalassemi før dette.

HT2 var meget aktiv sammenliknet med HT1. Hadde de ikke vært tvillinger, ville vi ikke merket forskjellen på de to og kanskje ikke tatt kontakt med helsestasjonen på et så tidlig tidspunkt. HT1 var litt blek, veldig passiv (lite bevegelser). Klar forskjell, mest på aktivitetsnivå.

Særlig tiden før transfusjoner:

Vi trodde ikke til å begynne med at HT2 var syk. Men de tok prøver på han som spedbarn av en eller annen grunn, og de fortalte oss at han også har denne sykdommen. Siden Hb var stabilt og høyt ventet de med transfusjoner, men vi fikk beskjed om at han også ville trenge det om kort tid. Heldigvis stemte ikke det, og han klarte seg lenge uten, til 6års alderen. Vi var redde, da vi så at det tok opptil tolv timer på enkelte transfusjoner med HT1, og trodde vi måtte flytte inn på sykehuset. Vi var jo her stadig vekk pga det ene og det andre.

Ble dere som foreldre redde? Hvordan var hjelpen fra sykehuset og andre steder?

Hva var tøffest ved disse tidene?

Vi visste da ingenting om thalassemi da. Det som var spesielt var at det fantes lite informasjon om denne tilstanden, siden den ikke er vanlig i Norge eller Skandinavia. Derfor hadde ingen leger heller mye greie på denne tilstanden. Det var vanskelig å finne informasjon og fakta. Litt

om folks opplevelse, på engelsk, men ingenting konkret. Vi visste heller ikke om det var korrekt informasjon. Ingen offentlige websider. Det har alltid vært ønskelig. Vi ønsket å lese mer og finne ut om sykdommen og behandling. Det hadde vært fint å kartlegge alle mulige behandlinger som er tilgjengelige, og hva man kan forvente av de periodene hvor behandling pågår. Denne informasjonen må også gjøres tilgjengelig.

Vi skjønte tidlig at norske leger ikke vet mye om thalassemi. De manglet erfaringsgrunnlaget siden det er en uvanlig sykdom her i landet, derfor ble vi usikre på om det ble gitt beste behandling. Og vi spurte ofte om man kunne gjøre noe mer. Har det kommet noe nytt? Hvis vi ikke gjør noe hva skjer? Osv. Og avhengig av informasjonen må man ta noen valg. Legene ga ikke svar på alt vi hadde behov for å vite. Særlig om behandlingen. Vi var bekymret. Man har så mange spørsmål og lite svar når man nettopp har fått diagnosen.

Det hadde også vært fint å ha en pasientorganisasjon, med pasienter og pårørende med erfaring. Vi måtte oppsøke mye informasjon selv.

Vi var veldig fornøyd med at det etter hvert var én person som fant ut av ting og var primærkontakt. Vi har også vært meget fornøyd med at vi kunne ringe direkte og komme direkte til henne hvis det var noe vi lurte på. Også i forhold til andre helse spørsmål.

Forløp med transfusjoner

Når begynte HT1:

HT1 begynte med blodoverføringer tidlig, ca hver 4uke. Transfusjonene gikk greit. De første gangene ble det mye venting og lange dager på sykehus. Men etter hvert med god kontakt med avdelingen gikk det greiere. 4timer hver 4 uke. Veneflon setting var det av og til noen problemer med, tette årer osv. Mange stikk til sammen, men vi ble veldig vant med det.

Barnesenteret har vært veldig flinke. Og det gikk mye fortere ved å forholde seg til 2-3 personer. Det var ikke slik i starten, og vi følte at vi ble overlatt til oss selv.

Transfusjoner er ingen ønskesituasjon, men vi måtte. Og vi kunne jo aldri ha drømt om at noe slikt skulle bli nødvendig. Blodoverføringer var noe vi forbandt med store ulykker og skader, ikke noe man fikk regelmessig. Og man hører stadig vekk i aviser om komplikasjoner til blodoverføringer, så det var ikke noe vi ønsket oss.

Merket dere forskjell på før og etter en transfusjon?

Han ble mer aktiv allerede dagen etter. Når aktivitetsnivået var lavt og han ikke orket noe, gjettet vi på at Hb var lav. Da kunne vi også se på ansiktet hans at han var blek.

Overføringene gjorde at han kom tilbake til seg selv.

Er dere fortsatt redde for smitte av sykdommer i forhold til blodtransfusjoner?

Det har jo gått såpass bra, at vi ikke er det. Men til tross for all testing så hører man om ulykker.

Når begynte dere behandling med Desferal?

Nei, ikke før etter 1 år med blodoverføringer. Denne behandlingen var smertefull, med stikk hver kveld. Etter hvert hadde vi pumpen inne i 2 til 3 dager, og da var han veldig lite aktiv. Desferal behandling var kanskje det som var vanskeligst. Transfusjonene var uproblematisk ilt denne delen av behandlingen. For HT1 var det smertefullt med stikk og pumpen lager mye lyd om natten, men de klagde først og fremst over en bivirkning av medisinen, barna sa at de følte seg uvel, og at de hadde ”noe fremmed i kroppen”.

Når begynte HT2 med blodoverføringer:

Som 6 åring begynte HT2 med transfusjoner. Uten behandling var jo HT2 den spreke, når HT1 fikk blodoverføring tok han litt igjen. Etter noen uker ble HT1 svakere og svakere. Men med HT2 har vi vært veldig usikre, han var alltid på et jevnt nivå. Vi ble overrasket da Hb hadde falt. Siden han hadde klart seg så lenge uten blodoverføringer, trodde eller håpet vi kanskje han ville klare seg uten.

Da vi begynte med hans transfusjoner, var vi nesten ferdig med HT 1 siden han nylig hadde blitt transplantert. Og da var vi klare for en ny kamp, for at han skulle få hjelp til å bli frisk.

Da HT2 begynte med blodoverføringer, fikk han en annen reaksjon enn HT1. Kroppen hans avviste overføringene. 2dager etterpå var Hb lav igjen. Det ble nødvendig å gi mye hyppigere overføringer. Flere ganger i uken. Det var en meget belastende periode. Etter en stund måtte han fjerne milten. Etter det ble det ikke behov for overføringer lenger.

Men han får fortsatt hydroxyurea og folsyre. I fjor begynte vi også å tenke på transplantasjon for HT2. Vi ser at han er litt utfordret ift vekt og utvikling, og vi må jo tenke på at det kan bli verre i fremtiden. På den andre siden vet vi jo at det er snakk om en lang og hard prosess, og vi har utsatt det en stund. Hvis man klarer seg uten blodoverføringer, er det kanskje best å unnlate transplantasjon, for det er en tøff operasjon. Men man må som sagt tenke på livskvaliteten også i fremtiden.

Transplantasjonen for HT1

Hvorfor bestemte dere å transplantere:

Vi har helt fra starten vært interesserte i annen behandling. Hva kan vi gjøre, og hva er alternativene? Var spørsmål vi satt inne med. Blodoverføringene var slitsomme og sammen med desferal behandlingen var ikke det en ønskesituasjon.

Da HT1 var 2 år startet det hele, først med å finne giver, og de tok prøver av hele familien. Da var vi heldig, for jeg kunne være giver. Vi sa ja til tilbudet etter mange møter med sykehuset. Vi søkte på internett etter mye informasjon og vi ble enig om å prøve, selv om det var 10-20% sjans for at det kunne gå galt. Legene anbefalte det, så det var det beste alternativet. Så var det en venteliste som vi sto på en stund, grunnet at det ikke var akutt.

Jeg visste ikke, til tross for god informasjon, at det var så omfattende. Det har vi lært etter å ha gått gjennom hele prosessen.

Hvordan gikk det:

Det hele var en nokså voldsom prosess med en del GvH reaksjoner. Kun symptomer fra huden. Det var aldri livsfare, men en lang og slitsom prosess hvor vi var mye på sykehus. HT1 var meget flink og samarbeidsvillig under hele prosessen. Det at vi så en viss bedring, var den største oppmuntringen, for jeg hadde selv ikke klart å være i isolat så lenge.

Under ventetiden fortsatte han med pågående blodoverføringer. Deretter ble han innlagt RH og påført beinmargsdepresjon. Da var han på isolat en stund for å unngå infeksjoner.

GvH reaksjonene startet rett etter transplantasjonen. Han ble overflyttet til UUS, og gradvis overgang til dagpasient, og etter hvert permisjoner. Reaksjonene artet seg som små røde

prikker i huden som klødde. Man glemmer detaljene, men jeg husker at det var en del. Mye frem og tilbake til sykehuset.

Situasjonen i dag

Hvor mye preger sykdommen familiehverdagen – (f.eks. på en skala fra 1-10)

I perioder har det vært klart 10! Men mange rolige perioder da vi bare var på sykehuset 1 gang i måneden el. Særlig rolig i de senere år. Vi tenker ikke så ofte på sykdommen da. I hektiske perioder tenker vi ikke på noe annet, alt handler primært om sykdommen, og det går utover arbeidslivet og familielivet. Den største styrken med behandlingen er fast legekontakt og faste sykepleiere. Det var ikke slik fra dag 1, men etter hvert. Jeg har vært heldig med at arbeidsplassen er imøtekommende og har klart å finne løsninger. Barnas mor er hjemmeværende.

Er guttene forskjellig fra jevnaldrende:

I starten var det en forskjell i utvikling på tvillingene på et halvt år. Men nå ser vi ikke den forskjellen lenger. Mindre og mindre. Da tenker jeg på kunnskap, og utvikling. Nå har HT1 blitt sterkere. Men begge klarer seg fint og er flinke gutter.

Før ville de ikke ta en paracet engang. Veldig avvisende til alt som hadde med medisin å gjøre. Men etter hvert har all behandling gått greit og de tar det meste som en selvfølge. HT2 har selv ansvar for hydroxyurea og husker det. De har alt i alt vært veldig samarbeidsvillige.

Fysisk aktivitet, eks gym

De er aktive og driver med idrett.

Skole:

Henger med og er arbeidsomme og flinke.

Spør guttene selv:

Vi har ikke fortalt vennene våre (mange!) at vi har thalassemi. Ikke behov for å forklare mye. HT1 skal bli doktor, lage medisiner og sånt. HT2 skal bli vitenskapsmann, finne opp tidsmaskin.

Tenkte dere på sykdommen da dere skulle få et nytt barn?

Vi ringte tidlig til legen da vi visste at vi var gravid. Testing av fosteret viste at barnet var friskt.

Hva ville du sagt til en familie som fikk vite at deres barn har Beta thalassemia major

Det er tøft, men det er ikke helt umulig. Og man blir godt ivaretatt av sykehusene. Men det finnes lite norsk informasjon om sykdommen. Og internett har mange feilkilder.

Forhold i det opprinnelige hjemlandet

Hvordan blir pasienter behandlet der:

Mange har denne sykdommen der. Behandling er dyrt, og for mange blir det umulig å få det. Etter hvert har det kommet noen frivillige organisasjoner som greier å nå fram til de underprivilegerte. Allikevel er det fortsatt mange som behandles for andre ting og dør i spedbarnsalderen. Blant overklassen er det mange som også kan betale for transplantasjon.

Hvordan blir genetisk veiledning/screening utført der til forskjell fra her:

Ingen stor forskjell. Tv, media tar opp problemstillinger ift inngifte osv. Det er også en positiv retning der. Stadig enklere å be om hjelp, og bedre muligheter for å få behandling.

Sammenlikning av retningslinjer i Norge med utenlandske retningslinjer og tilgjengelig forskning:

Følgende forskjeller og problemstillinger ble funnet ved å sammenlikne av det norske handlingsprogram(22) med det svenske(10), danske(23) og engelske standardiserte målsetninger for behandling(24).

1. I Sverige finnes omtrent 50 pasienter med transfusjonstrengende thalassemi. I Danmark er tallet 47. England har en pasientpoullasjon på 754(19).
2. I England har det siden 2000 blitt utført antenatal screening av alle gravide for å avdekke thalassemi bærere og hvis positiv vil faren testes(25). I tillegg utføres nyfødtscreening for sigdcelleanemi, som i de fleste tilfeller også vil avdekke thalassemi. Ingen slik screening er systematisk innført i Norge. Det er derimot anbefalt oppfølging av lav MCV som ikke skyldes jernmangel, men disse instruksjoner er ikke lett tilgjengelig i NEL.
3. I alle retningslinjer er det de kliniske tegn på beta thalassemi major som legges til grunn for å starte transfusjoner. I Norge må i tillegg konkrete Hb-verdier foreligge: Hb

<7 ved 3 gjentatte målinger over tre måneder. Det er ikke noen absolutt korrelasjon mellom Hb-verdien og vekst og utvikling. Det er derfor meget viktig at det er de kliniske tegn på underutvikling som er det fremste kriteriet.

4. Pretransfusjons-Hb er lagt litt høyere i Sverige og England (9,5-10) enn i Norge (9-9,5). Fordelene ved å øke/normalisere Hb presiseres i svenske retningslinjer, mens det i Norge mer vektlegges farene på lang sikt ved transfusjonsbehandling.
5. Jernchelerende behandling påbegynnes i Sverige etter 10-15 transfusjoner, kontra 10-12 i Norge. Førstehåndpreparat er desferroxiamin i alle land. Engelske retningslinjer etterlyser mer klinisk evidens på effekten av de ulike midlene. Sverige og England anbefaler at valg av medikament og endringer bestemmes med informert samtykke og av en spesialist. Dette er indirekte innført i Norge ved årlig konsultasjon med spesialist. Dosenivåer sees i sammenheng med både ferritinnivåer og MR T2*, som regelmessig(årlig) er tilgjengelig for alle pasienter. I Norge er sistnevnte undersøkelse nylig blitt tatt i bruk. Før ble medikamentdoser styrt etter ferritinnivåer og klinikk, ev patologiske funn ved leverbiopsi eller ekkokardiografi.
6. De fleste pasienter i Norge behandles eller kommer til årlig kontroll hos spesialist på thalassemi på barnesenteret, UUS. I Sverige er det opprettet en spesialisert nettverksgruppe, og alle pasienter anbefales å ha regelmessig kontakt med den. I England er det satt som målsetting at alle pasienter kan ha åpen og direkte kontakt med en nettverksgruppe for thalassemi og i tillegg ha direkte kontakt med et spesialisert senter. Spesialiserte senter skal være bemannet av fast personale, hvor hver pasient får en primær kontakt. Senter i England skal i tillegg ha regelmessig konferering med kardiolog, endokrinolog og klinisk psykolog.
7. I alle land finnes det finnes gode retningslinjer på hvilke observasjoner som bør registreres til henholdsvis hver transfusjon, hver tredje måned og årlig.
8. Diettanbefalinger er ikke tatt med i de norske retningslinjer. I de svenske er det ikke anbefalt noen restriksjoner til velbehandlede pasienter pga den ytterlige inngripen i pasientenes liv dette ville medføre, og fordi nytten av jernrestriksjoner i kosten utgjør en minimal mengde i forhold til jernbelastningen ved transfusjoner. England anbefaler alle major pasienter å ha et kosthold rikt på kalsium og vit D. Ved intermedia er det anbefalt diettrestriksjoner for jern i alle land.
9. I Norge er thalassemi major godkjent indikasjon for SCT med forlikelig familiegiver. I Sverige er også dette utgangspunktet, mens ubeslektet giver kan diskuteres og gis om andre forhold ligger til rette og chelerende behandling ikke tolereres eller kan foregå

forsvarlig. Tidlig kontakt med spesialistavdeling for utredning av forhold (inkl. vevstyping) til transplantasjon er ikke inkorporert som fast rutine i norske retningslinjer. Dette gjøres for alle pasienter i Sverige og England uavhengig av om pasienten har en aktuell familiegiver.

10. Hydroxyurea, EPO og folsyre skal vurderes som eventuell medisin for å stimulere HbF produksjon hos pasienter med intermedia fenotype, men den dårlige dokumenterte effekten er understreket. I de svenske retningslinjer er kun folsyre nevnt som alternativ.
11. Psykologkontakt er anbefalt i England og Sverige som rutineoppfølgingen av pasientene. Dette tilbys ikke som rutine for norske thalassempasienter.
12. I England er pasientpopulasjonen både større og mer heterogen med tanke på kulturell bakgrunn enn i Norge. De har også lengre erfaring i den praktiske håndteringen av pasientene. De har presisert som standard at alle nydiagnostiserte skal informeres av et helsepersonell med kjennskap til kulturen og forståelig skriftlig informasjon. I Norge er det utarbeidet en brosjyre som er oversatt til de mest aktuelle språkene(26).
13. England og Danmark har et nasjonalt register av thalassempasienter, mens tilsvarende i Norge eller Sverige ikke er offisielt.

Danske retningslinjer er i all hovedsak basert på Englands anbefalinger. Det anbefales også audiometri undersøkelse hvert år og tilsyn av øyelege hvert andre år hvis pasienten behandles med desferrioxamin. Dette utføres årlig i Norge. Det er ikke mulig for alle pasienter i Danmark å få MR T2* undersøkelse og disse følges med regelmessige leverbiopsier som er en betydelig større påkjenning og heller ikke optimalt. DEXA-skanning for å måle utvikling av sekundære skjelettforandringer utføres i Danmark hvert tredje år. Videre anbefaler danske retningslinjer å legge til deferiprone hos pasienter med mangelfull effekt av desferrioxamin. I Danmark anbefales at innvandrekvinner fra høyprevalente områder screenes om MCV <78 og det ikke skyldes jernmangel.

Diskusjon

Oppsummering av momenter fra pasientintervju som viser hvilke forbedringspotensial pasientene/pårørende etterlyser, tidligere i sykdomsforløpet eller fortsatt:

- Viktig å ha en primærkontakt i helsevesenet og mulighet for direkte kontakt (åpen retur) til spesialister og sykepleiere som har erfaring med thalassemi.
- Tilgjengelig oppdatert pålitelig informasjon om alle behandlingsformer med utfall og praktiske konsekvenser for pasientenes hverdag.
- Rutiner ved transfusjoner og intravenøs desferrioxaminebehandling på sykehus, slik at oppholdslengden ved regelmessige behandlinger minimaliseres.
- Bedre alternativ enn desferrioxamine med pumpe. De største problemene er stikk hver kveld, mye lyd og den lange behandlingstiden som immobiliserer barnet. (siden intervjuet ble foretatt har små bærbare pumper, som unngår nevnte problem kommet på markedet).
- Pasientforbund for utveksling av erfaringer pasienter imellom.
- Leger med kompetanse og erfaring slik at pasientene føler at de får den beste behandlingen (et problem før familien ble henvist til spesialist).

Situasjon i Norge, mulige forbedringspotensialer og problemområder:

Norge har de siste 10-15 årene hatt en stor økning i antall thalassempasienter under behandling, selv om det er sannsynlig at det fortsatt i lang tid fremover vil være snakk om en liten gruppe totalt. Tall fra 1996 innebærer barn og voksne, så økningen i antall barn er noe større. Siden 2006 har tall fra landets barneavdelinger gått noe ned, fra 31 til 23 behandlingstrengende pasienter. Endringer i så små tall kan skyldes tilfeldigheter. Det kan også skyldes mangler ved den utførte spørreundersøkelsen da den ikke er kvalitetssikret. Den har heller ikke identifisert pasienter som er overført til voksenavdelinger siden den gang. En er død, og noen har flyttet til utlandet. Det forventes likevel et økende antall pasienter i Norge(17;27) som i Sverige (20) og i England (18) og resten av vest- og Nord-Europa(19).

Antallet arvebærere er uvisst. Av alle prøver tatt på Rikshospitalet over en treårs periode, fant man at 35 % av dem som både hadde $MCV < 70$ og et fremmedartet navn (totalt 235 pasienter) var arvebærere av en hemoglobinsykdom (hovedsaklig β -thalassemi)(28). Dette tyder på at den totale prevalensen i Norge kan være stor. Mendels arvelover sier også at en liten andel sykdomstilfeller krever en mye større andel arvebærere. I den aktuelle bærerbefolkningen sees dog ikke tilfeldig valg av partner, men overhyppighet av partnervalg innen samme gruppe(27), noe som gjør at disse parforhold løper større risiko for at begge er arvebærere(17). Spørsmål om bærerscreening ble reist i Norske tidskrift allerede i 2000(27). I

Sverige foreslår spesialister en modell hvor gravide i risikopopulasjoner med lav MCV går videre til Hb-fraksjonsanalyse og eventuelt fulgt opp med genetisk veiledning(29). Om screening skulle gjennomføres konsekvent bør Norske leger være oppmerksomme på tilstanden og informasjon om screening være lett tilgjengelig i fora som f. eks NEL, som flittig brukes av norske allmennleger (her finnes per dags dato en post om makrocytose, men ikke mikrocytose). Konsekvensene av thalassemissykdom er enorme for de rammede, og til tross for at antall bærere sannsynligvis er lite i den totale populasjonen, er det viktig at myndigheter tar stilling til screening, slik de har gjort når det gjelder preimplantasjonsdiagnostikk.

Sammenlikning av retningslinjer

Kun detaljforskjeller ble observert i den medisinske behandlingen av thalassempasienter ved sammenlikning av retningslinjer. Disse avspeiler derimot ikke alltid den daglige praksis. I Sverige er det identifisert ulik praksis avhengig av hvor pasienter behandles(29). For å evaluere dette ville det vært nødvendig med total gjennomgang av alle pasienters journal og intervju hele pasientpopulasjonen. Dette er utenom omfanget av denne oppgaven. De vesentligste forskjeller i retningslinjer er likevel diskutert under:

Norske retningslinjer anbefaler pretransfusjons-Hb < 9.5g/dl. Dette er innenfor det beviste anbefalte området (9.0-10)(9) for å undertrykke ineffektiv erytropoiese og samtidig minske jernavleiring. Det er ikke funnet sammenlikningsstudier av under eller over 9,5g/dl. Over denne verdien er praksis i England. Dette forblir en avveining mellom grad av undertrykking av den ineffektive erytropoiese og jernbelastning over tid. Erfaringen i Norge er at pasienter tolererer godt en slik lav Hb, og komplikasjoner over tid er direkte korrelert med jernbelastningen. Det som avgjør mest, er hvor fort pasienter faller til den gitte pretransfusjonsverdien.

Å påbegynne jernchelerende behandling er i alle tilfeller et spesialistoppdrag, og det må vurderes nøye om gevinsten står i forhold til ulempene og toksisiteten til medikamentene. Det finnes få sammenliknende studier. Desferal har den mest overbevisende dokumentasjon på forlenget overlevelse, kanskje fordi man har lengst erfaring med dette medikamentet (7;12). Klinisk erfaring spiller en vesentlig rolle i valg av medikament og oppfølging. Det er praksis i

Norge at det henvises til spesialist en gang årlig, som anbefalt i alle andre sammenliknbare land.

Mulige tiltak som er innført i andre land, men ikke Norge.

- Fast oppfølging av klinisk psykolog. Barn med mye kontakt med helsevesenet er i fare for å bli preget av dette. En psykolog ville være mer egnet til å fange opp tegn til dette enn en travel kliniker.
- Tidlig henvisning til transplantasjonsavdeling, uavhengig om det foreligger en mulig familiedonor. Dette er for mange en fast praksis, men ikke sikret gjennom retningslinjer. Ubeslektet giver vil være det beste alternativ dersom en pasient ikke tolererer transfusjoner eller jernchelerende behandling. God prognose avhenger av få komplikasjoner og ung alder(14), og det kan være en fordel å ha utredet dette i forkant av komplikasjoner.
- Behandlere av thalassemi i Norge møter en pasientgruppe med variert kulturell bakgrunn med store ulikheter mht helseadferd, norskferdigheter og måter å kommunisere på. I England forsøker man å imøtekomme denne utfordring ved å ha helsepersonell med kjennskap til de aktuelle kulturene og forståelig skriftlig informasjon på de forskjellige språk. Norge har utarbeidet en informasjonsbrosjyre, oversatt til fire språk(norsk, engelsk, tyrkisk og urdu)(26). Forskjeller i pasientgrupper fra Kypros og det indiske subkontinent er meget godt illustrert i en notis fra BMJ(30).

Thalassemi forblir en sykdom med alvorlige konsekvenser og fatale komplikasjoner selv om behandlingen er optimal. Enorme fremskritt de seneste tiårene, i form av blodtransfusjoner, jernchelerende behandling og transplantasjon av stamceller, har gitt pasienter betydelig bedre leveutsikter og livskvalitet. Det kreves fortsatt mye kontakt og oppfølging av et fleksibelt og oppdatert helsevesen.

Litteratur

1. Olivieri NF. The beta-thalassemyias. N Engl J Med 1999; 341: 99-109.
2. Nadkarni A, Sakaguchi T, Gorakshakar A, et al. An interplay of alleviating mutations in the clinical phenotype of beta-thalassaemia intermedia. Clin Lab Haematol 2004; 26: 419-22.

3. Weatherall DJ, Pressley L, Wood WG, et al. Molecular basis for mild forms of homozygous beta-thalassaemia. *Lancet* 1981; 1: 527-9.
4. Pace BS, Zein S. Understanding mechanisms of gamma-globin gene regulation to develop strategies for pharmacological fetal hemoglobin induction. *Dev Dyn* 2006; 235: 1727-37.
5. Weatherall DJ. Single gene disorders or complex traits: lessons from the thalassaemias and other monogenic diseases. *BMJ* 2000; 321: 1117-20.
6. Knox-Macaulay HH, Weatherall DJ, Clegg JB, et al. Thalassaemia in the British. *Br Med J* 1973; 3: 150-5.
7. Borgna-Pignatti C, Rugolotto S, De SP, et al. Survival and complications in patients with thalassaemia major treated with transfusion and deferoxamine. *Haematologica* 2004; 89: 1187-93.
8. Cazzola M, De SP, Ponchio L, et al. Relationship between transfusion regimen and suppression of erythropoiesis in beta-thalassaemia major. *Br J Haematol* 1995; 89: 473-8.
9. Cazzola M, Borgna-Pignatti C, Locatelli F, et al. A moderate transfusion regimen may reduce iron loading in beta-thalassaemia major without producing excessive expansion of erythropoiesis. *Transfusion* 1997; 37: 135-40.
10. Rolf Ljung. Mini-vårdprogram for thalassemi; Andra reviderade versionen 2009 06 01. Svenske Legeforeningen 2009 Available from: URL: www.orebro.se/vph/.../Thalassemi_vardprogram_slutversion_20090528.doc
11. Barman Balfour JA, Foster RH. Deferiprone: a review of its clinical potential in iron overload in beta-thalassaemia major and other transfusion-dependent diseases. *Drugs* 1999; 58: 553-78.
12. Kontoghiorghes GJ, Pattichi K, Hadjigavriel M, et al. Transfusional iron overload and chelation therapy with deferoxamine and deferiprone (L1). *Transfus Sci* 2000; 23: 211-23.
13. Pennell DJ. T2* magnetic resonance and myocardial iron in thalassaemia. *Ann N Y Acad Sci* 2005; 1054: 373-8.
14. Gaziev J, Lucarelli G. Stem cell transplantation for thalassaemia. *Reprod Biomed Online* 2005; 10: 111-5.
15. Lyngstadaas A, Husebekk A, Funderud S, et al. [Clinical use of haematopoietic stem cells from cord blood]. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2004; 124: 2928-31.
16. Hellebostad M. Forelesning: Oversikt over hemoglobinsykdommer; spørreundersøkelse til landets barneavdelinger. 2006.
Ref Type: Unpublished Work
17. Graesdal JS, Gundersen K, Holm B, et al. [Thalassaemia and sickle-cell disease in Norway]. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2001; 121: 678-80.

18. Weatherall DJ, Clegg JB. Inherited haemoglobin disorders: an increasing global health problem. *Bull World Health Organ* 2001; 79: 704-12.
 19. Modell B, Darlison M, Birgens H, et al. Epidemiology of haemoglobin disorders in Europe: an overview. *Scand J Clin Lab Invest* 2007; 67: 39-69.
 20. Sandstrom L, Ljung R, Henter JJ, et al. [Thalassemia, heading for Sweden. A new patient group at Swedish pediatric clinics]. *Lakartidningen* 1996; 93: 26-30.
 21. Weatherall DJ. The thalassaemias. *BMJ* 1997; 314: 1675-8.
 22. Hellebostad M. Handlingsprogram for pasienter med thalassemi. Den Norske Legeforening 2007 January Available from: URL: http://www.legeforeningen.no/asset/43501/1/43501_1.pdf
 23. Wason M, Lausen B, Birgens H, Hasle H, Carlsen N, Clausen N. Instruks om thalassæmi januar 2006, Arbejdsgruppe under DPS hæmatologi- og onkologiudvalg. DPS hæmatologi- og onkologiudvalg 2006 Available from: URL: <http://www.paediatri.dk/vejledninger/documents/Thalassemi-instruks-20060216.pdf>
 24. Yardumian A, Telfer P, Darbyshire P. Standards for the clinical care of children and adults with thalassaemia in the UK. 2nd edition. UK Thalassaemia Society 2008 Available from: URL: <http://www.ukts.org/pdfs/awareness/ukts-standards-2008.pdf>
 25. Modell B, Darlison M, Birgens H, et al. Epidemiology of haemoglobin disorders in Europe: an overview. *Scand J Clin Lab Invest* 2007; 67: 39-69.
 26. Næss Hebe Nyquist, Hellebostad M. Thalassemi - en blodsykdom til å leve med. 2009. Ullevål Universitetssykehus med støtte fra Lærings- og mestringssenteret, barn.
- Ref Type: Pamphlet
27. Hagen CBvd, Eiklid K. Bærerscreening og fostersykdom i etnisk sammensatte samfunn. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2009; 120: 1879.
 28. Lilleholt K, Hallberg MH, Hagve TA. [Hemoglobinopathies and patients with foreign names]. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2005; 125: 1164-7.
 29. Oehmichen M, Ljung R. [Thalassemia in Sweden. Considerably varying therapeutic targets and follow up routines]. *Lakartidningen* 2006; 103: 3714-5.
 30. Gill PS, Modell B. Thalassaemia in Britain: a tale of two communities. Births are rising among British Asians but falling in Cypriots. *BMJ* 1998; 317: 761-2.