

En kvinne i 70-årene med redusert allmenntilstand, dyspné og utbredte smerter

En kvinne i 70-årene ble innlagt i sykehus med nedsatt allmenntilstand, aktivitetsdyspné og generaliserte kroppssmerter, spesielt uttalt i leggene. I forløpet utviklet pasienten svikt i flere organsystemer.

 Engelsk oversettelse på www.tidsskriftet.no

Se kommentar side 1972

Kiarash Tazmini

kiarash@tele2.no
Medisinsk avdeling
Diakonhjemmet Sykehus
og
Institutt for eksperimentell medisinsk forskning (IEMF)
Oslo universitetssykehus, Ullevål

Heidi Nygaard Bakken

Medisinsk avdeling
Oslo universitetssykehus, Ullevål

Fredrik Hellem Schjesvold

Medisinsk avdeling
Bærum sykehus
og
Immunologisk institutt
Oslo universitetssykehus

Pasienten hadde kjent myelodysplastisk syndrom (MDS) i form av ringsideroblastanemi (RARS) uten blastøkning, påvist ti år tidligere. Foruten laktoseintoleranse var hun ellers somatisk frisk. Hun hadde gått regelmessig til kontroll ved hematologisk avdeling ved universitetssykehuset omtrent hver 4. uke de siste åtte årene før den aktuelle innleggelsen. På grunn av hyperglykemi påvist ved en slik kontroll ble hun innlagt i medisinsk avdeling i lokalsykehuset. Hun beskrev da flere måneder med nedsatt allmenntilstand, dyspné ved lett aktivitet, tørrhet i øyne og munn og generaliserte smerter, mest uttalt i leggene. Hun hadde hatt flere infeksjoner i luft- og urinveier. De siste to ukene før innleggelsen hadde hun vært sengeliggende. Hun hadde knapt tatt til seg væske eller mat grunnet uttalt kvalme, og hadde hatt et ledsagende vekttap på 6 kg.

Ved klinisk undersøkelse på sykehuset hadde hun svært tørre slimhinner, stående hudfolder og var gul på sclera. Hun ble ansett som sirkulatorisk stabil, med liggende blodtrykk 135/90 mm Hg, puls 80 regelmessige slag/min, øretemperatur 36,6 °C og SaO₂ på 97%. Det var normale funn over collum, cor og pulmones, og hun hadde slanke, velsirkulerte ekstremiteter. Det var ingen sikre funn ved

undersøkelse av abdomen. Ved kun lett palpasjon av tykkleggen bilateralt fikk hun sterke smerter. Hun hadde ingen tegn til blødninger. Blodgassundersøkelse var upåfallende. Blodprøver viste blodsukker 32,6 mmol/l (4,0–6,0 mmol/l, fastende), Hb 10,3 g/100 ml (11,7–15,3 g/100 ml), ferritin 3 550 µg/l (10–200 µg/l), natrium 126 mmol/l (137–145 mmol/l), kalium 4,6 mmol/l (3,5–5,0 mmol/l), kreatinin 50 µmol/l (50–90 µmol/l), urinstoff 4,1 mmol/l (3,0–8,0 mmol/l), bilirubin 44 µmol/l (5–25 µmol/l), ASAT 70 U/l (15–35 U/l), ALAT 71 U/l (10–45 U/l), ALP 125 U/l (35–105 U/l) og albumin 43 g/l (34–45 g/l).

Initialt ble det satt søkelys på det høye blodsukkernivået, vekttapet på 6 kg og det høye bilirubinnivået samt den lette økningen i leverprøvene. Blodsukkernivået var forenlig med diabetes mellitus, av foreløpig usikker type, og kunne forklare pasientens sicca-symptomer, vekttap og reduserte allmenntilstand. Leverprøvene, og da spesielt bilirubinnivået, ga mistanke om lever-/galleesykdom.

Det ble bestilt ultralyd abdomen og røntgen thorax og startet væske- og insulinbehandling. Røntgen thorax viste grensestort hjerte. Ultralydundersøkelse av lever, galleveier og pancreas viste et stort galleblærekongregment med usikker signifikans, og det ble derfor utført magnetisk resonanskolangiopankreatografi som ledd i den videre utredning. Denne viste en distendert galleblære med et stort solitært kongregment og som resultat av dette en mulig funksjonell stenose i choledochus. Pasienten ble henvist videre til endoskopisk retrograd kolangiopankreatografi (ERCP). I mellomtiden hadde videre analyser av bilirubinet vist at det meste var ukonjugert. INR-verdien var spontant forhøyet til 1,6. ERCP-undersøkelsen ble stilt i bero, da gallestase nå syntes mindre sannsynlig.

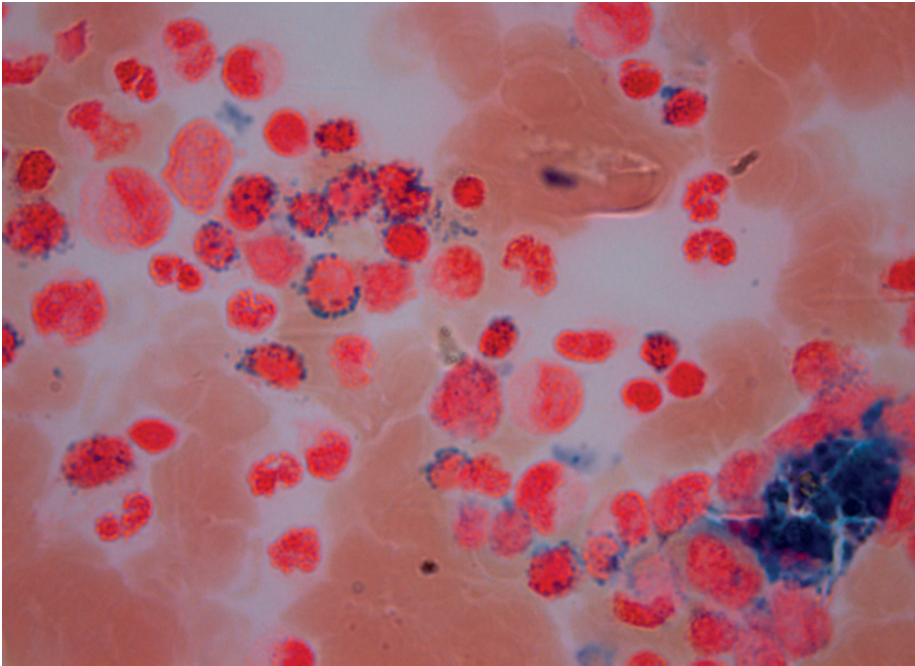
Ukonjugert hyperbilirubinemi og forhøyet INR-verdi tydet på leversyntesesvikt. Mangel på konjugert hyperbilirubinemi og bare lett forhøyet ALP-verdi talte imot gallestase.

To uker etter innleggelsen, etter oppstart av insulin- og væskebehandling, var blodsukkernivået stabilisert og allmenntilstanden bedre, men pasienten hadde fortsatt sicca-symptomer. I tillegg var hun svimmel og kvalm. Leverprøvene var ikke normalisert. Hun var vedvarende hyponatrem, hadde moderat hypokalsemi med ionisert kalsium på 1,0 mmol/l (1,15–1,35 mmol/l) og sterke smerter, spesielt i leggene.

Pasienten hadde mange symptomer og funn som det var vanskelig å få til å passe med én enkelt diagnose. Siccasymptomene pekte mot Sjögrens syndrom, hyponatremien og den dårlige allmenntilstanden mot binyrebarksvikt. Slapphet, hyponatremi og ekstremitetsmerter kunne representere hypotyreose, og muskelslapphet, ubehag, hypokalsemi og økt ALP-nivå kunne være forårsaket av vitamin D-mangel. Ingen av tilstandene kunne utelukkes på daværende tidspunkt. I tillegg måtte det gjøres en bred utredning for leversvikt. Hun hadde kjent høyt ferritinnivå, som man visste skyldtes multiple transfusjoner.

Schirmers test og sialometri var patologiske, med henholdsvis 0 mm/5 min (normalt 15 mm/5 min) og 1,4 ml/15 min (normalt 5–6 ml/15 min), men immunologiske prøver var normale. TSH-nivået var 17,54 mIU/l (0,2–4,5 mIU/l) og FT4-verdien 10,6 pmol/l (8,0–22,0 pmol/l). Anti-TPO og tyreotropinreseptorantistoff (TRAS) var negative. Hun hadde moderat hypokalsemi, nivå av 25-OH-vitamin D på 29 nmol/l (37–131 nmol/l) og parathyreoideahormonnivå (PTH) i øvre normalområde – 8,6 pmol/l (1,4–8,6 pmol/l). Urin-Na i spoturin var 12 mmol/l (< 20 mmol/l), noe som tydet på ekstrarenalt tap av natrium og hypovolemi. Binyrebarkfunksjonsprøver var normale. Autoantistoffer (ANCA-analyser og antinukleære antistoffer, revmatoid faktor (RF) og anti-CCP), immunglobuliner og virusprøver (parvovirus B19, hepatitt B, hepatitt C samt hiv) var normale. Det var ingen mistanke om alkoholbruk hos pasienten.

Pasienten hadde altså hypotyreose og vitamin D-mangel, og vi startet substitusjonsbehandling for dette og involverte ernæringsfysiolog. Den moderate hyponatremien sammen med nedsatt urin-Na i spoturin passet med hypovolemi. Hypotyreosen og pasientens lave saltinntak bidro nok også til hyponatremien. Leversyntesesvikten var uforklart – normale autoantistoffer, immunglobuliner og virusprøver. Siden pasienten var ukjent for oss,



Figur 1 Jernfarget beinmargaspirat fra pasienten viser ringsideroblaster

vill vi forsikre oss om at diagnosen myelodysplastisk syndrom var korrekt.

Etter vurdering av beinmargaspirat samt nyelig beinmargsbiopti, -karyotyping og -strømningscytometri var diagnosen refraktær anemi med ringsideroblaster («ringsideroblastanemi») bekreftet (fig 1).

Sykdommene som grupperes som myelodysplastiske syndromer har det til felles at det er en eller flere cytopenier og signifikant dysplasi i en eller flere cellerækker vurdert i blodutstryk og beinmargsutstryk, og det er en tendens til at pasientene utvikler akutt myelogen leukemi. Mange dør også av beinmargssvikt, i form av blødninger og infeksjoner, uten å utvikle leukemi (1). Pasienter med ringsideroblastanemi har god prognose (1), men er ofte transfusjonstrengende og kan motta store mengder blod over mange år. Dette gjaldt også vår pasient.

Initialt ble pasienten bedre av insulin- og væskebehandlingen, men den tredje uken etter innleggelsen ble hun gradvis dårligere. Hun fikk store generaliserte ødemer og økende smerter. Blodprøver viste bilirubin-stigning fra 34 $\mu\text{mol/l}$ til 99 $\mu\text{mol/l}$ (hovedsakelig ukonjugert), albuminnivået sank til 26 g/l og INR-verdien var fortsatt lett forhøyet på 1,4 (0,9–1,2) – alt forenlig med leversyntesesvikt. Samtidig steg ferritinnivået til ca. 8 000 $\mu\text{g/l}$, en akutt økning forenlig med skade av leverceller. I tillegg begynte pasienten å bli svært tungpustet og fikk flere anfall med rask atrieflimmer. Røntgen thorax viste nå venstresidig atelektase med pleuravæske og lett stuvningskomponent. Ekkokardiografi ble utført og

viste dilatert kardiomyopati med ejeksjonsfraksjon (EF) 20–25 % (normalt > 50 %). Pro-BNP var 500 pmol/l (0–60 pmol/l).

Pasienten hadde utviklet venstresidig hjertesvikt og leversyntesesvikt. Hun hadde nyoppdaget diabetes mellitus, hypotyreose og siccasyndrom. Det var naturlig å tenke systemisk sykdom. Blodprøver viste ikke tegn til autoimmun sykdom, og det hadde i forløpet ikke vært mistanke om alvorlig infeksjon. Ved uklare sykdomsbilder må man også tenke på forgiftninger og paraneoplastiske syndromer. Utredningen hadde ikke gitt noen mistanke om fokal kreftsykdom, og anamnesen gjorde ikke forgiftning sannsynlig. Et neste alternativ var avleiringssykdom, og for første gang tenkte vi at transfusjonsbetinget hemosiderose, reflektert i hennes høye ferritinnivå, kunne være årsaken. Leversyntesesvikt, diabetes, hjertesvikt og hypotyreose er klassiske tegn på hemokromatose. For å sannsynliggjøre denne årsaksammenhengen ble det viktig å oppsummere hvor mange transfusjoner hun hadde fått og i hvilken grad hun hadde fått jernkelerende behandling.

Vi valgte umiddelbart å starte med intensiv jernkelerende behandling. Ifølge journalen ved universitetssykehuset fikk hun sin første blodtransfusjon ti måneder etter sykdomsdebuten. Hun ble da transfundert med to enheter SAG-erytrocytter omtrent hver åttende uke i rundt to år, for deretter å bli transfundert hver 2.–4. uke frem til to år før innleggelsen. Ferritinnivået holdt seg stabilt rundt 650 $\mu\text{g/l}$ (10–200 $\mu\text{g/l}$) de første årene av sykdommen, men etter 2,5 år var det steget til > 1 500 $\mu\text{g/l}$ slik at jernkeleringsbehandling i form av deferoksamin

ble igangsatt. Behandlingen ble gitt i uregelmessige intervaller, både fordi pasienten syntes den var krevende og fordi det var sprikende internasjonal konsensus og usikkerhet rundt indikasjonen. Åtte år etter sykdomsdebut ble det igjen valgt å prøve kelering pga. vedvarende ferritinverdier > 2 000 $\mu\text{g/l}$, denne gang med deferasiroks. Til tross for stigende ferritinverdier ble dette imidlertid seponert to måneder senere på grunn av bivirkninger i form av kvalme og uvelhet. Man gikk tilbake til deferoksamin, men dette ble kort tid etter seponert grunnet usikkerhet rundt viktigheten av behandling. De siste to årene før den aktuelle innleggelsen var det behov for transfusjon annenhver uke.

Det har i lengre tid vært diskutert om pasienter med myelodysplastisk syndrom lever lenge nok til å få jerntoksisitet. Dette kan nok forklare at keleringen hos denne pasienten ble gjennomført noe halvhjertet. I det nordiske handlingsprogrammet for myelodysplastisk syndrom har det imidlertid fra 2003 vært anbefalt kelering ved ferritinnivåer > 1 500–2 000 $\mu\text{g/l}$ (2). De siste årene er det blitt bedre dokumentert at pasienter med transfusjonsbehov og god prognose for øvrig har klinisk nytte av behandlingen (3).

Vi startet med kelerende behandling med deferoksamin 3,5 g/døgn i kontinuerlig intravenøs infusjon. På grunn av hjertesvikten og pasientens dårlige kliniske tilstand la vi til peroral jernkelering med deferipron 1 750 mg tre ganger daglig. Det ble også startet konvensjonell hjertesviktbehandling med ACE-hemmer, digitoksin, betablokker og slyngediuretika.

I henhold til det nordiske handlingsprogrammet var det også indikasjon for å prøve erythropoetinbehandling, definert ved en erythropoetinverdi < 500 U/l (2).

Det ble gjort et åtte ukers forsøk med kombinasjonen darbopoinetin 300 μg en gang i uken som subkutan injeksjon og filgrastim 100 μg tre ganger i uken som subkutan injeksjon for å heve hemoglobinnivået uten transfusjoner. Dette hadde ikke vært forsøkt tidligere. Det var begrenset effekt av dette og pasienten forble transfusjonstrengende hver 2.–3. uke.

Vi hadde nå en klar mening om at årsaken til pasientens symptomer var funnet. Leversyntesesvikt, diabetes, hjertesvikt og hypotyreose er alle klassiske tegn på hemokromatose. For ordens skyld ble det gjort hemokromatosegenest, og denne var negativ for C282Y-mutasjonen. Da jerntoksisitet ved transfusjoner for myelodysplasi er uvanlig, måtte vi så godt det lot seg gjøre få gjort objektive målinger av jerninnholdet i kroppen. Leverbiopsi, CT-undersøkelse lever, T2-vektet MR-undersøkelse av hjertet og kvantitativ veneseccio er anerkjente metoder for å gjøre dette. På det tidspunktet var det

ikke tilbud om T2-vektet MR-undersøkelse av lever, men dette er nok i dag den mest anerkjente metoden (4). Venesection var naturligtvis uaktuelt hos denne pasienten.

Det ble utført CT-undersøkelse av leveren, som viste patologisk forhøyet signal med gjennomsnittlig tetthet 100 HU (Hounsfield Units) (fig 2, fig 3), klart forenlig med jernavleiring i lever. På bakgrunn av dette ble sannsynligheten for toksisk oppladning i leveren vurdert som så stor at risikoen ved en leverbiopsi ikke var rettferdiggjort. Det ble også gjort MR cor ved universitetssykehuset, der T2-vektet bilde viste maksimalt patologiske verdier på < 10 ms (> 20 ms), forenlig med jernavleiring i myokard (fig 4). Vi fant ingen validert måte å måle jernavleiring i pancreas og thyreoidea på.

Etter nesten ti uker i avdelingen begynte pasienten å bli såpass bra at vi startet hjemreiseforberedelser. Blodsukkernivået var stabilisert, ekkokardiografi viste normalisering av venstre ventrikkels diameter og funksjon og ingen tegn til pulmonal hypertensjon, og ødemene var omtrent borte. Leverfunksjonen var i gradvis bedring. Hun var blitt sonderernært siden uken etter innleggelsen, men spiste gradvis mer selv og ble langsomt mobilisert ut av sengen. Allmenntilstanden var fortsatt nedsatt og hun var noe plaget med smerter, men i langt mindre grad enn tidligere. Hun ble utskrevet etter 12 uker. Hun sto da fortsatt på jernkelerings subkutant, 12 timer tre dager i uken, samt peroral behandling med deferipron. Hun ble fulgt opp med hjemmesykepleie daglig og kontroller ved medisinsk poliklinikk.

Pasienten har etter utskrivning vært til jevnlig kontroll både ved hematologisk poliklinikk, ved diabetespoliklinikken og hos fastlegen. Lever- og galleleverdiene er normalisert. Blodsukkernivået er stabilt med insulinbehandling, og både MR-undersøkelse og ekkokardiografi har vist god ventrikkelfunksjon samtidig som pro-BNP-nivået har sunket fra 500 pmol/l til 76 pmol/l (0–60 pmol/l). Hun behandles fremdeles med enalapril og metoprolol retard. Digitoksin er seponert, da hun ikke har atrieflimmer lenger. Thyreoideafunksjonen har gradvis tatt seg opp med substitusjonsbehandling, og hun har nå en TSH-verdi på 3,16 mIE/l og en FT4-verdi på 12,4 pmol/l.

Pasienten har trengt transfusjon hver tredje uke. Behandlingen med kombinasjon av to jernkelatorer ble opprettholdt en stund, før vi gikk over til deferoksamin subkutant tre ganger per uke. Ferritinnivået holdt seg stabilt på rundt 1 000 µgram/l, den laveste verdien pasienten hadde hatt på ti år. Hun hadde gjennom flere år hatt lavt hemoglobinnivå. For å optimalisere allmenntilstanden transfunderte vi pasienten ukentlig en periode for å få henne opp på hemoglobinnivåer på 10–11 g/100 ml. Ved siste polikliniske kontroll følte hun seg svært bra. Hun får nå transfusjoner omtrent hver

annen uke, med transfusjonsgrense på 10 g/100 ml. I tillegg får hun deferipron 1 500 mg × 3 per dag. Deferoksamin er seponert.

Diskusjon

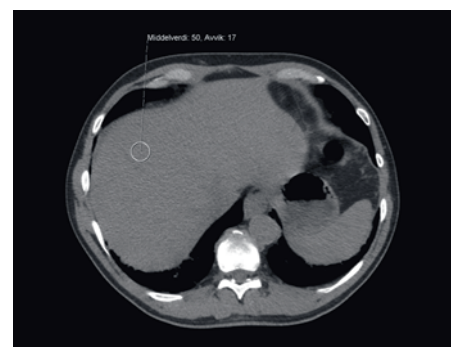
Pasienten vår hadde myelodysplastisk syndrom i form av refraktær anemi med ring-sideroblaster. Hun hadde over mange år fått et samlet volum på opp mot 500 enheter SAG-erytrocytter og kun intermitterende jernkeleringsbehandling. Hun hadde vært i relativt god allmenntilstand frem til det siste halvåret før hun, 11 år etter sykdomsdebuten, ble innlagt hos oss med kliniske tegn på svikt i en rekke parenkymatøse organer og meget nedsatt allmenntilstand.

Først etter et par ukers innleggelse og ytterligere forverring av tilstanden fikk pasientens ferritinnivå mer enn overfladisk oppmerksomhet. Grunnen til dette var nok manglende tro på sammenhengen mellom transfusjonshemosiderose og parenkymatøs sykdom hos pasienter med myelodysplastisk syndrom og at man ut fra den mangeårige journalen følte seg sikker på årsaken til det høye nivået. Forsinkelsen i diagnose og behandling kunne potensielt vært kompliserende for pasienten, som i denne fasen utviklet alvorlig hjertesvikt.

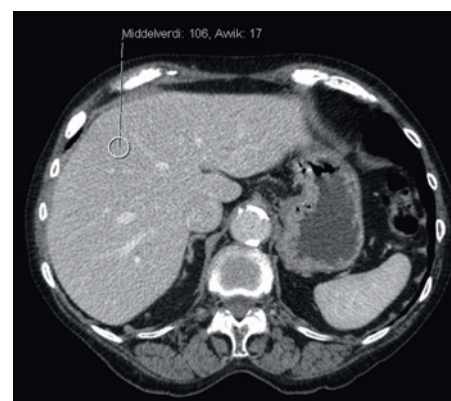
Behandling av økt jerninnhold i kroppen kan gjøres på to måter. Venesection brukes hos pasienter med arvelig hemokromatose, men dette er vanskelig når pasienten har et transfusjonsbehov. Alternativet er kelerende behandling, som består i å gi et medikament som binder jern og fjerner det via urin eller feces (5). Det finnes både parenterale og perorale medikamenter.

Det har i lang tid vært internasjonal debatt og uenighet rundt temaet jernkelering hos pasienter med myelodysplastisk syndrom. Uenigheten har bestått i om disse lever lenge nok til å kunne få jerntoksisitet, om de vil ha nytte av kelerende behandling, og om nytten oppveier kostnadene og potensielle bivirkninger (6). Bivirkninger man er spesielt oppmerksomme på er syns- og hørselsskade, nøyropeni og nyre-/leverskade. Den vanligste behandlingen har vært subkutan kelering 8–12 timer fem dager i uken, noe som selvfølgelig kan være tungvint for eldre pasienter. Nye perorale medikamenter kan gjøre behandlingen lettere. Like fullt, i en studie i Storbritannia ble det konkludert med at kostnad-nytte-forholdet taler for jernkelerende behandling etter dagens indikasjon (7).

De fleste med myelodysplastisk syndrom blir etter hvert transfusjonsavhengige pga. symptomatisk anemi, med risiko for påfølgende transfusjonshemosiderose og jernavleiring, noe som kan føre til hjertes- og leverdysfunksjon og endokrin dysfunksjon (8). Hvis en pasient får to enheter med blod i måneden i fire år estimeres jernoverskuddet til 20–25 g, et nivå som kan ha klinisk betydning (9). Det er blitt rapportert at en rekke pasienter med ervervet anemi har fått mindre cytopeni etter oppstart av jernkele-



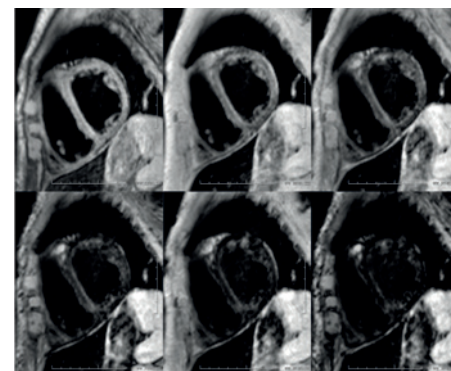
Figur 2 CT abdomen uten kontrast fra pasient uten patologiske forandringer



Figur 3 CT abdomen uten kontrast. Bildet viser høy attenuasjon i lever, som ved jernavleiring (dette til sammenlikning med figur 2)

rende behandling. Dette manifesterer seg klinisk ved at pasientens behov for blodtransfusjon avtar eller forsvinner. Dette kan forekomme hos opptil 9 % av pasienter med myelodysplastisk syndrom (8).

Kelering av jern har andre gunstige effekter, som redusert risiko for infeksjon, bedre overlevelse etter allogen hematopoietisk stamcelletransplantasjon og forsinket leukemisk progrediering (3). De gjeldende nordiske retningslinjer anbefaler jernkelering for transfusjonstrengende pasienter med en viss forventet levetid og for pasienter som



Figur 4 T2-vektet MR cor-bilder viser (fra øverst til venstre til nederst til høyre) jernavleiring i myokard. Patologiske verdier er < 20 ms. Man måler i septum, lager en kurve og beregner tiden under kurven. Pasientens verdi var < 10 ms, altså patologisk

skal gjennomgå allogen stamcelletransplan-
tasjon. Det er anbefalt å starte kelerende be-
handling når s-ferritinnivået er > 1 500 µg/l
eller etter omtrent 25 enheter med SAG-ery-
trocytter. Målverdien for behandling av for-
høyet jernlager er s-ferritin < 1 000 µg/l (2).

Vi mener at det er sannsynlig at den jern-
kelerende behandlingen er bidragende til at
denne pasientens kliniske tilstand er blitt mye
bedre. Det er imidlertid ikke publisert noen
kontrollerte randomiserte fase 3-studier om
kelerende behandling hos pasienter med
myelodysplastisk syndrom. Det som finnes av
slik dokumentasjon, er gjort hos talassemi-
pasienter. Retrospektive studier og mindre
prospektive fase 2-studier hos pasienter med
myelodysplastisk syndrom tyder imidlertid
på gunstige effekter, som nevnt over.

Vår pasient illustrerer det potensielle pro-
blemet i å la være å keler pasienter med
myelodysplastisk syndrom med god pro-
gnose og stort transfusjonsbehov. Det pågår
for tiden en randomisert multinasjonal stu-
die for bedre å dokumentere effekten.

*Pasienten har gitt samtykke til at artikkelen blir
publisert.*

Kiarash Tazmini (f. 1976)

er lege og stipendiat ved Diakonhjemmet Syke-
hus og ved Institutt for eksperimentell medi-
sinsk forskning (IEMF), Oslo universitetssyke-
hus, Ullevål.

Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir
ingen interessekonflikter.

Heidi Nygaard Bakken (f. 1980)

er lege ved Oslo universitetssykehus, Ullevål.

Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir
følgende interessekonflikter: Har mottatt reise-
tilskudd fra GSK og AstraZeneca.

Fredrik Hellem Schjesvold (f. 1975)

er spesialist i indremedisin og overlege ved
Medisinsk avdeling, Bærum sykehus.

Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir
ingen interessekonflikter.

Litteratur

1. Greenberg P, Cox C, LeBeau MM et al. Internatio-
nal scoring system for evaluating prognosis in
myelodysplastic syndromes. *Blood* 1997; 89:
2079–88.
2. Guidelines for the diagnosis and treatment of mye-
lodysplastic syndromes and chronic myelomon-


cytic leukemia. Nordic MDS group, issue 6, 5th
update, december 2011. www.nmds.org
(25.5.2012).

3. Pullarkat V. Objectives of iron chelation therapy
in myelodysplastic syndromes: more than meets
the eye? *Blood* 2009; 114: 5251–5.
4. Fleming RE, Ponka P. Iron overload in human
disease. *N Engl J Med* 2012; 366: 348–59.
5. Brittenham GM. Iron-chelating therapy for trans-
fusional iron overload. *N Engl J Med* 2011; 364:
146–56.
6. Leitch HA. Controversies surrounding iron chela-
tion therapy for MDS. *Blood Rev* 2011; 25: 17–31.
7. Tolley K, Oliver N, Miranda E et al. Cost effective-
ness of deferasirox compared to desferrioxamine
in the treatment of iron overload in lower-risk,
transfusion-dependent myelodysplastic syndrome
patients. *J Media Econ* 2010; 13: 559–70.
8. Badawi MA, Vickars LM, Chase JM et al. Red blood
cell transfusion independence following the initia-
tion of iron chelation therapy in myelodysplastic
syndrome. *Adv Hematol* 2010; 2010: 164045.
9. Yeh SP, Yang YS, Yao CY et al. Iron chelation ther-
apy for patients with myelodysplastic syndrome.
Hemoglobin 2009; 33: 339–45.

*Mottatt 19.5. 2011, første revisjon innsendt 9.1.
2012, godkjent 25.5. 2012. Medisinsk redaktør
Mette Sagsveen.*

Kommentar

Jernkelering ved myelodysplastisk syndrom

 Engelsk oversettelse på www.tidsskriftet.no

Myelodysplastisk syndrom er en samlebe-
tegnelse for flere klonale, premaligne eller
maligne beinmargssykdommer med mod-
ningshemmet hematopoese og cytopeni i
perifert blod (1). Medianoverlevelsen
avhenger av hvilken undergruppe pasienten
tilhører og av risikoscår. Dødsårsaken er
ofte utvikling av akutt leukemi eller direkte
komplikasjoner til beinmargssvikt (1).

Multitransfusjon og modningshemmet ery-
tropoese kan føre til jernakkumulering (2).
Kiarash Tazmini og medarbeidere gir en lære-
rik beskrivelse av alvorlige kliniske manifes-
tasjoner av dette. De omtaler en pasient med
en prognostisk relativt gunstig type myelo-
dysplastisk syndrom, refraktær anemi med
ringsideroblaster. Hun hadde likevel stort
transfusjonsbehov, med massiv jernakkumu-
lering, og hun utviklet alvorlig multiorgan-
svikt. Kraftig jernkelerende behandling hadde
gunstig og muligens livreddende effekt.

Ved myelodysplastisk syndrom med trans-
fusjonsbehov kan man vurdere å redusere
jerndepotene profylaktisk (2, 3). To jernkele-
rende preparater er registrert i Norge for

denne indikasjonen. Desferoksamin er bil-
ligst, men må gis parenteralt ved hjelp av
infusjonspumpe. Deferasiroks tas peroralt,
men er svært kostbart og kan gi bivirkninger
fra nyrer og fra syns- og hørselsorganer.

Det er god dokumentasjon for at median-
overlevelsen er kortere ved stor enn ved liten
jernakkumulering (2). Ulik overlevelse av-
speiler imidlertid ikke nødvendigvis skade-
lig effekt av jernakkumuleringen eller pro-
gnostisk gevinst ved profylaktisk interven-
sjon. Forskjellen i prognose kan tenkes å
bero på at «de sykeste er sykest»: Pasienter
i ugunstig prognosegruppe har gjerne størst
transfusjonsbehov og dermed mest jern-
akkumulering. Moderat jernoverskudd er
relativt ufarlig. Ved primær hemokromatose
er kardiomyopati og levercirrhose uvanlig
ved et ferritinnivå < 4 000 µg/l og fore-
kommer nesten aldri ved et ferritinnivå
< 1 000 µg/l (4). Ved myelodysplastisk syn-
drom kan det dessuten være usikkert om
pasienten vil leve lenge nok til at jerndepo-
neringen får klinisk betydning.

Hensiktsmessig bruk av profylaktisk jern-

kelering ved myelodysplastisk syndrom for-
utsetter derfor kliniske studier, der eventuell
livsforlengelse, symptombedring, bivirkning-
er, kostnader og livskvalitet bør være ende-
punkter. Retrospektive data tyder på gunstig
effekt hos grupper med rimelig lang median-
overlevelse og stort transfusjonsbehov (2, 5,
6). En retrospektiv multisenterstudie viste
medianoverlevelse på 124 måneder i en
gruppe som hadde fått jernkelering, mot 53
måneder der slik behandling ikke var gitt
(6). Siden studien ikke var prospektiv eller
randomisert, kan man ikke vite om de to
gruppene var sammenliknbare. Funnene er
derfor usikre.

I det nordiske handlingsprogrammet for
myelodysplastisk syndrom anbefales profy-
laktisk jernkelering til gruppen med et ferri-
tinnivå > 1 500 µg/l og en forventet median-
overlevelse på over to år, men det presiseres
at dokumentasjonen er utilstrekkelig (3).
Mange vil nok mene at denne anbefalingen
er for liberal så lenge kunnskapsgrunnlaget

>>>