

**בנושא:**

# תלסמיה

האיגוד הישראלי להמטולוגיה ואונקולוגיה ילדים

2 0 1 4



**ההסתדרות הרפואית בישראל**

האגף למדיניות רפואית

# תוכן העניינים

4	עורכים ויועצים
5	<b>1. מבוא</b>
6	<b>2. בדיקות דנ"א לפני טיפול</b>
6	<b>3. אבחון תלסמיה</b>
6	<b>4. עירווי דם</b>
7	4.1 הערכת הצורך בעירווי דם קבועים
7	4.2 בדיקות מעבדה בנקודת ההתחלה לפני עירווי דם קבועים
7	4.3 מתן עירווי דם ומעקב
8	4.4 תגובות חריגות לעירווי דם
9	4.5 כריתת טחול
10	<b>5. עומס יתר של ברזל וטיפול בספיחה</b>
11	5.1 התחלת טיפול בספיחה
13	5.2.1 טיפול בדפרוקסמין (דספרל)
15	5.2.2 טיפול בדפריפרון (פריפרוקס/L1)
15	5.2.3 טיפול בדפרסירוקס (אקסג'ייד)
16	5.3 מטופלים עם עומס יתר משמעותי של ברזל
16	5.3.1 דפרוקסמין במינון גבוה ורציף
17	5.3.2 טיפול משולב: דפרוקסמין ודפריפרון
17	5.3.3 טיפול משולב: דפרוקסמין ודפרסירוקס
17	5.3.4 טיפול משולב: דפרסירוקס ודפריפרון
17	5.4 היענות לטיפול
18	<b>6. הדמיה למעקב אחר עומס יתר של ברזל ואחר יעילות הטיפול בספיחה</b>
19	6.1 מעקב אחר היעילות של טיפול בספיחה בנוכחות קרדיומופתיה משנית לעומס ברזל בלב
19	<b>7. הערכת תופעות לוואי ורעילות של תרופות ספיחה</b>
19	7.1 שמיעה
20	7.2 ראייה
20	7.3 כליות
20	7.4 נויטרופניה
20	7.5 גדילה
20	7.6 תגובות מקומיות ואלרגיות
21	7.7 ספיחת יתר
22	7.8 שימוש בסופחי ברזל בהריון
22	<b>8. מחלות כבד</b>
22	8.1 בדיקת סינון למחלת כבד
23	8.2 מעקב אחר מטופלים עם הפטיטיס או עם אי ספיקת כבד
23	8.3 הערכה של הפטיטיס C והטיפול בה
23	8.4 הערכה של הפטיטיס B והטיפול בה

23	<b>9. הפרעה בתפקוד האנדוקריני</b>
23	9.1 סינון אנדוקריני שגרתי
24	9.2 מחלות אנדוקריניות ייחודיות
24	9.2.1 סוכרת
25	9.2.2 צפיפות עצם נמוכה (אוסטיאופורוזיס)
26	9.2.3 חוסר בהורמון גדילה
26	9.2.4 היפוגונדיזם
26	9.2.5 היפותירואידיזם
27	9.2.6 היפופאראתירואידיזם
27	9.2.7 אי ספיקה של האדרנל
27	<b>10. הפרעה בתפקוד הלב</b>
27	10.1 הערכה לבבית
28	10.2 אקוקרדיוגרפיה
28	10.3 טיפול באי ספיקת לב ידועה
29	10.4 יתר לחץ דם ריאתי
29	10.5 טיפול ביתר לחץ דם ריאתי
30	<b>11. טיפול במחלות ריאתיות</b>
30	<b>12. זיהום חריף</b>
31	<b>13. בדיקת שיניים</b>
31	<b>14. תזונה</b>
34	<b>15. חיסונים</b>
34	<b>16. סוגיות פוריות בתלסמיה</b>
35	<b>17. קרישיות יתר בתלסמיה</b>
36	<b>18. תלסמיה אינטרמדיה</b>
36	18.1 תלסמיה אינטרמדיה ללא עירווי דם
37	18.2 גדילה והתפתחות
37	18.3 מחלות אנדוקריניות
37	18.4 הערכה קרדיופולמונרית
37	18.5 שיקולים למתן עירווי דם
38	18.6 שיקולים לכריתת טחול
38	<b>19. מחלת המוגלובין H</b>
38	19.1 אבחון
38	19.2 מהלך קליני
39	19.3 המלצות לטיפול
39	<b>20. תמיכה פסיכוסוציאלית</b>
40	20.1 שירותים פסיכולוגיים
40	20.2 שירותי רווחה
41	20.3 תעסוקה
41	<b>21. ייעוץ גנטי</b>
41	21.1 מניעת לידת ילדים חולים
43	<b>22. השתלת מח-עצם</b>
44	<b>23. לוח זמנים כללי להערכות קליניות ובדיקות מעבדה</b>

מבוסס בחלקו על תרגום הנחיות מבית החולים  
לילדים ומרכז המחקר של אוקלנד.

### **עורכים**

(לפי סדר א"ב):

ד"ר גואן יעקובוביץ, ד"ר קארינה לוין, ד"ר חגית מיסקין, ד"ר עידית פז-גל,  
ד"ר אמיר קופרמן, פרופ' אריאל קורן, פרופ' יוסי קפלושניק, ד"ר שושנה  
רב-וילק (יור), ד"ר אוולין שווד, פרופ' פנחס שטרק, פרופ' חנה תמרי.

### **יועצים:**

**אנדוקרינולוגיה:** פרופ' שלומית שליטין, סגנית מנהל מכון  
האנדוקרינולוגיה, מרכז לילדים שניידר; ד"ר דוד גיליס,  
יחידה לאנדוקרינולוגיה ילדים, מרכז רפואי הדסה.  
**השתלות:** ד"ר רונית אלחסיד, מנהלת מחלקת  
המטולוגיה/אונקולוגיה ילדים, מרכז רפואי דנה.  
**כבד:** ד"ר מיכל כרמיאל-חגי, מנהלת היחידה למחלות כבד, ביה"ח נהריה.  
**זיהומיות:** ד"ר דני גליקמן, מומחה במחלות זיהומיות,  
ביה"ח נהריה. ד"ר יאן מיסקין, מומחה במחלות זיהומיות,  
שירותי בריאות כללית, ביה"ח הדסה עין-כרם.

ההנחיות מבוססות על חוות דעתם של מומחים, אינן מחייבות  
ואינן מהוות תחליף לשיקול דעת של הרופא המטפל

## 1. מבוא

הטיפול בתלסמיה השתפר בצורה דרמטית. מטופלים זוכים לחיים מלאים ומנהלים קריירה ויש להם ילדים משלהם. למרבה הצער, מטופלים רבים נפטרים בטרם עת או שמתפתחים אצלם סיבוכים קטלניים שניתן למנעם. התוצאות טובות הרבה יותר עבור מטופלים שהטיפול בהם מתואם על ידי מרכזי תלסמיה.

במרכז תלסמיה תוכנית הטיפול כוללת צוות של מומחים לתלסמיה העובדים בשיתוף פעולה הדוק. הצוות כולל המטולוגים, אחיות, מומחים למחלות כבד, לב, אנדוקרינולוגיה, פסיכולוגים, יועצים גנטיים, עובדים סוציאליים ודיאטניות. מרכז תלסמיה צריך להיות קשור למרכז להשתלת מח-עצם ומומחים לפוריות.

מטרת ההנחיות הטיפוליות בתלסמיה ליצור בסיס טיפולי משותף בקרב המטופלים בחולי תלסמיה. ההנחיות מבוססות על חוות דעתם של מומחים, אינן מחייבות ואינן מהוות תחליף לשיקול דעת של הרופא המטפל.

## 2. בדיקות דנ"א לפני טיפול

בגלל ההבדלים הגדולים בחומרה הקלינית בין מטופלים עם מוטציות וסוגים שונים של תלסמיה, מומלץ לבצע בדיקה גנטית לתלסמיה. בדיקה גנטית יכולה לעזור בקביעת הפרוגנוזה, בקביעת הטיפול הנאות, ובמתן ייעוץ למשפחה המורחבת.

## 3. אבחון תלסמיה

לפני ששוקלים טיפול קבוע בעירוי דם, חובה לאמת את האבחנה בעזרת ספירת דם מלאה (CBC) ובדיקת סוגי ההמוגלובין השונים באמצעות אלקטרופורזה או כרומטוגרפיה נוזלית (HPLC) של ההמוגלובין. בשיטות אלו מודדים הימצאות של מקטעי המוגלובין A, A2, F, H, E ואריאנטים אחרים. חשוב להשלים את האבחנה עם בדיקה גנטית הן של מוטציות לבטא-תלסמיה והן של מוטציות לאלפא-תלסמיה. נוסף על כך, מומלץ לערוך בדיקת סקר להורים ולאחאים. לעיתים (עד 20 אחוזים מהמקרים) תימצא רק מוטציה בגן אחד. חלק מהמקרים האלו נובעים מצורה אוטוזומלית דומיננטית של תלסמיה ואחרים נובעים מתורשה של מוטציה שאותה לא מאתרים הגלאים בהם משתמשים בבדיקת דנ"א. שילוש גן אלפא הינו גורם משותף נפוץ שעשוי להפוך נשאות של בתא תלסמיה למחלה, להחמיר מוטציה שפירה או להפחית בחומרת התלסמיה.

למטופלים עם תלסמיה אינטרמדיה תתכן אנמיה חמורה יותר מהמצופה ממחלתם עקב חוסר תזונתי זמני או עקב סיבוכים זיהומיים. חשוב לקבל אנמנזה רפואית מפורטת בנוגע לגורמים שעלולים להוריד באופן זמני את רמת ההמוגלובין, כולל מחלות וירליות, תרופות מדכאות מח-עצם או חשיפה לגורמים סביבתיים. חוסרים תזונתיים של חומצה פולית או ברזל עלולים גם להחמיר את האנמיה ותיקון חוסרים אלו עשוי להעלות את רמת ההמוגלובין במידה מספקת כדי למנוע את הצורך בעירוי דם. לכן, חשוב לבצע בדיקות דם לשלול סיבות אחרות לאנמיה כולל פעילות G6PD, פריטין בסרום, יכולת כללית של קשירת ברזל, ברזל בסרום, ויטמין B12 וחומצה פולית בתאים האדומים. אם נמצאים חוסרים מעבדתיים משמעותיים, יש התוויה לניסיון טיפולי קצר בברזל (6 מ"ג/ק"ג ליום במשך ארבעה עד שמונה שבועות) ובחומצה פולית (1 מ"ג ליום).

## 4. עירווי דם

עירווי דם הוא הטיפול העיקרי עבור חולי תלסמיה מייג'ור ועבור רבים עם תלסמיה אינטרמדיה. לעירווי הדם מטרה כפולה: לשפר את האנמיה ולדכא ייצור לא יעיל של כדוריות דם אדומות. עירווי דם קבועים מונעים את מרבית הסיבוכים החמורים של תלסמיה מייג'ור הקשורים לגדילה, לשלד ולמערכת העצבים. עם זאת, לאחר שמתחילים בטיפול בעירווי דם, הסיבוכים הקשורים לעירווי דם הופכים להיות מקור תחלואה עיקרי. מומלץ לפתח נהלים ולפעול על פיהם על מנת להבטיח גישה בטוחה ורציונלית לשימוש בעירווי דם בעת ניהול מחלות נדירות אלו.

למטופלים עם תלסמיה  $\beta^+$ / $\beta^+$ ; תלסמיה של המוגלובין E- $\beta$ ; המוגלובין H; והמוגלובין H-Constant

Spring, יש לעיתים קרובות פנוטיפ של תלסמיה אינטרמדיה והם לא בהכרח זקוקים לעירווי דם קבועים. אולם, מוטציות דנ"א אינן חוזות באופן אמין את הפנוטיפ הקליני. ל- $\beta^0/\beta^0$  ואפילו ל- $\beta^0/\beta^+$  יכול להיות לעיתים פנוטיפ קליני של תלסמיה אינטרמדיה. הפנוטיפ הקליני של תלסמיה אינטרמדיה יכול להשתנות אצל מטופלים עם העליה בגיל ועשוי להתעורר צורך בטיפול תכוף יותר בעירווי דם. לכן מומלץ להעריך תקופתית את הצורך בעירווי דם בחולי תלסמיה מייג'ור ותלסמיה אינטרמדיה.

ההחלטה להתחיל בעירווי דם קשורה לקושי של הגוף להתמודד עם ההמוגלובין נמוך (סימנים של פעילות לב מוגברת, דופק מהיר, הזעה, אכילה לקויה וגדילה לקויה), או באופן פחות שכיח, להופעת תסמינים לייצור לא יעיל של כדוריות דם אדומות (שינויים בעצמות, ספלנומגליה ניכרת). ההחלטה להתחיל במתן עירווי דם קבועים צריכה להתחשב בסימנים המפורטים לעיל ולא על נוכחות אנמיה בלבד.

לפני החלטה להתחיל עירווי דם קבועים חשוב לקבל מידע מהמטופל, מהמשפחה ומהצוות הרפואי. אנמיה בלבד איננה סיבה מספקת למתן עירווי דם קבועים. יש לקשור את האנמיה לפגיעה משמעותית באיכות החיים או לתחלואה נלווית קשורה; אי יכולת לקיים שגרה יומית ופעילויות כגון הליכה לבית הספר ולעבודה; עדות לכשל איברים; עדות למחלת לב; יתר לחץ דם ריאטי; ו/או שינויים דיסמורפיים בעצמות.

#### 4.1 הערכת הצורך בעירווי דם קבועים

ההחלטה להתחיל בעירווי דם ברורה כאשר רמת ההמוגלובין ההתחלתית מתחת ל-6 גר/ד"ל. על מנת להעריך את הצורך בקבלת עירווי דם קבועים לילד עם תלסמיה, מומלץ לשלול אנמיה הנגרמת על ידי זיהום ויראלי. ניתן לבצע הערכה על ידי הפסקת עירווי הדם ומעקב שבועי אחר רמת ההמוגלובין. אם ההמוגלובין צונח פעמיים מתחת ל-7 גר/ד"ל, במרווח של שבועיים, מקובל להתחיל במתן עירווי דם קבועים.

מטופלים עם רמת המוגלובין גבוהה מ-7 גר/ד"ל עשויים לעיתים להזדקק לעירווי דם קבועים בנוכחות איחור בגדילה, שינויים ניכרים בשלד, או יצירת דם מחוץ למח העצם.

#### 4.2 בדיקות מעבדה בנקודת ההתחלה לפני עירווי דם קבועים

מומלץ לבצע פנוטיפ מורחב של תאי הדם האדומים על מנת להפחית את הסיכוי לפתח בעתיד נוגדנים ע"י המנעות ממתן דם עם אנטיגנים זרים. פנוטיפ של תאי דם אדומים עוזר בזיהוי נוגדנים זרים, אם כבר נוצרו. אם הילד כבר החל לקבל עירווי דם, ניתן לקבוע את הגנוטיפ של האנטיגנים על פני תאי הדם האדומים על ידי בדיקת דנ"א, חשוב לכלול את האללים C, E ו-Kell.

יש לקבוע נוכחות נוגדנים להפטיטיס B, הפטיטיס C, ו-HIV. צריך לוודא שהמטופלים מחוסנים להפטיטיס B. יש לבדוק את רמות הבילירובין, אנזמי כבד ופריטין בסרום.

#### 4.3 מתן עירווי דם ומעקב

מטרת הטיפול בעירווי דם קבועים היא לאפשר גדילה ורמת פעילות תקינות ולמנוע שינויים בשלד

הקשורים להיפרפלזיה של מוח העצם. טיפול נכון בעירווי דם יקטין גם את גודל הטחול ויפחית את הספיגה של הברזל המתקבל מהתזונה ונספג בדרכי העכול.

עירווי הדם ניתנים בדרך כלל במרווחים של שלושה עד ארבעה שבועות. (במטופלים מבוגרים ייתכן שיהיה צורך לתת עירווי דם כל שבועיים). יש להשתדל לקבוע מראש מועדים לעירווי דם ולשמור על לוח זמנים קבוע כדי לאפשר למטופלים ובני משפחותיהם לבסס שגרה ולשפר את איכות חייהם.

יש להקפיד על מתן עירווי דם בכדוריות אדומות מסוננות מראש או מסוננות ליד מיטת החולה. בחולים המתוכננים לעבור השתלת מח-עצם מומלץ מתן עירווי דם מוקרנים.

כמות הדם הניתנת ביום העירווי נקבעת לפי רמת ההמוגלובין לפני העירווי. המטרה היא שרמת ההמוגלובין תעמוד על 9 עד 10 גר/ד"ל. ניסיונות לשמור על רמת המוגלובין לפני עירווי, ברמה גבוהה מ-10 גר/ד"ל מגבירים את מספר עירווי הדם ואת קצב העמסת הברזל. מומלץ לערוך דם בקצב של 5 מ"ל/ק"ג בשעה, ויש להימנע מכך שרמת ההמוגלובין לאחר העירווי תעלה על 14 גר/ד"ל. בקרב מטופלים הסובלים מאנמיה חמורה (המוגלובין נמוך מ-5 גר/ד"ל) או פגיעה לבבית, מומלץ להוריד את קצב העירווי ל-2 מ"ל/ק"ג בשעה על מנת להימנע מעומס יתר של נוזלים. ייתכן שחלק מהמטופלים יזדקקו לטיפול במשתנים כגון פורוסמיד (1 עד 2 מ"ג/ק"ג). אם קיימת אי ספיקת לב, מומלץ לשמור על רמות המוגלובין גבוהות יותר לפני העירווי (10 עד 12 גר/ד"ל), ולתת נפחי דם קטנים יותר כל שבוע עד שבועיים.

בכל ביקור, בילדים קטנים, וכל חצי שנה, בחולים בוגרים, יש לתעד את משקלו של המטופל. בכל ביקור יש לתעד את רמת ההמוגלובין לפני עירווי הדם. מומלץ לתעד את משקל מנת הדם. יש לבחון ערכים אלו מפעם לפעם על מנת להעריך את נפח הדם הדרוש כדי לשמור על רמת ההמוגלובין הרצויה לפני עירווי הדם. מטופלים ללא היפרספלניזם זקוקים, בדרך כלל, לפחות מ-200 מ"ל תאי דם אדומים דחוסים/ק"ג בשנה (המטוקריט ממוצע של מנה הוא 75%).

#### 4.4 תגובות חריגות לעירווי דם

יש לפעול על פי נהלי בנק הדם מכיוון שהצורך בעירווי דם במשך כל החיים מוביל לעלייה מצטברת בסיכון לתגובות חריגות.

אלואימוניזציה (יצירת נוגדנים עצמית) היא בעיה נפוצה שניתן למנוע על ידי עירווי דם שהותאם לפנוטיפ המורחב של תאי הדם האדומים של המטופל (לא רק לאנטיגנים ABO ו-RhD). יש לבצע בדיקה לנוגדנים זרים לפני כל עירווי דם. אם מתגלה נוגדן-עצמי ו/או נוגדן זר, בנק הדם מנסה לאפיין את הנוגדן. במטופלים עם נוגדנים יש להשתמש בדם שהותאם לפי פנוטיפ מורחב של תאי דם אדומים.

הסיכון כיום להעברת זיהומים המועברים בעירווי דם הינו נמוך, אולם עדיין מדאיג שיועברו פתוגנים לא מוכרים וחדשים. הכרחי לבצע מעקב שנתי לגילוי הפטיטיס B, הפטיטיס C ו-HIV.

סיבוכים אחרים של עירווי דם כוללים סיכון של עירווי סוג דם לא מתאים, תגובות אלרגיות, ותגובות חום, לא-המוליטיות.

למניעת תגובות חום או אלרגיה ניתן לתת הכנה עם אקמול או אנטי-הסטמין, בהתאמה. במקרה של תגובה אלרגית חוזרת מומלץ להתייעץ עם בנק הדם לגבי האפשרות של מתן דם שטוף.



## 4.5 כריתת טחול

השימוש בכריתת טחול לטיפול בתלסמיה פחת בשנים האחרונות. בחלקו הודות לשכיחות הנמוכה יותר של היפרספליניזם במטופלים המקבלים עירווי דם כנדרש ובחלקו עקב ההכרה שכריתת טחול מגבירה את הסיכון לסיבוכים הקשורים לקרישת דם. באופן כללי, יש להימנע מכריתת הטחול, אלא אם כן יש לכך התוויה מוחלטת.

היפרספליניזם מהווה התוויה לכריתת טחול במטופל התלוי בעירווי דם כאשר ההיפרספליניזם מגביר את הצורך בעירווי דם ומונע איזון נאות של רמת הברזל בגוף (למרות טיפול בספיחה [chelation]). טחול מוגדל שאינו גורם לעלייה בכמות עירווי הדם אינו בהכרח התוויה לניתוח. למטופלים עם היפרספליניזם עלולה להיות הגדלת טחול בינונית עד גדולה מאוד, וייתכן מידה מסוימת של נויטרופניה או תרומבוציטופניה.

נפח עירווי דם שנתי של מעל 225 עד 250 מ"ל תאי דם אדומים דחוסים/ק"ג בשנה (המטוקריט ממוצע של מנה הוא 75%) עשוי להצביע על נוכחות של היפרספליניזם. יש לתקן את חישוב הנפח אם ההמטוקריט הממוצע נמוך מ-75%. יש לשלול נוכחות אפשרית של נוגדנים זרים כגורמים להמוליזה מוגברת.

יש להימנע מכריתת טחול אלא אם כן לא ניתן לשמור על איזון ברזל באמצעות ספיחה אופטימלית, או אם קיימים סיבוכים משמעותיים מבחינה קלינית, כגון פאנציטופניה והגדלה ניכרת. לעיתים קרובות, היפרספליניזם מתפתח עקב המוגלובין נמוך לפני העירווי. עלייה ברמת ההמוגלובין שלפני העירווי לטווח שבין 9.5 ל-10 גר/ד"ל עשויה לעצור ואף להפוך את תהליך ההיפרספליניזם.

אם מחליטים לכרות את הטחול, קיימת אפשרות לכריתה חלקית או מלאה. כריתת טחול חלקית, כדי לשמור חלק מתפקודי הטחול, הוא ניתוח יותר מסובך. ניתן להציע ניתוח זה לתינוקות שזקוקים לכריתת טחול (מצב נדיר ביותר). כריתת טחול מלאה ניתן בדרך כלל לבצע בשיטה לפרוסקופית. אולם, במקרים של ספלנומגליה (הגדלת טחול) ניכרת נדרש ניתוח פתוח.

לפני הניתוח, על החולים לקבל חיסונים מתאימים נגד סטרפטוקוקוס פנאמוניה, המופילוס אינפלואנזה מסוג B, וניסריה מנינגיטידיס, בהתאם להמלצות של מומחים למחלות זיהומיות (סעיף 15). מומלץ להתחסן מדי שנה כנגד שפעת לפי ההמלצות הכלליות עבור אוכלוסיות בסיכון. מומלץ להמנע מכריתת טחול בילדים מתחת לגיל חמש, עקב סיכון גבוה יותר לאלח דם סוער בעקבות כריתת הטחול.

הנחיות לטיפול אנטיביוטי מונע וטיפול אנטיביוטי בזמן חום לאחר כריתת טחול מפורטות בסעיף 12.

תרומבוציטוזיס בעקבות כריתת טחול היא שכיחה, ויש לתת אספירין במינון נמוך בתקופה זו. מומלץ להתייעץ עם המטולוג, מומחה לקרישת הדם, כדי לקבל הנחיות על ערך הטסיות המצריך טיפול באספירין, המינון המומלץ ומשך הטיפול. סיבוכי קרישת אחר הקשור לכריתת הטחול הוא התפתחות קריש דם ורידי במערכת הפורטלית. מצב זה נפוץ יותר בתלסמיה אינטרמדיה. יש לשקול, לאחר התייעצות עם מומחה בקרישת הדם, מתן זריקות הפרין (LMWH) סביב כריתת הטחול על מנת למנוע התפתחות של קריש דם ורידי.

לאחר כריתת טחול יש להקפיד על מדידה אקוקרדיוגרפית שנתית של הלחץ בעורקי הריאות על

מנת לעקוב אחר התפתחות יתר לחץ דם ריאתי.

לאחר כריתת טחול תתכן החמרה של שקיעת ברזל ולכן יש להקפיד על מעקב אחר עומס יתר של ברזל ועל הטיפול בספיחה (ראה סעיף 5).

## 5. עומס יתר של ברזל וטיפול בספיחה

עומס יתר של ברזל הינו הגורם העיקרי לתחלואה בקרב חולי תלסמיה המקבלים עירווי דם קבועים. גם במטופלים שאינם מקבלים עירווי דם (כמו תלסמיה אינטרמדיה) עלול להתפתח עומס יתר של ברזל משני לספיחה מוגברת של ברזל מהתזונה. עומס יתר של ברזל הוא גורם ראשי לתמותה ולפגיעה באיברים.

עומס יתר של ברזל מתרחש במהירות רבה מאוד בקרב מטופלים הנמצאים בתוכנית עירווי דם קבועים. מכיוון שלבני אדם אין מנגנון פיסיולוגי להפרשת עודפי ברזל מהגוף מלבד השלת הריירית של דרכי העיכול או הוסת, המטופלים המקבלים עירווי דם כל שלושה או ארבעה שבועות אוגרים תוספת של 0.5 מ"ג/ק"ג ברזל ליום מעל לאיבוד הטבעי. כאמור, גם אצל מטופלים שאינם נמצאים במשטר עירווי דם קבועים עלול להתפתח עומס יתר של ברזל עקב ספיחה מוגברת במיוחד של ברזל במעי, משנית לייצור לא יעיל של כדוריות דם אדומות.

אפשרויות הטיפול היחידות לסילוק עודפי הברזל הן הקזת דם וטיפול ספיחה. הקזת דם הינה דרך יעילה מאוד לסילוק ברזל אך מתאימה למטופלים עם תלסמיה רק לאחר השתלת מח-עצם מוצלחת. הטיפול העיקרי בעומס יתר של ברזל בתלסמיה הוא ספיחה, המתוארת להלן.

ברזל חופשי רעיל ביותר לרקמות. בנסיבות רגילות, הברזל נישא כשהוא קשור לחלבון נושא הקרוי טרנספרין. טרנספרין מעביר את הברזל אל תוך רקמות מסוימות. מכיוון שהברזל קשור לחלבון זה, רקמות אחרות מוגנות מפני ההשפעות הרעילות של ברזל חופשי. מטופלים המקבלים עירווי דם קבועים, מקבלים במהירות כמות רבה של ברזל מעבר ליכולות הקשירה של טרנספרין ורמות הברזל החופשי בדם גדלות. ברזל חופשי זה, המוגדר כברזל שאיננו קשור על ידי טרנספרין (NTBI), משמש כזרז ביצירת רדיקלים חמצניים חופשיים הגורמים להרס מרכיבים שונים של התא, כולל בDN"א, ברקמות, ובעיקר בכבד, במערכת האנדוקרינית ובלב.

טיפול בספיחה יש מטרה כפולה: קשירת ברזל רעיל שאיננו קשור על ידי טרנספרין בפלסמה, וסילוק ברזל מהרקמות ומהגוף. קרוב לוודאי שקשירה של ברזל עודף הוא התפקיד החשוב ביותר של הטיפול בספיחה. נמצא שניתן לשפר תסמינים מסוימים של עומס יתר של ברזל, כגון הפרעות בקצב הלב ואי ספיקת לב, הרבה לפני שרמות הברזל ברקמות המקומיות פוחתות, וזאת הודות לנוכחות רצופה של חומר סופח בפלסמה.

ניתן להעריך את רעילות הברזל בהתאם ליחס הבא:

רעילות = [ברזל ברקמות] X [גורמים ספציפיים של המטופל והרקמות] X [זמן].

באופן כללי, זמן נמדד בשנים. לוקח שלוש עד עשר שנים של חשיפה כרונית לרמות גבוהות של ברזל לפני שמתרחש ליקוי מדיד בתפקוד איברים. למרבה המזל, משמעות הדבר היא שיש זמן

ליישם אסטרטגיות טיפוליות על מנת להפחית את עומס הברזל. עם זאת, יכול לקחת זמן רב להפחית את כמות הברזל במידה משמעותית באיברים שונים, לכן האסטרטגיה הטובה ביותר היא למנוע מלכתחילה עומס ברזל משמעותי.

במשך שנים רמת הפריטין בדם שימשה כמדד היחיד לעומס הברזל בגוף. אך ידוע שפריטין יכול לעלות במצבים כמו זיהום, דלקת ומחלת כבד ולכן לא תמיד הוא משקף נכון את עומס הברזל בגוף. כך שפריטין נחשב מדד לא אמין לעומס הברזל במטופל בודד. חשוב להשתמש בשינוי הממוצע של 3 עד 5 מדידות פריטין ברווחי זמן של מספר שבועות עד חודשים על מנת לקבוע את כיוון השינוי בעומס ברזל. כיום לא מקובל להשתמש בפריטין כמדד יחיד לעומס הברזל בגוף וחשוב מדי פעם לבדוק את ההתאמה בין רמת הפריטין בדם לבין הערכת עומס הברזל בגוף כפי שנמדד בשיטות הדמיה.

ציוד חדש – כגון MRI T2\* (ופריטומטר SQUID – שאיננו קיים כעת בארץ) מאפשרים מדידת עומס הברזל באיברים מסוימים ובחינת הקשר שבין עודף ברזל, משך הזמן בו יש עודף ברזל וגורמים ספציפיים למטופל ולרקמות. גורמים אלו כוללים משטר עירוויים; ספיחה שבועית; הבדלים בהובלת הברזל לתוך איברים שונים; הבדלים גנטיים במנגנוני הגנה נוגדי חמצון; והבדלים בדלקת ובמטבוליזם הספציפיים למחלה. כיום ברור שיש טווח שונות עצום ברעילות באיברי המטרה בין מטופלים שונים שלכאורה יש להם אותה רמת ברזל ברקמות. מנקודת מבט קלינית, משמעות הדבר היא שיש לעקוב באופן כמותי אחר תפקוד איברי המטרה וריכוז הברזל ברקמות בעזרת MRI T2\* במהלך ניהול עומס יתר כרוני של ברזל (סעיף 6).

באופן כללי, עומס ברזל משמעותי בכבד ניתן לגלות לאחר כשישה חודשים של עירווי דם חודשיים, בעוד עומס בלב ניתן לגלות אחרי שמונה עד עשר שנים. העומס בכבד עולה באופן ליניארי עם הזמן, בעוד הלב נותר נטול ברזל במשך שנים. אולם, מרגע שהתחילה העמסת ברזל בלב, הוא מצטבר בקצב מהיר מאוד.

ניתן בנוסף לעקוב אחר עומס הברזל בעזרת רישום של מספר עירווי הדם שניתנים בשנה. ניתן לחשב את המתן של כדוריות דם אדומות במ"ל/ק"ג/שנה (המטוקריט ממוצע של מנת דם הוא 75%), בהנחה ש 1 מ"ל של כדוריות אדומות מכיל 1.08 מ"ג ברזל. לציין שרישום זה לא תמיד מדויק ומשמש בעיקר לצורך מעקב אחרי היענות לסופחי ברזל ולצורך בכריתת טחול.

## 5.1 התחלת טיפול בספיחה

באופן כללי, יש להתחיל טיפול בספיחה כשמתפתח עומס יתר משמעותי של ברזל אצל המטופל. מכיוון ששילוק ברזל מרקמות תקינות עלול לגרום לרעילות עקב ספיחת יתר, חשוב לדחות את תחילת הספיחה עד שמצטבר עומס יתר משמעותי של ברזל. מכיוון שעומס הברזל מופיע הרבה יותר מהר מאשר מתפתחת רעילות, דחייה זו אינה מסכנת את המטופל.

המלצות הכלליות לטיפול בספיחת ברזל מופיעות בטבלה 5.1. לרוב מתחילים טיפול בספיחה אחרי כשנה של עירווי דם קבועים. זמן זה מתאים לרמת פריטין בסרום של כ-1,000 נ"ג/מ"ל. תכונות של סופחי הברזל הקיימים כיום מופיעות בטבלה 5.2.

ההמלצות לטיפול בספיחת הברזל ולמעקב כמפורט בטבלה 5.1 מבוססות על תוצאות שפורסמו נכון להיום וייתכן שיהיה צורך לשנותן לאחר שיפורסמו נתונים חדשים. קיימת טענה שניתן

להשתמש ברמות נמוכות יותר של פריטין כמדד להגדלת מינון של סופחי ברזל. למעשה, נמצא שחלק מהסיבוכים, כגון הפרעה בתפקוד האנדוקריני עשויים להגיב להורדת רמות הברזל כמעט עד הנורמה. השימוש ברמות נמוכות יותר של פריטין, כמדד להגדלת המינון של סופחי ברזל, מומלץ כי יתבצע רק על ידי מטפלים המכירים היטב את הנושא של ספיחת ברזל ושל הרעילויות של ספיחת יתר.

## טבלה 5.1 הנחיות לטיפול ספיחת ברזל ומעקב

פריטין	המלצות לטיפול סופח	מעקב
> 500 נ"ג/מ"ל	הקטנת המינון או הפסקה זמנית של התרופה	מעקב חודשי של רמת פריטין והתחלת ספיחה במינון נמוך כאשר רמת הפריטין עולה מ 500 עד 1,000 נ"ג/מ"ל, בהתאם לגיל ולגורמי הסיכון.
500 עד 1,000 נ"ג/מ"ל	שמירה על הטיפול הקיים	מעקב חודשי והתאמת המינון לפי המגמה ובהתאם לגיל ולגורמי סיכון
1,000 עד 2,500 נ"ג/מ"ל	שמירה על הטיפול הקיים	מעקב רמת פריטין כל 3 חודשים
< 2,500 נ"ג/מ"ל	טיפול אינטנסיבי בספיחה	מעקב אחר רמת פריטין כל 2 עד 3 חודשים
עודף ברזל בלב ללא ליקוי בתפקוד הלב; MRI* T2 > 20 מילישניות	טיפול אינטנסיבי בספיחה	מעקב אחר רמת פריטין כל 2 עד 3 חודשים
קרדיומיופטיה משנית לעומס ברזל T2* > 20 מילישניות; או T2* > 10 מילישניות ללא קרדיומיופטיה	ספיחה מרבית; טיפול בדפרוקסמין במשך 24 שעות ביממה משולב עם טיפול בדפריפרון.	מעקב אינטנסיבי עם ייעוץ קרדילוגי ומומחה לספיחת ברזל

הערות לטבלה:

- פריטין יכול להיות מדד מטעה. לילדים קטנים יכולה להיות רעילות גבוהה הרבה יותר של הסופחים וייתכן צורך בהתאמת מינון.
- מומלץ שגם אצל מטופלים עם תלסמיה אינטרמדיה שאינם מקבלים עירוי דם או מקבלים עירוי דם לא סדירים ייערך מעקב קפדני אחר מאגרי הברזל שלהם. המלצות לטיפול ספיחה בהתאם.
- משטר יומי של טיפול בספיחה, פומי או פרנטרלי, מצריך התחייבות משמעותית וגורם לשיבוש של אורח החיים. תוכנית חינוך ותמיכה רציפה הכוללת את ההמטולוג המטפל, אחות מומחית, מומחה להתפתחות הילד ועובדים סוציאליים יכולה להגביר את הקבלה וההיענות לטיפול כרוני מסוג זה.

## טבלה 5.2 תכונות של סופחי ברזל

התרופה	דרך המתן	זמן מחצית החיים של התרופה (שעות)	לוח זמנים	פינוי	תופעות לוואי ורעילות
<b>דפרוקסמין (דספרל)</b>	עירוי איטי: תוך ווריד או תת עורי	0.5	שמונה עד 24 שעות ביום, 5 עד 7 ימים בשבוע	כליות, כבד	עור, עיניים, שמיעה, גדילה, שינויים בעצמות,
<b>דפריפרון (פריפוקס, L1)</b>	פומי	2 עד 3	שלוש פעמים ביום	כליות, לב	דם (נויטרופניה, אגרנולוציטוזיס), כבד, מפרקים, דרכי עיכול
<b>דפרסירוקס (אקסג'ייד)</b>	פומי	12 עד 16	פעם ביום	כבד ודרכי המרה	קיבה ודרכי עיכול, כליה, כבד, שמיעה, ראיה

הערות לטבלה:

- סדר הופעת התרופות בטבלה הינו בהתאם לשנת הייצור ולא מהווה המלצה טיפולית לגבי סדר בחירת הטיפול המתאים למטופל.

### 5.2.1 טיפול בדפרוקסמין (דספרל)

Deferoxamine (Desferal), Novartis Pharma

דפרוקסמין (דספרל, DFO) הוא סופח הברזל הנחקר ביותר. יש לו פרופיל בטיחות ויעילות מצוין והודגמה השפעה דרמטית שלו על עלייה בשיעורי ההישרדות וירידה בשיעורי התחלואה של חולי תלסמיה.

לדפרוקסמין זמינות ביולוגית פומית נמוכה ולכן הוא ניתן בהזרקה תת-עורית, בעירוי לתוך הווריד, או לעיתים בהזרקה לתוך השריר. זמן מחצית החיים שלו קצר, ולכן צריך לתת אותו במשך שמונה עד 12 שעות לפחות ביום, חמישה עד שבעה ימים בשבוע. באופן כללי, סילוק הברזל יעיל יותר ככל שמשך מתן העירוי של דפרוקסמין ארוך יותר. ניתן אף לתת בעירוי דרך הוריד או תת-עורי במשך 24 שעות ביום כאשר יש צורך בהורדה מהירה של עומס הברזל. דפרוקסמין יעיל מאוד בספיחת הברזל החופשי בפלסמה (שאיננו קשור לטרנספרין) וכך הוא יכול לשפר הפרעת קצב לבבית ואי ספיקת לב.

מינון הדפרוקסמין תלוי במשקל המטופל, מידת עומס היתר של הברזל, ונוכחות רעילות לבבית הקשורה לברזל. באופן כללי, תופעות לוואי של דפרוקסמין רבות יותר בקרב מטופלים עם מאגרי ברזל מוגבלים ובקרב ילדים בני שנתיים עד שלוש שנים. מסיבה זו, טיפול בדפרוקסמין נדחה בדרך כלל עד לאחר גיל שנתיים.

דפרוקסמין במתן תת עורי ניתן במינון של 30 עד 60 מ"ג/ק"ג ליום, במשך שמונה עד חמש עשרה שעות, חמישה עד שבעה ימים בשבוע. עירוי הדפרוקסמין צריך להינתן במשך לפחות שש שעות

בקצב מרבי של 15 מ"ג/ק"ג לשעה.

אין לתת מינונים גבוהים של דפרוקסמין – מעל 4 עד 6 גרם על פני 24 שעות. הגדלת המינון מעבר לכך עלולה לגרום לרעילות של דפרוקסמין. כדי למנוע רעילות מומלץ לחשב מדד בטיחות: מינון יומי (מ"ג/ק"ג) לחלק לרמת פריטין בדם ( $\mu\text{g/L}$ ). ערך פחות מ 0.025 נחשב בטוח.

ההישרדות של חולי תלסמיה נמצאה קשורה למספר השעות בשבוע בהן ניתן דפרוקסמין. דפרוקסמין יעיל יותר כאשר מינון נמוך יותר נמצא בדם במשך זמן ארוך יותר. לכן, זמן החשיפה חשוב יותר מאשר המינון הכולל, במיוחד כשמשתמשים במינונים של 60 מ"ג/ק"ג ליום.

כדי לעזור למטופל ולמשפחתו להתרגל לטיפול החדש ולהתמיד בו, ניתן להתחיל טיפול במספר קטן של ימים בשבוע ובהדרגה לעלות לחמישה עד שבעה ימים בשבוע. המטרה צריכה להיות טיפול במשך שבעה ימים בשבוע.

בדרך כלל משתמשים במחט דקה המיוחדת לתת עור בירך או בבטן. חשוב שהמחט תהיה מספיק ארוכה כדי לחדור את הדרמיס. עירוני תוך עורי כואב ומוביל להופעת שלפוחיות, נפיחות ותגובות לא רצויות. יש להחליף בין האתרים של ההזרקה כדי למנוע תגובה ונמק של שומן. (ראה גם סעיף 7.6 בנוגע להצעות לטיפול בתגובות מקומיות).

יש הנותנים דפרוקסמין תוך ורידי נוסף במהלך כל עירוני דם. אולם, יעילותו מוגבלת ורעילותו משמעותית כאשר הוא ניתן במשך זמן קצר. צורת מתן זו אינה מתאימה לאיזון של עומס יתר של ברזל, ותמיד נחוץ לתת מינונים יומיים נוספים כמתואר לעיל.

לעיתים יש התוויה למתן דפרוקסמין במינון של 60 מ"ג/ק"ג ליום, 24 שעות ביום, 7 ימים בשבוע למטופלים עם שקיעת ברזל חמורה וכשל איברים חיוניים. מטופלים עם מדידה של T2\*MRI קטן מ-10 מילישניות בלב ו/או מטופלים עם הפרעה בקצב הלב או אי ספיקת לב משנית לעומס ברזל, טיפול זה הינו הכרחי ויש להתחיל אותו בדחיפות. למטופלים בסיכון גבוה מאוד (למשל מטופלים עם אי ספיקת לב קשה) אפשר לעלות במינון דפרוקסמין עד 100 מ"ג/ק"ג ליום (מינון מרבי של 6 גר' ליום) תוך מעקב קפדני אחר סימני רעילות. ניתן לתת טיפול זה בהצלחה תת עורית רציפה תוך שימוש בשני משאבות עם מזרק של 3 גרם כל אחד. שימוש בצנתר ורידי מרכזי אפשרי, אך כרוך בסיכון מוגבר להיווצרות קרישי דם וזיהומים. יש להשתמש בנוהלים המקובלים לטיפול ושטיפה של צנתר ורידי מרכזי כדי למנוע סיבוכים. במקרה של זיהום או קריש דם של הצנתר הורידי המרכזי יש להשתמש בנוהלים המקובלים

טיפול אינטנסיבי בדפרוקסמין חשוב גם לפני הריון כאשר ישנו עודף ברזל משמעותי. במהלך ההריון צפויים עירוני דם רבים ללא אפשרות של טיפול נאות בסופחי ברזל. לפני השתלת מה-עצם, כאשר יש עודף ברזל בלב ו/או כבד, טיפול אינטנסיבי בדפרוקסמין חיוני כדי להגדיל הסיכוי להצלחה.

חומצה אסקרובית (ויטמין C) מגדילה את הפרשת הברזל בנוכחות דפרוקסמין. התחלת הטיפול בה הוא כחודש לאחר התחלת הטיפול בדפרוקסמין. המינון הוא 2 עד 4 מ"ג/ק"ג ביום (100 עד 250 מ"ג), דרך הפה, זמן קצר לאחר התחלת עירוני הדפרוקסמין. יש להזהיר את המטופלים מפני צריכה מוגזמת של אסקורבט כאשר לא ניתן עירוני דפרוקסמין. אסקורבט משחרר ברזל, ונמצא קשר לנזק לבבי מוגבר כאשר הוא ניטל ללא סופח ברזל. יש להפסיק ויטמין C כאשר יש פגיעה בתפקוד לבבי.

## 5.2.2 טיפול בדפריפרון (פריפרוקס/L1)

Deferiprone (Ferriprox), Lapidot Medical

דפריפרון (פריפרוקס, L1) הינו סופח ברזל פומי הנלקח כטבליה או סירופ שלוש פעמים ביום. הנסיון הקליני אינו נרחב כמו עם דפרוקסמין, אולם דפריפרון הוכח כמפחית או שומר את מאגרי סך הברזל בגוף במרבית המטופלים. מחקרים מצביעים על כך שדפריפרון עשוי להיות יעיל יותר מדפרוקסמין בהוצאת ברזל בלב. דפרפרון נמצא יעיל במטופלים עם קרדיומיופתיה משנית לעומס ברזל. דפריפרון בשילוב עם דפרוקסמין עשוי להפחית את הסיכון למחלת לב ולשפר את תפקוד הלב.

המינון היומי הטיפולי הסטנדרטי הוא 75 מ"ג/ק"ג ליום הניתן שלוש פעמים ביום ואפשר להגדילו עד 100 מ"ג/ק"ג שלוש פעמים ביום. מינון של 100 מ"ג/ק"ג הוכח כגורם למאזן ברזל שלילי. התרופה מאושרת לשימוש בילדים מגיל 6 שנים.

תופעות הלוואי העיקריות של דפריפרון כוללות תסמינים הקשורים לקיבה ולמערכת העיכול, כאבי מפרקים ונויטרופניה (~1%). עקב הסיכון לאגרנולוציטוזיס והקשר למקרי מוות נדירים, יש צורך לבצע ספירה שבועית של תאי דם לבנים לכל המטופלים הנוטלים את התרופה. מחסור באבץ עלול להתרחש בייחוד עם דפריפרון ויש לבדוק רמתו ולקחת תוספים לפי הצורך. יש דיווחים שסירופ דפריפרון גורם לפחות תסמינים הקשורים למערכת העיכול בהשוואה לטבליה.

יש להנחות את המטופלים לא לקחת תרופות אחרות העלולות לגרום לירידה בנויטרופילים. אם ספירת נויטרופילים יורדת מתחת ל-1500 לממ"ק יש לעקוב אחר הספירות. אם ספירת נויטרופילים יורדת מתחת ל-1000 לממ"ק יש להפסיק מיד את השימוש בדפריפרון. ניתן לשקול חידוש התרופה, אם הספירה לא ירדה מתחת ל 500 לממ"ק.

אם ספירת נויטרופילים יורדת מתחת ל-500 לממ"ק, יש לשקול שימוש ב G-CSF (במיוחד במקרה של חום) עד התאוששות הספירה. חשיפה חוזרת לדפריפרון עלולה לגרום לירידה חוזרת בנויטרופילים ולכן יש להמנע מכך.

בזמן חום גבוה, מעל 38.3°, יש להנחות את המטופלים להפסיק את נטילת התרופה ולפנות בהקדם לטיפול רפואי הכולל בדיקת ספירת נויטרופילים וטיפול אנטיביוטי בהתאם. (בשל הסכנה הקיימת לנויטרופניה יש התווית נגד לטיפול בדפריפרון בחולי DBA).

לא מומלץ לשלב דפריפרון עם טיפול נוגד חומצה המבוסס על אלומיניום בגלל השפעה שלילית אפשרית על פעילות שתי התרופות. יש להמנע ממתן שילוב של דפריפרון וויטמין C.

## 5.2.3 טיפול בדפרסירוקס (אקסג'יד)

Deferasirox (Exjade), Novartis Pharma

דפרזירוקס (אקסג'יד) הינו סופח ברזל פומי הנלקח כטבליה מסיסה פעם ביום. הניסיון הקליני בו אינו נרחב כמו עם דפרוקסמין. אולם, מאז אישורו הודגמה יעילותו כסופח ברזל עם פרופיל בטיחות קביל.

המינון ההתחלתי הוא 20 מ"ג/ק"ג ליום. ניתן להעלות את המינון ל-30 מ"ג/ק"ג ליום, ובמקרים מסוימים עד ל-40 מ"ג/ק"ג ליום. עלית המינון הדרגתית ולאחר התחלת הטיפול במינון נמוך, יש להעלות את המינון ב 5 עד 10 מ"ג/ק"ג כל שלושה עד שישה חודשים בהתאם למצב מאגרי הברזל. בדרך כלל דרוש מינון גבוה יותר של 30 עד 35 מ"ג/ק"ג ליום כדי ליצור מאזן ברזל שלילי. תופעות לוואי כגון פריחה בעור, בחילות ושלשול קשורות למינון, כך שהתחלה במינון של 20 מ"ג/ק"ג ליום ועלייה הדרגתית יכולה לעזור לפתח סבילות לתרופה. התרופה מאושרת לשימוש בילדים החל מגיל שנתיים.

פרופיל הבטיחות של דפרסירוקס דומה בקרב מטופלים ילדים ומבוגרים. תופעות הלוואי השכיחות ביותר כוללות תסמינים הקשורים לקיבה ולמערכת העיכול כגון בחילה והקאות, שלשול וכאב בטן; פריחה קלה בעור היא תופעת הלוואי השנייה בשכיחותה. לעתים קרובות תופעות לוואי אלו חולפות עם הזמן והן קשורות למינון. אם התסמינים בקיבה ובמערכת העיכול משמעותיים, ניתן להפחית את המינון או לעצור את המתן ואז להגדיל את המינון בהדרגה. חלוקה של אותו המינון למתן פעמיים ביום עשויה גם היא להפחית את תופעות הלוואי האלו.

תופעת הלוואי החמורה ביותר עם דפרסירוקס היא נזק אפשרי לכליות; עלייה קלה לא-פרוגרסיבית בקראטינין בסרום נצפית בכשליש מהמטופלים. יש להוריד את המינון אם העלייה בקראטינין בסרום עולה על 33% מנקודת ההתחלה או עוברת את הגבול העליון של הנורמה בשתי בדיקות עוקבות. יש לעקוב אחר רמות הקראטינין כל חודש ויש לחזור על הבדיקה בתדירות גבוהה יותר אם נמצאת עליה ברמת קראטינין. בנוסף, נצפו בעיות באבוביות הכליה, כולל חמצת חמורה של אבוביות הכליה ופנקוני כלייתי.

דפרסירוקס הינה טבליה מסיסה שניתן להמיסה במים, מיץ תפוחים או מיץ תפוזים. יש לקחת אותה על קיבה ריקה 30 דקות לפני או אחרי האוכל. לקיחה עם כמות מספקת של מים או מיץ בכוחה להפחית את תופעות הלוואי בדרכי העכול. בכל מקרה יש להקפיד על נטילת התרופה עם לפחות כוס מלאה של מים (כ-200 מל").

### 5.3 מטופלים עם עומס יתר משמעותי של ברזל

לחלק מהמטופלים יש עומסי יתר גבוהים במיוחד של ברזל, נוכחות גבוהה של ברזל בלב או רעילות אחרת של איברים שעשויה להצריך טיפול אגרסיבי יותר. קיימות גישות טיפוליות שונות ויש להתאים אותן למטופל על מנת להשיג הפחתה של ברזל בדרך הנסבלת ביותר על ידי כל מטופל. מכיוון שקיימות מספר תרופות סופחות ברזל הוצעו מספר גישות, אולם אין ניסיון נרחב עם אף אחת מהן. להלן מפורטות חלק מגישות אלו.

#### 5.3.1 דפרוקסמין במינון גבוה ורציף

משטר ספיחה אגרסיבי מומלץ כאשר מדידה ב-T2\*MRI של ברזל בלב קטנה מ-20 מילישניות. מומלץ לתת מינון גבוה יותר, אך לא רעיל, של דפרוקסמין במתן רציף תוך ורידי. מומלץ מתן במשך 72 שעות רצופות לפחות (פעם-פעמיים בחודש או יותר לפי הצורך), בנוסף לשימוש הרגיל בדפרוקסמין במתן תת עורי בימים האחרים על מנת להגביר את סילוק הברזל. טיפול תוך ורידי ניתן במינון של 50 עד 60 מ"ג/ק"ג ביום ועד 100 מ"ג/ק"ג ליום (עד מינון מרבי של 6 ג' ליום). יש להמשיך



במשטר זה עד שרמת הפריטין קטנה מ-2,000 נ"ג/מ"ל בשתי בדיקות עוקבות. טיפולים רציפים במינון גבוה דורשים מעקב קפדני לזיהוי סימני רעילות.

### 5.3.2 טיפול משולב: דפרוקסמין ודפריפרון

פרוטוקולי הטיפול כוללים מתן עוקב ומתן סימולטני של שתי התרופות. נמצא שטיפול עוקב (למשל, שלושה ימים של דפרוקסמין וארבעה ימים של דפריפרון) משפר את ההיענות ושומר שרמות הברזל לא יעלו. טיפול סימולטני (שתי התרופות מדי יום) משפר את תפקוד הלב בצורה טובה יותר מאשר כל תרופה לבדה. חיוני לקיים מעקב קפדני לגילוי תופעות לוואי מוגברות.

יש ניסיון רב וטוב בשילוב של שתי התרופות האלו.

דוגמא לפרוטוקול משולב - מתן דפרוקסמין 20 עד 60 מ"ג/ק"ג/יום (1 עד 7 ימים בשבוע) יחד עם דפריפרון 50 עד 100 מ"ג/ק"ג ליום.

דוגמא לפרוטוקול עוקב דפרוקסמין 50 מ"ג/ק"ג/יום, 3 ימים בשבוע ודפריפרון 75 מ"ג/ק"ג/יום, 4 ימים האחרים בשבוע.

### 5.3.3 טיפול משולב: דפרוקסמין ודפרסירוקס

טיפול משלב של דפרוקסמין ודפרסירוקס נבדק כיום במחקרים קליניים. מוקדם מכדי לדעת האם שילוב זה יעיל ובטוח.

### 5.3.4 טיפול משולב: דפרסירוקס ודפריפרון

קיימים דיווחים בספרות על מתן משולב של שתי תרופות אלו במספר קטן של מטופלים עם שיפור בעומס הברזל ובאיכות החיים, ללא תופעות לוואי מיוחדות. דרושים מחקרים נוספים לפני ששילוב זה יהיה מאושר לשימוש מחוץ למחקר קליני.

## 5.4 היענות לטיפול

כמו כל תרופה, סופחי ברזל לא פועלים אם המטופל לא נוטל אותם. תרופה פומית סופחת ברזל משפרת את איכות החיים, אבל ההיענות נותרה בעייתית. אם אין תגובה מתאימה לטיפול, יש לבדוק קודם כל את נושא ההיענות. ייתכן שתידרש מידה של יצירתיות מצד הצוות על מנת לסייע למטופלים לעבור את המכשולים הכרוכים בנטילת תרופות באופן קבוע. חלק מהמטופלים סובלים מרתיעה פסיכולוגית ליטול את התרופה וייתכן שיזדקקו לייעוץ מקצועי. טיפול בנושא ההיענות הוא כנראה אחד היתרונות החשובים ביותר של קיומו של צוות רב מקצועי שיכול לעזור למטופל להתמודד עם מחלה כרונית.

## 6. הדמיה למעקב אחר עומס יתר של ברזל ואחר יעילות הטיפול בספיחה

כאמור, רמת פריטין בסרום היא הבדיקה הנפוצה ביותר להערכה עקיפה של עומס הברזל בגוף. במשך שנים הומלץ לבצע ביופסיית כבד כדי לקבוע את עומס הברזל בכבד (LIC, liver iron concentration). בדיקה זו איננה מתבצעת בארץ. ההתקדמות שחלה בשנים האחרונות בבדיקת MRI מאפשרת דרך יעילה ולא פולשנית למעקב אחר עומס הברזל בלב, בכבד ובלבלב. גם בדיקת SQUID (שאינה קיימת בארץ) נחשבת דרך יעילה למעקב לא פולשני אחר כמות הברזל בכבד.

כיום יש שיטות לחשב LIC מתוך החישוב של  $T2^*$  MRI בכבד. חישוב זה נחשב כאמין עד רמות של 30-40 מ"ג ברזל/גרם רקמת כבד.

זמינותן של בדיקות לא פולשניות למדידה ישירה של שקיעת ברזל במספר איברים הובילה להבנה טובה יותר של הדרך בה ברזל נאגר בגוף ואת ההבדלים באגירת ברזל בין מטופלים שונים. בעבר חשבו שכמות הברזל בכבד תואמת את עומס הברזל בלב, אולם כיום ידוע שאגירת הברזל באיברים השונים וסילוקו מהם מתרחשים בקצב שונה. לדוגמה, יתכן מצב שבו עומס הברזל בכבד נמוך מאוד, רמות פריטין יורדות במידה ניכרת, למרות שכמויות משמעותיות של ברזל עלולות להישאר בלב. משמעות הדבר היא שמטופלים עם רמות ברזל כאלו חייבים להמשיך בזהירות עם טיפול ספיחה כדי לרוקן את הלב מעודף ברזל ולא לשקול להפסיק או להפחית את טיפול הספיחה. ניתן להיעזר גם בבדיקת רמת הברזל החופשי בפלסמה (NTBI, LPI). הערכים הנורמליים הם קרובים לאפס. כיום הבדיקה מתבצעת בחברת אפריקס, רחובות.

מדידת עומס הברזל באיברים, בכבד, בלב ובלבלב, על ידי תוכנת MRI מיוחדת ( $T2^*$  MRI), בנוסף למדידת פריטין, היא הדרך המומלצת כיום לעקוב אחר השינוי בעומס הברזל במטופלים המקבלים עירוי דם קבועים. בדיקת ה- $T2^*$  MRI וחישוב של LIC משפיעים ישירות על ניהול טיפול הספיחה בעומס יתר של ברזל.

השימוש בבדיקת MRI לבבי עם הדמית  $T2^*$  מאפשר זיהוי של הצטברות ברזל בלב לפני ההופעה של סימנים קליניים. ערכי  $T2^*$  לבבי נמצאים בקורלציה עם משך זמן העירוויים בחולי תלסמיה ולא תמיד מתואמים עם רמת הפריטין בסרום או עם ריכוז הברזל בכבד. סריקה שגרתית ע"י MRI לבבי מומלצת לכל חולי תלסמיה מייגור כדי לזהות הצטברות מוקדמת של ברזל בלב, כמו גם כדי לזהות ירידה אסימפטומטית של ה-ejection fraction של חדר שמאל. הערך הנורמלי הממוצע של  $2T^*$  לבבי הוא 40 מילי-שניות. ערך  $T2^*$  לבבי קטן מ-20 מילי-שניות מעיד על קיומה של כמות משמעותית של ברזל בלב ונמצא קשור להתפתחות הפרעות קצב ממקור עלייתי. ערך  $T2^*$  לבבי קטן מ-10 מילי-שניות קשור בדרך כלל עם ejection fraction נמוך והפרעת קצב חדרית, הוא מנבא אי ספיקת לב העתידה להתרחש בפרק זמן קצר. ברגע שערך  $2T^*$  לבבי יורד מתחת ל-6 מילי-שניות, כ-50% מהחולים יפתחו אי ספיקת לב בתוך 12 חודשים. יש להשתמש בשיטה זו שהיא מדויקת ולא פולשנית באופן שגרתני במעקב אחרי חולי תלסמיה בתדירות של פעם בשנה-עד שנתיים. אם הבדיקה אינה תקינה ומשנים בעקבותיה את טיפול ספיחת הברזל יש מקום לבדיקות בתדירות גבוהה יותר.

לגבי חולי תלסמיה אינטרמדיה אשר ברובם לא מפתחים סימנים לעומס ברזל בלב חשוב לבצע

בדיקת MRI \*T2 וחישוב LIC על מנת לזהות עומס ברזל בכבד ובלב. הדבר נכון גם לגבי חולים אשר אינם מקבלים עירווי דם בצורה סדירה. הוכחת עומס ברזל בכבד יוביל להחלטה לתת טיפול בסופחי ברזל בצורה אינטנסיבית על מנת לשמור ולמנוע נזק לכבד. למרות שבדיקה אינה כלולה עדיין בסל הבריאות בדרך כלל ניתן להשיג התחייבות מתאימה. מקובל לבצע את הבדיקה החל מגיל 10 שנים.

## 6.1 מעקב אחר היעילות של טיפול בספיחה בנוכחות קרדיומיופתיה משנית לעומס ברזל בלב

קרדיומיופתיה כתוצאה מעודף ברזל הינה סיבוך מסכן חיים. הלב, לרוב, נשאר נקי מברזל במשך שנים רבות. אך מרגע שמתחיל עומס ברזל בלב, צבירתו עלולה להתקדם במהירות רבה מאוד, מכיוון שנוכחות ברזל בלב מגבירה את קצב אגירת הברזל פנימה. סילוק הברזל מהלב הוא איטי מאוד, כאשר זמן t-חצי הוא כ-17 חודשים. למרות שאין מתאם ישיר בין עומס הברזל בכבד לבין הברזל בלב, בדרך כלל הלב אינו מתחיל להתנקות עד שרמות ברזל בכבד יורדות לרמות נמוכות מאוד. אבן היסוד של טיפול יעיל בקרדיומיופתיה משנית לשקיעת ברזל היא חשיפה רציפה לספיחה. טיפול זה יכול להפחית הפרעות בקצב הלב ולשפר אי ספיקה אפילו לפני שהלב מתחיל להתנקות מברזל.

בנוכחות תסמינים לבביים (הפרעות קצב או מקטע פליטה [Ejection fraction] מופחת של החדר השמאלי), על המטופל להיות חשוף לספיחה 24 שעות ביממה, 7 ימים בשבוע. בנסיבות אלו יש לשקול טיפול בשילובי תרופות ובמיוחד טיפול הכולל דפריפרון. ייתכן שהקרדילוג ימליץ על תרופות לבביות אחרות.

למטופלים שלהם MRI \*T2 קטן מ-10 מילישניות ושאין להם קרדיומיופתיה מומלץ טיפול מרבי (ראה טבלה 5.1). מאחר שייתכן שלחלק מהמטופלים שתהיה רמת ברזל נמוכה בגוף ורמת ברזל גבוהה בלב, ההחלטות לגבי טיפול בספיחת ברזל יכולות להיות סבוכות. בנוסף יש צורך לעקוב בקפידה אחר מדידות הברזל בכבד בכל מדידת MRI \*T2 לבבי. חשוב מאוד לשים לב שגורמים אחרים, כגון מיקרודיטיס, חוסר בויטמין B1 וחוסר בויטמין D, עשויים אף הם להשפיע על תפקוד הלב ויש לבדוק אותם, בייחוד אם אין עדות לעומס ברזל בלב והתפקוד הלבבי נותר חריג.

## 7. הערכת תופעות לוואי ורעילות של תרופות ספיחה

הסימנים העיקריים של רעילות הם ירידה בשמיעה, ירידה בראייה באופן זמני, קטרקט, אי ספיקת כליות, כשל בגדילה ותסמינים הקשורים לחוסר בברזל. תופעות לוואי עקב רעילות דפרוקסמין (בעיקר פגיעה בשמיעה ובראייה), עלולות להתרחש כאשר סך עומס הברזל בגוף נמוך או בזמן מתן מנות גבוהות של דפרוקסמין. בטבלה 7.7 מצוינים פרמטרים למעקב אחר רעילות סופחי הברזל ותדירות בדיקות המעקב.

### 7.1 שמיעה

יש לערוך בדיקת שמיעה (אודיוגרמיה) לפני התחלת טיפול עם סופח ברזל. בכל תלונה של קושי בשמיעה או טנטון יש לבצע בדיקה של עור התוף ובדיקת שמיעה. יש לשאול לגבי בעיות שמיעה

בכל ביקור חודשי. מומלץ לבצע בדיקת סינון שמיעה במרפאה כל שישה חודשים. יש להפנות את המטופלים לבדיקה של אודיוגרמה כל 12 חודשים, או לעיתים קרובות יותר אם המטופל אינו יכול לעבור בדיקת סינון במרפאה.

אם מופיעה אובדן שמיעה או טנטון, יש להפסיק את תרופת הספיחה ולחזור על האודיוגרמה. יש לחזור על הבדיקה לאחר חודש. ניתן להתחיל שוב את תרופת הספיחה אם שינוי השמיעה השתפרו. ייתכן שיהיה צורך בהערכה חוזרת של מצב עומס הברזל. קיים הבדל בבדיקת שמיעה אם הירידה היא בטונים הגבוהים או הנמוכים. יש להעזר ביעוץ רופא א"ג מומחה לשמיעה בהערכת משמעות הירידה בשמיעה והצורך בשינוי תרופתי.

## **7.2 ראייה**

מומלץ לשאול לגבי ירידה בחדות הראייה בכל ביקור – במיוחד לגבי שינויים בתפיסת צבעים. שינויים בראיית צבעים הם לעיתים קרובות התסמינים הראשונים של ספיחת יתר.

יש לבצע בדיקה שנתית על ידי רופא עיניים כדי לשלול קטרקט, ירידה בחדות הראייה, עיוורון לילה והערכת פגיעה בשדה הראייה. לגבי כל שינוי בראייה יש לבחון גורמים שאינם קשורים לטיפול בסופחי ברזל. יש לבצע הערכה חוזרת של משטר הספיחה אם מתגלות בעיות כלשהן בעיניים.

## **7.3 כליות**

במטופלים בדפרסירוקס יש לעקוב כל חודש אחר רמת קראטינין ו-BUN בדם, יחס חלבון/קראטינין בשתן ויחס מיקרואלבומין/קראטינין בשתן. פרטים נוספים בסעיף 5.2.3. במטופלים המקבלים דפרוקסמין או דפריפרון יש לבצעם כל שלושה חודשים.

## **7.4 נויטרופניה**

יש לעקוב כל שבוע אחר ספירת דם לבנה, אצל מטופלים המקבלים דפריפרון. פרטים נוספים בסעיף 5.2.2.

## **7.5 גדילה**

בילדים טרום גיל ההתבגרות יש לעקוב ולשלול איחור בגדילה. יש לתעד גובה כל 3 חודשים ומשקל כל חודש באופן שגרתי ולחשב את קצב הגדילה השנתי. יש למדוד גובה בישיבה כל שישה חודשים על מנת להעריך קיפוח בגדילת פלג גוף עליון (trunk). מומלץ לבצע צילום רנטגן של עצם השוק ועמוד השדרה כדי לבדוק אם קיימת עדות לדיספלזיה בסחוס המטאפיזיאלית במטופלים צעירים עם עדות לאיחור בגדילה.

במטופלים שסיימו את הגדילה יש לבדוק משקל כל 3 חודשים וגובה כל חצי שנה עד שנה. מעקב גבוה חשוב עקב אפשרות לירידה בגובה בגלל אוסטיאופורוזיס של עמוד שדרה.

## **7.6 תגובות מקומיות ואלרגיות**

תגובות מקומיות של אודם, רגישות ונפיחות מקומית באתר ההזרקה של דפרוקסמין, שאין להן אופי

של אלרגיה, יגיבו בדרך כלל למיהול של דפרוקסמין בשיעור של 25 עד 30 אחוזים. יש להשתמש בהידרוקורטיזון רק במקרים חמורים. בחלק מהמקרים, טיפול באנטיהיסטמינים עשוי לעזור. יש לבדוק האם מחט העירוי נעוצה בתת עור ולהמליץ על שינוי מקום ההזרקה מדי יום.

ייתכנו תגובות אלרגיות חמורות ומסכנות חיים. יש להשגיח על מטופלים המדווחים על תסמינים אלרגיים מערכתיים. פרוטוקולים של טיפולים לדה-סנסיטיזציה בוצעו בהצלחה בחלק מהמטופלים. כאשר מושגת דה-סנסיטיזציה, חיוני ביותר שהמטופל לא יפסיק ליטול את התרופה, מכיוון שיייתכן שיהיה צורך להתחיל מחדש את כל התהליך. מכיוון שקיימות תרופות ספיחה חלופיות, ייתכן שהחלפת תרופת הספיחה תהווה פיתרון טוב יותר.

## טבלה 7.7: מעקב אחר רעילות של תרופת ספיחה

דפריפרון	דפרסירוקס	דפרוקסמין	
כל שבוע*			<b>ספירת דם מלאה (CBC); ספירת נייטרופילים מלאה (ANC)</b>
כל 3 חודשים	כל 3 עד 4 שבועות	כל 3 חודשים	<b>בדיקת תפקודי כבד</b>
כל 3 חודשים	כל 3 עד 4 שבועות	כל 3 חודשים	<b>קראטינין ו BUN בדם</b>
	כל 3 עד 4 שבועות	כל 3 חודשים	<b>חלבון /קראטינין בשתן</b>
	כל 3 עד 4 שבועות	כל 3 חודשים	<b>מיקרואלבומין /קראטינין בשתן</b>
	כל 3 עד 4 שבועות		<b>גלוקוז בשתן</b>
פעם בשנה	פעם בשנה	פעם בשנה	<b>אבץ, נחושת, סידן, מגנזיום בדם</b>
	כל 3 חודשים		<b>זרחן בדם</b>
פעם בשנה	פעם בשנה	פעם בשנה	<b>בדיקת עיניים</b>
חצי שנה	חצי שנה	חצי שנה	<b>בדיקת סינון שמיעה במרפאה</b>
פעם בשנה	פעם בשנה	פעם בשנה	<b>בדיקת שמיעה-אודיוגרם</b>
כל 3 עד 4 שבועות	כל 3 עד 4 שבועות	כל 3 עד 4 שבועות	<b>תסמינים קליניים (בחילות, שלשול, שינויים בראיית צבעים)</b>

\* החברה ממליצה לבצע ספירת דם כל שבוע. המלצות אלו קשות מאד לביצוע במיוחד לאורך זמן. הניסיון מלמד שכאשר מבוצעת ספירת דם פעם ב-3 שבועות, בעת קבלת עירווי הדם, לא נצפו בעיות מיוחדות.

## 7.7 ספיחת יתר

רמות פריטין נמוכות בסרום (מתחת ל-500 נ"ג/מ"ל), אינן אופטימליות עקב הרעילות המוגברת של דפרוקסמין, דפריפרון ואולי גם של דפרסירוקס (למרות דיווחים על כי ניתן לרדת עד 250 נ"ג/מ"ל). ברמות נמוכות של סך הברזל בגוף יש לשנות את תוכנית הספיחה. רמות נמוכות של אבץ, נחושת,

סלניום וסידן מיוגן יכולות גם הן להוות סימן לרעילות של דפרוקסמין כשרמת סך הברזל בגוף נמוכה.

## 7.8 שימוש בסופחי ברזל בהריון

בתכנון הריון רצוי להוריד את עומס הברזל בצורה משמעותית לפני ההריון כדי שניתן יהיה להפסיק הטיפול בכל סופחי הברזל למשך ההריון וההנקה.

דפרוקסמין יכול להנתן בהריון החל מהטרימסטר השני אולם יש הטוענים שלתרופה זו אין פרופיל בטיחות מספק המצדיק את המתן בזמן ההריון. לגבי דפרסירוקס ודפריפרון, קיימת המלצה חד משמעית להפסקת הטיפול בזמן ההריון וההנקה.

## 8. מחלות כבד

נוק לכבד עלול להתרחש כתוצאה ישירה של רעילות הברזל, מדלקת כבד (הפטיטיס) הנרכשת דרך עירוי הדם ו/או עקב גורמים אחרים למחלות כבד כגון תרופות, רעלני כבד, תגובות אוטואימוניות, או מחלה מטבולית (כגון מחלת ווילסון, חסר אנטיטריפסין אלפא-1). יש לבצע בדיקות שגרתיות של אנזימי כבד וסרולוגיה להפטיטיס בקרב מטופלים עם תלסמיה המקבלים עירוי דם קבועים, כמתואר להלן.

### 8.1 בדיקת סינון למחלת כבד

בבדיקות הסינון של מטופל חדש יש לתעד המצאות נוגדני פני השטח להפטיטיס B (HBsAb) ולוודא העדר מחלה פעילה (HBcAb, HBsAg). בהעדר נוגדים, יש לחסן בהקדם כנגד הפטיטיס B. במידה והמטופל אינו מפתח נוגדנים לאחר החיסון (HBsAb < 10U) מומלץ לחסן בתרכיב Sci-B-Vac.

יש לבדוק כל שנה נוגדנים להפטיטיס C. אם מתפתחים נוגדנים להפטיטיס C יש לבצע בדיקת PCR להפטיטיס C ולהפנות לרופא מומחה לכבד להמלצות טיפוליות.

כל 3 חודשים יש לבדוק רמות בילירובין, GGT, ALT (SGPT), AST (SGOT) ופוספטזא בסיסית בנסיוב, אם יש עלייה ב-ALT, יש לחזור על הבדיקה תוך שבועיים. אם ALT נשאר גבוה לאחר שבועיים או אם הוא עולה על פני תקופה של שלושה חודשים, יש לבצע בירור מלא לגורמים של הפטיטיס. הבירור המומלץ עשוי לכלול את הדברים הבאים:

1. PT, PTT, יחס אלבומין/גלובולין בדם

2. IgM להפטיטיס A (אם IgG לא היה חיובי קודם)

3. כימות דנ"א של הפטיטיס B (במידה ו HBsAg חיובי)

4. נוגדנים להפטיטיס C. אם בדיקת הנוגדנים חיובית, יש למדוד את העומס על ידי PCR כמותי.

5. סרולוגיה ל-CMV PCR, CMV (IgG, IgM) ו/או דגימת שתן ל-CMV.

6. סרולוגיה ל EBV PCR, EBV.

7. מדדים מעבדתיים למצבים הבאים: הפטיטיס אוטואימונית, חסימה של דרכי המרה, מחלה מטבולית (כולל כבד שומני) והפטיטיס טוקסית.

## 8.2 מעקב אחר מטופלים עם הפטיטיס או עם אי ספיקת כבד

באבחנה של הפטיטיס ו/או אי ספיקת כבד, חשוב להתייעץ עם מומחה למחלות כבד. השילוב של הפטיטיס ועומס יתר של ברזל בכבד מגדיל את הסיכון לנזק קשה ובלתי הפיך לכבד. יש לשקול סילוק מהיר של הברזל וטיפול בהפטיטיס וירלית או אחרת.

לכל המטופלים עם הפטיטיס יש לבצע הערכה להתפתחות של פיברוזיס/שחמת. הערכה יכולה להתבצע ע"י ביופסיית כבד ו/או בבדיקות לא חודרניות לפי המלצתו של מומחה למחלות כבד. אצל מטופלים עם הפטיטיס B או C יש לעקוב אחר חלבון אלפא עוברי ( $\alpha$ -fetoprotein) כדי לזהות התפתחות Hepatocellular carcinoma. מומלץ לבצע אולטראסאונד של הכבד כל חצי שנה. הדבר חשוב במיוחד אם יש עדויות לשחמת.

## 8.3 הערכה של הפטיטיס C והטיפול בה

ההחלטה האם להמליץ על טיפול בהפטיטיס C שהוכחה מעבדתית תלויה במצב הקליני, בקיום מחלה פעילה, בחומרתה ובהתקדמות של מחלת הכבד. יש להתייעץ עם מומחה למחלות כבד.

## 8.4 הערכה של הפטיטיס B והטיפול בה

ההחלטה האם להמליץ על טיפול בהפטיטיס B תלויה במצב הקליני. יש לשקול טיפול בחולים עם עדות לשכפול וויראלי פעיל (HBV DNA), נוכחות אנטיגן e, עדות לפגיעה בכבד (עלייה ברמת אנזימי כבד ו/או הפטיטיס פעילה בביופסיה), או סיפור משפחתי של קרצינומה כבדית. יש להתייעץ עם מומחה למחלות כבד.

## 9. הפרעה בתפקוד האנדוקריני

הפרעה בתפקוד האנדוקריני נגרמת עקב המחלה עצמה וכסיבון נפוץ של עומס יתר של ברזל השוקע ברקמות אנדוקריניות שונות. מצב זה גורם לתחלואה משמעותית ההפרעות הנפוצות ביותר הן כשל בגדילה ופגיעה בהתבגרות המינית. כמו כן יתכנו פגיעה בפוריות, ירידה בצפיפות העצם, סוכרת, תת פעילות בלוטת התריס והיפראתירואיד.

חשוב לציין, שכמתפתחת הפרעה אנדוקרינית לרוב היא לא הפיכה ולכן עיקר המאמצים צריכים להיות מושקעים במניעה של עומס ברזל מגיל צעיר.

### 9.1 סינון אנדוקריני שגרתי

בילדים טרום גיל ההתבגרות יש לבדוק אצל כל מטופל אם קיים איחור בגדילה. יש לתעד גובה כל

3 חודשים ומשקל כל חודש באופן שגרתי ולחשב את קצב הגדילה השנתי. יש למדוד גובה בשיבה כל שישה חודשים על מנת להעריך קיפוח בגדילת פלג גוף עליון (trunk).

ייעוץ אנדוקרינולוגי ובדיקות סינון אנדוקרינולוגיות יש להתחיל בגיל חמש שנים, לאחר שלוש שנות עירווי דם, או לפי התוויה קלינית אחרת. את הבדיקות הבאות מומלץ לבצע אחת לחצי שנה עד שנה:

1. TSH ו-T4 חופשי

2. רמות של סידן וזרחן בסרום

3. גלוקוז בצום (כל שישה חודשים)

4. IGF-1

5. 25-Hydroxy Vitamin D

6. צפיפות עצם (DXA ו-CT) מגיל 8 שנים

7. LH, FSH ורמות אסטרוידול מגיל 12 שנים בבנות, מגיל 14 שנים בבנים

8. רמות טסטוסטרון מגיל 12 שנים בבנים.

9. בירור מטבולי אפשרי: אבץ, נחושת, סלניום, וויטמינים A, B1, B6, B12, C, E; פירידוקסין קארניטין, חומצה מתילמלונית והומוציסטאין.

## 9.2 מחלות אנדוקריניות ייחודיות

### 9.2.1 סוכרת

אם רמת הגלוקוז בסרום בצום גבוהה מ-100 מ"ג/ד"ל, או בנוכחות תלונות מחשירות לסוכרת (השתנת יתר או שתייה מרובה, העדר עלייה צפויה במשקל או ירידה לא מוסברת במשקל) יש התוויה לביצוע מבחן סבילות פומית לגלוקוז:

- רמת גלוקוז בסרום בצום מעל 126 - מ"ג/ד"ל הינה אבחנתית לסוכרת
- רמת גלוקוז בסרום שעתיים לאחר העמסת סוכר (50 גר) מעל-200 מ"ג/ד"ל הינה אבחנתית לסוכרת
- רמת גלוקוז בסרום שעתיים לאחר העמסת סוכר (50 גר) בין 140 ל-200 מ"ג/ד"ל מצביעה על אי סבילות לגלוקוז
- רמה מזדמנת של גלוקוז בסרום מעל מ-200 מ"ג/ד"ל עם תסמינים נלווים כגון השתנת יתר, שתייה מרובה או ירידה בלתי מוסברת במשקל, הינה אבחנתית לסוכרת.

באבחנה של סוכרת או אי סבילות לגלוקוז יש להפנות את המטופל לאנדוקרינולוג. במטופלים שמאובחנת אצלם אי סבילות גלוקוז צריכים לבצע ההערכה של טיפול הספיחה, להגבירו לפי הצורך ולספק להם ייעוץ דיאטני ספציפי עם התייחסות לבעיה. הסוכרת של תלסמיה מיוחדת מאחר שהיא נגרמת מתגובה ירודה לאינסולין בשריר ובכבד שבהם שוקע הברזל וכן ממיעוט הפרשה של



אינסולין בשל שקיעה של ברזל בלבב. לכן תרופות כמו מטפורמין יכולות לפעמים להועיל בתחילת הטיפול. אולם רוב החולים נזקקים לטיפול באינסולין.

ברוב המקרים, כשמתפתחת סוכרת היא אינה הפיכה בעקבות סילוק עודפי הברזל מהלבב. בדיקת רמת המוגלובין A1C להערכת יעילות הטיפול בסוכרת וההתמדה בטיפול זה אינה יעילה בחולי תלסמיה המקבלים עירוי דם בשל הרמה התקינה בכדוריות הדם הנתרמות.

## 9.2.2 צפיפות עצם נמוכה (אוסטיאופורוזיס)

יש לבצע הערכה ראשונית של צפיפות עצם באמצעות בדיקת ספיגה של שתי אלומות קרני רנטגן (DXA) או טומוגרפיה ממוחשבת כמותית (QCT) מגיל 10-8 שנים ובכל שנה לאחר מכן, על פי הצורך. מכיוון שצפיפות עצם נמוכה נצפתה בכל התסמונות של תלסמיה, מומלץ שכל המטופלים עם תלסמיה יעברו הערכה ראשונית של צפיפות מינרלים בעצם. יש להיות עקביים בביצוע הערכה באותה השיטה של מדידת צפיפות עצם. מאחר שישנם הבדלים גדולים בין השיטות למדידת צפיפות עצם, לא מומלץ להשתמש במכשירים מיצרנים שונים (למשל Hologic לעומת Lunar) או בשיטות בדיקה שונות (DXA לעומת QCT) למעקב אחר מטופל בודד לאורך זמן.

מדידת צפיפות עצם מושפעת מצפיפות העצם הטרבקולרית ומהעובי של קליפת העצם. כיוון שאצל מטופלים עם תלסמיה קליפת העצם דקה יותר, מדידת צפיפות אינטגרלית (DXA) עשויה לתת תוצאות שונות מאשר בדיקת צפיפות ולומטרית (QCT).

ההגדרה המקובלת כיום לצפיפות עצם נמוכה עבור כל המטופלים מתחת לגיל 50 שנה היא ציון Z של צפיפות מינרלים בעצם בשיטת DXA הנמוך מ-2.0. הערכת צפיפות עצם נמוכה עבור הגיל הכרונוולוגי מבוצעת בעמוד השדרה ובירך (אין להשתמש באיזור הירך עבור מטופלים מתחת לגיל 10 שנים).

על המטופלים לעבור בדיקה שנתית של מטבוליזם הסיידן ותפקודי בלוטת הפראתירואיד: יש לבדוק היסטוריה תזונתית, 25-הידרוקסי ויטמין D ורמת סידן וזרחן בסרום (בנוכחות רמת סידן נמוכה או זרחן גבוה יש לבדוק רמת PTH). אם המטופל הגיע לבגרות מינית או נמצא בתהליך התבגרות מינית, יש לבדוק FSH, LH וטסטוסטרון או אסטרוגן.

יש לעקוב אחר מצב התזונתי ולשמור על רמות מספקות של ויטמינים. יש להוסיף 1,300 מ"ג סידן ליום החל מגיל תשע שנים. למטופלים עם רמות נמוכות של 25-הידרוקסי ויטמין D (מתחת ל-30 נ"ג/מ"ל) או למטופלים בעלי סיכון גבוה לפתח חוסר בויטמין D יש לתת תוספת של ויטמין D 1,000 יחידות (ליום). מומלץ להפנות ליעוץ דיאטני (ראה גם סעיף 14 לגבי תזונה).

חשוב לשמור על צפיפות עצם טובה בגיל הצעיר כיוון שצפיפות עצם ירודה בגיל צעיר מהווה גורם סיכון להתפתחות אוסטיאופורוזיס בגיל מבוגר. מתן יעיל של סופחי ברזל, שמירה על רמת המוגלובין מעל 9 גר/ד"ל לפני מתן דם, מתן סידן וויטמין D, פעילות גופנית, המנעות מעישון ומתן תחליפי הורמוני מין, כאשר צריך, חשובים במניעה של התפתחות אוסטיאופורוזיס בתלסמיה.

מומלץ להפנות לאנדוקרינולוג את המטופלים המבוגרים יותר שיש להם אוסטיאופורוזיס ידועה (ציון Z- בבדיקת DXA נמוך מ-2.5- לפני טיפול עם ביספוספונאטים. יש לשקול בכובד ראש את הבטיחות של שימוש בביספוספונאטים בנשים בגיל הפוריות.

### 9.2.3 חוסר בהורמון גדילה

הערכה אנדוקרינולוגית מתבקשת אם יש ירידה בשיעור של 5% או יותר בעקומת הגדילה או קצב גדילה נמוך מהמצופה לגיל. על ההערכה לכלול את הדברים הבאים.

1. הערכה תזונתית על ידי דיאטנית.

2. בדיקות מעבדה: רמות סידן, זרחן ואלבומין בסרום, שתן לכללית, תרבית שתן T4, TSH ו-IGF-1

3. צילום כף יד לגיל עצמות

אם IGF-1 נמוך יש להפנות לאנדוקרינולוג כדי לקבוע על-ידי תבחיני גירוי נוכחות של חוסר בהורמון גדילה ולטפל בו. מומלץ לאבחן מוקדם ככל האפשר כדי לאפשר עליה בגובה טרם השלמת הבגרות המינית.

### 9.2.4 היפוגונדיזם

יש לקבוע את שלב ההתבגרות המינית לפי טאנר כל שישה חודשים. בנות בגיל 12 שנים ובנים בגיל 14 שנים צריכים לעבור בדיקות סינון של רמות LH, FSH, טסטוסטרון ואסטרדיול. יש לבצע צילום כף יד לגיל עצמות.

רמות מוגברות של LH ו-FSH מצביעות על היפוגונדיזם ראשוני. אם רמות LH ו-FSH נמוכות עבור גיל המטופל, יש לחשוד בהיפוגונדיזם משני או שלישוני.

אם רמות LH ו-FSH חריגות, יש לבצע מבחן GnRH על פי פרוטוקול סטנדרטי. בהעדר הופעת סימני התבגרות מינית או העדר קידום בסימני ההתבגרות יש לשקול לבצע תבחין זה בגיל 12 שנים בבנות ובגיל 14 שנים בבנים, ובהמשך כל שנה לפי ההתוויה הקלינית. יש לבצע את מבחן GnRH לפני מתן עירוי הדם (ביום אחר ממבחן סבילות פומית לגלוקוז).

יש לבדוק רמת טסטוסטרון אצל בנים כל שנה, החל משנות ההתבגרות המוקדמות (בערך בגיל 12 שנים). אם רמת הטסטוסטרון של המטופל נמוכה, יש להפנות לייעוץ אנדוקרינולוגי ולהתחיל טיפול חודשי בטסטוסטרון. המינון ההתחלתי הוא בדרך כלל 50 מ"ג, במתן חודשי בזריקה תוך-שרירית. יש להתאים את המינון מדי תקופה בהתאם לגיל המטופל ומצב ההתבגרות המינית, כמו גם בהתאם לפעילות המינית שלו.

עבור נערות מתבגרות ועבור נשים בוגרות עם אל-וסת מומלץ טיפול חלופי באסטרואגן, למשל אסטרופם (Estrofem) במינון נמוך (2 מ"ג ליום, פעמיים בשבוע, במשך שישה חודשים) למשך שישה חודשים ואחר כך להעלות מינון לשישה עד שנים-עשר חודשים נוספים. לאחר מכן ניתן להחליף את האסטרופם בגלולה למניעת היריון מקובלת. לנשים המקבלות טיפול באסטרואגן מומלץ לקבל ייעוץ גינקולוגי ולעבור הערכת פוריות.

### 9.2.5 היפותירואידיזם

יש למדוד רמות TSH ו-T4 חופשי בדם בגיל חמש שנים או לאחר שלוש שנות עירוי דם. רמת TSH גבוהה ורמת T4 נמוכה מצביעות על היפותירואידיזם ראשוני. TSH ו-T4 נמוכים מצביעים על

היפותירואידיזם משני או שלישוני. יש להפנות את המטופל לייעוץ אנדוקרינולוגי ולהתחיל בטיפול חלופי של הורמוני התירואיד לפי ההתוויה.

## 9.2.6 היפופאראתירואידיזם

יש לבדוק את תפקוד הפראתירואיד כל שנה באמצעות בדיקת דם לרמות סידן, זרחן ו-25-הידרוקסי ויטמין D. בדיקת PTH בדם נעשית לפי הצורך. רמת PTH תקינה או נמוכה עם רמה נמוכה של סידן היא אבחנתית להיפופאראתירואידיזם. יש להפנות את המטופל לייעוץ אנדוקרינולוגי ולהתחיל טיפול בוויטמין D (יש להשתמש במוצר של 1, 25 הידרוקסי ויטמין D מופעל) ובסידן.

## 9.2.7 אי ספיקה של האדרנל

יש לבדוק את מצב תפקוד האדרנל בנוכחות סימנים קליניים חשודים של אירועי היפוגליקמיה, היפונטרמיה או אירועים של חולשה, העדר עלייה במשקל, בחילה או ריבוי יציאות כאשר אין לכך הסבר אחר. הערכת תפקוד האדרנל נעשית באמצעות מבחן ACTH. מזריקים למטופל לווריד 250 מיקרוגרם של סינקטן (Synacten) ובודקים רמות קורטיזול בדם 30 ו-60 דקות לאחר מתן סינקטן. תגובה של עלייה ברמת הקורטיזול הקטנה מ-540 ננומול/ליטר היא אבחנתית לאי ספיקה של האדרנל. יש להפנות את המטופל לייעוץ אנדוקרינולוגי להמשך הערכה ולקבלת טיפול חלופי. במצבי סטרס כמו בזיהום או בניתוח יש להגביר את המינון. יש לקבל הנחיות מראש מאנדוקרינולוג על שינויים במינון הטיפול החלופי ובמישכו במצבי חרום.

## 10. הפרעה בתפקוד הלב

מחלת לב היא סיבת המוות העיקרית בקרב מטופלים הסובלים מעומס יתר של ברזל. הכבד והלב אוגרים ומסלקים ברזל בקצב ובמנגנונים אחרים. כתוצאה מכך, בדיקות של רמת פריטין בדם והערכת עומס ברזל בכבד אינן חוזות באופן מלא את הסיכון למחלת לב; אמנם ערכים גבוהים יכולים לנבא צבירת ברזל עתידית בלב, אולם ערכים נמוכים אינם שוללים צבירת ברזל בלב. בדיקת MRI T2\* לבבי משמשת כמדד לצבירת ברזל בלב לפני הופעת סימנים קליניים (מפורט בסעיף 6). אבחון מוקדם יכול להוביל לטיפול מותאם בסופחי ברזל.

יש להפנות את כל המטופלים עם מחלת לב לקרדיולוג המנוסה בטיפול בחולי לב מסיבה של עומס ברזל לצורך הערכה, טיפול ומעקב. חשוב לציין שטיפולים לבביים מסוימים, המומלצים על ידי קרדיולוגים שאינם מכירים את הנושא של עומס יתר של ברזל בלב, עלולים להזיק למטופל הסובל מאי ספיקת לב מסיבה זו.

### 10.1 הערכה לבבית

יש לבצע הערכה לבבית בסיסית למטופלים מבוגרים (מעל גיל 18) לפני התחלת מתן עירויי דם קבועים. על הערכה זו לכלול אקוקרדיוגרפיה, כדי להעריך את הלחצים בעורק הריאה ואת התפקוד הסיסטולי והדיאסטולי של הלב, וא.ק.ג. לאיתור היפרטרופיה חדרית והפרעות קצב.

במטופלים המקבלים עירוי דם קבועים יש לעקוב אחר הופעת תסמינים לבנים (דפיקות לב, קצב לב לא סדיר, כאבים בחזה, קוצר נשימה, אי סבילות למאמץ, שיעול לילי, אורתופנאה, בצקת באזורים נתמכים, או מופעי חום בלתי מוסברים) ולבצע בדיקה גופנית מערכתית (האזנה ללב ולריאות, בדיקת גודש בורידי הריאה, קצב gallop ובצקת פריפריית). ממצא המחשיד להפרעה בתפקוד הלב דורש הערכה על ידי קרדיולוג. בחולים עם הפרעה לבבית יש לעקוב אחר רמת פריטין בסרום בתדירות גבוהה וגם אחרי ברזל חופשי.

בהערכה השנתית של מטופלים מגיל שמונה שנים ומעלה יש לכלול בדיקת אקוקרדיוגרם (תפקוד סיסטולי ודיאסטולי של הלב ולחץ בעורקי הריאה). בנוסף מומלצת בדיקת א.ק.ג. לאיתור שינויים לא ספציפיים בגל ST-T, היפוכים של גלי T, היפרטרופיה של החדר השמאלי, קצב לב איטי והארכה של מקטע PR. יש צורך בבדיקת הולטר רק אם קיים חשד קליני להפרעות קצב.

כאמור, יש לבדוק את MRI T2\* הלבבי ומקטע הפליטה של חדר שמאל פעם בשנתיים. בדיקה לא תקינה, מחייבת שינוי במשטר הטיפול בסופחי ברזל ובדיקת מעקב לאחר שנה.

## 10.2 אקוקרדיוגרפיה

בהערכה אקוקרדיוגרפית יש לכלול את הפרמטרים הבאים:

1. אקו בתנועה: קצה החדר השמאלי ומימדים בסיסטולה, עובי הדופן, מסת החדר השמאלי ומתח הדופן, מקטע קיצור, ומהירות ממוצעת מתוקנת של קיצור היקפי.
2. דופלר דופק: מהירויות שיא של זרימה פנימה במסתם המיטרלי וזמן האטה מיטרלי.
3. דופלר רקמות: מדידות מהטבעת האטריו-ונטריקולרית בדופן החופשית של חדר ימין, הדופן החופשית של חדר שמאל והמחיצה בין החדרים.
4. דופלר צבע ודופלר של גל רציף: חומרה ומהירות של סילונים חוזרים במסתם הטריקוספידלי ומסתם הריאה (הערכה של לחצים בחדר הימני ובעורק הריאה).

## 10.3 טיפול באי ספיקת לב ידועה

אי ספיקת לב מוגדרת כמקטע פליטה נמוך עם עדות לקרדיומיופתיה. יש להניח שלכל המטופלים הסובלים מאי ספיקת לב יש רמות גבוהות של ברזל בלב, בלי קשר לרמת הברזל בכבד או לרמת הפריטין בדם. מומלץ לבצע MRI T2\* של הלב, כדי להעריך את עומס הברזל היחסי בלב ובכבד. לכל המטופלים הסובלים מאי ספיקת לב יש לתת טיפול רציף בדפרוקסמין (24 שעות ביממה, 7 ימים שבוע) במינון של 50 עד 100 מ"ג/ק"ג, במתן תוך ורידי או תת עורי, בהתאם לנגישות של המטופל ולכוח הסבל שלו. מטופלים עם רמה נמוכה של פריטין בדם ו/או עומס ברזל קל בכבד צריכים עדיין לקבל דפרוקסמין ברציפות כדי לרוקן את הברזל החופשי התוך לבבי, אולם יש להקטין את המנה היומית כדי להימנע מספיחת יתר. יש לשקול טיפול משולב עם דפריפרון. (אין עדיין נתונים על שימוש בטיפול משולב עם דפרסירוקס). מומלץ לדחות התחלה של שילוב תרופות עד כשבועיים לאחר התחלת דפרוקסמין רציף.

אצל מטופלים עם אי ספיקת לב יש לערוך בדיקות סינון לגילוי מחסור בתיאמין ובויטמין D,

היפופראתירואידיזם, היפותירואידיזם, סוכרת ואי ספיקה של האדרנל. טיפול אמפירי ב-L-carnitine במינון של 50 מ"ג/ק"ג עשוי להועיל לתפקוד הלב בקרב חלק מהמטופלים. למטופלים ביחידה לטיפול נמרץ יש לתת סטרואידים במינון למצב סטרס.

יש להפנות את המטופלים לקרדיולוג שלרוב ימליץ על שילובי תרופות מעכבי ACE, חוסמי בטא, דיגוקסין, ומשתנים. יש להזהר בטיפול עם דיגוקסין בשל רעילותו בלב עם עומס ברזל. בהפרעות קצב יש לטפל באמצעות אמיודארון. אבלציה איננה יעילה. בדרך כלל הפרעות קצב נעלמות באמצעות טיפול ספיחה.

ככלל, לא מומלץ להשתיל קוצב לב אוטומטי מכיוון שבדרך כלל הקרדיומיופיה הפיכה. גם השתלת לב אינה מומלצת, אלא אם כן אי ספיקת הלב נמשכת לאחר ריקון הברזל מהלב (על-פי בדיקת MRI T2\*), או חשש שהמטופל לא ישרוד די זמן לביצוע ספיחה יעילה.

מטופלים הסובלים מאי ספיקת לב זקוקים לעירווי דם תכופים יותר (במרווחים של כפעם בשבועיים) כאשר מומלץ לשמור על רמת המוגלובין לפני טיפול סביב 12 גר/ד"ל. יש לשקול מתן משתנים בזמן מתן עירווי הדם. בעת טיפול במשתנים צריך לבדוק לעתים קרובות רמות של אלקטרוליטים, סידן ומגנזיום בסרום.

#### 10.4 יתר לחץ דם ריאתי

יתר לחץ דם ריאתי עלול להגרם מבעיה במטבוליזם של תחמוצת החנקן (משני לשחרור של המוגלובין מתאי הדם האדומים בתוך כלי הדם), מרעילות ישירה של ברזל לאנדותרל של כלי הדם ו/או מחדר ימני נוקשה בגלל עומס ברזל והגיל.

למטופלים עם תלסמיה נוצרים חלקיקי טסיות ותאי דם אדומים שיש להם פעילות המכווצת את כלי הדם הריאתיים. בדרך כלל הטחול מסלק את חלקיקי התאים האלו ולכן מטופלים שעברו כריתת טחול נמצאים בסיכון גבוה יותר להתפתחות יתר לחץ דם ריאתי. למטופלים עם תלסמיה מייג'ור שלא עברו כריתת טחול ומקבלים עירווי דם קבועים (במטרה לשמור על רמת המוגלובין לפני העירווי מעל 9 עד 10 גר/ד"ל) אין כמות רבה של המוגלובין חופשי או חלקי תאים במחזור הדם. לכן יתר לחץ דם ריאתי נדיר יחסית בקרב מטופלים אלו (פחות מ-10%) והוא מגיב בדרך כלל לשיפור הטיפול בסופחי ברזל. לעומת זאת, מטופלים עם תלסמיה אינטרמדיה או אלו עם תלסמיה מייג'ור שאצלם רמת ההמוגלובין לפני העירווי נמוכה מ 9 גר/ד"ל, מצויים בסיכון גבוה הרבה יותר לפתח יתר לחץ דם ריאתי (עד כ 60%-50% בחלק מהמחקרים).

#### 10.5 טיפול ביתר לחץ דם ריאתי

ערכי ברזל בכבד ורמת פריטין בדם אינם עוזרים להעריך את סיבת יתר לחץ הדם הריאתי. יש לברר האם יתר לחץ הדם הריאתי הוא ראשוני או משני לקרדיומיופיה. ביתר לחץ דם ריאתי ראשוני צפויות רמות גבוהות של המוגלובין חופשי במחזור הדם, רמה נמוכה של הפטוגלובין, רמה נמוכה של ארגינין, מספר גבוה של טסיות (בעקבות כריתת טחול) וסמנים המעידים על פעילות יתר של הטסיות. הטיפול כולל התחלת טיפול בעירווי דם (אם טרם הוחל בשגרת עירוויים) ושמירה על רמת ההמוגלובין לפני העירווי מעל 9.5 גר/ד"ל. ביתר לחץ דם ריאתי משני תהיה אי ספיקה סיסטולית ודיאסטולית של החדר השמאלי, MRI T2\* לבבי חריג והפרעות בקצב הלב. טיפול ביתר לחץ דם

ריאתי משני כולל טיפול בקרדיומיופתיה הנגרמת מעומס ברזל (ראה למעלה).

במטופלים עם יתר לחץ דם ריאתי יש להגביר את תוכנית עירויים כדי לדכא את הפעילות האריתרואידית של מוח עצם. כל המטופלים עם יתר לחץ דם ריאתי חמור (סילון TR יותר מ-3 מ' בשנייה) צריכים לעבור צנתור אבחוני להערכת התנגדות של כלי הדם בריאות ואת היענותם לתחמוצת חנקן ולחמצן. יש לבדוק האם למטופלים יש דה-סטורציה של חמצן, בייחוד בלילה ולתת תוספת חמצן לפי הצורך כדי לשמור על סטורציה חמצן מעל 95%. יש לשקול ביצוע בדיקות דם לשלול קרישיות יתר מולדת או נרכשת.

יש לשקול טיפול בנוגדי קרישה למטופלים עם יתר לחץ דם ריאתי מתמשך (לדו' קומדין במטרה לשמור INR בין 2-1.5). במטופלים שלא מגיבים לטיפול בעירויי דם מוגברים ונוגדי קרישה יש לשקול טיפול בסילדנפיל (Sildenafil).

## 11. טיפול במחלות ריאתיות

מחלת ריאות אינה נפוצה במטופלים עם תלסמיה, למרות שיש תיאורים בספרות לקיום מחלה ראתית בתלסמיה. מחלת ריאה רסטורקטיבית, הקשורה כנראה לעומס יתר של ברזל, היא השכיחה ביותר. לרב מדובר בממצאים אסימפוטמים. לעיתים נדירות תתכן היפוקסיה.

למטופלים עם תלסמיה יש נטייה לקרישיות יתר, המובילה לסיכון גבוה יותר לפתח אירועים של תסחיף פקיקי ריאתי (סעיף 17). כריתת טחול עלולה להוות גורם סיכון נוסף לאירוע של תסחיף פקיקי. כאמור, התפתחות יתר לחץ דם ריאתי עלולה לגרום לתסמינים נשימתיים או אי סבילות לפעילות גופנית (סעיף 10.4 ו-10.5).

מומלץ לבצע סקירה שנתית של תסמינים נשימתיים כולל סטורציה של חמצן. לפי הצורך יש בדיקת תפקודי ריאות ו/או CT ריאות ברזולוציה גבוהה. מומלץ להתייעץ עם מומחה ריאות במקרה של מחלה ראתית רסטורקטיבית.

## 12. זיהום חריף

זיהום חיידקי חריף נותר סיבת מוות מרכזית במטופלים עם תלסמיה, במיוחד לאחר כריתת טחול. עירנות מתמדת לזיהוי זיהומים וטיפול מתאים יכול למנוע תמותה. יש להדריך את המטופלים לזהות חום ותסמיני זיהום ולספק להם מידע למי לטלפן ולאן לפנות בעת הצורך כדי לקבל טיפול.

במצבי עלית חום גוף גבוה בחולה שעבר כריתת טחול יש לגשת לקבלת טיפול רפואי דחוף. יש ליטול תרביית דם מכולם ותרבויות אחרות בהתאם לאנמנזה ולבדיקה הפיסיקלית. יש להתחיל במהירות טיפול באנטיביוטיקה רחבת טווח. טיפול אמפירי בחולים כרותי-טחול עם חום ללא מקור ברור יכלול צפלוספורין דור 3, בנוסף לטיפול ספציפי על פי גורמי הסיכון ואנמנזה מכוונת.

אנטיביוטיקה מונעת וחיסונים במטופלים שעברו כריתת טחול הקטינה את הסיכון לזיהומים פנוימוקוקליים, מניגוקוקליים והמופילוס אינפלאנזה אולם גדל חלקם של חיידקים גרם שליליים

כגון *E. coli* ו-*Klebsiella pneumoniae* שהינם כיום הגורם העיקרי לזיהום בחולי תלסמיה.

מניעת זיהום פנוימוקוקלי ע"י מתן טיפול מונע יומי עם פניצילין מומלץ לכל הילדים עם חסר טחול ותלסמיה. עם זאת, כלל לא ברור עד מתי יש להמשיך בטיפול. יש הממליצים טיפול בילדים עד גיל 5 שנים ולפחות שנה מהכריתה. יש הממליצים לפחות 2-5 שנים ממועד כריתת הטחול. לעומת זאת, יש הממליצים להמשיך טיפול מונע מעבר לכך. בילדים עם sickle cell disease (הקבוצה היחידה עם נתונים ברורים לגבי התועלת בטיפול אנטיביוטי מונע) המינון המומלץ הוא Penicillin V-K 125 mg x 2/day עד גיל 5 שנים, או 250 מ"ג פעמיים ביום מעל גיל 5 שנים. יש לזכור כי טיפול מונע זה לא ימנע את כל הזיהומים השכיחים; הן בגלל שהם נגרמים מחיידקים שונים והן בשל עמידות אפשרית של פנוימוקוקים לפניצילין ועל כן דרושה גישה זהירה לחולה עם חסר טחול ומחלת חום. נשיכת בעלי חיים, בייחוד כלבים עלול לגרום לאלח דם בחולים ללא טחול מזיהום ב-*Capnocytophaga canimorsus* (שנמצא באופן רגיל בפה של החיה). חולים חייבים להתחיל טיפול אנטיביוטי ב-*Augmentin*TM פרופילקטי מיד לאחר הנשיכה.

זיהומי עור הנגרמים על ידי *Staphylococcus aureus* שכיחים ונובעים ממתן טיפול בסופחי ברזל דוגמת *Deferoxamine*.

מטופל עם צנתר ורידי מרכזי עלול לפתח זיהום ע"י *Staphylococcus epidermidis* ולכן יש לשקול תוספת *vancomycin* לטיפול בעת חשד לזיהום. מטופלים עם תלסמיה מצויים בסיכון מוגבר ללקות בזיהום עם *Yersinia enterocolitica* בייחוד ב-10 הימים לאחר קבלת עירוי דם. ההופעה הקלינית של חיידק "אוהב ברזל" זה עלולה לכלול חום, כאבי בטן ושלשול. יש להתחיל טיפול אנטיביוטי עוד לפני שמקבלים תוצאות מתרבויות צואה ודם. באופן כללי, יש להפסיק את כל טיפולי הספיחה עד שמחלת החום תטופל כראות.

## 13. בדיקת שיניים

בחולי תלסמיה עלולה להיות פגיעה משמעותית בשיניים. טיפול מתאים בעירוי דם יכול למנוע פגיעה זו. חיוני לנהל מעקב דנטלי ואורתודנטי קפדני. בנוסף לטיפול שיניים שנתי רגיל, על חולי תלסמיה לעבור בדיקה על ידי רופא שיניים כדי לקבוע האם התפתחו שינויים בעצם הדורשים טיפולים אורתודונטיים.

## 14. תזונה

חסרים תזונתיים נפוצים בקרב חולי תלסמיה, ונגרמים מאנמיה המוליטית, מדרישות תזונתיות מוגברות ומתחלואה כגון עומס יתר של ברזל, סוכרת ושימוש בסופחי ברזל.

בהתאם לצורך, על המטופלים לעבור הערכה תזונתית על ידי תזונאי מוסמך לגבי צריכה מתאימה של סידן, ויטמין D, חומצה פולית, יסודות קורט וויטמינים נוגדי חמצון (E ו-C) (טבלה 14). ההמלצות לתוספי תזונה ינתנו על פי העבר התזונתי, סיבוכי המחלה, ושלב הגדילה בילדים. באופן כללי, מומלץ לתת תוסף מולטי-ויטמין ללא ברזל.

לחולי תלסמיה אינתרמדיה שלא מקבלים עירווי דם קבועים, מומלץ להוסיף חומצה פולית (1 מ"ג ליום), ולצרוך תזונה דלת ברזל מתונה; כלומר, יש להימנע מדגני בוקר, ממוצרי מזון מועשרי ברזל ומצריכה מופרזת של בשר אדום. מומלץ לשתות תה שחור עם הארוחות כדי להפחית את ספיגת הברזל מהמזון.

מטופלים המקבלים עירווי דם קבועים וטיפול ספיחה אינם זקוקים לתזונה דלת ברזל ולכן אין צורך לפגוע באיכות החיים שלהם. כמות הברזל המתקבלת מיחידה אחת בלבד של תאי דם אדומים דחוסים (200 מ"ג) עולה בהרבה על כמות הברזל המתקבלת מסטייק של 850 גרם (5 מ"ג).

למטופלים עם 25 - הידרוקסי ויטמין D נמוך מ-20 נ"ג/ד"ל יש לטפל בוויטמין D (50,000 יחב"ל פעם בשבוע) עד שהרמות של ויטמין D חוזרות להיות תקינות. יש לשקול תוספת סידן אם הכמות שמתקבלת מהתזונה איננה מספקת.

יש להציע ייעוץ דיאטנית לחולים עם צרכים תזונתיים מיוחדים כגון חולי תלסמיה עם סוכרת או אי סבילות ללקטוז, צמחונים, נשים הרות, או מטופלים הנוטלים סופחי ברזל פומיים או תרופות ממשפחת הביספוספונאטים.

יש להמליץ להימנע מצריכת אלכוהול ועישון סיגריות. אלכוהול מגביר את עוצמת הנזק החמצוני של הברזל ומחמיר את ההשפעות של הפטיטיס B ו-C על רקמת הכבד. עישון סיגריות פוגע בבניה מחדש של העצם והוא קשור לאוסטיאופורוזיס.



## טבלה 14: טבלת תזונה מומלצת למטופלים

התוסף	הרמה הדרושה	צריכה תזונתית מומלצת בארה"ב	הגבול העליון המותר
<b>סידן</b>	רמת הסיידן בסרום לא נותנת מידע מכיוון שהוא נאגר	19 עד 50 שנה – 1,000 מ"ג ליום 9 עד 19 שנה – 1,300 מ"ג ליום 4 עד 8 שנים – 800 מ"ג ליום	2,500 מ"ג ליום
<b>וויטמין D</b>	5 – הידרוקסי ויטמין D בסרום < 30 נ"ג/מ"ל	400 יחב"ל ליום	10,000 יחב"ל ליום למבוגרים; לא ידוע עבור ילדים
<b>חומצה פולית</b>	רמת פולאט בסרום או פלסמה < 3 נ"ג/מ"ל	1 מ"ג ליום עבור מטופלים שלא מקבלים עירויי דם	לא ידוע עבור מטופלים עם תלסמיה; הגבול העליון המומלץ עבור האוכלוסייה הכללית הוא 1 מ"ג ליום
<b>אבץ</b>	רמת אבץ בפלסמה בצום בבוקר < 70 מק"ג/ד"ל	נשים/נערות: 8 מ"ג ליום; גברים/נערים: 11 מ"ג ליום; 4 עד 8 שנים: 5 מ"ג ליום	מעל 19 שנים – 40 מ"ג ליום; 14 עד 18 שנים – 34 מ"ג ליום; 9 עד 13 שנים – 23 מ"ג ליום
נחשת	רמת נחושת בסרום < 70 מק"ג/ד"ל	19 עד 50 שנים – 900 מק"ג ליום; 14 עד 18 שנים – 890 מק"ג ליום; 9 עד 13 שנים – 700 מק"ג ליום; 4 עד 8 שנים – 440 מק"ג ליום;	מעל 19 שנים – 10 מ"ג ליום; 14 עד 18 שנים – 8 מ"ג ליום; 9 עד 13 שנים – 5 מ"ג ליום;
צרולופלסמין	רמת צרולופלסמין < 17 מ"ג/ד"ל	לא רלוונטי	לא רלוונטי
סלניום	רמת סלניום בסרום < 45 מק"ג/ל	19 עד 50 שנה – 55 מק"ג ליום; 9 עד 18 שנים – 40 מק"ג ליום; 4 עד 8 שנה – 30 מק"ג ליום;	400 מק"ג ליום
וויטמין C	רמת ויטמין C בפלסמה או סרום < 0.4 מ"ג/ד"ל	75 עד 90 מ"ג ליום אם המטופל מטופל בדפרוקסמין מומלץ לתת 100 עד 250 מ"ג ליום	לא ידוע עבור מטופלים עם תלסמיה; הגבול העליון המומלץ עבור האוכלוסייה הכללית הוא 2,000 מ"ג ליום
וויטמין E	רמת טוקופרול אלפא וגאמא בסרום או בפלסמה (יש להתייחס לערכים התקינים של המעבדה המקומית לפי גיל ומין)	מבוגרים: 100 יחב"ל ליום	לא ידוע עבור מטופלים עם תלסמיה; הגבול העליון המומלץ עבור האוכלוסייה הכללית הוא 1,000 מ"ג ליום

- יש לקחת בדיקות לכל יסודות הקורט (אבץ, נחושת, סלניום) לתוך מבחנות וקוטייניר שאינן מכילות יסודות קורט.
- ייתכן הבדל קטן בערכים התקינים בין מעבדה למעבדה.
- 1 מ"ג ויטמין E = 0.45 עד 0.67 יחב"ל ויטמין D, בהתאם לצורה של ויטמין E.

## 15. חיסונים

מתן חיסונים חיוני עבור כל חולי תלסמיה, בייחוד אלו המקבלים עירוי דם ואלו שעברו כריתת טחול. יש לחסן את המטופלים המיועדים לכריתת טחול כנגד פנוימוקוק, המופילוס אינפלואנזה ומנינגוקוק.

לאחרונה הוחלף בשגרת החיסונים לילדים החיסון המצומד כנגד פנוימוקוק, מחיסון המכיל 7 זנים (PCV7) לחיסון המכיל 13 זנים (PCV13). ילדים חסרי טחול יקבלו במסגרת שגרת החיסונים 4 מנות בגילאי חודשיים, 4, 6 ו-12 חודשים. במידה והילד הוא עד גיל 6 וחוסן בעבר בתרכיבי PCV7 מומלץ על מנה אחת של PCV13 חודשיים לפחות לאחר מנה אחרונה של PCV7. לגבי ילדים חסרי טחול מעל גיל 6 ניתן לשקול מתן מנה אחת של חיסון PCV13. בנוסף, ילדים חסרי טחול מעל גיל שנתיים יחוסנו בחיסון פוליסכרידי כנגד פנוימוקוקים מסוג פניאומוקס בשתי מנות בהפרש של 5 שנים, כאשר החיסון הנ"ל ניתן לפחות חודשיים אחרי החיסון המצומד כנגד פנוימוקוק. לגבי המופילוס אינפלואנזה מסוג B יש לשקול מנה אחת של חיסון מצומד לילדים ומבוגרים חסרי טחול שחוסנו באופן מלא בעברם. לגבי מנינגוקוקוס, בארץ קיים חיסון פוליסכרידי לילדים מעל גיל שנתיים ומבוגרים ואשר צריך להנתן אידיאלית שבועיים לפני כריתת טחול במנה אחת. בעתיד הקרוב יתכן ויוכנסו לשימוש גם תרכיבים מצומדים כנגד מנינגוקוקים ו/או תרכיב על בסיס חלבון כנגד מנינגוקוקוס מסוג b. מומלץ מאוד לחסן את כל המטופלים מדי שנה כנגד שפעת.

חיסוני שיגרה יינתנו כמקובל בהתאם לגיל הילד. אין לדחות חיסונים עקב מתן דם סמוך לחיסון. המטופלים צריכים להיות מחוסנים נגד הפטיטיס A ו-B, בייחוד אלו המקבלים עירוי דם קבועים. מעקב שנתי אחר כייל הנוגדנים ומתן חיסוני דחף כמקובל יבטיח הגנה טובה למטופלים.

יש להימנע ממתן חיסונים חיים לנשאי HIV (במידה ואין סימנים קליניים של המחלה ואין דיכוי אימונולוגי חמור הרי שמומלץ על מתן חיסון MMR לכאלו שלא חלו בחצבת בעברם והינם פגיעים לחצבת לפי כייל נוגדנים) או למי שעובר טיפולים הפטיטיס C.

## 16. סוגיות פוריות בתלסמיה

התבגרות מינית מאוחרת בבנים ואל-וסת ראשונית או משנית בבנות הנובעים מעומס יתר של ברזל הינם סיבוכים נפוצים בקרב חולי תלסמיה המקבלים עירוי דם. ברזל עלול לגרום נזק לציר היפותלמוס-בלוטת יותרת המוח ואולי גם לשחלות ולאשכים. בדומה למניעה של מחלות אנדוקריניות אחרות, חשוב להבטיח שיש ספיחה טובה של ברזל החל בילדות המוקדמת ולאורך גיל ההתבגרות כדי לאפשר התבגרות מינית תקינה והורות (ראה גם סעיף 9.2.4, בנוגע להערכת נערו

ונערים בגיל ההתבגרות עם התבגרות מינית מאוחרת עקב מחלה אנדוקרינית). חשוב לציין, שעומס ברזל בילדות עלול לגרום לאיחור בהתבגרות גם הוא יתוקן מאוחר יותר.

ניתן להעריך את מצב הפוריות בבגרות בשני המינים על ידי בדיקת LH, FSH ואסטרוידול בנשים (ניתן לבדוק בכל עת אצל אישה שמקבלת וסת) ו-LH, FSH, T4, ו-TSH, ACTH ומבחן קורטיזול על מנת להעריך את תפקוד ציר ההיפותלמוס-בלוטת יותרת המוח. בנשים עם אל-וסת, יש לבדוק רמת פרולקטין.

אם רמות הגונדוטרופינים (LH, FSH) גבוהות, מדובר בכשל ראשוני של האשכים או השחלות. אם רמות LH, FSH ואסטרוידול או טסטוסטרון נמוכות, כנראה מדובר בכשל של ציר ההיפותלמוס-בלוטת יותרת המוח או כשל משני, אולם לא ניתן לשלול נוכחות של כשל אשכים או שחלות בנוסף לכשל של בלוטת יותרת המוח. במקרה של קושי להרות, יש צורך בהפניה למרכז פוריות להערכה וטיפול נוספים.

## 17. קרישיות יתר בתלסמיה

קרישיות יתר בחולי תלסמיה היא תוצאה של מספר גורמים משולבים כולל שיפעול כרוני של טסיות, טרומבוציטוזיס לאחר כריתת טחול, שינויים בכדוריות אדומות המובילים לחשיפה מוגברת של פוספוליפידים, שחרור של oxidantitric הגורם לכיווץ כל דם ושינויים בכלי הדם הגורמים לשחרור של tissue factor ויצירה של microparticles. אי ספיקה לבבית, פגיעה אנדוקרינולוגית וכבדית גם יכולים לתרום לקרישיות יתר. מספר עבודות הדגימו רמות נמוכות של protein C, protein S ונוכחות של נוגדים כנגד פוספוליפידים בחולי תלסמיה בהשוואה לקבוצת ביקורת.

השכיחות של אירועי קרישיות יתר בחולי תלסמיה אינטרמדיה גבוהה יותר (פי 4.38) בהשוואה לחולי תלסמיה מייג'ור. צילומי MRI ראש מדגימים שכיחות גבוהה של פגיעה בכלי דם במוח בחולי תלסמיה אינטרמדיה. גורמי סיכום עיקריים לאירועי קרישיות יתר הם גיל (מעל 20 שנה), כריתת טחול, סיפור משפחתי של קרישיות יתר או אירוע קודם של קרישיות יתר. בחולי תלסמיה אינטרמדיה מתן דם ושמירה על רמת המוגלובין מעל 9 גר/דל" מפחיתה את הסיכון לאירועי קרישיות יתר. בחולים לאחר כריתת טחול גורמי סיכון לאירועי קרישיות יתר היו - ספירת טסיות גבוהה מעל  $500 \times 10^9/l$ , מספר nucleated RBC מעל  $300 \times 10^6/l$ , עדות ליתר לחץ דם ראתי ואי מתן עירוי דם. הסיכון בחולים אלו נמשך לאורך שנים, לא רק בתקופה הסמוכה לכריתת הטחול.

כיום אין הנחיות ברורות למניעת אירועי קרישיות יתר בחולי תלסמיה. בחולים לאחר כריתת טחול ניתן להשתמש במדדים שהוזכרו (ספירה גבוהה של טסיות, nucleated RBC וכו') בהחלטה על צורך בטיפול מונע במצבים נרכשים של קרישיות יתר. ניתן לשקול מתן עירוי דם בחולים עם תלסמיה אינטרמדיה כאמצעי למניעת אירועי קרישיות יתר. כאמור, לאור הסיכונים בכריתת טחול בחולים אלו יש לבצע זאת רק במצבים של הגדלה סימפומטית נכרת של הטחול או היפרספלינזם הגורם לפנציטופניה. כיום הטיפול המונע המומלץ בחולים עם סמנים לקרישיות יתר הוא אספירין.

אין המלצות ברורות לגבי מתן טיפול נוגד קרישה במהלך ההריון ובזמן משכב הלידה. קיים סיכון מוגבר בעיקר בחולות תלסמיה שלא מקבלות עירוי דם תכופים או לאחר כריתת טחול. רב המומחים ממליצים לתת טיפול נוגד קרישה בזמן משכב לידה. לגבי טיפול במהלך ההריון יש לדון בכל מקרה

לגופו. אין המלצות למתן טיפול מונע קרישה בחולי תלסמיה הזקוקים לצנתר ורידי מרכזי. לפי המלצות ה WHO אין מניעה משימוש בגלולות למניעת הריון בנשים עם תלסמיה. במקרים בהם יש סיכון מוגבר לקרישיות יתר יש להתייעץ עם רופא מומחה בקרישה לפני שימוש בגלולות.

## 18. תלסמיה אינטרמדיה

תלסמיה אינטרמדיה היא מחלה קשה יותר מאשר חשבו בעבר ולעיתים תכופות לא מתייחסים אליה בחומרה הראויה. חיוני שאנשים עם תלסמיה אינטרמדיה יהיו במעקב קפדני לכל אורך חייהם. שלא כמו תלסמיה מייג'ור, בה רמת האנמיה מחייבת מתן עירווי דם, ייתכן שרמות ההמוגלובין של מטופלים עם תלסמיה אינטרמדיה לא יהיו נמוכות מספיק כדי להצדיק מתן של עירווי דם כטיפול שגרתי. עם זאת, ההתקדמות עם השנים של האנמיה ושל יצירה לא יעילה של תאי דם אדומים עלולים בסופו של דבר להוביל לסיבוכים חמורים.

רבים מהסיבוכים שנראו בתלסמיה מייג'ור מתרחשים בתלסמיה אינטרמדיה. סיבוכים אלו נובעים מיצירה לא יעילה של תאי דם אדומים, אנמיה, ספיגת ברזל מוגברת מהתזונה ועירווי דם לא מספיקים. בחולי תלסמיה אינטרמדיה מתפתחים שינויים בעצמות, מחלות אנדוקריניות, אוסטיאופורוזיס, מחלות לב, יתר לחץ דם ריאטי וכאבים כרוניים בעצמות ובמפרקים. היקף הסיבוכים הללו משפיע על הצורך בהתערבות טיפולית. מעבר לטיפול תומך, שינוי בטיפול יכול לכלול עירווי דם, כריתת טחול ותרופות שמגבירות יצירה של המוגלובין-F. יש להקדיש תשומת לב לטיפול בסיבוכים ספציפיים, כולל עומס יתר של ברזל, יתר לחץ דם ריאטי, אוסטיאופורוזיס, אבני מרה וקרישיות יתר.

### 18.1 תלסמיה אינטרמדיה ללא עירווי דם

יש לבדוק אצל המטופלים את הפנוטיפ של תאי הדם האדומים בנקודת ההתחלה. עליהם להיבדק במרכז לתלסמיה כל שלושה עד שישה חודשים להערכה קלינית הכוללת גדילה והתפתחות מינית, הערכת גודל הטחול וסימני היפרסלניזם, שינויים בסבילות למאמץ, תלונות על כאבים ו/או קוצר נשימה. יש לבצע ספירת דם מלאה, ספירת רטיקולוציטים, רמת סטורציה של טרנספרין ורמת פריטין. יש להעריך את מצב התפקוד הלבבי והריאטי.

מומלץ לאכול תזונה דלת ברזל ולשתות תה עם הארוחות כדי להפחית את ספיגת הברזל מהמעוי. אם רמת האבץ נמוכה, יש לתת למטופלים תוסף אבץ. יש להמליץ על תוספת יומית של 1 מ"ג חומצה פולית. על המטופלים לקבל חיסונים כפי שתואר עבור מטופלים עם תלסמיה מייג'ור.

כאמור, חולים עם תלסמיה אינטרמדיה עלולים לסבול מסיבוכים של עודפי ברזל גם אם לא מקבלים עירווי דם קבועים. לפי ההנחיות החדשות (2013) של ה-Thalassemia international federation מומלץ לעקוב אחר עומס הברזל בחולים אלו החל מגיל 10 שנים. מומלץ מעקב פריטין פעם ב 3 חודשים ובדיקת MRI עם חישוב של LIC פעם בשנה-שנתיים. כאשר רמת LIC מעל 5 מ"ג ברזל/1 גרם כבד ו/או רמת פריטין גבוהה באופן קבוע מ-800 נ"ג/מ"ל יש לשקול התחלת טיפול בסופחי ברזל. כאשר רמת LIC יורדת מתחת ל 3 מ"ג ברזל/1 גרם כבד ו/או רמת פריטין יורדת מתחת ל 300 נ"ג/מ"ל יש להפסיק טיפול בסופחי ברזל. כיוון שבמטופל עם תלסמיה אינטרמדיה לא מקבל עירווי

דם, עומס הברזל מתפתח מספיגה מוגברת במעי בלבד, ייתכן ויהיה צורך לשנות את מינון התרופה עם הזמן.

## 18.2 גדילה והתפתחות

בילדים שגדלים יש לבצע צילומי רנטגן של הגולגולת ותצלומי פנים קדמי/אחורי וצידי אחת לשנתיים כדי לחפש שינויים במבנה עצמות הפנים. יש לשים לב לקצב הגדילה, בייחוד בילדים צעירים ובמתבגרים. מומלץ בדיקת שיניים והערכה אורתודנטית שנתית. יש לעקוב אחר סמנים של עיכוב בהתבגרות המינית או עצירה בהתפתחות המינית.

## 18.3 מחלות אנדוקריניות

יש ליישם לגבי מטופלים עם תלסמיה אינטרמדיה את ההמלצות הכלליות לגבי מעקב אחר המצב האנדוקריני וסימני עומס הברזל שתוארו עבור מטופלים עם תלסמיה מייג'ור. לאחר ההערכות הראשוניות ניתן לשנות את תדירות המעקב בהתאם לדרגת עומס הברזל או הכשל בגדילה.

יש להעריך את מצב האוסטיאופניה והאוסטיאופורוזיס כל שנה או כל שנתיים באמצעות סריקת DXA (החל מגיל 10 שנים) ולשים לב לכאבים ולשבירים בעצמות. יש להעריך את הפוריות על בסיס אישי. יש לשקול גם תמיכה של עירווי דם בזמן היריון.

## 18.4 הערכה קרדיופולמונרית

חולים מבוגרים צריכים לעבור אקוקרדיוגרמה שנתית לגילוי מוקדם של יתר לחץ דם ריאתי. חולים עם יתר לחץ דם ריאתי צריכים לעבור בדיקת תפקודי ריאות שנתית ומבחן הליכה בן שש דקות. מומלץ מעקב רפואי מסודר של קרדילוג ורופא ריאות.

## 18.5 שיקולים למתן עירווי דם

ההחלטה להתחיל שגרת עירווי דם בחולי תלסמיה אינטרמדיה תלויה בהערכות קליניות ומעבדתיות. החלטה זו איננה בהכרח התחייבות קבועה לעירווי דם לכל החיים. החלטות כאלו הן קשות ומומלץ שתתקבלנה על ידי מומחים במרכז לתלסמיה.

להלן השיקולים להתחלת עירווי דם כרוניים:

- בילדות-כשל בגדילה, איחור בהתבגרות המינית או ביצועים גרועים בבית הספר
- אנמיה תסמינית (בספרות אין סף המוגלובין ברוו, אך במרבית המקרים המוגלובין מתחת 7 גר/ד"ל מהווה התוויה למתן דם)
- ירידה בהמוגלובין במקביל להגדלה משמעותית של הטחול (מעל 3 ס"מ/שנה)
- עיוותים בשלד או מחלת עצמות
- יתר לחץ דם ריאתי עם או בלי הפחתת לחץ בחדר השמאלי
- במהלך היריון או במהלך זיהום צריך גם לשקול מתן עירווי דם.

כריתת טחול שמורה למקרים של ספלנומגליה ניכרת או היפרספלניזם, או מקרים בהם לא ניתן לתת למטופל עירוויי דם. יש לדון ביתרונות ובסיבוכים של עירוויי דם ושל כריתת טחול עם החולה ומשפחתו.

## 19. מחלת המוגלובין H

אובדן תפקוד של גן לאלפא גלובין על כרומוזום 16 יכול להיות משני למוטציית שמט (del) או מוטציה נקודתית. מוטציות נקודתיות הן גורמות לביטוי קליני חמור יותר. חסר פעילות של גן אלפא-גלובין אחד איננו משמעותי. חסר פעילות של שני גנים של אלפא-גלובין גורם לאנמיה מיקרוציטית היפוכרומית קלה מאוד. חסר פעילות של שלושה גנים של אלפא-גלובין גורם ליצירה של המוגלובין בעל ארבע שרשרות בטא-גלובין הנקרא המוגלובין H. התסמונת הקלינית נקראת מחלת המוגלובין H. לאנשים עם מחלת המוגלובין H יש פנוטיפ משתנה שעשוי לנוע מתסמינים קלים ועד לתסמינים הדומים לאלו של תלסמיה מייג'ור. החומרה הקלינית מושפעת מאוד מסוג המוטציה. השמטות בגנים לאלפא-גלובין אחראיות ל-75% ממוטציות המוגלובין H, לרב עם צורה קלה יותר של המחלה. ל-25% הנותרים יש שתי השמטות ועוד מוטציה נקודתית או insertion בגן אלפא-גלובין. מחלת המוגלובין H עם מוטציה נקודתית היא בדרך כלל חמורה וסביר שיהיה צורך בעירוויי דם. מכל מקום, בשתי הקבוצות קיימת שונות משמעותית בפנוטיפ.

בחסר של כל ארבעת הגנים של אלפא-תלסמיה יש יצירה של המוגלובין בעל ארבע שרשרות גמא-גלובין הנקרא המוגלובין בארטס (Barts). הביטוי הקליני הוא hydrofetalis קשה ומוות תוך רחמי או בסמוך לאחר הלידה.

### 19.1 אבחון

אבחון המוגלובין H והמוגלובין בארטס נעשה על ידי זיהויים בשיטות שונות כולל אלקטרופורזה. הם נעים מהר יותר בשדה חשמלי בבדיקת אלקטרופורזה. לעיתים קשה לזהותם היות שהם אינם יציבים לאורך זמן ולכן לא מבחינים בהם. למטופלים עם מחלת המוגלובין H יש כ-20% המוגלובין בארטס בלידתם, שנעלם מהר לאחר הלידה ומוחלף בהמוגלובין H.

### 19.2 מהלך קליני

לאחר תקופת היילוד, אבחון מחלת המוגלובין H נעשה לרוב רק אחרי שמתפתחים סיבוכים כגון אבני מרה, החמרה של אנמיה הנגרמת על ידי זיהום, ספלנומגליה וכשל בגדילה. ההמוגלובין הממוצע במחלת המוגלובין H הוא סביב 9.5 גר"/ד"ל. עד 50% מהמטופלים עם מחלת המוגלובין H נזקקים מדי פעם לטיפול בעירוויי דם, אולם הצורך בטיפול כרוני בעירוויי דם אינו נפוץ. בהיריון יש לעתים החמרה של האנמיה ורעלת היריון שמגבירים את הצורך בעירוויי דם.

עומס יתר של ברזל והתפתחות אי ספיקת לב שכיחים יותר בקרב מטופלים מבוגרים שאינם מקבלים עירוויי דם. רמות הפריטין בדמם אינן משקפות את מידת עומס היתר של הברזל.

לעתים קרובות, המטופל עם המוגלובין H אינו תסמיני ולכן אינו מודע לסיבוכים החריפים הצפויים בזמן זיהום, בהיריון ובחשיפה לתרופות, בעיקר הסיכון לאנמיה המוליטית או אפלטטית. מומלץ ליטול חומצה פולית ולהימנע ממתכובות ותרופות מחמצנות. במקרים קלים ניתן להסתפק בביקורים רפואיים אחת לשנתיים אך במקרים חמורים יותר יש צורך בביקורים תכופים יותר. בביקורים בשגרתיים יש לעקוב אחר הגדילה, ההתפתחות, סימני עיוותים בעצמות הפנים, מצב השיניים, הפטוספלנומגליה וקיום אבני מרה. יש צורך במעקב שגרתי אחר רמות ההמוגלובין.

למרות שכריתת טחול יכולה לשפר את האנמיה במחלת המוגלובין H יש לשקול את היתרונות והחסרונות של טיפול זה (סעיף 4.5). במקרה של החלטה לכריתת הטחול מתן חיסונים, אנטיביוטיקה מניעתית ונקיטה באמצעי זהירות נגד זיהומים היא דומה למה שמקובל בבטא תסלמיה.

יש התוויה למעקב מתמשך אחר מאגרי הברזל עם הדמיה כמותית של הברזל בכבד ובאיברים אחרים עקב חוסר המהימנות של בדיקות פריטין בסרום. יש לעקוב אחרי רמת ברזל בלב ובכבד ואחרי LIC שמחושב על-ידי MRI בנוסף לפריטין בהחלטה להתחיל טיפול בסופחי ברזל. במטופלים שאינם מקבלים עירווי דם, יש להתחיל בבדיקות הדמיה בתחילת גיל ההתבגרות (מגיל 15 שנים) ולעקוב אחר תפקוד הלב. התדירות נקבעת על פי חומרת האנמיה ומצב עומס היתר של הברזל. לפי ההנחיות החדשות (2013) של ה-Thalassemia international federation מומלץ מעקב פריטין פעם ב-3 חודשים ובדיקת MRI עם חישוב של LIC פעם בשנה-שנתיים. כאשר רמת LIC מעל 5 מ"ג ברזל/1 גרם כבד ו/או רמת פריטין גבוהה באופן קבוע מ-800 נ"ג/מ"ל יש לשקול התחלת טיפול בסופחי ברזל. כאשר רמת LIC יורדת מתחת ל 3 מ"ג ברזל/1 גרם כבד ו/או רמת פריטין יורדת מתחת ל 300 נ"ג/מ"ל יש להפסיק טיפול בסופחי ברזל.

לעתים קרובות מופיעות אבני מרה במחלת המוגלובין H, ויש התוויה לכריתת כיס המרה במטופלים תסמיניים. יש להתחיל לבדוק צפיפות עצם בתחילת גיל ההתבגרות. בתקופת ההיריון יש צורך במעקב תכוף יותר עקב הסיכון לאנמיה חמורה ולרעלת היריון ולטיפול בהתאם.

## **20. תמיכה פסיכוסוציאלית**

תלסמיה גורמת להפרעה משמעותית לחייהם של המטופלים ומשפחותיהם. ההשפעות רבות וכוללות קשיים כלכליים, היעדרות תכופה מבית הספר וממקום העבודה, ובעיות משמעותיות של דימוי עצמי והערכה עצמית ירודים. לכל הסוגיות הללו יש השפעה עצומה על יעילות הטיפול ועל איכות חייהם של המטופלים. אתגרים אלו הופכים למסוכנים יותר בגלל ההפרעה לשלבי ההתפתחות התקינים המתרחשים מהינקות ועד לבגרות ובגלל הבדלים תרבותיים נרחבים.

לפיכך, כל אנשי המקצוע המטפלים והתומכים במטופלים אלה חייבים להיות מודעים לסוגיות תרבותיות, חברתיות, התפתחותיות והתנהגותיות המשפיעות על אוכלוסיה מיוחדת זו. לבעיות ההתנהגותיות יש השפעה ניכרת על היענות לטיפול על התוצאות הרפואיות הנגזרות מכך ועל איכות החיים של המטופלים החיים עם מחלה כרונית. בנוסף, אנשי מקצוע מתחום הרפואה והפסיכולוגיה צריכים לעבוד בשיתוף פעולה הדוק כדי לספק טיפול מיטבי למטופלים. פנייה למטופלים חיצוניים

חסרי ידע או הבנה מספקים בבעיות הרפואיות הספציפיות לאוכלוסיית חולים זו בדרך כלל איננה יעילה.

יש להעניק למטופלים חווית גדילה חיובית, לצמצם את המתח והחרדה אצלם, אצל הוריהם ואחאיהם, ללמד אותם מושגים חשובים על תלסמיה כמו סוג דם ועירווי דם, ספיחה, בריאות ורווחה כלליים כדי לעזור להם להבין את כל ההיבטים של מחלתם.

יש להכין את הילדים וההורים לחוויות הטיפול הרפואי. הדבר מגביר את ההבנה הכוללת של ההליך, מפחית חרדה, ומקנה למטופלים שליטה בחוויות הטיפול הרפואי שלהם.

במהלך אשפוזים יש לדאוג לשמירה על חוויות חיים חיוניות כגון משחק, לימוד בבית ספר, אינטראקציה עם קבוצת השווים ואירועים קהילתיים. פעילויות אלו מתקיימות בדרך כלל בחדר המשחקים או הכיתה של בית החולים. יש ליצור גם הזדמנויות המחזקות הערכה עצמית ועצמאות.

מומחים להתפתחות הילד מהווים חלק בלתי נפרד מהצוות הטיפולי. הם יכולים לפעול להעצמת החולה, ההורים ושאר המשפחה. ניתן ללמד אותם להיות פעילים בטיפול שלהם עצמם. אנשי הצוות בהתפתחות הילד יכולים גם לסייע גם כאשר המטופלים מתבגרים וכאשר מופיעים סוגיות ואתגרים חדשים.

## 20.1 שירותים פסיכולוגיים

שירותים פסיכולוגיים בעלי רגישות תרבותית מהווים חלק חיוני בכל תוכניות הטיפול המקיפות עבור מטופלים עם תלסמיה. תלסמיה דורשת טיפול רפואי למשך כל החיים. לכן נחוצים שירותים טיפוליים רצופים על מנת לעזור למטופלים להתמודד עם סוגיות הקשורות במחלה כרונית ובתמותה. הפסיכולוגים המספקים תמיכה צריכים להיות מנוסים וקבועים. רצוי להמנע ממעורבות רבה של מתמחים ומתלמדים בתהליך הייעוץ לאנשים עם מחלות כרוניות עקב שיעור התחלופה הגבוה וחוסר היכולת לבסס קשרים ארוכי-טווח הדרושים לבניית אמון.

על המטופלים לעבור הערכה תקופתית של תפקודם הכללי ושל הסתגלותם למחלה כרונית. נוסף על כך, יש להעריך את יכולתם של המטופלים להיענות למשטר הטיפולי. אחת הבעיות הקשות ביותר איתה מתמודדים המטופלים היא התמדה והענות לטיפולים סופחי הברזל הקשים, היומיומיים ולעיתים אף כואבים ובעלי תופעות לוואי קשות. יש להעריך עבור כל מטופל את הצורך בסיוע ובהתערבות בסוגיות של סגנונות היענות והתמודדות. יש להעריך לטיפולים פרטניים ולארגן ולהנחות קבוצות טיפוליות למתבגרים ולמבוגרים. לעיתים יש להעריך צורך בהתערבות פסיכיאטרית כולל מתן תרופות פסיכיאטריות.

## 20.2 שירותי רווחה

המטופלים עם המחלה הכרונית דורשים כמות רבה של משאבים ושירותי רווחה. מומלץ להתארגן ולענות על צרכיהם בדרך רגישה. תפקידי שירותי הרווחה הם:

- להעריך את התפקוד של המטופל בקהילה ובבית הספר או בעבודה
- לדאוג לשירותים רפואיים וסוציאליים הולמים



- לדאוג למימוש זכויותיהם הסוציאליות כמו קצבת נכות מהביטוח הלאומי וקצבת ניידות
- להעריך את הצורך בסיוע כלכלי ולהפנות לשירותים ולמשאבים קהילתיים

### 20.3 תעסוקה

חולי תלסמיה בוגרים נתקלים במצב של חוסר תעסוקה וחוסר תכנון עתידי של מסלול החיים בגלל חוסר ראייה ש"יש עתיד" בפניהם. יש לעודד את המשך מסלול הלימודים/ מניעת נשירה מלימודים תיכוניים בשלב ראשון. בהמשך לקראת סיום תקופת הלימודים יש לעודד את החולים להתנדב לשרות צבאי/ אזרחי כחלק מהשתלבותם בחברה שוות זכויות. בהמשך ניתן לנצל את מפעל הכשרה מקצועית של המוסד לביטוח לאומי עבור חולים אשר השתלבותם התעסוקתית/ לימודים לא נתמכת מהבית. כאן המקום להיעזר בארגוני החולים כמקור תמיכה ודוגמה אישית.

## 21. ייעוץ גנטי

ייעוץ גנטי הוא תהליך התקשורת של מסירת מידע ותמיכה ליחידים ולמשפחות עם אבחנה של מחלה תורשתית ו/או סיכון להופעה של הפרעה תורשתית. ייעוץ גנטי רגיש מבחינה תרבותית, עם דגש על סוגיות פוריות, הינו רכיב בלתי נפרד ונחוץ של טיפול כולל במטופלים ובהורים שנפגעו מכל הצורות של מחלת התלסמיה ותכונותיה.

ייעוץ גנטי נחוץ —

- בעת קביעת האבחנה
- במהלך גיל ההתבגרות
- לפני ואחרי בדיקות גנטיות כלשהן
- לפני היריון ו/או מוקדם כל האפשר במהלך ההיריון
- כאשר קיימת אפשרות להשתלת מוח עצם

הייעוץ הגנטי צריך לכלול את איתור בני המשפחה המורחבת הנשאים לתלסמיה ולבדוק את בני ובנות זוגם. כמו כן יש לבדוק נשאות לתלסמיה אצל בן/בת זוגם של החולים כדי לאפשר המלצות מתאימות למניעת לידת ילד חולה בתלסמיה.

### 21.1 מניעת לידת ילדים חולים

תלסמיה מוגדרת כמחלה מסכנת חיים הכרוכה בסבל רב לחולה ולמשפחתו, ועלותה למערכת הינה גבוהה, ולכן יש מקום לפיתוח אסטרטגיה מניעתית. מניעה עשויה להתבצע באופן פרטני במשפחות בהן ידוע על נשאות המחלה, או כגישה מערכתית והפעלת תוכנית לאיתור נשאים באיזורים בהם הפגם הגנטי שכיח. בישראל שכיחות המוטציה ביהודים יוצאי כורדיסטן מגיעה עד 20%, ובאוכלוסיה הערבית עד 10%-5. מובן שנישואי קרובים מגבירים את סיכויי המפגש בין נשאים. תוכנית לאיתור ומניעת המחלה קיימת בישראל בצפון הארץ למעלה מ-25 שנים, וכוללת את כלל הנשים ההרות

המגיעות לתחנות האם והילד. במקביל, משרד הבריאות מחייב לבדוק לנשאות את כל הנשים ההרות בישראל שמוצא משפחתן או משפחת בן זוגן ממוצא ערבי, ממוצא יהודי מכורדיסטאן, עיראק, איראן או ארצות מאזור אגן הים התיכון, מהאיזור האסיאתי של ברית המועצות לשעבר, או שיתכן שהאישה שייכת לאחת מהקבוצות הנ"ל. חשד לנשאות עולה כשספירת-הדם מדגימה מיקרוציטוזיס ( $MCV < 78$ ) והיפוכרומיה ( $MCH < 27$ ), ואז יש לבצע בדיקת המוגלובין אלקטרופורזיס ובמקביל לשלול חוסר ברזל. אבחנת נשאות נעשית כאשר רמת המוגלובין A2 מעל 3.5%.

כאשר מאותר נשא למחלה יש לבצע לשאר בני משפחתו ספירת-דם והמוגלובין אלקטרופורזיס על-מנת לאתר שני בני-זוג נשאים. במידה ושני בני-הזוג נמצאו נשאים, על הרופא המטפל מוטלת חובה מקצועית להפנותם לייעוץ גנטי ולספק מידע על סיבוכי המחלה ועל אבחון טרום לידתי, לצורך החלטת המשפחה על תכנון הריונות עתידיים. ככל שהייעוץ הגנטי ניתן מוקדם, יותר זוגות יבחרו לבצע אבחון טרום-לידתי ואף להפסיק הריון של עובר חולה. רצוי לאתר את הזוגות בסיכון עוד טרם ההיריון כדי לידע אותם באפשרויות העומדות בפניהם.

נשאים לאלפא-תלסמיה נמצאים ביהודים מכל העדות ואף בקרב אשכנזים עם שיעור נשאים המוערך ב-8%. חשוב לציין שאבחנה של נשאות לאלפא-תלסמיה מתבצעת בבדיקה מולקולארית בלבד, מאחר והמוגלובין אלקטרופורזיס יהיה תקין.

האבחון הטרומ-לידתי של המחלה מבוסס על בדיקה מולקולארית של הגן בתאי העובר. לכן השלב הראשון באבחון הוא בדיקה של בני הזוג על מנת להכיר את המוטציות הקיימות במשפחה. בדיקת העובר מתבצעת בתאי העובר על ידי בדיקת סיסי שיליה אחרי שבוע 10 של ההריון, או בדיקת מי-שפיר אחרי שבוע 16 של ההריון.

אבחון גנטי טרום השרשתי (PGD – Pre-implantation Genetic Diagnosis) – הינה טכנולוגיית אבחון גנטי-מולקולרי המבוצעת לפני השרשת ביצית מופרית ברחם אישה העוברת הפריה חוץ-גופית (IVF). הטכנולוגיה מתבצעת בישראל ומאפשרת לזהות חולים או נשאים לתלסמיה, ובמקביל ניתן גם לבצע התאמה של מערכת סיווג-הרקמות. ערכה של הטכנולוגיה הוא בעיקר באפשרות למנוע לידת תינוקות חולים בקרב אוכלוסיות הנמצאות בסיכון גבוה לנוכחות מחלה גנטית בעובר (25% ומעלה), אשר מטעמי דת או מצפון לא מבצעות אבחונים טרום-לידתיים ו/או הפסקות הריון; כמו כן בזוגות שחוו מספר הפלות או הפסקות הריון כתוצאה ממחלה או מום גנטי של העובר, ומעדיפים לאבחן את נוכחות המחלה או המום עוד לפני הכניסה להריון כדי למנוע הפסקת הריון נוספת. התאמה של מערכת סיווג-רקמות מאפשרת הריון של עובר בריא או נשא שיכול לשמש בעתיד גם כתורם להשתלת מח עצם לאח או לאחות החולים.

ההחלטה על אבחון טרום לידתי והחלטה על הפסקת הריון תתקבלנה ע"י המשפחה, לאחר שהוסברה המשמעות של ביצוע או אי-ביצוע הפעולה, על-ידי רופא בעל ניסיון בטיפול בחולי תלסמיה.

## 22. השתלת מח-עצם

השתלת מח עצם הינה הטיפול היחיד כיום שיכול להבריא את החולים בתלסמיה. תוצאות ההשתלה הטובות ביותר הינן כאשר ההשתלה מבוצעת מתורם מתאים במשפחה מוקדם ככל האפשר, רצוי

לפני גיל 15 שנים, לפני הופעת סיבוכי מתן דם ועומס ברזל. חולים צעירים השייכים לקבוצת סיכון על פי החלוקה לקבוצות סיכון של Lucarelli et al (ללא הגדלת כבד, ללא פברוזיס כבדי וכלציה טובה של ברזל) בעלי סיכויי הבראה מצוינים (חיות ללא תלסמיה של 87%). השתלה במועד מאוחר יותר פוגעת בסיכויי ההצלחה וביכולת לתקן את הנזקים לכבד וללב מעודף הברזל. בעת אבחנה של תלסמיה מייג'ור, יש לקחת בדיקת התאמת רקמות למשפחה על מנת לזהות תורם מתאים ולשקול ביצוע השתלת מח עצם בהקדם.

## 23. לוח זמנים כללי להערכות קליניות ובדיקות מעבדה

הערות	בהתחלה	על פי ההתוויה הקלינית	יש לבדוק אחרי מספר החודשים הבא					מדידה	סוג
			24	12	6	3	1		
בתום תקופת הגדילה, יש לבדוק גובה פעם בחצי שנה-שנה						X	גובה	<b>גדילה</b>	
				X			גובה בישיבה		
						X	משקל		
			X				קצב גדילה		
				X			שלב טאנר		
						X	ספירת דם מלאה, רטיקולוציטים	<b>המטולוגיה</b>	
						X	T+C קומבס (עקיף)		
			X				קומבס (ישיר)		
רצוי סמוך לאבחנה. השתלה בגיל צעיר בעלת סיכויי גבוה יותר	X						סיווג HLA	<b>כללי</b>	
	X						מיפוי דנ"א (אלפא ובטא)		
		X					פנוטיפ של תאי דם אדומים	<b>עירוי דם</b>	
			X				נפח תאי דם אדומים דחוסים שהוערו		
						X	פריטין	<b>ברזל ורעילות</b>	
	X		X				הערכת שמייעה		
			X	X			בדיקת ראייה		
			X				הערכה אופתלמולוגית		
	X						ברזל, TIBC		
	X						רויט טרנספרין		
						X	AST, ALT	<b>כבד</b>	
						X	בילירובין (סך כולל)		
						X	בילירובין (ישיר)		
			X				סרולוגיה להפטיטיס B		
	X						PCR של הפטיטיס B		
			X				הפטיטיס C סרולוגיה		
	X						PCR של הפטיטיס C		
	X						PT, PTT		
			X				אלבומין		
			X				HIV	<b>זיהומי</b>	
החל מגיל 5 שנים או לאחר 3 שנות עירוי דם			X				T3, T4, חופשי, TSH	<b>אנדוקרינולוגיה</b>	
החל מגיל 5 שנים או לאחר 3 שנות עירוי דם			X				סידן, זרחן		
החל מגיל 5 שנים או לאחר 3 שנות עירוי דם			X				גלוקוז בצום		
החל מגיל 5 שנים או לאחר 3 שנות עירוי דם			X				IGF-1		
מגיל 12 עבור בנות ומגיל 14 עבור בני			X				LH		
			X				FSH		
			X				אסטרוידיל		
מגיל 12 בבנים			X				טסטוסטרון		

סוג	מדידה	יש לבדוק אחרי מספר החודשים הבא					על פי ההתוויה הקלינית	בהתחלה	הערות
		1	3	6	12	24			
	מבחן ACTH						X		
	PTH						X		
	מבחן סבילות לגלוקוז						X		
	מבחן GnRH						X		
<b>תקופתית</b>	כימיה			X					
	שתן לכללית			X					
<b>רמות וויטמינים</b>	בדיקת שיניים		X						
	וויטמין D		X						
	וויטמין C		X						
	וויטמין E		X						
<b>יסודות קורט</b>	אבץ		X						
	נחושת		X						
	סלניום		X						
<b>בדיקות הדמיה</b>	גיל עצמות						X		
	אולטרסאונד בטן						X	לרב פעם בשנתיים - מעקב אחר גודל הטחול, אבני כיס מרה	
	צילומי רנטגן של עצם השוק ועמוד השדרה						X	להעריך רעילות דפרוקסמין	
	צפיפות עצם		X					מגיל 10 שנים	
	אק"ג		X	X			X	מתחת לגיל 12, כל שנתיים; מעל גיל 12, אחת לשנה	
	אקו		X	X				מתחת לגיל 12, כל שנתיים; מעל גיל 12, אחת לשנה	
	אקו במאמץ		X						
	מוניטור הולטר		X	X			X	לפי הצורך	
	תפקודי ריאה		X					לפי הצורך	
	MRI למדידת עומס ברזל בכבד, לב		X				X	מגיל 10 שנים. לפחות פעם בשנתיים או תכופ יותר, לפי הצורך	
<b>חיסונים</b>	שפעת			X					
	פנוימוקוקוס (פרבנר ופנוימווקוס), מנינגוקוק, המופילוס אינפלואנזה B						X	לפני כריתת טחול	
	הפטיטיס A						X		
	הפטיטיס B						X		
<b>הערכת רשומות חיסונים</b>			X						

# תלסמיה



**ההסתדרות הרפואית בישראל**

האגף למדיניות רפואית