

Key Changes in 2025 TSH Thalassemia Management Guideline

16 Mar 2025

Asst. Prof. Duantida Songdej, M.D., Ph.D.

Pediatric Hematology & Oncology

Faculty of Medicine Ramathibodi Hospital



Scope of Talk

- **Key changes & updates**

- Iron overload in TDT → content added for MRI T2* monitoring and combined iron chelation therapy
- Extramedullary hematopoiesis (EMH) → flow guide for management added
- Erythroid maturation agent → a chapter added
- Hydrops fetalis associated with HbH disease and Homozygous HbCS → a chapter added



Quality of Evidence

- **A:** High-quality, systematic review or meta-analysis of RCTs
- **B:** Moderate quality, systematic review of non-RCTs, prospective cohort study, well-designed case-control analytic studies
- **C:** Low quality
- **D:** Very low quality, expert consensus, poor-designed controlled clinical trials, anecdotal report



Strength of Recommendation

- **I:** Strongly recommend
- **II:** Conditional recommended
- **III:** Neither recommend nor against



Indication for Iron Chelation in TDT

- **At least one of the four following conditions**
 - Serum ferritin (SF) $>1,000$ ng/mL x 2 occasions, 1-3 months apart
 - Liver iron concentration (LIC) >7 mg Fe/g dry weight of liver or cardiac T2* <20 msec
 - On regular transfusion for >1 year
 - Receive >10 RBC transfusions



Aims of Iron Chelation in TDT

- Maintain SF 500-1,000 ng/mL (decrease or discontinue iron chelator if SF <500 ng/mL)
- Maintain LIC 3-7 mg Fe/g dry weight of liver
- Maintain cardiac T2* >20 msec



Iron Overload Monitoring in TDT

- **SF:** Measured every 3 months
- **MRI T2***
 - Start from age >10 years: Especially in cases with heart failure, a discrepancy between SF vs accumulated volume of blood transfusion, **SF >2,500 ng/mL with increasing trend *****
 - Considered in some cases age <10 years: Pre-HSCT evaluation or SF >2,500 ng/mL with increasing trend



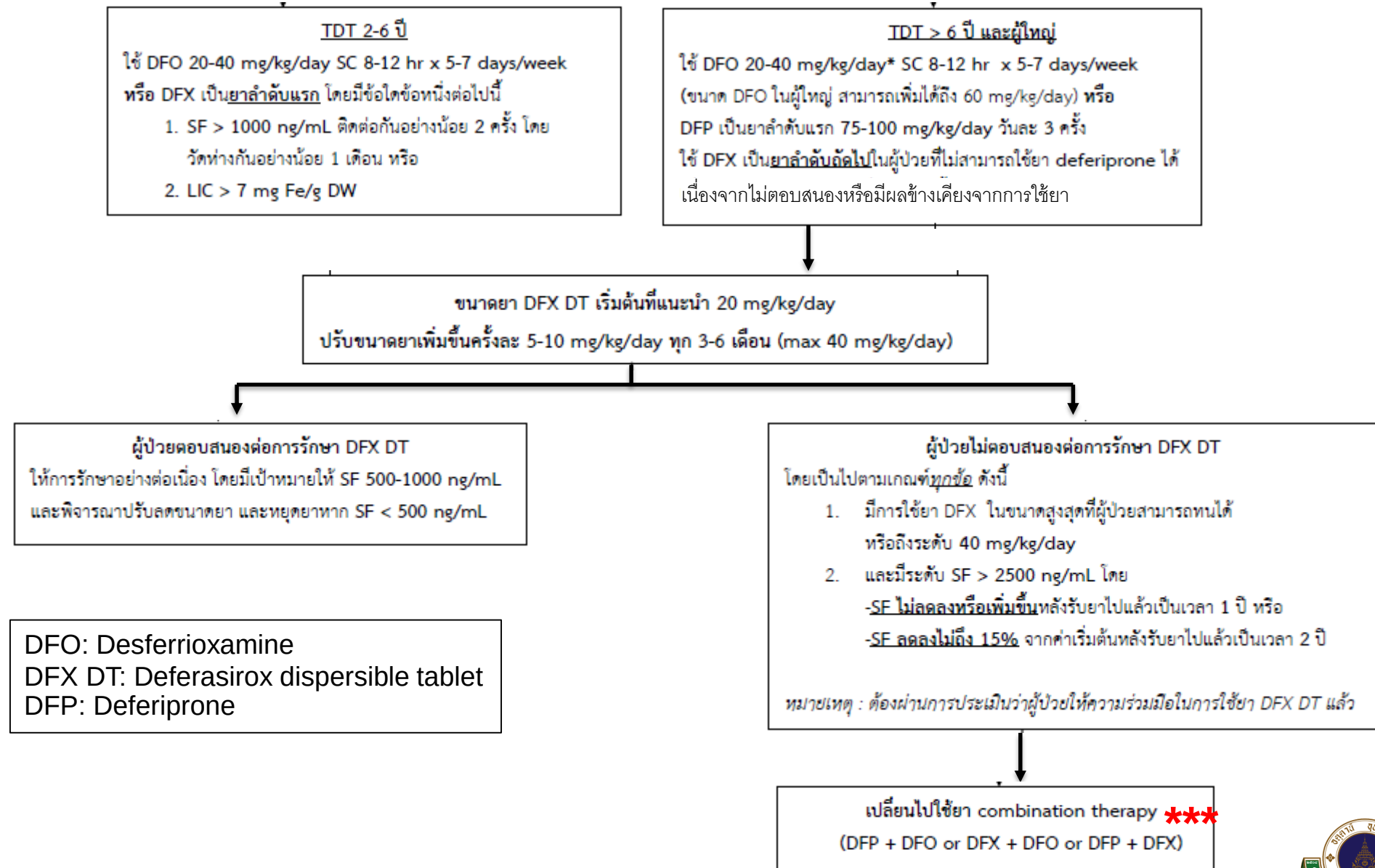
Interpretation of LIC from MRI T2*

ค่า LIC (mg Fe/g dry weight of liver)	การแปลผล	แนวทางการรักษา	แนวทางการติดตาม***
< 1.8	ปกติ	ไม่ต้องใช้ยาขับธาตุเหล็ก	-
3-7	ธาตุเหล็กสะสมน้อยถึงปานกลาง	เป็นเป้าหมายของการรักษา	ทุก 1-2 ปี
7-15	ธาตุเหล็กสะสมปานกลางถึงมาก	เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อน ควรปรับยาขับธาตุเหล็ก	ทุก 1 ปี หรือน้อยกว่า
> 15	ธาตุเหล็กสะสมเกินรุนแรง	เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อนทางหัวใจ ควรปรับยาขับธาตุเหล็ก	ทุก 6-12 เดือน

Interpretation of Cardiac T2*

ค่า T2* (milliseconds, msec)	การแปลผล	แนวทางการรักษา	แนวทางการติดตาม
≥ 20	ปกติ	เป็นเป้าหมายของการรักษา	ทุก 2 ปี
10-19	เหล็กสะสมเล็กน้อยถึงปานกลาง	เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อนทางหัวใจ ความเสี่ยงต่อการเกิดหัวใจวาย	ทุก 1 ปี
< 10	เหล็กสะสมเกินรุนแรง	ความเสี่ยงปานกลางถึงสูงต่อการเกิดหัวใจวาย ควรให้การรักษาด้วยยาขับธาตุเหล็กชนิดฉีดแบบต่อเนื่อง	ทุก 6 เดือน, ส่งวัด left ventricular function

Guideline for the Use of Chelators



Combined DFO + DFP

- Most studied regimen (RCTs)
- **Recommended dose for concurrent DFO + DFP**
 - DFO 20-60 mg/kg/day 2-7 days/week
 - DFP 75-100 mg/kg/day
- **Recommended dose for sequential/alternate DFO & DFP**
 - DFO 30-55 mg/kg/day 2-3 days/week
 - DFP 25-75 mg/kg/day 3-5 days/week
- **Adverse events (AEs)**
 - Most studies found no difference in AEs compared to DFO or DFP monotherapy
 - Some observational studies reported increased agranulocytosis

Combined DFO + DFX

- Most studies were not RCTs
- **Additional indications:**
 - Fail to respond to DFO + DFP
 - Neutropenia/agranulocytosis from DFP
 - Require rapid decrease in LIC pre-HSCT or pre-pregnancy
- **Recommended dose:**
 - DFO 16-63 mg/kg/day 2-7 days/week
 - DFX 30-40 mg/kg/day 4-7 days/week
- **AEs:** Not different from DFO or DFX monotherapy

Combined DFP + DFX

- **Optional for patients who have no access to an infusion pump or cannot tolerate DFO**
- Limited studies (most studies conducted in adults)
- Meta-analysis: Efficacy in reduction of ferritin and LIC is comparable to DFO+DFP or DFO+DFX
- Decreased efficacy in patients with ferritin >10,000 ng/mL
- **Recommended dose:**
 - DFP 75-100 mg/kg/day
 - DFX 20-40 mg/kg/day
- **AEs:** Not different from DFP or DFX monotherapy

EMH

- Incidence increases with age (often identified at age 30-40 years)
- Occurs in NTDT > TDT
- Occurs in β - > α -thalassemia
- Most important location for EMH mass → paraspinal area (T-L spine)



Treatment Options for EMH (1)

- **Hypertransfusion to keep Hb >10 g/dL**
 - First-line treatment
 - Slow response, high rate of recurrence
 - Often used in combination with other modalities
- **Radiation therapy**
 - Low-dose radiation (900-3,500 cGy) in combination with high-dose steroid (dexamethasone 10 mg IV q 6 hours) during radiation
 - Good and rapid response (often in 3-7 days)
 - 19-37% recurrent rate

Treatment Options for EMH (2)

- **Hydroxyurea**

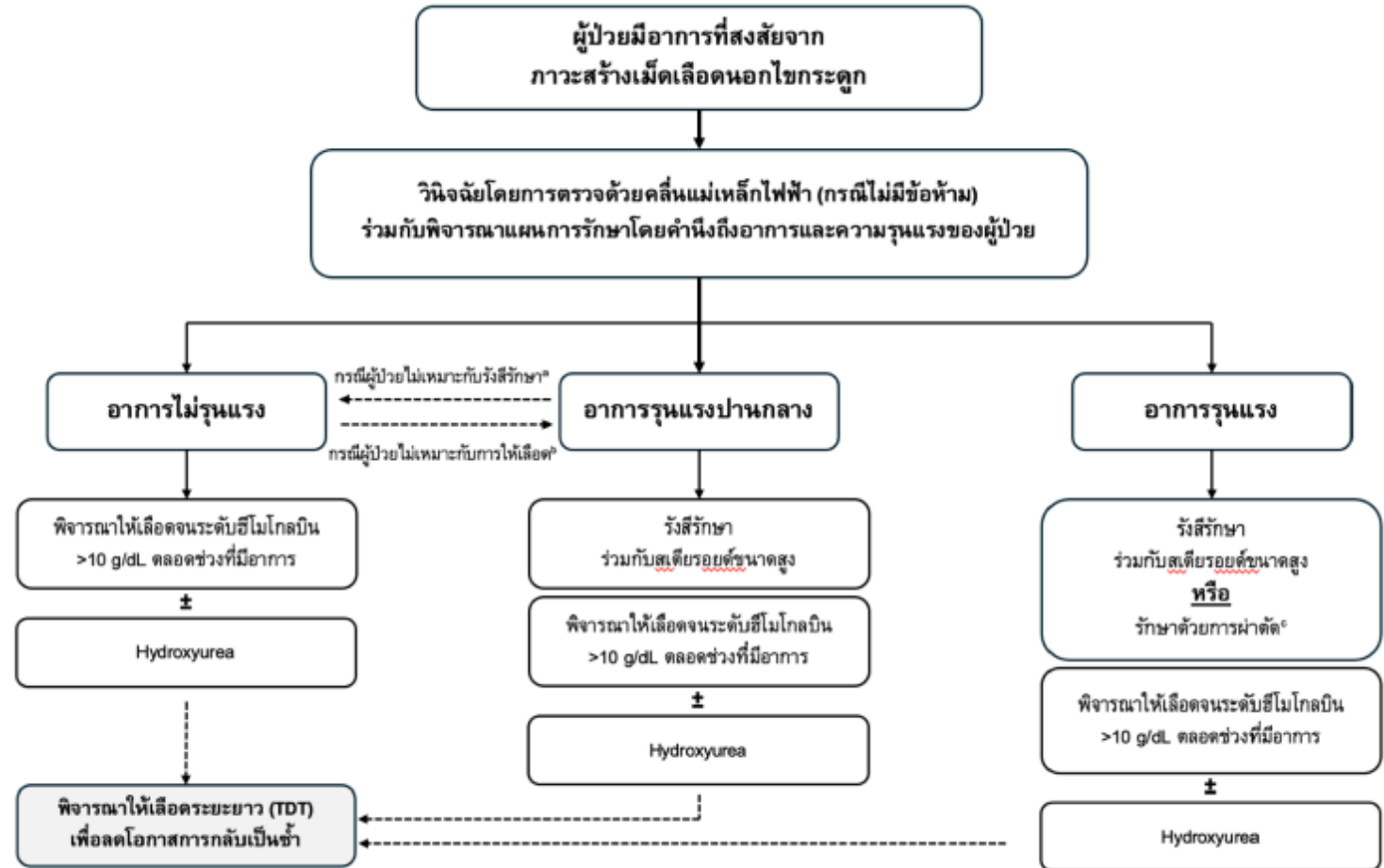
- Increase HbF, decrease globin chain imbalance, decrease ineffective erythropoiesis
- Starting dose 9 mg/kg/day PO OD, then increase doses every 3 months (according to WBCs & platelets) up to max 12-15 mg/kg/day

- **Laminectomy**

- Most rapid response
- High risk of massive bleeding

A Guide for the Treatment of EMH***

- No standard guideline for the treatment of EMH (mostly combination therapy)
- In NTDT with a history of EMH or recurrent EMH → consider regular transfusion



- ผู้ป่วยไม่เหมาะกับการให้เลือด เช่น ตั้งครรภ์ หรือซีดรุนแรง
- ผู้ป่วยไม่เหมาะกับการให้เลือด เช่น มี alloimmunization
- การผ่าตัดสามารถลดอาการจาก cord compression ได้ไวที่สุด อย่างไรก็ตาม อาจมีโอกาสเลือดออกสูง

Erythroid Maturation Agent: Luspatercept



Key Study Results in BELIEVE Trial (Phase III, TDT)

Luspatercept 1-1.25 mg/kg SC vs Placebo every 21 days

- **33% transfusion reduction (or at least 2 units) at week 13-24:**
21.4% (luspatercept) vs 4.5% (placebo)
- **33% transfusion reduction in any 12-week periods:**
70.5% (luspatercept) vs 21% (placebo)
- **50% transfusion reduction:**
40.2% (luspatercept) vs 6.3% (placebo)

Caution for the Use of Luspatercept

- Occurrence of VTE 3.6% in patients with pre-existing risks eg. splenectomy or use of hormonal therapy
- Report of hypertension in 10.7% (monitoring of BP before injection is advised)
- Patients with symptomatic extramedullary hematopoiesis (EMH) should be treated before starting luspatercept
- Birth control during the drug use up to 3 months after the discontinuation
- Avoid lactation during the drug use and up to 3 months after the lactation



Guidelines for Luspatercept in TD β -thalassemia

- Transfusion-dependent with transfusion-free interval ≤ 6 weeks
 - Age ≥ 18 years

Thai Guidelines for Prioritization of Luspatercept in TDT

- Patients with RBC alloimmunization affecting regular transfusion
- Patients with RBC autoimmunization affecting regular transfusion
- Patients requiring >12 ml/kg of RBC transfusion per month
- History of anaphylaxis to RBC products
- Severe iron overload (SF $>2,500$ ng/mL) even on high doses of iron chelators
- Rare blood group eg. Rh-negative

Luspatercept Dosing

- Start at 1 mg/kg SC every 3 weeks
- Dose can be increased up to 1.25 mg/kg SC every 3 weeks in cases where no transfusion reduction ($>33\%$) is observed after the first two doses of luspatercept

Assessment of Response

ระดับดีเยี่ยม
1. ลดปริมาณการรับเลือดลงอย่างน้อยร้อยละ 50 อย่างต่อเนื่องภายใน 6 เดือนในการใช้ยา โดยมีระดับฮีโมโกลบินก่อนได้รับเลือดคงที่หรือสูงขึ้น 2. มีระดับการเพิ่มขึ้นของฮีโมโกลบินก่อนได้รับเลือดอย่างน้อย 2 g/dL โดยได้รับเลือดในปริมาณคงที่หรือลดลง 3. สามารถลดการรับเลือดลงหรือเพิ่มฮีโมโกลบินภายใน 6 เดือนที่ได้รับยา โดยมีคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ
ระดับดี
1. ลดปริมาณการรับเลือดลงอย่างน้อยร้อยละ 33 อย่างต่อเนื่องภายใน 6 เดือนในการใช้ยา โดยมีระดับฮีโมโกลบินก่อนได้รับเลือดคงที่หรือสูงขึ้น 2. มีระดับการเพิ่มขึ้นของฮีโมโกลบินก่อนได้รับเลือดอย่างน้อย 1 g/dL โดยได้รับเลือดในปริมาณคงที่หรือลดลง
ระดับพึงพอใจ
1. ลดปริมาณรับเลือดลงในระดับใดๆ โดยมีระดับฮีโมโกลบินก่อนได้รับเลือดคงที่หรือสูงขึ้น

Luspatercept Discontinuation

- No response in 6 months after initiation of the treatment (with max dose for 3 consecutive doses)
- Untolerable AEs: eg. Back pain, headache, bone pain, arthralgia, fever



Guidelines for Luspatercept in NTD β -thalassemia

- Age ≥ 18 years
- Starting dose and dose adjustment are similar to the guideline used in TD β -thalassemia
- Assessment of response: Increase of Hb ≥ 1 g/dL from baseline in weeks 13-24 after the start of luspatercept

HbH Hydrops Fetalis

- May occur in rare non-deletional HbH ($--/\alpha^T\alpha$) as well as HbH-CS, HbH-QS, HbH-PS
- **Natural course of disease**
 - Fetus: Fetal anemia/hydrops
 - Neonatal period: Severe neonatal anemia and/or hyperbilirubinemia requiring treatment, neonatal cholestasis may occur in some cases
 - Beyond neonatal period: Affected individuals often become transfusion-dependent in the long-term
- **Pre-natal diagnosis**
 - Cordocentesis: Hb <10 g/dL, high reticulocytes, low MCV/MCH & high RDW for GA, abundant of NRC in PBS and thalassemic blood pictures
 - Cord blood Hb typing (CE technique)
 - DNA analysis for confirmation of diagnosis



Hb Bart's Levels in Fetuses GA 20-34 Weeks

ชนิดของแอลฟา-ธาลัสซีเมีย	ระดับฮีโมโกลบินบาร์ท mean±SD (min-max) %
Normal α -globin gene	0
α^+ -thalassemia trait	0.7±0.4 (0-1.5)
Hb Constant Spring trait	1.3±0.8 (0.4-2.9)
Rare α^+ -thalassemia trait	0.5
Homozygous α^+ -thalassemia	4.1±1.5 (2.1-5.8)
α^0 -thalassemia trait	4.8±1.2 (1.9-8.0)
α^+ -thalassemia/Hb Constant Spring	7.3±2.2 (4.8-9.9)
Homozygous Hb Constant Spring and Hb Constant Spring /Hb Pakse	11.2±2.6 (7.4-16.7)
Hb H disease	19.2±1.5 (16.9-22.1)
Hb H/Constant Spring and Hb H/Pakse diseases	26.3±1.8 (23.4-28.2)
Hb H/Quong Sze disease	33.7
Hb Bart's Hydrops fetalis	81.5±3.6 (74.7-89.9)
Unknown	0.7-1.4

Treatment of HbH Hydrops Fetalis

- Intrauterine transfusion if Hct <30% and/or present of hydrops and/or MCR-PSV >1.5 MoM
- Neonatal hyperbilirubinemia → intensive phototherapy and exchange transfusion as required
- Folic acid
- **Beyond neonatal period**
 - Regular RBC transfusion **to keep pre-transfusion Hb 8-9 g/dL** every 3-4 weeks after birth → follow-up growth
 - Start iron chelation when indicated
- Family counseling:
 - Close monitoring of hydrops for the next pregnancies

Homozygous HbCS

- An important cause of fetal anemia and hydrops in Thailand
- Similar clinical course between homozygous HbCS and compound heterozygous HbCS/HbPS
- **Natural course of disease**
 - Fetus: Fetal anemia/hydrops often detected at GA 20-34 weeks
 - Neonatal period: Severe neonatal anemia and/or hyperbilirubinemia requiring treatment, neonatal cholestasis may occur in some cases
 - Beyond neonatal period: Improvement of anemia after the age of 4-6 months, **most patients become transfusion-independent**, remaining of mild anemia, low MCV/MCH & high RDW and reticulocyte counts, acute hemolysis may occur similar to patients with deletional HbH
- Associated anomalies: Hypothyroidism, congenital heart disease eg. ASD, PDA, urogenital abnormalities eg. Hypospadias (similar to those found in Hb Bart's hydrops fetalis)
- Prenatal diagnosis: Similar to HbH hydrops fetalis



Treatment of Homozygous HbCS

- Intrauterine transfusion if Hct <30% and/or present of hydrops and/or MCR-PSV >1.5 MoM (affected fetuses may require up to 1-2 intrauterine transfusion before birth)
- Neonatal hyperbilirubinemia → intensive phototherapy and exchange transfusion as indicated
- Folic acid
- RBC transfusion
 - Affected infants may require <1-2 transfusions after the age of 4-6 months, after when they mostly become transfusion-free with no hepatosplenomegaly

Related QR Codes



PDF file guideline ฉบับประชาพิจารณ์

<https://shorturl.asia/PNhQv>



Like to TSH website สำหรับประชาพิจารณ์ตาม

<https://www.tsh.or.th/Activity/Detail/407>

ร่างแนวทางเวชปฏิบัติสำหรับการวินิจฉัยและรักษาภาวะโลหิตจางและธาลัสซีเมีย
ฉบับปรับปรุงปี 2568

ร่วมประชาพิจารณ์ถึงวันที่ 18 เมษายน 2568

