



<b>Titel:</b>	SEGLCELLESYGDOM
<b>Forfattergruppe:</b>	Birgitte Lausen, Christina Friis Jensen, Henrik Hasle, Marianne Hoffmann, Anne Merete Kølbæk, Tania Masmus, Marianne Olsen, Mathias Rathe, Malgorzata Wason, Peder Skov Wehner, Pernille Wendtland og Andreas Glenthøj
<b>Fagligt ansvarlige DPS-udvalg:</b>	Hæmatologi Onkologi udvalget
<b>Tovholders navn og mail:</b>	Birgitte Lausen - Birgitte.Lausen@regionh.dk

## SEGLCELLESYGDOM

### Indholdsfortegnelse

Indholdsfortegnelse .....	1
Resume .....	1
Baggrund .....	3
Symptomer .....	5
Akutte symptomer .....	5
Kroniske symptomer og komplikationer .....	10
Undersøgelser .....	11
Behandling .....	12
Transfusionsbehandling .....	12
Hydroxyurea (HU) behandling .....	14
Anden medicinsk behandling .....	16
Anden behandling .....	17
Kontrol og Monitorering .....	17
Profylakse .....	19
Referencer og Web-sider .....	20
Interessekonflikter .....	20
APPENDIKS .....	21
Udskiftningstransfusion af røde blodlegemer (Poul S Swerdlow, ASH 2006) .....	21

### Resume

#### Baggrund

Seglcellesygdom (*sickle cell disease*, SCD) er en kronisk, livslang og livslimiterende sygdom med akutte eksersabationer og er den hyppigste genetiske sygdom på verdensplan. Sygdommen skyldes en enkelt punktmutation i betaglobulinkædegenet, der medfører dannelsen af seglcellehæmoglobin (HbS) i stedet for HbA. Seglcellesygdom er en fælles betegnelse for en række genotyper, hvori HbS udgør størstedelen af erythrocytternes hæmoglobin. Den hyppigste og mest alvorlige form for SCD skyldes homozygot HbS (SS) eller Hb $\beta^0$ .

Når HbS deoxygeneres sker der en intracellulær polymerisering af hæmoglobinmolekylerne, hvorved erythrocytten deformeres til den karakteristiske seglcelleform. De rigide seglceller har nedsat deformabilitet og tendens til at aggregere med hinanden pga. opregulering af en række adhæsionsfaktorer på erythrocytoverfladen. Dette medfører mikrocirkulatoriske problemer pga. stase i de små blodkar og dermed cirkulationsproblemer med hypoxi til følge.

### Epidemiologi

Grundet manglende screening i lande med høj forventet sygdomsfrekvens findes ingen tilgængelige data som redegør for den globale sygdomsbyrde af SCD. Man har dog estimeret, at der hvert år fødes mere end 300.000 børn med SCD på verdensplan, et tal som forventes at vokse til 400.000 i 2050. Hertil kommer patienter med HbSC-sygdom, HbS/β-thalassæmi og andre compound heterozygote former for SCD. Individuer som er heterozygote for HbS har betydelig øget resistens mod infektioner med *Plasmodium falciparum*, hvilket forklarer hvorfor udbredelsen af SCD korrelerer med udbredelsen af malaria.

### Symptomer

Sygdommen manifesterer sig med forskellige symptomer i forskellige aldre. Alle patienter med SCD har varierende grader af anæmi fra 3-4 måneders alderen.

- SCD giver ikke symptomer de første 2-3 måneder.
- Fra 3-4 måneders alderen er barnet mest udsat for at få invasive bakterielle infektioner (særligt med kapselbærende bakterier), sekvestring af blod i milten samt dactylitis (vaso-okklusive, hypoxi udløste, smerter i fingre og tær).
- Fra 1-årsalderen kan episoder med akutte smerter (vaso-okklusive kriser, VOC, eller såkaldte "seglcellekriser") involvere ekstremiteter, ribben, sternum, vertebrae, thorax og abdomen. Ofte opstår smerterne pludseligt og der er ikke nødvendigvis en udløsende årsag.
- Fra 4-årsalderen tilkommer risiko for obstruktion af øvre luftveje, stroke, acute chest syndrome (ACS), sekvestring af blod i leveren samt priapisme.
- Hos voksne kan kroniske smerter og organpåvirkning (øjne, hjerte, lunger, lever og nyrer) udvikle sig og efterhånden dominere sygdomsbilledet.

### Behandling

HbS fører til en højreforskydning af hæmoglobinet dissociationskurve, dvs. HbS afleverer oxygen lettere til vævet end HbA. Det betyder, at patienter med SCD tolererer en lavere hæmoglobin (Hb) end andre. Man skal derfor kun behandle med blodtransfusion ved symptomatisk anæmi, eller ved akutte komplikationer (se nedenfor under symptomer og objektive fund). Blodtransfusion kan også gives præoperativt (se senere). Hyperviskositet undgås ved at sikre en hæmatokrit (Hct/EVF) < 0,35.

Hydroxyurea (HU) øger syntesen af hæmoglobin F (HbF), og det er veldokumenteret, at patienter med høj HbF har en bedre overlevelse end patienter med lav HbF. Internationale guidelines anbefaler at alle børn med homozygot SCD > 9-12 mdr. og voksne behandles med HU, uanset den kliniske sværhedsgrad af deres sygdom.

### Akut behandling:

Hos den akutte SCD-patient skal man primært overveje behov for ilttilskud, væske, smertestillende og antibiotika. Alle SCD-patienter må betragtes som værende funktionelt aspleniske, og skal derfor behandles med antibiotika (pneumokok-dække) ved enhver mistanke om infektion.

## Baggrund

### Seglcellesygdom

Seglcellesygdom (*Sickle cell disease*, SCD) er en kronisk, livslang og livslimiterende sygdom med akutte eksersabationer og er den hyppigste arvelige sygdom på verdensplan. Sygdommen skyldes en enkelt punktmutation i betaglobulinkædegenet, der medfører dannelsen af seglcellehæmoglobin (hæmoglobin S, HbS) i stedet for voksent hæmoglobin (hæmoglobin A, HbA). SCD er en fælles betegnelse for en række genotyper, hvori HbS udgør størstedelen af erythrocytternes hæmoglobin. Den hyppigste og mest alvorlige form for SCD skyldes homozygot HbS (HbSS). Derudover findes en række compound heterozygote tilstande hvor HbS nedarves sammen med en anden hæmoglobinvariant eller  $\beta$ -thalassæmi, herunder HbS/ $\beta^0$ -thalassæmi (alvorlig), HbSC-sygdom (SC) og HbS/ $\beta^+$ -thalassæmi.

Hvis kun en allel er muteret, er personen heterozygot (HbAS), hvilket betegnes seglcelletræk (*sickle cell trait*). Individuer med seglcelletræk har betydelig øget resistens overfor infektioner med *P. falciparum*, hvorfor forekomsten af HbS korrelerer med forekomsten af malaria. Seglcelletræk medfører i reglen ingen symptomer og vil ikke blive beskrevet yderligere.

### Patofysiologi

Ved homozygot SCD udgør HbS 75-95% af total Hb (2  $\alpha$ -globuliner + 2 S-globulinkæder); men ingen HbA1 (2  $\alpha$ -globulinkæder + 2  $\beta$ -globulinkæder); resten består af HbA2 ( $\alpha$ -globulinkæder + 2  $\delta$ -globulinkæder) og HbF (2  $\alpha$ -globulinkæder + 2  $\gamma$  globulinkæder). HbS kan polymerisere, men tilstedeværelsen af HbF nedsætter polymeriseringen. Stresserythropoiese fører til øget dannelse af  $\gamma$ -globulinkæder, hvilket kan udnyttes terapeutisk ved hjælp af Hydroxyurea, der øger dannelsen af føtalt hæmoglobin (HbF).

De mest kendte genotyper	HbA1	HbS	HbA2	HbF	HbC
• Heterozygot HbS (HbAS):	52-75 %	22-45 %	2-4 %**	1-2 %	
• Homozygoti Hb SS (HbSS):	0%	75-95%	3-5 %	2-20 %	
• HbS/beta <sup>0</sup> -thalassæmi (Hb $\beta^0$ ):	0 %	70-90 %	4-6 %	6-8 %	
• HbS/beta <sup>+</sup> -thalassæmi (Hb $\beta^+$ ):	10-30 %	50-80%	4-6 %	4-6 %	
• HbS/ HbC sygdom (HbSC):	0%	45-55%	*	0,5-5%	45-55%

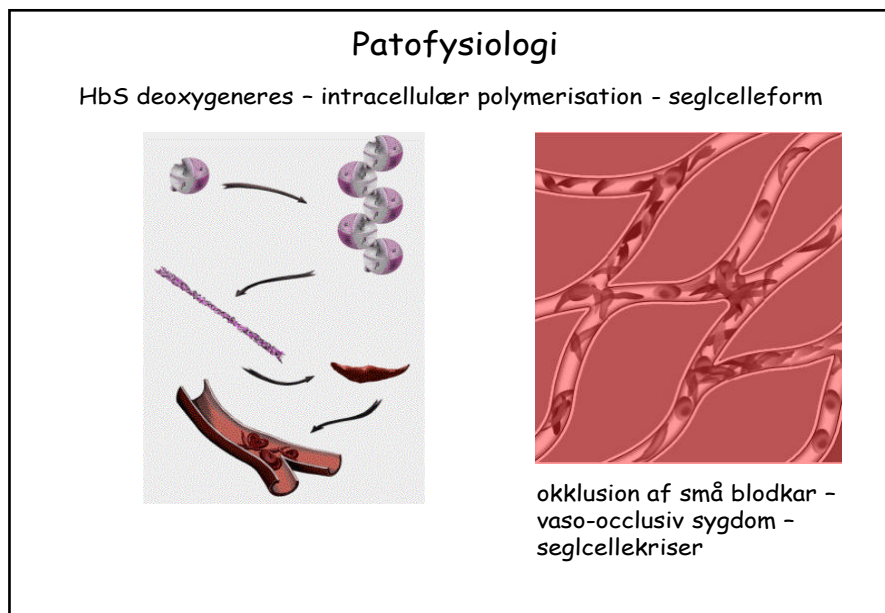
\*Hb A2 kan ikke afgøres af tekniske grunde

\*\* HbA2 er ofte > 3, 5 %, dvs over normalområdet

Når HbS deoxygeneres polymeriserer HbS molekylerne, hvorved erythrocytten deformeres og kan danne den karakteristiske seglcelleform. De rigide seglceller kan ikke passere mikrocirkulationen og har tendens til at aggregere med hinanden, hvilket bl.a. medfører stase i de små blodkar og dermed cirkulationsproblemer med hypoxi til følge (okklusion af de små blodkar = VOC = akutte smerter).

De rigide erythrocytter har desuden nedsat levetid (ca. 20 dage) sammenlignet med raske erythrocytter, hvorfor individer med SCD har kronisk hæmolytisk anæmi. Alle børn med SCD har anæmi i varierende grad fra 3-4 mdrs. alderen. Kompensatorisk udvikles knoglemarvshyperplasi. Vævsskade udvikles hovedsagelig pga. hypoxi, hvor organer med langsomt blodflow (knoglemarv, milt) samt organer med begrænset terminalt blodflow (retina, nyretubuli, caput femoris, humerus) er mest udsatte. Hæmolyse synes også at være en afgørende faktor for udviklingen af symptomer som pulmonal hypertension, priapisme og skinnebensår.

Desuden sker der en øget adhæsion af HbS-holdige erythrocytter til karendothelet. Dette skyldes opregulering af en række adhæsionsfaktorer på erythrocytoverfladen, og er nært koblet til en intracellulær dehydrering pga. defekte kaliumkanaler i erythrocytterne. Disse såkaldte ”dense cells” klister til karvæggen og vil yderligere reducere gennemblødningen. Sammen med interaktion mellem neutrofile granulocytter, trombocytter, NO-depletering og den endotheliale dysfunktion bidrager alle faktorer til den onde cirkel med yderligere vaso-okklusion. Dette kan føre til makrovaskulær trombose i cerebrum og andre organer.

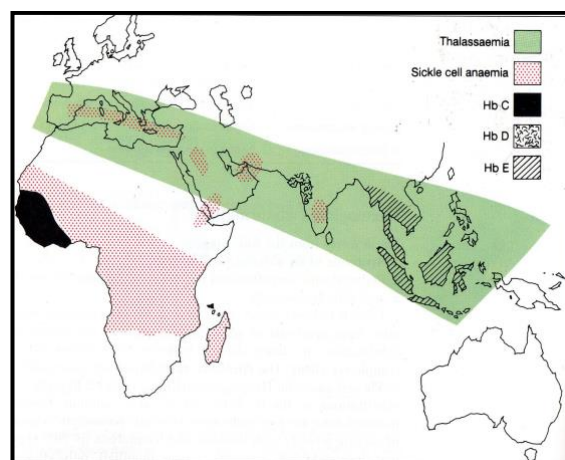


### Forekomst og incidens

Ca. 1,5 % af verdens befolkning bærer genet for HbS. Det estimeres at der på verdensplan fødes flere end 300.000 børn med HbSS hvert år, heraf mere end 75% i Afrika syd for Sahara. Dertil kommer compound heterozygote former af SCD.

I Danmark har prævalensen af SCD været stigende de senere år. Der er i 2019 registreret 106 patienter med SCD (alle genotyper), hvor halvdelen er <18 år.

Vedr. lokal forekomst henvises til [www.ithanet.eu](http://www.ithanet.eu)



## Symptomer

### Sværhedsgrader af seglcellesygdom

Selv om punktmutationen i betaglobulinkædegenet globalt set er den samme, er der betydelig variation i sværhedsgraden af SCD / den **kliniske fænotype**, fra beskedne symptomer hos nogle til svær sygdom hos andre. Årsagen til dette fænomen er kun delvist afklaret, men en række faktorer er kendt for at medføre mildere sygdom:

- Der er relation mellem prognose og andelen af HbF. Der findes flere haplotyper med varierende HbF syntese. F.eks. har patienter med SCD fra Arabien og Mellemøsten ofte en mildere fænotype end patienter fra Centralafrika, netop pga. højere HbF.
- Hvis patienten samtidig har  $\alpha$ -thalassæmi er fænotypen ofte mildere, specielt hvis det drejer sig om homozygoti for  $-\alpha^{3.7}$  deletionen. Dette er hyppigere i Afrika syd for Sahara.

Nedenstående angiver i rækkefølge af relationen mellem genotype og sværhedsgraden af seglcellesygdom, hvor den sværeste form er nævnt først:

HbSS  $\geq$  HbS/ $\beta^0$ -thalassæmi  $>$  HbS/ $\beta^+$ -thalassæmi  $>$  HbSC  $>$  HbS/hæmoglobin variant (HbO, HbD, HbE). Dog kan patienter med mildere genotyper til tider præsentere med svære fænotyper.

### Symptomer afhænger af alderen

Sygdommen manifesterer sig ofte med forskellige symptomer i forskellige aldre. Alle patienter med SCD har varierende grader af anæmi fra 3-4 måneders alderen.

- De første levemåneder forårsager SCD ingen symptomer grundet høj HbF syntese.
- Fra 3-4 måneders alderen er barnet mest udsat for at få infektioner (særligt med kapselbærende bakterier), sekvestrering af blod i milten samt dactylitis (vaso-okklusive, hypoxi udløste, smerter i fingre og tæer).
- Fra 1-årsalderen kan VOC involvere ekstremiteter, ribben, sternum, vertebrae, thorax og abdomen. Ofte starter disse smerter akut, og der er ikke nødvendigvis en udløsende årsag.
- Fra 4-årsalderen tilkommer risiko for obstruktion af øvre luftveje, stroke, acute chest syndrom, sekvestrering af blod i leveren samt priapisme.
- Hos voksne kan organpåvirkning (øjne, hjerte, lunger, lever og nyrer) udvikle sig og efterhånden dominere sygdomsbilledet. Desuden er kroniske smerter et hyppigt problem.

Forekomst af både dactylitis før 12 mdr. alderen, Hb  $<$  4,3 mmol/l fra andet leveår og leukocytose uden infektion før 10-årsalderen er associeret med svær klinisk sygdom.

## Akutte symptomer

### 1. Akutte smertekriser

Smerter er det hyppigste symptom ved SCD, og den hyppigste årsag til henvendelse på sygehus. Akutte smerter (VOC) kan skyldes avaskulær nekrose i knoglemarven. Det drejer sig typisk om svære smerter i skelettet, hyppigst lokaliseret til ekstremiteter omkring leddene, ryg, bækken og thoraxskelet. Episoderne varer oftest i 4-6 dage og er af varierende intensitet. Precipiterende faktorer kan være afkøling, infektioner, dehydrering og emotionel stress.

Alle patienter og forældre bør instrueres i relevant smertebehandling hjemme med paracetamol og NSAID. Hvis smerter ikke kan kuperes med dette, bør de kontakte stamafd. mhp. vurdering på sygehus.

### Behandling

Oxygenbehandling: Anvendes ved SAT  $<$  95% / nedsat pO<sub>2</sub>, evt. med PEP eller CPAP.

Væskebehandling:

- Børn: Brug DPS-retningslinje:

[https://www.paediatri.dk/images/dokumenter/Retningslinjer\\_2020/Dehydrering\\_og\\_v%C3%A6skebehandling\\_af\\_b%C3%B8rn\\_og\\_unge\\_DPS.pdf](https://www.paediatri.dk/images/dokumenter/Retningslinjer_2020/Dehydrering_og_v%C3%A6skebehandling_af_b%C3%B8rn_og_unge_DPS.pdf)

- Det er vigtigt at undgå både de- og overhydrering, som kan forværre situationen. Hydreringen gives peroralt eller intravenøst og er en integreret del af smertebehandlingen.
- Voksne: 4 liter væske, hvor udgangspunktet er intravenøs behandling.
- Kontroller elektrolytter min. 1-2 gange i døgnet og korriger herefter.

#### Smertebehandling:

Ved indlæggelseskrævende smerter er intravenøs morfin ofte påkrævet fra start. Der findes ingen objektive målemetoder for seglcellesmerter, hvorfor patientens eget udsagn bør og skal tages alvorligt. Brug VAS-score.

- Milde smerter: Paracetamol og evt. NSAID.
- Moderate smerter: NSAID og evt. morfin.
- Svære smerter: Morfin.
- Alternative muligheder: Overvej varmepude mod smertefulde steder.

#### Antibiotika:

- Ved feber eller andre infektionstegn behandles med penicillin eller anden empirisk antibiotikabehandling med pneumokokdække tilpasset den kliniske situation. Ved lungesyntomer suppleres evt. med behandling for atypiske bakterier. Evt. profylaktisk behandling med penicillin fortsættes, hvis der ikke skiftes til anden antibiotisk behandling.
- Transfusion:
- Simple transfusion (se senere) er oftest ikke indiceret ved ukomplicerede smerter.
- Udskiftningstransfusioner (manuelle eller automatiserede) foretrækkes fremfor simple transfusioner (se afsnit herom senere).

#### Tromboseprofylakse.

- Lavmolekylært heparin i profylaksedosis anbefales til de fleste voksne hospitaliserede patienter med seglcellekrise, men der mangler sikker evidens for dette, hvorfor det ikke anbefales til børn med SCD.

## **2. Feber og Infektioner**

Patienter med SCD har øget risiko for infektioner, og den hyppigste dødsårsag hos børn < 5 år er pneumokok-sepsis. Febrile patienter med SCD bør derfor undersøges hurtigt og grundigt og der bør altid startes empirisk antibiotikabehandling ved feber. Man skal være særlig opmærksom på:

### **Pneumokok infektion**

Alle patienter med SCD må opfattes som værende funktionelt aspleniske og derfor bør alle patienter vaccineres mod pneumokokker. Profylaktisk penicillin anbefales op til 5-årsalderen. Alle sepsistilfælde må opfattes som værende forårsaget af pneumokokker til det modsatte er bevist. Antibiotikabehandlingen skal derfor altid indeholde penicillin eller anden pneumokok-dække.

### ***Haemophilus influenzae type b (Hib)***

Særlig hyppig hos børn. Giver pneumoni, meningitis, cellulit og osteomyelitis. Sædvanligvis ampicillin-følsomme. Alle børn bør være vaccineret mod Hib.

### **Salmonellainfektion**

Denne infektionstype er beskrevet særlig hyppigt ved SCD. Udover diarre og sepsis er osteomyelitis en hyppig komplikation. Behandles med ciprofloxacin eller ampicillin. Ved osteomyelitis gives intravenøs behandling i mindst 6 uger.

### 3. Akut cerebralt vaskulært tilfælde (stroke)

Cerebrale insulter er blandt de alvorligste komplikationer hos børn med SCD. Uden screening optræder akut stroke hos omkring 7% af 14-årige og 11% af 20-årige. Den højeste risiko ses ved genotyperne HbSS og Hb $\beta^0$  hos børn under 10 år, med en incidens på 1% i alderen 2-5 år. Risikoen for akut stroke stiger igen efter det 29 år. Hos børn, er der øget risiko for stroke, hvis der påvises abnormt øget flow ved transcranial doppler undersøgelse (TCD, se senere).

Hos børn drejer det sig om oftest om iskæmisk stroke, som kan vise sig som hemiplegi, afasi, kramper eller koma. Børn med neurologiske symptomer bør udredes akut med MR-scanning af cerebrum (MRC), eller bedst MR-angiografi (MRA). Langt størstedelen vil have cerebral vaskulopati og scanning vil vise okklusion af et af de store cerebrale kar. Subaracnoidal blødning kan dog også ses. Der er stor recidivrisiko.

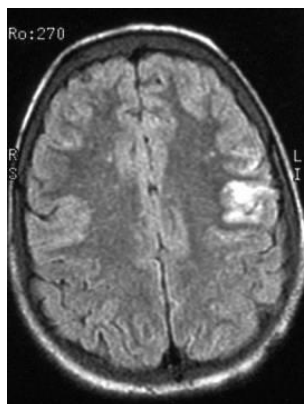
Hos voksne er kun 41% af akutte strokes associeret med cerebral vaskulopati. Co-morbiditeter som hypertensio arterialis, diabetes mellitus, hyperlipidæmi, nyre- og hjertesygdom skal altid undersøges hos disse patienter.

#### Behandling af cerebral stroke

- Udskiftningstransfusion gennemføres akut manuelt eller maskinelt mhp at holde HbS under 30%
- Ved subarachnoidal blødning kontaktes neurokirurger.
- Profylakse efter akut stroke: Udskiftningstransfusioner fortsættes, så HbS fraktionen holdes <30 % (præ-udskiftningstransfusion). Alternativt kan kronisk hypertransfusion anvendes. Varigheden af denne (behandling) er ukendt, formentlig livslang.
- Hvis transfusionsbehandlingen alligevel må stoppes, bør patienten være i HU behandling, så der er et overlap med transfusion og HU indtil den maksimale effekt af HU er opnået..
- Voksne bør undersøges for om der foreligger andre disponerende faktorer (atrieflimren, lipidprofil, hypertension, trombofili faktorer, diabetes, halskarundersøgelse).
- Ved mistanke om aneurisme laves cerebral MR-angiografi.
- Selv om der gives forebyggende transfusioner optræder desværre både ”overt stroke” og ”silent stroke” hos en væsentlig del af patienterne, hvorfor stamcelletransplantation efterfølgende anbefales.



Cerebral stroke



Cerebralt infarkt

#### 4. Akut anæmi

##### Aplastisk krise pga. Parvo B19 infektion

Et pludseligt og evt. livstruende fald i Hb kan forekomme i forbindelse med aplastiske kriser og akut miltsekvestrering. Aplastisk krise skyldes oftest infektion med Parvovirus B19, der giver febril sygdom med typisk udslet på kinder og nates. Virus angriber erythroide forstadier og fører til en kortvarig erythroid aplasi med lavt retikulocytal. Pga. hæmolysen kan der på kort tid opstå svær anæmi, ”aplastisk krise”.

**Behandling:** Sempel blodtransfusion til erythropoiesen er spontant reetableret.

##### Milt sekvestrering

Akut tilstand der oftest rammer børn under 3 år (kan forekomme helt ned til 6 måneder). Ses sjældnere hos ældre børn og voksne med splenomegali. Blodet ophobes pludseligt i milten, som hurtigt tiltager i størrelse, Hb falder og tilstanden fører ofte til shock. Syndromet er associeret til sepsis, ofte forårsaget af pneumokokker. Symptomer er: mavesmerter, bleghed, tiltagende abdominalomfang og hypovolæmisk shock. Mortaliteten er høj.

##### Behandling:

- Shockbehandling med væske og oxygen tilskud.
- Akut transfusion
- Intravenøse antibiotika (bred betalaktam dækning)
- Splenektomi må overvejes ved recidiverende miltsekvestrering. Recidivrisiko betydelig. Udskiftningstransfusion foretages inden indgrebet.
- HU behandling bør startes hos alle børn som har haft miltsekvestrering, hvis det ikke allerede gives. HU-dosis eskaleres til MTD (se senere).

#### 5. Leversekvestrering

Syndromet kan ses i alle aldre, men er hyppigst hos børn. Der findes abdominalsmerter under højre kurvatur pga. hurtigt voksende, øm lever og evt. tiltagende icterus. Tilstanden er ofte relateret til infektion, og kan medføre shocktilstand.

##### Behandling:

- Transfusion. Sædvanligvis simpel transfusion.
- Analgetika
- Intravenøs væske
- Oxygen behandling
- Antibiotika

#### 6. Acute chest syndrom (ACS)

Tilstanden kan udvikle sig hurtigt, og ACS er en hyppig dødsårsag ved SCD, specielt hos voksne. Er sjældent hos børn < 8 år. Syndromet er defineret ved nyttilkomne lungeinfiltrater (hyppigst basalt og bilateralt) og ledsaget af brystsmerter, tachypnø, takycardi og febrilia (infiltrater i overlapper eller i mellemlap tyder mere på almindelig pneumoni). Klinisk ligner tilstanden en svær pneumoni, og infektion er formentlig en vigtig ætiologisk faktor. Tendens til astma øger også risikoen. En række faktorer udover infektion synes at spille en rolle, herunder hypersekvestrering af erythrocytter i lungekredsløbet og fedtembolier.

##### Behandling:

##### Respiration:

- **Oxygen tilskud** ved hypoxi
- **Væskebehandling:** Adekvat hydrering, men undgå overhydrering.



- **Smertebehandling:** Patienterne har ofte brystmerter (T-shirt området) og skal smertebehandles effektivt, hvorfor morfin oftest er førstevalg. Vær opmærksom ved brug af respirationsdæmpende analgetika.
- **Bronchodilaterende behandling:** Hvis der er tegn på bronchokonstriktion anvendes beta2-agonist.
- **Respirator** ved behov.

#### **Infektion / Antibiotika:**

- **Mikrobiologi:** Der tages relevante dyrkninger fra blod og ekspektorat hvis muligt, såvel som podning for atypiske luftvejsvirus, influenza og COVID19.
- **Antibiotika:** Der startes Cefuroxim og/eller Ciproxin. Atypiske pneumonier er beskrevet som mulighed, hvorfor Claritromycin kan overvejes.

#### **Transfusion:**

- **Transfusion:** Ved betydende anæmi og hos patienter som ikke har akut respirationsinsufficiens, kan der anvendes simpel transfusion.
- **Udskiftningstransfusion:** Hvis patienten er truet eller er i manifest respirationsinsufficiens, er der indikation for udskiftningstransfusion. Nogle vælger denne procedure ved  $pO_2 \leq 8$  kPa. Det samme gælder, hvis der er andre truende organsvigt.
- Overvej kronisk transfusion (udskiftningstransfusion) i en periode af mindst 6 måneder.

**I øvrigt:** understøttende behandling

## **7. Priapisme**

Priapisme er en uønsket, persisterende og smertefuld erektion, som skyldes sekvestrering af erythrocytter i corpora cavernosa. "Stuttering" priapisme refererer til recidiverende episoder af 30 min. til 4 timers varighed. Svær priapisme er til stede ved anfald af mere end 3 timers varighed, hvor der er risiko for varig skade med fibrose og manglende erektionsevne. Patienterne skal kontakte stamafdeling ved anfald af mere end 2 timers varighed. Er sjældent før 5-årsalderen. Hyppigst hos yngre mænd, men ses også hos ældre.

#### **Behandling:**

- Smertebehandling og hydrering som ved alm. smertekriser
- Opfordring til vandladning, aktivitet/bevægelse og evt. brusebad som kan afhjælpe symptomerne
- Urolog kontaktes tidligt i forløbet. Ved længerevarende anfald (> 4 timer) bør der aspireres blod fra corpora cavernosa og evt. intracavernøs injektion af adrenalin. Hvis dette ikke hjælper, bør man overveje corporaglandulær shunt.
- Udskiftningstransfusion kan overvejes ved svære tilfælde (er dokumenteret). Hct/EVF tilstræbes < 0,35. Bør forsøges hvis urologisk intervention ikke virker.
- Profylakse: HU og kronisk transfusion overvejes hvis ovenstående ikke hjælper. HU-behandling eskaleres til MTD.
- PDE-5 inhibitorer (sildenafil og tadalafil): Forsøges til patienter, der har recidiverende priapisme trods HU.
- Ephedrine kan forsøges.
- Crizanlizumab (Adakveo): Kan forsøges ved resistente tilfælde. Priapisme er formelt set ligestillet med VOC og falder indenfor EMA-godkendelse af patienter  $\geq 16$  år. SPARTAN studiet (fase 2) undersøger specifikt denne indikation og foreløbige data tyder at priapisme episoder halveres i antal.

## Kroniske symptomer og komplikationer

### 1. Pulmonal hypertension

Pulmonal hypertension (PHT) kan være sekundær til SCD. Prevalensen er ikke kendt for børn og unge, men er stigende med alderen. Mekanismen bag PHT er ukendt, men flere faktorer regnes for sandsynlige; en vigtig faktor er formentlig forbrug af blodets nitrogenoxid (NO), som er en vigtig kardilatator. Frit Hb binder og ødelægger endotelcellederiveret NO og fjerner dette fra blodet, hvilket fører til vasokonstriktion. Tilstanden er således en konsekvens af øget hæmolyse. NO syntesen synes desuden nedsat pga. arginase frigivet fra hæmolysende erythrocytter. Arginase degraderer arginin som er grundsubstansen i dannelsen af NO. Andre faktorer kan spille ind i patogenesen så som seglcelle vaskulopati, kronisk ilt-desaturation eller natlig hypoventilation, lungeskader efter tilbagevendende episoder af akut chest syndrom, tilbagevendende episoder af tromboemboli, eller højt pulmonalt blodflow forårsaget af anæmi. Uanset årsag øger PHT risikoen for cor pulmonale, pulmonale tromber og forværring af en eventuel hypoxæmi, som alle igen kan forværre VOC.

PHT mistænkes ved brystmerter, træthed, dyspnø og ved hypoxæmi i hvile. Tilstanden kan være akut livstruende, idet hjertearytmi og lungeemboli kan forekomme. PHT bør desuden overvejes, hvis ekkokardiografi viser forstørret højre ventrikel med øget tryk i pulmonal arterierne eller ved uforklaret desaturation. Den primære non-invasive undersøgelse er ekkokardiografi, som viser en øget tricuspid regurgitant Doppler jet velocity rate TRV, som typisk vil være  $> 2,5$  m/s (PHT kan evt. bekræftes ved hjertekaterisation, dog sjældent anvendt hos børn).

#### Behandling:

Der foreligger ikke specifikke behandlingsrekommandationer.

- Kronisk udskiftningstransfusion bør tilbydes.
- Vasodilatorer og antikoagulationsbehandling kan overvejes.
- Endothelin receptor antagonist og prostanoider er aktuelt standardbehandling. Andre lægemidler undersøges for effekt.
- Behandling med Sildenafil (Viagra) er ikke effektiv ved SCD associeret PAH.

### 2. Aseptisk knoglenekrose

Tilstanden er især alvorlig ved affektion af caput femoris eller caput humeri. Ses hos ca. 15 % af patienter med SCD. En risikofaktor er samtidig forekomst af  $\alpha$ -thalassæmi. Manifesterer sig ved smerter i hofte eller skuldre ved bevægelse, senere også i hvile. Der er begrænset abduktion i hoften eller begrænset udad-rotation i skulderen. Diagnosticeres ved MR-scanning.

**Behandling:** Analgetika, aflastning og ortopædkirurgisk vurdering og evt. intervention.

### 3. Renale Komplikationer

Renale komplikationer ses relativt ofte ved SCD, specielt med stigende alder, hvor det ses hos ca. 30 % af voksne patienter med SCD. Viser sig ved stigende s-creatinin, mikroalbuminuri, proteinuri, hypertension, tiltagende anæmi og evt. glomerulosclerose og nefrotisk syndrom. Mikroalbuminuri og proteinuri er tegn på tidlig glomerulær nyreskade.

#### Behandling og Kontrol:

- Regelmæssig kontrol (min. årlig) af urin albumin/kreatinin ratio, p-kreatinin.
- Patienter med forhøjet albumin/kreatinin ratio bør have foretaget døgnurin-måling.
- Patienter med proteinuri  $>300$ mg/døgn bør henvises til nefrolog. Hypertension behandles aggressivt. Undgå NSAID.
- Erythropoietin (EPO): Ved tiltagende anæmi ved nyreinsufficiens forsøges EPO behandling.
- Dialyse og transplantation foretages på sædvanlige indikationer.
- Nyrepåvirkede bør som udgangspunkt behandles med HU, som andre SCD-patienter.

- Udskiftningstransfusion kan forsøges, men er ikke dokumenteret.

### Hæmaturi

Er sjælden. Kan skyldes papilnekrose, men også andre årsager, fx infektioner. Der foretages UL af nyrer og cystoskopi. MR urografi kan fortages hvis man mistænker papilnekrose.

### Behandling:

- Sengeleje og hydrering for at sikre høj diurese
- Udskiftningstransfusion kan blive nødvendig, hvis Hb falder og der fortsat er massiv hæmaturi.

## 4. Enuresis

Nedsat evne til at koncentrere urinen er en meget hyppig renal komplikation ved SCD. Det viser sig oftest allerede i barndommen som enuresis og er hyppigere ved HbSC end ved HbSS. Børn og forældre bør instrueres i fornuftige drikke- og vandladningsrytmer. Ved persisterende nocturnal enuresis henvises til nefrologer mhp. på vurdering og evt. desmopressinbehandling.

## 5. Øjenproblemer

Retinale forandringer ses fra teenagealderen. Forandringer er hyppigst hos patienter med HbSC og HbSB+, som har mindre udtalt anæmi. Der tilrådes rutinekontrol.

## 6. Kognitive problemer

Mindst 20 % af børn i skolealderen med SCD har tegn på *silent cerebral stroke*.

Ved gentagne tilfælde af silent cerebral stroke er der risiko for udvikling af kognitive problemer med indlærings- og koncentrationsproblemer og nedsat kognitiv funktion. Desuden øges risikoen for akut, symptomgivende cerebral stroke. Silent cerebral stroke opdages ikke ved neurologisk undersøgelse, men udelukkende ved MR-scanning af cerebrum (MRC). Ved vedvarende forhøjede TCD-målinger henvises til MRC. Studier tyder på at større opmærksomhed på problemet samt behandling med HU og evt. kronisk transfusionsregime kan bedre den kognitive funktion og skolefærdigheder, samt forhindre udvikling af egentlig stroke. SPRINT-studiet (Blood. 2023; 141) har vist effekt af lav og moderat dosis af HU på forebyggelse af sekundær stroke.

Patienter bør henvises til MRC ved kognitive vanskeligheder eller vedvarende hovedpine.

## Undersøgelser

Diagnosen SCD stilles ved hæmoglobinfraktionering (højtrykskromatografi (HPLC)). Diagnosen kan bekræftes ved DNA-analyse.

### Ved mistanke om seglcelleanæmi/sygdom bør foretages:

Hb-type (HPLC), Hb, MCV, hæmatokrit, retikulocytter, ferritin, transferrin  
Leukocyt og differentialetælling, trombocytter

### Yderligere undersøgelser:

S-karbamid, urat, creatinin, natrium, kalium,  
s-bilirubin, ALAT, ASAT, LDH

Blodtype (udvidet fænotype inkl. Kell, Duffy, Kidd, Lewis, Lutheran, P) samt eventuelle antistoffer  
HIV-test, Hepatitis B antigen/antistoffer

Urin stiks.

## Behandling

**Smertebehandling og anden symptomatisk behandling** er beskrevet under de enkelte symptomer og sygdomsmanifestationer (se ovenfor).

### Transfusionsbehandling

Overordnet skal man være opmærksom på, at HbS fører til en højreforskydning af hæmoglobins dissociationskurve, dvs. at HbS afleverer oxygen lettere til vævet end HbA. Det betyder, at SCD-patienter lettere tolererer anæmi end andre. De fleste SCD-patienter har kun lejlighedsvis brug for transfusioner. Man skal derfor kun transfundere ved symptomatisk anæmi, præoperativt eller ved komplikationer (se nedenfor), og man skal undgå hyperviskositet ved at sikre hæmatokrit (Hct/EVF)  $< 0,35$ . Risikoen ved transfusion er udvikling af antistoffer og senere transfusionsreaktioner og siderose, mens transfusionsoverførte infektioner er et mindre problem i DK.

#### Forundersøgelser før transfusion:

- Udvidet blod-fænotype (inkl. Rhesus, Kell, Duffy, Kidd, Lewis, Lutheran, P.) foretages ved targeteret next-generation sequencing (NGS) hos klinisk immunologisk afd. I akutte situationer foretages flowcytometrisk fænotypning.
- Screening for erythrocytantistoffer
- P-ferritin
- Hepatitis B antigen (hvis ikke vaccineret)
- Hepatitis C antistof
- Hæmoglobintype (kvantificering af Hb fraktioner)

Der er 3 principielle transfusionsindikationer:

#### 1. Simpel transfusion

Her sikres blot hæmoglobinstigning hos patient med symptomgivende anæmi. Sædvanligvis kun indiceret ved komplikationer (blødning, aplastisk eller hæmolytisk krise), eller præoperativt. Børn bør som regel ikke transfunderes før hæmoglobin  $< 4$  mmol/l. Det er ikke hensigtsmæssigt at opnå posttransfusionsniveauer  $> 6.2$  mmol/l (eller Hct  $> 0,35$ ), da øget blodviskositet kan føre til seglcellekriser. Se i øvrigt tabel 1.

#### 2. Kronisk hypertransfusion

Anvendes ofte profylaktisk hos patienter, som har haft alvorlige livstruende komplikationer for at forebygge recidiv. Andre indikationer se tabel 1. Baggrunden for denne transfusionsform er at sikre en prætransfusions hæmoglobinkoncentration på  $5,4 - 5,7$  mmol/l. Herved bremses patientens egen erythropoiese af HbS holdige erythrocytter og der sker en gradvis fortynding af disse. Man tilstræber et HbS niveau på mindre end 30 %, som fastholdes under 30 % til næste transfusion (gælder de fleste indikationer).

Ved livslang kronisk transfusion må stamcelletransfusion eller erythrocytudsiftning (Red Blood Cell eXchange transfusion (RBCX) via aferesemaskine) overvejes.

#### 3. Udskiftningstransfusion

Denne transfusionsform anvendes:

1. ved akutte livstruende komplikationer hvor man indenfor kort tid (timer) ved udskiftningstransfusion sikrer en HbS fraktion i blodet  $< 30$  % (se evt. Appendiks).
2. som fast profylakse efter alvorlige komplikationer til SCD (se tabel 1)

**Tabel 1. Transfusionsindikationer**

Metode	Simpel transfusion	Kronisk transfusion (hypertransfusion eller udskiftningstransfusion)	Akut Udskiftning (RBCX om muligt)
<b>Konventionelle Indikationer</b>	Symptomatisk anæmi Forberedelse til kirurgia major Akut splenisk og hepatisk sekvestrering Sepsis og meningitis Akut neurologisk hændelse (mild) Akut chest syndrom (mild)	Profylaktisk efter stroke Profylaktisk efter akut chest syndrom x flere Symptomatisk anæmi ved nyreinsufficiens og manglende effekt af EPO Pulmonal hypertension og hypoxi Kronisk hjerteinsufficiens Stenose eller øget flow-hastighed påvist ved transcraniel doppler undersøgelse	Cerebral stroke Akut chest syndrom Akut multiorgan svigt Hepatisk sekvestrering Mesenterial sekvestrering Forberedelse til langvarig kirurgia major
<b>Mulige Indikationer</b>	Svære øjenkompli- kationer	Kroniske smerter Ikke-helende bensår Recidiverende priapisme	Akut priapisme (> 4 timer)

### Præoperativ transfusionsbehandling

Ved kirurgiske procedurer i generel anæstesi er der markant øget risiko for komplikationer og mortalitet hos patienter med SCD. Der mangler dog klinisk kontrollerede undersøgelser, men de fleste store retrospektive opgørelser peger på, at præoperativ transfusionsbehandling medfører færre komplikationer, hvorfor præoperativ transfusion for at bringe Hb op på 6,2 mmol/l anbefales til både børn og voksne.

### Følgende kan anbefales

- Omhyggelig kontrol af oxygenering, god hydreringsgrad og omhyggelig postoperativ kontrol er afgørende.
- Patienter til kirurgia minor, hvor generel anæstesi ikke er nødvendig, behøver ikke præoperativ transfusion.
- Præoperativ transfusion til Hb på ca. 6,2 mmol/l anbefales til patienter med ukompliceret HbSS og HbS/β<sup>0</sup>-thalassæmi til mindre ikke-risikobetonede indgreb, herunder laparoskopisk cholecystektomi.
- Udskiftningstransfusion til HbS fraktion < 30 % anbefales til patienter med komplikationer, specielt hjertelunge-sygdom, og til patienter der skal gennemgå komplicerede indgreb, hvor lang anæstesiperiode er nødvendig.
- Postoperativ tromboseprofylakse med heparin gives efter sædvanlige retningslinjer
- Profylaktisk antibiotika
- Undgå afkøling, hypoxi og acidose

Præoperativ transfusion til Hb på 6,2 mmol/l bør formentligt også anbefales til patienter med HbSC og HbS/β<sup>+</sup>-thalassæmi, hvorfor rådgivning om evt. præoperativ forbehandling må afgøres individuelt under hensyn til aktuelle symptomer og karakter af indgreb/operation.

## Hydroxyurea (HU) behandling

**Hydroxyurea® eller Hydrea® (HU)** indeholder stoffet hydroxycarbamid og anvendes til behandling af forskellige sygdomme, både godartede og kræftsygdomme. HU er en form for kemoterapi (anti-metabolit) der virker ved at hæmme cellens opbygning af bl.a. DNA og derved stimuleres syntesen af HbF, og inflammationen nedsættes. HU har vist sig gavnligt til behandling af seglcelleanæmi, hvor det tåles godt.

### **Virkning og Effekt:**

HU øger syntesen af HbF, og det er veldokumenteret, at SCD-patienter med højt HbF har en bedre overlevelse end patienter med lav HbF. HU er en nukleotid reduktase hæmmer og ved at hæmme væksten af sene erythroide forstadier sker der en øget rekruttering af mere primitive erythroide celler, som producerer højere mængder af HbF. HbF kan ikke indgå i polymeriseringen af de reducerede hæmoglobinmolekyler, så jo højere fraktion af HbF des mindre polymerisering, og dermed færre symptomer.

Der er klar evidens (randomiserede undersøgelser) for at HU reducerer mortaliteten og risiko for stroke, samt nedsætter hyppigheden af smerteepisoder (VOC), ACS og behovet for blodtransfusion. Hos små børn er det vist at HU reducerer hyppigheden af dactylitis.

Dette er dog ikke den eneste virkning, idet en bedring undertiden sker før en øgning af HbF kan påvises. Det er vist at interaktionen mellem endothelceller og seglcelle-erythrocytter reduceres. Også den milde myelosuppressive virkning på granulocytproduktionen kan have en gunstig betydning ved at reducere den inflammatoriske komponent.

I lighed med stigning i HbF ses også stigning i MCV, Hb, reduktion i reticulocyt- og leukocytaltal. Den ønskede stigning i HbF og den relaterede effekt forekommer uger til måneder efter opstart og flere dosisøgninger. Stigningen i HbF er varierende og afhænger af genetiske varianter.

Hvad angår andre seglcelle-associerede komplikationer, som udvikling af organskade (fx lever og milt) er der endnu ikke dokumentation for effekt af HU, men en række igangværende randomiserede studier fra BABY HUG-studiet undersøger om HU kan forhindre organskade på længere sigt. SPRINT-studiet (Blood. 2023; 141) har vist effekt af både lav og moderat dosis af HU på forebyggelse af sekundær stroke.

### **Indikationer:**

Behandling med HU er en specialisopgave og bør kun varetages hos børn på regionalt Hæm-Onk-center. Internationalt anbefales primær profylakse med HU til alle de alvorlige genotyper HbSS og HbSB<sup>0</sup> fra 9 måneders alderen (REF: UK, US), men EMA og Lægemiddelstyrelsen har dog endnu ikke godkendt brug af HU før 2-års alderen.

HU behandling til SCD-patienter med mildere genotyper er endnu ikke undersøgt tilstrækkeligt, men må overvejes ved svære symptomer.

### **HU Formulering og dosis:**

HU medicin (HU-kapsler á 500 mg, Siklos tabletter eller oral opløsning Xromi) tages oralt én gang i døgnet.

Startdosis: 15-20 mg/kg/døgn givet én gang dagligt til børn, 15 mg/kg/døgn til voksne.

Inden opstart tages blodprøver (baseline): Hb, leuk, diff, tromb, MCV, HbF, S-Crea, eGFR, ALAT. Kontrolblodprøver tages 2 og 4 uger efter opstart, samt ved behov (se nedenfor).

HU-dosis bør optitreres med 5 mg/kg/dag ca. hver 3. mdr. til højeste dosis (maximum tolereret dosis, **MTD**) der ikke giver uacceptabel myelosuppression. MTD er max. 30 (35) mg/kg/døgn, er individuel og afhænger af evt. toxicitet.

**Monitorering:**

Virksomheden af HU indtræder efter uger til måneder. MCV stiger markant og kan anvendes som parameter for compliance. Virksomheden vurderes på klinikken samt ved stigning i HbF-fraktionen, men maximal effekt af den pågældende dosis opnås først efter 3-6 mdrs. behandling.

Kontrolblodprøver tages ca. 2 og 4 uger efter opstart og dosisøgning, og dosis øges ikke før efter min. 3 mdr., da maximal effekt først ses efter 3-6 mdrs. behandling.

Vær opmærksom på uacceptabel myelotoxicitet i forsøg på at fastsætte MTD – se mål for acceptabel myelotoxicitet og håndtering af myelotoxicitet i nedenstående Tabel 1. (Ref.: A Qureshi et al. *BJH*. 2018; 181: 460-475).

HU skal ikke pauseres i forbindelse med akutte indlæggelser med mindre blodprøver indikerer uacceptabel myelosuppression eller anden toxicitet.

**Tabel 1. Grænser for acceptabel myelotoxicitet ved bestemmelse af MTD for Hydroxyurea**

	Hæmoglobin (mmol/L)	Neutrofile (10 <sup>9</sup> /L)	Trombocytter (10 <sup>9</sup> /L)	Reticulocytter (10 <sup>9</sup> /L)	Håndtering
<b>MTD Acceptabel myelotoxicitet</b>	> 4,0	>2	>100	>80	Øg dosis til MTD med ca. 3 mdrs. mellemrum
<b>Myelo-Toxicitet</b>	<3,7	<1,0	<80	<80	Pause Hydrea – blodprøvekontrol med 1-2 ugers mellemrum, indtil toxicitet er forsvundet. Genoptag den tidl. dosis der ikke medførte toxicitet. Kontroller igen blodprøver efter 2 uger. Hvis OK, fasthold denne dosis indtil evt. vægtøgning indikerer dosis-forhøjelse.

**Tabel 2. Anden toxicitet ved Hydroxyurea-behandling**

Anden toxicitet ved Hydroxyurea		Håndtering
Nyrer	S-Cr > 50% stigning fra baseline	Pause Hydrea
Lever	ALAT > 100% stigning fra baseline	Pause Hydrea

Hvis dosisøgning (efter fastsættelse af MTD) blot er baseret på barnets vægtstigning, og der ikke har været en reel øgning i mg/kg/dag, er der ikke nødvendigvis behov for kontrolblodprøver. Det anbefales dog, som min., at blodprøver kontrolleres hver 2-3. mdr. under hele HU-behandling. Hvis der forekommer cytopeni, eller stigning i nyre- eller levertal bør justering af dosis og kontrol foretages i henhold til ovenstående Tabel 1 og 2.

**Bivirkninger – Toxicitet:**

HU tåles generelt godt af både børn og voksne med SCD og det er vist at HU ikke øger risikoen for bakterielle infektioner, tværtimod. Der foreligger omfattende dokumentation for, at HU ikke øger risikoen for maligne lidelser ved seglcelleanæmi – bortset fra simpel hudkræft, hvilket sjældent har betydning.

Lettere bivirkninger som øget hudpigmentering, renale, lever og gastrointestinale gener (kvalme og opkastninger), ses sjældent og er ofte forbigående. For at afhjælpe evt. ubehag kan HU med fordel tages om aftenen inden sengetid.

Alvorlige bivirkninger inkluderer myelosuppression, hvorfor der bør tages kontrolblodprøver ca. 2 og 4 uger efter start af behandling og ved optitrering af dosis. Man bør dog være opmærksom på evt. myelosuppression i forbindelse med den initiale optitrering til MTD, idet denne myelosuppression først kan vise sig efter måneder – se i øvrigt Tabel 1-2.

Der har tidligere været bekymring for om HU-behandling medførte kronisk nedsat sædkvalitet hos drenge. Denne bekymring opstod på baggrund af små ukontrollerede studier. Siden er der kommet studier der ikke finder dette. Teenagere og mænd, der ikke allerede er i HU-behandling, må tilbydes sæddeponering før igangsættelse af HU. Det er vigtigt at informere drenge og deres forældre om, at mænd med SCD generelt har nedsat sædkvalitet sammenlignet med andre mænd, men at det ikke er påvist at skulle føre til barnløshed.

Seksuelt aktive bør anvende antikonception under HU-behandling da der foreligger teratogen risiko for det ufødte barn – og HU-behandlingen bør pauseres hvis man har graviditetsønske.

## Anden medicinsk behandling

### Indikation for anden medicinsk behandling:

Ved manglende effekt af HU med MTD må anden behandling overvejes. Patienten bør diskuteres ved konference og evt. tilbydes behandling i henhold til protokol med nyere medicin, afhængig af problemstilling og tilgængelighed af relevant medicin.

### L-glutamin (Endari®)

Virkningsmekanisme: Aminosyre med mulig anti-oxidativ effekt.

Effekt: Fase 3 studie hos voksne viste en reduktion i VOC med 1/3 og en halvering af indlæggelsestiden.

Dosis: Pulver 5-15 g x 2 dagligt. Kan tages samtidig med Hydroxyurea.

Status: Godkendt af FDA, afvist af EMA grundet beskeden effekt.

Tilgængelighed: Endari® ganske bekosteligt og ikke tilgængeligt i Europa. L-glutamin er dog nemt og relativt billigt tilgængeligt som kosttilskud i de fleste helseforretninger, men det er ikke klart hvilken dosis der anbefales.

### Crizanlizumab (Adakveo®)

Virkningsmekanisme: P-selektin hæmmer. Hindrer neutrofil adhæsion til endothelet og reducerer derved antallet af VOC.

Dosis: Intravenøs infusion hver 2 måned.

Status: Godkendt af FDA og EMA til patienter  $\geq 16$  år.

### Voxelator (Oxbryta®)

Virkningsmekanisme: Øger hæmoglobinaffiniteten for O<sub>2</sub> og forhindrer derved sickling.

Effekt: Fase 3 studiet (HOPE) viste hæmning af HbS polymerisationen med øget Hb-niveau og reduceret hæmolyse.

Dosis: Tablet x 1 dagligt

Status: Godkendt af FDA ( $\geq 4$  år) og EMA ( $\geq 12$  år).



## Jernkелering

Ved jernoverskud pga. hyppige transfusioner kan behandling med Deferoxamin, Deferipron eller Deferasirox anvendes (se instruks for thalassæmi). P-ferritin er ikke en god parameter for jernoverskud ved SCD, men bør suppleres med MR-T2\* af hjerte og lever, evt. leverbiopsi. Jernkелering bør dog starte, hvis P-ferritin vedvarende ligger over 1500 µg/l.

## Anden behandling

### Hæmatopoietisk Stamcelletransplantation

Hæmatopoietisk stamcelletransplantation (HSCT) er kurativ behandling for SCD. Flere studier viser gode resultater af allogene HSCT med vævstypidentisk søskendedonor, først og fremmest hos børn. De seneste 5-10 år er der publiceret flere studier med sammenlignelige resultater ved brug af 10/10 allel matchet urelateret donor (MUD).

Med den reducerede transplantationsrelaterede mortalitet (5-10 %) og den stigende viden om alvorligheden af komplikationer ved ubehandlet SCD er indikationer for HSCT blevet mindre restriktive. Et af problemerne er dog den meget varierende og uforudsigelige fænotype ved SCD. Der er derfor en række patienter, som vil klare sig fint på understøttende behandling og hvor HSCT vil indebære en unødigt risiko.

Indikation for SCT er afhængig af symptomer og komplikationer, samt af muligheden for en optimal donor. Ved stroke, progression eller tilbagevendende episoder af stroke, forværring af cerebral MR-scanning eller forhøjet TCD må SCT stærkt overvejes. Desuden kan der være indikation for SCT ved tilbagevendende episoder af akut chest syndrom, ved svære og hyppige smertekriser (VOC), ved alloimmunisering, pulmonal hypertension, nefropati og retinopati.

Ved indikation for HSCT startes med familieudredning inkluderende HLA-typning af forældre og søskende. Ved manglende matchende familiedonor kan anmodning om MUD overvejes.

### Genterapi

Der er foretaget og pågår flere fase 2 studier med genterapi til hæmoglobinopater inkl. SCD. Selve proceduren svarer til en autolog stamcelletransplantation, hvor stamcellerne genmodificeres. Bivirkningerne er primært relateret til konditioneringen (e.g. Busulfan).

Der arbejdes med flere principper for genmanipulationen, herunder:

- **Lentivirus:** Beta-globin introduceres ind i det hæmatopoietiske stamcelleprodukt og fortrænger HbS.
- **CRISPR/CAS9:** Benyttes primært til at fjerne hæmmende faktorer i dannelsen af gamma-globin (typisk ved nedregulering af *BCL11A*). Herved øges dannelsen af HbF. På sigt håber man at benytte teknikken til at reparere seglcellemutationen.
- **Betibeglogene autotemcel** (Zynteglo®), der er baseret på lentivirus indeholdende beta-globin, er EMA-godkendt i juni 2019 men aktuelt ikke tilgængeligt på det europæiske marked.

## Kontrol og Monitorering

**Patienter med SCD bør følges på et af de 4 regionale centre med erfaring indenfor højt specialiseret behandling, så alle patienter kan tilbydes relevant behandling og opfølgning.**

### Regelmæssige kontroller hver 2. – 6. måned

**Spørg** grundigt ind til evt. symptomer og problemer:

- Smerter
- Hovedpine, kognitive vanskeligheder
- Enuresis
- Priapisme
- Medicin (HU) og compliance

**Blodprøver:** Fuld hæmatologi med hæmatokrit, retikulocytal, nyre og levertal; HbF, S-crea., ALAT, bili. ferritin.

Urinstiks

Transkutan O<sub>2</sub>-saturation.

**Klinisk kontrol** af vækst, udvikling, evt. pubertetstegn, milt- og leverstørrelse,

Funktionsundersøgelse af hofter, og undersøgelse af evt. skinnebessår.

### **Følgende undersøgelser tilrådes:**

- **Transcranial doppler (TCD) screening**

For at forebygge akut stroke anbefales TCD screening årligt hos børn med SCD (HbSS og HbS/β<sup>0</sup>-thalassæmi) fra 2-16 år. Hos børn, er der øget risiko for stroke, hvis der påvises abnormt øget flow ved TCD. Der anbefales MRC/MRA og ved påvist stroke gives regelmæssig transfusion/udskiftning i et år samt HU-behandling, for at holde HbS-fraktionen < 30%, og derved forebygge sekundær stroke.

TCD kan udføres med non-imaging eller imaging systemer – modaliteten bør dog altid anføres til senere sammenligning. Undersøgelsen bør indeholde bilateral flow måling i a. carotis interna (ICA), a. cerebri media (MCA), a. cerebri anterior (ACA) og a. cerebri posterior (PCA). Associationen mellem time averaged mean of maximum velocities (TAMMV) målt ved TCD og stroke hos børn med SCD er veldokumenteret. Ved normal TCD (TAMMV <170 cm/s) er der således 1% årlig risiko for udvikling af stroke, sammenlignet med 3-4% ved konditionel TCD (TAMMV 170-199 cm/s) og 10% ved abnorm TCD (TAMMV ≥200 cm/s).

Børn med HbSC sygdom har lavere risiko for at udvikle akut stroke sammenlignet med børn med HbSS, dog er denne stadig 50-100 gange højere end hos raske afroamerikanske børn. Ingen studier har undersøgt om TCD screening kan forudsige stroke hos børn med HbSC sygdom eller andre mildere former for SCD. Screeningspraksis er derfor forskellig rundt omkring i verden. Vi foreslår at TCD screening hos børn med HbSC eller HbS/β<sup>+</sup>-thalassæmi foretages i alderen 2, 5 og 10 år.

#### **Tolkning af TCD og forslag til plan (ofte giver scannende afd. forslag til plan):**

- Hvis hastigheden er for høj i én arterie (ICA, MCA, ACA, PCA) klassificeres undersøgelsen som konditionel/abnorm.
- Akut sygdom (herunder øvre luftvejssymptomer og febrilia) og svær anæmi kan forårsage forhøjede TCD værdier, grundet kompensatorisk stigning i barnets cardiac output. Scanning skal i disse tilfælde udskydes eller gentages.
- Hvis undersøgelsen er ufuldstændig fordi barnet ikke kan kooperere, skal denne gentages hurtigst muligt. Ved gentagne mislykkede forsøg må MRC/MRA overvejes.
- Hvis undersøgelsen ikke kan gennemføres hos ældre børn (eks. dårlig indsigt) skal MRC/MRA overvejes.
- Meget lave TAMMV-værdier bør give mistanke om svær stenose og MRC/MRA bør altid overvejes i disse tilfælde.
- **Vær opmærksom på hovedpine og/eller kognitive problemer:** Ved gentagne tilfælde af silent cerebral stroke er der risiko for udvikling af kognitive problemer med indlærings- og koncentrationsproblemer og nedsat kognitiv funktion. Patienter bør henvises til MRC ved kognitive vanskeligheder eller vedvarende hovedpine.

- **Øjenlægetilsyn** årligt fra 5-10 års-alderen med henblik på evt. retinale forandringer. Specielt patienter med HbSC er i risiko for at udvikle retinale forandringer.
- **Lungefunktionsundersøgelse** foretages ved recidiverende akut chest syndrom eller ved kroniske lungeproblemer. Nogle patienter udvikler hypoxi, respirationsinsufficiens og pulmonal hypertension.
- **Ekkokardiografi** årligt fra 5-års-alderen. Før ved brystmerter eller mistanke om pulmonal hypertension.
- **Screening for priapisme:** Alle drenge og forældre bør informeres om at priapisme er en komplikation til SCD. De skal søge hjælp og behandling hvis priapismen persisterer i mere end 2 timer.
- **Screening for proteinuri** (mikroalbuminuri eller urin albumin/kreatinin ratio) årligt fra 10 års-alderen.
- **Screening for osteoporose** foretages ved DEXA-scanning fra 16 års-alderen og herefter hvert 3. år – hyppigere ved nedsat knogledensitet.

## Profylakse

- Tilskud af **Folinsyre** gives ved signifikant hæmolyse for at undgå udvikling af megaloblastær anæmi; min 1 mg dagl.
- **Profylaktisk penicillin** anbefales fra 2 måneder til 5-årsalderen. Derefter er værdien mindre veldokumenteret. **V-penicillin:** 62,5 mg x 2 dagligt til børn < 1 år. 125 mg x 2 dagligt til børn < 3 år, og 250 mg x 2 dagligt til ældre børn. Desuden bør der i hjemmet altid forefindes penicillin, så penicillinbehandlingen kan startes ved temperatur over 38° C. Patienten skal tilses af læge akut. Ved høj feber og/eller dårlig almentilstand akut indlæggelse mhp. sepsis-behandling.
- **Vaccinationer:**  
Alle patienter med HbSS eller anden seglcellesygdom bør være vaccineret mod pneumokokker (fra 2 mdr. alder: Prevenar). Alle børn bør desuden fra 2-årsalderen vaccineres med den 23-valente (Pneumovax) (gentages hvert 5. år livslangt).  
*Haemophilus influenzae* type b og hepatitis B vaccination, samt årlig vaccination mod sæson-influenza anbefales  
Meningokok vaccine anbefales ikke som rutine, men overvejes ved rejse til eller ophold i lande med høj forekomst af meningokokinfektion.
- **Hydroxyurea** anbefales til alle patienter fra 9 måneders alderen (REFs: Guidelines USA), men EMA og Lægemiddelstyrelsen har først godkendt Hydroxyurea-tabletter og mikstur fra 2-års alderen. Alle børn bør i udgangspunktet optitreres til MTD (Se under Hydreabehandling).

## Svangerskabsprævention, graviditet og screening

### Prævention

Der synes at være øget risiko for tromboemboliske problemer hos kvinder med SCD. Risikoen for trombose under P-pillebehandling er dog ikke fastslået. Der er *in vitro* holdepunkter for at progesteron og testosteron nedsætter dannelsen af seglceller. Progesteron reducerer smerteepisoder. Østrogenholdig anticonception frarådes, men Mini-Piller og gestagenspiral er tilladt. Ved Hydroxyureabehandling (HU) gives HU sammen med progesteron alene.

### Graviditet

Ved ønske om graviditet under hydroxyureabehandling stoppes HU, men HU behandlingen kan genoptages i tredje trimester. Der er ikke påvist teratogenicitet ved HU behandling i klinikken.

### Screening

Prenatal diagnostik kan tilbydes.  
Henvielse til genetisk rådgivning når relevant  
Neonatal screening anbefales hos risikofamilier.

## Referencer og Web-sider

### Guidelines:

- USA:** ASH: <https://www.hematology.org/education/clinicians/guidelines-and-quality-care/clinical-practice-guidelines/sickle-cell-disease-guidelines>  
CDC: <https://www.cdc.gov/ncbddd/sicklecell/facts.html>
- UK:** [SCD-in-Childhood\\_Final-version-1\\_3rd edit. Nov. 2019 \(jan. 2022\).pdf](#)

### For patienter / patientorganisationer:

- USA:** <https://www.nhlbi.nih.gov/health/sickle-cell-disease>  
<https://www.sicklecelldisease.org/>  
<https://rarediseases.info.nih.gov/diseases/8614/sickle-cell-anemia>
- UK:** <https://www.sicklecellsociety.org/about-sickle-cell/>  
<https://www.sicklecellsociety.org/resource/parentsguide/>

## Interessekonflikter

Ingen

## APPENDIKS

### Udskiftningstransfusion af røde blodlegemer (Poul S Swerdlow, ASH 2006)

#### Udskiftningsmængde

Beregning af udskiftningsvolumen foretages normalt af blodbanken ved aferese og af klinikerens ved manuel udskiftningstransfusion. En rimelig antagelse hos voksne er et totalt blodvolumen (TBV) på 70 ml per kg, men børn har nærmere 85 ml per kg.<sup>2</sup>

Erythrocytvolumen kan derefter let beregnes som det totale blodvolumen gange hæmatokrit (EVF). Til en effektiv erythrocytudsiftning hos en ikke-transfunderet patient skal man regne med 1,5 erythrocytvolumen til udskiftningen. Det skyldes, at noget af det givne blod vil blive fjernet senere undervejs i udskiftningsproceduren. Ved en automatiseret udskiftning eller aferese bør man undgå, at "tappeporten" lægges distalt for "retur-porten" i samme arm, fordi man ellers risikerer at fjerne de nyligt indgivne normale røde blodlegemer. Tappestedet kræver normalt mindst en 19G kanyle, mens returkanylen kan være helt ned til 21G. Normalt er det bedst at benytte modsatte arme til tapning og retur. Når en patient er effektivt udskiftningstransfunderet, kan kronisk udskiftning normalt gøres hver 4 uge med 1 erythrocytvolumen med godt resultat. Nogle patienter kræver dog justering til et større volumen (1 til 2 ekstra portioner, men i reglen ikke mere end 1,5 erythrocytvolumen), idet post-Hæmoglobin A niveauet vil være for lavt. Nogle kræver et kortere tidsinterval da deres transfunderede erythrocytter har en kortere levetid.

#### Advarsler

Hver aferesemaskine kræver et bestemt blodvolumen for at fungere. Hvis dette volumen udgør mere end 15 % af patientens totale blodvolumen eller hvis patienten er følsom for væskeændringer, kan en blodpriming være nødvendig (opfyldning af maskinen eller returslangen med donorblod).<sup>1</sup> For patienter med Hæmoglobin-niveau på mere end 20 % under deres normale hæmoglobinkoncentration kan en simpel transfusion, der øger hæmoglobinkoncentrationen, eller en priming forhindre shock.

Dehydrering ses ofte hos patienter som har brug for erythrocytudsiftning.<sup>3</sup> Patienter med akut seglcellesmerte har måske ikke drukket nok eller patienten er måske sat til at faste og tørste fra midnat med henblik på kirurgisk anlæggelse af et aferesekatheter. Hvis det er nødvendigt, at patienten både tørster og faster, bør der gives drop natten over.<sup>4</sup> Det er ofte klogt at vente til efter proceduren med at give morgen blodtryksmedicin, specielt diuretika og ACE inhibitorer.<sup>5</sup> Da blodet ved maskinel aferese antikoaguleres med citrat, er der en risiko for citratintoksikation,<sup>1-5</sup> som nemt forebygges med calciuminfusion. (SAG-M blod indeholder stort set ikke citrat, da plasma er presset fra.).

#### Tabel 2. Manuel erythrocyt udskiftning\*

- |   |
|---|
| <p>A. Beregn udskiftningsvolumen som 1.5 gange erythrocytvolumen.</p> <p>B. Erythrocytvolumen = hæmatokrit (EVF) x total blodvolumen.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Antag at total blodvolumen er 70 ml/kg for vægt &gt;20 kg, 85 ml/kg under 20 kg.</li> <li>En blodportion har et erythrocytvolumen på ~200 ml (Hæmatokrit ~40 x 500 ml)</li> </ol> <p>C. Udfør <b>voksen</b> manuel udskiftning således:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Udtøm 500 ml og giv så 500 ml isotont saltvand</li> <li>Udtøm 500 ml og giv så 2 portioner SAG-M erythrocytter</li> <li>Gentag trin 1 og 2 indtil volumen af SAG-M erythrocytter er lig med det planlagte udskiftningsvolumen (op til tre eller fire gentagelser for store voksne)</li> </ol> |
|---|



Til **pædiatriske patienter** anvendes mindre, sammenlignelige volumina (som 5–10 ml/kg for tapninger og beregn erythrocytvolumen på basis af 1- til 1.25-gange mængden af blod, som er fjernet ved tapninger).

Hvis patienten har en start hæmoglobinkoncentration tæt ved eller over 6,2 mmol/l kan denne protokol medføre en væsentlig højere hæmoglobin efter væskeudligning post-udskiftning. Det erythrocytvolumen, som er tappet i de to 500 ml tapninger (voksne) er mindre end mængden af erythrocytter, som er indgivet i de to portioner (med den faktor, som patientens hæmoglobinkoncentration er mindre end normalt). Man kan overveje at tappe 500 ml ved afslutningen eller at infundere 1 portion i stedet for 2 portioner i den anden 3 trins cyklus (og fjerde, om nødvendigt). Selvom denne forskel er endnu større for dem med en lav hæmoglobin vil disse patienter sjældnere overstige en hæmoglobin på 6,2 mmol/l ved afslutningen af proceduren.

\*) Modificeret fra "The Management of Sickle Cell Disease", NIH Publication No. 02–2117, 4th edition, 2002.