

Vårdprogram för sicklecellsjukdom

Innehållsförteckning

Arbetsgruppen för sicklecellsjukdom	4
Förord från arbetsgruppens ordförande	6
Introduktion	7
Epidemiologi	8
Genetik & Patofysiologi	9
Diagnostik	10
DEL 1: AKUT HANDLÄGGNING	12
Vasooklusiv kris/smärtekris	12
Acute chest syndrome/respiratorisk insufficiens	14
Stroke	16
Infektion	18
Priapism	19
Venös tromboembolism	21
Perioperativ handläggning	22
DEL 2: HANDLÄGGNING PÅ AVDELNING	24
Handläggning av vasooklusiv kris på avdelning	24
Handläggning av stroke på avdelningen	26
Handläggning av infektion på avdelningen	27
Handläggning av venös tromboembolism på avdelningen	28
Trombosprofylax	29
Handläggning av renala komplikationer på avdelningen	30
Handläggning av hepatiska manifestationer på avdelningen	31
DEL 3: SJUKDOMSMODIFIERANDE BEHANDLING	33
Hydroxikarbamid	33
Transfusioner (enkla och utbytes)	35
Transfusionskomplikationer hos patienter med sicklecellsjukdom	35
Akutpatient med behov av blodtransfusion	36
Access	39
Plasmaferes	39
Allogen stamcellstransplantation	41
Genterapi	42
Övriga medel	42
DEL 4: UPPFÖLJNING I ÖPPENVÅRD	45
Retinopati	45
Nefropati och hypertoni	46

Bensår	48
Lever- och gallpåverkan	49
Fertilitet	51
Fertilitet hos män	51
Fertilitet hos kvinnor	51
Genetisk rådgivning	51
Graviditet	51
Katering vid sekundär hemokromatos	57
Vaccination	61
Endokrina komplikationer	63
Tillväxthämning	63
Osteoporos	63
Vitaminsubstitution	63
Glukosintolerans och diabetes mellitus	63
Hypoparathyroidism	64
Hypothyroidism	64
Kortisolbrist	64
Pulmonell hypertension	65
Andra pulmonella komplikationer	65
Smärta - Bedömning och behandling	67
DEL 5: OMVÅRDNAD OCH PARAMEDICNSKT STÖD	72
DEL 6: ÖVRIGT	81
Checklistor och tabeller	81
Bärarskap av sicklecellanlaget	82
Förankring och jäv	84

Arbetsgruppen för sicklecellsjukdom

Karsten Ahlbeck, överläkare
Smärtkliniken, Capio S.t Görans sjukhus, Stockholm

Ewa Aldervi, sjuksköterka
ME Hematologi, Karolinska universitetssjukhuset, Stockholm

Carina Widmark, sjuksköterka
ME Hematologi, Karolinska universitetssjukhuset, Stockholm

Ahmed Al-Djaber, ST-läkare
Klinisk genetik, Akademiska sjukhuset, Uppsala

Alexandros Arvanitakis, biträdande överläkare
Hematologiska kliniken, Skånes universitetssjukhus, Malmö

Ulla Axdorph Nygell, docent, överläkare
FE Klinisk immunologi och transfusionsmedicin, Karolinska universitetssjukhuset, Stockholm

Hedvig Björkman, ST-läkare
Medicinkliniken, Capio S.t Görans sjukhus, Stockholm

Roza Chairreti, docent, biträdande överläkare
ME Hematologi, Karolinska universitetssjukhuset, Stockholm

Marcus Fager Ferrari, med dr, ST-läkare
Hematologiska kliniken, Skånes universitetssjukhus, Malmö

Sofia Grund, överläkare
Klinisk kemi, Sahlgrenska universitetssjukhuset, Göteborg

Lisa Gunnar Fahlgren, sjuksköterska
ME Hematologi, Karolinska universitetssjukhuset, Stockholm

Helena Gustafsson, överläkare
Medicinkliniken, Gävle sjukhus, Gävle

Christian Kjellander, med dr, överläkare (**arbetsgruppens ordförande**)
Medicinkliniken, Capio S.t Görans sjukhus, Stockholm
christian.kjellander@capiostgoran.se

Henric Lindqvist, specialistläkare
ME Hematologi, Karolinska universitetssjukhuset, Stockholm

Petra Lindroos Kölvist, sjuksköterska
Hematologimottagningen, Sahlgrenska universitetssjukhuset, Göteborg

Signe Olin, ST-läkare
Hematologiska kliniken, Skånes universitetssjukhus, Malmö

Jenny Rydén, specialistläkare
ME Hematologi, Karolinska universitetssjukhuset, Stockholm

Simona Herdenberg, ST-läkare
Hematologiska sektionen, Norrlands universitetssjukhus, Umeå

Viveka Stiller, biträdande överläkare
FE Klinisk immunologi och transfusionsmedicin, Karolinska universitetssjukhuset, Stockholm

Angeliki Vourtsi, specialistläkare
Hematologiska sektionen, Norrlands universitetssjukhus, Umeå

Rikard Wicksell, adjungerad professor, psykolog
Smärtkliniken, Capio S.t Görans sjukhus, Stockholm

Förord från arbetsgruppens ordförande

Sverige har länge saknat nationella riktlinjer för handläggning av vuxna patienter med sickle-cellsjukdom. Mot bakgrund av migrationsströmmar och en upplevd kunskapslucka uppmärksammades det på flera håll i landet kring millennieskiftet ett behov av bättre kunskap kring handläggning av denna utsatta patientgrupp. Efter en randning av undertecknad vid ett specialistcentrum för röda blodkroppar i London växte intresset för icke malign hematologi i allmänhet och hemoglobinopatier i synnerhet, och ett nationellt nätverk av likasinnade växte fram.

Idag vet ingen hur många patienter med hemoglobinopatier som finns i Sverige. Vården är decentraliserad och ojämlig. Förebyggande arbete och hantering av komplikationer till sickle-cellsjukdom skiljer sig åt mellan olika sjukhus.

Förhoppningen är att de Nationella riktlinjerna för sickle-cellsjukdom utförligt ska sammanfatta hur man bäst förebygger och behandlar komplikationer till sickle-cellsjukdom. Den vänder sig i först hand till all kliniskt verksam vårdpersonal som i sitt arbete möter patienter med sickle-cellsjukdom.

De nationella riktlinjerna kan också användas som stöd för verksamhetschefer, vårdutvecklare, forskare och andra beslutsfattare vid planering av vård för patienter med sickle-cellsjukdom. Riktlinjerna kan också stärka patienter och anhöriga i deras kontakt med vården.

Sickle-cellsjukdom beskrevs 1910. Sedan dess har vården stegvis förbättrats avseende preventiva insatser och evidensbaserad handläggning. Med det sagt drabbas patientgruppen fortfarande av betydande sänkt livskvalitet och reducerad livslängd. Senast patientgruppen fick ett nytt behandlingsalternativ var i början av 2000-talet då cellgiftet hydroxikarbamid blev tillgängligt. Mycket av vården vilar alltså på konsensus bland experter och i mindre grad på väl utförda vetenskapliga studier.

Patienter med sickle-cellsjukdom behöver fler som engagerar sig för att förbättra vården. Hoppas du får nytta av riktlinjerna och bidrar till en förbättrad vård för patienter med sickle-cellsjukdom.

Christian Kjellander
Ordförande i arbetsgruppen för sickle-cellsjukdom
Den 17 januari 2024

Introduktion

Sicklecellssjukdom (= eng. sickle cell disease, SCD) är ett samlingsbegrepp för ett antal ärftliga genetiska avvikelser i hemoglobinet uppbyggnad

Cirka 3% (över 300 miljoner) av världens befolkning är anlagsbärare för SCD vilket gör den till världens vanligaste monogenetiska sjukdom. Globalt föds över 300 000 barn årligen med SCD och prevalensen är störst i malariaendemiska områden. Söder om Sahara dör 50-90% av barnen med SCD innan fem års ålder.

SCD påverkar alla kroppens organ och ger upphov till stort fysiskt och psykiskt lidande hos drabbade individer. Tack vare preventivt arbete och ökad kunskap kring handläggning av sjukdomsrelaterade komplikationer har livslängden för individer med SCD ökat de senaste åren. Trots detta är medellivslängden reducerad för individer med SCD; 22 år kortare än förväntat i USA och cirka 15 år kortare om man skötts på specialistcentra i London.

I litteraturen såväl som i klinisk praxis förekommer både begreppen sicklecellanemi (SCA) och sicklecellsjukdom (SCD). I avsnittet "Genetik" reder vi ut begreppen. Rekommendationerna i detta vårdprogram riktar sig till samtliga former av SCD om inget annat är specificerat.

Referenser

Gardner K, Douiri A, Drasar E, Allman M, Mwirigi A, Awogbade M, et al. Survival in adults with sickle cell disease in a high-income setting. *Blood*. 2016;128(10):1436-1438.

Grosse SD, Odame I, Atrash HK, Amendah DD, Piel FB, Williams TN. Sickle cell disease in Africa: a neglected cause of early childhood mortality. *Am J Prev Med*. 2011;41(6 Suppl 4):S398-405.

Lubeck D, Agodoa I, Bhakta N, Danese M, Pappu K, Howard R, et al. Estimated life expectancy and income of patients with sickle cell disease compared with those without sickle cell disease. *JAMA Netw Open*. 2019;2(11):e1915374.

Piel FB, Steinberg MH, Rees DC. Sickle cell disease. *N Engl J Med*. 2017;376(16):1561-1573.

Epidemiologi

I Europa uppskattas förekomsten av bärarskap för sicklecellanlaget till 0,1%. Baserat på expertuppskattningar har Thalassaemia International Federation (TIF) uppskattat att det bland den invandrade befolkningen i Sverige finns 1,2% bärare och 584 personer med SCD.

I en nyligen publicerad registerstudie från Sverige kom man fram till att det 2018 fanns 670 personer med SCD och att antalet individer som haft en smärtsam kris (ICD kod D57.0) samma år skulle vara 260. Mellan åren 2006 och 2018 har prevalensen nästan dubblats. I Socialstyrelsens databas över öppenvårdsbesök 2021 förekommer 350 individer med sicklecelldiagnos.

Referenser

Angastiniotis M, Cannon L, Antoniou E, Brunetta AL, Constantinou G, Knoll EM, et al. Hemoglobin Disorders in Europe: A Systematic Effort of Identifying and Addressing Unmet Needs and Challenges by the Thalassaemia International Federation. *Thalassaemia Reports*. 2021;11(1):9803.

Kjellander C, Hernlund E, Ivergård M, Svedbom A, Dibbern T, Stenling A, et al. Economic burden of sickle cell disease in Sweden: a population-based national register study with 13 years follow up. *Frontiers in Hematology*. 2023;2.

Socialstyrelsen. Sicklecellsjukdom [Internet]. Stockholm: Socialstyrelsen; 2001 [uppdaterad 2023-01-27]. Hämtad från: <https://www.socialstyrelsen.se/kunskapsstod-och-regler/omraden/sallsynta-halsotillstand/sicklecellsjukdom/>

Socialstyrelsen. Statistikdatabas för diagnoser [Internet]. Stockholm: Socialstyrelsen. Hämtad från: https://sdb.socialstyrelsen.se/if_par/val.aspx

Genetik & Patofysiologi

SCD är ett samlingsbegrepp för ett antal ärftliga genetiska avvikelser i hemoglobinmolekylen. Den vuxna individen har cirka 25 biljoner röda blodkroppar och varje röd blodkropp innehåller cirka 250 miljoner hemoglobinmolekyler. I normala fall är hemoglobin en tetramer bestående av två par proteinkedjor. Vuxna individer har dominerande mängder av HbA ($\alpha_2\beta_2$) men även små mängder av HbA2 ($\alpha_2\delta_2$) samt fetalt hemoglobin (HbF) ($\alpha_2\gamma_2$). Vid SCD sitter mutationen i genen som kodar för β -kedjan och som återfinns på kromosom 11. Punktmutationen som ger upphov till det sicklande hemoglobinet (HbS) sitter på det sjätte kodonet vilket resulterar i att glutaminsyra utbyts mot den hydrofobiska aminosyran valin.

SCD är en autosomt recessiv sjukdom som manifesterar sig symtomatiskt då bägge β -kedjorna är muterade, antingen i homozygot-form av HbSS (även kallat sicklecellanemi) eller som kombinerad heterozygot-form, vilket innebär att ena allelen är drabbad av HbS-mutationen samtidigt som den andra allelen bär på en annan patogen förändring. Exempel på sådana varianter (genotyper) är kombinationen av HbS med hemoglobin C (HbSC), hemoglobin β -talassemi (HbS β), hemoglobin D (HbSD) och Hemoglobin E (HbSE).

Konsekvensen av mutationen är att en hydrofobisk ficka bildas i hemoglobinmolekylen vilken möjliggör polymeriseringen av molekylen. Risken för denna polymerisering ökar då hemoglobinet är i deoxygenerat läge. Hb-polymererna gör erythrocyterna mer rigida samt ger upphov till dess karakteristiska skärformade utseende (därför benämningen sickle (sv: skära). Utöver deformationen har sicklande erythrocyter även förändringar i erythrocytmembran vilket ger en livslängd om 10–25 dagar medan normala erythrocyter har en livslängd på cirka 120 dagar. Rigida och sicklade erythrocyter leder till mikrovaskulär vasoocklusion vilket i sin tur ger vävnads- och organskador genom ischemi. Gemensamt för genotyperna vid SCD är också att hemolysen leder till organkomplikationer.

Referenser

Agrawal RK, Patel RK, Shah V, Nainiwal L, Trivedi B. Hydroxyurea in sickle cell disease: drug review. *Indian J Hematol Blood Transfus*. 2014;30(2):91-96.

Inusa BPD, Hsu LL, Kohli N, Patel A, Ominu-Evbotu K, Anie KA, et al. Sickle Cell Disease-Genetics, Pathophysiology, Clinical Presentation and Treatment. *Int J Neonatal Screen*. 2019;5(2):20.

Kato GJ, Piel FB, Reid CD, Gaston MH, Ohene-Frempong K, Krishnamurti L, et al. Sickle cell disease. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4:18010.

Manwani D, Frenette PS. Vaso-occlusion in sickle cell disease: pathophysiology and novel targeted therapies. *Blood*. 2013;122(24):3892-3898.

McCurdy PR, Sherman AS. Irreversibly sickled cells and red cell survival in sickle cell anemia: a study with both DF32P and 51CR. *Am J Med*. 1978;64(2):253-258.

National Center for Biotechnology Information (US). Genes and Disease [Internet]. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US); 1998-. Anemia, sickle cell. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK22238/>

Sedrak A, Kondamudi NP. Sickle Cell Disease. [Updated 2023 Aug 12]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482384/>

Sen Gupta A. Hemoglobin-based Oxygen Carriers: Current State-of-the-art and Novel Molecules. *Shock*. 2019;52(1S Suppl 1):70-83.

Diagnostik

Diagnostik av sicklecells sjukdom bygger på påvisandet i blod av HbS som dominerande hemoglobin genom analys av Hb-fraktioner (tidigare ofta benämnt Hb-elfores). Diagnosen bör sedan bekräftas med DNA-analys varvid man även erhåller genotypen. Vid HbSS och HbS β 0 ses en dominans av HbS (ofta >80%), lätt till måttligt ökat HbF och avsaknad av HbA. Vid HbS β 0 är vanligen MCV/MCH sänkta, men denna bild kan även ses vid HbSS med samtidig alfatalasemi varför enbart bedömning av Hb-fraktioner och blodstatus inte är tillräckligt för att avgöra genotypen. Om HbA förekommer men i lägre andel än HbS (ofta 5-30%) tillsammans med mikrocytos ger det misstanke om HbS β +, som ofta har en mildare fenotyp. Vid sammansatta heterozygota tillstånd som ger upphov till SCD ses ungefär jämnstora fraktioner av HbS och den andra varianten (ofta HbC) och avsaknad av HbA. Enbart bärarskap av sicklecellanlaget ger upphov till ca 40% HbS och andelen HbA är högre än andelen HbS.

Den kroniska hemolysen vid SCD ger upphov till mild till måttlig anemi, retikulocytos, okonjugerad hyperbilirubinemi och ökat LD. I blodutstryk ses sickleceller, polykromasi till följd av retikulocytos och Howell-Jolly-kroppar som tecken till hyposplenism. MCV förväntas vara normalt till lätt förhöjt (till följd av retikulocytos). Vid sänkt MCV bör sicklecell-betatalassemi, samtidig alfatalasemi eller järnbrist övervägas.

Vid misstanke om SCD bör följande prov kontrolleras och med typiska resultat inom parentes.

Hb-fraktion (HbS > 80%)

Hb (60-100 g/L)

Retikulocyter (ökat)

Blodutstryk (sickleceller, anisocytos, target celler, polykromasi, ev Howell-Jolly kroppar)

Tabell 1. Kliniska och hematologiska fynd hos vuxna för de vanligaste varianterna av sicklecells sjukdom samt som jämförelse S/HPFH och anlagsbärare för SCD, dvs heterozygoti för HbS:

Genotyp	Fenotyp	HbS (%)	HbF (%)	Hb (g/L)	Retikulocyter	MCV (fl)
SS	Svår	>90	<10	60-110	++	>80
S β ⁰	Svår-Moderat	>80	<20	60-100	++	<75
S β +	Mild-Moderat	>60	<20	90-120	+	<75
SC	Mild-Moderat	50	<5	100-150	+	75-95
SS + α -tal	Svår-Moderat	>90	<10	80-100	+	70-85
S HPFH	Mild	<70	>30	120-140	Normal/+	<80
AS (ett anlag)	Frisk bärare	<40	<1	normal	normal	normal

HPFH (hereditary persistence of fetal hemoglobin), är en benign ärftlig situation med förhöjda nivåer av fetalt hemoglobin som inte terminerar normalt i samband med att adult hemoglobin börjar bildas.

Referenser

Bain B. Haemoglobinopathy diagnosis. 3 rev. uppl. John Wiley and Sons; 2020.

National Institutes of Health; National Heart, Lung, and Blood Institute: Evidence-based management of sickle cell disease [Internet]. National Institutes of Health; National Heart, Lung, and Blood Institute; 2014. Hämtad från: <https://www.nhlbi.nih.gov/resources/evidence-based-management-sickle-cell-disease-expert-panel-report-2014>

UpToDate. Diagnosis of sickle cell disorders [Internet]. Wolters Kluwer; 2022 [uppdaterad 2022-10-04]. Hämtad från: https://www.uptodate.com/contents/diagnosis-of-sickle-cell-disorders?search=sickle%20cell%20anemia&source=search_result&selectedTitle=3~150&usage_type=default&display_rank=3

DEL 1: AKUT HANDLÄGGNING

Vasooklusiv kris/smärtekris

En majoritet av patienterna med SCD lider av både kronisk och akut smärta. I de flesta fallen kan patienterna hantera sin smärta hemma med egenmedicinering och vila men om dessa åtgärder misslyckas måste patienterna uppsöka akutmottagning/sjukhus. I princip samtliga patienter med SCD kommer att drabbas av akut smärta, så kallad vasooklusiv kris (VOC) under sin livstid. VOC är oftast övergående och orsakar inte bestående skada. Mediandurationen för VOC är 2-11,7 dagar, beroende på om det handläggs hemma eller om patienten behöver slutenvård. Frekventa svåra VOC är förknippade med ökad mortalitet.

Rekommenderad handläggning för vuxna patienter med SCD som söker akuten med svår vasooklusiv kris.

- Snabb initiering av parenteral opioidbehandling (exempelvis morfin eller oxycodon, iv eller sc tillförsel) rekommenderas inom 30 minuter från ankomst. En lämplig startdos av morfin eller oxycodon är 0,1 mg/kg. Patientens smärta bör utvärderas var 15-30 minut så man kan ge ytterligare doser morfin vid behov (50% av initialdos). Man bör eftersträva att patienten är adekvat smärtstillad. Om patienten redan står på långverkande morfin kan man behöva ge högre doser eller med tätare frekvens.
- Patienterna bör snarast erhålla vätsketillförsel (Ringer-acetat 1000 ml eller motsvarande) om ingen kontraindikation föreligger (t.ex. tecken till kardiell inkompensation).
- Syrgastillförsel har inget beprövat värde men bör administreras vid hypoxi (saturation under 95%) eller vid respiratoriska symtom.
- Överväg blodtransfusion om Hb <70 g/L eller minskning 15-20g/L från habituell nivå.
- Vid feber >38°C eller kliniska tecken till infektion bör patienten sättas in på iv antibiotika (tex iv cefalosporin såsom cefotaxim) pga. funktionell aspleni.
- Lågmolekylärt heparin i profylaxdos ges till patienter med inläggningsbehov. Dubbel dos kan vara aktuell hos patienter som redan har profylaktisk behandling.
- Vid hypoxi, andningskorrelade bröstsmärtor och/eller avvikande fynd vid lungauskultation; överväg utredning med datortomografi av thorax (frågeställning lungemboli, acute chest syndrome /lunginfarkt, pneumoniska infiltrat)
- Smärtor i höftregionen bör föranleda röntgendiagnostik avseende avaskulär nekros i caput femoris.
- Kontrollera alltid blodstatus, retikulocyter, LD, njurfunktion, leverfunktion, CRP. Övriga prover/diagnostik utifrån klinik.
- NEWS x 6 första dygnet.

Referenser

Al-Anazi A, Al-Swaidan L, Al-Ammari M, Al-Debasi T, Alkatheri AM, Al-Harbi S, et al. Assessment of patient-controlled analgesia versus intermittent opioid therapy to manage sickle-cell disease vaso-occlusive crisis in adult patients. *Saudi J Anaesth.* 2017;11(4):437-441.

Alkhateeb JM, Arafah MA, Tashkandi M, Al Qahtani SM. Surgical treatment of humeral head avascular necrosis in patients with sickle cell disease: a systematic review. *JSES Int.* 2021;5(3):391-397.

- Alshahrani MS, Alghamdi MA. Ketamine for Sickle Cell Vaso-Occlusive Crises: A Systematic Review. *Saudi J Med Med Sci.* 2021;9(1):3-9.
- Brandow AM, Carroll CP, Creary S, Edwards-Elliott R, Glassberg J, Hurley RW, et al. American Society of Hematology 2020 guidelines for sickle cell disease: management of acute and chronic pain. *Blood Adv.* 2020;4(12):2656-2701.
- Brandow AM, DeBaun MR. Key Components of Pain Management for Children and Adults with Sickle Cell Disease. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2018;32(3):535-550.
- Canadian Haemoglobinopathy Association. Consensus Statement on the Care of Patients with Sickle Cell Disease in Canada. Version 2.0. Ottawa; 2015.
- Darbari DS, Sheehan VA, Ballas SK. The vaso-occlusive pain crisis in sickle cell disease: Definition, pathophysiology, and management. *Eur J Haematol.* 2020;105(3):237-246.
- Darbari DS, Wang Z, Kwak M, Hildesheim M, Nichols J, Allen D, et al. Severe painful vaso-occlusive crises and mortality in a contemporary adult sickle cell anemia cohort study. *PLoS One.* 2013;8(11):e79923.
- Novelli EM, Gladwin MT. Crises in Sickle Cell Disease. *Chest.* 2016;149(4):1082-93.
- Rees DC, Williams TN, Gladwin MT. Sickle-cell disease. *Lancet.* 2010;376(9757):2018-31.
- Smith WR, Penberthy LT, Bovbjerg VE, McClish DK, Roberts JD, Dahman B, et al. Daily assessment of pain in adults with sickle cell disease. *Ann Intern Med.* 2008;148(2):94-101.
- Uwaezuoke SN, Ayuk AC, Ndu IK, Eneh CI, Mbanefo NR, Ezenwosu OU. Vaso-occlusive crisis in sickle cell disease: current paradigm on pain management. *J Pain Res.* 2018;11:3141-3150.
- Yawn BP, Buchanan GR, Afenyi-Annan AN, Ballas SK, Hassell KL, James AH, et al. Management of sickle cell disease: summary of the 2014 evidence-based report by expert panel members. *JAMA.* 2014;312(10):1033-48.
- Zaidi AU, Glaros AK, Lee S, Wang T, Bhojwani R, Morris E, Donohue B, Paulose J, Iorga ŞR, Nellesen D. A systematic literature review of frequency of vaso-occlusive crises in sickle cell disease. *Orphanet J Rare Dis.* 2021;16(1):460.

Acute chest syndrome/respiratorisk insufficiens

Acute chest syndrome (ACS) definieras formellt som feber eller nydebuterade respiratoriska symtom i samband med nytillkommet infiltrat på röntgen (ej atelektas). Studier har visat att cirka 50% av episoderna med ACS föregåtts av slutenvårdskrävande smärtekris eller utvecklas under VOC-förloppet, varför man bör vara särskilt observant de första vård dygnen. ACS-definitionen kan således ej skilja mellan vasoocklusion i lungcirkulationen, pneumoni med röntgenförändringar eller fettembolism i samband med svår VOC. Svår hypoxi är en negativ prognostisk faktor. Ca 20% uppvisar aggressivt kliniskt förlopp och en stor andel av dessa behöver invasivt andningsstöd. ACS är den vanligaste dödsorsaken hos vuxna patienter med SCD.

ACS kan vara svårt att skilja kliniskt från pneumoni men handläggningen är identisk mellan dessa två tillstånd.

Lungemboli, övervätskning, hypoventilation samt opioidnarkos kan predisponera till ACS. DT thorax bör utföras vid misstanke om lungemboli men infiltrat vid slätröntgen räcker för diagnosen. ACS kan dock debutera utan röntgenfynd i det tidiga förloppet.

Rekommenderad handläggning av ACS:

- ACS skall alltid handläggas i samråd med hematologspecialist.
- Akuta åtgärder innefattar iv. antibiotika med tillägg av atypisk täckning, syrgas med målsaturation $\geq 95\%$ samt tät observation för bronkospasm, anemi och hypoxi.
- Aggressiv optimering av smärtsituationen.
- Överväg blodtransfusion redan vid Hb ≤ 90 g/L eller Hb-sänkning > 10 g/L från den habituella nivån.
- Överväg tidigt akut utbytestransfusion och högre vårdnivå vid klinisk försämring såsom hypoxi trots syrgas, progredierande infiltrat eller sjunkande Hb.
- Använd PEP-flöjt (andningsmunstycke med motstånd) eller motsvarande $\times 1/h$ hos vakna patienter.
- Patienter med allvarlig hypoxi eller svåra smärtor bör behandlas på avdelning som kan erbjuda dygnet-runt övervakning och möjlighet till snabb initiering av non-invasiv ventilation (NIV), invasiv ventilation eller inotrop stöd.

Referenser

Chaturvedi S, Ghafari DL, Glassberg J, Kassim AA, Rodeghier M, DeBaun MR. Rapidly progressive acute chest syndrome in individuals with sickle cell anemia: a distinct acute chest syndrome phenotype. *Am J Hematol.* 2016;91(12):1185-1190.

Howard J, Hart N, Roberts-Harewood M, Cummins M, Awogbade M, Davis B; BCSH Committee. Guideline on the management of acute chest syndrome in sickle cell disease. *Br J Haematol.* 2015;169(4):492-505.

Novelli EM, Gladwin MT. Crises in Sickle Cell Disease. *Chest.* 2016;149(4):1082-93.

Rees DC, Williams TN, Gladwin MT. Sickle-cell disease. *Lancet.* 2010;376(9757):2018-31.

Vichinsky EP, Neumayr LD, Earles AN, Williams R, Lennette ET, Dean D, et al. Causes and outcomes of the acute chest syndrome in sickle cell disease. National Acute Chest Syndrome Study Group. *N Engl J Med.* 2000;342(25):1855-65.

Vichinsky EP, Styles LA, Colangelo LH, Wright EC, Castro O, Nickerson B. Acute chest syndrome in sickle cell disease: clinical presentation and course. Cooperative Study of Sickle Cell Disease. *Blood.* 1997;89(5):1787-92.

Yawn BP, Buchanan GR, Afenyi-Annan AN, Ballas SK, Hassell KL, James AH, et al. Management of sickle cell disease: summary of the 2014 evidence-based report by expert panel members. *JAMA*. 2014;312(10):1033-48.

Stroke

Förekomst av stroke/TIA bör alltid övervägas hos patienter med SCD som söker med neurologiska bortfallssymtom eller svår huvudvärk. En stor andel patienter har haft en klinisk eller tyst infarkt redan vid 50 års ålder. Handläggningen är väsentligen densamma som vid stroke för övrig befolkning men vissa särskilda överväganden bör göras.

- Skyndsam neuroradiologisk undersökning, i praktiken ofta DT hjärna med angiografi. Detta för att utesluta blödning då blödning är betydligt vanligare vid SCD än hos befolkningen i övrigt, medan angiografen underlättar kartläggningen vid eventuella ocklusioner eller aneurysm.
- Snart efter ankomst bör blodtransfusion prioriteras, helst inom 2 timmar. Utbytestransfusion föredras framför enkel transfusion då det minskar andelen HbS utan påverkan på viskositeten.
- Patienter med SCD bör erhålla trombolys, baserat på etablerade inklusions- och exklusionskriterier för handläggning av ischemisk stroke.
- Beslut om trombolys kan dock inte ersätta och bör inte fördröja transfusionsbehandling.
- Äldre individer med riskfaktorer för ischemisk stroke (diabetes, hypertoni, förmaksflimmer, hyperlipidemi) gynnas sannolikt mest av trombolys. Någon absolut åldersgräns går inte att fastställa, men hos yngre individer ökar sannolikheten att ischemin är en effekt av hög andel HbS, och i sådant fall finns evidens talande för högre nytta av transfusion.
- Moyamoyasjukdom utgör en relativ kontraindikation för trombolys och tillståndet är inte synligt på vanlig DT. Om DT angiografi påvisar Moyamoya prioriteras transfusionsbehandling. Om möjligt startas utbytestransfusion.
- Det finns mycket begränsad evidens för trombektomi vid SCD men vi rekommenderar att patienter med SCD handläggs enligt allmänna riktlinjer för trombektomi vid ischemisk stroke. Moyamoya utgör kontraindikation.
- Även om det är förstahandsalternativ kan utbytestransfusion vara svår att ombesörja akut i praktiken och då bör enkel blodtransfusion inte fördröjas. Hb > 85 g/L men < 100 g/L eftersträvas.
- Vid ankomst-Hb > 100 g/L påbörjas iv hydrering med Ringer-acetat eller motsvarande.

Blödning

Intracerebrala blödningar utgör 1/3 av alla strokefall hos patienter med SCD, och incidensen ökar med åldern. Hanteringen är densamma som hos övrig befolkning, men förekomst av trombocytopeni bör identifieras och vid trombocyter <100 x 10⁹/L bör trombocyttransfusion startas.

Moyamoyasjukdom

Moyamoyasjukdom orsakas av en tilltagande förträngning av artärerna i Circulus arteriosus Willisii. Därmed uppstår en risk att nya tunna blodkärl bildas så kallade moyamoyakärl.

Referenser

Adams RJ, Cox M, Ozark SD, Kanter J, Schulte PJ, Xian Y, et al. Coexistent sickle cell disease has no impact on the safety or outcome of lytic therapy in acute ischemic stroke: findings from Get With The Guidelines-Stroke. *Stroke*. 2017;48(3):686-691.

Alakbarzade V, Maduakor C, Khan U, Khandanpour N, Rhodes E, Pereira AC. Cerebrovascular disease in sickle cell disease. *Pract Neurol*. 2023;23(2):131-138.

DeBaun MR, Jordan LC, King AA, Schatz J, Vichinsky E, Fox CK, et al. American Society of hematology 2020 guidelines for sickle cell disease: prevention, diagnosis, and treatment of cerebrovascular disease in children and adults. *Blood Adv.* 2020;4:1554-88.

Ferro JM, Infante J. Cerebrovascular manifestations in hematological diseases: an update. *J Neurol.* 2021;268(9):3480-3492.

Guilliams KP, Fields ME, Ragan DK, Eldeniz C, Binkley MM, Chen Y, et al. Red cell exchange transfusions lower cerebral blood flow and oxygen extraction fraction in pediatric sickle cell anemia. *Blood.* 2018;131(9):1012-1021.

Hulbert ML, Scothorn DJ, Panepinto JA, Scott JP, Buchanan GR, Sarnaik S, et al. Exchange blood transfusion compared with simple transfusion for first overt stroke is associated with a lower risk of subsequent stroke: a retrospective cohort study of 137 children with sickle cell anemia. *J Pediatr.* 2006;149(5):710-712.

Juttukonda MR, Lee CA, Patel NJ, Davis LT, Waddle SL, Gindville MC, et al. Differential cerebral hemodynamic responses to blood transfusions in adults and children with sickle cell anemia. *J Magn Reson Imaging.* 2019;49(2):466-477.

Pollak L. Moyamoya disease and moyamoya syndrome. *N Engl J Med.* 2009;361:98; author reply 98.

Socialstyrelsen. Nationella riktlinjer för vård vid stroke [Internet]. Stockholm: Socialstyrelsen; 2000 [Uppdaterad 2020-01-15]. Hämtad från: <https://www.socialstyrelsen.se/globalassets/sharepoint-dokument/artikelkatalog/nationella-riktlinjer/2020-1-6545-kunskapsunderlag-2020.pdf>

Verduzco LA, Nathan DG. Sickle cell disease and stroke. *Blood.* 2009;114(25):5117-5125.

Infektion

Infektion är en viktig utlösande faktor för VOC och anemi, och på grund av sin funktionella hyposplenism har patienter med SCD en ökad risk för allvarliga infektioner med kapselförsedda bakterier.

- Vid feber och misstanke om infektion bör adekvat provtagning genomföras. (Hb, Tpk, Lpk, retikulocyter, diff, haptoglobin, CRP, kreatinin, Na, leverstatus, blod, svalg-, och urinodlingar samt u-sticka). Patienter med SCD ligger ofta habituellt högt i sina vita blodkroppar.
- Infektioner av alla grader utgör en stor stress för kroppen och risken för VOC eller ACS ökar. Handläggning bör riktas mot att motverka detta:
- Vätska och syrgas prioriteras omgående. Administrera 1000 ml Ringer-acetat eller motsvarande iv samt syrgas med saturationsmål >95%.
- Korrigera elektrolytrubbningar.
- Håll patienten varm.
- Lungröntgen rekommenderas alltid vid luftvägssymtom. Om inget annat infektionsfokus identifieras bör man starkt överväga lungröntgen även vid avsaknad av luftvägssymtom.
- Patientens vaccinationsstatus bör efterhöras.
- Vid feber >38,5°C rekommenderas alltid empirisk intravenös antibiotikabehandling på grund av förmodad funktionell aspleni. Vid feber <38,5°C rekommenderas som minimum perorala antibiotika.
- Om patienten bedöms kunna gå hem från akuten rekommenderas kontakt med patientens öppenvårdsmottagning för uppföljning.

Särskilda överväganden

- Smärta tillsammans med feber bör inte tolkas som en VOC innan infektion har uteslutits.
- Smärta över extremiteter tolkas lätt som VOC, men osteomyelit och ledinfektioner är viktiga differentialdiagnoser. Svullnad, rodnad och värmeökning bör föranleda åtgärd (punktion, radiologi).
- Patienter med SCD har ofta permanenta infarter vilka också utgör risk för infektion.
- Vid feber, hosta, dyspné och hypoxi bör man misstänka ACS, se "Acute chest syndrome".
- Vid misstanke om meningit prioriteras LP omgående men ska inte fördröja intravenösa antibiotika mer än 15 minuter. Om symtomen är sådana att även stroke kan vara orsaken prioriteras bilddiagnostik före LP.
- Transitorisk aplastisk kris med svår anemi kan uppkomma vid infektion med parvovirus B19.

Referenser

Smith-Whitley K, Zhao H, Hodinka RL, Kwiatkowski J, Cecil R, Cecil T, et al. Epidemiology of human parvovirus B19 in children with sickle cell disease. *Blood*. 2004;103(2):422-7.

Sobota A, Sabharwal V, Fonebi G, Steinberg M. How we prevent and manage infection in sickle cell disease. *Br J Haematol*. 2015;170:757-767.

Wang CJ, Kavanagh PL, Little AA, Holliman JB, Sprinz PG. Quality-of-care indicators for children with sickle cell disease. *Pediatrics*. 2011;128(3):484-93.

Yawn BP, Buchanan GR, Afenyi-Annan AN, Ballas SK, Hassell KL, James AH, et al. Management of sickle cell disease: summary of the 2014 evidence-based report by expert panel members. *JAMA*. 2014;312(10):1033-1048.

Priapism

Priapism är en ihållande och smärtsam erektion som orsakas av ett försämrat venöst avflöde från corpora cavernosa sekundärt till sickling av erythrocyter. Priapism drabbar omkring en tredjedel av vuxna män med SCD. Till utlösande faktorer hör bland annat dehydrering, infektioner samt ofullständigt tömd urinblåsa inför sänggåendet. Flertalet läkemedel såsom antiepileptika, antidepressiva, antipsykotika och antikoagulantia har dessutom associerats med episoder av priapism vid SCD.

Vanligast är återkommande, självbegränsande attacker med en duration <4 timmar, s.k. stuttering priapism. Vid en duration ≥ 4 timmar föreligger fulminant priapism, ett akut tillstånd med risk för efterföljande erektil dysfunktion.

Handläggningen beror på svårighetsgraden. Vid lättare besvär kan attacker hävas genom egenvård i form av analgetika, motion, hydrering, varma bad och varma eller kalla kompresser.

Redan vid en symtomduration >2 timmar bör patienten uppsöka sjukhus. Urolog bör involveras tidigt då risken för permanenta komplikationer ökar med priapismens duration.

- Efterforska utlösande faktorer/omständigheter/läkemedel.
- Klinisk undersökning med genital/perineal inspektion.
- Adekvat smärtlindring, frikostighet med opioider p.o. eller i.v. vid behov. Se avsnitt "Vasocklusiv kris".
- Adekvat hydrering, frikostighet med i.v. vätska (Ringer-acetat eller motsvarande).
- Syrgas om SpO₂ <95%.
- Urinkateter om möjligt.
- Kontrollera Hb, leukocyter, trombocyter, retikulocyter, leverstatus inkl. bilirubin, LD, haptoglobin, CRP, Na, K, kreatinin.
- I samråd med urolog kan blodgas från corpus cavernosum övervägas vid förstagångsepisod för att bekräfta s.k. lågflödespriapism som ses vid veno-ocklusiv genes (pO₂ <4 kPa, pCO₂ >8 kPa, pH <7,25).

Vid symtomduration ≥ 4 timmar

- I tillägg till ovan: skyndsamt bedömning av urolog för ställningstagande till penil aspiration och injektion av sympatikomimetika.
- Lokalanestesi i form av penisblockad bör starkt övervägas inför aspiration/injektion.
- I första hand aspireras blod från corpora cavernosa. Använd en 16-18 G nål för att aspirera blod från laterala corpus cavernosum nära penisbasen. Spolning med 0.9% NaCl kan övervägas för att avlägsna visköst blod.
- I refraktära fall genomförs injektion av sympatikomimetika i corpus cavernosum. Samma typ av nål som använts för aspiration kan användas. I första hand används Fenylefrin som späds med 0.9% NaCl till en koncentration av 100-500 µg/ml. Därefter ges 1 ml var 3-5 minut under ca 1 timmes tid. OBS max 1 mg/timme.
- Alternativt blandas 1 ml Efedrin 50 mg/ml med 10 ml 0.9% NaCl. Därefter injiceras 1-2 ml av lösningen i corpus cavernosum. Dosen kan vid behov upprepas efter 10-15 minuter.
- Vid injektion av sympatikomimetika ska vitalparametrar kontrolleras var 15:e minut. Överväg telemetriövervakning vid hög risk för kardiovaskulära komplikationer.

- Om otillfredsställande effekt måste kirurgisk intervention med shunt starkt övervägas (t.ex. mellan corpora cavernosa och corpus spongiosum). Om operativt ingrepp blir aktuellt, var god se avsnitt "Perioperativ handläggning".

Utbytestransfusion enbart på indikationen akut priapism har begränsat vetenskapligt stöd och rekommenderas ej. Om kirurgisk intervention planeras kan dock utbytestransfusion bli aktuellt med hänsyn till sedvanliga perioperativa överväganden.

Gällande sekundärprevention bör samtliga patienter erhålla sedvanlig behandling med Hydrea. Det vetenskapliga underlaget är ej tillräckligt för att förespråka rutinmässig behandling med exempelvis PDE-5 hämmare eller hormonella behandlingar i förebyggande syfte. Individuellt ställningstagande i samråd med SCD-intresserad hematolog vid komplicerade fall.

Referenser

Ahuja G, Ibecheozor C, Okorie NC, Jain AJ, Coleman PW, Metwalli AR, et al. Priapism and Sickle Cell Disease: Special Considerations in Etiology, Management, and Prevention. *Urology*. 2021;156:e40-e47.

Bivalacqua TJ, Allen BK, Brock GB, Broderick GA, Chou R, Kohler TS, et al. The Diagnosis and Management of Recurrent Ischemic Priapism, Priapism in Sickle Cell Patients, and Non-Ischemic Priapism: An AUA/SMSNA Guideline. *J Urol*. 2022;208(1):43-52.

Chinegwundoh FI, Smith S, Anie KA. Treatments for priapism in boys and men with sickle cell disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;4(4):CD004198.

Idris IM, Burnett AL, DeBaun MR. Epidemiology and treatment of priapism in sickle cell disease. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2022;2022(1):450-458.

Olujohungbe A, Burnett AL. How I manage priapism due to sickle cell disease. *Br J Haematol*. 2013;160(6):754-765.

Venös tromboembolism

Sicklecellsjukdom medför ökad risk för venös tromboembolism (VTE) p.g.a. bl.a. inflammatorisk aktivitet, aktivering av koagulationsfaktorer och trombocyter samt minskning av koagulationsinhibitorer, vissa genotyper (HbSS och HbSb0-talassemi) och splenektomi. Upp till 12% av patienterna med SCD drabbas av VTE innan 40 års ålder och recidivrisk är hög.

- Symtom tydande på djupventrombos (DVT) såsom svullnad och smärta eller på lungemboli (LE) såsom andfåddhet och bröstsmärta kan tolkas som sekundära till underliggande blodsjukdom.
- Det saknas data om användning av D-dimer och SCD är ingen riskfaktor som inkluderas i Wells score. Med tanke på hög risk för VTE vid SCD bör man därför vara frikostig med radiologisk undersökning.
- Ultraljud (duplex) och datortomografi med LE-protokoll är förstahandsval för radiologisk diagnos av DVT respektive LE.
- Det finns inga studier på behandling med trombolys för patienter med SCD. Vi rekommenderar behandling enligt gällande riktlinjer för patienter utan SCD.
- DOAK, parenterala antikoagulantia och warfarin kan användas enligt rekommendationer för icke-SCD patienter.

Referenser

Airy M, Eknoyan G. The kidney in sickle hemoglobinopathies. *Clin Nephrol.* 2017;87(2):55-68.

Boyle S, White RH, Brunson A, Wun T. Splenectomy and the incidence of venous thromboembolism and sepsis in patients with immune thrombocytopenia. *Blood.* 2013;121(23):4782-4790.

Brunson A, Lei A, Rosenberg AS, White RH, Keegan T, Wun T. Increased incidence of VTE in sickle cell disease patients: risk factors, recurrence and impact on mortality. *Br J Haematol.* 2017;178(2):319-326.

Naik RP, Streiff MB, Haywood C Jr, Segal JB, Lanzkron S. Venous thromboembolism incidence in the Cooperative Study of Sickle Cell Disease. *J Thromb Haemost.* 2014;12(12):2010-2016.

Noubouossie D, Key NS, Ataga KI. Coagulation abnormalities of sickle cell disease: relationship with clinical outcomes and the effect of disease modifying therapies. *Blood Rev.* 2016;30(4):245-256.

Shet AS, Wun T. How I diagnose and treat venous thromboembolism in sickle cell disease. *Blood.* 2018;132(17):1761-1769.

Stevens SM, Woller SC, Baumann Kreuziger L, Bounameaux H, Doerschug K, Geersing GJ, et al. Executive Summary: Antithrombotic Therapy for VTE Disease: Second Update of the CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest.* 2021;160(6):2247-2259.

Perioperativ handläggning

Patienter med SCD blir ofta aktuella för kirurgiska ingrepp relaterade till komplikationer av sjukdomen, såsom kolecystektomi, splenektomi och höftkirurgi. Patienter med SCD löper ökad risk för postoperativa komplikationer, framför allt ACS eller andra VOC. Perioperativa riskfaktorer utgörs bland annat av hypoxi, acidemi, hypotermi, dehydrering och smärta. De perioperativa hänsynstagandena vid SCD syftar således till att i möjligaste mån motverka dessa tillstånd. Vanliga blodtransfusioner eller utbytestransfusioner är aktuella i särskilda fall. Laparoskopisk kirurgi är att föredra om möjligt. Regional anestesi kan utföras på sedvanliga indikationer. Operationer i blodtomt fält innebär en risk för att utlösa vasookklusiva komplikationer, men accepteras om det kirurgiska ingreppet kräver detta tillvägagångssätt.

Preoperativt

- Kirurgi som kan anstå ska undvikas vid pågående infektion eller vasookklusiv kris.
- Preoperativ bedömning bör utföras av erfaren anestesilog i samråd med hematolog.
- Adekvat smärtlindring utifrån behov: opioider, paracetamol, NSAID (obs på njursvikt och andra eventuella komorbiditeter), ketamin, PCA. Smärtteam/smärtenhet bör involveras i tidigt skede för perioperativ optimering.
- Adekvat hydrering p.o. och därefter i.v. kontinuerligt med noggrann monitorering av vätskebalans samt undvikande av utdragen fasta i väntan på operation.
- Kontrollera Hb, leukocyter, trombocyter, retikulocyter, leverstatus inkl. bilirubin, LD, haptoglobin, CRP, Na, K, kreatinin, glukos, PK, APTT, arteriell/venös blodgas vb.
- Kontakt med transfusionsmedicin för blodgruppsmatchning inför eventuell blodtransfusion (se avsnitt "Transfusioner").
- EKG och ev. UKG hos patienter med symtom förenliga med pulmonell hypertension.
- Lunge-röntgen.
- Spirometri (elektiva patienter).
- Ställningstagande till vanlig blodtransfusion eller utbytestransfusion utifrån patientens riskprofil och ingreppets art (Tabell 1). Målet är att höja Hb till 100 g/L preoperativt. Vanlig blodtransfusion rekommenderas till alla patienter med Hb <90 g/L. OBS Hb ska dock ej överstiga 110 g/L efter transfusion. Utbytestransfusioner bör genomföras om transfusion krävs, men där utgångsvärdet är Hb >90-100 g/L. Vid större elektiva operationer eftersträvas HbS <30%. Även patienter med regelbundna transfusioner sekundärt till komplikationer såsom stroke bör optimeras till HbS <30% preoperativt. Vid urakut kirurgi får intra/postoperativa transfusioner genomföras om man inte hinner invänta transfusion.
- Undvik hypotermi! Överväg förhöjd temperatur i operationssalen, värmetäcken/varmluftstäckan och vätskevärmare.
- Preoxygenering med 100% O₂ i samband med induktion vid generell anestesi.
- Sedvanlig antibiotikaproylax utifrån aktuellt ingrepp.
- Vid kirurgiskt ingrepp med hög risk bör lämplighet att utföra ingreppet vid universitetssjukhus övervägas.

Genotyp	Kirurgisk riskkategori	Utgångsvärde Hb	Förslag på åtgärd
Alla genotyper	Hög1	-	Maskinell utbytestransfusion. Mål: Hb 100 g/L, HbS <30%
HbSS/HbSβ°	Medel2 eller låg3	<90 g/L	Vanlig transfusion. Mål: Hb 100 g/L
HbSS/HbSβ°	Medel2 eller låg3	≥90 g/L	Manuell utbytestransfusion. Mål: Hb 100 g/L
HbSC	Medel2	-	Vanlig transfusion eller manuell utbytestransfusion. Mål: Hb 100 g/L

Tabell 1. Exempel på transfusionsstrategier vid elektiv kirurgi. Övriga varianter diskuteras på individuell basis. 1Exempelvis hjärtkirurgi/thoraxkirurgi, neurokirurgi, organtransplantation, större kärlkirurgi, kirurgi som kräver generell anestesi >4 timmar. 2Exempelvis ortopedisk kirurgi inkl. höftkirurgi, kolecystektomi, splenektomi, appendektomi, kejsarsnitt. 3Exempelvis tandextraktioner, oftalmologiska ingrepp, endoskopier, sårdebridering.

Intraoperativt

- Vid långa operationer kan man överväga att repositionera patienten om möjligt för att undvika venös stas.

Postoperativt

- Fortsatt behandling med syrgas för att hålla SpO₂ >95% under 24 h efter väckning.
- Adekvat postoperativ smärtlindring.
- Fortsatt substitution med vätska i.v. till patienten kan försörja sig tillfredställande p.o., noggrann monitorering av vätskebalans.
- Monitorering av temperatur för att kunna upptäcka och åtgärda eventuell postoperativ hypotermi.
- Andningsgymnastik med PEP-flöjt, initialt varje timme, för att motverka atelektaser.
- Tidig mobilisering med hjälp av fysioterapeut.
- Patienter med SCD har en ökad risk för VTE. Postoperativ trombosprofylax bör ges frikosigt, men med utgångspunkt från sedvanliga etablerade rutiner för respektive ingrepp och utifrån riskfaktorer, t.ex. postoperativ immobilisering.

Referenser

Brandow AM, Carroll CP, Creary S, Edwards-Elliott R, Glassberg J, Hurley RW, et al. American Society of Hematology 2020 guidelines for sickle cell disease: management of acute and chronic pain. *Blood Adv.* 2020;4(12):2656-2701.

Chou ST, Alsawas M, Fasano RM, Field JJ, Hendrickson JE, Howard J, et al. American Society of Hematology 2020 guidelines for sickle cell disease: transfusion support. *Blood Adv.* 2020;4(2):327-355.

Oyediji CI, Welsby IJ. Optimizing management of sickle cell disease in patients undergoing surgery. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2021;2021(1):405-410.

Paradowski K. Pathophysiology and perioperative management of sickle cell disease. *J Perioper Pract.* 2015;25(6):101-104.

Walker I, Trompeter S, Howard J, Williams A, Bell R, Bingham R, et al. Guideline on the peri-operative management of patients with sickle cell disease: Guideline from the Association of Anaesthetists. *Anaesthesia.* 2021;76(6):805-817.

DEL 2: HANDLÄGGNING PÅ AVDELNING

Handläggning av vasooklusiv kris på avdelning

Majoriteten av patienterna som söker akuten med svår VOC kommer att behöva inläggande vård.

- Utred eventuell bakomliggande orsak till krisen (tex infektion, uttorkning).
- Säkerställ adekvat hydrering och var observant på utveckling av hypoxi, respiratoriska symtom och njursvikt.
- Använd PEP-flöjt alternativt incentive spirometri, vilket har visats minska risken för utveckling av ACS under vård av VOC.
- Täta kontroller behövs under första dygnet, eftersom tillståndet hos SCD-patienter med smärtekris kan försämrast hastigt.
- Vid utebliven förbättring inom 24-48 timmar, eller vid försämring oavsett tidpunkt, överväg behandling med utbytestransfusion. I första hand bör maskinell utbytestransfusion (erytraferes) utföras, men om denna möjlighet inte finns kan man utföra manuell utbytestransfusion via perifer ven eller central venös infart, se avsnitt "Transfusioner".
- Det är angeläget med fortsatt adekvat smärtstillning
 - ❖ Lägg till långverkande opioid om vid-behovsdosering ej räcker
 - ❖ Användning av 24-h PCA eller tillförsel av smärtstillande på bestämda tider i stället för vid-behovsdosering kan övervägas vid uttalade smärtor. Små studier har visat motstridiga resultat om vilken smärtlindringsregim som är bäst.
 - ❖ Använd ketamin-baserad anestesi eller regional anestesi som tillägg till standardbehandling
 - ❖ "Bas"-smärtlindring med paracetamol (max 4g/dygn). Överväg kur med NSAID (4-5 dagar) som tillägg till opioidbehandling (obs! eventuella kontraindikationer).
- Patienten bör ha adekvat trombosprofylax under inläggande tid, se avsnitt "Trombosprofylax".
- Inläggande konsultation och eftervårdplanering involverande hemmaklinik är en viktig trygghetshetskapande faktor.

Referenser

Al-Anazi A, Al-Swaidan L, Al-Ammari M, Al-Debasi T, Alkatheri AM, Al-Harbi S, et al. Assessment of patient-controlled analgesia versus intermittent opioid therapy to manage sickle-cell disease vaso-occlusive crisis in adult patients. *Saudi J Anaesth.* 2017;11(4):437-441.

Alkhateeb JM, Arafah MA, Tashkandi M, Al Qahtani SM. Surgical treatment of humeral head avascular necrosis in patients with sickle cell disease: a systematic review. *JSES Int.* 2021;5(3):391-397.

Alshahrani MS, Alghamdi MA. Ketamine for Sickle Cell Vaso-Occlusive Crises: A Systematic Review. *Saudi J Med Med Sci.* 2021;9(1):3-9.

Brandow AM, Carroll CP, Creary S, Edwards-Elliott R, Glassberg J, Hurley RW, et al. American Society of Hematology 2020 guidelines for sickle cell disease: management of acute and chronic pain. *Blood Adv.* 2020;4(12):2656-2701.

Brandow AM, DeBaun MR. Key Components of Pain Management for Children and Adults with Sickle Cell Disease. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2018;32(3):535-550.

Canadian Haemoglobinopathy Association. Consensus Statement on the Care of Patients with Sickle Cell Disease in Canada. Version 2.0. Ottawa; 2015.

- Darbari DS, Sheehan VA, Ballas SK. The vaso-occlusive pain crisis in sickle cell disease: Definition, pathophysiology, and management. *Eur J Haematol*. 2020;105(3):237-246.
- Darbari DS, Wang Z, Kwak M, Hildesheim M, Nichols J, Allen D, et al. Severe painful vaso-occlusive crises and mortality in a contemporary adult sickle cell anemia cohort study. *PLoS One*. 2013;8(11):e79923.
- Novelli EM, Gladwin MT. Crises in Sickle Cell Disease. *Chest*. 2016;149(4):1082-93.
- Rees DC, Williams TN, Gladwin MT. Sickle-cell disease. *Lancet*. 2010;376(9757):2018-31.
- Smith WR, Penberthy LT, Bovbjerg VE, McClish DK, Roberts JD, Dahman B, et al. Daily assessment of pain in adults with sickle cell disease. *Ann Intern Med*. 2008;148(2):94-101.
- Uwaezuoke SN, Ayuk AC, Ndu IK, Eneh CI, Mbanefo NR, Ezenwosu OU. Vaso-occlusive crisis in sickle cell disease: current paradigm on pain management. *J Pain Res*. 2018;11:3141-3150.
- Yawn BP, Buchanan GR, Afenyi-Annan AN, Ballas SK, Hassell KL, James AH, et al. Management of sickle cell disease: summary of the 2014 evidence-based report by expert panel members. *JAMA*. 2014;312(10):1033-48.
- Zaidi AU, Glaros AK, Lee S, Wang T, Bhojwani R, Morris E, Donohue B, Paulose J, Iorga ŞR, Nellesen D. A systematic literature review of frequency of vaso-occlusive crises in sickle cell disease. *Orphanet J Rare Dis*. 2021;16(1):460.

Handläggning av stroke på avdelningen

Patienten bör vårdas på avdelning med adekvata övervakningsmöjligheter och vana att hantera stroke (Neurologisk observationsavdelning eller dylikt).

- Uppföljande radiologiska undersökningar vid diagnostisk osäkerhet (MR hjärna inkl diffusion) liksom annan utredning av bakomliggande orsak görs efter behov (halskärlsdoppler, EKO).
- Blodprover för kvantifiering av HbS, därefter rekommenderas utbytestransfusioner med mål att sänka andelen HbS <30%. HbS-nivåer <20% tillåter högre Hb-värden (100-120 g/L) utan negativ påverkan pga viskositet vilket är en fördel.
- Utan föregående utbytestransfusion ska Hb ej överstiga 100 g/L på grund av negativa effekterna av ökad viskositet.
- I samråd med hematolog planeras för framtida regelbundna utbytestransfusioner. Om utbytestransfusioner inte är möjligt rekommenderas per oral cytoreduktion i form av hydroxikarbamid tillsammans med transfusioner.
- Patienter med SCD bör erhålla sekundär profylax med trombocythämmande medel, statiner och hantering av riskfaktorer, enligt gällande ritklinjer för patienter utan SCD.
- "Tysta" ischemiska stroke bör handläggas på liknande sätt som om de hade varit symptomgivande.

Referenser

Adams RJ, Cox M, Ozark SD, Kanter J, Schulte PJ, Xian Y, et al. Coexistent sickle cell disease has no impact on the safety or outcome of lytic therapy in acute ischemic stroke: findings from Get With The Guidelines-Stroke. *Stroke*. 2017;48(3):686-691.

DeBaun MR, Jordan LC, King AA, Schatz J, Vichinsky E, Fox CK, et al. American Society of hematology 2020 guidelines for sickle cell disease: prevention, diagnosis, and treatment of cerebrovascular disease in children and adults. *Blood Adv*. 2020;4:1554-88.

Guilliams KP, Fields ME, Ragan DK, Eldeniz C, Binkley MM, Chen Y, et al. Red cell exchange transfusions lower cerebral blood flow and oxygen extraction fraction in pediatric sickle cell anemia. *Blood*. 2018;131(9):1012-1021.

Hulbert ML, Scothorn DJ, Panepinto JA, Scott JP, Buchanan GR, Sarnaik S, et al. Exchange blood transfusion compared with simple transfusion for first overt stroke is associated with a lower risk of subsequent stroke: a retrospective cohort study of 137 children with sickle cell anemia. *J Pediatr*. 2006;149(5):710-712.

Juttukonda MR, Lee CA, Patel NJ, Davis LT, Waddle SL, Gindville MC, et al. Differential cerebral hemometabolic responses to blood transfusions in adults and children with sickle cell anemia. *J Magn Reson Imaging*. 2019;49(2):466-477.

Pollak L. Moyamoya disease and moyamoya syndrome. *N Engl J Med*. 2009;361:98; author reply 98.

Socialstyrelsen. Nationella riktlinjer för vård vid stroke [Internet]. Stockholm: Socialstyrelsen; 2000 [uppdaterad 2020-01-15]. Hämtad från: <https://www.socialstyrelsen.se/globalassets/sharepoint-dokument/artikelkatalog/nationella-riktlinjer/2020-1-6545-kunskapsunderlag-2020.pdf>

Verduzco LA, Nathan DG. Sickle cell disease and stroke. *Blood*. 2009;114(25):5117-5125.

Handläggning av infektion på avdelningen

- För att undvika ytterligare manifestationer av SCD hålls patienten varm och välhydrerad.
- Regelbunden övervakning av puls, blodtryck, andningsfrekvens och saturation. Saturation >95% rekommenderas.
- Preliminär diagnos omvärderas löpande mot bakgrund av de många differentialdiagnoser som förekommer mer frekvent hos patienter med SCD (kolecystit, pankreatit, mjältinfarkt mm).
- Fortsatt handläggning utifrån agens och infektionsfokus, eventuellt i samråd med infektionskonsult.
- Trombosprofylax rekommenderas vid inneliggande vård, se avsnittet "Trombosprofylax".

Referenser

Smith-Whitley K, Zhao H, Hodinka RL, Kwiatkowski J, Cecil R, Cecil T, et al. Epidemiology of human parvovirus B19 in children with sickle cell disease. *Blood*. 2004;103(2):422-7.

Sobota A, Sabharwal V, Fonebi G, Steinberg M. How we prevent and manage infection in sickle cell disease. *Br J Haematol*. 2015;170:757-767.

Wang CJ, Kavanagh PL, Little AA, Holliman JB, Sprinz PG. Quality-of-care indicators for children with sickle cell disease. *Pediatrics*. 2011;128(3):484-93.

Yawn BP, Buchanan GR, Afenyi-Annan AN, Ballas SK, Hassell KL, James AH, et al. Management of sickle cell disease: summary of the 2014 evidence-based report by expert panel members. *JAMA*. 2014;312(10):1033-1048.

Handläggning av venös tromboembolism på avdelningen

Även för långtidsbehandling med antikoagulantia extrapoleras rekommendationerna från riktlinjerna för VTE-behandling hos patienter utan SCD.

- Det finns ingen konsensus beträffande optimal duration av behandling med antikoagulantia vid SCD.
- I första hand rekommenderas behandling i minst (3-) 6 månader och förlängd behandling hos patienter med riskfaktorer där hög risk för återfall förekommer (upprepande trombos, immobilisering, trombofili, cancer, hög ålder o.s.v.). Riskbedömning avseende blödningsrisk ska alltid utföras.
- DOAK, LMWH eller warfarin kan användas enligt gällande praxis för patienter utan SCD.
- Vid symtomatisk CVK-associerad trombos rekommenderas minst 3 månaders behandling med antikoagulantia. Handläggning vid asymtomatisk eller accidentellt upptäckt trombos individualiseras även utifrån riskfaktorer för blödning. Om CVK fungerar behöver man inte dra den än så länge behandling med antikoagulantia pågår. Det finns inga data beträffande behovet att använda antikoagulantia under en viss period före utdragning av CVK.

Referenser

Kearon C, Akl EA, Ornelas J, Blaivas A, Jimenez D, Bounameaux H, et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. 2016;149(2):315-352.

Rajasekhar A, Streiff MB. How I treat central venous access device-related upper extremity deep vein thrombosis. *Blood*. 2017;129(20):2727-2736.

Shet AS, Wun T. How I diagnose and treat venous thromboembolism in sickle cell disease. *Blood*. 2018;132(17):1761-1769.

Stevens SM, Woller SC, Baumann Kreuziger L, Bounameaux H, Doerschug K, Geersing GJ, et al. Executive Summary: Antithrombotic Therapy for VTE Disease: Second Update of the CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. 2021;160(6):2247-2259.

Trombosprofylax

SCD är i sig en riskfaktor för trombos, och risken ökar vid förekomst av faktorer som operation, immobilisering, infektion mm.

- Sedvanlig trombosprofylax rekommenderas både för patienter med SCD som har opererats och patienter som är inneliggande p.g.a. medicinsk sjukdom, t.ex. infektion, VOC, ACS.
- Mekanisk trombosprofylax (stödstrumpor) bör också erbjudas.
- Användning av parenterala antikoagulantia, i första hand lågmolekylärt heparin i sedvanlig profylaxdos och med dosanpassning vid behov, rekommenderas framför användning av DOAK där data saknas.
- Vid ökad blödningsrisk (t.ex. grav trombocytopeni, svårt nedsatt njurfunktion mm) bör man väga risk mot nytta vid användning av antikoagulantia som tillägg till mekanisk trombosprofylax.

Referenser

Dobromirski M, Cohen AT. How I manage venous thromboembolism risk in hospitalized medical patients. *Blood*. 2012;120(8):1562-1569.

Naik RP, Streiff MB, Lanzkron S. Sickle cell disease and venous thromboembolism: what the anticoagulation expert needs to know. *J Thromb Thrombolysis*. 2013;35(3):352-358.

Schunemann HJ, Cushman M, Burnett AE, Kahn SR, Beyer-Westendorf J, Spencer FA, et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: prophylaxis for hospitalized and nonhospitalized medical patients. *Blood Adv*. 2018;2(22):3198-3225.

Handläggning av renala komplikationer på avdelningen

Närmare 10% av inläggande patienter med SCD drabbas av akut njursvikt, och risken är störst bland de med ACS och pulmonell hypertension. Risken är mindre vid smärtekriser, men här kan ändå subklinisk tubulär skada förekomma, och det är möjligt att upprepade episoder kan leda till overt och bestående skada.

- Adekvat hydrering och försiktighet med nefrotoxiska läkemedel är viktigt. Akut njursvikt ska i övrigt handläggas som hos övriga patienter, inkluderande indikationer för hemodialys.
- Upp till 40% av patienter med SCD drabbas någon gång av renal infarkt eller papillär nekros. Symtomen utgörs av flank- eller buksmärta, hematuri och illamående. Detta kan påvisas med DT eller UL, vilket rekommenderas vid klinisk misstanke.
- Cystatin-baserad metod kan med fördel användas hos patienter med SCD som tillägg till kreatinin för att värdera njurfunktionen.
- Vid hematuri bör tranexamsyra användas med försiktighet pga risk för koagelbildning i urinvägarna, detta även om tillgängliga data inte säkert kan påvisa risk för njurpåverkan.
- Det finns inga data om att erytrocyttransfusion är till nytta vid akut njursvikt.

Referenser

Ataga KI, Orringer EP. Renal abnormalities in sickle cell disease. *Am J Hematol*. 2000;63(4):205-211.

Audard V, Homs S, Habibi A, Galacteros F, Bartolucci P, Godeau B, et al. Acute kidney injury in sickle patients with painful crisis or acute chest syndrome and its relation to pulmonary hypertension. *Nephrol Dial Transplant*. 2010;25(8):2524-2529.

Audard V, Moutereau S, Vandemelebrouck G, Habibi A, Khellaf M, Grimbert P, et al. First evidence of subclinical renal tubular injury during sickle-cell crisis. *Orphanet J Rare Dis*. 2014;9:67.

Henderickx M, Brits T, De Baets K, Seghers M, Maes P, Trouet D, et al. Renal papillary necrosis in patients with sickle cell disease: How to recognize this 'forgotten' diagnosis. *J Pediatr Urol*. 2017;13(3):250-256.

Lee SG, Fralick J, Wallis CJD, Boctor M, Sholzberg M, Fralick M. Systematic review of hematuria and acute renal failure with tranexamic acid. *Eur J Haematol*. 2022;108(6):510-517.

Lumerman JH, Hom D, Eiley D, Smith AD. Heightened suspicion and rapid evaluation with CT for early diagnosis of partial renal infarction. *J Endourol*. 1999;13(3):209-214.

Nath KA, Hebbel RP. Sickle cell disease: renal manifestations and mechanisms. *Nat Rev Nephrol*. 2015;11(3):161-171.

Pham PT, Pham PC, Wilkinson AH, Lew SQ. Renal abnormalities in sickle cell disease. *Kidney Int*. 2000;57(1):1-8.

Handläggning av hepatiska manifestationer på avdelningen

Akut hepatisk kris drabbar nästan 10% av patienterna med SCD. Typiska symtom inkluderar feber, smärta och palpationsömheter under höger arcus och illamående, med oftast måttligt förhöjda transaminaser och konjugerat bilirubin, samt oftast normalt PK-INR. Leverbiopsi kan påvisa bl.a. sicklecelltromber och orsaken är sannolikt ischemi sekundär till sinusoidalobstruktion. Hydrering och smärtstillning rekommenderas. Tillståndet brukar vara övergående inom 3-14 dagar. Paracetamol bör undvikas. Utbytestransfusion med HbS mål <30-40% kan övervägas vid svår sjukdom men detta är ingen allmän rekommendation utan individuell bedömning rekommenderas.

Akut intrahepatisk kolestas är den svåraste typen av hepatisk kris med leversvikt och hög mortalitet, och kännetecknas av allmän sinusoidal sickling med uttalad ischemi och leverskada. Symtomen liknar akut hepatisk kris men patienten är ikterisk. Njursvikt, ökad blödningsbenägenhet, samt uttalad transaminasstegring förekommer. Behandling som vid akut leversvikt samt intensiv övervakning på lämplig avdelning rekommenderas. Utbytestransfusion med HbS mål <30% kan vara av värde. Enkel transfusion vid svår anemi eller hemodynamisk påverkan.

Hepatisk sekvestrering orsakas av intrahepatisk erythrocytackumulering och ger också akut sjunkande blodvärde. Patienter uppvisar högersidig buksmärta, palpationsömheter och hepatomegali. Labbmässigt förekommer anemi, trombocytopeni, mild till måttlig hyperbilirubinemi och väsentligen normala transaminaser. Understödjande behandling rekommenderas och transfusion kan vara indicerad beroende på anemiseringsgrad och symtomsvårighet. Det finns dock rapporter om snabb hemoglobinstegring vid minskning av leverstorlek då några av de ackumulerade erythrocyterna kan vara funktionella och komma åter i cirkulation (autotransfusion), vilket kan leda till hyperviskositet. Försiktighet med transfusioner rekommenderas således.

Akut gallstensanfall är vanligt bland patienter med SCD och förekommer hos upp till 20% av vuxna patienter, medan gallstenar finns hos 70% av patienterna, direkt kopplat till hemolysgrad. Akut gallstensanfall och akut hepatisk kris kan ha liknade kliniska bilder. Handläggningen är densamma som hos patienter utan SCD och elektivolecystektomi kan övervägas vid symtomatisk sjukdom. För perioperativ handläggning se avsnitt "Perioperativ vård".

Referenser

- Ahn H, Li CS, Wang W. Sick cell hepatopathy: clinical presentation, treatment, and outcome in pediatric and adult patients. *Pediatr Blood Cancer*. 2005;45(2):184-190.
- Allali S, de Montalembert M, Brousse V, Heilbronner C, Taylor M, Brice J, et al. Hepatobiliary Complications in Children with Sickle Cell Disease: A Retrospective Review of Medical Records from 616 Patients. *J Clin Med*. 2019;8(9).
- Chitturi S, George J, Ranjithkumar S, Kench J, Benson W. Exchange transfusion for severe intrahepatic cholestasis associated with sickle cell disease? *J Clin Gastroenterol*. 2002;35(4):362-363.
- Im DD, Essien U, DePasse JW, Chiappa V. Acute on chronic liver failure in a patient with sickle cell anaemia (HbSS). *BMJ Case Rep*. 2015;2015.
- Lee ES, Chu PC. Reverse sequestration in a case of sickle crisis. *Postgrad Med J*. 1996;72(850):487-488.
- Malik A, Merchant C, Rao M, Fiore RP. Rare but Lethal Hepatopathy-Sickle Cell Intrahepatic Cholestasis and Management Strategies. *Am J Case Rep*. 2015;16:840-843.
- Saddle AR. Management of liver complications in sickle cell disease. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2019;2019(1):345-350.

Yawn BP, Buchanan GR, Afenyi-Annan AN, Ballas SK, Hassell KL, James AH, et al. Management of sickle cell disease: summary of the 2014 evidence-based report by expert panel members. *JAMA*. 2014;312(10):1033-1048.

DEL 3: SJUKDOMSMODIFIERANDE BEHANDLING

Hydroxikarbamid

Bakgrund och indikation

Den aktiva substansen hydroxykarbamid (hydroxyurea, HU) utvecklades initialt som ett anti-neoplastiskt läkemedel där den fungerar som en hämmare av DNA-syntesen genom inverkan på ribonukleotidreduktas. Tidigare studier under 80-talet kunde emellertid identifiera relation mellan HU och ökade nivåer av HbF som i sin tur reducerade möjligheterna till polymerisering av HbS och därmed minskad frekvens av sickling.

1995 publicerades den första randomiserade kontrollerade studien som påvisade reducerad frekvens av vasoocklusiva kriser och ACS genom hydroxikarbamid-medierad induktion av HbF. Detta ledde 1998 till FDA-godkännande för HU som sjukdomsmodifierande behandling, följt av godkännande av EMA för både barn och vuxna knappt 10 år senare. Exakta mekanismen genom vilken HU genererar ett ökat uttryck av gamma-hemoglobin, och därigenom bildning av fetalt Hb, är ej helt klarlagd. Den störning i erytropoes som HU orsakar tros dock leda till rekrytering av tidiga erytroida förstadier som har persisterande förmåga att bilda HbF, men funktionen av HU är sannolikt mer mångfacetterad än så. Ökade nivåer av HbF leder i sin tur till en utspädningseffekt av HbS vilket reducerar risken för polymerisering och därmed sickling. HU har vid sidan om detta även direkta effekter på blodets flödesegenskaper genom förändring i uttryck av adhesionsmolekyler på både blod- och endotelceller vilket leder till minskad cell-cell-reaktivitet och interaktion med kärlväggen. Effekten av HU har verifierats i många studier sedan dess och har nu utgjort den primära behandlingen för SCD i snart 3 decennier.

2008 skrev amerikanska National Institutes of Health (NIH) ett konsensusutlåtande avseende HU vid SCD och 2014 publicerades i Blood en sammanställning av totalt fem tillgängliga randomiserade kontrollerade studier samt 27 observationsstudier. En majoritet av studierna fann en signifikant ökning av HbF och en betydande andel fann signifikant reduktion av vasoocklusiva kriser, ACS samt transfusionsbehov och behov av sjukhusvård hos patienter med sicklecellanemi. Således är rekommendationsunderlaget robust för patienter med HbSS och Hb/β0 medan det fortfarande råder tveksamhet kring hur applicerbara dessa data är för patienter med HbSC och HbS/β+ som ofta utgjorde en minoritet av studiepopulationerna. Störst indikation för HU-behandling föreligger hos patienter med ≥3 slutenvårdskrävande sickleskov inom ett år eller allvarliga komplikationer såsom ACS eller stroke. Sedan en längre tid rekommenderas dock att HU erbjuds till alla patienter med SCD oavsett komplikationspanorama. Evidensen för HUs effekt på långtidskomplikationer, skador i end-organ samt sickle-relaterad mortalitet är fortsatt osäkra och fler studier efterfrågas för att kartlägga detta.

Dosering och titrering

Många patienter har redan en välinställd behandling sedan barnålder när de övergår i vuxenvård varför HU sällan primärintroduceras på vuxenspecialistmottagning. Vid nysättning är rekommenderad startdos 10-20mg/kg/dygn vilket oftast innebär 1000mg för en vuxen patient

med normal njurfunktion. Effekten av HU är dosberoende och bör titreras upp till högsta tolererbara dos, vilken definieras som den stabila doseringsnivå där patienten har begränsade biverkningar samt en högst mild myelosuppression (neutrofila 1.5-3.0, TPK >80). Inför behandlingsstart bör aktuellt blod-, el- och leverstatus samt krea och Hb-fraktionering kontrolleras. Blodstatus följs sedan var 2-4 vecka under titreringsperioden för att sedan glesas ut när stabil dosering uppnåtts. Vid allvarigare grad av myelosuppression bör man göra uppehåll i behandlingen och sedan återinsätta HU i en lägre dosering efter att perifera värden har återhämtat sig.

Biverkningar

HU är hos de flesta patienter en vältolererad behandling med få allvarliga biverkningar både på kort och lång sikt. Mest signifikant är myelosuppression som bevakas och adresseras enligt ovan. Andra frekventa biverkningar är gastrointestinala symtom som ofta är övergående, samt hyperpigmentering i hud/naglar och tunnare hårväxt. Kutana ulcerationer samt respiratoriska symtom som indikerar fibrosutveckling är ovanliga biverkningar som man bör vara extra observant på.

Huruvida HU påverkar fertilitet är omdebatterat. Män med SCD har en generell påverkan på spermiekvälitet såsom beskrivet i separat kapitel i vårdprogrammet, men behandling med HU har inte visat försämra denna. HU-relaterad fertilitetspåverkan hos kvinnor är ej lika klarlagt men HU-behandling betraktas som säker fram till graviditet då uppehåll förordas med tanke på potentiella teratogena egenskaper hos HU. Kvinnor i reproduktiv ålder rekommenderas även använda kontraceptiva läkemedel.

Långtidsbehandling med HU har ej associerats med ökad risk för sekundära maligniteter hos patienter med hemoglobinopatier och studier på mononukleära celler ex-vivo har ej kunnat påvisa genomisk instabilitet hos patienter med HU-behandling.

Referenser

- Brawley OW, Cornelius LJ, Edwards LR, Gamble VN, Green BL, Inturrisi C, et al. National Institutes of Health Consensus Development Conference statement: hydroxyurea treatment for sickle cell disease. *Ann Intern Med.* 2008;148(12):932-938.
- Charache S, Terrin ML, Moore RD, Dover GJ, Barton FB, Eckert SV, et al. Investigators of the Multicenter Study of Hydroxyurea in Sickle Cell Anemia. Effect of hydroxyurea on the frequency of painful crises in sickle cell anemia. *N Engl J Med.* 1995;332(20):1317-1322.
- Joseph L, Jean C, Manceau S, Chalas C, Arnaud C, Kamdem A, et al. Effect of hydroxyurea exposure before puberty on sperm parameters in males with sickle cell disease. *Blood.* 2021;137(6):826-829.
- Kroner BL, Hankins JS, Pugh N, Kutlar A, King AA, Shah NR, et al. Pregnancy outcomes with hydroxyurea use in women with sickle cell disease. *Am J Hematol.* 2022;97(5):603-612.
- McGann PT, Ware RE. Hydroxyurea therapy for sickle cell anemia. *Expert Opin Drug Saf.* 2015;14(11):1749-1758.
- Qureshi A, Kaya B, Pancham S, Keenan R, Anderson J, Akanni M, et al. Guidelines for the use of hydroxycarbamide in children and adults with sickle cell disease: A British Society for Haematology Guideline. *Br J Haematol.* 2018;181(4):460-475.
- Rankine-Mullings AE, Nevitt SJ. Hydroxyurea (hydroxycarbamide) for sickle cell disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2022;9(9):CD002202.
- Wong TE, Brandow AM, Lim W, Lottenberg R. Update on the use of hydroxyurea therapy in sickle cell disease. *Blood.* 2014;124(26):3850-3857.

Transfusioner (enkla och utbytes)

För individer med SCD finns ett optimalt hemoglobinvärde för oxygentransport som är individuellt, men lägre än för friska individer. Blodtransfusion reducerar andelen HbS och polymerisering av hemoglobin. Därmed minskas effekten på erythrocyter (hemolys, membranpåverkan), vasoocklusion och eventuellt organpåverkan.

Vid SCD föreligger en ökad viskositet i perifert blod på grund av HbS och viskositeten ökar när HbS deoxygeneras. Vid transfusion bör därför post transfusions-Hb inte överskrida 100 g/L (Hb) alternativt 10-20 g/L ovan en individuell basnivå. Transfusion vid SCD kräver därför noggranna överväganden av både Hb och procent HbS för att säkerställa maximal syretillförsel till vävnader utan att den totala viskositeten ökar över gränsvärdet och därmed försämrar avgivande av syre.

För att undvika immunisering rekommenderas erythrocytantigentypning. Serologisk typning kan utföras akut om patienten varit transfusionfri de senaste 3 månaderna. Typning bör ske brett och genomisk typning är därför att föredra. Möjligheterna att utföra genomisk typning akut är begränsad, liksom bred serologisk typning på blodcentraler (transfusionsmedicin) utanför universitetssjukhusen. Kontakta blodcentralens läkare om blodbehovet är akut.

Kontakta transfusionsmedicin

- Meddela blodcentralen att patienten har SCD. Ange också om patienten tidigare tillhört annan region eller huvudman. Blodcentralen lägger då in uppgifter i sitt bloddatasystem om krav på blodkomponenter och om ytterligare analyser ska göras.
- Om det inte finns sedan tidigare rekommenderas utökad erythrocytantigentypning.

Transfusionskomplikationer hos patienter med sicklecellsjukdom

- Hyperviskositet: se ovan
- Allo- och autoimmunisering

Vid SCD är risken för alloimmunisering (erythrocytantikroppar pga immunisering mot annan individs erythrocytantigen) högre än för patienter med återkommande transfusionsbehandlingar på grund av annan kronisk anemi.

Så kallad fördröjd hemolytisk transfusionsreaktion beror på IgG-antikroppar mot erythrocytantigen som leder till ökad hemolys dagar-veckor efter transfusionen. Hemolysen ger ofta inga kliniska symtom utan diagnostiseras genom laboratorieprover. Hos en alloimmuniserad patient kan rutinmässigt BAS-test ofta vara negativt. Vid transfusion sker en exponering av erythrocytantigen som booster bildningen av alloantikroppar och ger en fördröjd hemolys.

- Hyperhemolys:

Hyperhemolys är en subgrupp av fördröjd hemolytisk transfusionsreaktion som kan orsaka livshotande anemi. Både patientens egna och transfunderade erythrocyter hemolyseras utan att någon antikropp kan påvisas. Patogenesen är oklar. Föreslagna mekanismer är bland annat bystander hemolys och makrofagaktivering (extrem hyperferritinemi har setts). Patienten har ofta smärtor, hemoglobinuri, Hb lägre efter transfusionen, HbA% lägre eller oförändrat. Både HbS och HbA kan påvisas i urinen (HPLC-metod). DAT är negativ. Fortsatta transfusioner kan, även om förenlighetsprovning är utan anmärkning, leda till fortsatt och ibland förvärrad hemolys och ska om möjligt undvikas. I lindriga fall rekommenderas expektans och i allvarliga fall IVIG, steroider eller tocilizumab.

- Järnöverskott: sedvanlig kelatbehandling alternativt utbytestransfusion

Akutpatient med behov av blodtransfusion

Meddela blodcentralen SCD-diagnos och om det kan finnas transfusionshistorik från annat sjukhus. Tag blodgruppering och vid behov prov för utvidgad fenotypning av erythrocytantigen om det inte finns, blodstatus, bastest och ev HbS (Hb-fraktioner) om kris.

Blodet bör vara leukocytreducerat, högst 14 dagar gammalt och antigenmatchat, dvs typiskt avseende i första hand ABO, Rh (CcDEe), Kell och avseende eventuell antikropp som patienten bildat. Vid tillgång på ytterligare upptypat blod kan även hänsyn tas till antigen inom Kidd och Duffy. Överväg att kontakta blodcentralens läkare för samråd kring lämplig transfusionsstrategi så att ett akut transfusionsbehov kan tillgodoses med tillfredställande säkerhet utan onödig fördröjning.

Val av transfusionsmetod

Valet av vanlig enkel transfusion (påfyllning) eller utbytestransfusion (erytraferes) bör baseras på klinisk bedömning med hänsyn till indikationen för transfusion och behovet av att undvika hyperviskositet, övervätskning, EVF-ökning och alloimmunisering, av att minimera järntillförsel och även av tillgång till venös infart och tillgängliga resurser.

Enkel transfusion är att föredra om målet är att framförallt förebygga eller behandla svår anemi.

Erytraferes möjliggör avlägsnande av sickleceller och ersättning med normala röda blodkroppar, och är att föredra när en ökning av blodets viskositet kan förvärra symtomen. Vid vissa akuta respektive elektiva indikationer rekommenderas erytraferes, se nedan. Idag finns möjligheten till maskinell erytraferes enbart på universitetssjukhus.

Enkel transfusion

Steady state Hb varierar mellan individer och genotyp, se tabell 1 avsnittet "Diagnostik".

Om Hb sjunker till 20g/L under patientens steady state Hb rekommenderas transfusion. Patienter som normalt har Hb <90 g/L och som inte får regelbundna transfusioner bör inte transfunderas så att Hb överstiger 100 g/L, speciellt inte om HbS > 30%.

Indikationer för blodtransfusion oavsett genotyp

- svår anemi (<70 g/L)
- sänkning av Hb >20 g/L från patientens habituella Hb
- relativ anemi i förhållande till patientens habituella Hb med anemisymptom såsom exempelvis hjärtsvikt, angina, dyspné eller cerebral dysfunktion
- inför operativa ingrepp, se avsnittet "perioperativ vård"
- vid hastig akut reduktion av blodvärdet såsom vid sekvestrering av blod i mjälte eller lever, hyperhemolys eller vid aplastisk kris måste underliggande patofysiologi beaktas

Återkommande enkla blodtransfusioner av vanlig typ i individuellt program

Återkommande blodtransfusioner i ett transfusionsprogram syftar till att hålla en högre Hb-nivå än 100 g/L med HbS-nivåer <30%. Produktionen av HbS undertrycks av den högre hematokriten och av att den kvarvarande delen av HbS är utspädd med transfunderat HbA-blod. Cirka 10 ml erythrocytkoncentrat/kg kroppsvikt var 3-4:e vecka är vanligt.

Observandum och uppföljning av patient med återkommande transfusioner

- Vid misstänkt transfusionskomplikation med anemi, ikterus eller smärta (kan misstolkas som smärtekris) inom fyra veckor efter en transfusion bör blodcentralen kontaktas då det kan röra sig om alloimmunisering och en fördröjd hemolytisk transfusionsreaktion. Utvidgad utredning i syfte att påvisa eventuella alloantikroppar mot erytrocytantigen kan bli aktuellt.
- Om transfusionsbehovet ökar; överväg alloimmunisering och utvidgad utredning enligt ovan, hypersplenism eller hyperhemolys (se ovan).
- Patienter bör följas med monitorering av järninlagring, och kelatterapi insätts enligt lokala rutiner.
- Regelbundna smittester (HIV, hepatit B och C, lues) rekommenderas ej.

Utbytestransfusion (erytraferes)

Utbytestransfusion, som kan utföras manuellt eller i form av maskinell erytraferes, är effektivare än vanlig blodtransfusion för att minska viskositet och andelen HbS, och maskinell är mer effektiv än manuell. Vid återkommande erytrafereser reduceras dessutom risken för järnbelastning och viss risk för järnbrist kan uppstå. Maskinell erytraferes har också visats ge mindre alloimmunisering än vanlig enkel transfusion trots att erytrafereserna innebar exponering för fler enheter blod än enkla transfusioner. Kontraindikationer mot erytraferes är i princip endast om patientens tillstånd inte tillåter. För beslut om erytraferes, konsultera gärna sjukhus med erytrafereserfarenhet. Aferesmaskinen som utför maskinella utbytestransfusioner och personal för denna finns i Sverige idag oftast på Klinisk immunologi/transfusionsmedicin på universitetssjukhusen. Manuell erytraferes görs på hematologen/medicinkliniken. Saknas tillgänglighet till utrustning för venesection/blodgivning kan det vara relativt komplicerat och fysiskt ansträngande att manuellt samla så mycket blod som behövs vid utbytestransfusioner. Metoden är tidskrävande och kan kräva flera dagars utbyte för att nå önskat mål. Manuellt utbyte bör reserveras för akuta situationer, då maskinell erytraferes inte är tillgänglig inom acceptabel tid.

Indikationer för akut erytraferes

- acute chest syndrome se separat avsnitt "Acute chest syndrome"
- stroke/TIA se separat avsnitt "Stroke"
- multiorgansvikt (pga. mikroinfarkter i många organ)
- graviditet se separat avsnitt "Graviditet"

Provtagning före akut erytraferes (förutsätter att patienten är fenotypiskt utredd, typa annars), HbS (Hb-fraktioner), blodstatus, BAS-test, joniserat kalcium

Behandlingsmål efter akut erytraferes: HbS% <30% vid HbSS (eller HbS% <15% HbS vid sammansatt heterozygoti som t.ex. HbSC) och Hb <115 (100-110 g/L).

Manuell utbytestransfusion akut

Tvåarmsteknik är nödvändig med en PVK i varje arm. Utbytet genomförs isovolemiskt. Mer blod borttages än vad som ersätts av blod. NaCl ersätter volymdifferensen, se exempel nedan:

- 1 Venesection 500 ml helblod, ev i mindre portioner vid dragning via sprutor
- 2 NaCl 500 ml infunderas
- 3 Venesection 500 ml helblod
- 4 2 e-konc transfunderas

Steg 1-4 kan upprepas tills planerad utbytesvolym är nådd. Planerad utbytesvolym anges vid akut erytraferes ofta till 1/3 av patientens blodvolym. Ett annat, vanligt uttryckssätt är byte av 1-1,5 erythrocytvolymer.

Total blodvolym (barn >3 år och vuxna): 70 ml x kroppsvikt (kg) Ex: 70x60=4200 ml

Erythrocytvolum = Total blodvolym x EVF% Ex: 4200x0,30=1260 ml

Ex planerad utbytesvolym, 1 erythrocytvolum: 1260 ml

För detaljerat handhavande av manuell erytraferes, var god se Ait Abdallah et al.

Maskinell utbytestransfusion akut

Ofta ersätts patientens avlägsnade erythrocyter med 10-12 e-konc (1 e-konc/6 kg kroppsvikt). I de fall aktuellt HbS-värde saknas, bytes förslagsvis 1-1,5 erythrocytvolymer. Aferesmaskinen räknar ut exakt volym efter programmering av för åtgärden nödvändiga data.

Återkommande (elektiv) erytraferes kan övervägas vid

- preoperativ förberedelse, se perioperativ vård
- vid transfusionskrävande sjukdom: för att minska järninlagring
- efter stroke
- återkommande smärtekriser vid otillräcklig effekt av medikamentell behandling
- upprepade acute chest syndrome-episoder
- symptomatisk anemi
- gravida där Hydrea är utsatt
- pulmonell hypertension

Behandlingsmål vid återkommande erytraferes är att minst 50% av patientens ursprungliga blod ska elimineras, dvs FCR (fraction cells remaining) ska vara högst 50%. HbS-nivån bör hållas konstant (provtagning före erytraferes) kring 30-50% vid HbSS respektive vid HbSC kring 15% (eller HbA% >70%). Hb-nivån kring 100 g/L. Kan också anges såsom att Hb bör vara 10 g/L mer än pretransfusions-Hb med EVF kring 0,30.

Maskinell erytraferes är en effektiv metod att sänka HbS-nivån i perifert blod. De flesta patienter når målnivå efter endast en behandling. Efter en första erytraferes, där man provtar pat avseende HbS, Hb och EVF före och efter aferesen, och konfirmerar att pat nått målnivå, är det inte nödvändigt att därefter kontrollera eftervärden av HbS.

Patienten kan ställas in på ett gränsvärde före erytraferes (t ex HbS före erytraferes <40%) och ett schema, där intervallen mellan afereserna och antalet blodkomponenter att byta är konstant (t ex 4 veckor, 10 e-konc (ca 10 x 270 mL = 2700 mL)). Så länge HbS-nivån är under gränsvärdet, kan schemat fortsätta. Om HbS >gränsvärdet, kan man antingen minska intervallet till nästa gång eller öka antalet e-konc vid den aktuella erytraferesen. OBS! Då det återkommande är aktuellt att hitta blodpåsar med viss fenotyp, kan det vara lämpligt att 14 dagar före planerad erytraferes meddela blodcentralen om behovet av speciella e-konc. Blodcentralen har då mer tid att hitta påsar med matchande fenotyp.

Biverkningar av maskinell erytraferes

Hypokalcemi kan uppkomma på grund av att citrat (ACD) används som antikoagulant i maskinen. Patienter ges kalcium oralt eller i injektion/infusion för att motverka hypokalcemi. Trombocytopeni

ses ofta efter erytraferesen och är sannolikt en utspädningseffekt efter given behandling. Järnbrist kan uppkomma. I övrigt gäller samma biverkningar som beskrivs i stycket om enkla blodtransfusioner; "Observandum och uppföljning av patient med återkommande transfusioner".

Access

Perifera kärl kan ibland vara otillgängliga för PVK. Alternativ kan vara att försöka sätta PVK med hjälp av ultraljud, att använda femoraliskateter, artärkateter eller Vortex. Den senare har enligt litteraturen en trombotiseringsrisk och antikoagulantia kan övervägas så länge Vortex finns på plats.

Plasmaferes

Vid akut, svår sjukdom har även plasmaferes använts.

Referenser

Ait Abdallah N, Connes P, Di Liberto G, Offredo L, Beaumont JL, Menouche D, et al. Automated RBC Exchange has a greater effect on whole blood viscosity than manual whole blood exchange in adult patients with sickle cell disease. *Vox Sang.* 2020;115(8):722-728.

Chen F, Booth C, Barroso F, Bennett S, Kaya B, Win N, et al. Salvage of refractory post-transfusion hyperhaemolysis by targeting hyperinflammation and macrophage activation with tocilizumab. *Transfus Med.* 2022;32(5):437-440.

Davis BA, Allard S, Qureshi A, Porter JB, Pancham S, Win N, et al. Guidelines on red cell transfusion in sickle cell disease. Part I: principles and laboratory aspects. *Br J Haematol.* 2017;176(2):179-191.

Davis BA, Allard S, Qureshi A, Porter JB, Pancham S, Win N, et al. Guidelines on red cell transfusion in sickle cell disease Part II: indications for transfusion. *Br J Haematol.* 2017;176(2):192-209.

Hillyer CD, Shaz BH, James C, Abshire TC, eds. Transfusion Medicine and Hemostasis, Clinical and Laboratory Aspects. 1st Ed. *Elsevier.* 2009: 260-261.

McLeod BC, Szczepiorkowski ZM, Weinstein R, Winters JL, eds. Apheresis: Principles and Practice, 3rd edition. Bethesda, Maryland: *AABB Press,* 2010, s 391-409.

Mihalca D, Ahmad A, Mehta D, Freeman T, Orebayo F, Bello-Sanyaolu O, et al. Emergency red cell exchange for the management of acute complications in sickle cell disease: Automated versus manual. *Transfus Med.* 2023;33(4):287-289.

Nader E, Connes P, Lamarre Y, Renoux C, Joly P, Hardy-Dessources MD, et al. Plasmapheresis may improve clinical condition in sickle cell disease through its effects on red blood cell rheology. *Am J Hematol.* 2017;92(11):E629-E630.

Rehman R, Saadat SB, Tran DH, Constantinescu S, Qamruzzaman Y. Recurrent Hyperhemolysis Syndrome in Sickle Cell Disease. *Cureus.* 2021;13(5):e14991.

Sarode R, Ballas SK, Garcia A, Kim HC, King K, Sachais B, et al. Red blood cell exchange: 2015 American Society for Apheresis consensus conference on the management of patients with sickle cell disease. *J Clin Apher.* 2017;32(5):342-367.

Shankar K, Shah D, Huffman DL, Peterson C, Bhagavatula R. Hyperhemolysis Syndrome in a Patient With Sickle Cell Disease and Acute Chest Syndrome. *Cureus.* 2021;13(1):e13017.

Stussi G, Buser A, Holbro A. Red Blood Cells: Exchange, Transfuse, or Deplete. *Transfus Med Hemother.* 2019;46: 407-416.

Swerdlow PS. Red cell exchange in sickle cell disease. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2006:48-53.

Thein SL, Pirenne F, Fasano RM, Habibi A, Bartolucci P, Chonat S, et al. Hemolytic transfusion reactions in sickle cell disease: underappreciated and potentially fatal. *Haematologica.* 2020;105(3):539-544.

Tsitsikas DA, Badle S, Hall R, Meenan J, Bello-Sanyaolu O, Orebayo F, et al. Automated Red Cell Exchange in the Management of Sickle Cell Disease. *J Clin Med*. 2021;10(4).

Tsitsikas DA, Mihalca D, Hibbs S, Freeman T, Bello-Sanyaolu O, Orebayo F, et al. Therapeutic plasma exchange in the management of acute complications of sickle cell disease: A single centre experience. *Transfus Apher Sci*. 2022;61(3):103375.

Tsitsikas DA, Orebayo F, Agapidou A, Amos RJ. Distinct patterns of response to transfusion therapy for different chronic complications of sickle cell disease: A useful insight. *Transfus Apher Sci*. 2017;56(5):713-716.

Wahl SK, Garcia A, Hagar W, Gildengorin G, Quirolo K, Vichinsky E. Lower alloimmunization rates in pediatric sickle cell patients on chronic erythrocytapheresis compared to chronic simple transfusions. *Transfusion*. 2012;52(12):2671-2676.

Wayne AS, Kevy SV, Nathan DG. Transfusion Management of Sickle Cell Disease. *Blood*. 1993; 81(5):1109-1123.

Yazdanbakhsh K, Ware RE, Noizat-Pirenne F. Red blood cell alloimmunization in sickle cell disease: pathophysiology, risk factors, and transfusion management. *Blood*. 2012;120(3): 528-537.

Allogen stamcellstransplantation

Allogen stamcellstransplantation (allo SCT) har länge varit den enda kurativt syftande behandlingen för SCD. Beslut om transplantation har traditionellt tagits i pediatrik vård och förbehållits de patienter som tidigt i livet uppvisar allvarlig fenotyp med svår organpåverkan eller recidiverande allvarliga VOC.

Vid vård av vuxna patienter med SCD har man varit mycket restriktiv till allo SCT med hänsyn till ackumulerade organskador och komorbiditet. Studier avseende allo SCT hos vuxna patienter är därför begränsade, många gånger med för små patientvolymen för att kunna dra några säkra slutsatser.

Ålder förefaller fortfarande vara den starkaste faktorn för eventfri överlevnad efter allo SCT med tydlig försämring från äldre tonåren/tidigare vuxenåren. Donatorsval samt mildare konditioneringsregim har visat kunna förbättra resultaten efter transplantation. Sannolikheten är lägre att identifiera en matchad obesläktad donator för en patient med SCD jämfört andra hematologiska diagnoser då patienterna många gånger tillhör etniska grupper som är underrepresenterade i donationsregister. Inkluderas haploidentiska donatorer stiger denna sannolikhet dock till >90%. Mot bakgrund av detta samt den senaste tidens ökade erfarenhet och säkerhet vad gäller haplo-transplantation bör därför även denna metod övervägas i diskussionen avseende allo SCT vid SCD, vilket uppmärksammats i en publicerad metaanalys från 2021.

Några signifikanta förändringar av rekommendationer för allo SCT kan sannolikt inte komma till stånd utan större konfirmerande studier med långtidsdata. Tills vidare rekommenderas därför restriktivt förhållning där yngre, vuxen patient i undantagsfall kan erbjudas allo SCT utifrån individuell bedömning. Man bör då i första hand välja matchad syskondonator samt icke-myeloablative konditionering men matchad obesläktad givare eller haplo-transplantation bör ej uteslutas i det fall indikationen bedöms stark.

Referenser

- Aydin M, Dovert E, Leeflang MMG, de la Fuente J, Kassim AA, Biemond BJ, et al. Haploidentical Allogeneic Stem Cell Transplantation in Sickle Cell Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Transplant Cell Ther.* 2021;27(12):1004 e1001-1004 e1008.
- Bolanos-Meade J, Fuchs EJ, Luznik L, Lanzkron SM, Gamper CJ, Jones RJ, et al. HLA-haploidentical bone marrow transplantation with posttransplant cyclophosphamide expands the donor pool for patients with sickle cell disease. *Blood.* 2012;120(22):4285-4291.
- Gluckman E, Cappelli B, Bernaudin F, Labopin M, Volt F, Carreras J, et al. Sickle cell disease: an international survey of results of HLA-identical sibling hematopoietic stem cell transplantation. *Blood.* 2017;129(11):1548-1556.
- Krishnamurti L, Neuberg DS, Sullivan KM, Kamani NR, Abraham A, Campigotto F, et al. Bone marrow transplantation for adolescents and young adults with sickle cell disease: Results of a prospective multicenter pilot study. *Am J Hematol.* 2019;94(4):446-454.
- Saraf SL, Rondelli D. Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Adults with Sickle Cell Disease. *J Clin Med.* 2019;8(10).
- Tozatto-Maio K, Torres MA, Degaide NHS, Cardoso JF, Volt F, Pinto ACS, et al. HLA-Matched Unrelated Donors for Patients with Sickle Cell Disease: Results of International Donor Searches. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2020;26(11):2034-2039.

Genterapi

Tidigare har allo SCT varit den enda kurativa behandlingen mot SCD. Tillgängligheten av lämpliga donatorer, toxiciteten av höga doser cytostatika och långtidsbiverkningar har dock varit begränsande faktorer för en kurativ utgång. Sjukdomen orsakas av en singelmutation och är därför ett attraktivt mål för genmodifikation. På senare år har utvecklingen av genterapi möjliggjort framgångsrik, inom kliniska studier, behandling av utvalda patienter med SCD. Genterapi har visat sig kunna vara en kurativ behandling oberoende av donatorer samt med en mildare konditionering.

Genterapimetoder är under utveckling och inkluderar idag huvudsakligen gen-tillägg med hjälp av ex-vivo gentransduktion till skördade stamceller eller gen-modifiering genom CRISPR-Cas9 metoden för att öka produktionen av fetalt hemoglobin. Flera produkter är under senare fasen av utvecklingen och förväntas bli tillgängliga de kommande åren. Genteknik väcker förutom möjligheten till kurativ behandling utan donator även en del praktiska och etiska frågor.

Övriga medel

Glutamin

L-glutamin, en naturligt förekommande aminosyra, är en prekursor till nukleinsyror och involverad i syntes av nikotinamidadenindinukleotid (NAD⁺). L-glutamins verkningsmekanism vid SCD är ofullständigt kartlagd men skulle kunna tillskrivas en minskad adhesivitet hos röda blodkroppar till kärlväggen med förbättrat flöde och färre smärtsamma episoder. L-glutamine är inte godkänt i Sverige men blev godkänt i USA 2017. En del svenska patienter tar det antingen på recept, som aminosyratillskott, eller via näthandel. Målgruppen är sannolikt de med kvarstående smärtproblematik trots hydroxikarbamid men effekten av L-glutamin är troligtvis begränsad.

Krizanlizumab

Krizanlizumab är en selektiv humaniserad monoklonal IgG2 kappa-antikropp som binder till P-selektin med hög affinitet och blockerar interaktionen med dess ligander. Förhöjda P-selektin-värden ses hos patienter med sicklecellsjukdom. Bindning av P-selektin på ytan av aktiverat endotel och trombocyter har visats effektivt blockera interaktioner mellan endotelceller, trombocyter, röda blodkroppar och leukocyter och därmed förhindra kärlocklusion.

Krizanlizumab (Adakveo[®]) godkändes baserat på en fas 2-studie (SUSTAIN) som visade minskad årlig VOC-frekvens med 45,3% vid behandling med krizanlizumab jämfört med placebo. En uppföljande fas 3-studie, (STAND), har dock inte kunnat påvisa minskad frekvens VOC som leder till besök inom sjukvården efter ett års behandling, jämfört med placebo. Läkemedlet har därför dragits tillbaka. Preparatet fanns tillgängligt på den svenska marknaden under 2022-2023, men för närvarande finns inga patienter under behandling. Inga nya säkerhetsproblem har identifierats och pågående studier med både vuxen- och barnpatienter fortsätter enligt plan. Det är dock osäkert när, eller om, det kommer att återintroduceras.

Voxelotor

Voxelotor binder till Hb-molekylens alphakedja och leder till allosterisk modifiering av Hb resulterande i en ökad syrgasaffinitet för hemoglobinmolekylen. Detta leder till en minskad

tendens till polymerisering av deoxy-HbS, ökad överlevnad av röda blodkroppar, ökat hemoglobinvärde och lägre retikulocytvärde men man har hittills inte kunnat se signifikanta skillnader i antalet VOC och Quality of life. Opublicerade data antyder en smärtlindrande effekt hos de med förbättrat hemoglobinvärde och även en minimal ökad livskvalite hos voxelotorbehandlade. Voxelotor är indicerat för behandling av symtomatisk hemolytisk anemi relaterat till SCD hos vuxna och barn från 12 års ålder. Behandlingen godkändes 2021 av EMA och av Läkemedelsverket 2023, men är ej bedömt av Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV) avseende subvention. Målgruppen är sannolikt de patienter med SCD som har en hemolytisk anemi, med trötthet och nedsatt livskvalitet där hydroxykarmabamid av någon anledning inte fungerar, eller som tillägg till hydroxykarmabamid. En annan målgrupp som studerats med preliminärt hoppfulla resultat är SCD patienter med bensår. Studier med effektmått avseende överlevnad, njur-, hjärt-, lung och strokesjukdom saknas. I dagsläget avrådes från förskrivning tills dess TLV-förhandlingar klara.

Puryvatkinasaktivatorer

Höga nivåer av 2,3-difosfoglycerat (2,3-DPG) leder till lägre oxygenaffinitet för hemoglobinmolekylen. Deoxygenerat HbS leder till att hemoglobinmolekylerna bildar repliknande strukturer och skadar den röda blodkroppen. Puryvatkinasaktivatorer ökar ATP och minskar 2,3-DPG resulterande i lägre markörer för hemolys. Substanser som studeras är mitapivat och etavopivat.

Interleukininhibitorer

IL-1beta-blockad har visat sig leda till lägre inflammationsmarkörer och minskad sjukdomsaktivitet. Studier pågår.

Rekombinant ADAMTS13

VOC hos SCD karaktäriseras av hypoxi/reoxyneringsstress som leder till inflammation och hemolys. Man har sett en relativ brist på ADAMTS13 vilket kan underlätta kärlskada. En fas 1 Studie på rADAMTS13 pågår.

Hypometylerare

En fas 2-studie på oral hypmetylerare givna i icke-cytotoxiska doser pågår (ClinicalTrials.gov identifier: NCT05405114).

Referenser

Ataga KI, Kutlar A, Kanter J, Liles D, Cancado R, Friedrisch J, et al. Crizanlizumab for the Prevention of Pain Crises in Sickle Cell Disease. *N Engl J Med*. 2017;376(5):429-439.

Minniti CP, Knight-Madden J, Tonda M, Gray S, Lehrer-Graiwer J, Biemond BJ. The impact of voxelotor treatment on leg ulcers in patients with sickle cell disease. *Am J Hematol*. 2021;96(4):E126-E128.

Morrone K, Mitchell WB, Manwani D. Novel Sickle Cell Disease Therapies: Targeting Pathways Downstream of Sickling. *Semin Hematol*. 2018;55(2):68-75.

Patwari P, Nguyen VA, Bhattacharya I, Jain N. Recombinant ADAMTS13 for Patients with Sickle Cell Disease: Design of a Phase 1 Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics Study. *Blood*. 2021;138(Supplement 1):3118-3118.

Quinn CT. L-Glutamine for sickle cell anemia: more questions than answers. *Blood*. 2018;132(7):689-693.

Rees DC, Kilinc Y, Unal S, Dampier C, Pace BS, Kaya B, et al. A randomized, placebo-controlled, double-blind trial of canakinumab in children and young adults with sickle cell anemia. *Blood*. 2022;139(17):2642-2652.

Vallelian F, Buehler PW, Schaer DJ. Hemolysis, free hemoglobin toxicity, and scavenger protein therapeutics. *Blood*. 2022;140(17):1837-1844.

Vichinsky E, Gordeuk VR, Telfer P, Inati A, Tonda M, Gray S, et al. Higher Hemoglobin Levels Achieved with Voxelotor Are Associated with Lower Vaso-occlusive Crisis Incidence: 72-Week Analysis from the HOPE Study. *Blood*. 2020;136(Supplement 1):31-32.

Vichinsky E, Hoppe CC, Ataga KI, Ware RE, Nduba V, El-Beshlawy A, et al. A Phase 3 Randomized Trial of Voxelotor in Sickle Cell Disease. *N Engl J Med*. 2019;381(6):509-519.

Howard J, Ataga KI, Brown RC, et al. Voxelotor in adolescents and adults with sickle cell disease (HOPE): long-term follow-up results of an international, randomized, double-blind, placebo-controlled, Phase 3 trial. *Lancet haematol*. 2021;8(5):e323-e333.

DEL 4: UPPFÖLJNING I ÖPPENVÅRD

Retinopati

Epidemiologi och patogenes

SCD-retinopati är resultat av aggregering av hemoglobinmolekylerna i de röda blodkropparna som cirkulerar i näthinnans mikrovaskulatur, vilket leder till åtföljande formförändring av erytrocyterna till sickleceller, högre blodviskositet i retinala prekapillära arterioler, ocklusion, ischemi och trombos. Detta kan utlösas av hypoxi, acidosis och hyperosmolaritet. Dessa förändringar kan observeras hos äldre barn samt ungdomar och tenderar att utvecklas under vuxen ålder.

De kliniska okulära manifestationerna hos patienter med SCD utgörs av dels icke-proliferativ sicklecellretinopati (NPSR) och dels proliferativ sicklecellretinopati (PSR). PSR är den mest allvarliga formen och kännetecknas av retinal neovaskularisering och fibrovaskulär proliferation. Detta innebär risk för blödningar, glaskroppskollaps och näthinneavlossning med synpåverkan/blindhet.

Det är oklart varför HbSC-patienter har högre risk att utveckla PSR, jämfört med HbSS- och HbS/Thal-patienter. En möjlig förklaring kan vara att högre EVF hos patienter med HbSC - jämfört med EVF hos patienter med HbSS- leder till högre tendens för försämrat blodflöde och därmed trombosbildning i prekapillära arterioler.

Alla okulära och orbitala strukturer kan påverkas av mikrovaskulära ocklusioner i samband med SCD. Den främsta orsaken till synförlust är dock PSR.

Utredning

Fullständig ögonundersökning var till vartannat år eller enligt rekommendation från ögonläkare föreslås för alla patienter med SCD. Undersökningen syftar till att upptäcka PSR och överväga behandling innan komplikationer såsom glaskroppsbloodning, näthinneavlossning eller retinala vaskulära ocklusioner med synförlust inträffar. Specifik behandling sköts av ögonläkare men vid manifest retinopati bör optimering av sjukdomsmodifierande behandling ses över.

Referenser

Abdalla Elsayed MEA, Mura M, Al Dhibi H, Schellini S, Malik R, Kozak I, et al. Sick cell retinopathy. A focused review. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2019;257(7):1353-1364.

Downes SM, Hambleton IR, Chuang EL, Lois N, Serjeant GR, Bird AC. Incidence and natural history of proliferative sickle cell retinopathy: observations from a cohort study. *Ophthalmology*. 2005;112(11):1869-1875.

Hayes RJ, Condon PI, Serjeant GR. Haematological factors associated with proliferative retinopathy in homozygous sickle cell disease. *Br J Ophthalmol*. 1981;65(1):29-35.

Hayes RJ, Condon PI, Serjeant GR. Haematological factors associated with proliferative retinopathy in sickle cell-haemoglobin C disease. *Br J Ophthalmol*. 1981;65(10):712-717.

Myint KT, Sahoo S, Thein AW, Moe S, Ni H. Laser therapy for retinopathy in sickle cell disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;2015(10):CD010790.

Nawaiseh M, Roto A, Nawaiseh Y, Salameh M, Haddadin R, Mango L, et al. Risk factors associated with sickle cell retinopathy: findings from the Cooperative Study of Sickle Cell Disease. *Int J Retina Vitreous*. 2022;8(1):68.

Nefropati och hypertoni

SCD påverkar njuren på flera sätt. Främst drabbas njurmärgen där den normalt syrefattiga och sura miljön främjar sickling i vasa recta och i juxtamedullära nefron. När funktionen i njurmärgen försämras påverkas förmågan att koncentrera urin (hyposthenuri) då vatten inte kan återabsorberas normalt. Även mikrohematuri kan tillståta vid ischemi i njurmärgen. Denna är ofta mild och spontant övergående. Vid mer allvarlig ischemi kan makrohematuri förekomma, detta pga större infarkter i fra njurmärg och åtföljande papillär nekros. Med försämrad njurmärgsfunktion påverkas också förmågan att utsöndra syror/vätejoner och kalium.

Även om blodflödet i njurmärgen är nedsatt är paradoxalt nog blodflödet till njuren som helhet ökad jämfört med hos friska patienter. Det föreligger redan från spädbarnstiden en glomerulär hyperfiltration. Möjligen är detta prostaglandinmedierat. Även funktionen i proximala tubuli är initialt ökad, härav följer en ökad sekretion av kreatinin. Med detta kan analys av kreatinin övervärdera njurfunktionen. För värdering av GFR rekommenderas användning av formler baserade på cystatin-C. Med tiden utvecklas albuminuri och glomerulopati. Fokal segmentell glomeruloskleros är den vanligaste patologiska bilden vid njursvikt. Jämfört med normalbefolkningen har SCD-patienter ofta något lägre blodtryck. Med stigande ålder och försämrad njurfunktion tillstöter hypertension. Renalt medullärt carcinom är en mycket ovanlig form av njurcancer som nästan uteslutande drabbar patienter med anlag för SCD.

Upp till 30% av patienterna över 18 år beräknas ha nedsatt njurfunktion. Tillståndet progredierar snabbare än hos övriga befolkningen. Över hälften av alla vuxna patienter har albuminuri och ca 4% progredierar till nefrotiskt syndrom.

Njurfunktion (analyserad med cystatin C-baserad metod) och albuminläckage bör kontrolleras regelbundet. Albuminläckage mäts med albumin-kreakvot i urin. Behandling med ACE-hämmare, ARB och hydroxikarbamid har samtliga visat sig minska grad av albuminuri. Att RAAS-blockad även påverkar progression av njurfunktionsnedsättning hos patienter med SCD har antytts i fallrapporter. Sålunda rekommenderas ACE-hämmare eller ARB vid persisterande albuminuri. Grad av albuminläckage för att initiera behandling är inte definierad. Vad gäller SGLT-2-hämmare som också kan reducera proteinuri finns oss veterligen inga studier på patienter med sicklecellsjukdom. Dessa preparat har dessutom en viss diuretisk effekt. Kan inte rekommenderas av dessa skäl. Hydroxikarbamid rekommenderas i princip till samtliga patienter med SCD. Blodtryckssänkande behandling rekommenderas vid blodtryck >130/80. Det saknas evidens för att SCD-patienter ska ha andra målvärden än icke-SCD-patienter. I första hand används ACE-hämmare eller ARB. Calciumflödeshämmare kan också användas. Diuretika bör undvikas, då teoretisk risk för hypovolemi föreligger. Persisterande hematuri och/eller flanksmärta bör föranleda radiologisk undersökning. DT kan vara att föredra för att diagnosticera renalt medullärt carcinom, en diagnos som kan missas vid ultraljudsundersökning. NSAID-preparat bör undvikas, åtminstone annat än tillfälligt.

Nefrolog bör konsulteras frikostigt. Senast vid eGFR <45 ml/min, och vid samtidig makroalbuminuri vid eGFR <60 ml/min. Dessa gränser är i enlighet med remisskriterier till nefrolog i nationellt vårdprogram för kronisk njursjukdom. Patienter med SCD kan bli aktuella för såväl dialys som njurtransplantation. Erytropoetin kan användas vid avancerad njursjukdom, målvärdet för Hb bör inte överstiga 100 g/L.

- Kontroll av blodtryck, njurfunktion, och grad av proteinutsöndring mäts 2 gånger årligen. Behandlas enligt ovan.
- Nefrolog bör konsulteras frikostigt.
- Vid bestående hematuri bör DT utföras.

Referenser

Ataga KI, Saraf SL, Derebail VK. The nephropathy of sickle cell trait and sickle cell disease. *Nat Rev Nephrol.* 2022;18(6):361-377.

Bartolucci P, Habibi A, Stehle T, Di Liberto G, Rakotoson MG, Gellen-Dautremer J, et al. Six Months of Hydroxyurea Reduces Albuminuria in Patients with Sickle Cell Disease. *J Am Soc Nephrol.* 2016;27(6):1847-1853.

Derebail VK, Ciccone EJ, Zhou Q, Kilgore RR, Cai J, Ataga KI. Progressive Decline in Estimated GFR in Patients With Sickle Cell Disease: An Observational Cohort Study. *Am J Kidney Dis.* 2019;74(1):47-55.

Gosmanova EO, Zaidi S, Wan JY, Adams-Graves PE. Prevalence and progression of chronic kidney disease in adult patients with sickle cell disease. *J Investig Med.* 2014;62(5):804-807.

Holland P, Merrimen J, Pringle C, Wood LA. Renal medullary carcinoma and its association with sickle cell trait: a case report and literature review. *Curr Oncol.* 2020;27(1):e53-e56.

Liem RI, Lanzkron S, T DC, DeCastro L, Desai AA, Ataga KI, et al. American Society of Hematology 2019 guidelines for sickle cell disease: cardiopulmonary and kidney disease. *Blood Adv.* 2019;3(23):3867-3897.

Sharpe CC, Thein SL. How I treat renal complications in sickle cell disease. *Blood.* 2014;123(24):3720-3726.

Thrower A, Ciccone EJ, Maitra P, Derebail VK, Cai J, Ataga KI. Effect of renin-angiotensin-aldosterone system blocking agents on progression of glomerulopathy in sickle cell disease. *Br J Haematol.* 2019;184(2):246-252.

Bensår

Bensår hos sicklecellpatienter är ofta smärtsamma och svåråtkta. De kan uppstå spontant eller efter trauma. Vanligaste lokaliseringen är mediala och laterala malleolen, precis som vid venösa sår. Patogenesen inbegriper försämrat blodflöde via såväl sickling som förändringar i kärlvägg och kärltonus bland annat relaterat till hemolys. Ofta föreligger visst ödem som ibland är orsakat av venös insufficiens.

Prevalensen av bensår har beskrivits från under 10% (USA) till 70% av patienterna, där den högre siffran rapporterats från Jamaica. Här sågs grad av hemolys, venös insufficiens och fattigdom vara riskfaktorer.

Evidensbaserade riktlinjer kring utredning och behandling av bensår specifikt vid sicklecellsjukdom saknas. Bensår kan i enstaka fall kompliceras av infektioner. Odlingar och ev antibiotikabehandling samt radiologisk diagnostik av osteit ska hanteras på samma sätt som hos andra patienter. Venös insufficiens är vanligare hos sickle-cellpatienter än hos befolkningen i övrigt. Vid svullnad rekommenderas diagnostik för trombos/ venös insufficiens samt kompressionsbehandling. Vad gäller omläggningar och topikal behandling kan ingen regim rekommenderas framför någon annan. Lokalt administrerat natriumnitrit har undersökts i fas 1-studie och ansetts lämpligt för fortsatta studier. Det finns inga starka evidens för att hydroxikarbamid förbättrar eller försämrar såråtkning hos SCD-patienter. Enligt en nyligt presenterad liten studie på 33 patienter visades inte någon fördel vad gäller såråtkning att seponera hydroxikarbamid. Det syrgasaffinitetsmodulerande läkemedlet voxelotor har visat lovande resultat vad gäller åtkning av bensår. Det finns inga evidens för att transfusionsterapi gynnar såråtkning. Vikten av att förebygga såråtkning kan inte nog betonas.

Referenser

Cumming V, King L, Fraser R, Serjeant G, Reid M. Venous incompetence, poverty and lactate dehydrogenase in Jamaica are important predictors of leg ulceration in sickle cell anaemia. *Br J Haematol*. 2008;142(1):119-125.

Marti-Carvajal AJ, Knight-Madden JM, Martinez-Zapata MJ. Interventions for treating leg ulcers in people with sickle cell disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;1(1):CD008394.

Minniti CP, Gorbach AM, Xu D, Hon YY, Delaney KM, Seidel M, et al. Topical sodium nitrite for chronic leg ulcers in patients with sickle cell anaemia: a phase 1 dose-finding safety and tolerability trial. *Lancet Haematol*. 2014;1(3):e95-e103.

Monfort JB, Senet P. Leg Ulcers in Sickle-Cell Disease: Treatment Update. *Adv Wound Care (New Rochelle)*. 2020;9(6):348-356.

Benites B, Guidini V, Lino J, Costa F, Saad S, Gilli S. P1446 Hydroxiurea and limb ulcers: is it worth suspending? *HemaSphere*. 2023;7(S3)

Minniti C, Knight-Madden J, Tonda M, Gray S. The impact of voxelotor treatment on leg ulcers in patients with sickle cell disease. *Am J Hematol*. 2021 Apr 1;96(4): E126-E128

Lever- och gallpåverkan

Leverpåverkan är inte ovanlig bland patienter med SCD. Det finns två huvudmekanismer, dels de associerade med sickling (akut hepatisk kris, akut intrahepatisk kolestas samt hepatisk sekvenstrering), se "Handläggning av hepatiska manifestationer på avdelningen", och dels de som är kopplade till sjukdom och behandling (gallstenar, virushepatit mm).

Den vanligaste biokemiska avvikelserna är förhöjt bilirubin, främst okonjugerat p.g.a. kronisk hemolys. Totalt bilirubin är oftast lätt-måttligt förhöjt men kan fördubblas vid kris. Bilirubinnivåerna och oftast ASAT-nivåerna korrelerar med LD-nivåerna, och därmed med hemolys, medan ALAT är närmare kopplad till leverskada. ALP stiger ofta vid kris, och fraktionen som bidrar mest är ben-ALP. Större transaminasstegring observeras vid vasoocklusiva episoder.

Leverbiopsi är oftast inte indicerad hos patienter med SCD och leverpåverkan, om denna påverkan inte är oproportionerlig till transfusion eller annars oförklarlig. Histologifynd motsvarar orsaken bakom leverpåverkan, t.ex. intrasinusoidal sickling, hemosideros, nekros, ischemi mm.

DT visar oftast hepatomegali vilken är sekundär till expanderings av det hepatiska retikuloendotelialsystemet. Mjälten brukar dock vara atrofisk, sannolikt p.g.a. upprepade ischemiska infarkter. MR används för att kartlägga järninlagring. Ultraljud kan visa gallstenar. Fibroscan kan vara aktuell vid misstanke på fibros.

Vid leverpåverkan med oförklarligt avvikande labprover och/eller avvikelser i bildgivande undersökningar rekommenderas utredning med avseende på de olika orsakerna bakom leverdysfunktion enligt ovan, samt orsaker ej associerade med SCD såsom autoimmun- och virushepatit, portavenstrombos, tumör osv.

Akut ökning av leverenzymerna kan vara kopplad till nyligen genomgången kris och aktiv expectans med uppföljning föreslås vid låg misstanke om annan leverpatologi. För frekvens av uppföljning av labprover var god se avsnittet "Checklistor och tabeller".

Gallstenar är kopplade till hemolysgrad. De finns även hos barn med SCD och incidensen ökar med stigande ålder. Genetiska variationer spelar roll vid förekomst av gallstenar, med högsta incidens bland patienter med HbSS, sannolikt pga ökad hemolysgrad. För patienter med asymtomatiska gallstenar rekommenderas uppföljning, snarare är invasiva ingrepp. Elektiv kolecystektomi rekommenderas främst för symtomatiska patienter och föreslås även om gallstensanfall inte kan differentieras från akut hepatisk kris. Sedvanlig laparoskopisk kolecystektomi rekommenderas i första hand, v.g. se delar om perioperativ handläggning.

Risken för **järninlagring** är direkt kopplad till antal blodtransfusioner, men ferritin stiger även vid vasoocklusiv kris. Fibros och cirros kan förekomma som en följd av järninlagring. Monitorering för järninlagring rekommenderas, v.g. se avsnittet "Katering vid sekundär hemokromatos".

Förekomst av **virushepatit** som konsekvens av blodtransfusion har minskat under de senaste decennierna som en följd av bättre metoder för screening av donatorer och hantering av blodprodukter. Det rekommenderas att samtliga patienter med SCD vaccinerats mot hepatit A och B.

Referenser

Adam S, Jonassaint J, Kruger H, Kail M, Orringer EP, Eckman JR, et al. Surgical and obstetric outcomes in adults with sickle cell disease. *Am J Med.* 2008;121(10):916-921.

Allali S, de Montalembert M, Brousse V, Heilbronner C, Taylor M, Brice J, et al. Hepatobiliary Complications in Children with Sickle Cell Disease: A Retrospective Review of Medical Records from 616 Patients. *J Clin Med.* 2019;8(9).

- Banerjee S, Owen C, Chopra S. Sick cell hepatopathy. *Hepatology*. 2001;33(5):1021-1028.
- Brewer GJ, Hill GM, Dick RD, Prasad AS, Cossack ZT. Interactions of trace elements: clinical significance. *J Am Coll Nutr*. 1985;4(1):33-38.
- Hasan MF, Marsh F, Posner G, Bellevue R, Dosik H, Suatengco R, et al. Chronic hepatitis C in patients with sickle cell disease. *Am J Gastroenterol*. 1996;91(6):1204-1206.
- Karam LB, Disco D, Jackson SM, Lewin D, McKie V, Baker RD, et al. Liver biopsy results in patients with sickle cell disease on chronic transfusions: poor correlation with ferritin levels. *Pediatr Blood Cancer*. 2008;50(1):62-65.
- Malone BS, Werlin SL. Cholecystectomy and cholelithiasis in sickle cell anemia. *Am J Dis Child*. 1988;142(7):799-800.
- Olivieri NF. Progression of iron overload in sickle cell disease. *Semin Hematol*. 2001;38(1 Suppl 1):57-62.
- Porter J, Garbowski M. Consequences and management of iron overload in sickle cell disease. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2013;2013:447-456.
- Rennels MB, Dunne MG, Grossman NJ, Schwartz AD. Cholelithiasis in patients with major sickle hemoglobinopathies. *Am J Dis Child*. 1984;138(1):66-67.
- Walker TM, Hambleton IR, Serjeant GR. Gallstones in sickle cell disease: observations from The Jamaican Cohort study. *J Pediatr*. 2000;136(1):80-85.
- Yawn BP, Buchanan GR, Afenyi-Annan AN, Ballas SK, Hassell KL, James AH, et al. Management of sickle cell disease: summary of the 2014 evidence-based report by expert panel members. *JAMA*. 2014;312(10):1033-1048.

Fertilitet

Fertiliteten påverkas hos både män och kvinnor med SCD. Behandling med hydroxikarbamid och försenad sexuell mognad kan bidra till detta.

Fertilitet hos män

De flesta studier är av äldre datum men fortfarande aktuella trots progress i medicinska behandlingarna. Hypogonadism förekommer bland upp till 24% av män med SCD. Det är oklart om mekanismen är primär testissvikt eller sekundär hypofys/hypotalamussvikt. Testosteronbehandling har använts med varierade resultat. Avvikelser i spermiernas densitet, antal, morfologi och motilitet förekommer bland de flesta män med SCD, men är inte alltid kopplade till fertilitet.

Fertilitet hos kvinnor

Menarche kan vara försenad men mensblödningsmönstret är oftast normalt även om mensens kan vara kopplad till ökad frekvens av smärtekris. Fluktuationer i nivåer av progesteron och östadiol har kopplats till sicklekris och äldre data har visat att användning av gestagen kan minska smärtorna.

Det finns inte mycket data om säkerhet vid användning av kombinerade p-piller hos patienter med SCD, men få patienter har drabbats av trombos. Med tanke på ökad trombosrisk hos patienter med SCD är gestagena preventivmedel som mini och mellanpiller, P-stav och hormonspiral de säkraste valen och har inga restriktioner. Östrogen är inte absolut kontraindicerat men bör användas med försiktighet, inte minst eftersom en del patienter rapporterar ökade smärtor i samband med östrogenanvändning. Det är dock konstaterat att nyttan med användningen av kombinerade p-piller överstiger riskerna vid stark indikation utan starka kontraindikationer (t.ex. tidigare trombos).

Genetisk rådgivning

Genetisk rådgivning bör erbjudas till samtliga individer med SCD i fertil ålder, inklusive bärare. Det finns olika riktlinjer beträffande screening av partner till en patient med SCD. ACOG (American College of Obstetricians and Gynecologists) rekommenderade tidigare att kontrollera blodstatus initialt och gå vidare med hemoglobinopatiscreening (t.ex. Hb-fraktioner) vid avvikande värde eller vid större sannolikhet att partnern kan ha sjukdomen, t.ex. p.g.a. etnicitet, släktingar med hemoglobinopati och/eller kosangvinitet utifrån tillgängliga data men ändrade sina rekommendationer till universell screening nyligen. CCMG (Canadian College of Medical Geneticists) har liknande rekommendationer och understryker att det finns risk att missa potentiella bärare om man screenar utifrån enbart etnicitet.

Patienterna bör också informeras om möjlighet till fetal diagnostik och preimplantatorisk genetisk diagnostik vid IVF. De olika metoderna inklusive riskerna (vid invasiva tekniker) och begränsningarna bör diskuteras tillsammans med obstetriker.

Graviditet

Det rekommenderas att handläggning av gravida med SCD, inklusive prekonceptionell rådgivning, sker multidisciplinärt. Patienterna bör informeras om risken för negativa maternella och neonatala utfall.

Negativa obstetriska och neonatala utfall inkluderar förhöjd risk för bl.a. preeklampsi, eklampsi, intrauterin tillväxthämning och fosterdöd, barn som föds SGA (small for gestational age) och prematuritet. Gravida med SCD har också ökad frekvens av förlossning med kejsarsnitt, vilket kan avspegla såväl komplikationer som patient/obstetrikpreferens. Dessa risker är högre hos patienter med underliggande morbiditeter, såsom pulmonell hypertension, infektioner, hjärtpåverkan mm.

Maternella risker

Gravida kvinnor med SCD har ökad risk för vasoocklusiva episoder med smärtekris; ca 50% drabbas. Risken för vasoocklusiva episoder och ACS ökar ju senare i graviditeten patienten befinner sig, samt minst en vecka postpartum.

Risken för VTE under graviditet är 5-10 ggr förhöjd jämfört med hos icke-gravida. Risken för VTE ökar ytterligare hos patienter med SCD, med en OR på 2.5 (95% CI 1.5-4.1) och för sinustrombos på OR 4.9 (95% CI 2.2-10.9), se Villers et al. SCD ingår inte specifikt i faktorerna som finns i den svenska "risk-scenen" för att bestämma trombosrisk och därmed behov av trombosprofylax ante- och postpartum, men bör räknas som "annan större riskfaktor", se riktlinjer utfärdade av Svensk Förening för Obstetrik och Gynekologi (SFOG) i referenslistan.

Infektioner såsom pneumoni, urinvägsinfektioner, men även asymtomatisk bakteriuri är vanligare bland gravida med SCD jämfört med gravida utan SCD. Mödradödlighet har rapporterats vara högre bland gravida med SCD, men det är oklart om detta är kopplat till sämre vård i vissa länder där SCD är vanligt förekommande eller om det beror på akuta komplikationer.

Prekonceptionell handläggning och handläggning vid positiv graviditetstest (tidig graviditet)

Alla kvinnor i fertil ålder ska informeras om riskerna associerade med graviditet och ställningstagande till partnerscreening ska göras. De ska tydligt informeras om den ökade risken för VOC och för förvärrad anemi och dehydrering p.g.a. graviditetsassocierade kräkningar.

Alla graviditeter hos kvinnor med SCD anses vara högriskgraviditeter och bör följas upp via specialismödravården i samråd med hematolog och barnläkare/neonatolog vb.

Kontroller med avseende på organfunktion rekommenderas. Blodtryck, saturation, urinsticka (albuminuri), blodstatus och ferritin bör kontrolleras. Dessutom bör kontroll avseende retinopati (ögonbottenundersökning), hjärtfunktion (ekokardiografi), lungfunktion (spirometri) och järninlagring (MR, fr.a. för patienter som har fått transfusioner) utföras om detta inte har gjorts under de senaste 12 månaderna, eftersom komplikationer såsom försämring av retinopati, hjärtsvikt och pulmonell hypertension kan förekomma under graviditet. Man bör också säkerställa att patienten är adekvat vaccinerad. Hydroxikarbamid bör sättas ut minst 3 månader före konception, då antepartumanvändning kan öka risk för negativa obstetriska utfall såsom barn födda SGA och intrauterin fosterdöd. Enligt tidigare data ökar hydroxikarbamid risken för kongenitala anomalier hos djur, men detta har inte säkert kunna visats hos människa, se Kroner et al. Internationellt seponeras inte hydroxikarbamid vid alla graviditeter, man gör snarare en risk/nyttabedömning. I Sverige rekommenderas dock att seponera, och detta gäller även manliga patienter som planerar att skaffa barn, då även fertilitet kan påverkas.

Folsyra bör sättas in redan före konception, och i högre dos är vad som ges till övriga gravida p.g.a. kronisk hemolys, d.v.s. 5 mg/dag.

Intensiv kelereringsbehandling rekommenderas prekonceptionellt för patienter med känd järninlagring för optimering då keleringsmedel bör seponeras vid positiv graviditetstest eftersom

de passerar placentan. Deferoxamin kan eventuellt återinsättas vid signifikant järninlagring efter första trimestern. Några studier i små kohorter har inte påvisat några komplikationer, men dessa data har inte bekräftats i större studier. Djurstudier med Deferasirox har visat tecken på fostertoxicitet men det finns rapporter om bra utfall vid oavsiktlig användning av Deferasirox i tidig graviditet. Deferasirox bör användas enbart vid mycket stark indikation för järnkelering och efter noggrann information till patienten om potentiala risker.

Om kvinnan redan står på antihypertensiva preparat rekommenderas byte till läkemedel som tillåts under graviditet, konsultera gärna obstetriker. Järnsubstitution kan användas vid brist, men f.ö. bör individuell ställning tas utifrån aktuell järninlagring och risk för försämring.

Vid förekomst av erythrocytantikroppar bör fenotypning för antigener göras för att minska risken för alloimmunisering och neonatala komplikationer (haemolytic disease of the newborn).

Insättning av acetylsalicylsyra (ASA) 75 mg som profylax mot preeklampsi rekommenderas till alla gravida med SCD.

Handläggning antepartum

Trombosprofylax (låg molekylärt heparin) bör sättas in hos alla gravida som är ineliggande eller vid förekomst av annan större riskfaktor, t.ex. gipsning osv. Om kvinnan redan står på normal (engångsdos) profylax kan man överväga insättning på högdos (dubbel) profylax. Detta under förutsättning att det inte föreligger någon kontraindikation, såsom aktiv blödning eller riskfaktorer för blödning. Mekanisk trombosprofylax (stödstrumpor) rekommenderas till samtliga patienter både ante- och postpartum.

Individuell behandlingsplan vid kris kan vara av värde med tanke på att vissa värktabletter (NSAID) är kontraindicerade under graviditet (kan ibland övervägas graviditetsvecka 12-28 efter individuellt ställningstagande). Adekvat hydrering är också av stor vikt, fr.a. vid förekomst av kräkningar. Antibiotikaprofylax rekommenderas inte rutinemässigt men tröskeln för att behandla bör vara låg.

Huruvida en gravid kvinna ska transfunderas eller inte antepartum bedöms individuellt. Det finns inte adekvat evidens för att ge en generell rekommendation. Vissa studier har visat att antepartum transfusioner kan minska frekvensen av smärtekriser men påverkar inte utfallen (Koshy et al.), medan en stor review inte har påvisat någon tydlig fördel (Okusanya et al.). Det finns ingen absolut transfusionsgräns för graviditet, men lokala riktlinjer (Karolinska) föreslår att överväga detta vid Hb < 70 g/L, medan andra föreslår en gräns på < 60-65 g/L eller fall med > 20 g/L från baseline. Inför blodtransfusion bör man försäkra sig om att blodcentralen är varse om graviditet och SCD.

Vid **venös trombos** under graviditet rekommenderas handläggning som för övriga gravida.

Likaså handlar det om individuell bedömning huruvida patienten ska erhålla erytraferes vid kris eller annan allvarlig komplikation. Vissa rekommenderar att fortsätta med erytraferes under hela graviditeten ifall denna har använts mot en komplikation. Evidens saknas dock för att göra detta till en generell rekommendation.

För övrigt rekommenderas hydrering, eventuell syrgasbehandling, antibiotika, och smärtlindring (anpassad för graviditet) såsom hos icke-gravida.

För okomplicerade graviditeter rekommenderas, utöver de sedvanliga kontrollerna, minst månadsvisa kontroller av blodstatus, urinsticka, urinodling, kreatinin och hemolysprover under

de första två trimestrarna och därefter förslagsvis två gånger per månad. Utöver de sedvanliga ultraljudskontrollerna rekommenderas tillväxtkontroll inklusive notch i a. uterina i med ultraljud med start graviditetsvecka 24, och vid normal tillväxt därefter var 4:e vecka.

Förlossning

Det finns ingen särskild anledning att föredra ett förlossningssätt över ett annat och kejsarsnitt rekommenderas utifrån sedvanlig obstetrisk indikation. Med hänsyn till ökad risk för komplikationer vid ökad gestationell ålder rekommenderas förlossning senast graviditetsvecka 40. Kvinnan bör informeras om detta redan vid tidig graviditet eller i samband med prekonceptionell rådgivning.

Långdragen förlossning bör undvikas då data har visat att detta ökar risken för smärtekris, men detta är sannolikt kopplad till dehydrering. Patienten bör hållas uppvätskad och varm, men övervätskning ska undvikas. EDA kan användas på sedvanligt sätt och helst tidigt i förloppet för att undvika onödigt smärta och stress som kan bidra till kris. Transfusion före kejsarsnitt eller igångsättning kan övervägas främst bland patienter med moderat-svår anemi eller tidigare allvarlig SCD-relaterad komplikation. Vilken Hb-gräns som anses säker för förlossningen bör diskuteras med obstetriker. Syrgas administreras i första hand vid saturation <95% eller lägre än kvinnans habituella nivå. Kontinuerlig CTG rekommenderas för monitorering av barnet. Såsom antepartum föreligger ingen indikation för rutinmässig antibiotikaproylax men ska ges tidigt vid feber och misstanke om infektion.

Provtagning för barnet kan göras i navelsträngsblod.

Postpartum och under amning

Risk för dehydrering sekundärt till illamående och kräkningar, infektion och trombos är hög även postpartum, fr.a. vid kejsarsnitt och bör beaktas.

Risken för trombos postpartum anses vara densamma som hos patienter med signifikant trombofili där postpartum tromboprofylax i upp till 6 veckor brukar rekommenderas, fr.a. efter kejsarsnitt men kortare tromboprofylax (t.ex. en vecka postpartum) kan övervägas för patienter med vaginal, okomplicerad förlossning och utan riskfaktorer.

Om modern använt höga doser opioder under graviditeten bör barnet monitoreras för tecken på abstinens.

Hydroxikarbamid utsöndras i modersmjölken. Trots att det finns en studie där det framkommer att koncentrationen av hydroxikarbamid i modersmjölken är lägre är den rekommenderade säkerhetsgränsen (Ware et al.) är rekommendationen fortfarande att återinsätta behandling med hydroxikarbamid under amning enbart om nyttan anses överstiga risken. Det tar upp till sex månader efter återinsättning av hydroxikarbamid för att nå effekten före seponeringen.

Det saknas data om huruvida deferipron och deferoxamin utsöndras i modersmjölk, medan det är känt att deferasirox utsöndras. Det saknas evidens om huruvida det är säkert att använda dessa keleringsmedel under amningen och de rekommenderas därmed inte generellt utan får bedömas från fall till fall och indikationen bör vara mycket stark.

Referenser

Ahmed S, Saleem M, Modell B, Petrou M. Screening extended families for genetic hemoglobin disorders in Pakistan. *N Engl J Med.* 2002;347(15):1162-1168.

- Almeida AM, Henthorn JS, Davies SC. Neonatal screening for haemoglobinopathies: the results of a 10-year programme in an English Health Region. *Br J Haematol.* 2001;112(1):32-35.
- Bates SM, Greer IA, Middeldorp S, Veenstra DL, Prabulos AM, Vandvik PO. VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012;141(2 Suppl):e691S-e736S.
- Berthaut I, Guignedoux G, Kirsch-Noir F, de Larouziere V, Ravel C, Bachir D, et al. Influence of sickle cell disease and treatment with hydroxyurea on sperm parameters and fertility of human males. *Haematologica.* 2008;93(7):988-993.
- Boafor TK, Olayemi E, Galadanci N, Hayfron-Benjamin C, Dei-Adomakoh Y, Segbefia C, et al. Pregnancy outcomes in women with sickle-cell disease in low and high income countries: a systematic review and meta-analysis. *BJOG.* 2016;123(5):691-698.
- Bulletins-Gynecology ACoP. ACOG practice bulletin. No. 73: Use of hormonal contraception in women with coexisting medical conditions. *Obstet Gynecol.* 2006;107(6):1453-1472.
- Chou ST, Alsawas M, Fasano RM, Field JJ, Hendrickson JE, Howard J, et al. American Society of Hematology 2020 guidelines for sickle cell disease: transfusion support. *Blood Adv.* 2020;4(2):327-355.
- Committee Opinion No. 691: Carrier Screening for Genetic Conditions. *Obstetrics & Gynecology.* 2017;129(3):e41-e55.
- Diamantidis MD, Neokleous N, Agapidou A, Vetsiou E, Manafas A, Fotiou P, et al. Iron chelation therapy of transfusion-dependent beta-thalassemia during pregnancy in the era of novel drugs: is deferasirox toxic? *Int J Hematol.* 2016;103(5):537-544.
- Grobman WA, Rice MM, Reddy UM, Tita ATN, Silver RM, Mallett G, et al. Labor Induction versus Expectant Management in Low-Risk Nulliparous Women. *N Engl J Med.* 2018;379(6):513-523.
- Howard J, Malfroy M, Llewelyn C, Choo L, Hodge R, Johnson T, et al. The Transfusion Alternatives Preoperatively in Sickle Cell Disease (TAPS) study: a randomised, controlled, multicentre clinical trial. *Lancet.* 2013;381(9870):930-938.
- Isaacs WA, Effiong CE, Ayeni O. Steroid treatment in the prevention of painful episodes in sickle-cell disease. *Lancet.* 1972;1(7750):570-571.
- Koshy M, Burd L, Wallace D, Moawad A, Baron J. Prophylactic red-cell transfusions in pregnant patients with sickle cell disease. A randomized cooperative study. *N Engl J Med.* 1988;319(22):1447-1452.
- Kroner BL, Hankins JS, Pugh N, Kutlar A, King AA, Shah NR, et al. Pregnancy outcomes with hydroxyurea use in women with sickle cell disease. *Am J Hematol.* 2022;97(5):603-612.
- Morrison BF, Reid M, Madden W, Burnett AL. Testosterone replacement therapy does not promote priapism in hypogonadal men with sickle cell disease: 12-month safety report. *Andrology.* 2013;1(4):576-582.
- Ngo C, Kayem G, Habibi A, Benachi A, Goffinet F, Galacteros F, et al. Pregnancy in sickle cell disease: maternal and fetal outcomes in a population receiving prophylactic partial exchange transfusions. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2010;152(2):138-142.
- Okusanya BO, Oladapo OT. Prophylactic versus selective blood transfusion for sickle cell disease in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;12(12):CD010378.
- Oppong SA, Asare EV, Olayemi E, Boafor T, Dei-Adomakoh Y, Swarry-Deen A, et al. Multidisciplinary care results in similar maternal and perinatal mortality rates for women with and without SCD in a low-resource setting. *Am J Hematol.* 2019;94(2):223-230.
- Oteng-Ntim E, Meeks D, Seed PT, Webster L, Howard J, Doyle P, et al. Adverse maternal and perinatal outcomes in pregnant women with sickle cell disease: systematic review and meta-analysis. *Blood.* 2015;125(21):3316-3325.
- Oteng-Ntim E, Pavord S, Howard R, Robinson S, Oakley L, Mackillop L, et al. Management of sickle cell disease in pregnancy. A British Society for Haematology Guideline. *Br J Haematol.* 2021;194(6):980-995.

- Piccioni MG, Capone C, Vena F, Del Negro V, Schiavi MC, D'Ambrosio V, et al. Use of deferoxamine (DFO) in transfusion-dependent beta-thalassemia during pregnancy: A retrospective study. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2020;59(1):120-122.
- Rees DC, Olujohungbe AD, Parker NE, Stephens AD, Telfer P, Wright J, et al. Guidelines for the management of the acute painful crisis in sickle cell disease. *Br J Haematol.* 2003;120(5):744-752.
- Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Management of sickle cell disease in pregnancy, RCOG Green-top Guideline No. 61 [Internet]. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists; 2011. Hämtad från: https://www.rcog.org.uk/media/nyinaztx/gtg_61.pdf
- Smith-Whitley K. Reproductive issues in sickle cell disease. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2014;2014(1):418-424.
- Sorrentino F, Maffei L, Caprari P, Cassetta R, Dell'Anna D, Materazzi S, et al. Pregnancy in Thalassemia and Sickle Cell Disease: The Experience of an Italian Thalassemia Center. *Front Mol Biosci.* 2020;7:16.
- Styles LA, Abboud M, Larkin S, Lo M, Kuypers FA. Transfusion prevents acute chest syndrome predicted by elevated secretory phospholipase A2. *Br J Haematol.* 2007;136(2):343-344.
- Svensk Förening för Obstetrik och Gynekologi (SFOG), arbetsgrupp Hem-Arg. Hemostasrubbnings inom obstetrik och gynekologi [Internet]. Svensk Förening för Obstetrik och Gynekologi (SFOG); 2018. Hämtad från: https://www.sfog.se/natupplaga/SFOG_nr79cdcc5acb-e759-4fab-834d-7953f6204054.pdf
- Taddesse A, Woldie IL, Khana P, Swerdlow PS, Chu JW, Abrams J, et al. Hypogonadism in patients with sickle cell disease: central or peripheral? *Acta Haematol.* 2012;128(2):65-68.
- Taher AT, Iolascon A, Matar CF, Bou-Fakhredin R, de Franceschi L, Cappellini MD, et al. Recommendations for Pregnancy in Rare Inherited Anemias. *Hemasphere.* 2020;4(4):e446.
- The American College of Obstetricians and Gynecologists. Hemoglobinopathies in Pregnancy [Internet]. The American College of Obstetricians and Gynecologists; 2022 [uppdaterad augusti 2022]. Hämtad från: <https://www.acog.org/clinical/clinical-guidance/practice-advisory/articles/2022/08/hemoglobinopathies-in-pregnancy>
- Velez M, Jansson LM. The Opioid dependent mother and newborn dyad: non-pharmacologic care. *J Addict Med.* 2008;2(3):113-120.
- Villers MS, Jamison MG, De Castro LM, James AH. Morbidity associated with sickle cell disease in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2008;199(2):125 e121-125.
- Voskaridou E, Christoulas D, Terpos E. Sickle-cell disease and the heart: review of the current literature. *Br J Haematol.* 2012;157(6):664-673.
- Ware RE, Marahatta A, Ware JL, McElhinney K, Dong M, Vinks AA. Hydroxyurea Exposure in Lactation: a Pharmacokinetics Study (HELPS). *J Pediatr.* 2020;222:236-239.
- Wilson RD, De Bie I, Armour CM, Brown RN, Campagnolo C, Carroll JC, et al. Joint SOGC-CCMG Opinion for Reproductive Genetic Carrier Screening: An Update for All Canadian Providers of Maternity and Reproductive Healthcare in the Era of Direct-to-Consumer Testing. *J Obstet Gynaecol Can.* 2016;38(8):742-762 e743.
- Drugs and Lactation Database (LactMed®) [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Child Health and Human Development; 2006-. Deferoxamine. [Updated 2021 Jul 19].
- Ricchi P, Costantini S, Spasiano A, Di Matola T, Cinque P, Prossomariti L. A case of well-tolerated and safe deferasirox administration during the first trimester of a spontaneous pregnancy in an advanced maternal age thalassaemic patient. *Acta Haematol.* 2011;125(4):222-4.

Kelering vid sekundär hemokromatos

Järninlagring utvecklas successivt hos patienter med transfusionskrävande anemi eftersom kroppen inte har egen förmåga att utsöndra järn. Varje enhet erythrocyter innehåller ungefär 200 mg järn och efter omkring 20 transfusioner ackumuleras järnöverskottet till följd av att den transferrinbindande kapaciteten är nådd. Järnöverskottet deponeras i lever, bukspottskörtel, hjärta och andra organ och orsakar cirros, diabetes, hjärtsvikt, endokrina rubbningar och andra störningar.

Transfusioner med erythrocytkoncentrat är fortfarande en hörnsten vid behandling av många komplikationer som är associerade med SCD och kan behövas intermittent eller regelbundet. Risken för järninlagring styrs av ålder vid uppstart av transfusioner, transfusionsbehovet och transfusionsstrategi. Till skillnad från situationen vid andra hereditära anemier så utvecklar inte patienter med SCD järninlagring utan blodtransfusioner. Tvärtom, en studie från 2008 visade att järnbrist var vanligare hos kvinnor med SCD (67%) jämfört med kvinnor med sickle trait (26%) eller friska kontroller (22%). Hos patienter med SCD sker hemolys intravasalt vilket ger en potentiell mekanism för eliminering av järn genom ökad utsöndring i urin och galla, men det finns även andra skillnader som kan bidra till detta när man jämför med thalassemi.

Serum Ferritin (S-Ferritin) används som ett indirekt estimat av kroppens järndepå. Eftersom S-Ferritin också är en akutfasreaktant påverkas värdet av inflammation och infektion samt kan stiga i samband med VOC.

Järnkonzentrationen i levern (Liver Iron Concentration, LIC) återspeglar korrekt kroppens totala järnbelastning och bestäms enklast med Magnetisk Resonanstomografi (MRT) med mjukvaran T2* eller Ferriscan. LIC mäts i mg/g levervävnad. Normalt värde på LIC är <3 mg/g levervävnad medan värden på LIC >7 mg/g levervävnad utgör risk för organpåverkan. MRT2* kan även användas för att bestämma järninlagring i hjärta där normal signal är >20 millisekunder (ms), medan <10 ms indikerar stor risk för hjärtskador.

Behandling

Syftet med kelatbehandling vid SCD liknar syftet vid andra tillstånd med transfusionsorsakad sekundär hemokromatos, nämligen att hålla kroppens järnnivåer på en nivå som ej orsakar skada. Riktlinjer för behandling med järnbindande behandling vid SCD har i stort sett baserats på samma principer som vid talassemier. Dessa rekommenderar att kelatbehandling initieras när S-Ferritin är >800 eller LIC >5 mg/g levervävnad.

Man har visat att konsekvenserna av järnöverskott vid en given nivå är mindre skadlig hos patienter med SCD jämfört med patienter med thalassemia major men järninlagring är trots det ett signifikant problem hos patienter med SCD och för att minimera organdysfunktion samt minska morbiditet och mortalitet rekommenderas kelatbehandling enligt ovan.

	Deferoxamin, DFO (Desferal®)	Deferipron, DFP (Ferriprox®, Deferipron®)	Deferasirox, DFS (Exjade® Deferasirox®)
Indikation	All järninlagring	Thalassemia major	-β-thalassemia major från 6 års ålder -När DFO är kontraindicerad eller otillräcklig från 2 års ålder -Icke transfusionsorsakad sekundär hemokromatos vid thalassemi från 10 års ålder
Klassifikation	Hexadentat, binder järn med 1:1 ratio	Bidentat, binder järn med 3:1 ratio	Tridentat, binder järn med 2:1 ratio
Första godkännandet	1964	1999	2006
Aministration	SC. eller IV.	Oralt	Oralt, med eller utan mat
Elimination	Urin, faeces	Urin	Faeces
Dos och regim	20-50 mg/kg/dag (max 2g) Infusion under 8-12 (24) h	75 mg/kg, uppdelat på 3 doser dagligen	Startdos 7-14 mg/kg/dag, vid ett tillfälle se FASS för dosjustering
Halveringstid	30 min	2-3 h	8-16 h
Biverkningar	-GI-biverkningar -Hypotension -Ökad risk för infektioner med mucormycosis, vibrio och yersinia -Ledvärk och myalgi	-Agranulocytos eller neutropeni -Stegrade leverenzymmer -GI-biverkningar -Ledvärk	-GI-biverkningar ffa illamående -Hudutslag -Ögonkomplikationer
Effekt på järninlagring i lever	+++	++	+++
Effekt på järninlagring i hjärta	++	+++	++
Övervakning/OBS	-Överväg årskontroll ögon och öron (optikusatrofi resp. hörselnedsättning) -Årskontroll Zink	-Blodstatus och neutrofila 1 gång per vecka initialt, därefter varannan vecka första året -Mätning Zink årligen och suppl. vb.	-Transaminaser och bilirubin varannan vecka första månaden, därefter månadsvis, senare var 3:e månad -Kreatinin och proteinuri -Undvik samtidig administration av Novalucol
Kontraindikation	-första trimestern, därefter individuell bedömning	-Tidigare agranulocytos -Amning och graviditet	-Kreatininclearance <60 ml/min -Amning och graviditet (om ej extremt behov för katering)

Deferoxamin, DFO (Desferal®)

- Effektiv järnkelerare
- Lång erfarenhet
- Kan orsaka rödbrun missfärgning av urinen
- Subkutan infusion över 8-12 timmar pga. kort halveringstid, 5-7 dagar per vecka
- Kontinuerlig intravenös infusion till patienter med hjärtinlagring, samma dos som vid sc- användning men kräver homepump
- Vitamin C, 2 mg/kg/dag kan startas 4 veckor efter initiering av deferoxamin för att förbättra effekten
- Påverkar ofta livskvalitet
- Kontroll av leverenzymen varannan vecka första månaden, därefter månadsvis
- Dosberoende biverkningar på hörsel och syn förekommer men är ovanliga vid SCD, kontroll med 1-2 års intervall
- Ototoxicitet av deferoxamin kan minimeras genom att beräkna kvoten av daglig dos (mg/kg)/ S-Ferritin (µg/L), som ska hållas under 0,025
- Ökad risk för infektioner med mucormycosis, vibrio och yersinia

Deferipron, DFP (Ferriprox®, Deferipron®)

- Oral administration
- Kan kombineras med deferoxamin vid allvarlig järninlagring, tex vid järninlagring i myokardiet men detta är mycket ovanligt vid SCD
- Incidensen av neutropeni eller agranulocytos är 0,2-2,8 per 100 patienter över 1 år. Kontroll av blodstatus inklusive neutrofila granulocyter rekommenderas varje vecka initialt, därefter var annan vecka första året.
- Kontroll av ögon och hörsel, dock ej nödvändigt med strikta årskontroller

Deferasirox, DFS (Exjade®, Deferasirox®)

- Vanligaste valet av kelerare vid SCD
- Oral administration
- Nyaste keleraren
- Endosregim
- Kontroll av njurfunktion och proteinuri månadsvis, lätt kreatininstegring ses hos 1/3 av patienterna
- Omedelbara biverkningar innefattar buksmärta, diarré, illamående, att börja med en lägre dos och att ta dosen på kvällen kan minska illamåendet
- Överväg årskontroller av ögon och hörsel
- Blodstatus var 3:e månad

Uppföljning

Regelbunden kontroll av S-Ferritin, ett enkelt prov som speglar effekten av behandling samt följsamhet till behandling.

Önskvärt att LIC är <3-7 mg/g levervävnad. Intervall på undersökning med MRT2* är beroende av sjukdomskontroll. Vid bedömning av hjärtinlagring så anges normal signal som >20 ms.

Ferritinvärdet bör korreleras med svaret på MRT2* för att etablera ett målvärde på S-Ferritin för varje individ, för att undvika allt för täta MR-undersökningar. Ett värde mellan 500-1000 µg/L är oftast optimalt.

Referenser

Angelucci E, Brittenham GM, McLaren CE, Ripalti M, Baronciani D, Giardini C, et al. Hepatic iron concentration and total body iron stores in thalassemia major. *N Engl J Med*. 2000;343(5):327-331.

Brittenham GM. Disorders of iron homeostasis: iron deficiency and overload In: Hematology: Basic Principles and Practice. New York: Elsevier; 2018. p. 478-490.

Brittenham GM. Iron-chelating therapy for transfusional iron overload. *N Engl J Med*. 2011;364(2):146-156.

Coates TD. Physiology and pathophysiology of iron in hemoglobin-associated diseases. *Free Radic Biol Med*. 2014;72:23-40.

Inati A, Musallam KM, Wood JC, Taher AT. Iron overload indices rise linearly with transfusion rate in patients with sickle cell disease. *Blood*. 2010;115(14):2980-2981; author reply 2981-2982.

Inati A, Musallam KM, Wood JC, Sheikh-Taha M, Daou L, Taher AT. Absence of cardiac siderosis by MRI T2* despite transfusion burden, hepatic and serum iron overload in Lebanese patients with sickle cell disease. *Eur J Haematol*. 2009;83(6):565-571.

Kwiatkowski JL, Porter JB, Steinberg MH, Forget BG, Higgs DR, Weatherall DJ. Transfusion and Iron Chelation Therapy in Thalassemia and Sickle Cell Disease. In: Disorders of Hemoglobin: Genetics, Pathophysiology, and Clinical Management. 2nd ed. Cambridge: Cambridge University Press; 2009. p. 689-744.

Modell B, Letsky EA, Flynn DM, Peto R, Weatherall DJ. Survival and desferrioxamine in thalassaemia major. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1982;284(6322):1081-1084.

Mohanty D, Mukherjee MB, Colah RB, Wadia M, Ghosh K, Chottray GP, et al. Iron deficiency anaemia in sickle cell disorders in India. *Indian J Med Res*. 2008;127(4):366-369.

Porter J, Garbowski M. Consequences and management of iron overload in sickle cell disease. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2013;2013:447-456.

Porter JB, de Witte T, Cappellini MD, Gattermann N. New insights into transfusion-related iron toxicity: Implications for the oncologist. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2016;99:261-271.

Tanno T, Porayette P, Sripichai O, Noh SJ, Byrnes C, Bhupatiraju A, et al. Identification of TWSG1 as a second novel erythroid regulator of hepcidin expression in murine and human cells. *Blood*. 2009;114(1):181-186.

Thuret I. Post-transfusional iron overload in the haemoglobinopathies. *C R Biol*. 2013;336(3):164-172.

Vichinsky E, Butensky E, Fung E, Hudes M, Theil E, Ferrell L, et al. Comparison of organ dysfunction in transfused patients with SCD or beta thalassemia. *Am J Hematol*. 2005;80(1):70-74.

Yawn BP, Buchanan GR, Afenyi-Annan AN, Ballas SK, Hassell KL, James AH, et al. Management of sickle cell disease: summary of the 2014 evidence-based report by expert panel members. *JAMA*. 2014;312(10):1033-1048.

Vaccination

Individer med SCA har en kraftigt ökad risk för infektioner, framför allt orsakade av kapslade bakterier, som pneumokocker, meningokocker och haemophilus influenzae typ b (Hib). Overwhelming post splenektomi infektion (OPSI) är ett livshotande tillstånd som förekommer hos patienter som saknar eller har en icke fungerande mjälte. Infektionkänslighet beror huvudsakligen på vasoocklusion i mjälten med efterföljande mjältinfarkter, som leder till reducerad mjältfunktion/funktionell aspleni. Därför är det viktigt med ytterligare vaccindoser, utöver standardrekommendationer enligt nationellt vaccinationsprogram.

Pneumokockvaccination

Enligt Folkhälsomyndighetens föreskrifter (HSLF-FS 2022:55), har patienter med SCA en särskilt hög risk för invasiv pneumokocksjukdom och bör därför vaccineras efter ett speciellt vaccinationsschema med en dos PCV20 följt av en dos PPV23 minst två månader efter PCV20-dosen.

Vid planerad splenektomi bör den sista vaccinationen ha getts minst två veckor före operationen.

Revaccination med PPV23 rekommenderas när det har gått fem år sedan den föregående dosen.

Tabell 1 sammanfattar rekommendation för pneumokockvaccination till splenektomerade vuxna, och kan användas även för patienter med SCA.

Vaccinationsstatus	Vaccin
Inte vaccinerad med pneumokockvaccin eller enbart PCV13	En dos PCV20 och minst 8 veckor senare en dos PPV23
Tidigare vaccinerad med PPV23 eller PCV13 + PPV23	En dos PCV20 minst 1 år efter senaste dosen och en dos PPV23 minst fem år sedan föregående dos PPV23 men tidigast 8 veckor efter PCV20.
Tidigare vaccinerad med PCV20 + PPV23	En dos PPV23 rekommenderas vart femte år. Behovet av boosterdos med PCV20 är inte klarlagt.

Tabell 1. Rekommendation för pneumokockvaccination till splenektomerade vuxna. (PCV13=Prevenar13, PCV20=Apexxnar, PPV23=Pneumovax).

Meningokockvaccination

Eftersom meningokockerna är kapselförsedda rekommenderas, av teoretiska skäl, vaccination mot meningokocker hos patienter med sicklecellsjukdom.

Enligt senaste SLIFs riktlinjer rekommenderas en dos av konjugerat vaccin MenACWY som primärvaccination och två respektive tre doser av vaccin mot MenB beroende på fabrikat (Bexsero respektive Trumenba). Vid allvarlig immunbrist utöver splenektomin/funktionell aspleni kan i utvalda fall en extra dos konjugerat vaccin MenACWY övervägas 1-2 månader efter den första.

Boosterdos rekommenderas upp till 25 års ålder, med MenB vaccin ett år och med konjugerat MenACWY vaccin fem år efter grundvaccinationen. Behovet av ytterligare booster av MenB vaccin är för närvarande inte känt. För de som är 25 år eller äldre kan man i normalfallet avstå från boosterdos. Individuella riskfaktorer ska alltid vägas in och meningokockvaccination vid resa eller vid annan samtidig immunbrist kan bli aktuellt utöver rekommendationerna ovan.

Vaccination mot Haemophilus influenzae

Haemophilus influenzae typ b (Hib) är den näst vanligaste patogenen som orsakar OPSI efter pneumococker, men få fall finns dokumenterade. Majoriteten av infektioner inträffar hos barn yngre än 15 år (86 procent i en översikt), medan vuxna i regel har naturligt förvärvat immunitet. Användning av konjugerade Hib-vacciner i allmänna barnvaccinationsprogram har dramatiskt minskat incidensen av Hib-infektioner hos barn och vuxna. Därför rekommenderas vaccinet inte för vuxna som följt barnvaccinationsprogrammet vilket innebär de som är födda efter januari 1993 eller som tidigare fått en dos Hib-vaccin.

Vaccination mot säsongsinfluensa

Det rekommenderas årlig vaccination mot säsongsinfluensa.

Vaccination mot COVID-19

Patienter med SCD har högre risk för allvarlig covid19-infektion och bör vid infektion följas tätt för eventuell försämring och behov av behandling. Vidare ska patienter hålla sig uppdaterade med Folkhälsomyndighetens rekommendationer avseende covidvaccin.

Referenser

Balmer P, Falconer M, McDonald P, Andrews N, Fuller E, Riley C, et al. Immune response to meningococcal serogroup C conjugate vaccine in asplenic individuals. *Infect Immun*. 2004;72(1):332-337.

Svenska barnläkarföreningen, vårdplaneringsgruppen för pediatrik hematologi. Riktlinjer sicklecellsjukdom [Internet]. Svenska barnläkarföreningen; 2022. Hämtad från: <https://pho.barnlakarforeningen.se/wp-content/uploads/sites/20/2023/01/PM-VPH-SCD-2022.pdf>

Svenska infektionsläkarföreningen. Riktlinjer för vaccination av vuxna inför och efter splenektomi [Internet]. Svenska infektionsläkarföreningen; 2023. Hämtad från: https://infektion.net/wp-content/uploads/2023/05/riktlinjer_for_vaccination_av_vuxna_splenektomi_2023.pdf

Folkhälsomyndigheten. Rekommendationer om pneumokockvaccination till riskgrupper [Internet]. Folkhälsomyndigheten; 2019 [uppdaterad 2022-11-25]. Hämtad från: <https://www.folkhalsomyndigheten.se/publikationer-och-material/publikationsarkiv/r/rekommendationer-om-pneumokockvaccination-/?-pub=56914>

Uhnou I, Lepp T. Livshotande infektion hos splenektomerade kan förebyggas. *Läkartidningen*. 2012;109(32-33):1406-1410.

Endokrina komplikationer

Endokrin dysfunktion anses vara en vanlig och tidig komplikation hos SCD patienter. Etiologin är multifaktoriell och inte helt klarlagd. VOC, ischemiska händelser samt järnöverskott verkar spela roll. Risken för järnöverbelastning och påverkan på endokrina organ ökar med sjukdomsduration som kräver upprepade transfusioner. Vanligaste endokrinologiska komplikationerna är tillväxthämning, osteopeni/osteoporos och hypogonadism. Diabetes mellitus, primär hypothyroidism samt hypoparathyroidism är ovanligare. Behandling inkluderar hormonsubstitution/ behandling enligt befintliga guidelines samt förbättring av nutritionsstatus.

Tillväxthämning

Tillväxthämning är den vanligaste endokrindysfunktionen hos SCD patienter. Orsaken till tillväxthämningen är multifaktoriell där abnormal endokrinfunktion, suboptimal nutrition, ökad metabolism på grund av hyperaktivitet av benmärg samt kronisk inflammation spelar in. Tillväxtpåverkan hanteras i första hand av barnläkare som också bedömer pubertal utveckling hos SCD individer i samarbete med endokrinolog. Var god se pediatrikt sicklecell-vårdprogram för mer information.

Osteoporos

Prevalens av osteoporos och osteopeni hos unga vuxna med SCD uppskattas vara >60%. Det är framför allt lumbalt område som är mest benägen till osteoporotiska förändringar hos SCD patienter. Patogenesen är sannolikt multifaktoriell: benmärgshyperplasi (på grund av kronisk hemolys) som leder till vidgning av medullärt utrymme och minskning av trabekulärt och kortikalt ben, ischemiska bensador sekundära till VOC (kan dock leda till osteoskleros = fokalt ökad bendensitet => begränsning av DXA som metod), tillväxthämning, hypogonadism, vitamin D deficit, lägre intag av kalcium, lägre fysisk aktivitet, malnutrition samt inflammatoriska cytokiner verkar spela roll. Optimering av underliggande faktorer (vitamin D substitution om indicerat, hydroxikarbamid för att minska VOC, fysisk aktivitet) är att rekommendera. Vid frakturer efter lågenergi-trauma rekommenderas DXA-mätning.

Vitaminsubstitution

Generell substitution med vitamin D rekommenderas inte. Dock, prevalensen av D-vitaminbrist (<25 nmol/l) varierar mellan 56 och 96%. Etiologi är multifaktoriell: mörk hudtyp, begränsad solexponering, dålig nutrition, njurpåverkan. Kontroll av vitamin D-nivåer årligen och adekvat substitution vid brist/otillräckliga nivåer rekommenderas då vitamin D-brist kan bidra till muskuloskeletala smärtor samt osteoporos/osteopeni. För dosering hänvisas till generella rekommendationer.

Folsyratillskott rekommenderas, trots bristande ventenskapligt stöd.

Glukosintolerans och diabetes mellitus

Vissa SCD-individer kan vara relativt skyddade mot diabetes i och med lågt BMI (dålig nutrition, hypermetabolism). Däremot kan järnöverskott leda till β -cells skada och minskad insulinproduktion. HbA1c är inte en pålitlig markör av glykemisk kontroll (falskt låga nivåer på grund av erytrocyternas kortare livstid). För monitorering av glykemisk kontroll föreslås glukoskurvor. (Patienten mäter sitt kapillära blodsocker direkt före och två timmar efter varje måltid. Normala värden: kapillärt p-glukos innan måltid $\leq 6,0$ mmol/l och efter måltid $\leq 8,8$ mmol/l. Diabetiska värden: innan måltid $\geq 7,0$ mmol/l och efter måltid $\geq 12,2$ mmol/l. Däremellan prediabetiska värden.)

Det är viktigt med adekvat katering och hälsosam livsstil inklusive viktnedgång i indicerade fall. Individer med nedsatt glukostolerans och diabetes bör bedömas av diabetolog.

Hypoparathyroidism

Hypoparathyroidism är en ovanlig komplikation. Hypoparathyroidism yttrar sig som hypokalcemi och behandlas med aktivt D-vitamin med målet att korrigerat S-kalcium ligger i nedre delen av referensintervallet. Vid hypoparathyroidism remitteras patienten till endokrinolog.

Hypothyroidism

Primär hypothyroidism är relativt ovanlig.

Kortisolbrist

Var observant på risk för kortisolbrist hos en hemodynamiskt påverkad SCD patient.

Referenser

Dixit R, Nettem S, Madan SS, Soe HH, Abas AB, Vance LD, et al. Folate supplementation in people with sickle cell disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;2:CD011130.

Gaudio A, Xourafa A, Rapisarda R, Zanolli L, Signorelli SS, Castellino P. Hematological Diseases and Osteoporosis. *Int J Mol Sci*. 2020;21(10).

Giordano P, Urbano F, Lassandro G, Faienza MF. Mechanisms of Bone Impairment in Sickle Bone Disease. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(4).

Sarrai M, Duroseau H, D'Augustine J, Moktan S, Bellevue R. Bone mass density in adults with sickle cell disease. *Br J Haematol*. 2007;136(4):666-672.

Sickle cell society. Standards for the Clinical Care of Adults with Sickle Cell Disease in the UK [Internet]. Sickle cell society; 2018. Hämtad från: <https://www.stgeorges.nhs.uk/wp-content/uploads/2020/02/SCS-Standards-for-the-Care-of-Adults-with-SCD-2018.pdf>

Smiley D, Dagogo-Jack S, Umpierrez G. Therapy insight: metabolic and endocrine disorders in sickle cell disease. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*. 2008;4(2):102-109.

Soe HHK, Abas AB, Than NN, Ni H, Singh J, Said A, et al. Vitamin D supplementation for sickle cell disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;5(5):CD010858.

St. George's University Hospitals, NHS. Sickle Cell Disease and Thalassaemia: Chronic Complications (Endocrine and Rheumatology) [Internet]. St. George's University Hospitals, NHS; 2022. Hämtad från: https://www.stgeorges.nhs.uk/wp-content/uploads/2020/02/SGH_HN508f_guidelines-Chronic-complications-of-SCD-Endocrine-and-Rheumatology.pdf

UpToDate. Acute and chronic bone complications of sickle cell disease [Internet]. Wolters Kluwer; 2022 [uppdaterad 2022-08-01]. Hämtad från: <https://www.uptodate.com/contents/acute-and-chronic-bone-complications-of-sickle-cell-disease>

Pulmonell hypertension

Pulmonell hypertension (PH) är en allvarlig senkomplikation av SCD och starkt associerad till mortalitet i adult population. Genesen är många gånger multifaktoriell där både prekapillära (recidiverande vasoocklusion i lungvävnad, persisterande skador av kronisk hemolys och inflammation, kronisk uppreglering av hypoxisk respons till följd av anemi) och postkapillära (vänsterkammardysfunktion med stas) faktorer bidrar till ökat tryck i lungkretsloppet. Mellan 6-10% av vuxna patienter med SCD uppvisar kliniskt signifikant pulmonell hypertension.

PH definieras som medelpulmonalstryck ≥ 25 mmHg vid högersidig hjärkateterisering i vila. Kateterisering är emellertid en resurskrävande och invasiv åtgärd varför det har varit angeläget att finna mer tillgängliga diagnostiska metoder. Läckagehastighet över trikuspidalis (tricuspid regurgitant jet velocity, TRV) har visats korrelera till PH där ökad risk för PH föreligger vid TRV ≥ 2.5 m/s och hög sannolikhet för PH föreligger vid TRV > 2.9 m/s.

Det positiva prediktiva värdet av screening med ekokardiografi (EKO) är dock lågt och såväl amerikanska som flera europeiska riktlinjer rekommenderar därför en symtomdriven EKO-diagnostik. Flera symptom vid PH överlappar förstås de man ser hos patienter med SCD men nyttillkommen vilodyspné eller uttalad effortdyspné, hypoxi, signifikant konditionsnedsättning eller andra kliniska tecken till kardiell insufficiens bör alla föranleda vidare undersökning med EKO. Kliniska tester som 6 minute walk distance (6MWD) eller förhöjt NT-proBNP stärker indikationen för vidare utredning med EKO.

Kompletterande hjärkateterisering eller regelbunden uppföljning av EKO rekommenderas vid TRV ≥ 2.5 m/s och hjärkateterisering rekommenderas starkt vid TRV > 2.9 m/s. Om fynd vid hjärkateterisering uppfyller kriterier för PH bör patienten remitteras till vidare kardiopulmonell specialistbedömning och erbjudas behandling för PH i enlighet med gällande riktlinjer.

Pulmonell hypertension: Rekommendationer

- Symtomdriven utredning
- NT-proBNP 1-2 gånger/år
- Regelbunden uppföljning med EKO vid TRV ≥ 2.5 m/s
- Remiss till specialistmottagning senast vid TRV > 2.9 m/s

Andra pulmonella komplikationer

ACS och VTE hanteras i andra avsnitt av vårdprogrammet men dessa typer av komplikationer som belastar lungvävnaden, tillsammans med persisterande anemi och hemolys, bidrar till kroniska perfusion- och diffusionseffekter genom generaliserad fibrosutveckling och restriktivitet i samlingsbegreppet "kronisk lungsjukdom vid SCD". Evidensen för funktionell screening genom regelbunden spirometri är låg och en symtomorienterad handläggning rekommenderas även i detta fall. Om patienten har respiratoriska symptom och uppvisar signifikanta fynd bör man remittera till lungspecialist för bedömning och ställningstagande till behandling.

Referenser

Ataga KI, Sood N, De Gent G, Kelly E, Henderson AG, Jones S, et al. Pulmonary hypertension in sickle cell disease. *Am J Med.* 2004;117(9):665-669.

- Ataga KI, Klings ES. Pulmonary hypertension in sickle cell disease: diagnosis and management. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2014;2014(1):425-431.
- Gordeuk VR, Castro OL, Machado RF. Pathophysiology and treatment of pulmonary hypertension in sickle cell disease. *Blood*. 2016;127(7):820-828.
- Hayes MM, Vedamurthy A, George G, Dweik R, Klings ES, Machado RF, et al. Pulmonary hypertension in sickle cell disease. *Ann Am Thorac Soc*. 2014;11(9):1488-1489.
- Liem RI, Lanzkron S, T DC, DeCastro L, Desai AA, Ataga KI, et al. American Society of Hematology 2019 guidelines for sickle cell disease: cardiopulmonary and kidney disease. *Blood Adv*. 2019;3(23):3867-3897.
- Miller AC, Gladwin MT. Pulmonary complications of sickle cell disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;185(11):1154-1165.
- Parent F, Bachir D, Inamo J, Lionnet F, Driss F, Loko G, et al. A hemodynamic study of pulmonary hypertension in sickle cell disease. *N Engl J Med*. 2011;365(1):44-53.

Smärta - Bedömning och behandling

Vid skada uppstår en akut smärta till följd av en mängd reaktioner vid den skadade vävnaden och i perifera och centrala nervsystemet. Signalen från den skadade vävnaden (nociception) bearbetas dock i flera led av både uppåtgående och nedåtgående bansystem, vilket innebär att den slutliga smärtupplevelsen kan variera avsevärt mellan individer och situationer beroende på hur hotfull den upplevs, emotionella reaktioner, hanteringsstrategier, och i vilket sammanhang den förekommer.

Långvarig smärta

När smärtan inte avklarar i takt med läkningen och kvarstår under en längre tid (ofta anges 3 eller 6 månader som kriterium) betecknas den långvarig/kronisk eller nociplastisk.

Långvarig smärta betecknas primär när den förekommer utan tydlig patofysiologisk orsak, eller sekundär när den uppstår till följd av underliggande organisk sjukdom eller skada.

Smärta är en väsentlig del av SCD och har ofta en mycket påtaglig inverkan på välbefinnande och vardagsfunktion hos denna grupp. Hos personer med SCD förekommer smärta genom hela livsspannet, och kan starta redan under det första levnadsåret. Bland vuxna med SCD har uppskattningsvis 30-40% långvarig smärta.

Smärta som förekommer vid SCD kan vara sekundär eller primär, akut eller långvarig, och inte sällan består smärtupplevelsen av en kombination av olika smärtmekanismer, och kan innefatta ischemisk och inflammatorisk smärta, och en uppreglering (ökad känslighet) i perifera och centrala delar av smärtsystemet.

Komplexiteten i smärtmekanismer vid SCD kan således föranleda en kombination av olika strategier för att behandla och hantera smärtan. Denna komplexitet medför också att det är extra viktigt att individanpassa behandlingsstrategier, samt att kontinuerligt utvärdera nytto- och bieffekter för att säkerställa att en adekvat behandlingsregim förekommer.

Utredning

Målsättningen med utredningen är att få en god förståelse för smärtans karaktär, hur den hanteras och i vilket sammanhang den förekommer.

Given dess komplexa natur bör bedömning av smärta och påverkan på välbefinnande och funktion alltid göras utifrån ett biopsykosocialt perspektiv. Detta innebär att smärtan bör ses som en upplevelse i ett sammanhang med påverkan från organiska faktorer (exempelvis vävnadsskada), psykologiska reaktioner och beteendestrategier för att hantera smärtan (rädsla, förmågan till konstruktiv hantering) och situationsfaktorer (trygg miljö eller ej).

Kartläggningen av problematiken består av två delar: smärtanalys och beteendeanalys.

Smärtanalysen syftar till att förstå smärtans karaktär, i syfte att identifiera lämpliga strategier för att lindra den (minska intensitet, smärtgenombrott, fluktuation).

Vid bedömning av smärtan är det viktigt att klargöra:

- Om eventuell bakomliggande sjukdom eller skada kan orsaka smärtan
- Smärtans karaktär och variation över tid
- Smärtmekanism (nociceptiv, neuropatisk, ischemisk, primär långvarig) och eventuell kombination av flera smärtmekanismer

- Eventuell förekomst av medicinsk och/eller psykisk samsjuklighet
- Individens resiliens (förmåga att konstruktivt hantera smärtan för att minimera påverkan på välbefinnande och funktion)

Beteendeanalysen innebär en kartläggning av hur smärtan upplevs och hanteras, i syfte att öka individens resiliens (förmåga till konstruktiv hantering).

Inledningsvis är det värdefullt att få en god förståelse för vid vilka situationer smärtan förekommer eller ökar. Man har också god hjälp av att förstå hur smärtan upplevs, hur hotfull den känns och vilka känslor och tankar den medför.

Det är även avgörande att få en god förståelse för vilka hanteringsstrategier som personen tillämpar, för att skaffa sig en uppfattning om individens egen förmåga till konstruktiv hantering av smärtan och de situationer då den uppstår eller ökar.

För att förstå varför vissa hanteringsstrategier tillämpas återkommande är det viktigt att klargöra på vilket sätt dessa hjälper individen i stunden. Ofta förekommer strategier som har kortsiktiga fördelar (exempelvis i form av minskat obehag) men som i ett längre perspektiv kan medföra nackdelar för social eller fysisk funktionsförmåga. Denna typ av beteendestrategier är särskilt viktiga att uppmärksamma, för att på sikt understödja en utveckling av mer långsiktigt effektiva beteendestrategier.

En beteendeanalys bör klargöra:

- Smärtans inverkan på fysiskt, psykiskt och socialt fungerande i vardagen (smärtinterferens).
- Nivå av resiliens (förmåga att agera konstruktivt i närvaro av smärta och relaterat obehag).
- Situationer där smärtan förekommer, ökar eller utgör ett påtagligt problem för funktion eller välbefinnande
- Vanliga hanteringsstrategier och hur väl dessa fungerar för att minska smärta och möjliggöra aktiviteter och funktion
- Behandling
- I korthet bör följande klargöras innan smärtbehandling påbörjas:
- Vilken roll farmakologisk behandling bör ha utifrån aktuell tidpunkt och smärtmekanism, i relation till annan smärtbehandling och övrig vård
- Om den farmakologiska behandlingen är rimlig givet patientens resurser och önskemål
- Hur den farmakologiska smärtbehandling ska genomföras (exempelvis kontinuerligt/vid behov, PCA) och hur länge (när nedtrappning ska ske)
- Vilka icke-farmakologiska alternativ som finns tillgängliga för att behandla smärtan optimalt (TENS, värme, kyla, fysisk aktivitet)

Farmakologiska interventioner för att minska smärtan

Behandlingsstrategierna baseras på riktlinjer om hantering av akut och långvarig smärta, framtagna 2020 av American Society of Hematology.

Även om farmakologisk behandling kan vara betydelsefull i akuta faser av sjukdomsförloppet är det av yttersta vikt att bedöma vilken roll farmaka bör ha i relation till andra vårdinsatser på längre sikt. Evidensen för specifika farmaka är låg, valet av behandling bör därför utgå från den enskilda patientens behov i den givna situationen och effekten noggrant utvärderas. Överväg alltid icke-farmakologisk behandling, ex TENS, fysioterapeutiska eller psykologiska interventioner om detta finns tillgängligt.

Åtgärder vid smärtgenombrott

1. Analysera smärttypen: medicineringen skiljer sig åt beroende på typ
 - a) Är detta en akut nociceptiv och/eller neuropatisk smärta?
(Obs: Vid VOC är sannolikheten låg att det rör sig om en betydande neuropatisk komponent.)
 - b) Rör det sig till betydande del om en långvarig/nociplastisk smärta?
(Obs: I dessa fall har läkemedel vid akut smärta vanligen dålig effekt.)
2. Kontakta gärna ordinarie behandlare för kompletterande läkemedelsanamnes vid behov. Vid komplicerade tillstånd, rådgör med smärtekonsult gällande bedömning av smärtmekanism och val av läkemedelsbehandling och/eller icke-farmakologisk behandling.

Vid VOC rekommenderas följande:

- Om kontraindikation ej föreligger kan NSAID provas, i enlighet med lokala riktlinjer. Det finns ingen dokumenterad fördel med selektiva cox2-hämmare framför traditionella NSAID. Exempel: T. Naproxen 500mgx2 i 5-7 dagar.
- Vid intravenös behandling överstigande 2 dagar rekommenderas ej ketarolac/Toradol utan istället exempelvis parecoxib (Dynastat) 40mgx2.
- Det finns ingen rekommendation för kortikosteroider eller vätskebehandling i smärtlindrande syfte; får bedömas av ansvarig läkare.
- Ketamininfusion kan övervägas vid refraktär smärta, ex inf Ketamin 0.05-0.1 mg/kg/tim
- Överväg regionalanestesi (epidural, perifer nervkateter) vid lokaliserad smärta i buk, höft eller ben.
- Vid opioidbehandling bör patienten monitoreras noggrant med avseende på smärta, effekter och bieffekter av opioidbehandlingen, i syfte att säkerställa att en icke adekvat läkemedelsbehandling avslutas, och att opioiderna trappas ned så snart det är möjligt. Man bör vara extra vaksam vid höga doser och/eller att opioidanvändningen blivit långvarig.
- Plåster (fentanyl/buprenorfin) rekommenderas ej som förstahandsalternativ.
- En plan för nertrappning skall initieras av ansvarig läkare tillsammans med patienten., och förskrivning bör ske av så få läkare som möjligt.

Kort "lathund"

Mild/måttlig smärta:

1. Paracetamol upp till 4g/dygn
2. NSAID i fulldos, exempelvis Naproxen 500mgx2 alt iv Dynastat 40mgx2

Svår smärta:

1. T/iv morfin som titreras upp till effekt. När så är möjligt konverteras detta till tabletter, gärna i depåform.

Exempel: iv morfin 60mg/dygn översätts till motsvarande morfin i tablettform Dolcontin 60mgx2. Vid behovsdos kortverkande morfin 1/6 av dygnsdosen, dvs 20mg vb.

2. Vid morfidoser överstigande 100mg morfinkvivalenter peroralt längre än 2 dagar eller vid svårkontrollerad smärta, bör tillägg/ersättning övervägas:
 - a. T/iv catapresan (clonidin) 75 ugx3
 - b. ketamininfusion, 0.05-0.1mg/kg/tim

Långvarig (>3 mån) smärta:

Överväg att sätta in ett TCA/SNRI, exempelvis:

- T.amitriptylin 10mg kl 18, höjs med 10mg/vecka till maxdos c:a 75mg/kväll (ffa vid sömnproblem)
- T.duloxetine 30mgx1, höjs med 30mg varannan vecka till maxdos 120mg/d

Beteendeorienterade insatser för ökad resiliens

Vårdgivare bör aktivt arbeta med patientens resiliens genom att understödja utveckling av patientens självständiga tillämpning av strategier för att hantera smärta och påfrestande situationer på ett långsiktigt effektivt sätt. Detta kan göras genom att stödja patienten i att identifiera långsiktiga mål och livsvärden, och att sträva efter att bibehålla eller öka beteenden som krävs för att uppnå dessa.

Målsättningen bör vara att bibehålla en hög (optimal) fysisk och social aktivitetsnivå också i närvaro av smärta och annat relaterat obehag, i syfte att vara delaktig i aktiviteter som är av betydelse för välbefinnande och hälsa. Andra relaterade mål kan vara att minimera inläggning i samband med SCD-kriser genom att hitta lösningar för smärthantering i öppenvård.

För patienter med svårigheter att effektivt hantera sin smärta bör övervägas kontakt med smärtpsycholog för insatser baserade på kognitiv beteendeterapi.

Uppföljning och kontroll

Då läkemedel kan ge biverkningar, vara beroendeframkallande och oftast inte är utvärderade för långtidsanvändning är det viktigt att använda dessa så kort tid som möjligt. (Undvik missförstånd genom att klargöra vad som menas med begreppet "beroende", vilket kan användas för att beskriva toleransutveckling, abstinens och missbruk, men även användas i bemärkelsen att ha ett kontinuerligt behov av exempelvis blodtrycksmedicin.)

För att minimera risker med överförskrivning och negativa interaktionseffekter av olika läkemedel är det viktigt att minimera antalet förskrivare och att samordna informationen så att alla är insatta i aktuell förskrivning och förbrukning. Se även avsnittet nedan om uppföljning.

Vid insättning av behandling, exempelvis medicinering, är det avgörande för bedömning av effekt, och därmed huruvida den aktuella insatsen bör fortsätta eller om alternativ strategi bör provas, att en prospektiv utvärdering görs. Denna bör göras genom att patienten skattar sin smärta vid 3 tillfällen per dag (morgon, middag, kväll) under en baslinjefas (minst en vecka) samt en interventionsfas (minst en vecka). På detta sätt får den förskrivande läkaren ett bra underlag för att bedöma om smärtan är påtagligt mindre när medicinen ges.

Vid osäkerhet, kan man upprepa baslinjefasen och få ytterligare en jämförelse som kan bringa klarhet i om medicineringen har önskvärd effekt.

Smärtskattningen görs lämpligen genom att ställa följande frågor, där patienten svarar genom att ange en siffra mellan 0 och 10.

- Hur ont har du just nu?
- Hur mycket påverkar smärtan vad du gör just nu?
- Hur mycket påverkas du just nu av andra symptom, inklusive bieffekter av mediciner, tex illamående, trötthet ångest?

Referenser

Brandow AM, Carroll CP, Creary S, Edwards-Elliott R, Glassberg J, Hurley RW, et al. American Society of Hematology 2020 guidelines for sickle cell disease: management of acute and chronic pain. *Blood Adv.* 2020;4(12):2656-2701.

Darbari DS, Sheehan VA, Ballas SK. The vaso-occlusive pain crisis in sickle cell disease: Definition, pathophysiology, and management. *Eur J Haematol.* 2020;105(3):237-246.

Masuda A, Cohen LL, Wicksell RK, Kemani MK, Johnson A. A case study: Acceptance and commitment therapy for pediatric sickle cell disease. *J Pediatr Psychol.* 2011;36(4):398-408.

Statens beredning för medicinsk och social utvärdering (SBU). Multimodala och interdisciplinära behandlingar vid långvarig smärta: en systematisk översikt och utvärdering av effekter på hälsa och hälsoekonomiska aspekter [Internet]. Statens beredning för medicinsk och social utvärdering (SBU); 2021. Hämtad från: <https://www.sbu.se/341>

Sveriges regioner i samverkan. Personcentrerat och sammanhållet vårdförlopp Smärta - långvarig, hos vuxna. Nationellt programområde nervsystemets sjukdomar [Internet]. Sveriges regioner i samverkan; 2022. Hämtat från: <https://kunskapsstyrningvard.se/kunskapsstyrningvard/kunskapsstod/publicerade-kunskapsstod/nervsystemetssjukdomar/vardforloppsmartalangvarighosvuxna.66690.html>

DEL 5: OMVÅRDNAD OCH PARAMEDICINSKT STÖD

Omvårdnad och rehabilitering

En viktig del av vårdens uppdrag är att patienten ska bli delaktig i sin vård och behandling samt få information om sitt tillstånd, behandlingars biverkningar och rätten till en förnyad medicinsk bedömning. Vården ska även främja patientens integritet och självbestämmande.

Att leva med sicklecellsjukdom kan innebära ett liv med fatigue och såväl fysiska som psykosociala problem vilka medför risk för negativ inverkan på patienternas livskvalitet. För att patienten ska få förutsättningar att leva ett så självständigt och delaktigt liv som möjligt är det viktigt att patienten får tillgång till ett tvärprofessionellt team, förutom läkare och sjuksköterskor, som har särskild kunskap om funktionsnedsättningar, såsom kurator, arbetsterapeut, dietist, fysioterapeut, psykolog och sexolog.

Trots att sicklecellsjukdom inte är en cancerdiagnos ses många liknande symtom, komplikationer och behov. Följande information har delvis inhämtats från bland annat det nationella vårdprogrammet för cancerrehabilitering och om kontaktsjuksköterska ur den nationella cancerstrategin då det bedöms applicerbart och eftersträvansvärt för patienter med sicklecellsjukdom.

Fast vårdkontakt

Patientlagen fastställer att patienten ska få en fast vårdkontakt om denne så önskar eller om det är nödvändigt för att tillgodose säkerhet, kontinuitet, trygghet och samordning. Sedan 2010 finns en lagstadgad rätt till fast vårdkontakt i patientlagen (2014:821). Läs mer under "om fast vårdkontakt" på kunskapsguiden.se.

Kontaktsjuksköterskan har det övergripande ansvaret för patient och närstående i koordination genom hela vårdkedjan. I uppdraget ingår att vara särskilt tillgänglig, att informera om kommande steg i vård och behandling, att ge stöd vid normala krisreaktioner och att förmedla kontakter med andra yrkesgrupper. Läs mer om den nationella uppdragsbeskrivningen under "Kontaktsjuksköterska" på cancercentrum.se.

Individuell vårdplan

Det är lämpligt att patienten får en skriftlig individuell vårdplan för att kunna vara delaktig i sin vård och behandling. En vårdplan ska innehålla individanpassad information om sjukdomen, vård och behandling, kontaktoppgifter och råd om egenvård. Om behov finns ska den även innehålla en rehabiliteringsplan med åtgärder, mål, ansvar, tidsplan och uppföljning.

Mottagande från barnsjukvården

Övergången från barnsjukvården till vuxensjukvården är många gånger en utmaning. Att kunna ta hand om sig själv och sin behandling ställer många krav på självständighet i förmågan att hantera allt från symtom och fysiska/psykosociala konsekvenser till livsstilsförändringar och följsamhet i behandling. För att underlätta denna övergång krävs förberedelser tidigt från barnsjukvården.

Ett sätt att förbereda för överföring är att successivt vända sig mot tonåringen under läkarbesöken och låta denne sedermera själv gå utan stöd av vårdnadshavare. Innehållet och informationen ska spegla tonåringens mognad och förståelse av sjukdomen. Vid ankomst till vuxensjukvården bör patienten vara bekant med den information som tidigare delgavs vårdnadshavarna. Viktiga delar av den informationen är, förutom kunskap om vilka organ som påverkas av SCD, även upplysning om var patienten ska vända sig när problem uppstår, båda akuta och icke-akuta samt att förmedla hopp och att det går att leva ett bra liv trots begränsningar.

Överlämningsbesök hos vuxensjukvården bör genomföras innan utskrivning från barnsjukvården. Det är önskvärt att både att vuxenteamet, bestående av namngiven läkare och sjuksköterska, besöker patienten på barnenheten och att patienten besöker vuxenenheten med stöd av barnteamet. Det är av stor betydelse att den mottagande läkaren har god kännedom hos patienten redan vid första besöket för att den nya kontakten ska upplevas positivt och förtroendeingivande. Vårdbehovet av SCD ökar troligtvis med åren och det är därför viktigt med att den nära kontakten som byggs upp vid barnsjukvården består vid vuxensjukvården för att minska risken för allvarliga SCD-komplikationer.

Aktiva överlämningar

Den vårdgivare som har ansvar för patienten rapporterar muntligt och/eller skriftligt till nästkommande för att skapa en sammanhållen vårdkedja. Ansvaret vilar hos den överlämnande vårdgivaren tills dess att mottagande enhet har konfirmerat att patienten har kontaktats.

Kunskap och stöd till patient och närstående

Sjukvårdspersonal bör ge adekvat, klar och tydlig information om sjukdom, behandling och konsekvenser. Patient och närstående bör få chans att ställa frågor och informationen behöva upprepas både muntligt och skriftligt vid flera tillfällen utifrån patientens behov.

Informera patient och närstående om patientföreningar

Sverige: [Blodcancerförbundet Patientföreningen Kronisk Blodsjukdom KBS - KBS.](#)

Frankrike: [Ensemble contre la drépanocytose et la thalassémie.](#)

Amerika: [Sickle Cell Support Groups and Organizations](#)

Storbritannien: [Sickle Cell Society - Supporting People Affected by Sickle Cell Disorder](#)

[Thalassaemia international federation TIF](#)

[Sicklecellsjukdom - Socialstyrelsen](#)

Här finns aktuell och saklig information om bland annat diagnos och symtom, hur det är att leva med sicklecellsjukdom samt närståendestöd.

Psykosocialt stöd

Vården av patienter med sicklecellsjukdom kräver ett multidisciplinärt team med fokus inte bara på patientens fysiska, psykiska och sociala behov utan även på patientens spirituella behov. (Adegbola, 2011). Det är av stor vikt att patientens sociala situation och behov kartläggs i samband med att en vårdplan upprättas. Detta bör upprepas fortlöpande och vid behov. Att ge stöd och information till närstående kan vara direkt avgörande för hur patienten klarar av sin sjukdom, behandling och rehabilitering.

Hälso- och sjukvården har en skyldighet enligt lag att särskilt beakta barns behov av information, råd och stöd när föräldrar eller någon annan vuxen som barnet varaktigt bor tillsammans med

har en allvarlig fysisk sjukdom eller skada (Hälso- och sjukvårdslagen, 5kap 7§). Se även "Hälso- och sjukvården och barn som anhöriga" på Kunskapsguiden.se.

Behöver patienten stöd utöver detta bör patienten hänvisas till kurator, psykolog eller dylikt. Mer information och stöd kan fås hos kurator eller via cancercentrum.se.

Sjukhuskyrkan är en värdefull samarbetspartner. Sjukhuskyrkan kan möta patienter och närstående och förmedlar vid behov kontakt med företrädare för andra samfund och religioner. Se Myndigheten för stöd till trossamfund på myndighetenst.se.

Hälsoskattning

Att återkommande göra en individuell bedömning av patientens rehabiliteringsbehov är viktigt för att kunna sätta in rätt åtgärder i rätt tid. Bedömning av fysiska, psykiska, sociala och existentiella rehabiliteringsbehov bör göras regelbundet. Att använda sig av ett hälsoskattningssinstrument kan vara ett bra hjälpmedel. Läs mer under "bedömning för rehabiliteringsbehov" på cancercentrum.se.

Utbildning och yrkesval

Sicklecellsjukdom ger hos många en minskad skolnärvaro vilket kan medföra att skolgången behöver anpassas. Många patienter har en kognitiv påverkan i form av koncentrationssvårigheter samt inlärningssvårigheter i varierande grad, till följd av cerebrovaskulära komplikationer. Det är därför särskilt betydelsefullt att vid behov utreda skolsituationen och att rätt stödfunktioner erbjuds såväl i grundskola som vuxenutbildning.

När det gäller yrkesval kan i stort sett alla yrken uppmuntras till såvida de inte innebär långvarig kraftig fysisk ansträngning, arbete på hög höjd med lägre syrgashalt i luften eller risk för uttorkning eller avkylning.

Symtom från sicklecellsjukdom, såsom akut och kronisk smärta, fatigue eller kognitiv påverkan, kan påverka jobbsituationen då arbetsförmågan kan vara varaktigt sänkt och medföra att patienten tvingas till att jobba deltid eller att frånvaron tidvis blir hög.

Viktigt att komma ihåg är att arbetsförmågan kan ha hög variabilitet. Arbetsförmedlingen har en vägledande roll vid funktionsnedsättning. För att utreda funktionsnedsättning och bedöma behov av insats kan Katz ADL-index, Katz' Activities of Daily Living Index, användas. Bedömningarna sker via observationer i patientens hem. Försäkringskassan har en samordnande roll för att möjliggöra ett så normalt arbetsliv som möjligt med arbetssökande eller återgång till arbete trots påverkad arbetsförmåga.

Om patienten behöver sjukskriva sig fler än tio gånger under ett år eller om sjukskrivningen sträcker sig längre än 28 dagar omfattas denne av Särskilt högriskskydd och patienten kan även slippa karensdag.

Det kan vara aktuellt med Förebyggande sjukpenning om patienten måste avstå från arbete på grund av behandling eller rehabiliteringen ordinerad av läkare, under minst en fjärdedel av sin arbetstid per dag. Behandlande läkare skriver ett utlåtande med en behandlingsplan som därefter ska godkännas av Försäkringskassan.

Allmän omvårdnad

Smärta

En majoritet av patienterna med sicklecellsjukdom har sedan späda ålder levt med både akut och kronisk smärta, där framväxten av kronisk smärta sker med ökande ålder. Vid okomplicerad smärta påbörjas behandling i hemmet där grunden är intag av smärtstillande läkemedel, rikligt med vätska, värme såsom att lägga värmedyna över det område som smärtar, vila eller distraktion. För specificering av smärtans etiologi samt farmakologisk behandling av akuta och kroniska smärtor hänvisas till smärtekapitlet.

En del i smärtbehandlingen är att med hjälp av visuella analoga skalor mäta smärtintensiteten. Dels för att få ett greppbart mätvärde, dels för att se förändringar och utvärdera den smärtlindrande behandlingen.

Smärtskattningsinstrument - se [Vårdhandboken.se](http://Vardhandboken.se) samt bilaga.

Kyla

Nedkylning kan utlösa vasoocklusion och sicklecellspatienter uppmanas till att klä sig lämpligt efter vädret och undvika plötsliga temperaturförändringar (National Health Service. 2023). De ska undvika att simma i kallt vatten. Vid bad i bassäng och utomhus bad rekommenderas att hellre sakta stiga ned i vattnet än att hoppa i.

Nutrition

Patienter med sicklecellsjukdom är en riskgrupp när det gäller malnutrition. Det är vanligt att dessa patienter är underviktiga och även lider av tillväxthämning. De har en högre energi- och proteinförbrukning jämfört med friska människor. Många av patienterna har hemolytisk anemi och i processen med att snabbt få ut nya röda blodkroppar i blodomloppet förbrukas näringsämnen. I samband med vasooklusiva kriser och vid ineliggande vård är det dessutom inte ovanligt att aptiten minskar och näringsintaget blir för lågt. Riskbedömning bör göras, samt omvärderas vid behov och dietist bör kopplas in vid tecken på malnutrition för optimering av näringsintag och för att förhindra undervikt. Att upprätthålla en god nutritionsstatus gynnar det allmänna måendet, minskar risken för fatigue och kan gynna framtidsutsikterna. God smärtlindring, profylax mot illamående och god munvård är exempel på symtom som kan försvåra näringsintag och därför bör beaktas och åtgärdas vid behov.

Sexuell hälsa

Patienter bör informeras om att sexualiteten kan påverkas av sjukdom och behandling, men det finns inga medicinska hinder för patienter med sicklecellsjukdom att utöva sexuell aktivitet. Sexuell hälsa är mer än ett aktivt sexliv, det kan handla lika mycket om närhet och beröring. Det är sjukvårdens ansvar att ta upp sexuell hälsa med patienten. Om patienten har en partner kan denne med fördel, med patientens tillåtelse, bjudas in att delta i samtal kring sexuell hälsa. SCD i sig är inget hinder för familjebildning, det är dock viktigt att patienten informeras om möjlighet till specialiserad kontakt med gynekolog, androlog eller sexolog vid behov.

Egenvård

För att främja en god hälsa bör varje patient få individanpassad information och råd angående hälsosamma levnadsvanor såsom tobak, alkohol, matvanor, solvanor och fysisk aktivitet. Alkohol kan bland annat orsaka uttorkning som kan framkalla vasooklusiva kriser och tobak kan utlösa

lungtillståndet akut chest syndrome. Även vila och avkoppling är en viktig del av en god hälsa, då stress kan framkalla och påskynda kriser.

Under behandling med cytotoxiska läkemedel bör patienten informeras om att skydda huden från solexponering eftersom huden då är mer känslig för solljus och i vissa fall även kan ge upphov till hudcancer. Patienten bör generellt rekommenderas att använda solskydd med hög solskyddsfaktor och vistas i skuggan.

Fysisk aktivitet

Patienter med sicklecellsjukdom bör uppmuntras till fysisk aktivitet och att vara aktiva i sin vardag. En mild till måttlig träning i lämplig temperatur med tillräckligt vätskeintag begränsar risken för VOC men en mycket intensiv och uttröttande träning kan däremot utlösa kriser och bör därför undvikas.

Fysisk aktivitet är viktigt för en god livskvalitet och symtom på ångest och depression minskas. Trötthet och illamående dämpas. Vidare bevaras muskelmassan och risken för fall minskar. Fysisk aktivitet hjälper även till att upprätthålla en hälsosam kroppsvikt. Det räcker med en lätt fysisk aktivitet för få en god hälsovinst och minska risken för en rad sjukdomar ex. diabetes typ 2, olika typer av cancersjukdom och hjärtsjukdom.

Fysioterapeuter är en betydande resurs som kan anlitas för att motivera till fysisk aktivitet vars syfte är att främja hälsa, bibehålla eller återfå rörligheten och förhindra inaktivitetskomplikationer. Detta är särskilt viktigt när individen är drabbad och hämmad av sjukdom eller skada.

Komplementär och alternativ medicin

Det är viktigt att ta upp frågan om användandet av komplementär medicin med patienten. Patienten bör informeras om att komplementär och alternativ medicin kan påverka effekterna av ordinerade läkemedel och erbjudas information om eventuella interaktioner. Om patienten väljer en annan behandling än den som vårdteamet rekommenderar, ska detta respekteras.

Central infart

En av följderna att leva med sicklecellsjukdom är att utstå provtagning och intravenös behandling. Den intravenösa behandlingen kan bestå i smärtlindring, tillförsel av vätska eller transfusion av röda blodkroppar. Till en början kan blodkärlen vara av god kvalitet där det enkelt går att ta prover och sätta perifer infart för intravenös behandling men upprepade stick ger ärrade och sköra kärl som i sin tur kan ge svårstuckna kärl. Smärta vid stickförsök kan ge oro, ångest, illamående och svimning. För att förenkla provtagning och intravenös behandling underlättar en central infart. Den centrala infart som lämpar sig bäst för långtidsanvändning är subkutan venport då andra centrala infarter som central venkateter och Picc-line ger ökad risk för infektion och trombos.

Information om när man ska söka akut sjukvård

Patienter med sicklecellsjukdom har en hög och återkommande risk för att bli akut sjuka och behöver därför få utförlig information om vad de själva kan och ska göra vid försämring. Nedan följer en lista på de tillstånd som bör föranleda patient och närstående att ta akut kontakt med sjukvården.

Tillstånd som bör föranleda akut sjukvårdskontakt

- feber över 38,5°C
- svår smärta som inte förbättrats efter behandling hemma
- svåra kräkningar eller diarré
- svår huvudvärk, yrsel eller stel nacke
- andningssvårigheter
- mycket blek hud eller läppar
- svår buksmärta
- svullnad i buken
- smärtsam erektion (priapism) som varar mer än 2 timmar
- förvirring, dåsighet eller sluddrigt tal
- anfall (kramper)
- svaghet på en eller båda sidor av kroppen
- synförändringar eller plötslig synförlust
- akut ledsvullnad
- trötthet/ apati
- misstanke om trombos

Vanligast är att patienten hänvisas till närmaste akutmottagning. Det är dock önskvärt att det akuta omhändertagandet av patienten på dagtid görs på ansvarig hematologienhet/mottagning. På jourtid bör om möjligt direktinläggning på ansvarig hematologiklinik ske. Hänsyn måste alltid tas till patientens allmäntillstånd och denne måste alltid bedömas av en läkare avseende val av behandling.

Referenser

Treadwell., M.J & Anie, A.A (2022). Quality of Life in Sickle Cell Disease. *Hematology/Oncology Clinics of North America*, Volume 36 (volym 6), s. 1137-1149.

Socialstyrelsen. Sicklecells sjukdom [Internet]. Stockholm: Socialstyrelsen; 2001 [uppdaterad 2023-01-27]. Hämtad från: <https://www.socialstyrelsen.se/kunskapsstod-och-regler/omraden/sallsynta-halsotillstand/sicklecells sjukdom/>

Badawy. Empowering children and adolescents with sickle cell disease: a transition journey to adult care. *Lancet Haematol*. 2022 Aug;9(8):e562.

Stollon. et.al. Transitioning Adolescents and Young Adults with Sickle Cell Disease From Pediatric to Adult Health Care: Provider Perspectives. *J. Pediatr Hematol Oncol*. 2015 Nov;37(8):577-83

Inusa et.al. Paediatric to adult transition care for patients with sickle cell disease: a global perspective. *Lancet Haematol*. 2020 Apr;7(4):e329-e341

Adegbola. Spirituality, Self-Efficacy, and Quality of Life among Adults with Sickle Cell Disease; *South Online J Nurs Res*. 2011 Apr;11(1):5

Osunkwo et.al.). Impact of sickle cell disease on patients' daily lives, symptoms reported, and disease management strategies: Results from the international Sickle Cell World Assessment Survey (SWAY). *Am J Hematol*. 2021 Apr 1;96(4):404-417

Day, S., & Chismark, E. The cognitive and academic impact of sickle cell disease. *J Sch Nurs*. 2005 Dec 22(6), 330-335.

Matthie, & Jenerette. Sickle cell disease in adults: developing an appropriate care plan. *Clin J Oncol Nurs*. 2015 Oct;19(5):562-7

Chou et al. Treatments for Acute Pain: A Systematic Review. Agency for Healthcare Research and Quality (US)

Dworkin et.al. Core outcome measures for chronic pain clinical trials: IMMPACT recommendations. 2005 Jan;113(1-2):9-19

Osunkwo et. Al Burden of disease, treatment utilization, and the impact on education and employment in patients with sickle cell disease: A comparative analysis of high- and low- to middle-income countries for the international Sickle Cell World Assessment Survey. *Am J Hematol*. 97(8), 1055-1064.

National Health Service Sickle cell disease - Living with - NHS (www.nhs.uk)

Heart, Lung and Blood Institute. (2022). Sickle Cell Disease - *Living With Sickle Cell Disease*. Sickle Cell Disease - Living With Sickle Cell Disease | NHLBI, NIH

Hyacint et.al. Undernäring vid sicklecellanemi: Konsekvenser för infektion, tillväxt och mognad. *Tidskrift för social-, beteende- och hälsovetenskap*.

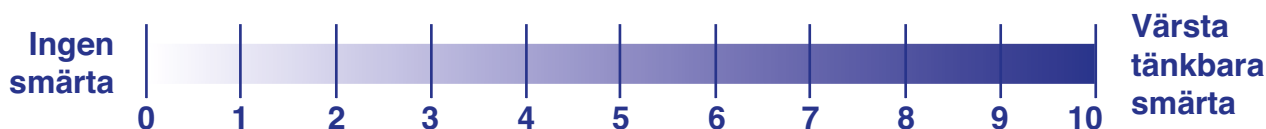
Ohemeng et.al. The role of nutrition in the pathophysiology and management of sickle cell disease among children: A review of literature. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2018;58(14):2299-2305

Côbo et el. Sexuality and sickle cell anemia. *Revista brasileira de hematologia e hemoterapia*, 35(2), 89-93.

Bilaga

Numerisk skala (NRS)

Patienten graderar sin smärta mellan 0 (ingen smärta) och 10 (värsta tänkbara smärta).



Verbal beskrivande skala

Med en verbal skala kan patienten skatta smärtan med adjektiv. Skalan kan bestå av sju eller fyra ord för att beskriva smärtans intensitet. Exempel på verbalt beskrivande skalor är VDS (Verbal Describing Scale) och VRS (Verbal Rating Scale).

Sjugradig skala:

- Ingen smärta.
- Lätt smärta.
- Måttlig smärta.
- Medelsvår smärta.
- Svår smärta.
- Outhärdlig smärta.
- Värsta tänkbara smärta

Vid kognitiva svårigheter kan en fyraordig skala användas.

- Ingen smärta.
- Lätt smärta.
- Måttlig smärta.
- Svår smärta

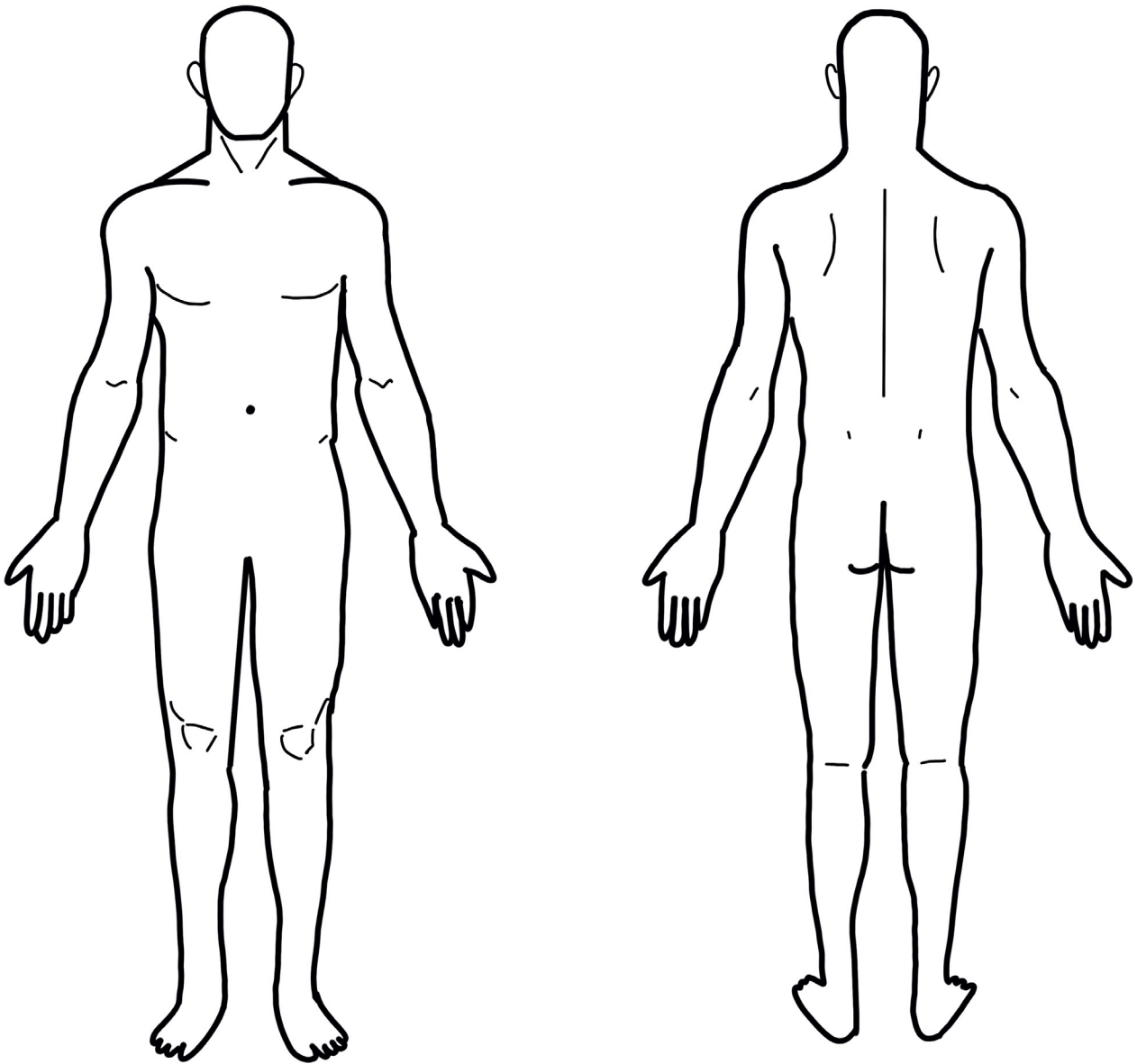
Visuell analog skala (VAS)

Patienten märker ut smärtintensiteten på en 10 cm lång linje, där ändpunkterna innebär "ingen smärta = 0" till "värsta tänkbara smärta = 10". Skalan läses antingen av med hjälp av en 10 cm linjal, eller med en skala med en sida för patienten och en graderad sida för personalen

Visuell analog skala (VAS).



Patienten använder smärtteckning för att visa var smärtan sitter och på vilket sätt den känns.



Schablonbild för smärtbedömning.

DEL 6: ÖVRIGT

Checklistor och tabeller

Provtagningsrekommendation med intervall							
	Baseline	3 månader	6 månader	12 månader	1-2 år	5 år	Individuellt anpassad provtagning
Lab	Hepatit	Blodstatus					Neutrofiler
	HIV	Retikulocyter					PTH
	Fasteglukos	Bilirubin					Könspecifika prover
		LD					Kortisol
	Grundvaccinationer	Haptoglobin					Alfafetoprotein
			Hemoglobinfraktioner				Lipidstatus/kolesterol
	<u>Innan transfusioner:</u>	NT-proBNP					
	Be om utvidgad RBC typning		Ferritin+CRP (tätare vb)				
	(alt genotypa)		Cystatin C				
			Elstatus: Kreatinin, Natrium, Kalium				
			Proteinuri (alb/ Krea-kvot i urin)				
				Leverprover: ASAT, ALAT, GT, albumin			
				TSH, fritt T4			
				25-OH-vitaminD			
				Zink			
				Folat			
				Mg			
				Calcium			
				Fosfat			
				DAT			
				Fasteglukos			
Kontroller			Blodtryck				MRT2* lever/hjärta
				Saturation			DEXA
				Influensavaccin			EKO
					Ögon		Spirometri
							Hörsel
						Pneumokockvaccin påfyllnad PPV23	MR hjärna

Bärarskap av sicklecellanlaget

Bakgrund

Sicklecellsjukdom (SCD) är en ärftlig blodsjukdom som påverkar hemoglobinet i de röda blodkropparna vars uppgift är att transportera syre till kroppens alla organ. För att utveckla SCD krävs det att man ärver defekta gener för hemoglobinproduktion från båda sina föräldrar. Vid SCD är de röda blodkropparna mindre effektiva som syretransportörer och har även en tendens att klumpa ihop sig och bilda små blodproppar. Dessa blodproppar leder till smärtsamma kriser samt vävnadsskador i diverse organ. Den förväntade livslängden vid SCD är reducerad.

Bärare av SCD, även kallad Sicklecell Trait (SCT), är personer som endast har ärvt en defekt gen från ena föräldern medan en normal hemoglobingen ärvt från den andra föräldern. SCT har oftast inga symtom eller mycket milda sådana. Den förväntade livslängden vid SCT är normal. Det beror på att den normala genen hjälper till att producera tillräckligt med fungerande röda blodkroppar för att förhindra de allvarliga symtom som uppträder vid SCD.

Risker med bärarskap

I dagsläget har vi ingen klar kännedom om riskerna med SCT. Det finns dock studier och rapporter som påvisar att individer med SCT kan drabbas av SCD-liknande symtom, exempelvis trötthet och smärtekriser under särskilda omständigheter. Exempel på dessa omständigheter är dehydrering/uttorkning särskilt i kombination med hetta eller intensiv träning, eller vid omfattande operation. Individer med SCT rekommenderas därför att i största möjliga mån undvika uttorkning genom ett adekvat vätskeintag och informera om bärarskap vid behov av operation. SCD-liknande symptom kan även uppträda då bärare befinner sig i syrefattiga miljöer (ex höga höjder) eller vid situationer där atmosfärstrycket är påtagligt ökat (ex dykning). Bärare som misstänker SCD-liknande symptom bör uppsöka sjukvård.

Det finns studier som indikerar en mycket lätt ökad risk för blodproppar i samband med graviditet samt risk för kronisk njursvikt vid SCT.

Diagnostik

Diagnostik bör erbjudas för individer som uppvisar SCD-relaterade symtom samt släktingar och partners till patienter med känd SCT/SCD eller annan hemoglobinsjukdom (exempelvis talassemi). Ett blodprov (Hemoglobinfraktioner) beställs via vårdcentralen för att bekräfta eller utesluta diagnosen.

Familjeplanering

Det finns en risk att personer med SCT för den defekta genen vidare till sina barn. Om partnern till personen med SCT också bär på den defekta hemoglobingen finns det risk att barnen kan utveckla den allvarliga sjukdomen SCD. Vid känd defekt hemoglobingen hos en individ är det därför viktigt att testa partnern för att utvärdera denna risk. Om båda individerna som önskar få barn är bärare av en defekt hemoglobingen bör man erbjudas genetisk vägledning via specialistsjukvården. Möjligheten till fosterdiagnostik finns och initieras från mödravårdscentralen på begäran av den gravida kvinnan.

Referenser

Naik et.al. Association of Sickle Cell Trait With Chronic Kidney Disease and Albuminuria in African Americans. *JAMA*. 2014 Nov 26; 312(20): 2115-2125

Goldsmith et.al. Framing the research agenda for sickle cell trait: building on the current understanding of clinical events and their potential implications. *Am J Hematol* 2012 Mar;87(3):340-6

Förankring och jäv

De nationella riktlinjerna för vård av vuxna patienter med sicklecellsjukdom skrivna av arbetsgruppen för sicklecellsjukdom på uppdrag av Svensk Förening för Hematologi (SFH) är de första nationella riktlinjerna för vuxna patienter i Sverige. I arbetsgruppen finns en god geografisk representation från olika sjukhus; flera specialiteter och professioner har deltagit.

Vårdprogramarbetet har skett utan stöd från läkemedelsindustrin eller andra externa parter. Arbetsgruppens ordförande har lämnat in en jävdeklaration som går att återfinna på SFHs hemsida.