

## 1. Endringer siden forrige versjon

Dokumentet er endret i stor grad da den polikliniske oppfølgingen er omstrukturert og det er oppdatert etter de nyeste retningslinjene fra den amerikanske hematologiforeningen.

## 2. Hensikt og omfang

Veilederen er ment som hjelp til den polikliniske oppfølgingen av voksne pasienter med sigdcellesykdom. Dersom man mistenker en akutt, alvorlig komplikasjon til sykdommen (f. eks. sigdcellekrise, akutt chest-syndrom, abdominalsmerter, priapisme, akutt nyresvikt, hjerneslag), se «[Sigdcellesykdom – behandling av akutte kriser](#)».

## 3. Ansvar

Personell som omfattes av prosedyren er ansvarlige for å sette seg inn i og følge den.

## 4. Fremgangsmåte

### Generelt

Sigdcellesykdom (Sigdcelleanemi i ICD-10 koder: D57.1-uten sigdcellekrise; D57.0-med sigdcellekrise) forårsakes av en nedarvet feil i genet som koder for  $\beta$ -kjeden i Hb-molekylet. Denne punktmutasjonen, som kan forekomme i både hetero- og homozygot form, fører til økt polymerisering av det affiserte Hb-molekylet (dvs. HbS-varianten) og endrete viskoelastiske egenskaper hos erytrocyttene. Samlet bidrar dette til anemi, endotelcelleskade, inflammasjon og nedsatt sirkulasjon på grunn av mikrotrombedannelse, og det er disse faktorene som forklarer det mest av de ulike sykdomsbildene som kan opptre hos pasienter med sigdcellesykdom. Sigdcellepasientene er i risiko for å utvikle kronisk organsvikt over tid. En del av pasientene har i tillegg andre former for nedarvete Hb-varianter, f.eks.  $\beta$ -thalassemi og HbC, og kombinert med HbS kalles disse "compound heterozygote". Dette anses også som sigdcellesykdom. Man regner ikke de HbS-heterozygote (HbSA, bærere av sigdcellesykdom) som syke og de skal følgelig heller ikke ha behandling eller forebyggende tiltak.

Målet med oppfølgingen av pasienter med sigdcellesykdom er å minimere risikoen for alvorlige komplikasjoner og dermed oppnå god livskvalitet. Oppfølging og behandling av pasienter med sigdcellesykdom, og særlig de med komplikasjoner, fordrer ofte en tverrfaglig tilnærming, f. eks. samarbeid med pediatere, kirurger, hjerte- og lungemedisinere, nefrologer, oftalmologer, gynekologer/obstetrikere, genetikere og fastlegene.

### Utredning/diagnostikk

Hb elektroforese + blodprøver som ved årskontroll. Det ligger egen blodprøvepakke i DIPS.

Klinisk undersøkelse, familieanamnese, etnisitet.

Utlevere [informasjonsskriv](#).

### Oppfølging

Pasientene følges ved Avdeling for blodsykdommers poliklinikk av lege og sykepleier.

- Pasienter som behandles med hydroksyurea eller får jevnlig blodtransfusjoner, følges hver 3.-6. måned.
- Alle sigdcellepasienter skal i tillegg vurderes én gang årlig med en systematisk gjennomgang av bl.a. kliniske symptomer, organkomplikasjoner og medisiner.
- Kontroller etter utskrivelse fra sykehus, transfusjoner samt blodprøver før utskiftningstransfusjon kan utføres av sykepleier med spesielt ansvar for sigdcellepasienter, ev. som telefonkonsultasjon. Lege konsulteres ved behov.
- Når en pasient begynner med rutinekontroller hos oss, eller overføres fra barneavdelingen, bør det gjennomføres en årskontroll ved første polikliniske møte.
- Veiledende blodprøvepakker ligger i DIPS. Ikke relevante blodprøver må fjernes, venøs syre/base etc må legges til hvis kjent nyresvikt.

Tidsintervall	Blodprøver	Diverse undersøkelser
Hver 3.-6. måned	Hb (trombocytter, leukocytter m/diff, MCV v/hydroxyureabehandling), kreatinin, bilirubin, ALAT, ASAT, LD, ferritin (spesielt viktig hos pasienter som transfunderes). Hvis nyresvikt eGFR <45-60: venøs syre-base, Na, K, kalsium, fosfat, vitamin D <sub>3</sub> og PTH	Blodtrykk
Årskontroll	Hb (trombocytter, leukocytter, MCV v/hydroxyureabehandling), kreatinin, bilirubin, ALAT, ASAT, LD, ferritin, vitamin D <sub>3</sub> , kalsium, Hb-elektroforese). Hvis nyresvikt eGFR <45-60: venøs syre-base, Na, K, kalsium, fosfat og PTH. Hvis regelmessige transfusjoner: TSH, fritt T4, Glukose, FSH, LH + testosteron og SHBG hos menn, østrodiol hos kvinner	Urinprøve/urinstix (Albumin/kreatinin ratio, protein/kreatinin ratio) Blodtrykk, puls og SpO <sub>2</sub>

Årskontrollen følger mal som er lagt inn som frase "Årskontroll sigdcellesykdom" i DIPS. Under følger gjennomgang av organspesifikke undersøkelser:

Øyelege:

Vær oppmerksom på at dokumentet kan være endret etter utskrift.

- Vi samarbeider med øyepoliklinikken ved OUS-Ullevål. Ved 1. gangshenvisning ønskes informasjon om pasienten er homozygot for HbS eller om vedkommende har en kombinasjon av heterozygot HbS og HbC eller beta-thalassemi, da de sistnevnte kombinasjons-genfeil kan gi mer uttalte øyeplager. Øyelegene ved OUS-Ullevål vil eventuelt senere overføre pasientene til privatiserende øyeleger

MR:

- MR av lever anbefales årlig for pasienter som får regelmessige transfusjoner. Dette er et mer spesifikt mål for jernavleiring fremfor ferritinverdier alene. MR cor foreslås hvis påvist jernavleiring i lever, eller ved symptomer på avleiring i hjertet.

Nefrologi:

- Urinprøve til stix, albumin/kreatinin ratio og protein/kreatinin ratio (u-PKR) anbefales tatt minst årlig og skal alltid inngå i årskontroll.
  - Ved begynnende proteinuri (u-PKR > 30 mg/mmol) bør det vurderes oppstart av ACE-hemmer (ACE-I) eller angiotensin-2 reseptor blokker (ARB).
  - Ved hematuri bør pasienten utredes videre med CT/UL, urin-mikroskopi og cytologi samt ev. cystoskopi.
  - Ved u-PKR > 100 mg/mmol bør pasienten behandles med ACE-I/ARB med mindre det er åpenbare kontraindikasjoner.
- Mål for blodtrykk bør være < 130/80 mmHg. Forutsatt at pasienten tolererer det bør ACE-I eller ARB være førstevalg i blodtrykksbehandling, spesielt hvis pasienten har albuminuri. Neste behandlingslinje bør inkludere et diuretikum, gjerne kombinasjonspreparat med ACE-I eller ARB.
- Kombinasjonsbehandling med hydroksyurea og erytropoiese-stimulerende midler anbefales ved forverret anemi og kronisk nyresvikt. Hb bør ikke heves over 10 g/dl. Eprex bør trolig unngås da dette i større grad enn de øvrige er beskrevet å forårsake pure red cell aplasi
- Ved nyresvikt anbefales det at pasientene henvises til nefrologisk vurdering med tanke på dialyse/nyretransplantasjon. De bør vurderes henvist til nefrolog ved:
- kronisk nyresykdom stadium 3 og samtidig hyperkalemi, hyperfosfatemi, metabolsk acidose eller u-PKR >100 mg/mmol, eller
  - Kronisk nyresykdom stadium 3 og hypertensjon som ikke lar seg kontrollere med 2 – 3 medikamenter inkl. diuretikum
- kronisk nyresykdom stadium 4

Hjerte/lunge:

- Lungefunksjonsundersøkelse, ekko cor og undersøkelse med tanke på søvnapnesyndrom behøver ikke gjøres rutinemessig, men man skal årlig vurdere pasientene og ved relevante symptomer skal de henvises til videre utredning
- Ved indikasjon for poliklinisk utredning hos kardiolog skal pasienten henvises til avtalespesialist Aakhus på Colosseumklinikken

Nevrologi:

- MR caput inkl. angiografi bør gjøres én gang etter fylte 18 år for å avdekke ev. stumme infarkter. Hvis stumme infarkter påvises skal antitrombotisk profylakse vurderes og kontroll av MR bør gjøres etter 12 – 24 måneder for å utelukke progresjon. Transkraniell doppler har ingen plass da det ikke finnes grenseverdier for blodstrøms hastighet som utløser tiltak.
- Vurdere om pasienten kan ha kognitiv dysfunksjon (konsentrasjon, hukommelse, adferd). Hvis bekreftet mistanke henvises til nevropsykiatrisk vurdering da pasientene kan ha avvikende kognitiv funksjon på bakgrunn av mangeårig kronisk sirkulasjonsforstyrrelser.

Endokrinologi:

- følge opp endokrine forstyrrelser
- bentetthetsmåling hvis hypogonadisme eller ved klinisk mistanke om osteoporose

#### Behandling av pasienter med sigdcellesykdom

Alle pasienter bør ta 5 mg folsyre daglig for å erstatte tapet ved hemolyse.

Hydroksyurea:

- Hydroksyurea (HU) øker HbF fraksjonen. Disse pasientene bør følges månedlig inntil stabil sykdom/blodverdier. Førstehåndsvalet vedvørende medikamentell behandling av pasienter med sigdcellesykdom er hydroksyurea.

Følgende indikasjoner er aktuelle:

- 3 innleggelser pga. alvorlige komplikasjoner det siste året
- 2 innleggelser pga. livstruende komplikasjoner, f. eks. akutt chest syndrom
- 1 innleggelse pga. akutt chest syndrom med respiratorbehandling
- etter gjennomgått hjerneslag

Følgende pasienter bør vanligvis ikke bruke hydroksyurea:

- gravide
- pasienter med moderat til alvorlig leversykdom, f. eks. med ALAT-verdier minimum 2 ganger høyere enn øvre referanseverdi
- pasienter som får regelmessig blodtransfusjon, dette må diskuteres med hematolog
- pasienter med alvorlige leggsår bør midlertidig seponere hydroksyurea, men må utredes da leggsår kan være tidlig symptom på generell karsykdom og bedret sykdomskontroll er viktig
- pasienter som forsøker å få barn (både kvinner og menn)

Startdosen er ofte 15-20 mg/kg, minimum 500 mg daglig. Hensikten er å øke dosen månedlig til man oppnår maksimal tolererbar dose, dvs. den høyeste dosen man tåler i fravær av kjente bivirkninger som cytopenier, mage-tarm problemer og leggsår. Så lenge pasienten er i god form og de hematologiske tellingene er tilfredsstillende for den aktuelle pasienten, er det ikke grunnlag for rutinemessige målinger av HbS-fraksjonen.

Det er liten risiko for malignitetsutvikling ved bruk av hydroksyurea, men husk å informere om risiko for redusert fertilitet. Menn skal informeres om muligheten for sædbanking før oppstart, se under.

Blodtransfusjon:

Det kan være aktuelt å tilby regelmessige blodtransfusjoner («top-up transfusion») til utvalgte pasienter, hyppigst de som har Hb lavere enn 6 g/dL, så fremt det ikke er kontraindisert.

Partiell utskiftingstransfusjon (manuell eller automatisert):

Dette vil kunne være aktuelt for de som:

- ikke har effekt eller ikke tåler hydroksyurea
- har alvorlige komplikasjoner (særlig hjerneslag)
- i forkant av kirurgiske inngrep (inkl. keisersnitt)
- på særskilt indikasjon (intractable smerter)

Man tilstreber å oppnå en HbS-fraksjon under 30%, Hb ca 10-11 g/dL. For praktisk informasjon vedrørende slike utskiftingstransfusjoner, se [Sigdcelleanemi- utskiftingstransfusjon](#) og [handlingsprogrammet](#). Merk at pasientene kan bli alloimmunisert. Risikoen øker med antall transfusjoner. En forsinket (fra 1. døgn etter transfusjonen) transfusjonsreaksjon (DHTR) rammer kanskje 5-10 % av pasientene; kjennetegnes ved feber, hemoglobinuri og en Hb som er lavere enn før transfusjonen. De vil ofte presentere seg som en akutt krise. Se nærmere i dokumentene for utskiftingstransfusjon og for "[Sigdcellesykdom - behandling av akutte kriser og komplikasjoner](#)".

Jernkelerende behandling:

Vær oppmerksom på at dokumentet kan være endret etter utskrift.

Retningslinje Sigdcellesykdom, poliklinisk behandling	Godkjent av: Geir Erland Tjønnfjord	Dokument-Id: 57171 - Versjon: 11	Utskriftsdato: 28.10.2020
Dokumentansvarlig: Mona Charlotte Engeskaug Sletten			Side 2 av 3

Dersom det gis regelmessig blodtransfusjon (> 10 enheter SAG totalt) bør jernkelerende medikasjon vurderes for å forebygge jernopphopning. Vurder å starte dersom flere ferritin-målinger > 1000 mikrogram/l, ta T2-vektede MR-bilder av lever før oppstart, etterfulgt av årlige MR kontroller. Aktuelle preparater er Exjade og Ferriprox (husk kontroll hos øye- og ØNH-lege). Kommer man ikke til mål med disse medikamentene vurderer å legge til Desferal.

#### Infeksjon/vaksinasjon:

Pasientene har svekket eller fraværende miltfunksjon, pga. splenektomi eller funksjonell aspleni som følge av miltinfarkter og de er disponert for infeksjoner, særlig med kapslekkede bakterier. Rutinemessig antibiotikaprofylakse til alle anbefales ikke. For spesielt utsatte pasienter kan man eventuelt foreskrive vanlig penicillin 330 mg daglig, alternativt erytromycin 500 mg daglig. Alle bør følge det vanlige vaksinasjonsprogrammet. I tillegg bør de få pneumokokkvaksine og årlig influensavaksine. Det bør vurderes meningokokkvaksine. Pasienter som skal til malariaendemisk område skal ha malariaprofylakse.

#### Annen behandling:

Det finnes data som støtter bruk av omega-3 tilskudd (inflammasjonshemmer). Foretrukket preparat er Omacor 1000 mg 2 kapsler daglig. Seponeres hvis ingen klinisk effekt i løpet av 6 måneder.

Det finnes noe dokumentasjon (A Phase 3 Trial of L-Glutamine in Sickle Cell Disease N Engl J Med 2018; 379:226-235) på at tilførsel av L-glutamin kan redusere forekomst av kriser. Et medikament er godkjent av legemiddelmyndighetene i USA (FDA), men ikke i Europa. Anbefalt dose av FDA er 10 mg x 2 ved vekt 30 – 65 kg, og 15 mg x 2 ved vekt > 65 kg. Seponeres hvis ingen effekt i løpet av 6- 12 måneder. Bruk av hydroksyurea bør imidlertid prøves først. Det pågår utprøving av ulike andre midler.

Allogen stamcelletransplantasjon og genterapi er p.t. ikke et aktuelle behandlingsalternativer hos oss.

#### Smertes

Smerteanamnese gjennomgås årlig og alle sigdcellepasientene bør ha en plan for håndtering av smerter som framgår tydelig i journalen. Akutt smertebehandling finnes i prosedyre "[Sigdcellesykdom - Behandling av akutte kriser og komplikasjoner](#)". Pasientene trenger opplæring i håndtering av smerter hjemme og hvordan unngå smertefulle kriser. De skal forsøke å unngå triggerer som kulde, hardt fysisk og psykisk stress, alkohol, røyking, dehydrering (obs gastroenteritt) og feber/infeksjoner. Det er viktig at de lærer seg å drikke godt også ved smerter.

Anbefaler at pasientene behandles etter smertetrapp:

- paracetamol og/eller NSAIDs som f.eks. ibuprofen med mindre det er kontraindisert
- svake opiatier som tramadol, ev. oksykodon etter pasientens erfaringer. En individuell smerteplan bør dokumenteres i journal
- ved sterkere smerter bør pasientene vurderes på sykehus

På grunn av risiko for opiatavhengighet bør opiatier fortrinnsvis utskrives av én lege. Noen opplever abstinenser etter innleggelse med smertefull krise. Dette bør journalføres og vi må tenke på abstinensbehandling ved senere anledninger. Ved vurdering av smerteanamnese bør lege også være observant med tanke på eventuelt annet rusmisbruk. Ved behov for tettere oppfølging av smerteproblemer og bruk av sterke smertestillende bør vi vurdere henvisning til Smerteteam ved OUS-Ulleval.

#### Fertilitet

Det er ingen sikre holdepunkter for nedsatt fertilitet hos kvinner, men nedsatt fertilitet er rapportert hos menn med sigdcellesykdom. Det er heller ingen særforhold vedrørende bruk av prevensjon. Alle voksne sigdcellepasienter bør tilbys prekonsepsjonell genetisk veiledning og familieplanlegging bør inngå i samtale ved årskontrollene. I første omgang vil dette bestå av informasjon og partnertesting. Det anbefales også prekonsepsjonell veiledning der pasientens historie gjennomgås i lys av mulige svangerskapskomplikasjoner.

Både kvinnelige og mannlige pasienter bør avstå fra bruk av hydroksyurea minimum 3-4 måneder før planlagt konsepsjon. Det er ukjent om langvarig bruk av hydroksyurea vil hemme forplantningsevnen. Det er derfor rimelig å tilby unge mannlige pasienter (som bruker hydroksyurea) nedfrysning av sæd. Dette gjøres på samme måte som for pasienter som tilbys stamcelletransplantasjon pga. malign blodsykdom, se også: <http://www.oslo-universitetssykehus.no/omoss/avdelinger/reproduksjonsmedisinsk/Sider/sedbanken.aspx>

Disse pasientene kan også tilbys sædundersøkelse, etter individuell vurdering.

## 5. Definisjoner

Sigdcellesykdom skyldes en medfødt feil i hemoglobinmolekylet som forårsaker forkortet livslengde til erytrocyttene på grunn av hemolyse. Dette kan gi seg utslag i anemi og ulike organmanifestasjoner på grunn av mikrotrombose

## 6. Avvik eller dissens

Avvik fra prosedyren som medfører eller kunne ha medført skade på pasient, meldes via sykehusets avvikssystem. Medisinsk begrunnede endringer er ikke nødvendigvis avvik, men skal begrunnes i journalnotat av lege.

## 7. Referanser

1. [Handlingsprogram for pasienter med sigdcelleanemi](#)
2. Liem et al. American Society of Hematology 2019 guidelines for sickle cell disease: Cardiopulmonary and kidney disease. Blood Advances 2019
3. DeBaun et al. American Society of Hematology 2020 guidelines for sickle cell disease: Cerebrovaskular disease. Blood Advances 2020.
4. Lerma EV, Vichinsky EP. Renal manifestations of sickle cell disease. UpToDate (13.05.2020)

#### Vedlegg

- [Nyreoppfølging ved Sigdcellesykdom.docx](#)

#### Andre eHåndboksdokumenter

- [Sigdcellesykdom - akutt utskiftningstransfusjon](#)
- [Sigdcellesykdom - pasientinformasjon](#)
- [Sigdcellesykdom: Behandling av akutte kriser](#)

Vær oppmerksom på at dokumentet kan være endret etter utskrift.

Retningslinje Sigdcellesykdom, poliklinisk behandling	Godkjent av: Geir Erland Tjønnfjord	Dokument-Id: 57171 - Versjon: 11	Utskriftsdato: 28.10.2020
Dokumentansvarlig: Mona Charlotte Engeskaug Sletten			Side 3 av 3