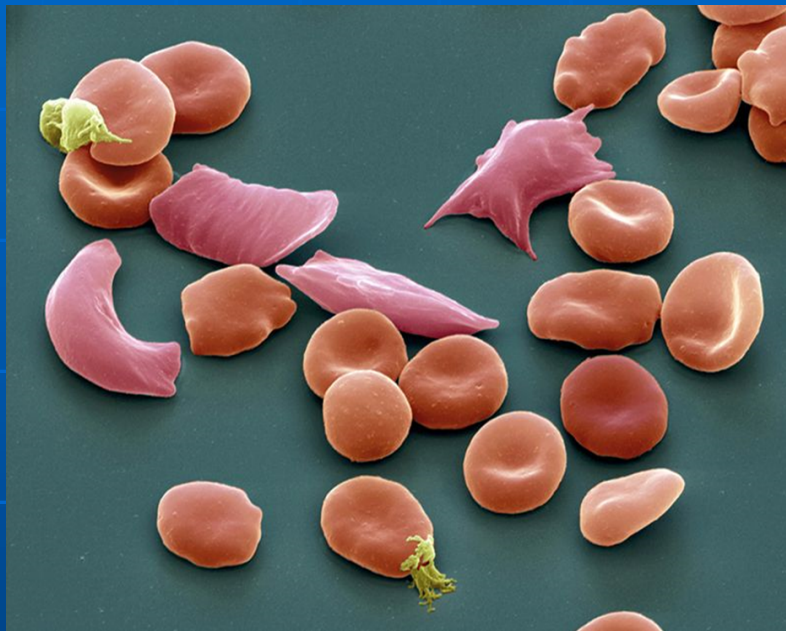




Sickle cellssjukdomar



Honar Cherif MD PhD
Uppsala Akademiska

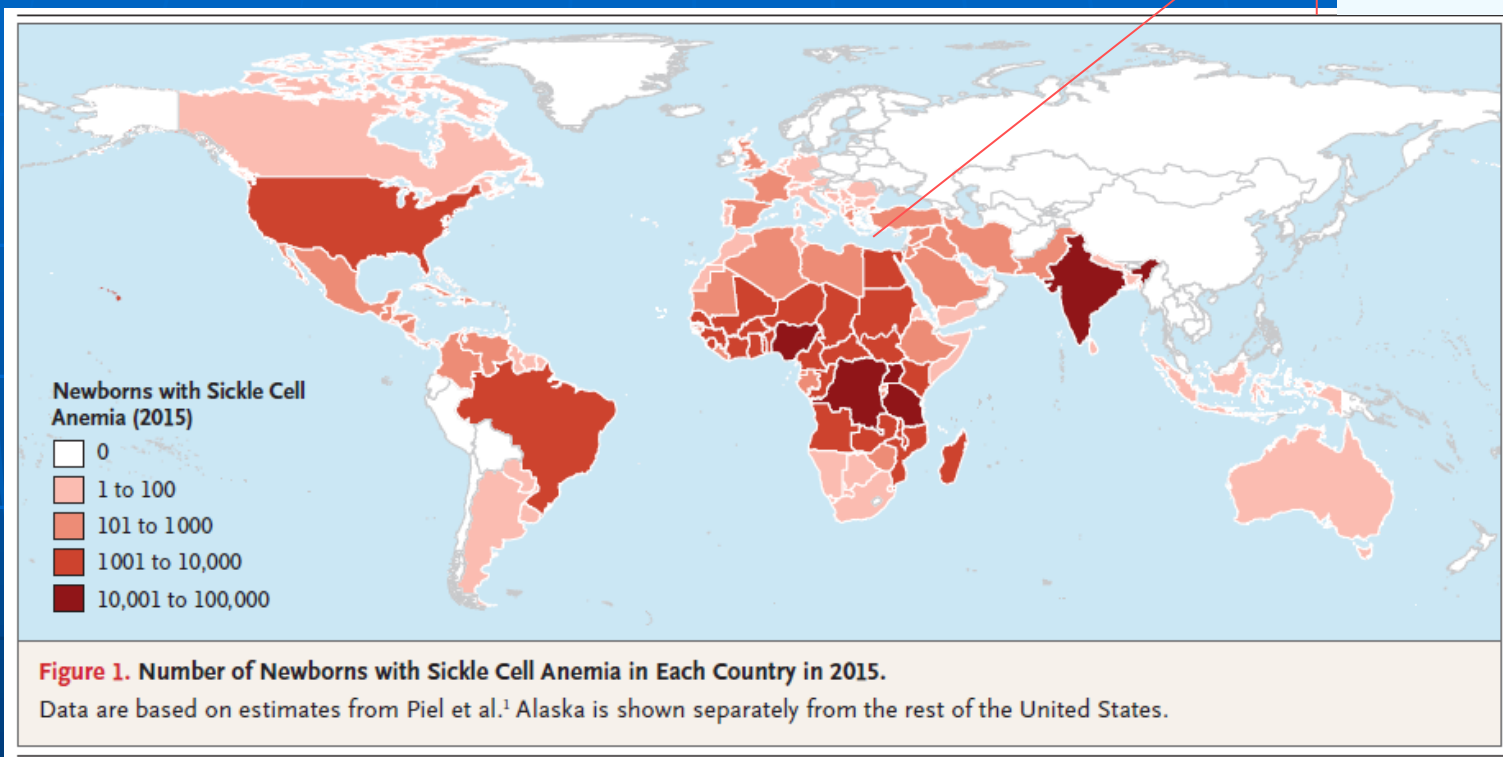
Låt oss reda ut terminologin!

- **Sickle cell-sjukdom vs sicklecellssjukdom vs sickelcellssjukdom?**
- **Hemoglobinopati versus Talassemi**
 - Defekt globin i hemoglobinet: HbS, HbC, HbE, HbD...mm
 - Brist på globin i hemoglobinet: alfa Talassemi, beta Talassemi
- **Sicklecellanemi**
 - Hemoglobin SS
- **Sicklecellssjukdom**
 - Hemoglobin SS
 - Hemoglobin SC
 - Hemoglobin S β^0 thalassemia
 - Hemoglobin S β^+ thalassemia
 - Hemoglobin SD
 - Hemoglobin SE
- **Sickle cell trait (anlagsbärare)**
 - Hemoglobin AS (eller HbS)



SCD prevalens i världen

sub-Saharan Africa
Mediterranean
basin
Middle East
India

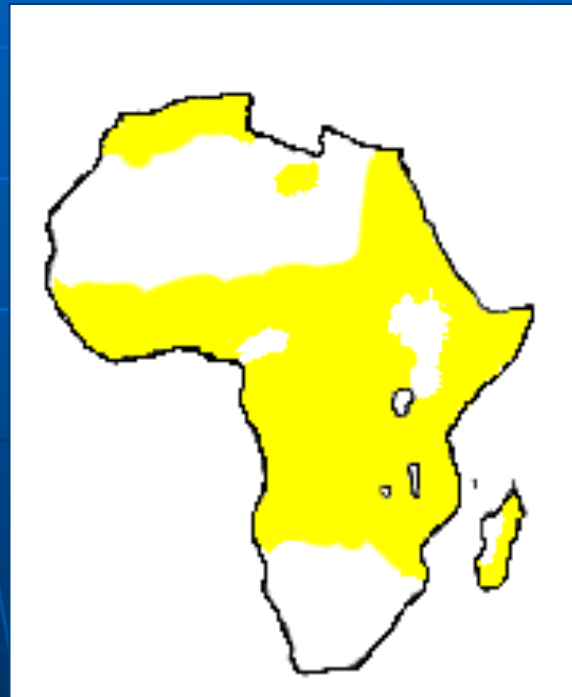


Cirka 300,000 nyfödda per år i
Nigeria, Democratic Republic of the Congo och India

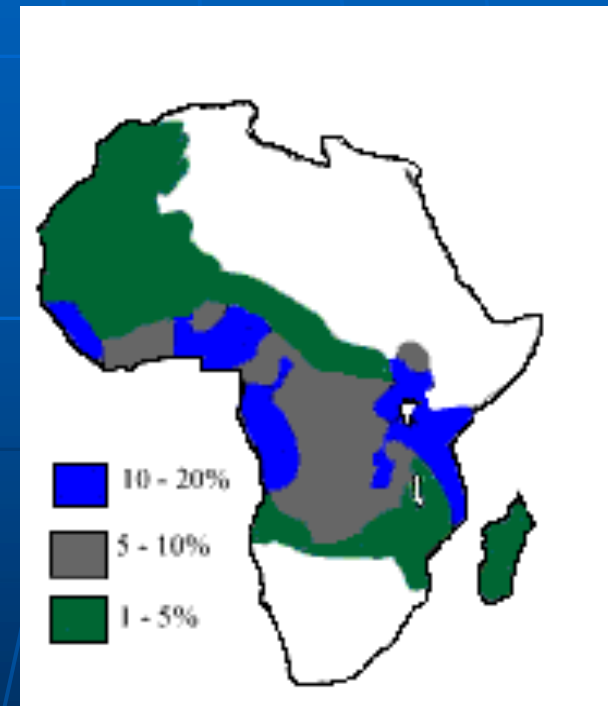
Epidemiologi

Sicklecellanemi/sjukdom

- Skydd mot Malaria?
- 1/500 nyfödda Afro-amerikaner
- Vid 50 års ålder 48% har en dokumenterad irreversibel organpåverkan (Medicine; Baltimore, 2005, 84: 363-76).



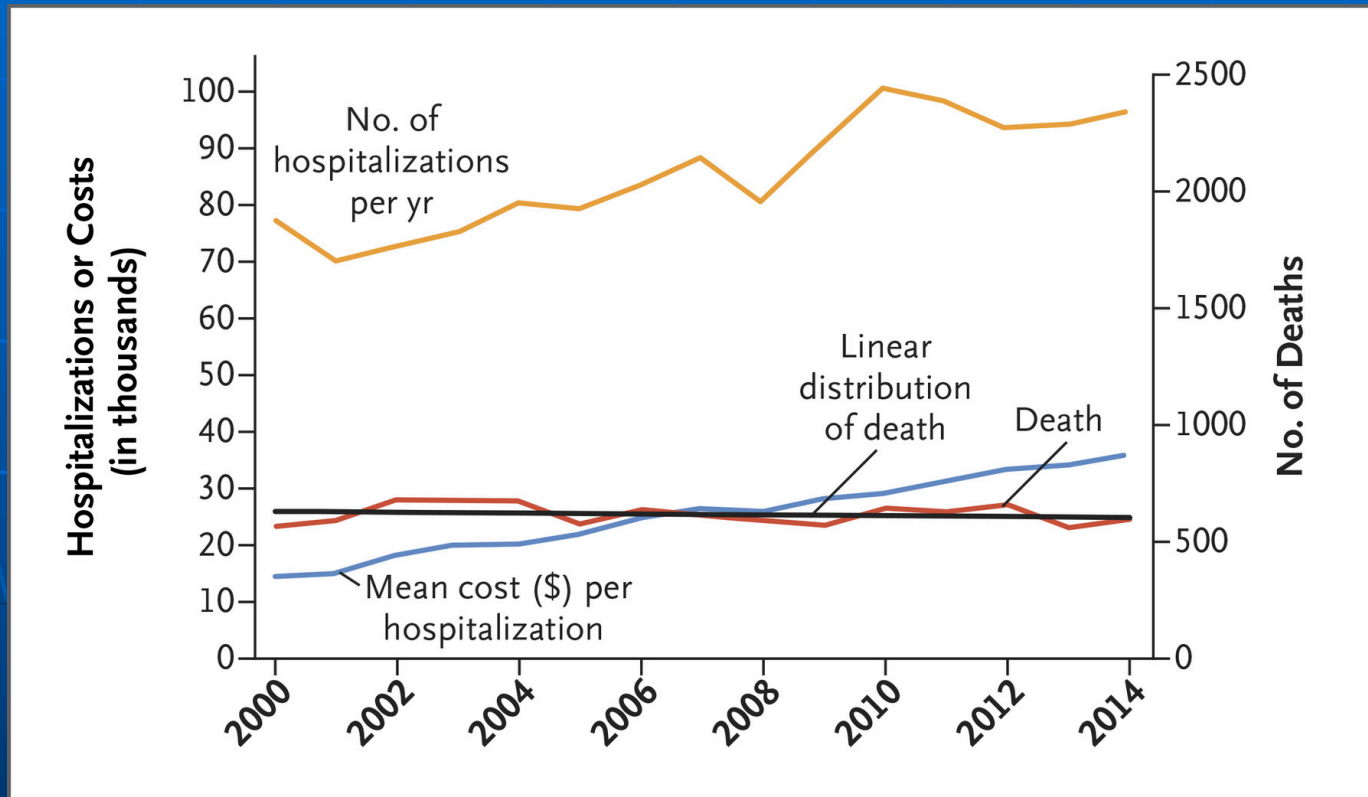
Svår Malaria



SCD

Sjukvårdsbehov SCA patienter

- Kostnad i USA ca 30 000 000 000 kronor/år

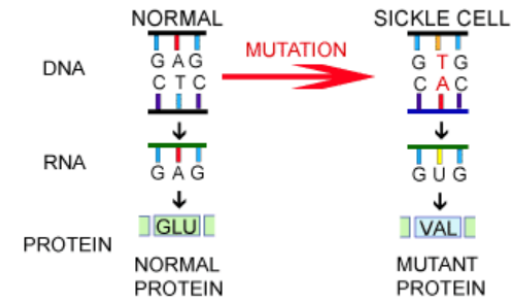


Gudatti et al NEJM 2018

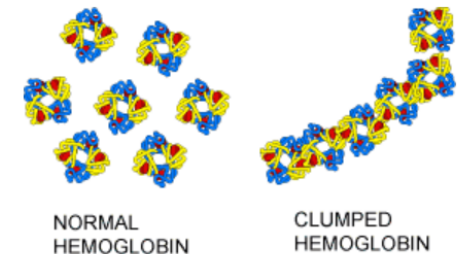
Genetik

- Sicklecellsjukdom –
qualitativ/strukturell
defekt
- En aminosyra i
hemoglobinet globinkedja
blir utbytt
- Instabil Hb (HbS) och
polymerisering

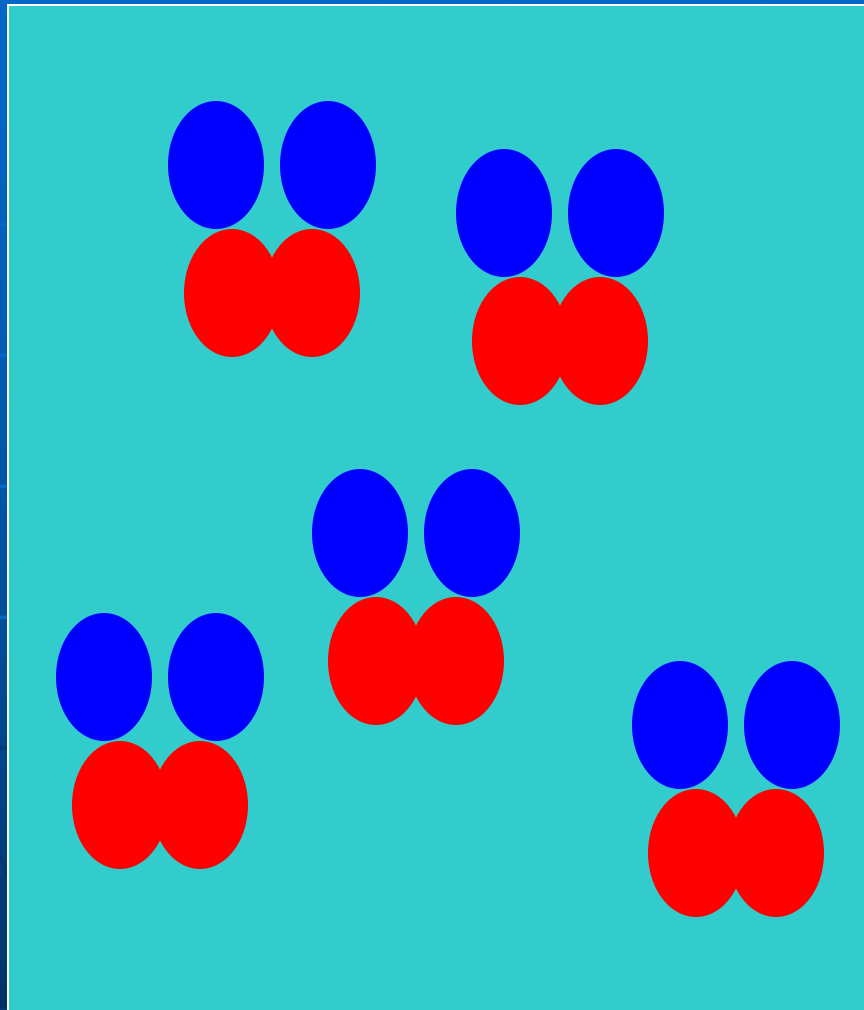
1. There are effects at the DNA level



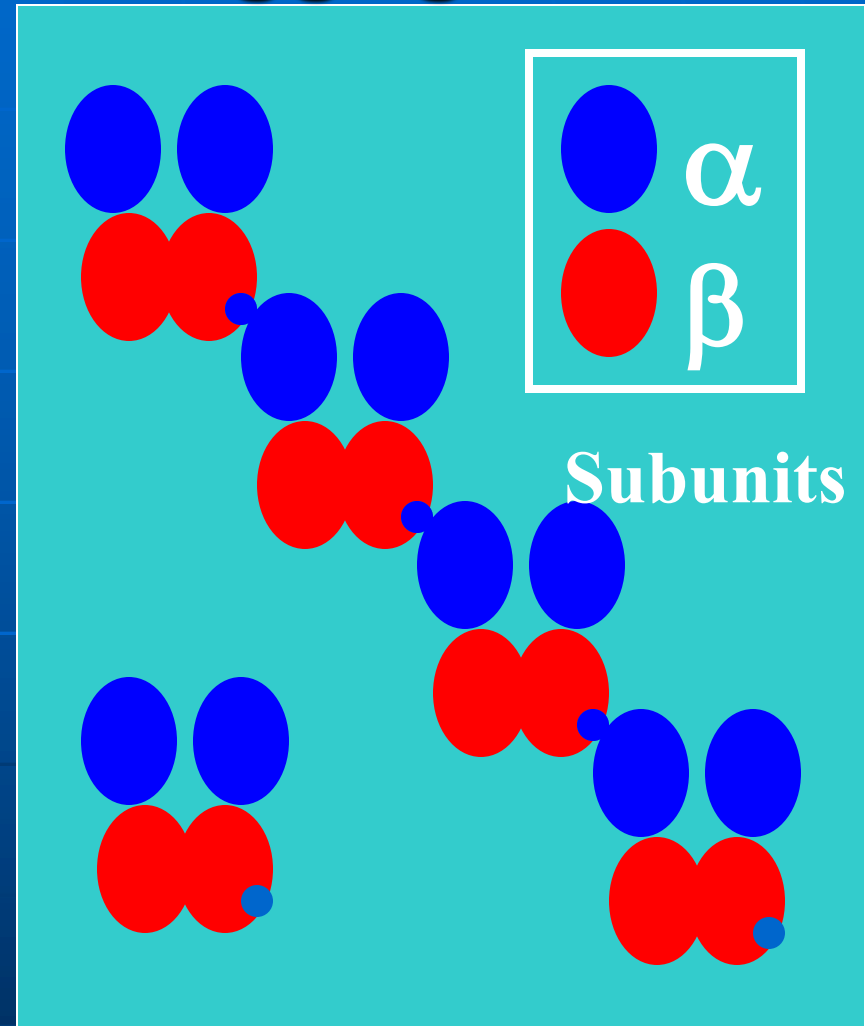
2. There are effects at the protein level



En liten förändring i hemoglobin strukturen leder till aggrigation



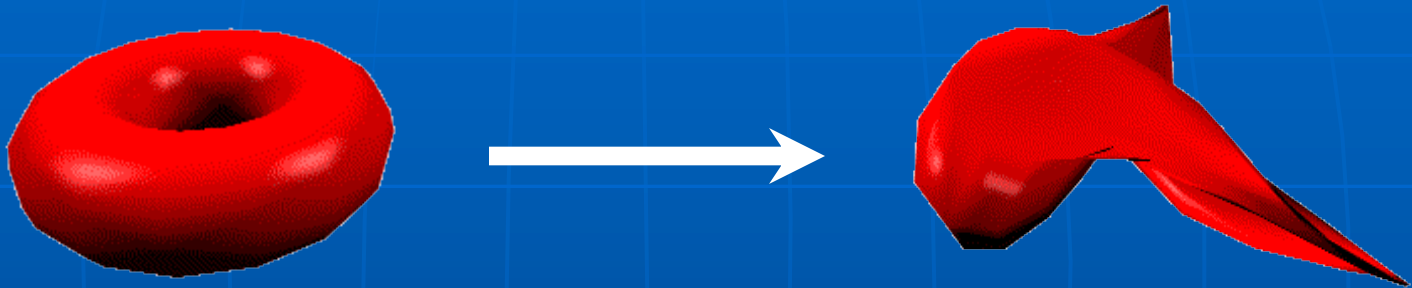
Normal hemoglobin (Hb A)



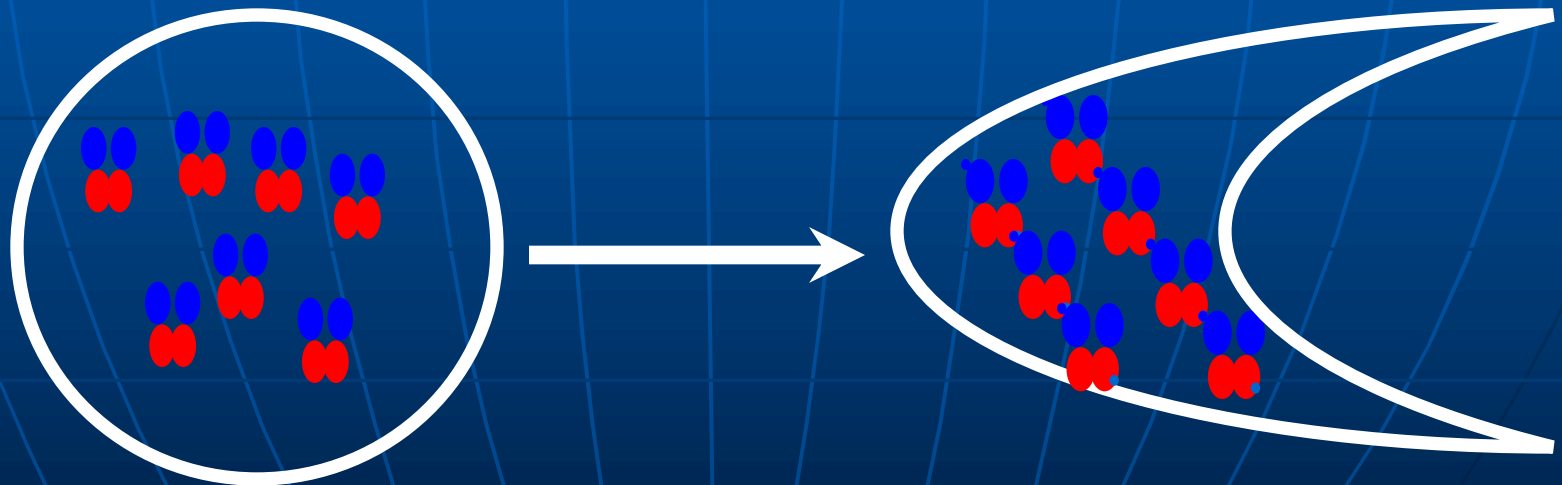
Sickle cell-hemoglobin (Hb S)

Patogenes

Förändringar i cellstrukturen orsakad av
aggrigation av hemoglobin

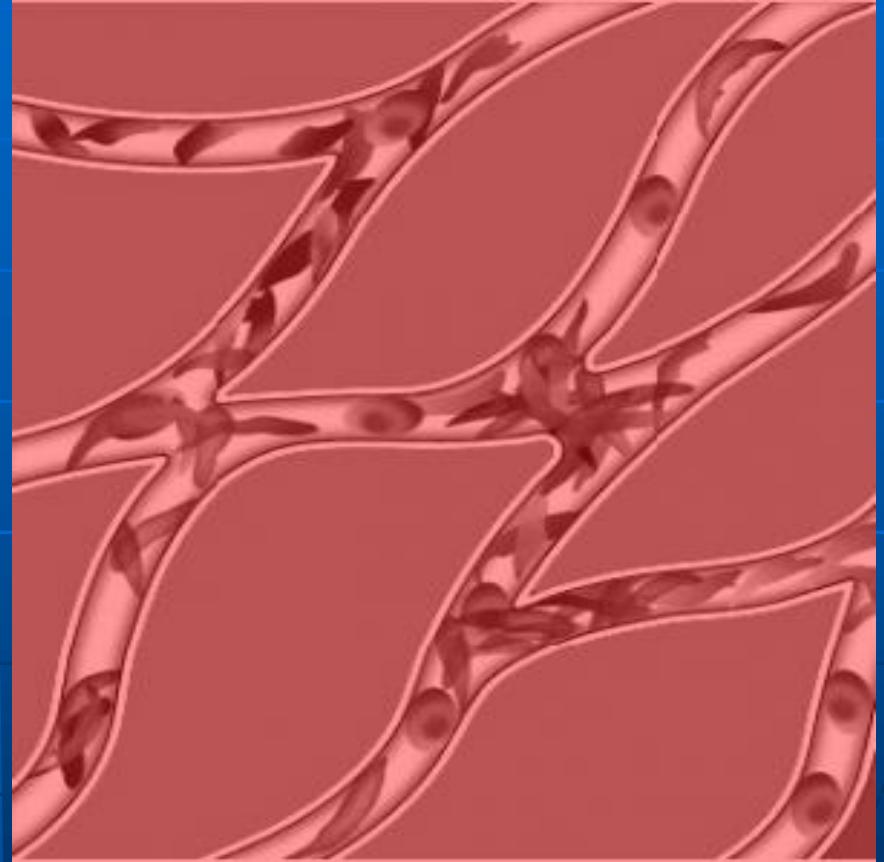
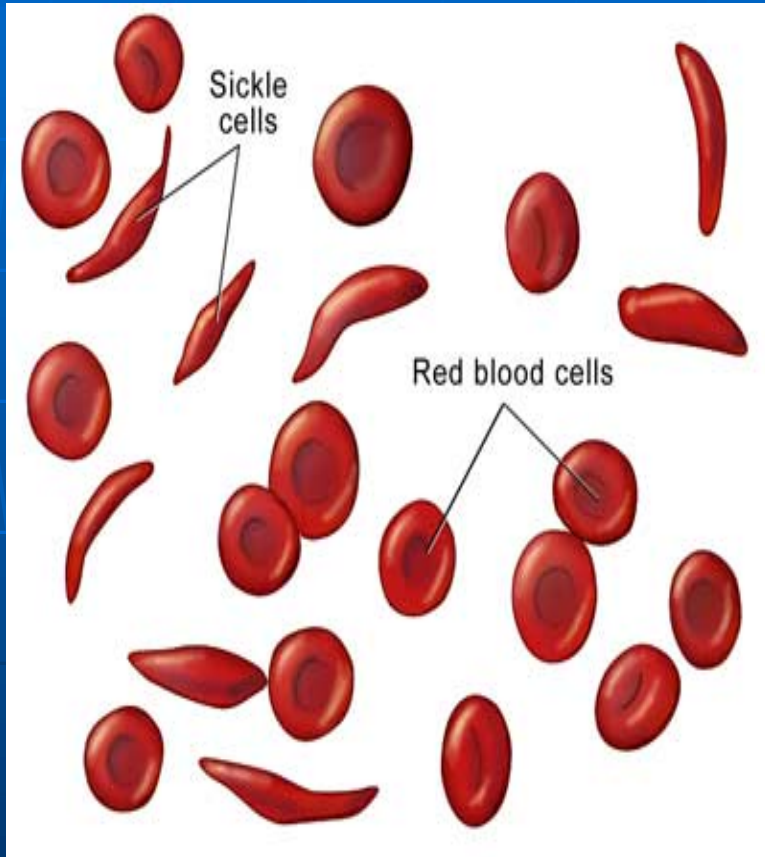


Hemoglobin aggrigation inne i RBC



Patologi

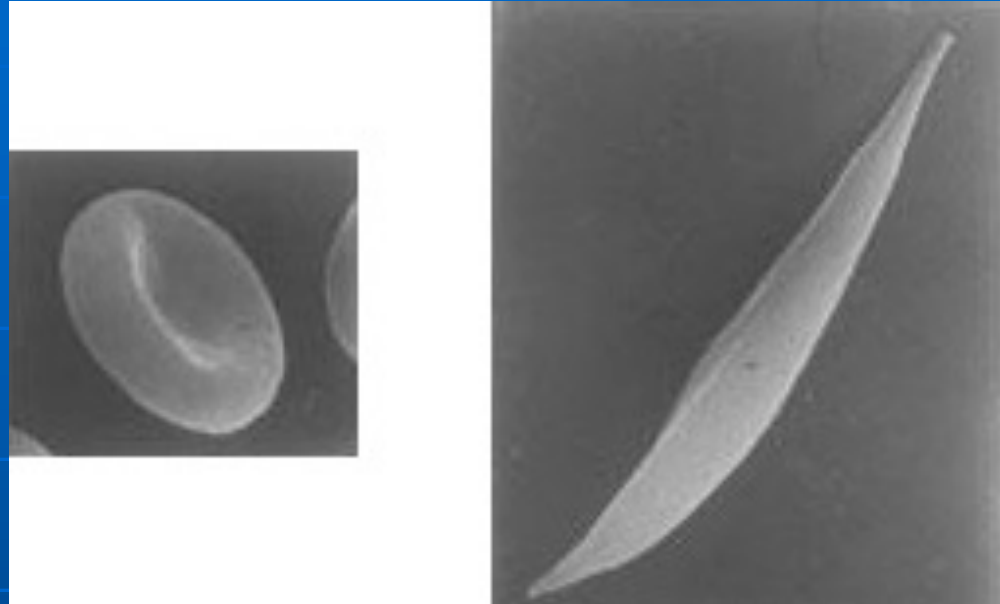
mikrotrombotisering och hemolys



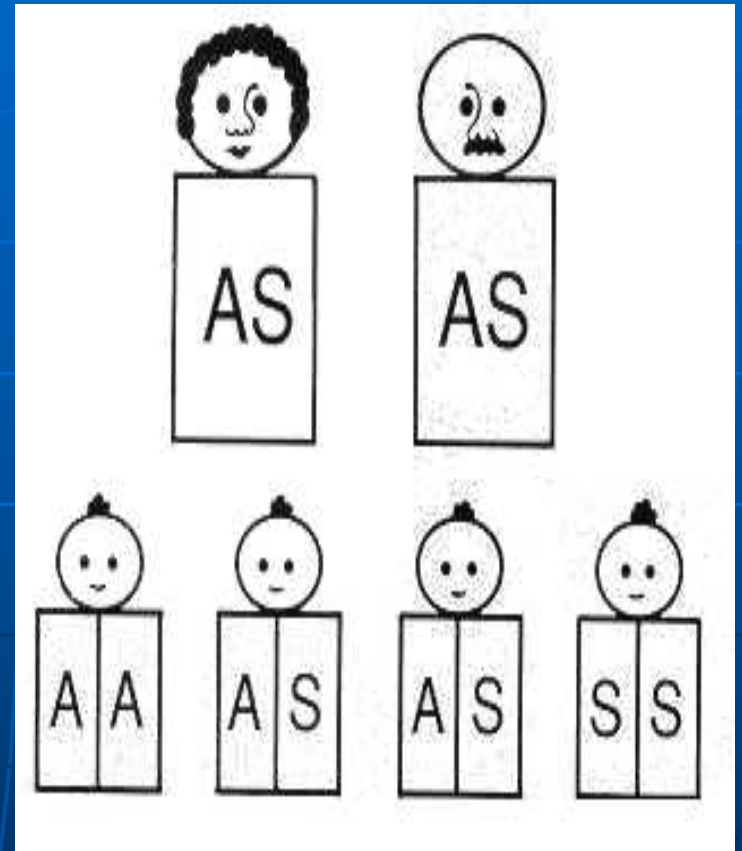
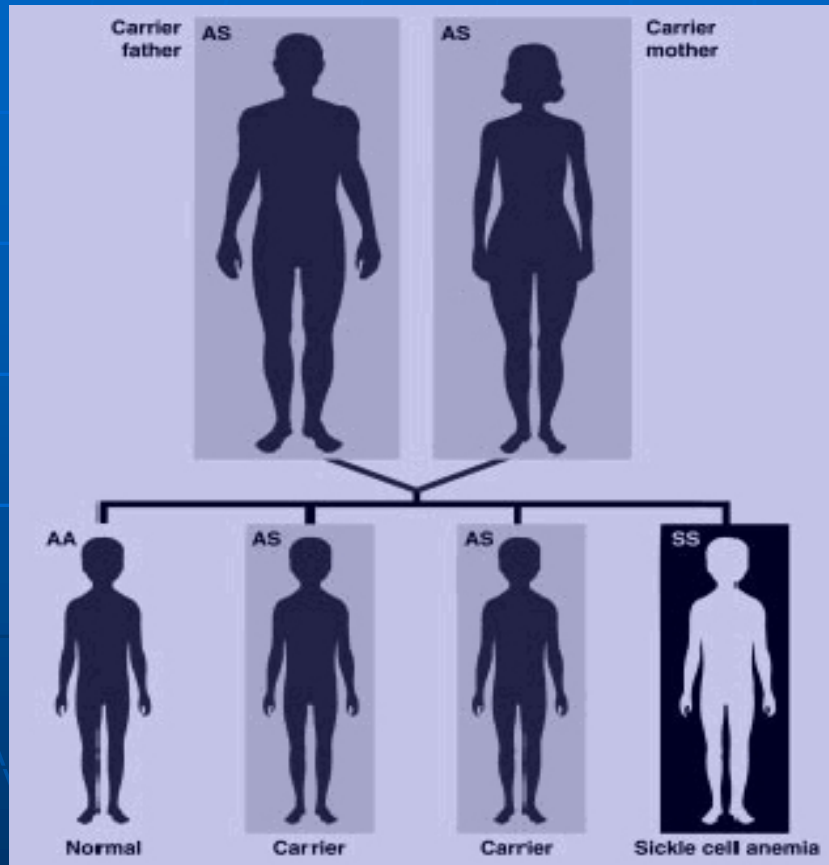
Definition

Sickle cellssjukdom

- En hereditär hemoglobinopati
- Deformerade, månskäre-formade och trögflytande RBC med kort överlevnad
- Endoteldysfunktion och kärlocklusion
- Kronisk multiorgan systemisk sjukdom
- Ökad morbiditet och mortalitet



Sicklecellanemi

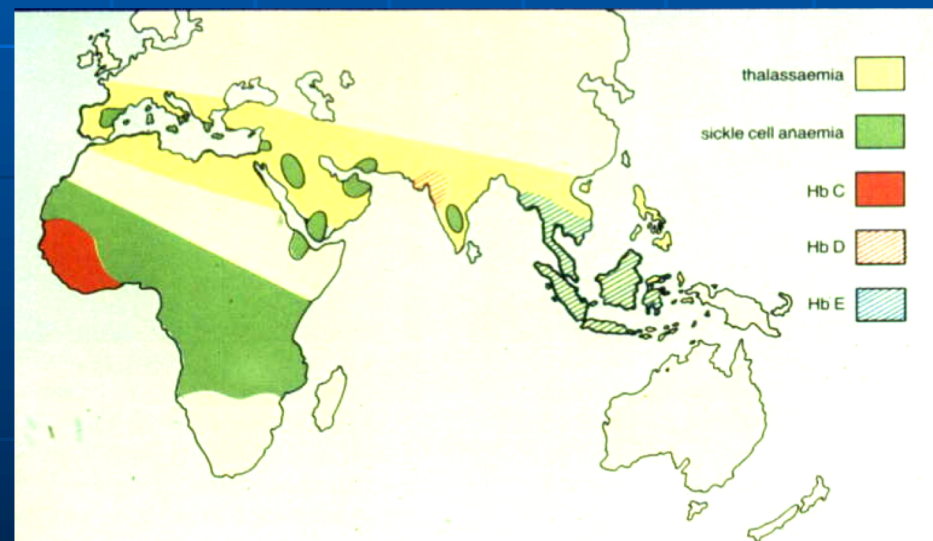


Ca 70% av sicklecellssjukdomar

Kombinerad heterozygoti

genotyp	Klinisk svårighetsgrad	HbS (%)	HbA ₂ (%)	Hb (g/L)
HbSS	Svår	>90	<3,5	60-110
HbS β^0	Medel-svår	>80	<20	60-100
HbSC	Mild-moderat	50	<3,5	100-150
HbS β^+	Mild-moderat	>60	<20	90-120

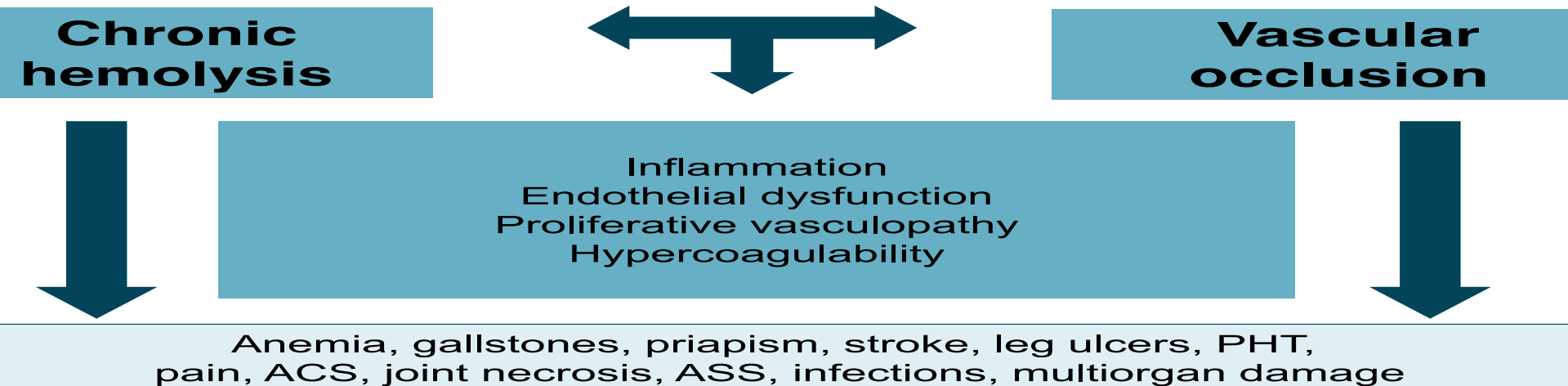
HbSC, HbS β , HbSE
Ca 30% av
Sicklecellssjukdomar



Manifestation av Sickling

SCD

comprises a group of genetic disorders affecting Hb synthesis



e; ASS, acute splenic
nary hypertension.

Inati A, et al. Pediatr
Nolan VG, et al. Br J Haem

- **Mikrotrombotisering:**
 - Syrebrist i vävnader, smärtattacker, skador i mjälten
- **Hemolys:** kronisk anemi, tillväxthämning, gallstenar
- **Kronisk inflammation (proliferativa-kärlskador):** pulmonell hypertension, bensår, stroke, osteonekros, blindhet, hypertoni, priapism...mm

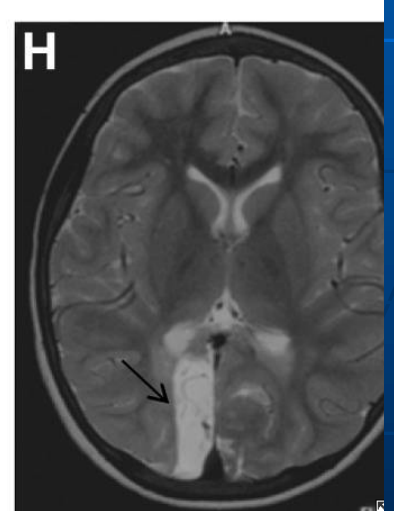
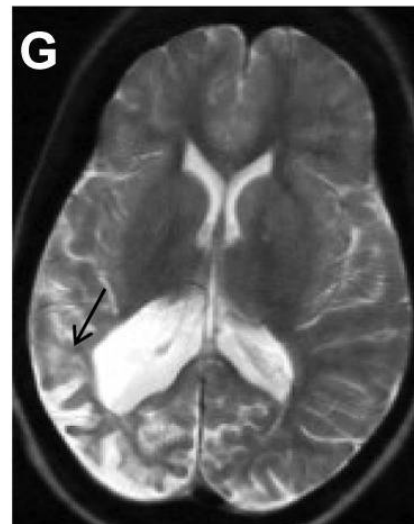
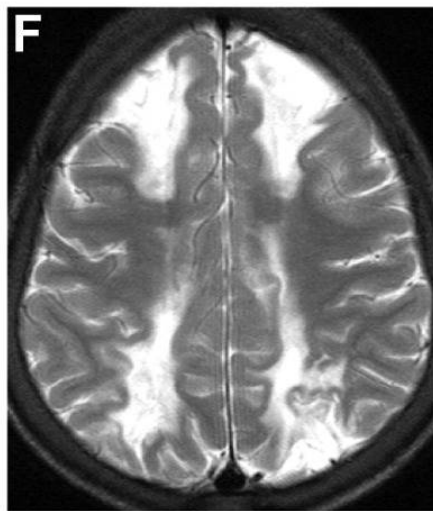
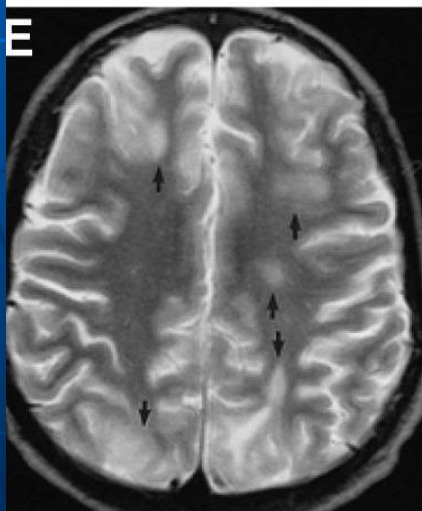
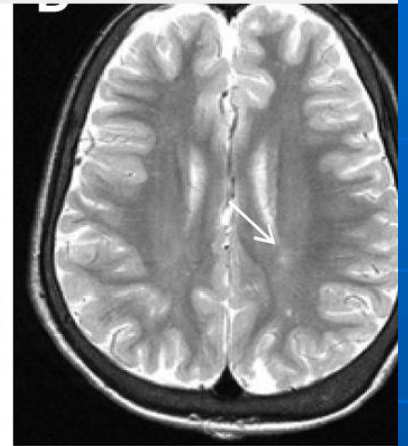
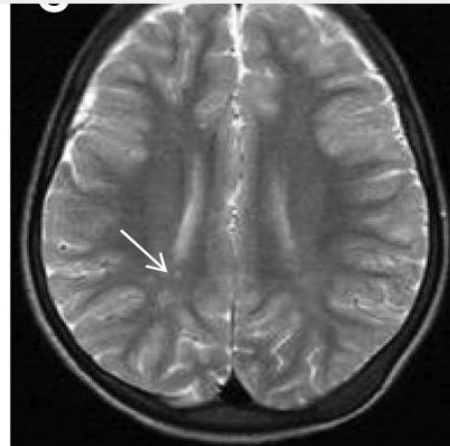
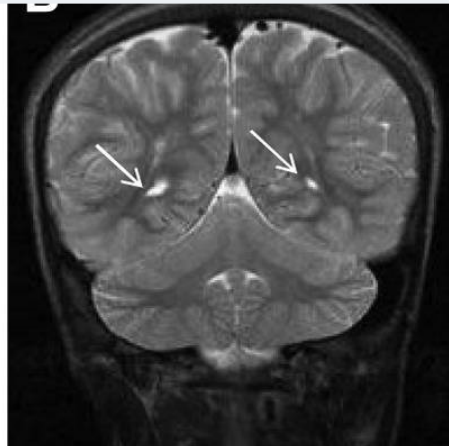
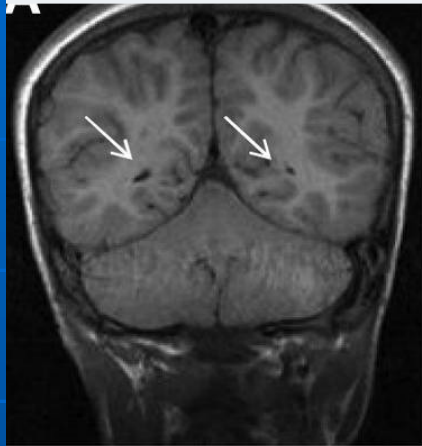
Silent cerebral infarcts (SCI)

22% av SCD patienter har SCI

Minskat intellektuell kapacitet och social svikt

Dåliga skolresultat

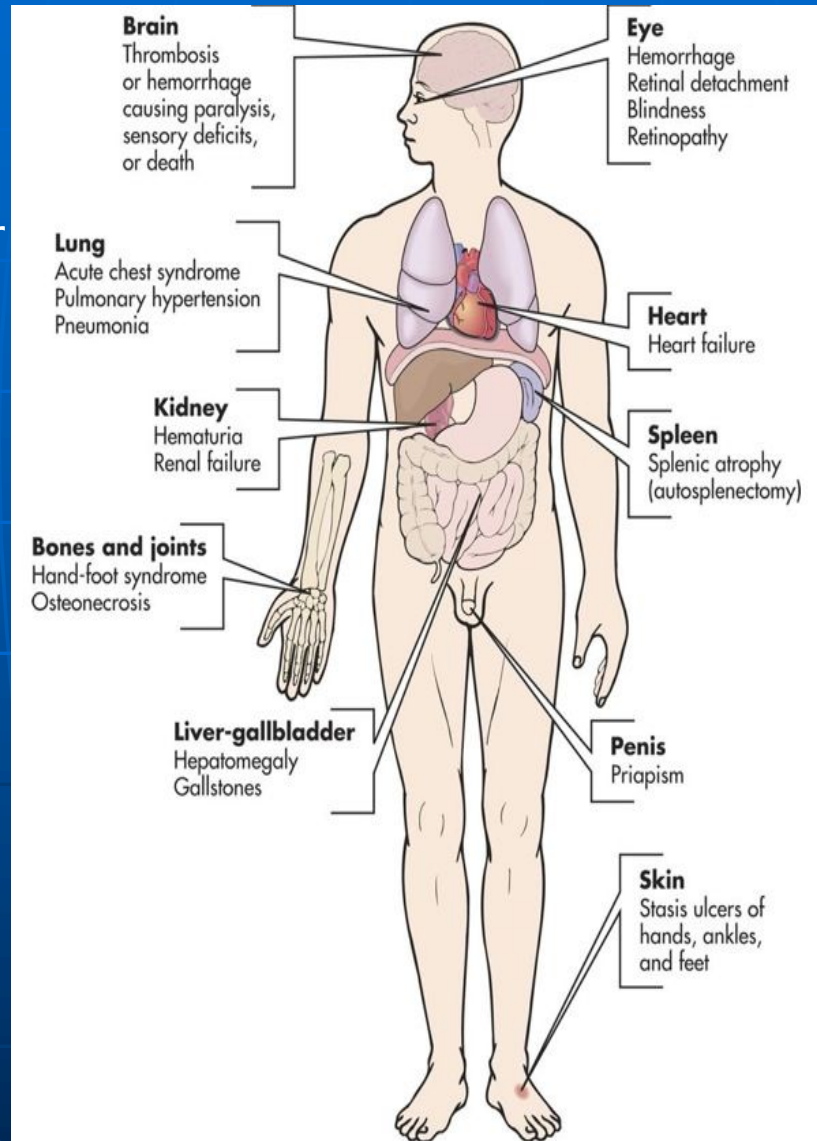
Progress till Stroke och/eller progressiv SCI



Handläggning av **akuta** manifestationer/ Förebyggande **kronisk**behandling

Akute Manifestationer

- smärtepisoder
- Bakteriell Sepsis eller meningit
- Sekvestrering i mjälten
- Aplastisk kris
- Akut bröst Syndrom
- Slaganfall
- Priapism
- Hematuri inkluderande papillär nekros



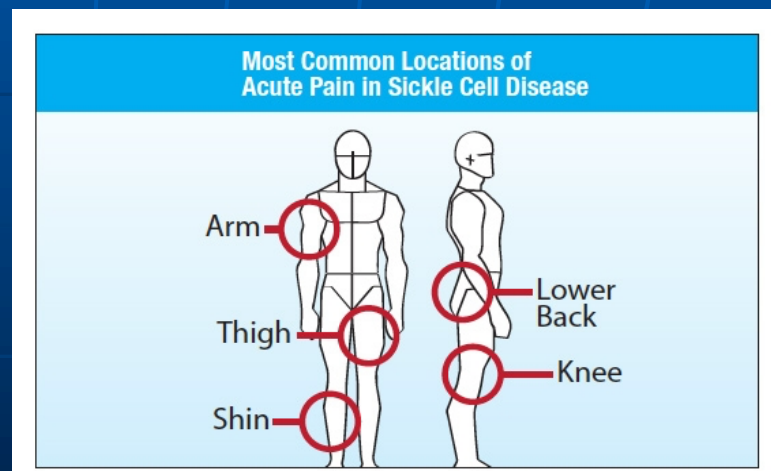
Kroniska manifestationer

- Anemi
- Mjälteförstoring
- Functionell aspleni
- Kardiomegali
- Hyposthenuri och enures
- Cholelithiasis
- Tillväxthämning
- Restrictiv lungsjukdom*
- Pulmonell Hypertension
- Osteonekros
- Proliferativ retinopati
- Bensår
- Hemokromatos

Smärtepisoder (vasoocklusiv kris)

- Sickling och därav syrebrist, vävnadsischemi och mikroinfakter i skelettet
- Det vanligaste sjukdomsmanifestation
- Plötslig debut med smärta
- vanligtvis i långa rörben, rygg eller bäcken
- Ofta kräver inläggning och opiater
- Ofta utan någon specifik utlösande faktor men hypoxi, dehydrering, kyla, mens eller stress kan utlösa en smärtepisod
- Kan vara från flera timmar till flera dagar.

IV. Varnings tecken
feber, lunginfiltrat, kraftig
huvudvärk, neurologiska
symptom och/eller svår
hemolys

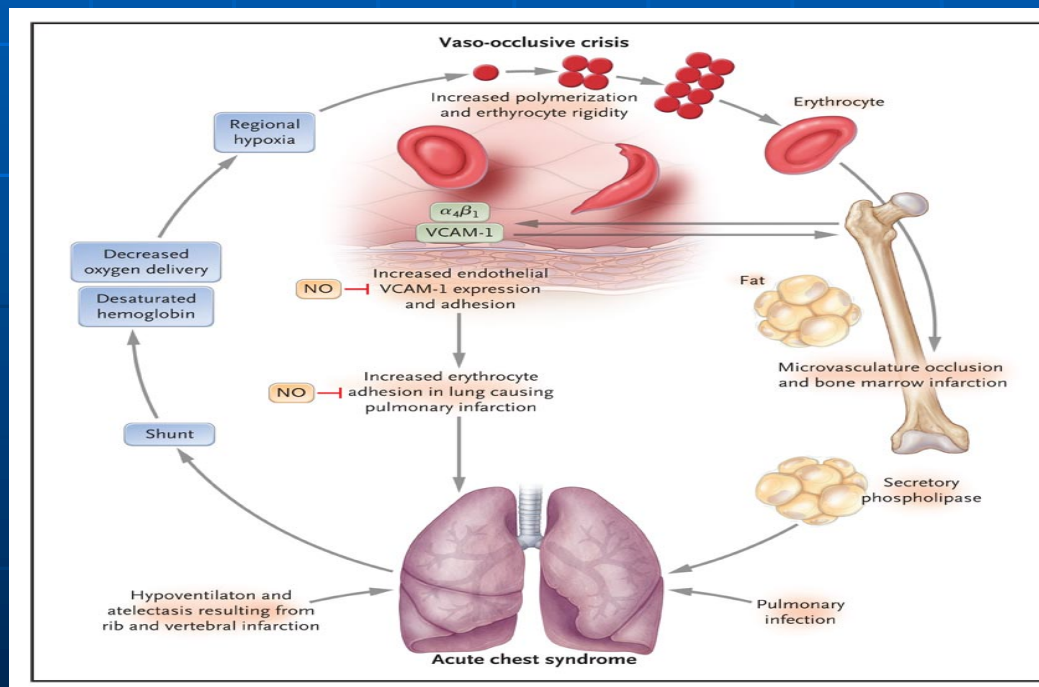
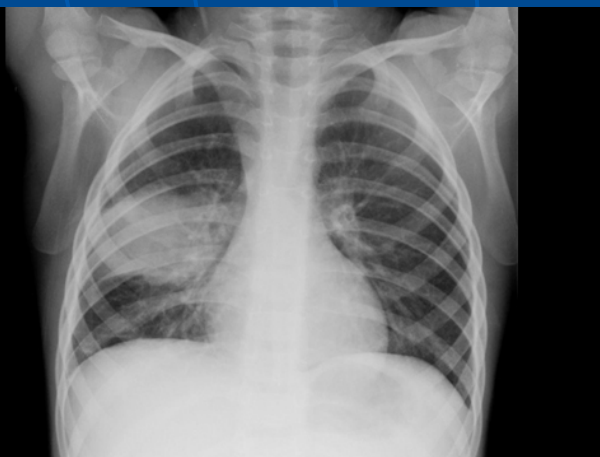


Akut behandling Smärtattack

- Fråga patienten: vad brukar hjälpa?
- Ge vätska i dropp och syrgas
- Smärtstillande
- Andningsträning (PEP-flaska)
-
- Behandla bakomliggande utlösande faktor (infektion...mm)
- Mediciner för att förebygga blodpropp och andra komplikationer

Acute Chest Syndrome

- 30% av patienter som vårdas för smärtepisoder
- Ond cirkel med vaso-okklusion och lungskada
- Potentiellt livshotande
- Nyttillkomna förändringar på lung rtg
 - PLUS en eller flera av följande
 - Bröstsmärtor, feber, tungandning och andningssvikt



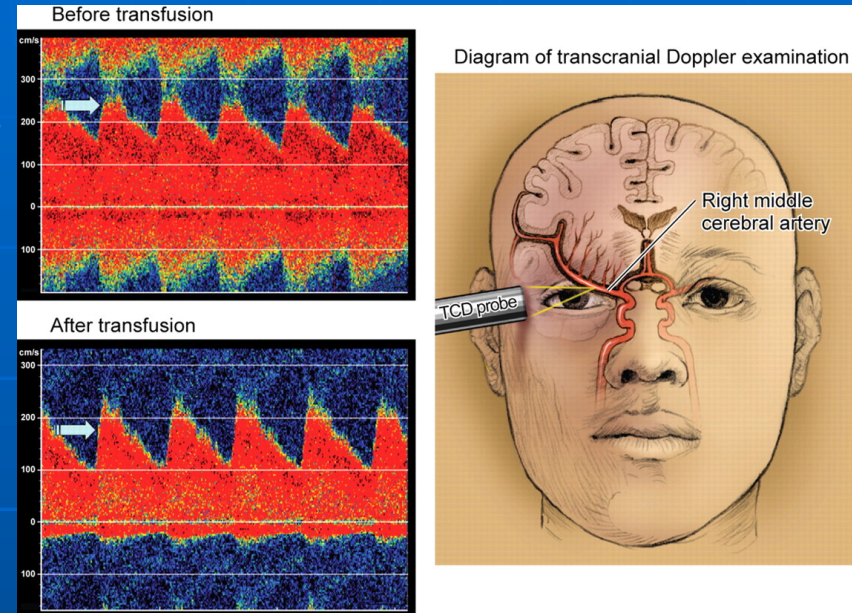
Akut Chest Syndrom Behandling

- **Västkedropp** (undvik överdosering)
- **Antibiotika**
 - – brett antibiotikatäckning att börja med
- PEP och Inhalation av bronkodilaterare
- **Syrgas** håll saturation >95%
- Adekvat **smärtlindring** viktigt
- Trombosprofylax

- Erythrocytaferes (blodbyte)
 - För att för reducera Hb S nivå till <30% utan att höja Hb
 - Indikationer
 - svår respinsuff
 - multi-lobär sjukdom
 - tidigare svår ACS
 - kardiopulmonell sjukdom eller andra tillstånd (graviditet?)

Stroke

- En ledande orsak till död hos barn (2-9 år)
- Vid 20 års ålder ca 10% av patienter har drabbats av stroke
- Up till 37% har tecken på tysta infakter vid 14 årsålder
- Risk för återfall ca 50%
- Risken kan minskas till runt 10% med regelbunden transfusion
- Akut behandling med utbytestransfusion och sedan regelbunden transfusion för att bibehålla $Hb S < 30\%$



- Transkraniell Doppler ultraljud används för att bedömma risken för stroke
- Flödes hastighet >170 cm/sek via a. media cerebri är avvikande
- Störst risk för stroke vid hastighet > 200 cm/sek
- TCD årligen från 2-16 års ålder



Sickle cell nefropati

- Sickling och mikrotrombotiska infarkter i njurmedulla.
- Papillär nekros och fibros.
- Tubulär dysfunktion och njurbarksförändringar
- Förekomst har ökat med förlängd överlevnad
- Ca 10% utvecklar kronisk njursvikt vid 40-50 års ålder
- Manifestationer varierar från mild proteinuri , nefrotisk syndrom , hematuri till terminal njurvsikt

Priapism

- Förekommer vanligtvis hos barn och ungdomar från 5-35 års ålder
- Ihållande smärtsam erektion
- Oftast tidigt på morgonen
- Behandling är svår
 - Smärtstillande med Morfin
 - IV vätskebehandling
 - Aspiration och irrigation av corpus cavernosum
 - Kirurgi
 - Blod Transfusion
- Risk för impotens med upprepade attacker

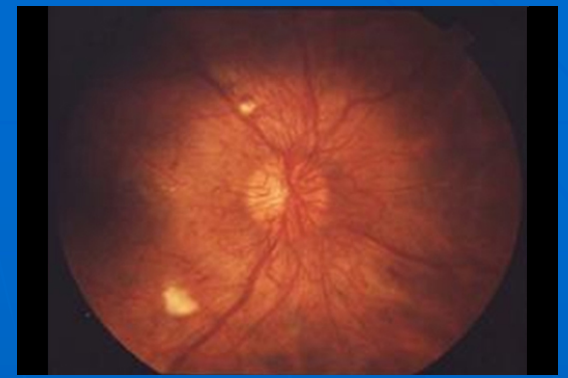


Bensår

- Ca 10-20% av alla patienter
- Oftast hos män
 - Högre risk med
 - Stigande ålder
 - Anemi
- Smärtsam och svårläkt
- Oftast kring fotleder
- Stor risk för återfall efter utläkning

Retinopati

- 3% i SS patienter, 30-50% hos SC
- Sickling i ögonen kårtråd
- Initialt lite eller inga symtom
- Synfältdeffekt och kan leda i svåra fall till blindhet



Osteonekrosis

- 10-50% av vuxna
- Kronisk höft eller axel smärtor
- MRI
- Smärtlindring
- Bisfosfonater?
- Höftartroplasti eller annan kirurgi



Gallsten, leverkris, leversvikt...mm

V. Kronisk sjukdomsmodifierande behandling

- Hydroxyurea (vid indikation)
- Blod Transfusion (barn)
- Antibiotika och vaccinationer (barn)
- Benmärgstransplantation (barn)
- Regelbunden erythrocytaferes (utvalda svåra fall)

Hydroxyurea vid Sicklecellssjukdom

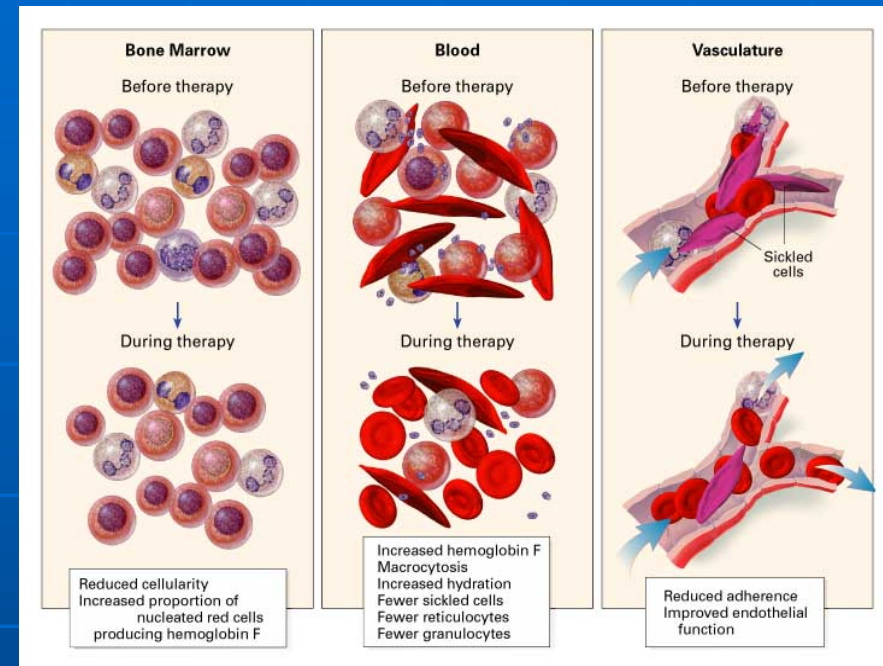
- Multicenter Study of Hydroxyurea (MSH); Charache S *et al.*, *NEJM*, 332(20): 1317-22, 1995
 - Dubble-blind , randomiserad studie
 - 299 vuxna sickle pat (SS) med > 3 smärtattacker per år
 - Studien fick stoppas efter 24 månader pga **positiva effekter**
- **Hydroxyurea behandling gav**
 - **Mindre smärtepisoder (2.5 vs 4.5, $P<0.001$)**
 - **Minskat risk för akut chest syndrom (25 vs 51, $P<0.001$)**
 - **Minskat transfusion behov (48 vs 73, $P<0.001$)**
- Steinberg MH *et al.* *JAMA* 289(13): 1645-1651, 2003
 - **40% mindre risk för död efter 9 år**
 - Ingen pat fick leukemi

Indikation

- Patienter med organpåverkan
- Tidigare stroke
- Genomgången akut chest syndrom eller annan allvarlig vaso-okklusiv episod
- Frekventa smärtepisoder
- Kronisk svår anemi

Obs. kan påbörjas i barnaålder

Obs. fertilitetsbevarandeåtgärder vuxna?



Benmärghtransplantation

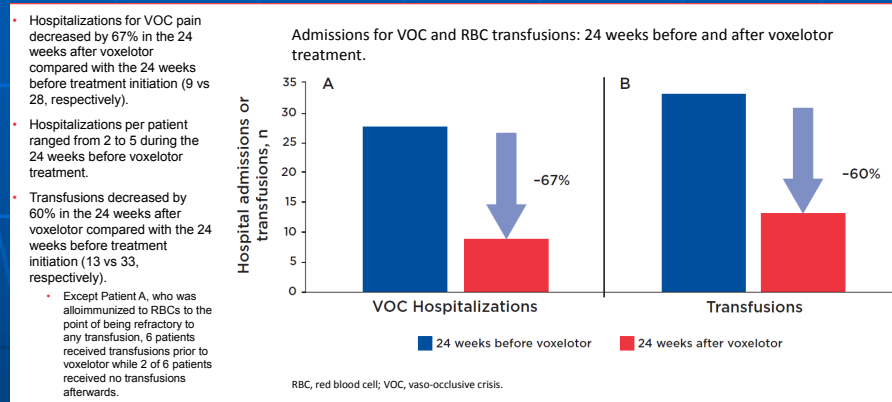
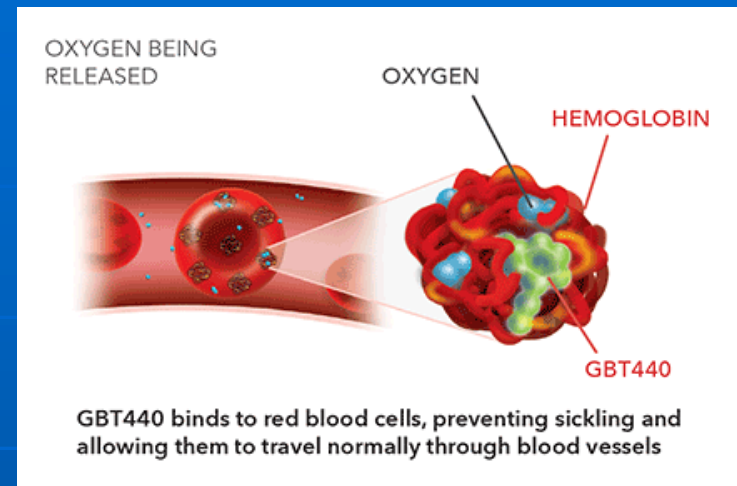
HSCT skall övervägas tidigt vid **svår** SCD

- Botar 75-90%
 - Mortalitet ca 10%
-
- ✓ Patient < 16 år
 - ✓ Ett eller flera av följande komplikationer
 - ✓ Slaganfall
 - ✓ Neuropsychiatrisk störning med avvikande MRI
 - ✓ Återkommande acute chest syndrome
 - ✓ Sicklecell lungsjukdom
 - ✓ Sicklecell nefropati (GFR 30-50%)
 - ✓ Osteonekros i flera leder

Nya läkemedel?

Hemoglobin O2 affinitet modulerare

- Voxelotor först i gruppen
 - Tablett tas dagligen
 - Ökar hemoglobinet O2 affinitet
 - Mindre anemi, mindre hemolys och mindre skov?

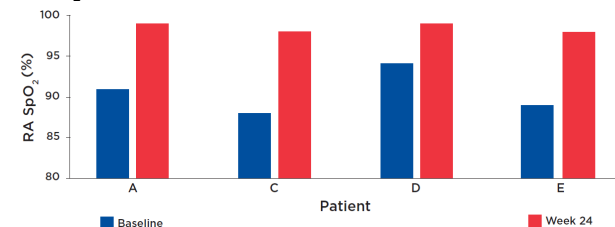


A Single Center Experience of GBT440 Treatment of Severe Anemia in Sickle Cell Disease (SCD)

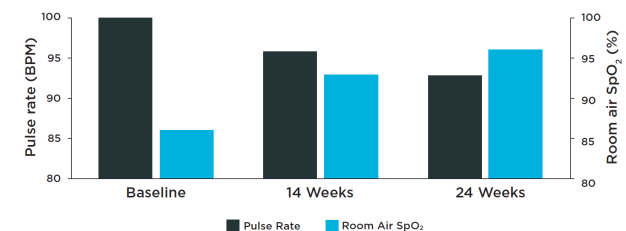
Kenneth R. Bridges, Blyden Gershwin and Lanetta Bronte

Wilmore et al, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28858569#>

Room air O₂ saturation after 24 weeks of voxelotor treatment.



Voxelotor treatment and the 6-minute walk test in Patient A.



BPM, beats per minute; RA, room air; SpO₂, oxygen saturation.

Obs. 7 patienter

A Phase 3 Randomized Trial of Voxelotor in Sickle Cell Disease

Elliott Vichinsky, M.D., Carolyn C. Hoppe, M.D., Kenneth I. Ataga, M.D., Russell E. Ware, M.D., Ph.D., Videlis Nduba, M.B., Ch.B., M.P.H., Amal El-Beshlawy, M.D., Hoda Hassab, M.D., Maureen M. Achebe, M.D., M.P.H., Salam Alkindi, M.B., B.Ch., R. Clark Brown, M.D., Ph.D., David L. Diuguid, M.D., Paul Telfer, M.D., [et al.](#), for the HOPE Trial Investigators*

Article Figures/Media

Metrics

August 8, 2019

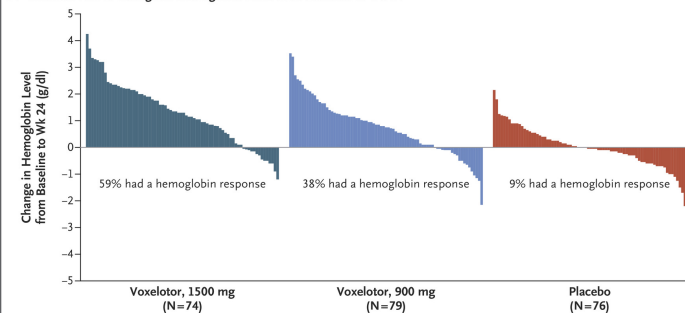
N Engl J Med 2019; 381:509-519

DOI: 10.1056/NEJMoa1903212

Chinese Translation 中文翻译

20 References 4 Citing Articles 1 Comment

A Waterfall Plot of Change in Hemoglobin Level from Baseline to Wk 24



B LS Mean Change in Hemoglobin Level from Baseline to Wk 24

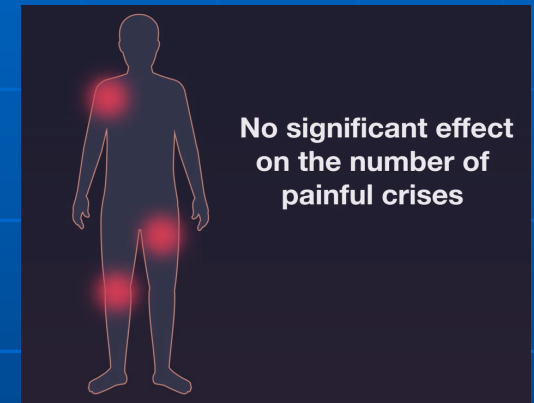
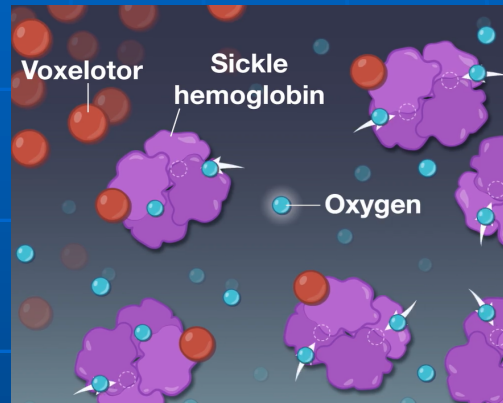
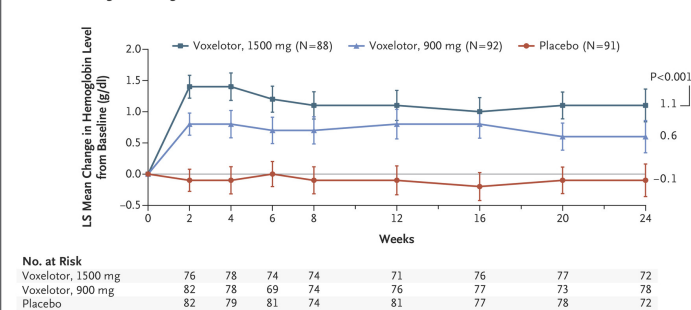
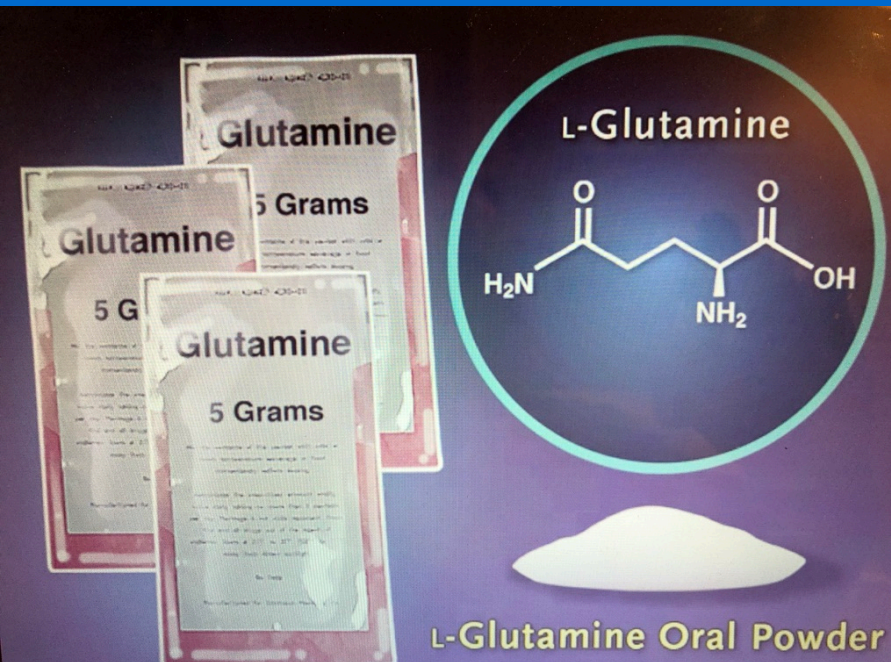


Table 3. Annualized Incidence Rate of Vaso-Occlusive Crisis and the Most Common Adverse Events That Occurred or Worsened during the Treatment Period.

Variable	Voxelotor, 1500 mg (N=88)	Voxelotor, 900 mg (N=92)	Placebo (N=91)
Annualized incidence rate of vaso-occlusive crisis — no. of crises per person-yr (95% CI)*	2.77 (2.15 to 3.57)	2.76 (2.15 to 3.53)	3.19 (2.50 to 4.07)
Participants with ≥1 vaso-occlusive crisis — no. (%)	59 (67)	61 (66)	63 (69)
Total no. of vaso-occlusive crises	179	183	219

Glutamin pulver per oralt



Double-blind, multicenter, phase 3 trial

230 patients

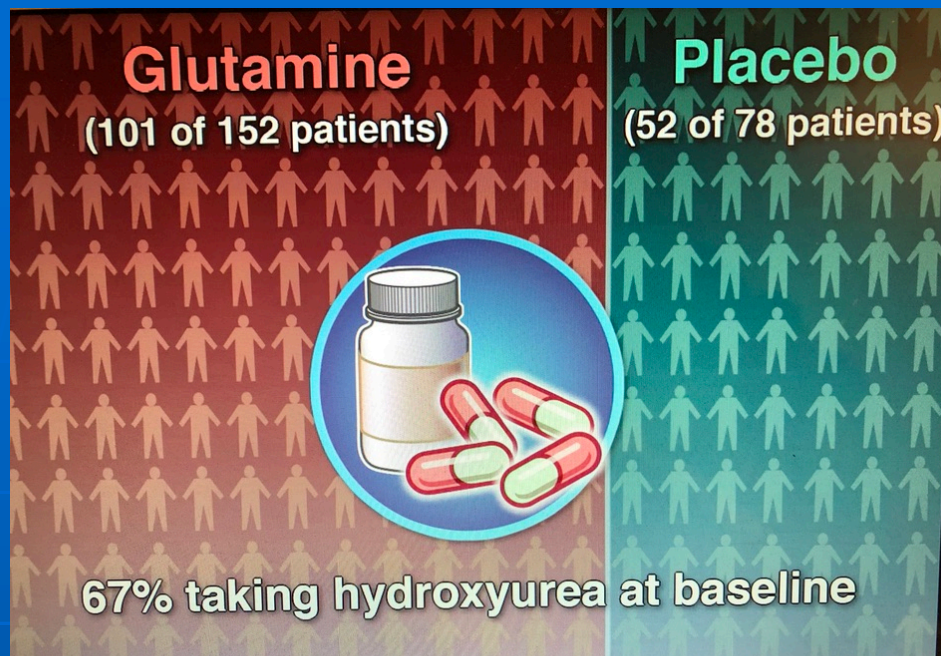
- 5 to 58 years old
- Diagnosis of sickle cell anemia or sickle β^0 thalassemia
- 2 or more painful crises

Glutamine
(101 of 152 patients)

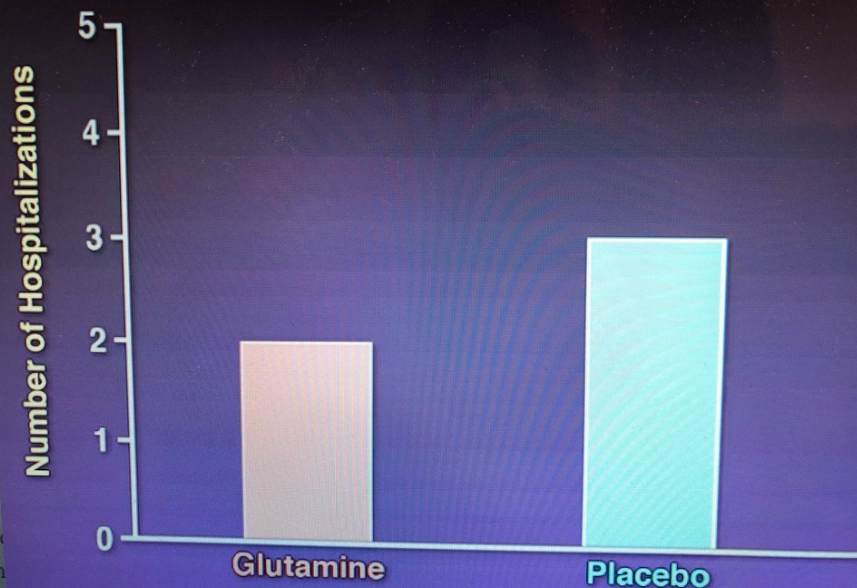
Placebo
(52 of 78 patients)



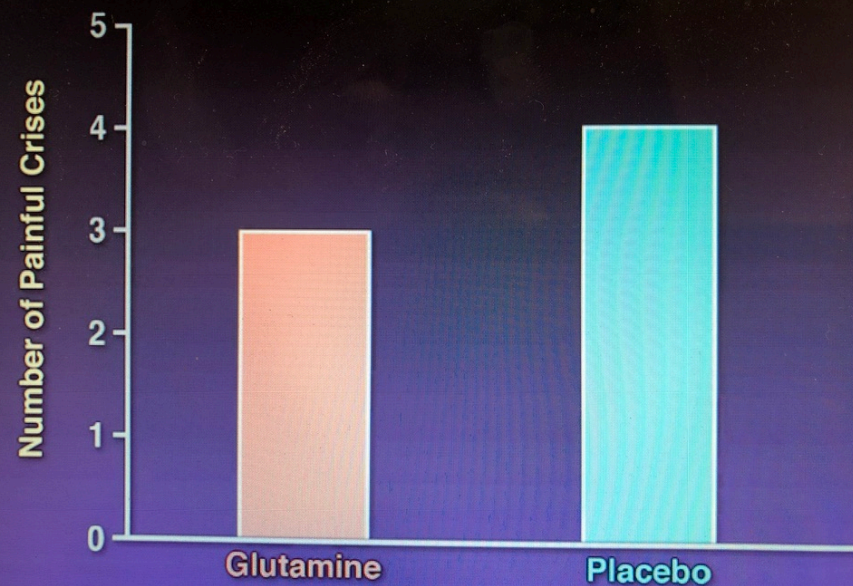
67% taking hydroxyurea at baseline



Rate of Hospitalization



Rate of Painful Crises



Genterapi

Inte längre Science Fiction

- Stamcells skörd från patienten
- Ex vivo transduktion av frisk gen med hjälp av virus: LentiGlobin vektor
- Cytostatikabehandling av patienten
- Stamcellsåtergivning
- Små studier pågår med patienter med SCD