

## Statusartikel

Ugeskr Læger 2021;183:V07200536

# Det danske screeningsprogram for hæmoglobinopatier

Andreas Glenthøj<sup>1, 2</sup>, Mie Samson<sup>3</sup>, Nina Toft<sup>1</sup>, Birgitte Rode Diness<sup>2, 4</sup>, Nikolaj Askjær<sup>5</sup>, Fie Juhl Vojdeman<sup>6</sup>, Henrik Birgens<sup>1</sup>, Morten Beck Sørensen<sup>7</sup> & Jesper Petersen<sup>1</sup>

1) Videnscenter for Hæmoglobinsygdomme, Afdeling for Blodsygdomme, Herlev Hospital, 2) Institut for Klinisk Medicin, Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Københavns Universitet, 3) Blodprøver og Biokemi, Aarhus Universitetshospital, 4) Klinisk Genetisk Klinik, Rigshospitalet, 5) Lægerne Aldershvilevej, Bagsværd, 6) Klinisk Biokemisk Afdeling, Herlev Hospital, 7) Afdeling for Kvindesygdomme, Graviditet og Fødsler, Herlev Hospital

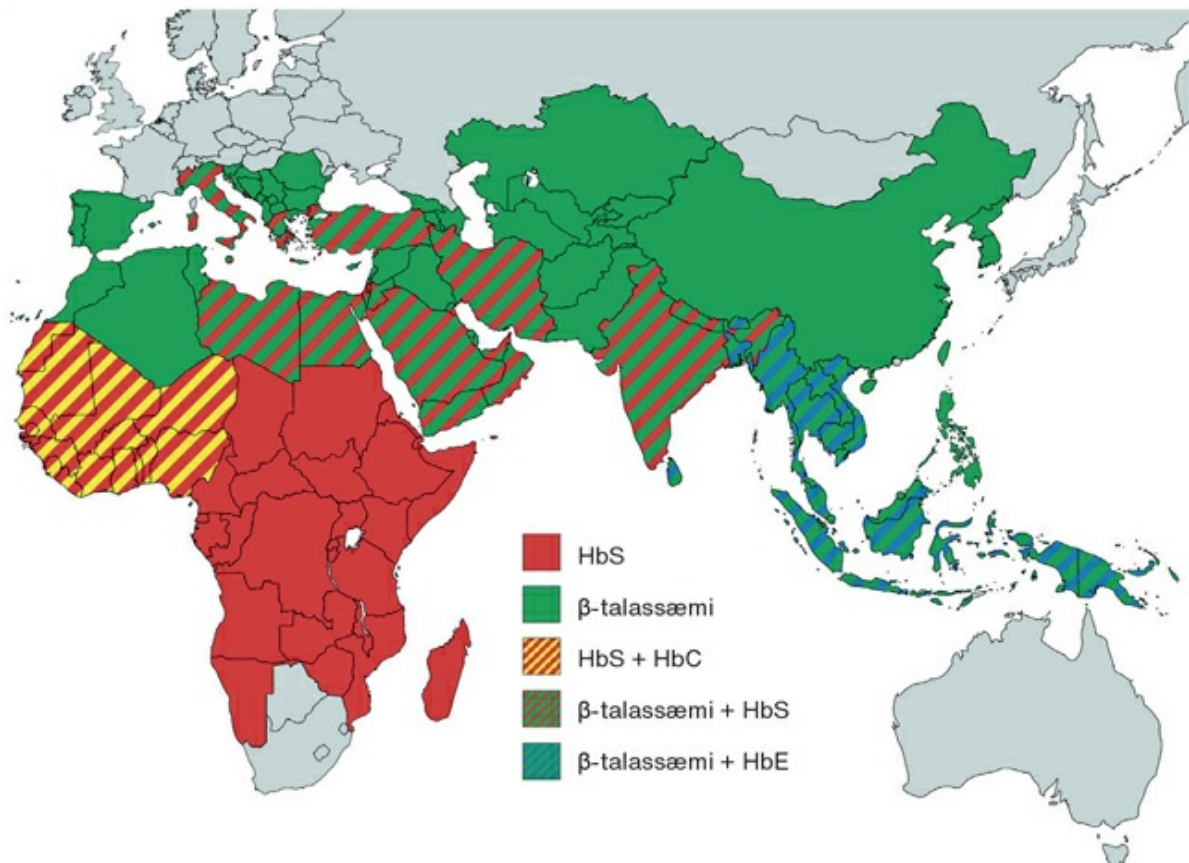
Ugeskr Læger 2021;183:V07200536

### HOVEDBUDSKABER

- Screening af gravide for hæmoglobinopatier er en effektiv måde at forebygge betydelig morbiditet på.
- Hæmoglobinopatiscreeningen af gravide starter i almen praksis.
- De fleste med etniske rødder uden for Nordeuropa bør screenes for hæmoglobinopatier.

Omtrent 7% af verdens befolkning er anlagsbærere for hæmoglobinopati [1, 2]. I Danmark er antallet af patienter med hæmoglobinopati mangedoblet siden 2000 [3], hvilket er baggrunden for denne artikel. Hæmoglobinopatiene omfatter talassæmier, hvor produktion af  $\alpha$ - eller  $\beta$ -globin er nedsat, og varianter (funktionel ændring af hæmoglobin) såsom hæmoglobin (Hb)-S. Tilstandene er i heterozygot form som oftest næsten asymptomatiske, og de hyppigste anlæg (talassæmier og HbS) er forbundet med en reduceret mortalitet ved malaria [4]. Denne heterozygote fordel er den evolutionære baggrund for den høje prævalens i regioner, der historisk har haft en stor malariabyrde: Afrika, Mellemøsten, Middelhavsområdet, Det indiske subkontinent og Sydøstasien (Figur 1) [5].

**FIGUR 1** Historisk udbredelse af  $\beta$ -talassæmi og hyppige hæmoglobinvarianter. Hæmoglobinvarianter er kun angivet, hvis der er mindst 1% allelfrekvens. (Tilpasset med tilladelse fra [www.hemoglobin.dk](http://www.hemoglobin.dk). Opdaterede demografiske oplysninger om hæmoglobinopatienter kan findes på [www.ithanet.eu](http://www.ithanet.eu)).



Hb = hæmoglobin.

Ved homozygot  $\beta$ -talassæmi og seglcelleanæmi er omfattende medicinsk behandling ofte påkrævet for at forlænge livet ind i voksenalderen og bedre livskvaliteten [6, 7]. Hjørnestenen i behandling af  $\beta$ -talassæmi er blodtransfusioner koblet med medicinsk jernfjernelse [7]. Seglcelleanæmi behandling (med f.eks. hydroxycarbamid) omfatter både akutte tilstande, hvor aggressiv smerte- og infektionsbehandling er nødvendig, og mere kronisk behandling med sigte på at hindre dannelse og aggregation af seglceller [6].

Hidtil har den eneste kurative behandling været allogent knoglemarvstransplantation bedst med en vævstypematchet (humant leukocytantigen (HLA)-identisk) søskendedonor [8]. Kun et fåtal af patienterne har dog en egnet søskendedonor, idet HLA-typer nedarves, så der er 25% sandsynlighed for samme type hos søskende. Ved den nyligt EMA-godkendte genterapi, betibeglogena autotemcel, høstes patientens egne hæmatopoietiske stamceller og tilføres via en såkaldt lentivirus evnen til  $\beta$ -globinproduktion før den tilbagetransplanteres. Herved udbredes det kurative potentiale til patienter, der ikke har en donor og har bivirkninger fra den kemoterapi, som hører med til genterapien.

## SCREENINGSPROGRAMMER FOR HÆMOGLOBINOPATIER

Hæmoglobinopatier udgør globalt en enorm helbredsmæssig og økonomisk byrde. I endemiske områder med veludviklede sundhedssystemer såsom Cypern, Italien og Grækenland har screeningsprogrammer for hæmoglobinopatier fungeret med succes siden 1970'erne [9]. Siden da er omfattende screeningsprogrammer implementeret i store dele af verden inddelt i disse overordnede screeningskategorier: 1) præmarital screening, 2) prænatal screening og 3) neonatal screening.

Ved anvendelse af en ægteskabsrådgiver eller anden matchningservice kan genotype inkluderes i matchkriterier. I visse lande som Cypern og Iran forventes befolkningen at deltage i hæmoglobinopatiscreening, før de indgår ægteskab [10], og der er eksempler på, at man ikke opnår religiøs velsignelse af et ægteskab mellem to bærere [9, 11]. Det betyder, at par i visse del af verden går fra hinanden af denne årsag [12]. I en del lande tilbydes der, eller man kan købe en anlægsbærertest, når der planlægges graviditet. Par, der viser sig at være i risiko for at få et barn med en alvorlig hæmoglobinopati kan så vælge in vitro-fertilisering og præimplantationsdiagnostik (populært kaldet ægsortering).

I lande med legaliseret abort kan prænatal screening give mulighed for at diagnosticere alvorlig hæmoglobinopati in utero og derved give parret mulighed for at afbryde svangerskabet, hvis de ønsker det.

Neonatal screening er primært meningsfuld i højrisikopopulationer, hvor tidlig detektion af hæmoglobinopati medfører tidlig intervention og forbedret prognose. Seglcelleanæmi indgår i neonatale screeningsprogrammer i f.eks. Storbritannien og New York. Der indgår ikke screening for hæmoglobinopatier i det danske neonatale screeningstilbud (Tabel 1).

## TABEL 1 Oversigt over websites fra netværk og organisationer med oplysninger om hæmoglobinopatier.

Reference	Beskrivelse
<a href="http://www.hemoglobin.dk">www.hemoglobin.dk</a>	Information om det danske screeningsprogram for hæmoglobinopatier
<a href="http://www.ithanet.eu">www.ithanet.eu</a>	Faglig information om hæmoglobinopatier inkl. detaljeret epidemiologi Støttet af EU
<a href="http://www.thalassaemia.org.cy">www.thalassaemia.org.cy</a>	Thalassaemia International Federation: den globale interesseorganisation for patienter med hæmoglobinopatier samt fagpersonale

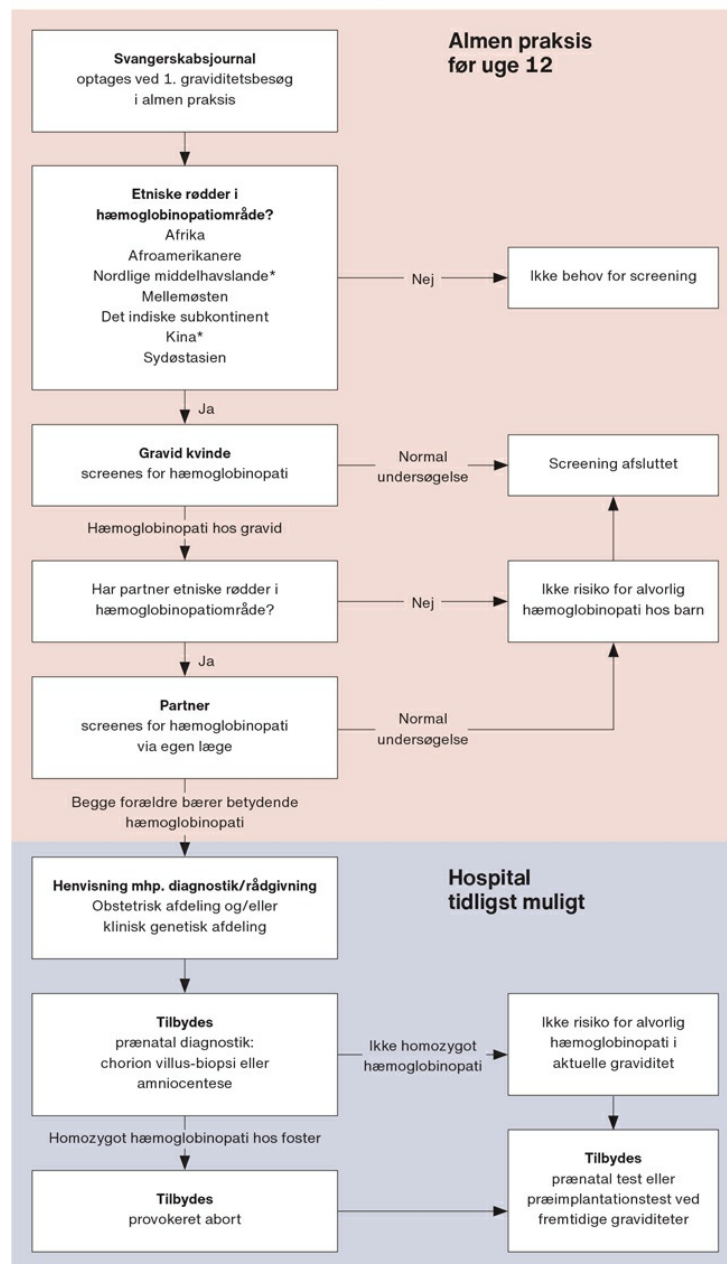
## DET DANSKE SCREENINGSPROGRAM FOR HÆMOGLOBINOPATIER

I Danmark har der siden 1995 været tilbud om screening for hæmoglobinopatier til gravide fra endemiske områder [13]. Hvert år gennemføres der mere end 5.000 undersøgelser for hæmoglobinopati i Danmark, og hovedparten er led i screeningsprogrammet for gravide. Antallet er støt stigende som følge af befolkningsudviklingen[3]. Denne screening har ledt til, at kun et lille antal børn fødes med alvorlig

hæmoglobinopati [13], og man har dermed forebygget svær morbiditet [2]. Programmet giver de afficerede familier mulighed for at tage et informeret reproduktivt valg og er derudover i økonomisk henseende omkostningseffektivt, da behandling af alvorlige hæmoglobinopatier er særdeles ressourcekrævende for både familierne og samfundet [11, 13]. Screeningsanalysen udføres af Videnscenter for Hæmoglobinsygdomme på Rigshospitalet og på Afdeling for Blodprøver og Biokemi på Aarhus Universitetshospital.

De praktiserende læger er de centrale aktører i hæmoglobinopatiscreeningen (Figur 2), som er beskrevet i Sundhedsstyrelsens »Anbefalinger for svangreomsorg« [14].

**FIGUR 2** Det danske screeningsprogram for hæmoglobinopati. (Tilpasset med tilladelse fra www.hemoglobin.dk).



\*) Hvis kun talassæmi er forekommende (se Figur 1), kan screeningen eventuelt initialt foretages ved måling af niveauerne af erythrocytmiddelcellevolumen eller middelcellehæmoglobin. Såfremt disse er lave, skal patienten udredes videre med hæmoglobintypning.

I forbindelse med optagelse af svangerskabsjournalen i almen praksis spørges alle gravide ind til deres etniske

ophav. Er dette uden for Nordeuropa bør den gravide ved samme besøg tilbydes at få taget en blodprøve til hæmoglobintypning. Svaret herpå anføres i »Hæmoglobinopati«-feltet i svangerskabsjournalen. Hvis patienten har ophav i et område med forekomst af  $\beta$ -talassæmi og ikke har samtidig risiko for hæmoglobinvarianter såsom HbS, HbC og HbE (Figur 1), kan man eventuelt starte med at screene for hæmoglobinsygdomme ved måling af middelcellevolumen (MCV) [14]. Ved lav MCV skal der efterfølgende foretages hæmoglobintypning.

Hvis den gravide er bærer af betydende hæmoglobinopati, skal barnefaderen, hvis han har rødder uden for Nordeuropa, hurtigst muligt screenes for hæmoglobinopati via hans praktiserende læge. Hvis »graviditet« er angivet i rekvisitionen, vil laboratoriet kontakte rekvirenten telefonisk ved fund af betydende hæmoglobinopati, for at facilitere at en test af barnefaderen iværksættes rettidigt. Fund af betydende hæmoglobinopati hos begge parter bør medføre hurtig henvisning til et svangreambulatorium og/eller en lokal klinisk genetisk afdeling med henblik på rådgivning og tilbud om prænatal diagnostik. Hvert år foretages der prænatal diagnostik (chorion villus-biopsi eller amniocentese) herfor i ca. ti graviditeter. Prænatal diagnostik anbefales som udgangspunkt kun, hvis parret er indstillet på provokeret abort, da selve proceduren er koblet til en lille risiko for procedurerelateret abort ( $< 0,5\%$ ) [15]. I forbindelse med den genetiske rådgivning vil parret få tilbud om kontakt til en pædiater med erfaring inden for hæmoglobinopati. For præimplantationsdiagnostik er selektion af HLA-matchet hæmoglobinopatifrie embryoner i næste graviditet en mulighed [16]. Hvis der ikke er gennemført prænatal diagnostik i en risikograviditet, vil parret blive tilbudt undersøgelse af en blodprøve fra barnet i neonatalperioden med henblik på en evt. tidlig diagnose.

I de fleste tilfælde vil parret havde 25% risiko for at få et barn med betydende hæmoglobinopati, men der kan være genotypekombinationer med 50% risiko, hvis f.eks. den ene forælder er homozygot, og den anden er heterozygot for bestemte talassæmier eller de mere sjældne dominante  $\beta$ -talassæmier. I gennemsnit påvises en sådan tilstand hos to fostre om året i Danmark [13]. Ved fund af alvorlig compound heterozygot eller homozygot hæmoglobinopati vælger langt de fleste par at afbryde graviditeten [13, 17]. Samlet set fødes der derfor meget få børn med alvorlig hæmoglobinopati i både Danmark [13] og andre lande med effektive screeningsprogrammer [18]. Det er værd at nævne, at en ikke uvæsentlig andel af risikopopulationen er opdraget med en kulturel forståelse af abort, som er anderledes end den danske majoritetsforståelse [19-22], hvilket der skal tages højde for ved den genetiske rådgivning. Men det er af største vigtighed, at disse par ikke fratages deres reproduktive valg af misforstået hensynsfuldhed [21]. Overvejelser om at afbryde en ønsket graviditet er tunge og komplicerede for de fleste par, uanset etnicitet og religion, men det er en mulighed, som erfaringsmæssigt overvejes også af aktivt praktiserende muslimer og kristne [19, 21], ligesom abort pga. talassæmi hos fostret indgår som en mulighed i både Nordafrika, Iran og Italien [22, 23].

Da hæmoglobinopatiscreeningens sigte er at give parret et reproduktivt valg, er det essentielt, at udredningen starter tidligst muligt [13, 14, 24]. Ideelt belyses risikoen, når graviditeten planlægges, herunder ved en decideret prækonceptionel samtale, som det er foreslået indført ved næste revision af svangreomsorgsprogrammet. Er kvinden allerede gravid, er det af største vigtighed, at screeningen påbegyndes ved første graviditetsbesøg hos egen læge, da den gravide typisk først har en egentlig konsultation med en jordemoder eller obstetriker i andet trimester. Det er desværre kun ca. en tredjedel af de gravide i målgruppen, der screenes [13], hvilket fratager to tredjedele af de gravide i målgruppen muligheden for at fravælge et alvorligt sygt barn. Ydermere screenes mange sent, hvilket kan lede til unødigt sen afbrydelse af en graviditet [13].

Hvis der er diagnosticeret bærertilstand hos begge forældre før en graviditet, kan der henvises til genetisk rådgivning på en lokal klinisk genetisk afdeling, hvor de reproduktive muligheder bliver gennemgået. Ud over prænatal diagnostik kan der overvejes gametdonation eller præimplantationsdiagnostik, som udføres på Rigshospitalet og Aalborg Universitetshospital.

Ovenstående har haft fokus på  $\beta$ -talassæmi og seglcelleanæmi.  $\alpha$ -talassæmi har ligesom  $\beta$ -talassæmi global

udbredelse, men er i de fleste tilfælde af mindre klinisk betydning [25]. Den alvorligste komplikation er såkaldt Hb Barts' hydrops, hvor fostret er homozygot for delektioner og/eller mutationer, der påvirker alle fire  $\alpha$ -globin-gener [17]. I disse tilfælde dør børnene langt hyppigst in utero, hvilket kan føre til mere alvorlige graviditetskomplikationer hos moderen. Svære tilfælde af  $\alpha$ -talassæmi (nondeletionel Hb-H-sygdom) kan medføre væksthæmning og død [26], hvilket kan forebygges ved intrauterine transfusioner.  $\alpha$ -talassæmier detekteres i det danske screeningssystem.

### TEKNISKE ASPEKTER

Hb-sygdomme diagnosticeres ved en simpel blodprøve, »hæmoglobintype«. Blodprøven kan bestilles i privat praksis og fra alle hospitaler. Svartiden er typisk under en uge efter modtagelse, men kan fremskyndes ved personlig kontakt. Svaret sendes til rekvirenten og kan inkludere en anbefaling om hurtig screening af en partner.

Teknisk er den klassiske Hb-elektroforese afløst af high-performance liquid chromatography, hvor hæmoglobintyperne i blodet kvantificeres (f.eks. HbA, HbA<sub>2</sub>, HbF og varianter såsom HbS). Abnorme fund udredes nærmere ved genetiske undersøgelser.

Diagnostik af  $\alpha$ -talassæmi kræver genetiske undersøgelser. Normale resultater af blodprøver (herunder hæmoglobin, MCV, middelcellehæmoglobinindhold) udelukker ikke bærertilstand af en alvorlig hæmoglobinopati. F.eks. påvirker heterozygoti for HbS (som i homozygot form giver seglcelleanæmi) ikke disse parametre.

### KONKLUSION

Andelen af danskere med etniske rødder uden for Nordeuropa er stigende og ca. en tiendedel af danskerne har etnisk ophav i lande, hvor hæmoglobinsygdomme er udbredt [3, 27]. Alvorligheden af disse sygdomme fordrer øget opmærksomhed på screening for effektivt at hindre uønskede fødsler af børn med alvorlige hæmoglobinsygdomme [2, 11, 13]. Screeningen udgår i Danmark efter Sundhedsstyrelsens anbefalinger fra almen praksis [14] og omfatter de fleste gravide med etniske rødder uden for Nordeuropa. Indførelsen af screeningsprogrammet i Danmark blev forudgået af en grundig gennemgang af de økonomiske, etiske, organisatoriske, religiøse og kulturelle overvejelser, der er forbundet med et screeningsprogram, som er særligt rettet mod patienter med anden etnisk baggrund end nordeuropæisk [13]. I Danmark vælger langt de fleste par prænatal diagnostik, hvis den indledende screening viser risiko for at få et barn med en alvorlig hæmoglobinsygdom [13]. Den stadige udvikling i befolkningssammensætningen [27] gør det tiltagende vigtigt, at alle sundhedsprofessionelle omkring den gravide er bekendt med screeningsprogrammet, trykke ved at bringe det på bane og besidder de fornødne tværkulturelle kompetencer til at gøre det respektfuldt [18, 28].

**KORRESPONDANCE:** *Andreas Glenthøj*. E-mail: andreas.glenthoej@regionh.dk

**ANTAGET:** 25. november 2020

**PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK:** 18. januar 2021

**INTERESSEKONFLIKTER:** Der er anført potentielle interessekonflikter. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

**LITTERATUR:** Findes i artiklen publiceret på Ugeskriftet.dk

---

**SUMMARY****The Danish screening programme for haemoglobinopathies**

Andreas Glenthøj, Mie Samson, Nina Toft, Birgitte Rode Diness, Nikolaj Askjær, Fie Juhl Vojdeman, Henrik Birgens, Morten Beck Sørensen & Jesper Petersen

Ugeskr Læger 2020;182:V07200536

The prevalence of people in Denmark descending from areas with a high prevalence of haemoglobinopathies is approximately one tenth and increasing. Since 1995, the Danish Health Authority has recommended haemoglobinopathy screening of pregnant women with ethnic roots outside Northern Europe. Partners of pregnant haemoglobinopathy carriers are also tested. Carrier state in both parents leads to genetic counselling, and prenatal diagnostics of the foetus (chorionic villus biopsy or amniocentesis) is offered, which can lead to abortion and/or preimplantation genetic screening for future pregnancies, as discussed in this review.

**LITTERATUR**

1. Kohne E. Hemoglobinopathies: clinical manifestations, diagnosis, and treatment. *Dtsch Arztebl Int* 2011;108:532-40.
2. Modell B, Darlison M. Global epidemiology of haemoglobin disorders and derived service indicators. *Bull World Health Organ* 2008;86:480-7.
3. Hansen DL, Glenthøj A, Möller S et al. Prevalence of congenital hemolytic disorders in Denmark, 2000-2016. *Clin Epidemiol* 2020;12:485-95.
4. Aidoo M, Terlouw DJ, Kolczak MS et al. Protective effects of the sickle cell gene against malaria morbidity and mortality. *Lancet* 2002; 359:1311-2.
5. Williams TN, Weatherall DJ. World distribution, population genetics, and health burden of the hemoglobinopathies. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2012;2:1-14.
6. Thein SL, Howard J. How I treat the older adult with sickle cell disease. *Blood* 2018;132:1750-60.
7. Rachmilewitz EA, Giardina PJ. How I treat thalassemia. *Blood* 2011; 118:3479-88.
8. Fitzhugh CD, Walters MC. The case for HLA-identical sibling hematopoietic stem cell transplantation in children with symptomatic sickle cell anemia. *Blood Adv* 2017;1:2563-7.
9. Cao A, Kan YW. The prevention of thalassemia. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2013;3:1-15.
10. Alswaidi FM, O'Brien SJ. Premarital screening programmes for haemoglobinopathies, HIV and hepatitis viruses: review and factors affecting their success. *J Med Screen* 2009;16:22-8.
11. Bozkurt G. Results from the North Cyprus Thalassemia Prevention Program. *Hemoglobin* 2007; 31:257-64.
12. Samavat A, Modell B. Iranian national thalassaemia screening programme. *Br Med J* 2004;329:1134-7.
13. Hvas AM, Ehlers L, Møller HJ. Screening af gravide indvandrere for hæmoglobinopati – en medicinsk teknologivurdering. Sundhedsstyrelsen, Monitorering og Medicinsk Teknologivurdering, 2009.
14. Anbefalinger for svangreomsorgen. Sundhedsstyrelsen, 2013.
15. Retningslinjer for fosterdiagnostik – prænatal information, risikovurdering, rådgivning og diagnostik. Sundhedsstyrelsen, 2017.
16. Fiorentino F, Biricik A, Karadayi H et al. Development and clinical application of a strategy for preimplantation genetic diagnosis of single gene disorders combined with HLA matching. *Mol Hum Reprod* 2004;10:445-60.
17. Beris P, Darbellay R, Extermann P. Prevention of  $\beta$ -thalassemia major and Hb Bart's hydrops fetalis syndrome. *Semin Hematol* 1995;32:244-61.
18. Angastiniotis M, Modell B. Global epidemiology of hemoglobin disorders. *Ann N Y Acad Sci* 1998;32:251-69.
19. Ngim CF, Lai NM, Ibrahim H et al. Attitudes towards prenatal diagnosis and abortion in a multi-ethnic country: a survey among parents of children with thalassaemia major in Malaysia. *J Community Genet* 2013;4:215-21.
20. Ebrahim S, Raza AZ, Hussain M et al. Knowledge and beliefs regarding thalassemia in an urban population. *Cureus* 2019;11:e5268.

21. Ahmed S, Green JM, Hewison J. Attitudes towards prenatal diagnosis and termination of pregnancy for thalassaemia in pregnant Pakistani women in the North of England. *Prenat Diagn* 2006;26:248-57.
22. Hessini L. Abortion and Islam: policies and practice in the Middle East and North Africa. *Reprod Health Matters* 2007;15:75-84.
23. Strauss BS. Genetic counseling for thalassemia in the Islamic Republic of Iran. *Perspect Biol Med* 2009;52:364-76.
24. Haddow JE. Couple screening to avoid thalassemia: successful in Iran and instructive for us all. *J Med Screen* 2005;12:55-6.
25. Piel FB, Weatherall DJ. The  $\alpha$ -thalassemias. *N Engl J Med* 2014;371:1908-16.
26. Kalle Kwaifa I, Lai MI, Md Noor S. Non-deletional alpha thalassaemia: a review. *Orphanet J Rare Dis* 2020;15:1-12.
27. Indvandrere i Danmark 2019. Danmarks Statistik, 2019.
28. Choy J, Yamashita RC, Foote D et al. Outreach strategies for Asian Pacific Island (API) communities. *Ann New York Acad Sci* 1998;850:514-5.