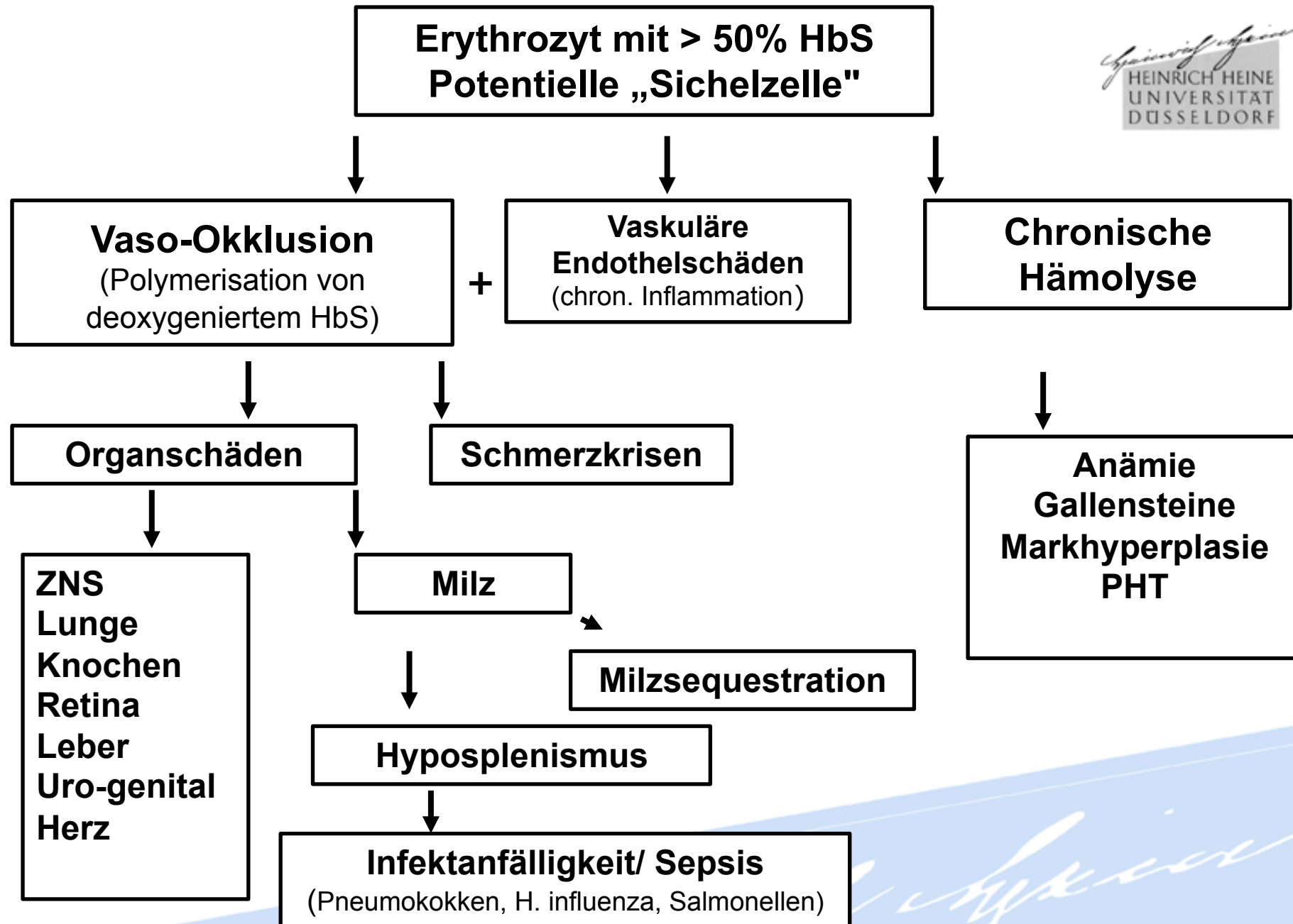


Therapeutische Optionen bei Sichelzellerkrankheit



Claudia Potthoff
Roswitha Dickerhoff
Universitäts-Kinderklinik Düsseldorf



Therapiesäulen

- **Prophylaxe**
- **Symptomatische Therapie**
- Kurative Therapie

Therapieoptionen

- **Medikamente**

- Hydroxycarbamid
- Transfusionen
- Antibiose
- Etilefrin
- ACE- Hemmer
- Analgetika

- **Chirurgische Therapien**

- Splenektomie
- Cholezystektomie
- Schenkelhalsbohrung
- TEP

Primäre Prophylaxe

- **Screening** aller Frauen im gebärfähigen Alter aus Risikoländern für Hämoglobinkrankheiten
- **Pränatale Diagnostik** (Chorionzottenbiopsie 10.-12. SSW)
- **Präimplantationsdiagnostik** (USA, F, NL, B, Türkei, England)

Sekundäre Prophylaxe

- **Gerichtetes NN - Screening**
- **Infektionsprophylaxe:**
 - **Penizillin-Prophylaxe (3. LM - 5. LJ)**
 - **Influenza-Impfung ab 6. LM**
 - **Impfungen nach STIKO**
- **Palpation der Milz**
- **Transcranielle Dopplersonografie (TCDS) und evtl. chron. Transfusionen**
- **Hydroxycarbamid**
- über Warnsymptome aufklären (Fieber, Blässe, Apathie, Schlaganfallsymptome)
- Vermeiden von Unterkühlung, Alkohol, Rauchen, Dehydrierung

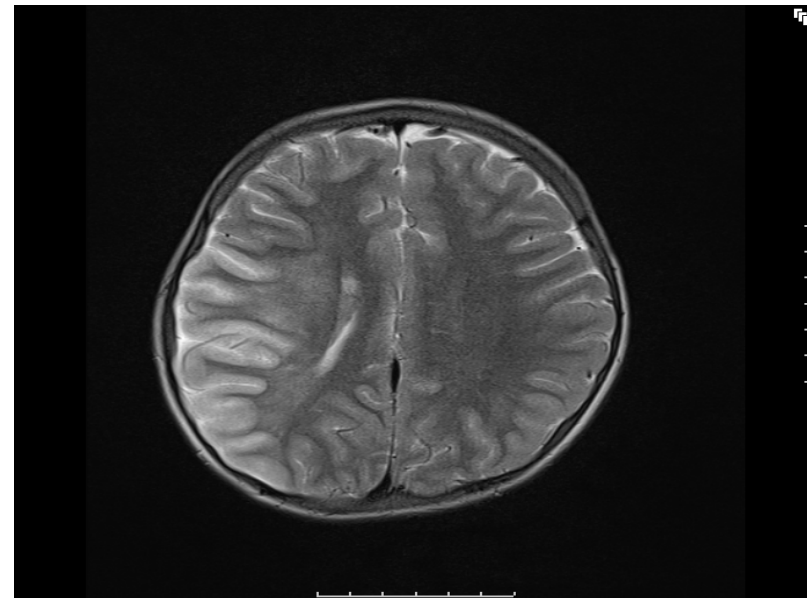
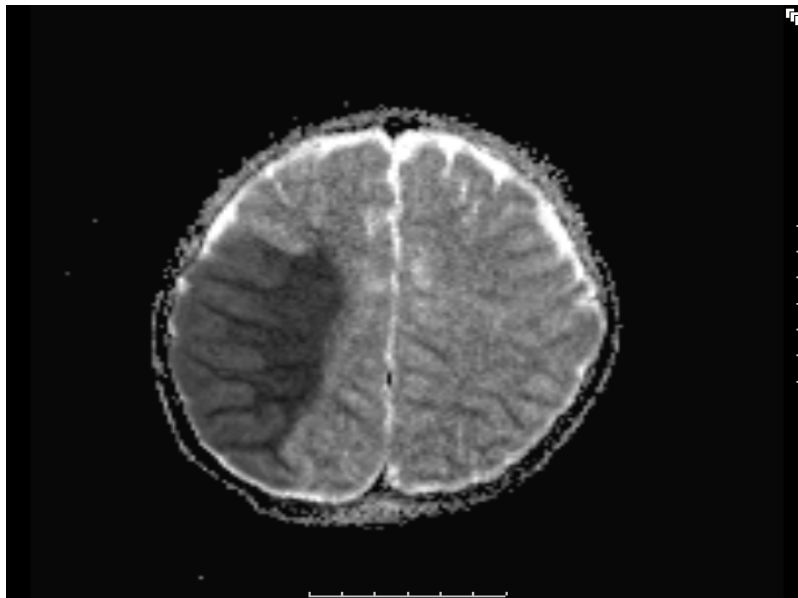
Routinebetreuung

- Regelmäßige Routinekontrolle, um Patient im krisenfreien Intervall zu kennen
- BB und Retis bei jeder Vorstellung
- Transcranieller Doppler jährlich zwischen 2. und 16. LJ
- Proteinurie-Check halbjährlich ab dem 6. LJ
- Sono Abdomen ab dem 5.LJ/ Echo ab dem 10.LJ
- Augenarzt ab dem 10. LJ (besonders gefährdet HbSC)

ZNS- Ereignisse

- Risiko eines ZNS Infarktes liegt bei ca. 11,5% der SS und S β 0- Thal Patienten vor dem 18. LJ (Quinn, Blood 2004)
- Infarktisiko am höchsten zwischen dem 2-5. LJ
- Risiko einer ZNS- Blutung am höchsten 20.- 30. LJ (Ohene-Frempong, K. et al. Blood 1998)

MRT eines Media Infarktes rechts



Transcranielle Dopplersonografie (TCDS) nach der standardisierten Methode von Adams

- jährliche Screeninguntersuchung, um Risiko-Patienten eines ZNS-Infarktes zu diagnostizieren
- SZ-Patienten (HbSS u HbS β 0 Thal) vom 2.- 16. LJ
- Messung der Flussgeschwindigkeiten in den großen arteriellen Gefäßen des ZNS
- Sensitiver, kostengünstiger, schneller als MR Angio
- Erhöhte Flussgeschwindigkeiten- Start eines chronischen Transfusionsregimes (Ziel HbS <30%)
- ▶ **Reduktion des ZNS Infarkt- Risikos um ca. 90%**

STOP I Studie

- **chronisches Transfusionsregime verhindert Infarkte**
 - 1934 Kinder (HbSS u HbS β Thal0) zwischen 2 und 16 Jahren
 - 130 Kinder im TCD mit $V > 200\text{cm/sec}$
 - 63 Transfusionsregime
 - 67 Beobachtung
- **Reduktion des Infarkttrisikos um 92%**
 - 10 Infarkte u 1 Blutung in der Beobachtungsgruppe
 - 1 Infarkt in der Transfusionsgruppe

Hydroxycarbamid (HC)- Indikationen

- häufige / schwere Schmerzkrisen (>2 größere Krisen pro Jahr bzw. viele kleinere)
- 1 akutes Thorax-Syndrom
- ständige schwere Anämie (Hb < 6g/dl)
- pathologische TCDS
- chron. Nierenschäden
- pulmonale Hypertension

Hydroxycarbamid (HC)-

Wirkmechanismus (klinische

Wirksamkeit bei ca. 70 – 75 % der Patienten)

- meist Steigerung der HbF- Produktion
 - Mechanismus noch ungeklärt
- Verbesserung der Fließeigenschaften der Erythrozyten
 - Bessere Hydrierung der Erythrozyten (MCV↑) und damit bessere Verformbarkeit
- Veränderung der Membraneigenschaften der Erythrozyten
 - Verringerung der Adhäsionsmoleküle VLA-4 und CD 36
- Steigerung der NO – Synthese
 - Vasodilatation
- Myelosuppression
 - Verringerung von pro-inflammatorischen Mediatoren
- Steigerung des Gesamt - Hb

Hydroxycarbamid- Häufigste Nebenwirkungen

- **Lympho-und Granulopenie** (regelmäßige Kontrolle des Differentialblutbildes)
- Hypomagnesämie
- Ungewollte Gewichtszunahme
- GI-Beschwerden
- **Azoospermie**

Bis jetzt kein sicherer Hinweis für karzinogene oder teratogene Wirkung beim Menschen

MSH-Studie

- **Hydroxycarbamid reduziert die Häufigkeit von Schmerzkrisen, Transfusionen, ATS**
 - 299 Patienten mit schwerer HbSS-Krankheit
 - doppelblind, randomisiert
- Abbruch der Studie 10 Monate vor Ablauf aufgrund der signifikanten Reduktion von o.g. Ereignissen in der HC-Gruppe
- keine schwerwiegenden Nebenwirkungen (akute NW)

- MSH Studie(Multicenter Study of Hydroxyurea in Sickle Cell Anemia), Charache, 1995)

Langzeiterfahrungen mit HC

- Erfahrungen von Patienten, die 17 Jahre lang HC genommen haben
- keine Häufung bösartiger Erkrankungen
- keine Fehlbildungen bei Kindern, deren Mütter (Väter) zum Zeitpunkt der Konzeption HC genommen hatten
- HC- Einnahme verlängert die Lebenserwartung

- Steinberg et al., Am. J.Hematol, 85:403-408, 2010
- Voskaridou et al., Blood, 25 March 2010, Volume115, Number 12

Zusammenfassung

- HC Therapie kann bei 70-75% der Patienten Komplikationen verhindern/reduzieren
- Diskussion über früheren und breiteren Einsatz von HC
 - Lebenserwartung scheint höher zu sein
 - Organtoxizität scheint gebessert zu werden
- Cave: späteres Auftreten von Milzsequestrationen möglich

Erythrozyten- Transfusionen



Indikationen für akute, einmalige Transfusionen

Bereitstellung von O₂ Trägern bei

- akuten Ereignissen
 - Aplasie bei Parvo B19 Infektion
 - Milzsequestration (cave: Remobilisierung von Blut aus der Milz!)
- akutem Thoraxsyndrom
- symptomatischer Anämie

Indikationen für chronisches Transfusionsregime

Unterdrückung der HbS-Bildung (eigene Blutbildung)

- primäre und sekundäre ZNS- Infarkt Prophylaxe
- rezidivierende ATS und schwerste Schmerzkrisen (wenn HC ohne therapeutischen Erfolg)
- chronische Organschäden (renal, pulmonal, kardial)

Indikationen einer Austauschtransfusion

Senkung des HbS- Anteiles im Blut

- **sofort** nach ZNS- Infarkt
- schwere Infektion
- > 24 Std. paralyt. Ileus bei Girdle-Syndrom (Mesenterial-Infarkt)
- schweres ATS (bzw. Hb > 7 g/dl)
- drohendes Multiorganversagen

- **prä-** operatives Management bei ZNS - Eingriffen

Transfusion

- Ziel- Hb ist der für den Patienten normale Hb-Wert; nie Hb-Wert von 10 – 11 g/dl überschreiten!
- Hyperviskositätssyndrom bei Übertransfusion: Gefäßreaktionen, welche mit arteriellen Hypertonus, Krampfanfälle, Hirnblutung, Leukencephalie und Tod einhergehen kann
- Hb > 7 g/dl: modifizierte, partielle Austauschtransfusion d.h. Aderlass von 10 – 15 ml / kg KG gefolgt von Transfusion

Nebenwirkungen der Transfusion

- Infektion
- sofortige allergische Reaktion
- **Allimmunisierung**
 - untergruppengleiches Blut (Rhesus, Kell)
- **Eisenüberladung** (auch bei „einzelnen“ Transfusionen)
 - modifizierte Austauschtransfusion
 - Erythrozytenapherese



Chelattherapie

- mögliche Chelatoren
 - Deferoxamine – Desferal ®
 - Deferasirox – Exjade ®
- mögliche Indikation zur Chelattherapie
 - LIC(liver iron content) über akzeptablem Bereich
 - Ferritin > 1000 µg/l (nicht inflammationsgetriggert)
 - > 20 Bluttransfusionen
- erhöhtes Lebereisen (nie kardiale Hämosiderose bei Sichelzellpatienten)

Zusammenfassung

Die Sichelzellkrankheit ist eine Multi-System Erkrankung.

Durch die vorgestellten prophylaktischen Maßnahmen konnte die Mortalität entscheidend gesenkt werden.

Die komplexe Therapie erfordert stets die Bereitschaft neue, aktuelle Erkenntnisse aufzugreifen und umzusetzen.

-Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit-