Erwachsene Sichelzellpatienten in Deutschland: Klinik und Therapiemöglichkeiten

Roswitha Dickerhoff
Universitäts-Kinderklinik
Hämatologie / Onkologie
Düsseldorf

Erwachsene Sichelzellpatienten?? Gibt es die???

HNO-Arzt zu einem 23 jährigen Sichelzellpatient mit Tinnitus: "Wie kommt es, dass Sie noch leben?"



Verbesserung der Prognose von Sichelzellpatienten

60er Jahre Sichelzellkrankheit = Erkrankung von Kindern

viele Kinder starben im 1.-5. Lebensjahr

(Pneumokokkensepsis, Milzsequestration)

(= Wissensstand etlicher deutscher Lehrbücher)

70er Jahre durchschnittl. Lebenserwartung 14,3 Jahre

80er Jahre Penizillin-Prophylaxe, Pneumovax, Beginn des NN-

Screening, Milzpalpation durch Eltern:

85-90 % der Kinder erreichen

Erwachsenenalter

90er Jahre Neugeborenenscreening (USA, F, B, UK, NL)

Hydroxycarbamid

2000 Prevenar

mittl. Lebenserwartung für HbSS: 40 – 50 J

für HbSC, HbSß+Thal: 50 – 60 J

(in Frankreich, England, USA)

Anzahl von Sichelzellpatienten weltweit

```
Afrika genaue Zahlen unbekannt
USA ca. 100 000 (280 Mill. Einwohner)
Frankreich ca. 15-20 000 (60 Mill. Einwohner)
England ca. 15-20 000 (50 Mill. Einwohner)
Niederlande ca. 800 (16 Mill. Einwohner)
Belgien ca. 700 (10 Mill. Einwohner)
```

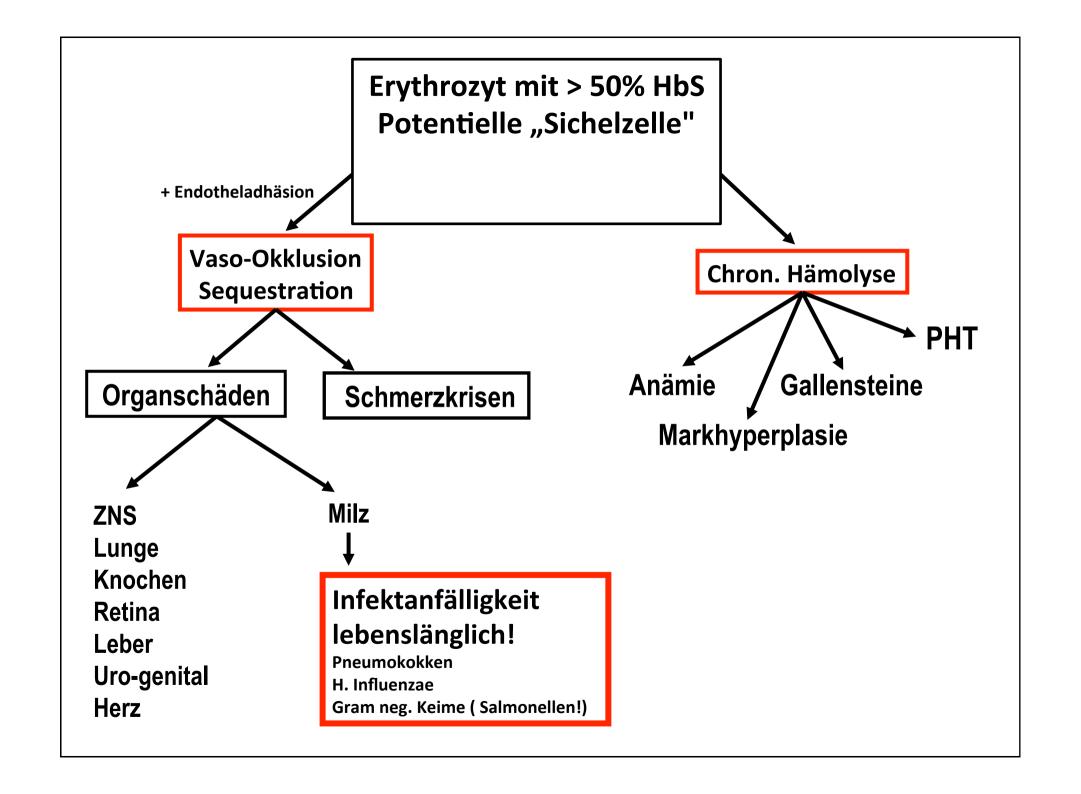
In Deutschland (82 Mill)
 wahrscheinlich ca. 1500 Patienten

Folgen der Seltenheit der Sichelzellkrankheit in Deutschland

- Hämoglobinkrankheiten werden nicht als Problem der öffentl. Gesundheit gesehen und sind kein Thema im Medizinstudium bzw. der Weiterbildung
- in vielen Kliniken nur 1-2 Patienten
- Årzten fehlt Erfahrung
- Viele Internisten glauben, Sichelzellpatienten sterben in der Kindheit
- Patienten fühlen sich isoliert und wissen oft mehr über die Erkrankung als ihre Ärzte, aber......

Todesursachen erwachsener Sichelzellpatienten

- England+ Frankreich: ATS (44%), chron. Organversagen (16%), Infektionen (16%), andere (10%) unbekannt (13%)
- USA: fast immer cardio-pulmonale Probleme
- Deutschland: überwiegend nicht erkannte bzw. nicht rasch genug behandelte Sepsis





Organbeteiligung bei Sichelzellkrankheit Päd

Skelettsystem	Schmerzkrisen, Osteomyelitis, Asept. Nekrosen, Deckplatteneinbrüche, Osteopenie / porose	
Milz	Milzsequestration, Milzinfarkte, funkt. Asplenie, Rundherde im US; Pneumokokken-Sepsis	
Leber	Infarkte / Sequestration, Hyperbilirubinämie-Syndrom. Cholelithiasis	
Lunge	Akutes Thorax-Syndrom, Pneumonie, pulm. Hochdruck	
ZNS	Infarkte, Blutungen, Krampfanfälle, silente Infarkte	
Augen	Orbita-Abszess / Einblutung, Prolif. Retinopathie	
HNO	Innenohrschwerhörigkeit; Vertigo; Tinnitus	
Uro-Genital-Trakt	Schmerzlose Hämaturie, Enuresis, Proteinurie, chron. Glomerulonephritis, Nierenversagen; Priapismus	
GI-Trakt	Paralyt. Ileus durch Mesenterialinfarkte (Girdle- Syndrom) Duodenal-Ulzera	
Herz	Hypoxischer Myocardschaden	
Haut	Unterschenkel-Ulzera	

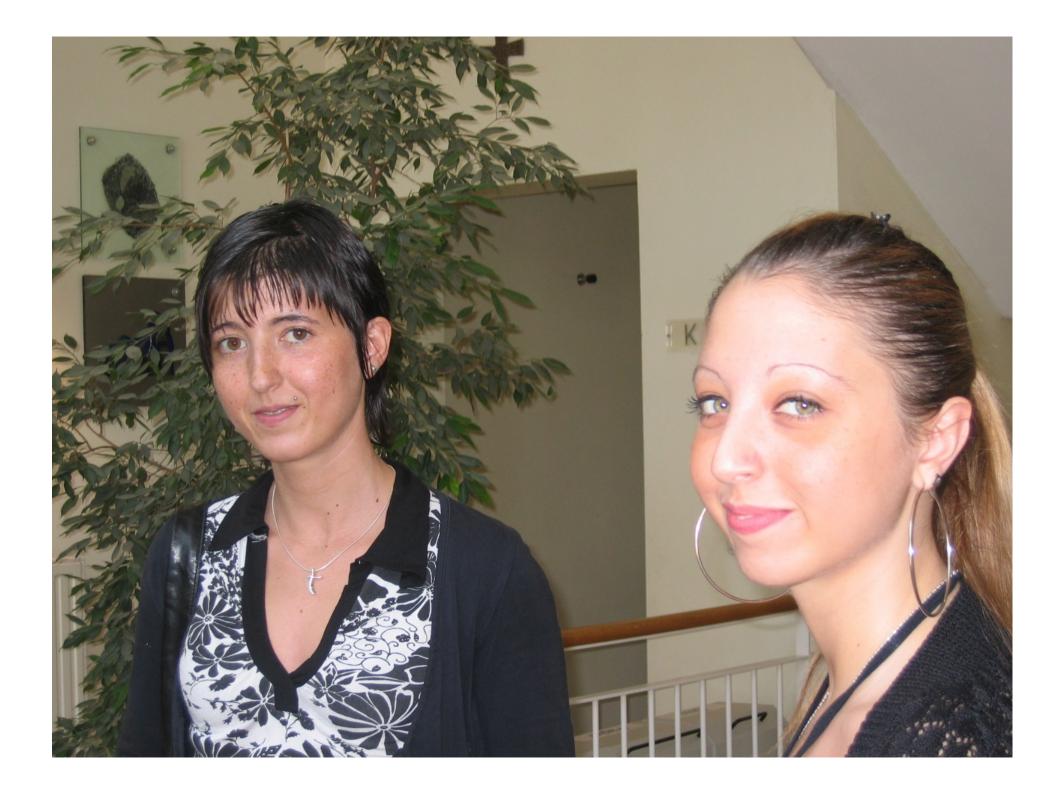
Organbeteiligung bei Sichelzellkrankheit Inn. Med

Skelettsystem	Schmerzkrisen, Osteomyelitis, Asept. Nekrosen, Deckplatteneinbrüche, Osteopenie / porose	
Milz	Milzsequestration, Milzinfarkte, funkt. Asplenie,	
	Rundherde im US; Pneumokokken-Sepsis	
Leber	Infarkte / Sequestration, Hyperbilirubinämie- Syndrom. Cholelithiasis	
Lunge	Akutes Thorax-Syndrom, Pneumonie, PAH	
ZNS	Infarkte, Blutungen, Krampfanfälle, silente Infarkte	
Augen	Orbita-Abszess / Einblutung, Prolif. Retinopathie	
HNO	Innenohrschwerhörigkeit; Vertigo	
Uro-Genital-Trakt	Schmerzlose Hämaturie, Enuresis, Proteinurie, chron. Glomerulonephritis, Nierenversagen; Priapismus	
GI-Trakt	Paralyt. Ileus durch Mesenterialinfarkte (Girdle- Syndrom) Duodenal-Ulzera	
Herz	Hypoxischer Myocardschaden	
Haut	Unterschenkel-Ulzera	



Subjektive Einschätzung erwachsener Patienten durch Betreuer

Patient wirkt nicht chronisch krank



Subjektive Einschätzung erwachsener Patienten durch Betreuer

- Patient wirkt nicht chronisch krank
- kein onkologischer Patient ("wird schon nicht so schlimm sein")
- Schmerzintensität nicht objektivierbar ("Stell dich nicht so an")
- Verdacht der Abhängigkeit (vor allem wenn Patient erwähnt, Morphium zu brauchen)

Objektive Beurteilung von Schmerzkrisen

- Schmerzen sind Hauptmanifestation der Krankheit (90% der stat. Aufnahmen; aber 90% aller Schmerzkrisen werden zu Hause behandelt)
- Schmerzen oft Vorboten von Komplikationen
- unsachgemäße Schmerztherapie oft Quelle von Komplikationen (Überwässerung, Hypoventilation → Akutes Thorax-Syndrom)
- Häufige Schmerzkrisen = hohe Mortalität

Schmerzen als Hinweis für Organschaden

Kopfschmerzen	ZNS-Infarkt/Blutg., Meningitis Infarkt der Kalotte
Thorax-Schmerzen	Akutes Thorax-S. PHT, Myocard-Insuffizienz
Schmerzen in Extremitäten	Osteomyelitis, Myositis sept. Arthritis
	Avaskuläre Nekrosen
Abdominelle Schmerzen	Milzsequestration, Milzinfarkt / Abszess
	Leberinfarkt/Sequestr. Gallensteine
	Girdle-Syndrom Pyelonephritis

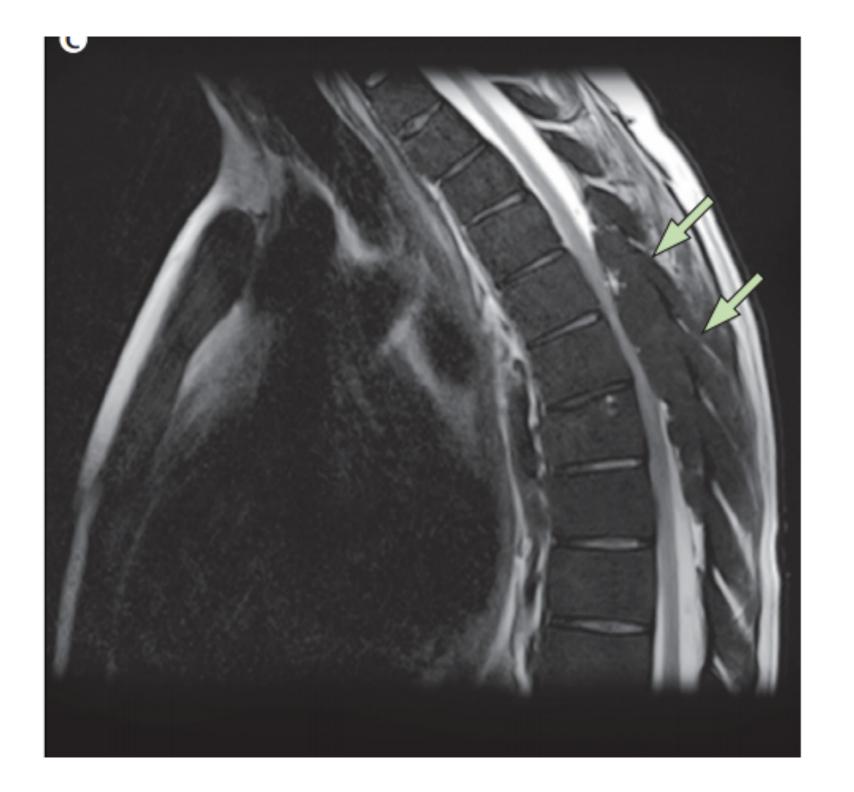
Besonderheiten chronischer Schmerzen

- Je älter Sichelzellpatienten werden, desto häufiger treten chronische Schmerzen auf
- Patient erlebt Änderung der Schmerzqualität und des Schmerzrhythmus – "habe ich jetzt noch eine andere Krankheit zusätzlich???"
- Arzt ist gewohnt dass Sichelzellpatienten akute Schmerzkrisen haben – aber Dauerschmerzen????

Chronische Schmerzen

- Hüft bzw. Humeruskopfnekrosen
- Deckplatteneinbrüche der Wirbelkörper
- Knie-Arthrosen nach Infarkten um Kniegelenk
- Ulzera im GI-Trakt
- Ständige klassische Schmerzkrisen
- Extramedulläre Hämatopoiese (HbSßThal)

An zusätzliche Erkrankung denken: z.B. rheumat. Arthritis, Sarkoidose



bei chron. Schmerzen möglichst Ursachen behandeln

- Schenkelhalsbohrung (mit / ohne SZ)
- TEP
- KG bei Deckplatten-Einbrüchen
- Anbohren von Knie-nahen Nekrosen (SZ)
- HC, Radiatio bzw. Transfusionsregime bei EMH

Wenn keine ursächliche Therapie möglich:
 Retard - Opiate in niedrigst möglicher Dosis

Hämatologische Folgen vieler Schmerzkrisen

- Bleibende Nekrosen im KM → Panzytopenie
- Sehr wenige Stammzellen (evtl. bei SC-Gewinnung für orthopäd. Eingriffe)
- Unmöglich, Litalir zu geben: bedrohliche
 Neutro und Thrombopenie

Milz-Manifestationen

- Funktionelle Asplenie
- Milz-Sequestrationen bis ins Erwachsenenalter bei HbSC, HbSßThal, HbSLepore
- Hypersplenismus vor allem bei HbSßThal
- Rundherde in der Milz
- Milz-Abszesse

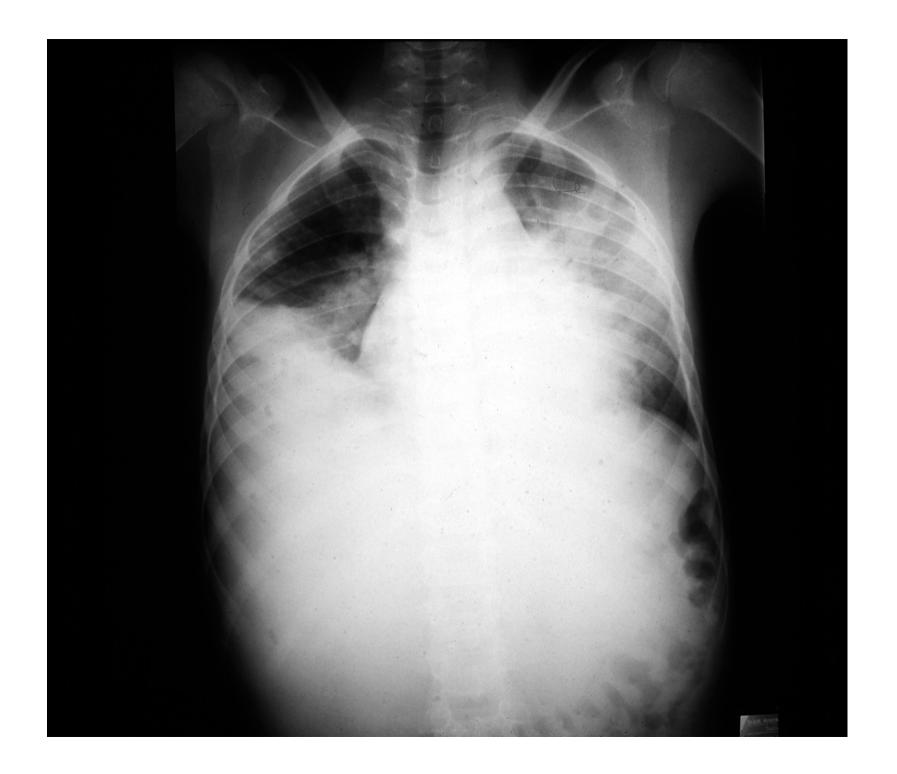




Akutes Thorax-Syndrom

(gibt es nur bei Sichelzellpatienten)

- innerhalb kurzer Zeit neues pulm. Infiltrat
- Thoraxschmerzen
- Fieber, Dyspnoe, Tachypnoe
- Husten
- Sequestration von Blut in pulmonalen Gefäßen
- oft bei oder nach typischer Schmerzkrise
 (ATS in ca. 40% durch Fett-Embolie aus dem Knochenmark!)
- bei unsachgemäßer postoperativer Versorgung
- Nach Überwässerung (> 1½ x Erhaltungsbedarf)



Ursachen eines iatrogenen ATS bei Schmerzkrise oder postoperativ

- > 1 ½ x Erhaltungsvolumen bei Schmerzkrise
- Keine Flüssigkeitsreduktion auf 1 x EV bei pulmonaler Symptomatik (z. B. Tachypnoe, Thoraxschmerzen, Husten, O₂ – Bedarf)
- Keine Lungenblähung durch Spirometer
- Schlechte Überwachung der Opiat-Therapie

Keine Transfusionsindikation

- chronische Anämie
- Diagnose HbSßThalassämie
- komplikationslose Schmerzkrise
- Vor Urlaubsreise ins Heimatland
- Priapismus
- Wachstumsverzögerung
- Unterschenkel-Ulzera

Hyperviscositäts-Syndrom

 Ursachen: Gefäßreaktion auf zu schnelle bzw. überflüssige Transfusion (z.B. Transfusion bei für Pat. üblichem Hämoglobin)

 Symptome: Kopfschmerzen, plötzl. arterieller Hypertonus; Krampfanfälle, posteriore Leukoenzephalopathie; Hirnblutung; Tod

Folgen nicht-indizierter Transfusion

- 26 j. Patientin, kam gerade von Intensivstation (3 Wochen wegen iatrogenem ATS + Nierenversagen nach nicht-überwachter Opiat-Therapie)
- Auf peripherer Station Gabe von 2 EK bei Hb 9 g/dl (normaler Hb-Wert der Patientin 7 g/dl): art. Hypertonus; Status epilept. (Aspiration→ Beatmung) posteriore Leukoencephalopathie; schwere neurolog. Ausfälle; 2 Monate Intensivstation; 3 Monate Reha

Indikationen für Aderlass-Therapie

- Vertigo, Tinnitus, häufige Schmerzkrisen bei HbSS - bzw. HbSßThal Patienten mit ungewöhnlich "hohem" Hb d.h. > 9-10 g/dl (u.a. unter HC!) bzw. bei HbSC-Patienten mit Hb > 11-12 g/dl
- Geplante Flugreise bei HbSC-Patienten mit Hb > 11,5 g / dl
- Schlecht chelierte Patienten: Hydroxycarbamid + Aderlässe

Pulmonaler Hochdruck

- Ursache: primäre Vasculopathie + intravasale Hämolyse (Häm, Arginase)
- Diagnose durch Herz-ECHO (jährlich bei HbSS + HbSß°Thal):Tricuspid Regurgitation Velocity
- wenn TRV > 2,9 m/sec : Re-Herz-Katheter
- Ca. 6-9 % der älteren Erwachsenen haben PHT

Priapismus

Bei Sichelzellpatienten zu 95% low-flow, ischämisch

• Häufigkeit: Kinder 5-14 J 6-10%

< 20 Jahre 30%

> 20 Jahre 30-45%

- Definition: chron. rezidiv. (stuttering P.) 20 ' 2 Std.
 anhaltend > 2 Std.
- Korreliert mit Ausmaß der intravasalen Hämolyse (~U-S-Ulzera, ZNS-Infarkt, PHT)
- Therapie: Etilefrin po bzw. intracaval; Methylenblau intracaval

Renale Probleme

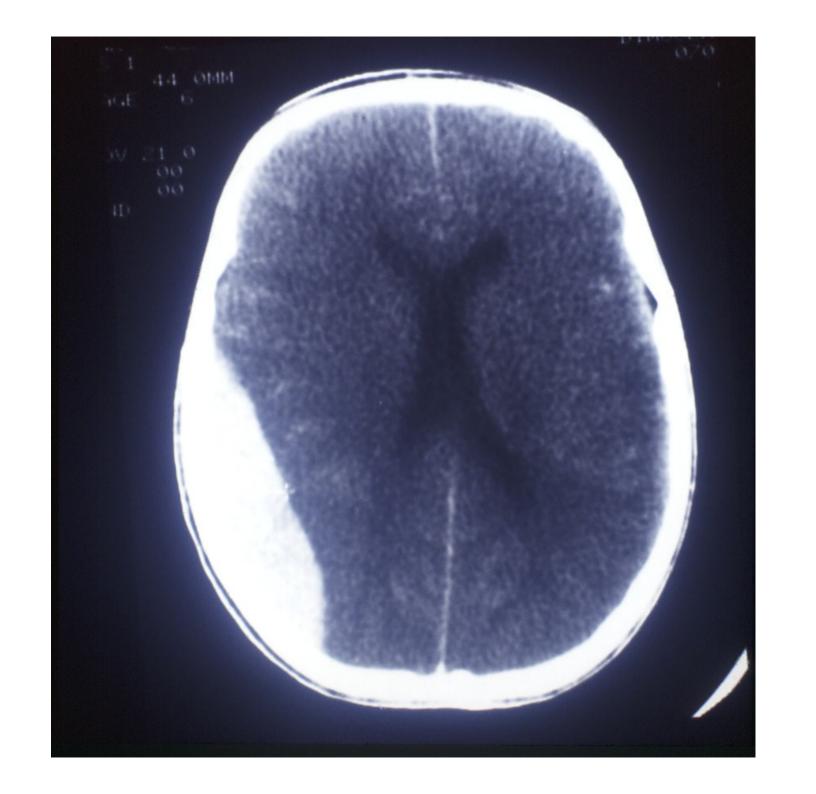
- Hyposthenurie schon ab Kleinkindzeit
- Schmerzlose Makrohämaturie (Papillennekrose)
- Sichelzellpatienten haben ein sehr niedriges Kreatinin
- Krea > 0,8 mg/dl: Vd. auf chronische Niereninsuffizienz
- Beginn ernsthafter Nierenschädigung (bei 10-15%) mit Proteinurie
- Ab dem 6. Lebensjahr mindestens 1x im Jahr Urinstatus (wenn EW positiv, 24 Std. - Urin
- Wenn > 0,5 g Protein/ 24 Std. können ACE-Hemmer das Nierenversagen für einige Jahre aufhalten
- Nierenversagen: chron. Transfusionen, Nieren-Transplantation

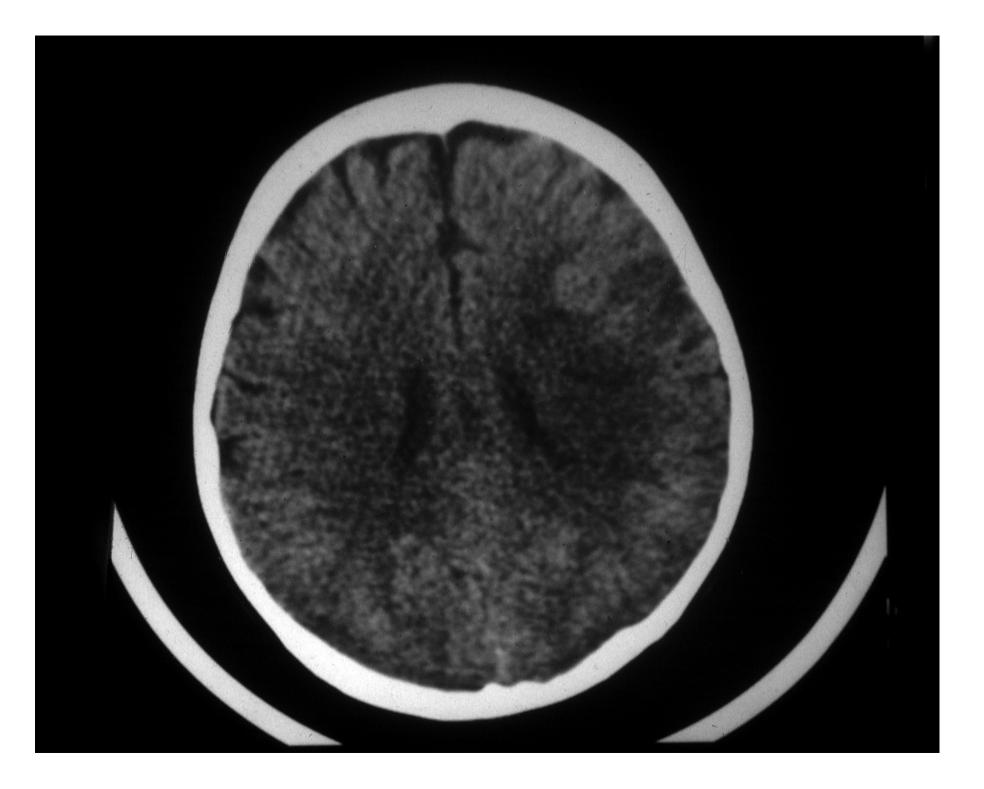


Unterschenkel-Ulzera

- Am häufigsten bei Adoleszenten
- Ausschluß einer darunter liegenden Osteomyelitis
- Wenn unter HC entstanden, HC reduzieren/absetzen
- Behandlung polypragm., langwierig und frustrierend
- Immobilisierung wirksam, aber schwierig
- Mehrfach täglich Beine hochlagern
- Haut-Transplantate kontraindiziert
- Antibiotica, wenn nötig, nie lokal sondern systemisch
- Evtl. Transfusionen
- Lokale Maßnahmen: z. B. UrgoCell







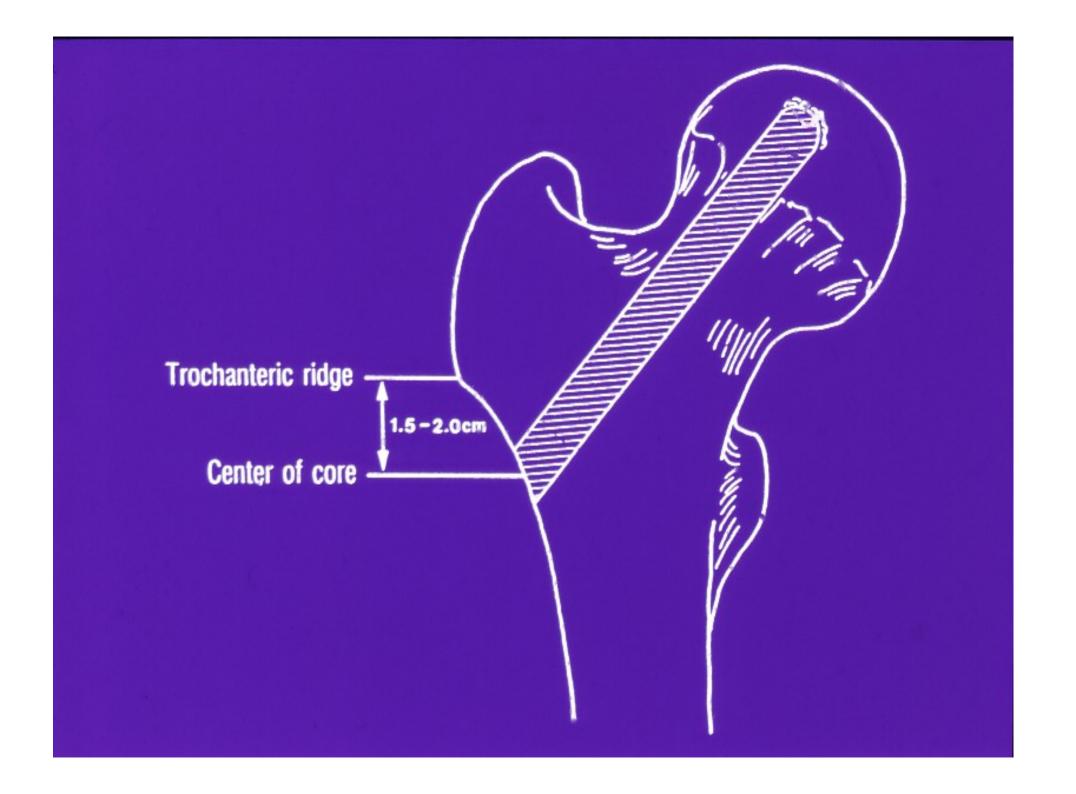
Probleme des Skelettsystems

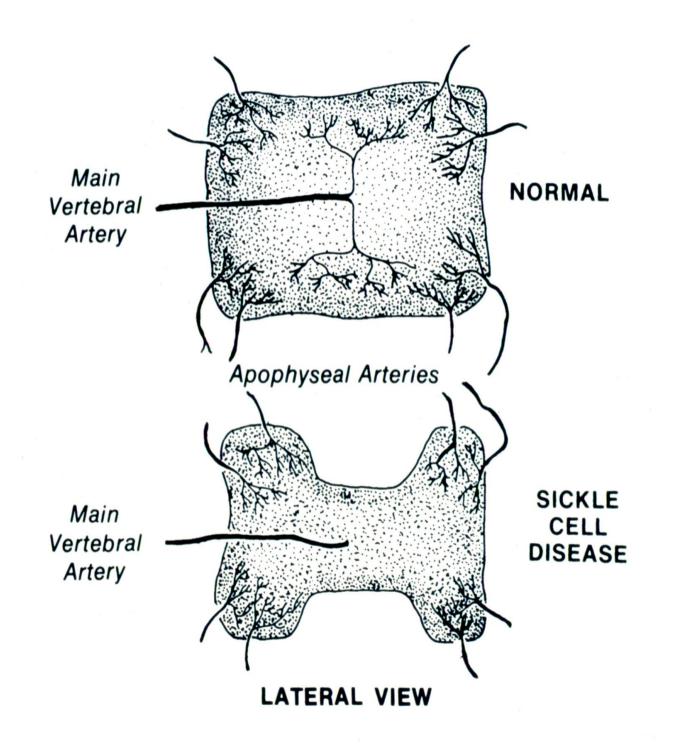
- Hüftkopfnekrose (bis 35. Lebensjahr 50% aller Sichelzellpatienten)
- Humeruskopfnekrose
- Osteomyelitis
- Deckplatteneinbrüche (NICHT Osteoporose!)
- Knieschmerzen durch gelenknahe Knocheninfarkte



Früherkennung von Aseptischen Nekrosen

- Frühsymptome sind Schmerzen in Leisten, Knien, Gesäß
- Bei Stadium I / II noch Anbohren möglich







Häufigkeit der Trägerschaft für HbS, HbC bzw. ß Thal bei Einwanderern in Deutschland

Herkunft	HbS	HbC	ßThal
Türkei Süd-Ost-Türkei	2 – 3 % 15 – 20 %		2 - 3 % 2 - 3 %
Griechenland	3 %		5 – 20 %
Süd-Italien (Sizilien)	1 – 13 %		6 %
Mittlerer Osten/Nord-Afrika	2 – 3 %		3 %
West-und Zentralafrika	20 – 40 %		< 1 %
West-Afrika (Ghana)		20 – 30 %	< 1 %

FORMEN DER SICHELZELLKRANKHEIT

Alte Namen

Neue Namen

Sichelzellanämie
 Sichelzellkrankheit SS

Sichelthalassämie Sichelzellkrankheit SßThal

HbSC-Erkrankung
 Sichelzellkrankheit SC

HbSD-Erkrankung
 Sichelzellkrankheit SD

HbSLepore-Erkr.
 Sichelzellkrankheit SLepore

• HbSOArab-Erkr. Sichelzellkrankheit SOArab

Heterozygote Träger des HbS-Gens sind <u>nicht</u> krank, haben keine Anämie, keine Schmerzkrisen, keine Gefäßverschlüsse durch die Trägerschaft.

Besonderheiten einiger Formen der Sichelzellkrankheit

- HbSC: Hb höher als bei HbSS (oft > 11 g/dl); proliferative Retinopathie, Schwindelattacken und Hörsturz häufig; Vaso-Occlusionen bei sehr hohem Hb (Th: Aderlässe, nicht HC!!!); Milzsequestrationen bis ins Erwachsenenalter; häufiger Asept. Hüftkopf-Nekrosen; vor langen Flugreisen bei Hb > 11,5 g/dl Aderlass notwendig
- **HbSß+Thal**: bei HbSß+Thal Hb höher als bei HbSS / HbSß °Thal; Milz bleibt vergrößert; Gefahr des Hypersplenismus; Milzsequestration bis ins Erwachsenenalter; selten Extramedull. Hämatopoese para-spinal

Schwangerschaft und Sichelzellkrankheit

- Kein Grund zur chronischen Transfusion
- Oft mehr Probleme als vor Schwangerschaft
- Kein Grund für Kaiserschnitt
- Peridural-Anästhesie erlaubt
- Häufiger Frühgeburt
- Kinder sind oft etwas kleiner und leichter
- Kind kann Sichelzellkrankheit nur erben, wenn der Vater Träger ist

Transfusion und Schwangerschaft

- Transfusionen helfen der Mutter, aber nicht dem Kind
- Transfusion nur notwendig wenn Anämie symptomatisch bzw. bei Komplikation wie z.
 B. Akutes Thorax-Syndrom
- Wenn Mutter auf chronischem Transfusionsregime

Litalir und Schwangerschaft

- Litalir in hohen Dosen hat bei Ratten und Mäusen zu Mißbildungen der Feten geführt
- Erfahrung mit 15 Schwangerschaften + Litalir zum Zeitpunkt der Konzeption: keine Fehlbildungen der Kinder
- Offizielle Empfehlung: Litalir absetzen, wenn Schwangerschaft festgestellt wird
- Etliche Patientinnen erhielten HU ab 2.
 Trimester ohne Fehlbildungen der Kinder



Pille bei Sichelzellkrankheit?

- Pille ist erlaubt
- Spirale ist erlaubt
- 3-Monats-Spritze (Depot-Medroxyprogesteron Acetat) ist beste Form der Verhütung bei Sichelzellpatientinnen, da neben verlässlicher Verhütung auch Besserung der Schmerzkrisen

Vierfache Bürde erwachsener Sichelzellpatienten in Deutschland

- Fast alle akuten Probleme der Kindheit (z. B. Schmerzkrisen, ATS, Milzsequestration bei HbSC Pat., Infektionen, ZNS-Ereignisse)
- Chronische Organschäden (z.B. Niere, Lunge, Skelett-System, Herz, ZNS)
- Probleme mit Ausbildung und Beruf durch häufiges Fehlen
- Unwissen und Unverständnis seitens des medizinischen Personals

Zusammenfassung

- Es gibt sie, die erwachsenen Sichelzellpatienten!
- Erwachsene Sichelzellpatienten haben akute UND chronische Probleme, die jedes Organ betreffen können
- Deutsche internistische Lehrbücher haben betr. Hämoglobinkrankheiten oft den Stand der 70er Jahre
- Deshalb unerlässlich, sich an aktualisierten Leitlinien bzw. Informationen aus großen Zentren (F, B, UK, USA) zu orientieren

Informationsmöglichkeiten

- www.haemoglobin.uni-bonn.de
 2012 Leitfaden
- www.dgho.de/onkopedia/sichelzellkrankheiten
 2012 (Leitlinien für erwachs. Sichelzellpatienten)
- Google AWMF Leitlinien Sichelzellkrankheit (Päd)
- Google: Sicklecellsociety CareBook 2012
- www.scinfo.org
- www.clinicaltrials.gov
- www.IST-ev.org (Homepage der Selbsthilfegruppe)
- Sichelzellstudie@uni-bonn.de
- <u>sichelzelle@med.uni-duesseldorf.de</u>

