HÄMATOLOGIE HEUTE – Berlin – 10. April 2014

# Podiumsdiskussion

## Brauchen wir in Deutschland wirklich ein Neugeborenenscreeningprogramm auf Sichelzellkrankheiten?

Dr. med. Stephan Lobitz, MSc

Klinik für Pädiatrie

mit Schwerpunkt Onkologie/Hämatologie/KMT

Charité – Universitätsmedizin Berlin

(Direktorin: Prof. Dr. med. Angelika Eggert)

# Fall 1: Sechsjähriges Mädchen

- Stat. Aufnahme mit Pneumokokken-Meningitis
- mehrere Tage intensivmedizinische Versorgung notwendig

Aus einem alten Arztbrief:

*„... dass die Tochter bereits 4 – 5 Mal **Schmerz**attacken mit Bewegungseinschränkung gehabt habe... Die Patientin wurde daher unter dem V.a. Coxitis fugax mit Ibuprofen behandelt ... Die Mutter leidet ebenfalls unter rezidivierenden Schmerzattacken ... Die Mutter stammt aus Sierra Leone, der Vater aus Ghana ....“*

# Fall 2: Zweijähriges Mädchen aus Angola

- Stat. Aufnahme wegen akut aufgetretener Zunahme des Bauchumfangs und verminderter Belastbarkeit
- Sonografie: V.a. Nephroblastom
- Verlegung in Kinderonkologie
- dort Diagnose einer Milzsequestration bei Sichelzellkrankheit (Hb 5,5 g/dl)

# Fall 3: Elfjähriger Junge aus Ghana

- Neudiagnose einer Sichelzellkrankheit (SCD-S/C) beim kleinen Bruder
- Vorstellung im Rahmen der Familienuntersuchung
- Blutbild: Hb 12,1 g/dl
  MCV 84 fl
  Retikulozyten 3%
- Konsequenz: keine weitere Diagnostik

- Im Verlauf: Akutes Thoraxsyndrom und dann doch Diagnose einer HbSC-Krankheit

# Fall 4: Ehepaar aus Nigeria

- Erste Schwangerschaft
- Beide Eltern im nigerianischen Screening HbAS
- Top-informiert über Krankheit und reproduktives Risiko
- Vorstellung beim Gynäkologen mit der Bitte um Pränataldiagnostik
- Überzeugung der Eltern, dass kein Risiko für das Kind bestehe

- Geburt eines Kindes mit SCD-S/S
- zwischenzeitlich Stammzell-transplantiert

# Fall 5: Ehepaar aus Nigeria

- Erste Schwangerschaft
- Beide Eltern im nigerianischen Screening HbAS
- Eltern bitten postnatal um Untersuchung des Babys
- Befund:

| | |
|---|---|
| HbA | 2,2% |
| HbF | 59,4% |
| $HbA_2$ | 2,7% |
| HbS | 35,7% |

- Interpretation: Heterozygotie für HbS

- Im Verlauf Manifestation der Erkrankung mit Milzsequestration, aber glimpflicher Verlauf

Es geht zum Glück auch anders...

# Fall 6: Zweijähriges Mädchen aus dem Libanon

- Aufnahme über Rettungsstelle mit Hb 1,7 g/dl
- Riesige Milz
- Transfusion der Notfallkonserve aus dem Kreißsaal
- Vorher Abnahme eines Röhrchens für die HPLC

- Diagnose: Sichelzellkrankheit (SCD-S/$\beta^0$-Thalassämie)

# Sechs Fälle – zwei Botschaften

1. Ein Neugeborenenscreening könnte helfen, Kinder mit einer Sichelzellkrankheit früh zu identifizieren und der notwendigen Diagnostik und Therapie zuzuführen!

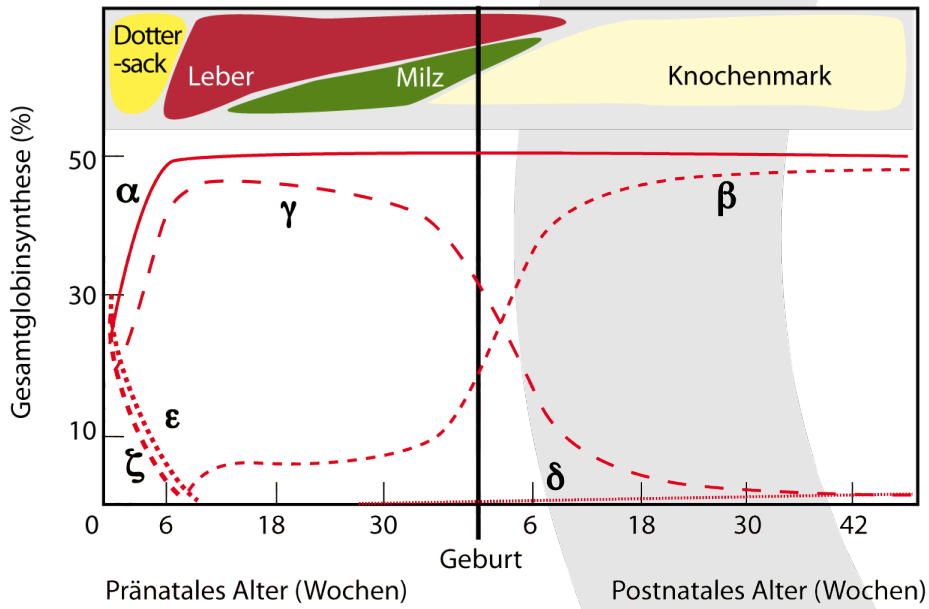
# Sechs Fälle – zwei Botschaften

1. Ein Neugeborenenscreening könnte helfen, Kinder mit einer Sichelzellkrankheit früh zu identifizieren und der notwendigen Diagnostik und Therapie zuzuführen!

2. Das Wissen über die Sichelzellkrankheit in Deutschland ist mangelhaft!

# Das Wichtigste über die Sichelzellkrankheit in 60 Sekunden...

- autosomal-rezessiv erbliche β-Hämoglobinopathie
- wird daher erst nach dem Hämoglobin-Switch relevant



# Das Wichtigste über die Sichelzellkrankheit in 60 Sekunden...

- lebensbedrohliche Komplikationen ab 3. Monat möglich
  - Infektionen
  - Milzsequestrationen
  - akute Thoraxsyndrome

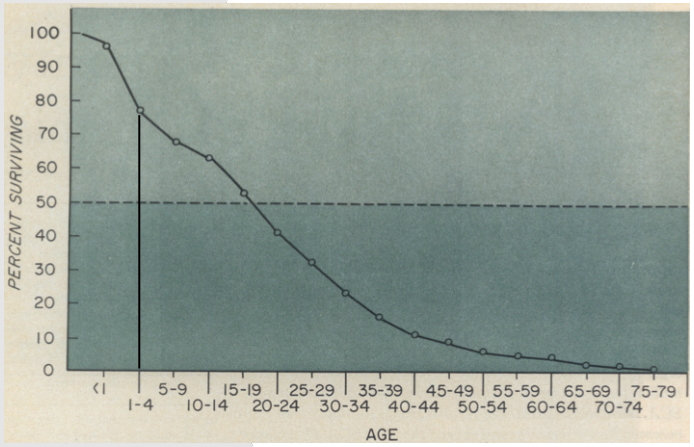
➔ Erkrankung dann meist noch unbekannt!

Serjeant G.: The Natural History of Sickle Cell Disease, *Cold Spring Harb Perspect Med* (2013)

# Das Wichtigste über die Sichelzellkrankheit in 60 Sekunden...

- 50-90% Mortalität < 5 Jahre in Afrika[1,2,3]
- 14% Mortalität < 2 Jahre in Jamaican Cohort Study[4]
- 25% Mortalität < 4 Jahre in den 60er Jahren in den USA[5]

➔ Notwendigkeit einer Früherkennung!!!




[1]Trowell, HC: The natural history of homozygous sickle-cell anaemia in Central Africa, *Q J Med* (1957)
[2]Attah, E: Death Patterns in Sickle Cell Anemia, *JAMA* (1975)
[3]Grosse, SD: SCD in Africa: a neglected cause of early childhood mortality, A*m J Prev Med* (2011)
[4]Rogers, DW: Early deaths in Jamaican children with sickle cell diesase, *Br Med J* (1978)
[5]Scott, RB: Health Care Priority and Sickle Cell Anemia, *JAMA* (1970)

# Einführung von nationalen Neugeborenenscreening-Programmen und regionalen Pilotprojekten

Zum Beispiel in:

England[1], Frankreich, den Niederlanden, Belgien, Spanien, Italien, USA[2], Kanada, Brasilien, Jamaica[3], DR Kongo, Angola, Indien, Tunesien, Australien, Benin, Bahrain, Qatar, Vereinigte Arabische Emirate, Saudi-Arabien

[1]Streety, A: Implementation of the newborn screening programme for SCD in England, *J Med Screen* (2008)
[2]Vichinsky, E: Newborn screening for sickle cell disease: effect on mortality, *Pediatrics* (1988)
[3]King, L: Newborn sickle cell disease screening: the Jamaican experience (1995-2006), *J Med Screen* (2007)

# Konsequenzen einer Früherkennung

- Penicillinprophylaxe[1,2]
- Konsequente Impfung gegen bekapselte Bakterien[2,3]
- Unverzügliche Vorstellung bei Fieber[4]
- Milzpalpation durch Eltern[4]
- Spezialabteilungen und Informationsprogramm[4]

➔ Reduktion der Mortalität um bis zu 90%

(In den screenenden Ländern überleben heute nahezu 100% aller Patienten die Kindheit und Jugend!)

[1]Gaston, MH: Prophylaxis with Oral Penicillin in Children with Sickle Cell Anemia, *N Eng J Med* (1986)
[2]John, AB: Prevention of pneumococcal infection in children with homozygous sickle cell disease, *Br Med J* (1984)
[3]Yannie E: Trends in pediatric sickle cell disease-related mortality in the US, 1983-2002, *J Pediatr* (2009)
[4]Lee, A: Improved survival in homozygous sickle cell disease: lessons from a cohort study, *BMJ* (1995)

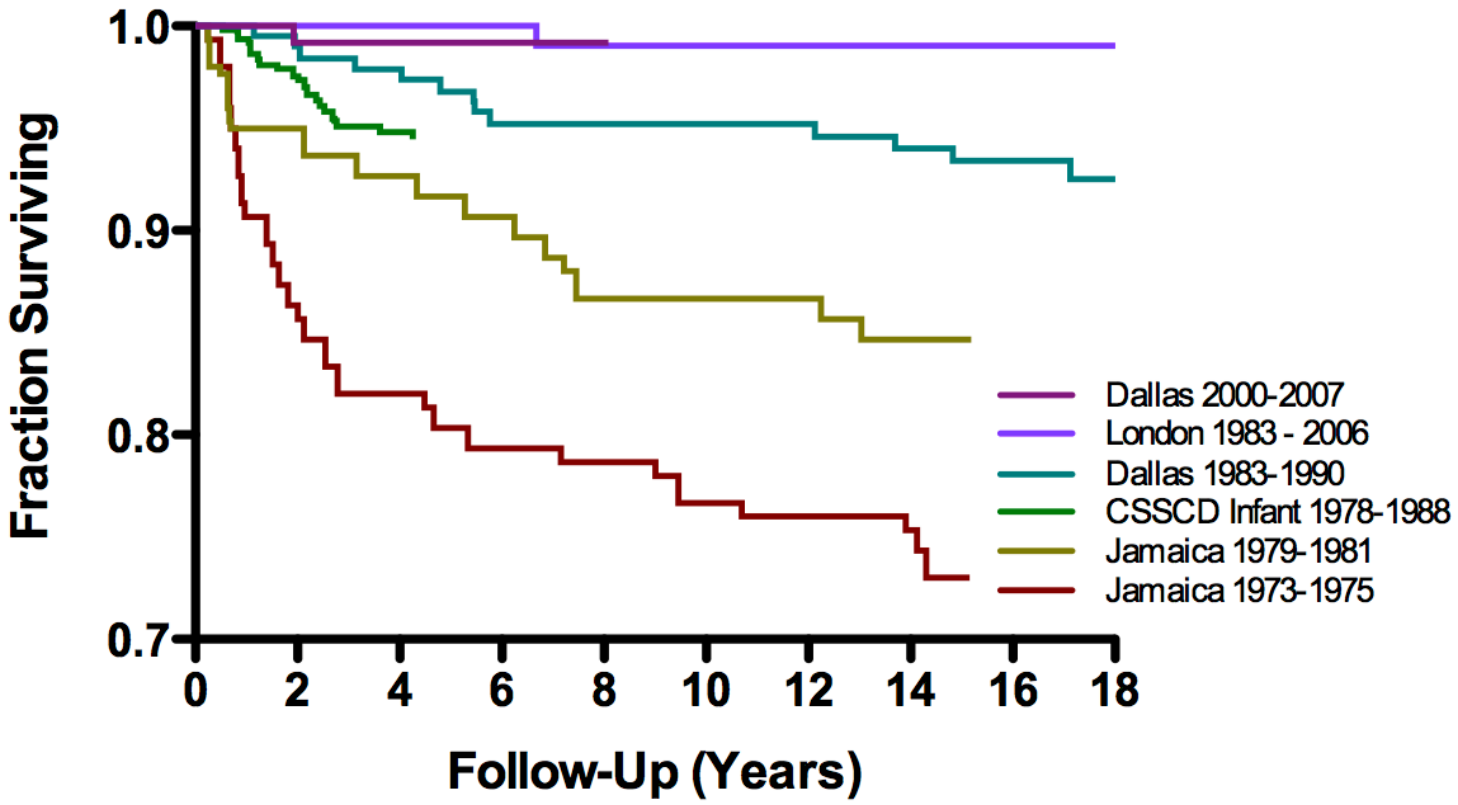
# Jamaican Cohort Study

- 100.000 untersuchte Babys
- 315 Betroffene
- je zwei Kontrollen
- Intervention seit 1973

| Age (years) | First third (June 1973-December 1975) | Second third (December 1975-January 1979) | Last third (January 1979-December 1981) |
|---|---|---|---|
| 1 | 0·90 (0·85 to 0·96) | 0·97 (0·94 to 1·00) | 0·95 (0·91 to 0·99) |
| 2 | 0·86 (0·80 to 0·93) | 0·95 (0·91 to 0·99) | 0·94 (0·90 to 0·99) |
| 3 | 0·83 (0·75 to 0·90) | 0·93 (0·88 to 0·98) | 0·93 (0·88 to 0·98) |
| 5 | 0·81 (0·73 to 0·88) | 0·91 (0·86 to 0·97) | 0·91 (0·86 to 0·97) |
| 10 | 0·77 (0·68 to 0·85) | 0·85 (0·78 to 0·92) | 0·87 (0·80 to 0·93) |
| 15 | 0·73 (0·64 to 0·81) | 0·83 (0·75 to 0·90) | 0·84 (0·77 to 0·91) |

| Diagnosis | First third (June 1973-December 1975) | Second third (December 1975-January 1979) | Last third (January 1979-December 1981) |
|---|---|---|---|
| Acute splenic sequestration | 5 | 2 | 1 |
| Acute chest syndrome | 5 | 5 | 6 |
| Gastroenteritis | 3 | 0 | 0 |
| Septicaemia-meningitis: | | | |
| Pneumococcal | 4 | 1 | 1 |
| Salmonella | 2 | 0 | 1 |
| *Haemophilus influenzae* | 0 | 0 | 3 |
| Unknown organism | 2 | 0 | 0 |
| Stroke | 4 | 2 | 2 |
| Aplastic crisis | 1 | 0 | 1 |
| Portal vein thrombosis | 0 | 1 | 0 |
| Unknown | 2 | 4 | 1 |
| Motor vehicle accident | 0 | 2 | 0 |
| Total | 28 | 17 | 16 |

Lee, A: Improved survival in homozygous sickle cell disease lessons from a cohort study, *BMJ* (1995)


1.0
0.9
0.8
0.7
Fraction Surviving
0
2
4
6
8
10
12
14
16
18
Follow-Up (Years)
Dallas 2000-2007
London 1983 - 2006
Dallas 1983-1990
CSSCD Infant 1978-1988
Jamaica 1979-1981
Jamaica 1973-1975

# Weiterer (potentieller) Nutzen

- Vermeidung weiterer Erkrankungen bei Kindern des gleichen Elternpaares!!

# Kosten-Nutzen-Analysen

- Reduktion
  - der Kleinkindsterblichkeit
  - der Kosten durch Akutkomplikationen
  - der Kosten durch chronische Organschäden
- versus Kosten des Screenings!

➔ Die meisten Kosten-Nutzen-Analysen fallen zugunsten des Screenings aus![1,2,3,etc.]

CAVE: populationsabhängig!

[1]Panepinto, JA: Universal versus targeted screening of infants for sickle cell disease: a cost-effectiveness analysis, *J Pediatr* (2000)
[2]Sprinkle, RH: Is universal neonatal hemoglobinopathy screening cost-effective? *Arch Pediatr Adolesc Med.* (1994)
[3]Grosse, SD: The cost effectiveness of universal versus selective newborn screening for sickle cell disease in the US and the UK: a critique, *Appl Health Econ Health Policy* (2005)

# Die Voraussetzungen in Deutschland

# Die Zielpopulation

- Gesamt: ca. 82.000.000
- Migrationshintergrund: ca. 16.300.000

- Türkeistämmig: ca. 3.000.000
- Afrikaner: ca. 580.000
- Süd-/Südostasiaten: ca. 780.000

- aus Risikogebieten: ca. 35%

# Wilson-Jungner-Kriterien (1968)

PRINCIPLES AND PRACTICE OF SCREENING FOR DISEASE

J. M. G. WILSON
*Principal Medical Officer, Ministry of Health, London, England*

G. JUNGNER
*Chief, Clinical Chemistry Department, Sahlgren's Hospital, Gothenburg, Sweden*

WORLD HEALTH ORGANIZATION
GENEVA
1968

points collectively "principles". The following is an attempt at elaborating at least some of these principles:

(1) The condition sought should be an important health problem.
(2) There should be an accepted treatment for patients with recognized disease.
(3) Facilities for diagnosis and treatment should be available.
(4) There should be a recognizable latent or early symptomatic stage.

(5) There should be a suitable test or examination.
(6) The test should be acceptable to the population.
(7) The natural history of the condition, including development from latent to declared disease, should be adequately understood.
(8) There should be an agreed policy on whom to treat as patients.
(9) The cost of case-finding (including diagnosis and treatment of patients diagnosed) should be economically balanced in relation to possible expenditure on medical care as a whole.
(10) Case-finding should be a continuing process and not a "once and for all" project.

# Wilson-Jungner-Kriterien I:

## Ist die Sichelzellkrankheit ein gravierendes Gesundheitsproblem?

# Nigeria

- ungefähr 150 Millionen Einwohner
- pro Jahr 150.000 Neugeborene mit einer Sichelzellkrankheit

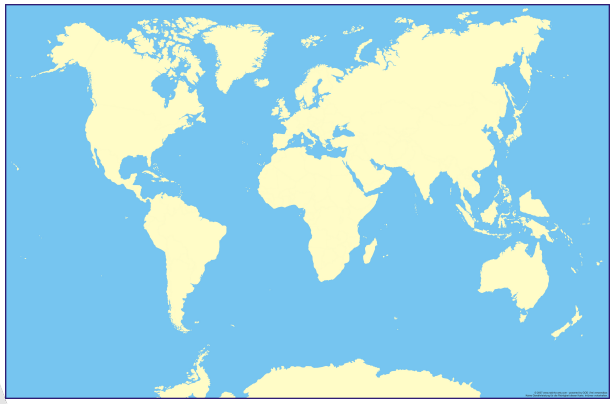
# Deutschland

- ungefähr 80 Millionen Einwohner
- ca. 1500 – 2000 Erkrankte absolut
- alle mit Migrationshintergrund

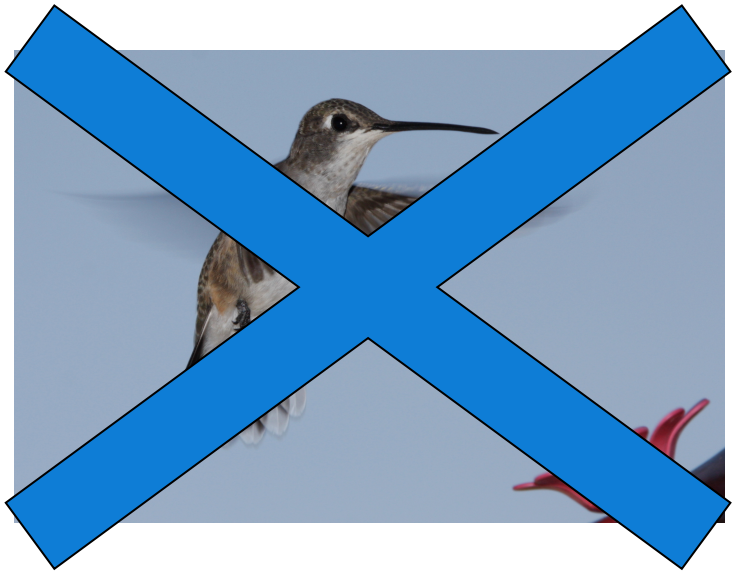
# Weltweit

- pro Jahr 380.000 Neugeborene mit schwerer Sichelzellkrankheit

(In dieser Statistik fehlen alle leichten Fälle und die Kinder, die es gar nicht erst bis zum Arzt schaffen...)



# Die Sichelzellkrankheit ist die häufigste Erbkrankheit überhaupt!!!



| Erkrankung | Häufigkeit |
|---|---|
| Angeborene Hörstörungen | 1 : 300 |
| Hypothyreose | 1 : 3 600 |
| Medium-Chain-Acyl-CoA-Dehydrogenase (MCAD)-Mangel | 1 : 10 000 |
| PKU und milde Hyperphenylalaninämie | 1 : 10 000 |
| Adrenogenitales Syndrom | 1 : 12 900 |
| Biotinidase-Mangel | 1 : 23 000 |
| Galaktosämie | 1 : 68 000 |
| Very-Long-Chain-Acyl-CoA-Dehydrogenase (VLCAD)-Mangel | 1 : 100 000 |
| Isovalerianazidurie (IVA) | 1 : 100 000 |
| Glutarazidurie Typ I | 1 : 120 000 |
| Ahornsirupkrankheit | 1 : 160 000 |
| Long-Chain-3-Hydroxyacyl-CoA-Dehydrogenase (LCHAD)/mTFP-Mangel | 1 : 200 000 |
| Carnitin-Palmitoyl-Transferase I (CPT I)-Mangel | 1 : 800 000 |
| Carnitin-Palmitoyl-Transferase II (CPT II)-Mangel | 1 : 1 000 000 |
| Carnitin-Acylcarnitin-Translokase (CACT)-Mangel | < 1 : 1 000 000 |

| Study location | Approach | Newborns screened | SCD | Incidence |
|---|---|---|---|---|
| Amsterdam | targeted | 1,016 | 4 | 1:254 |
| Brussels | universal | 179,788 | 113 | 1:1591 |
| England | universal | 1,198,614 | 651 | 1:1841 |
| Ferrara | targeted | 1,992 | 0 | |
| France | targeted | 2,622,870 | 3890 | 1:674 |
| Liège | universal | 11,995 | 10 | 1:1200 |
| Madrid | universal | 190,238 | 29 | 1:6560 |
| Netherlands | universal | 21,969 | 3 | 1:7323 |
| Nice | targeted | 19,775 | 12 | 1:1648 |
| Paris | targeted | 115,480 | 250 | 1:462 |
| Spain | universal/ targeted | 226,997 | 43 | 1:5279 |
| **Berlin** | **universal** | **34,084** | **14** | **1:2435** |

| Erkrankung | Häufigkeit |
|---|---|
| Angeborene Hörstörungen | 1 : 300 |
| Hypothyreose | 1 : 3 600 |
| Medium-Chain-Acyl-CoA-Dehydrogenase (MCAD)-Mangel | 1 : 10 000 |
| PKU und milde Hyperphenylalaninämie | 1 : 10 000 |
| Adrenogenitales Syndrom | 1 : 12 900 |
| Biotinidase-Mangel | 1 : 23 000 |
| Galaktosämie | 1 : 68 000 |
| Very-Long-Chain-Acyl-CoA-Dehydrogenase (VLCAD)-Mangel | 1 : 100 000 |
| Isovalerianazidurie (IVA) | 1 : 100 000 |
| Glutarazidurie Typ I | 1 : 120 000 |
| Ahornsirupkrankheit | 1 : 160 000 |
| Long-Chain-3-Hydroxyacyl-CoA-Dehydrogenase (LCHAD)/mTFP-Mangel | 1 : 200 000 |
| Carnitin-Palmitoyl-Transferase I (CPT I)-Mangel | 1 : 800 000 |
| Carnitin-Palmitoyl-Transferase II (CPT II)-Mangel | 1 : 1 000 000 |
| Carnitin-Acylcarnitin-Translokase (CACT)-Mangel | < 1 : 1 000 000 |

# Wilson-Jungner-Kriterien I:

## Ist die Sichelzellkrankheit ein gravierendes Gesundheitsproblem?

International auf jeden Fall!

In Deutschland mindestens regional.

# Wilson-Jungner-Kriterien II:

## Gibt es Maßnahmen von denen Screeningpositive profitieren?

# Wilson-Jungner-Kriterien II:

## Gibt es Maßnahmen von denen Screeningpositive profitieren?

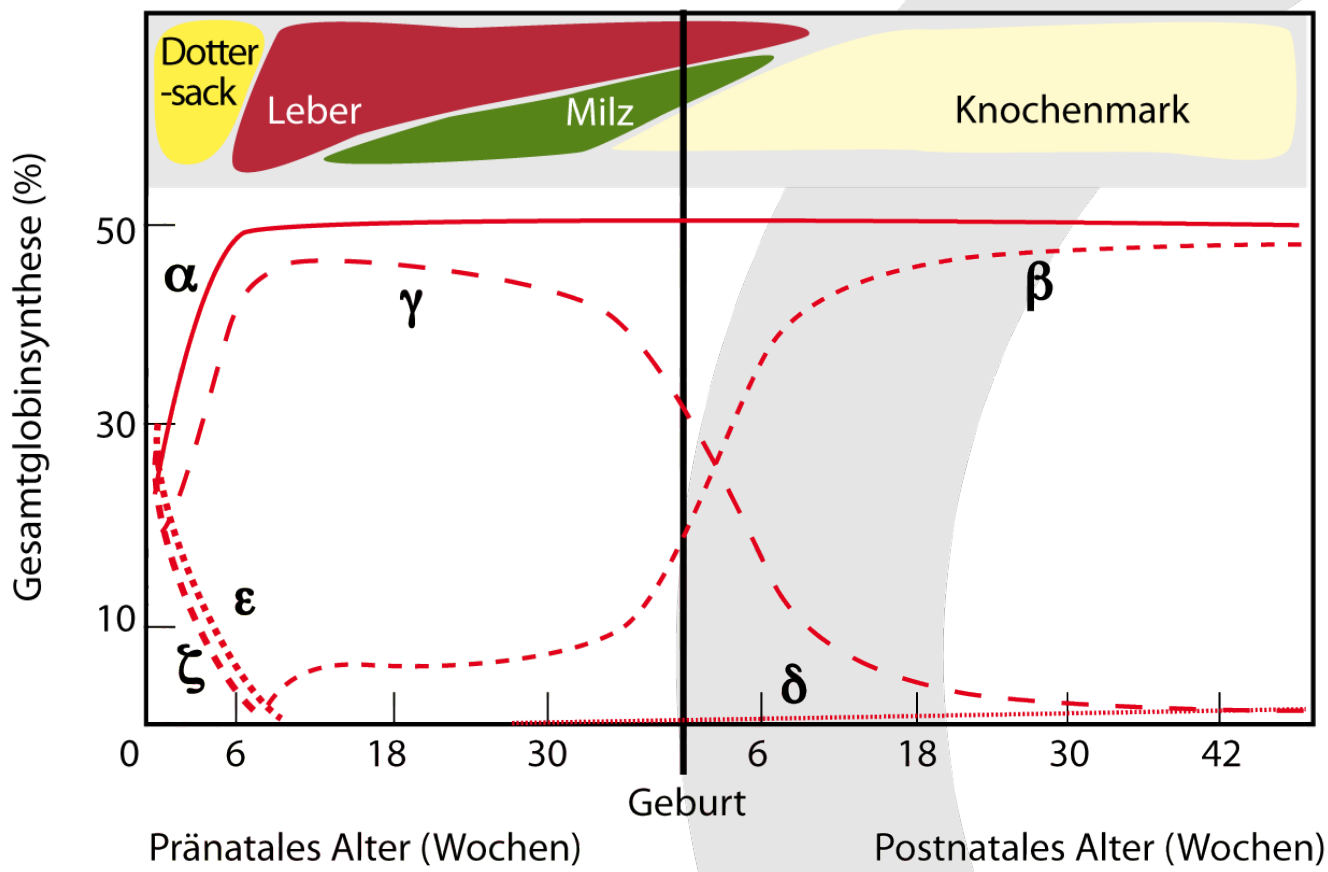
| | | |
|---|---|---|
| Allgemein | ➔ | Aufklärung |
| Funktionelle Asplenie | ➔ | Impfungen<br>Penicillinprophylaxe |
| Milzsequestration | ➔ | Palpation durch Eltern |

# Wilson-Jungner-Kriterien III:

## Gibt es ausreichende Resourcen zur Diagnostik und Therapie?

# Wilson-Jungner-Kriterien IV:

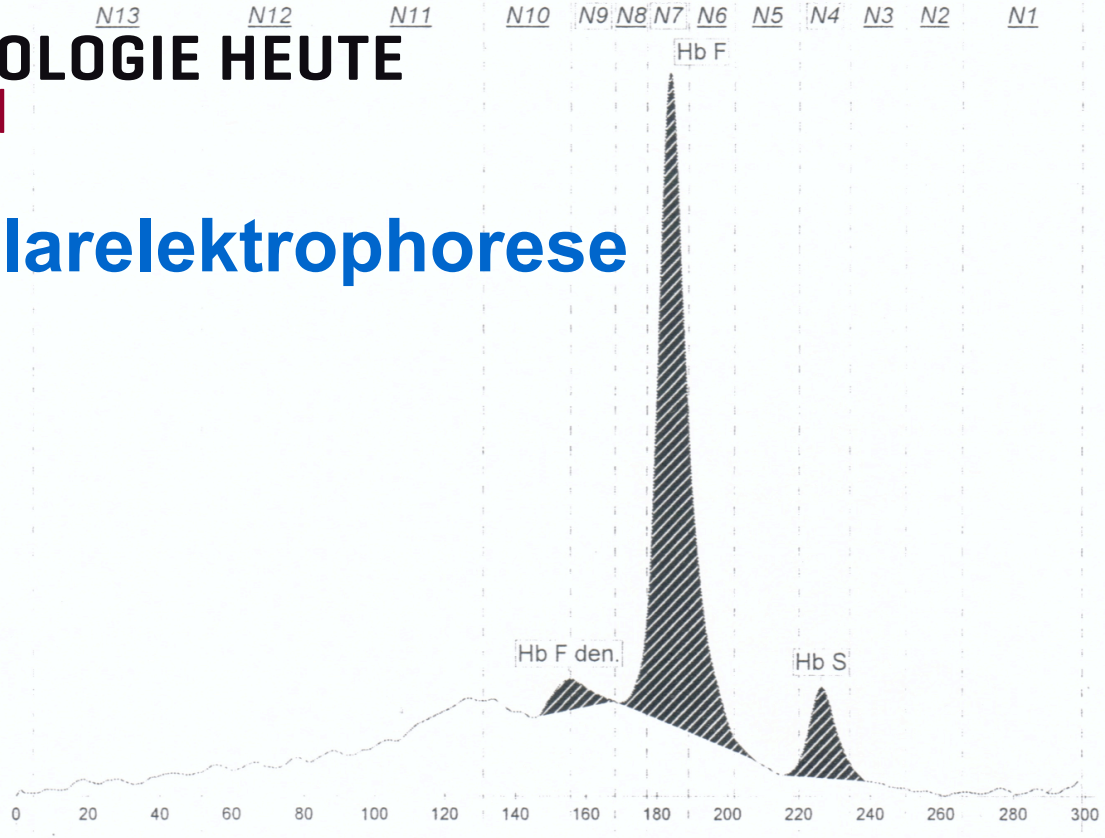
## Gibt es nach dem Screening eine Latenzzeit bis Komplikationen auftreten?


Dotter
-sack
Leber
Milz
Knochenmark
Gesamtglobinsynthese (%)
50
30
10
α
γ
β
ε
ζ
δ
0
6
18
30
6
18
30
42
Geburt
Pränatales Alter (Wochen)
Postnatales Alter (Wochen)

# Wilson-Jungner-Kriterien V:

## Gibt es ein geeignetes Testverfahren?

# z.B. Kapillarelektrophorese




*Hemoglobin- neonat- Electrophoresis*

| Fractions | % |
|---|---|
| Hb F den. | 1,9 |
| Hb F | 35,2 |
| Hb S | 4,2 |

# Wilson-Jungner-Kriterien VI:

## Ist dieses Verfahren für die Zielpopulation akzeptabel?

# Wilson-Jungner-Kriterien VII:

## Ist der natürliche Verlauf der Erkrankung ausreichend verstanden?

# Wilson-Jungner-Kriterien VII:

## Ist der natürliche Verlauf der Erkrankung ausreichend verstanden?

# Wilson-Jungner-Kriterien VIII:

## Ist klar, welche Testergebnisse zu welchen Konsequenzen führen?

# Richtlinie der Gendiagnostik-Kommission (GEKO) zu genetischen Untersuchungen bei nicht-einwilligungsfähigen Personen nach § 14 in Verbindung mit § 23 Abs. 2 Nr. 1c GenDG

Bundesgesundheitsbl 2011; 54:1257-1261

Ein klinisch nicht-relevanter Heterozygotenstatus für eine autosomal rezessive Erkrankung, ein Überträgerstatus für eine geschlechtsgebundene Erkrankung oder ein Trägerstatus für eine familiäre Chromosomenstörung, die im Rahmen einer zulässigen genetischen Untersuchung festgestellt und ausschließlich für die Familienplanung der untersuchten Person relevant werden, sollen vor deren Einwilligungsfähigkeit nicht mitgeteilt werden [22]. Erst bei Vorliegen der Einwilligungsfähigkeit sollen diese Befunde auf Wunsch im Rahmen einer genetischen Beratung mitgeteilt werden.

# Wilson-Jungner-Kriterien VIII:

## Ist klar, welche Testergebnisse zu welchen Konsequenzen führen?

Ja, u.a. weil die Mitteilung der Heterozygotie nach dem GenDG nicht erlaubt ist!

# Wilson-Jungner-Kriterien IX:

## Ist ein Neugeborenenscreening auf Sichelzellkrankheiten ökonomisch?

Derzeit für Deutschland kaum zu beantworten.

Offene Fragen:

- Epidemiologie?
- universelles vs. gerichtetes Screening?
- Methodik?
- Wie viel spart man durch die Frühidentifikation?

# Wilson-Jungner-Kriterien IX:

## Ist ein Neugeborenenscreening auf Sichelzellkrankheiten ökonomisch?

Die Kosten für die lebenslange Versorgung eines Sichelzell-Patienten liegen in Europa und den USA in einer Größenordnung von 1-8 Millionen EUR[1,2].

[1]Kauf, 2009
[2]Ballas, 2009

# Wilson-Jungner-Kriterien X:

## Gibt es Bemühungen und Möglichkeiten, Patienten auch noch jenseits des Screeningprogramms zu identifizieren?

# Wilson-Jungner-Kriterien X:

## Gibt es Bemühungen und Möglichkeiten, Patienten auch noch jenseits des Screeningprogramms zu identifizieren?

# Take home messages

- Die Geburtprävalenz der Sichelzellkrankheit ist deutlich höher als die der meisten anderen Erkrankungen im deutschen Neugeborenenscreening-Programm.
- Screening reduziert Frühmorbidität und –mortalität
- Es existiert ein einfaches Testverfahren für eine Untersuchung aus der Guthrie-Karte.

## Take home messages

- Die C… …ch höhe… deuts…
- Scre…
- Es ex… Unte…

**EIN KLARES: „PRO SCREENING!!!“**