



5 Jahre HÄMATOLOGIE HEUTE – 21. bis 23. April 2016 – Berlin
Session 1: Hämoglobinopathien 2016

Sichelzellkrankheit

Stephan Lobitz

Charité – Universitätsmedizin Berlin

Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Onkologie/Hämatologie/KMT

stephan.lobitz@charite.de :: 030-450 666 407

www.sichelzellkrankheit.info



**5 JAHRE
HÄMATOLOGIE HEUTE**

Relevante Hämoglobine jenseits des Neugeborenenalters

Hämoglobin	Kettenformel	Quant. Anteil
HbA	$\alpha_2\beta_2$	$\approx 97 \%$
HbA ₂	$\alpha_2\delta_2$	$\approx 3 \%$
HbF	$\alpha_2\gamma_2$	$< 1 \%$

Systematik (sieht viel komplizierter aus als sie ist!)

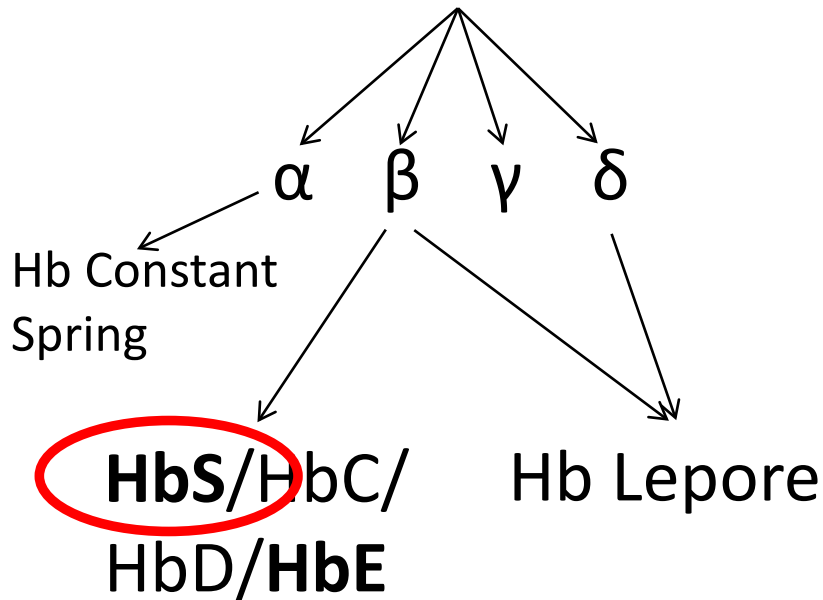


Hämoglobinopathien

Störungen der Häm-Biosynthese (Porphyrien)

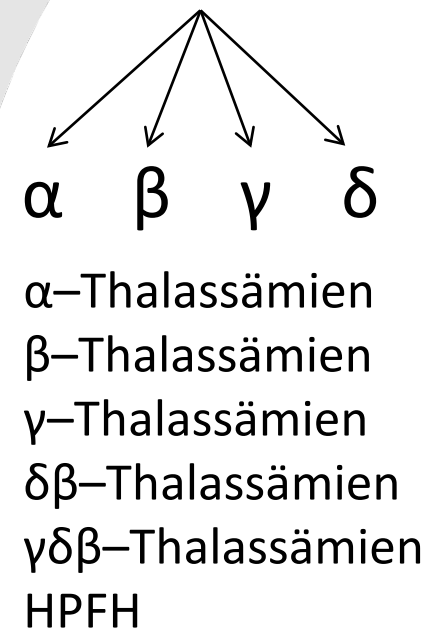
Globin-Bildungsstörungen

qualitativ



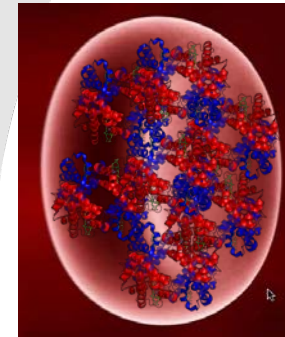
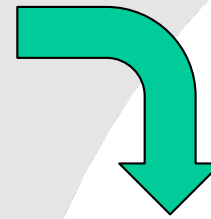
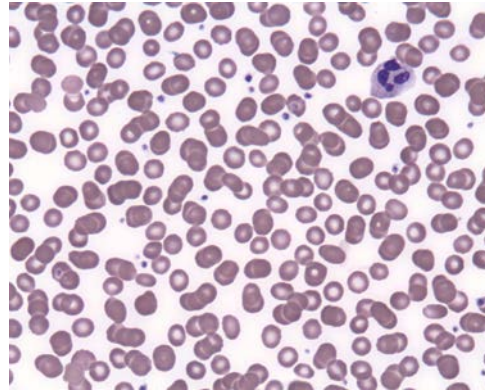
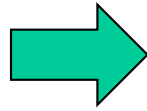
Σ 1247 Mutationen*

quantitativ

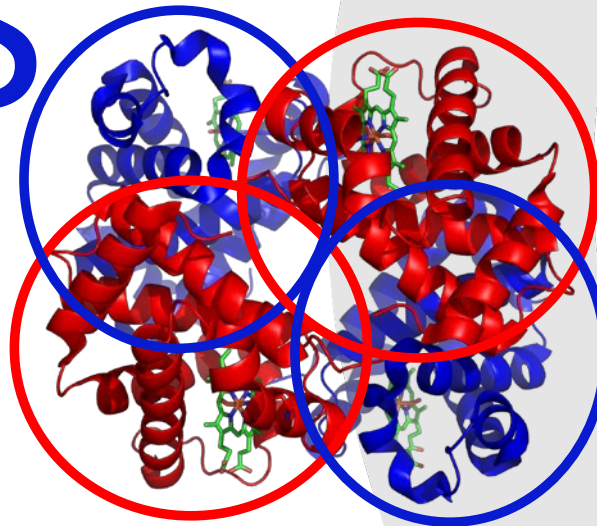
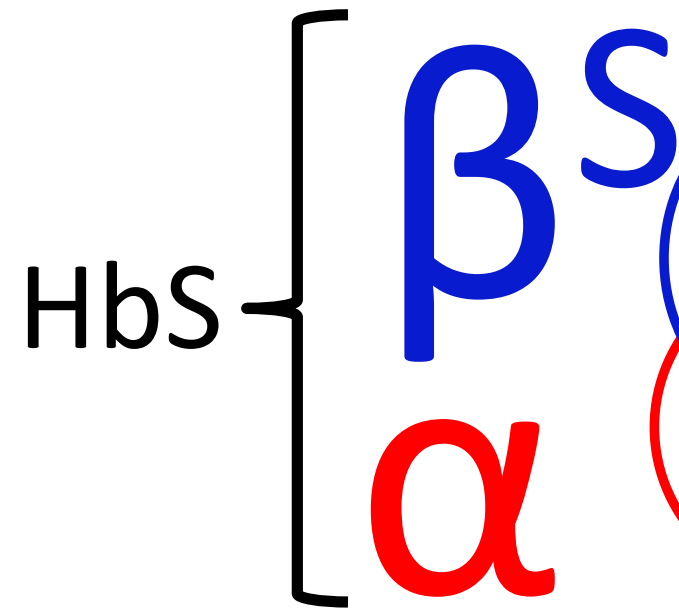
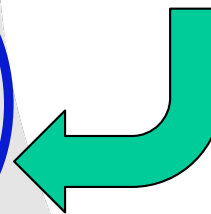


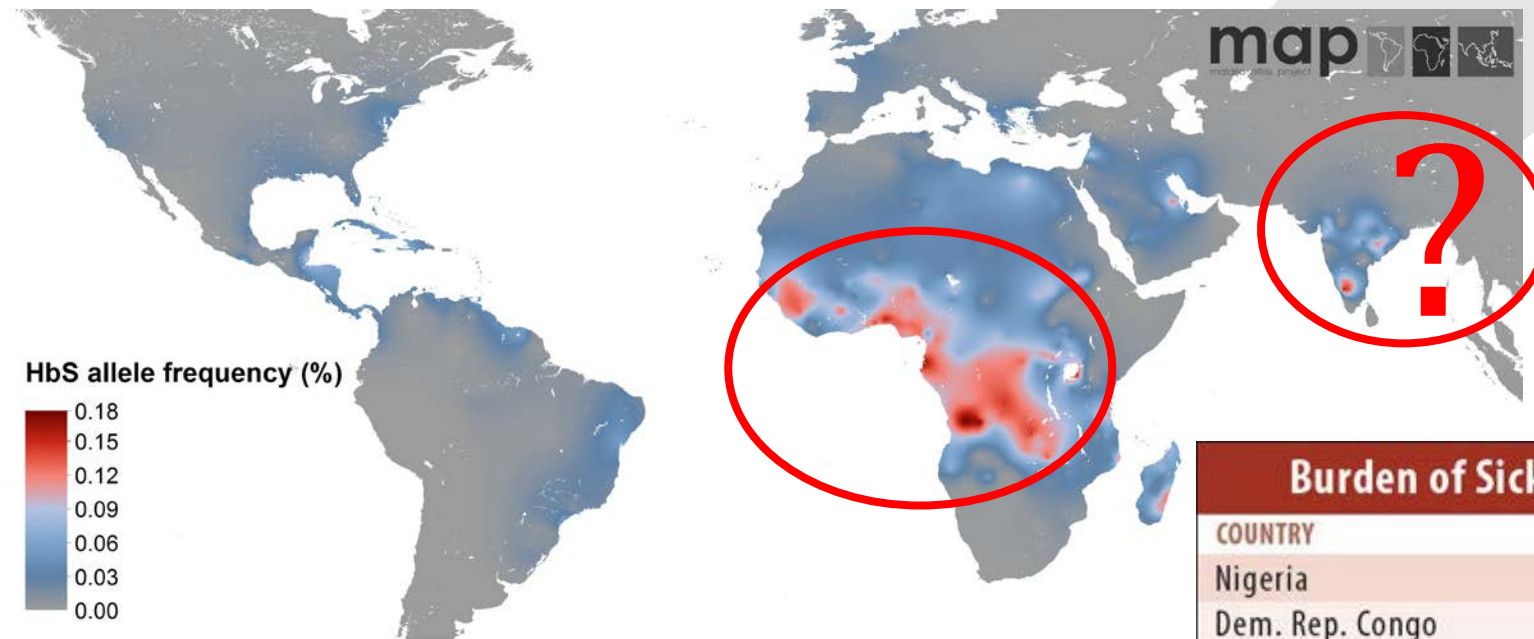
Σ 473 Mutationen*

Sichelzellkrankheiten sind qualitative β -Hämoglobinopathien



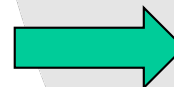
ca. 250-300 Mill.
Hb-Moleküle
pro Erthrozyt (!)





Burden of Sickle Cell Disease	
COUNTRY	SICKLE CELL BIRTHS/YEAR
Nigeria	91,011
Dem. Rep. Congo	39,743
Tanzania	11,877
Uganda	10,877
Angola	9,017
Cameroon	7,172
Zambia	6,039
Ghana	5,815
Guinea	5,402
Niger	5,310
Sub-Saharan Africa Total	242,187
Worldwide Total	305,773

Geburten pro Jahr





**Die Sichelzellkrankheit ist global gesehen
die häufigste monogene Erbkrankheit
überhaupt!!**

Deutschland

- Betroffene haben alle Migrationshintergrund
- bislang keine umfassende epidemiologische Studie
- Register im Aufbau
- kein Neugeborenenenscreening
- kein *Carrier*-Screening
- Schätzung: 3000-5000 Pat.

Kohne, E; Kleihauer, E

Hemoglobinopathies in Germany—A Longitudinal Study Over Four Decades

Dtsch Arztebl Int 2010; 107(5): 65-71; DOI: 10.3238/arztebl.2010.0065

TABLE 3

Hemoglobinopathies in the Ulm Longitudinal Study: Hb anomalies

Type of Hb anomaly	Total number (percent)	Immigrant population	Native German population
Hb anomalies that are common around the world			
HbS overall	6225 (73.8)	6225 (78.9)	0 (0)
HbAS	3140 (37.2)	3140 (39.8)	0 (0)
Sickle-cell disease HbSS, HbSC, HbSO, HbSE, HbS Lepore, HbS/β-thal., HbS/α-thal., HbS/HbH	3085 (36.6)	3085 (39.1)	0 (0)
HbE HbEE, HbAE, HbE/β-thal., HbE/α-thal., HbE/HbH	697 (8.3)	61 (0.7)	84 (15.6)
HbC HbCC, HbAC, HbC/β-thal., HbC/α-thal.	525 (6.2)	0 (0)	0 (0)
HbD Punjab, Iran, Ibadan, Ouled Rabah, Los Angeles, Camperdown, Neath	243 (2.9)	193 (2.4)	50 (9.3)
Hb anomalies that are rare around the world			
Unstable hemoglobins	194 (2.3)	51 (0.6)	143 (26.6)
HbM variants	54 (0.6)	11 (0.1)	43 (8.0)
Hb variants with erythrocytosis (↑ O ₂ -affinity)	47 (0.5)	5 (0.06)	42 (7.8)

Akute Zunahme durch die „Flüchtlingskrise“

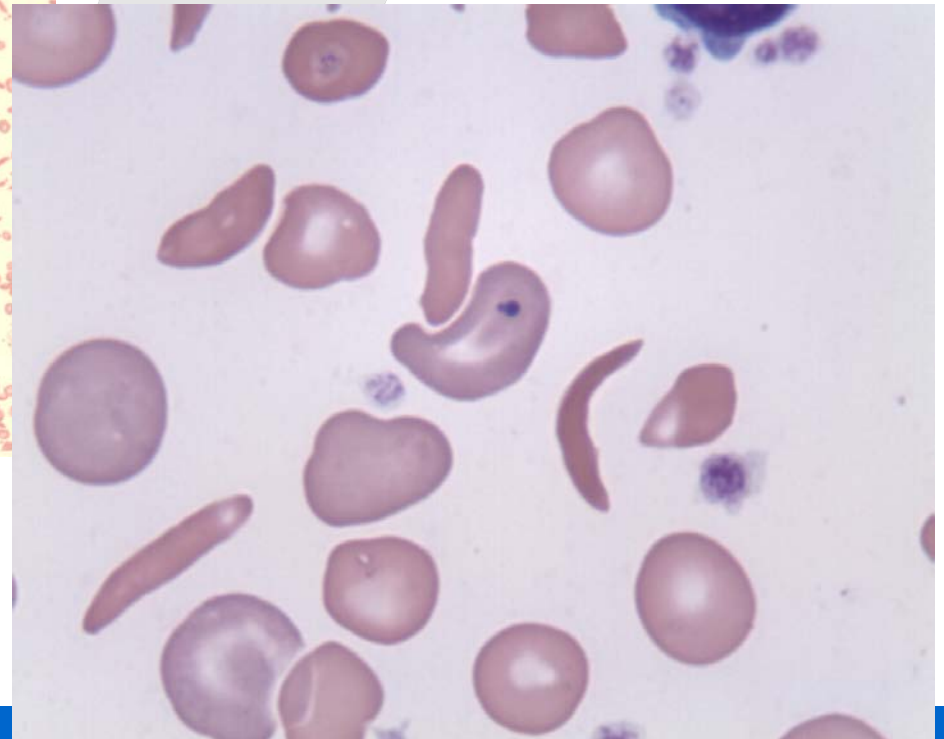
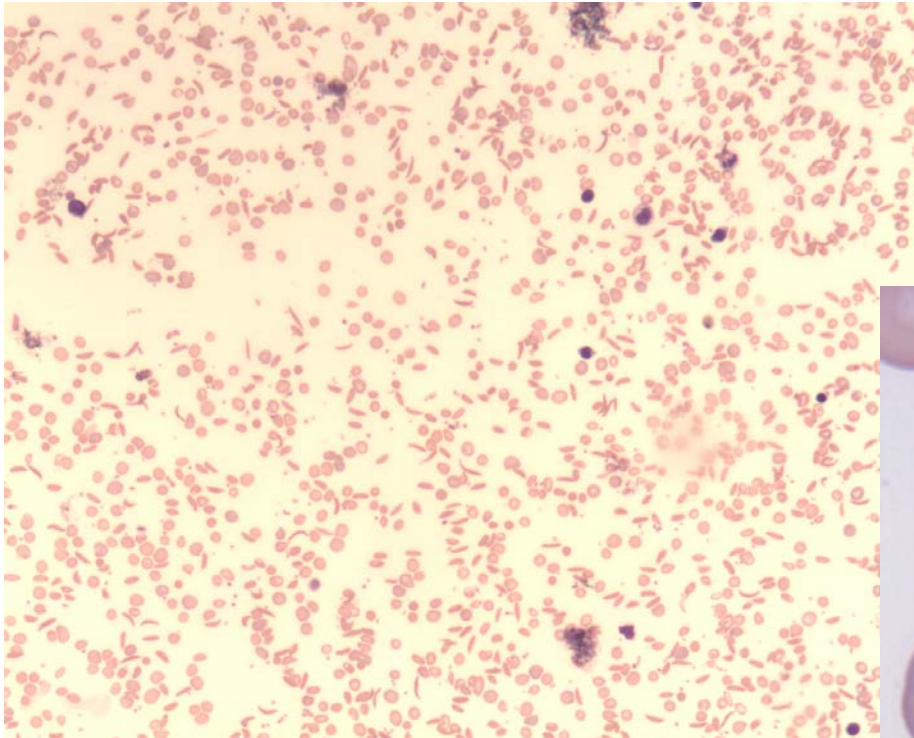




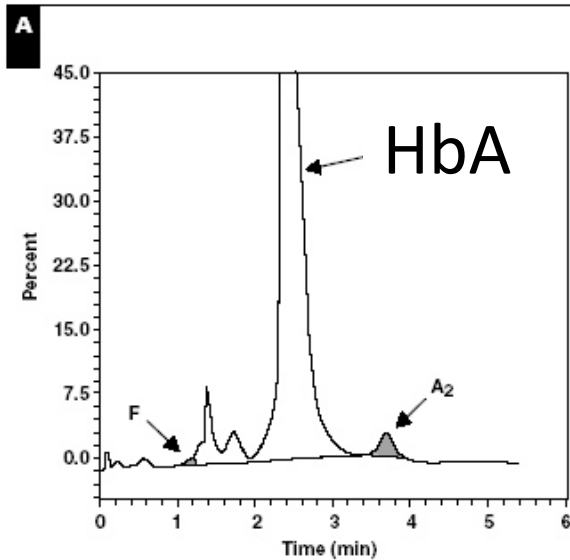
Wann ist SCD-Diagnostik indiziert?

- **Bei Menschen aus Risikogebieten, insbesondere aus Westafrika, östlichem Mittelmeerraum und Indien**
 - mit normozytärer, manchmal mikrozytärer Anämie (manchmal auch ohne Anämie)
 - Hämolysezeichen
 - mit unerklärlichen Schmerzepisoden
 - Schlaganfällen in jungem Alter
 - Niereninsuffizienz in jungem Alter
 - Sehstörungen....

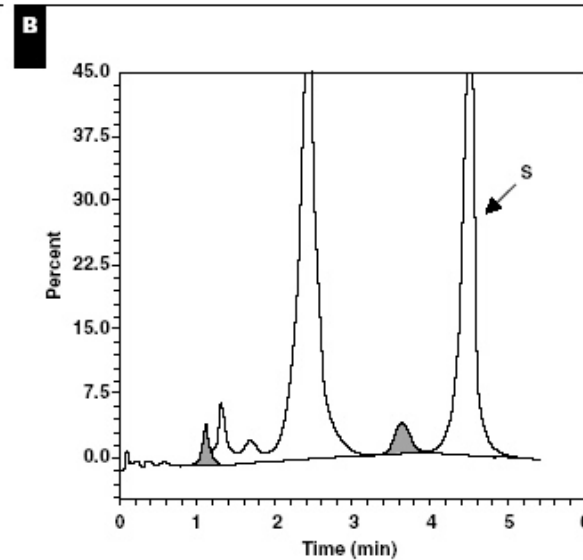
Blutbild und Blutausstrich



Hämoglobintrennung, z.B. HPLC (=high pressure liquid chromatography)

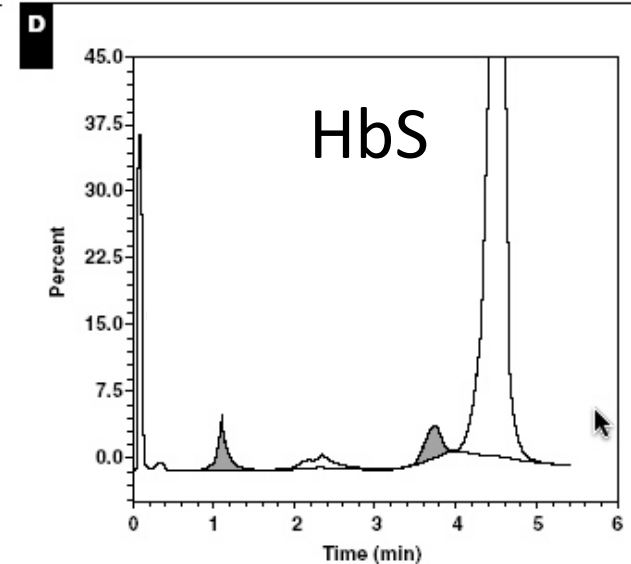


gesund



heterozygot

d.h. eine HbS-Anlage von
Mutter **oder** Vater
(auch gesund!!!!)



homozygot

d.h. zwei HbS-Anlagen,
also von Mutter **und** Vater
(krank!)

CAVE: Immer zweite Methode zur Bestätigung erforderlich!

Genotypen

		Allel 1	Allel 2	Häufigkeit
Schwere SCD	SCD-S/S	HBB:c.20A>T	HBB:c.20A>T	sehr häufig
	SCD-S/ β^0 -Thalassämie	HBB:c.20A>T	β^0 -Thalassämie	häufig
	SCD-S/ β^+ -Thalassämie	HBB:c.20A>T	schwere β^+ -Thalassämie	mäßig häufig
	SCD-S/O ^{Arab}	HBB:c.20A>T	HBB:c.364G>A	sehr selten
	SCD-S/D ^{Punjab}	HBB:c.20A>T	HBB:c.364G>C	sehr selten
	SCD-S/C-Harlem	HBB:c.20A>T	HBB:c.[20A>T;220G>A]	sehr selten
	SCD-C/S-Antilles	HBB:c.19G>A	HBB:c.[20A>T;70G>A]	sehr selten
	SCD-S/Quebec-Chori	HBB:c.20A>T	HBB:c.263C>T	zwei Fälle
Mittelschwere SCD	SCD-S/C	HBB:c.20A>T	HBB:c.19G>A	häufig
	SCD-S/ β^+ -Thalassämie	HBB:c.20A>T	mittelschwere β^+ -Thalassämie	mäßig häufig
	SCD-A/S-Oman	Wildtyp	HBB:c.[20A>T;364G>A]	sehr selten
Milde SCD	SCD-S/ β^+ -Thalassämie	HBB:c.20A>T	milde β^+ -Thalassämie	mäßig häufig
	SCD-S/E	HBB:c.20A>T	HBB:c.79G>A	selten
	SCD-A/Jamaica Plain	Wildtyp	HBB:c.[20A>T;205C>T]	ein Fall
Sehr milde SCD	SCD-S/HPFH	HBB:c.20A>T	deletionale HPFH-Mutation	selten
	SCD-S/X	HBB:c.20A>T	zahlreiche Hb-Varianten	selten



Modifikatoren der Schwere der Erkrankung

❖ Primär

- ❖ β -Globin-Genotyp

❖ Sekundär

- ❖ α -Thalassämie
- ❖ Hereditäre Persistenz fetalen Hämoglobins (HPFH)

❖ Tertiär

- ❖ Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel
- ❖ M. Meulengracht (UDP-Glukuronosyl-Transferase-Mangel)
- ❖ Vitamin-D-Mangel (?)
- ❖ andere



Modifikatoren der Schwere der Erkrankung

❖ Primär

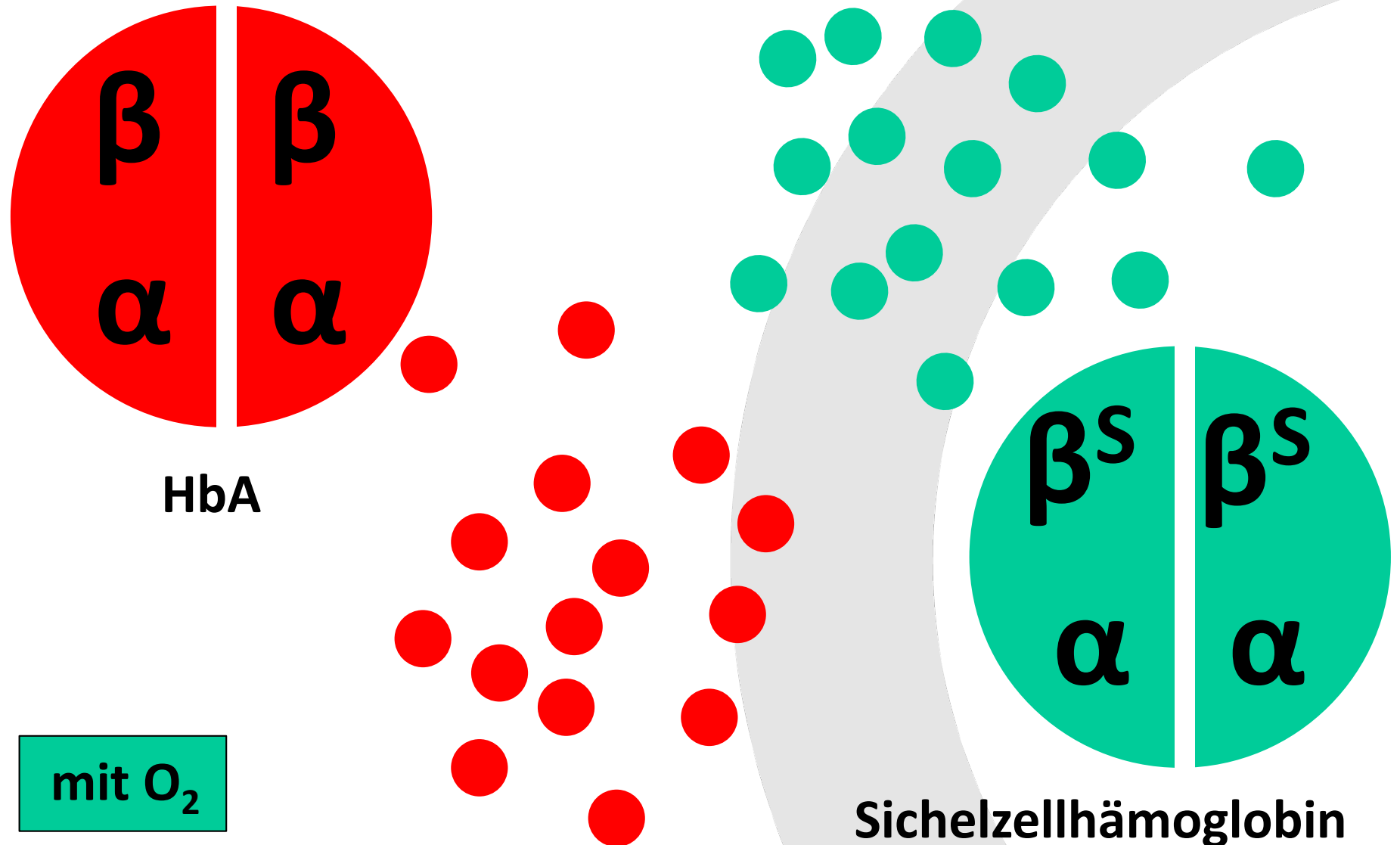
- ❖ β -Globin-Genotyp

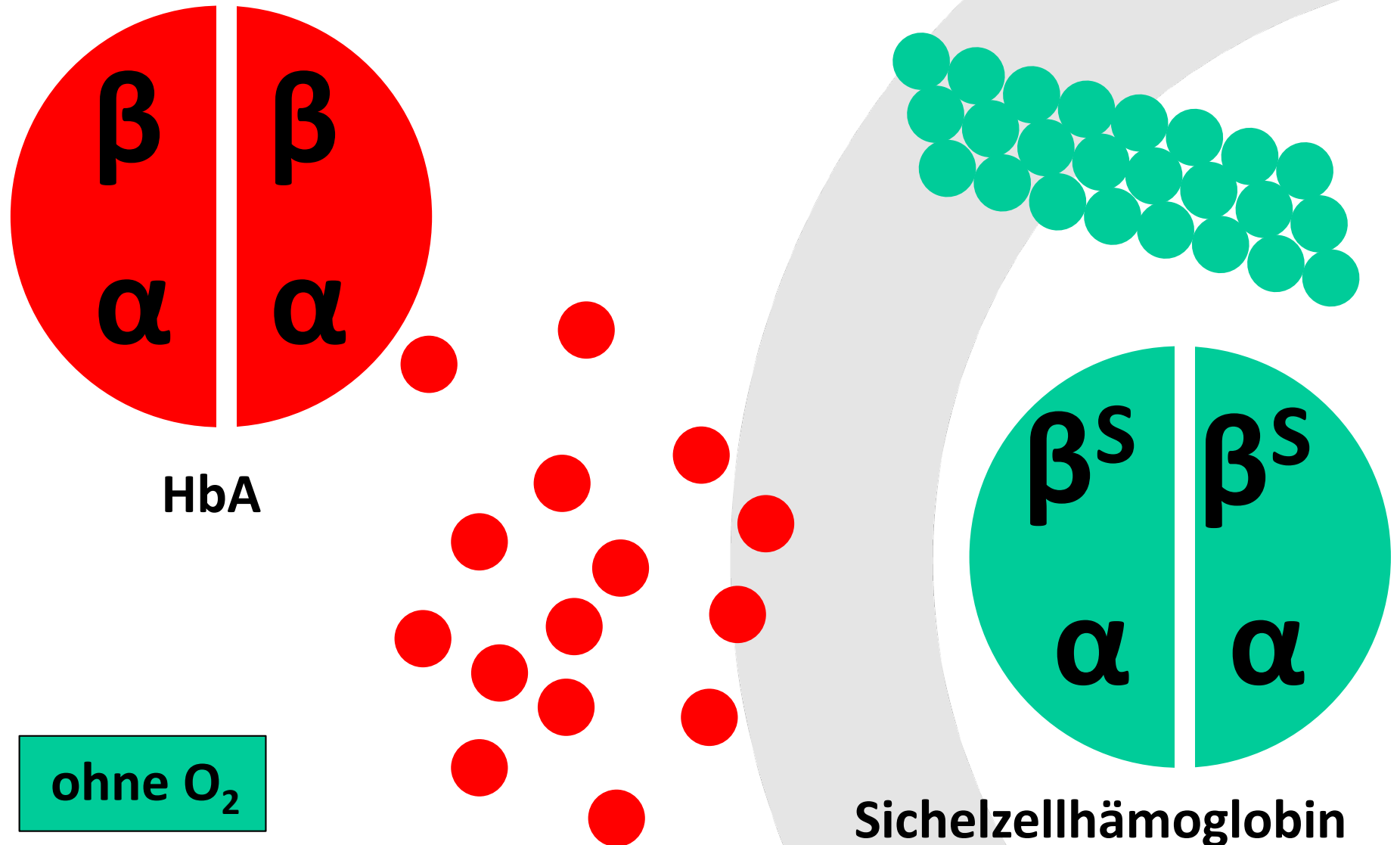
❖ Sekundär

- ❖ α -Thalassämie
- ❖ Hereditäre Persistenz fetalen Hämoglobins (HPFH)

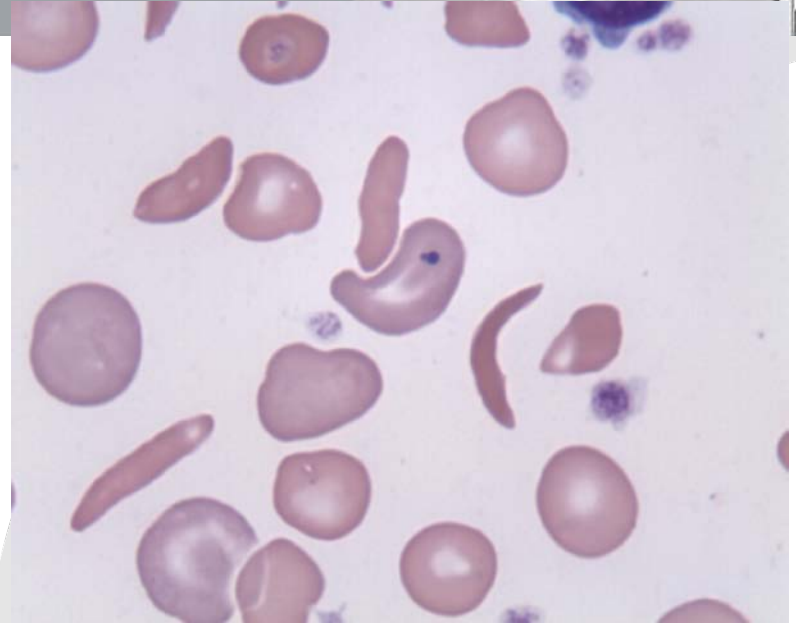
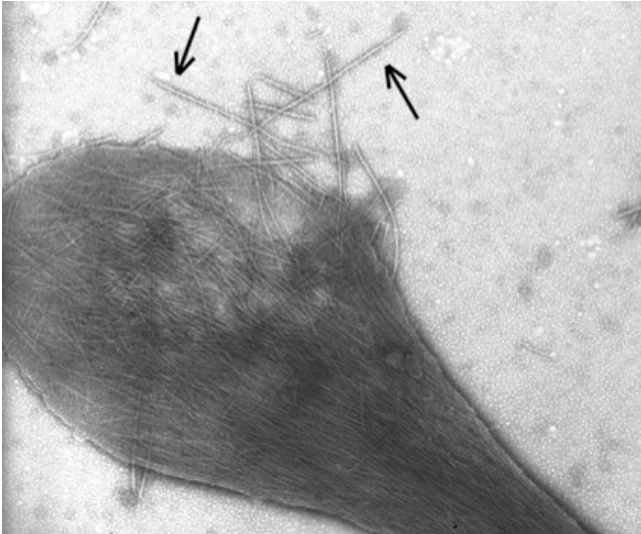
❖ Tertiär

- ❖ Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel
- ❖ M. Meulengracht (UDP-Glukuronosyl-Transferase-Mangel)
- ❖ Vitamin-D-Mangel (?)
- ❖ andere

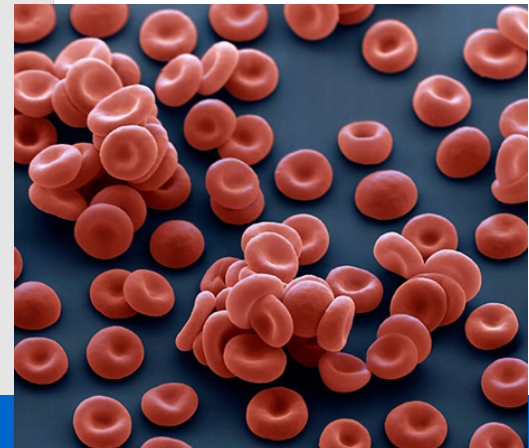
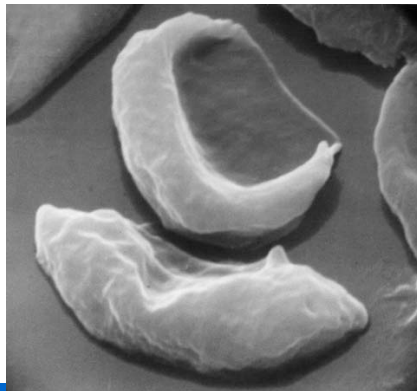


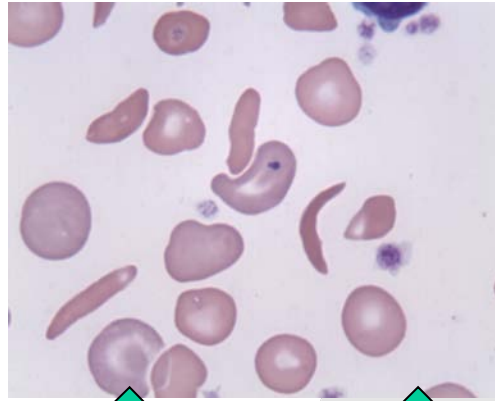


Sichelzellen

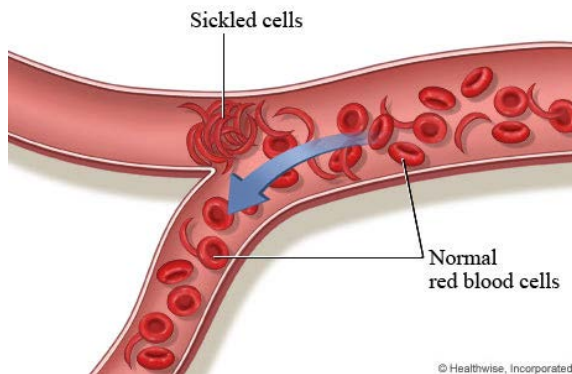


Normale Erys



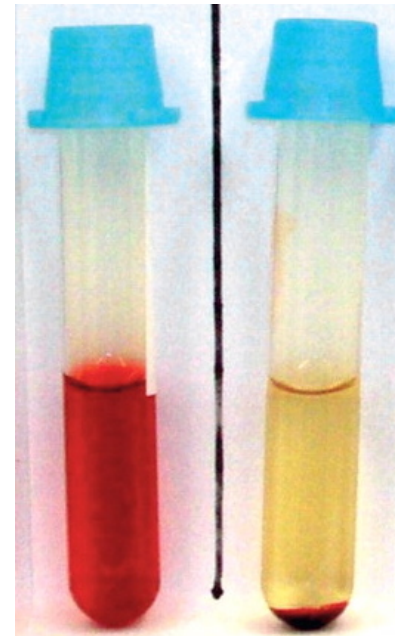


Gefäßverschlüsse



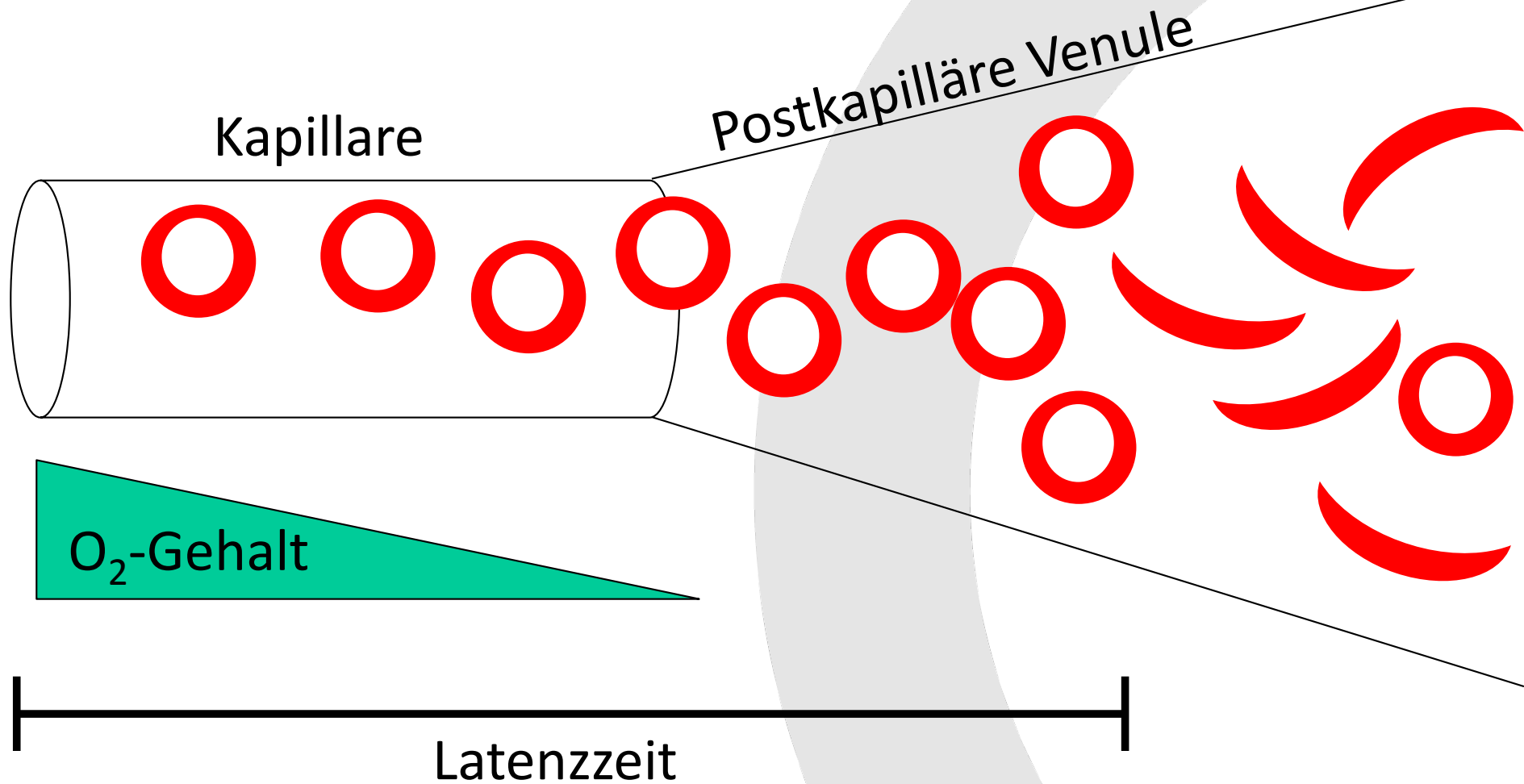
© Healthwise, Incorporated

Hämolyse

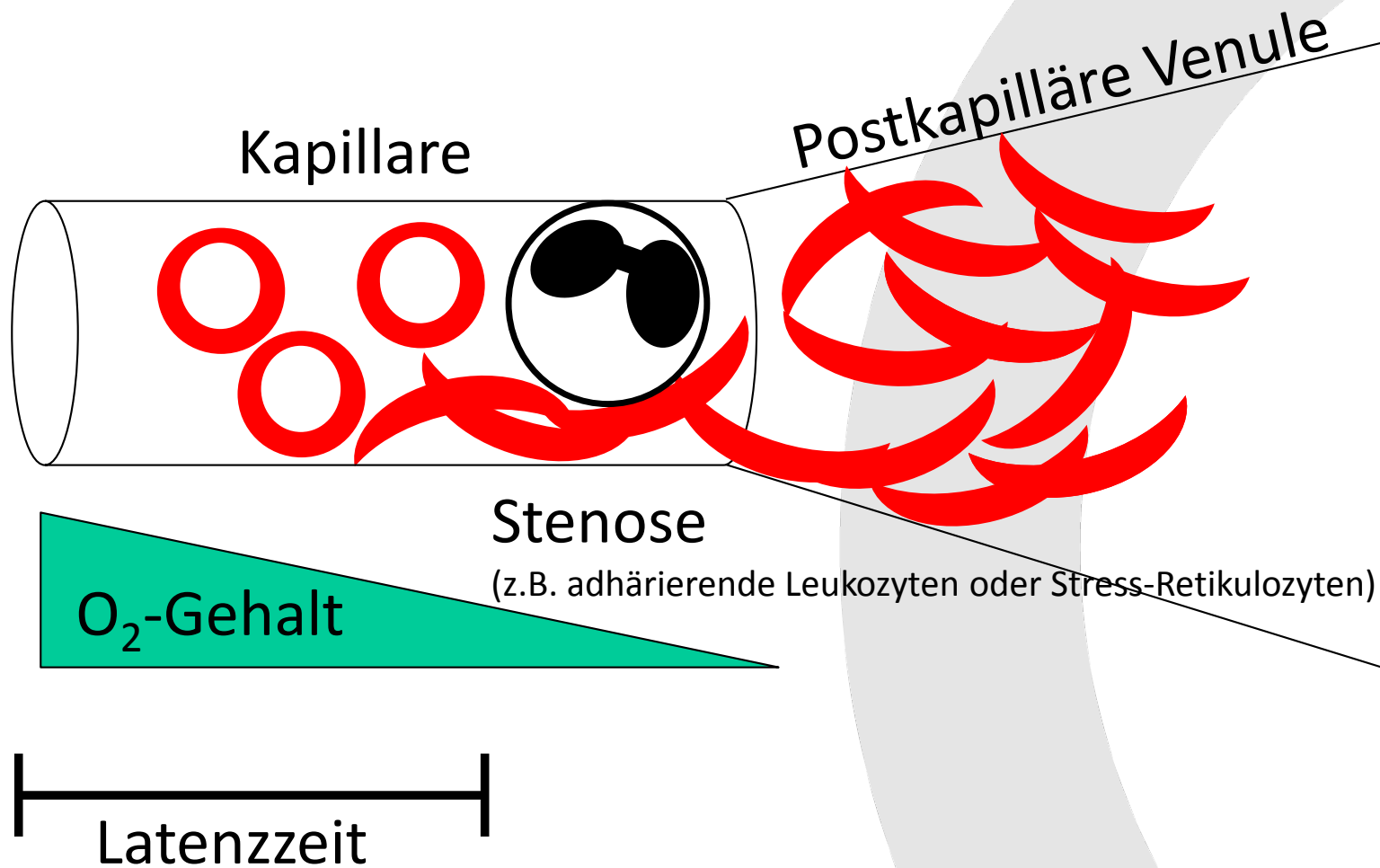




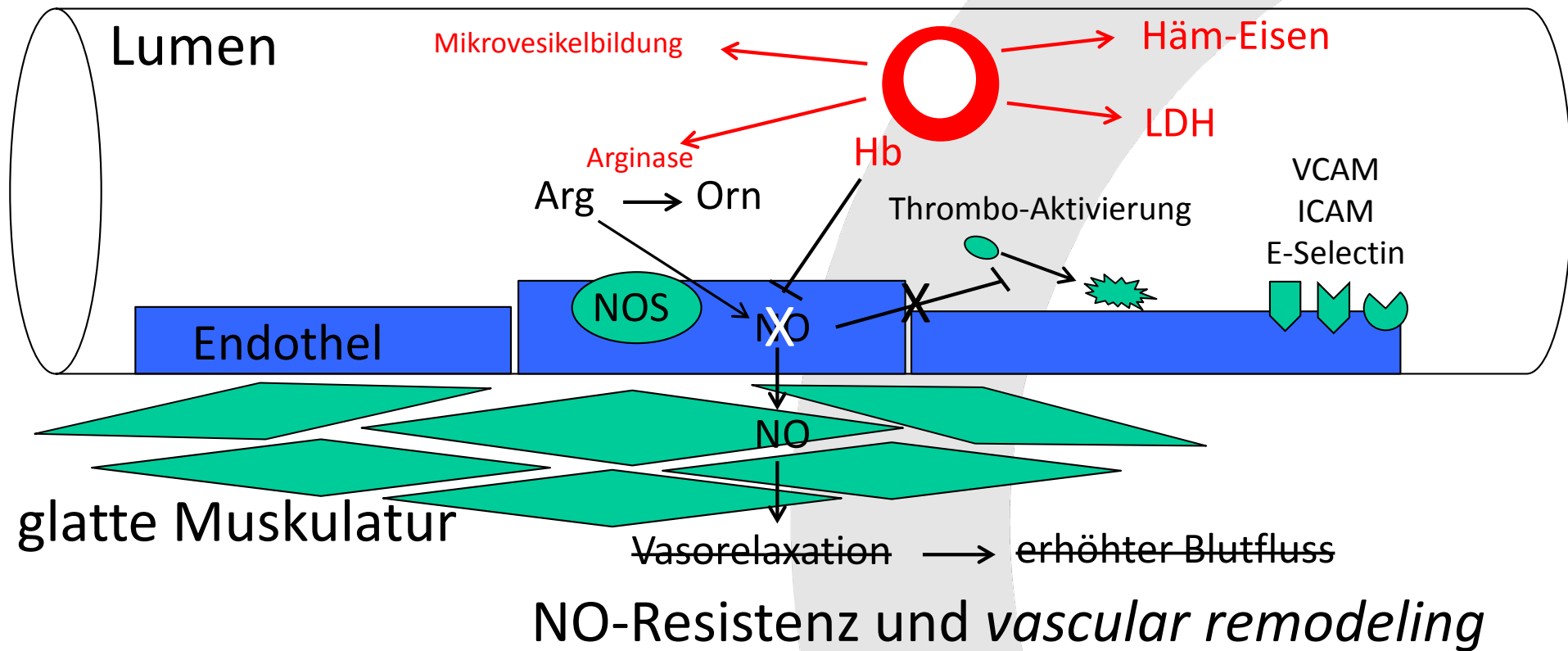
„Sicheln“ geschieht mit einer Latenzzeit



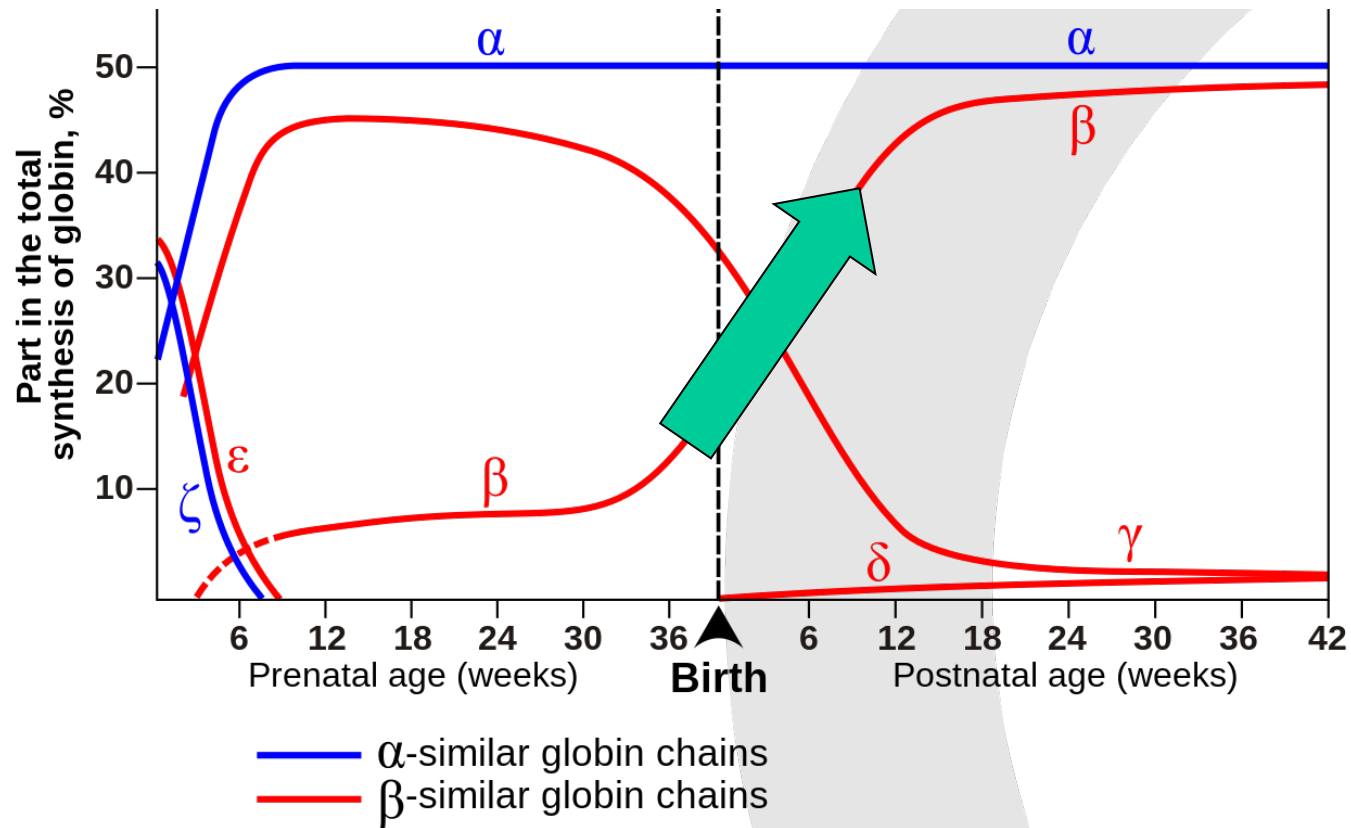
➔ es bedarf begünstigender Faktoren



Vaskuläre Komplikationen durch intravasale Hämolyse



Manifestation





In den verschiedenen Altersklassen dominieren unterschiedliche Probleme.



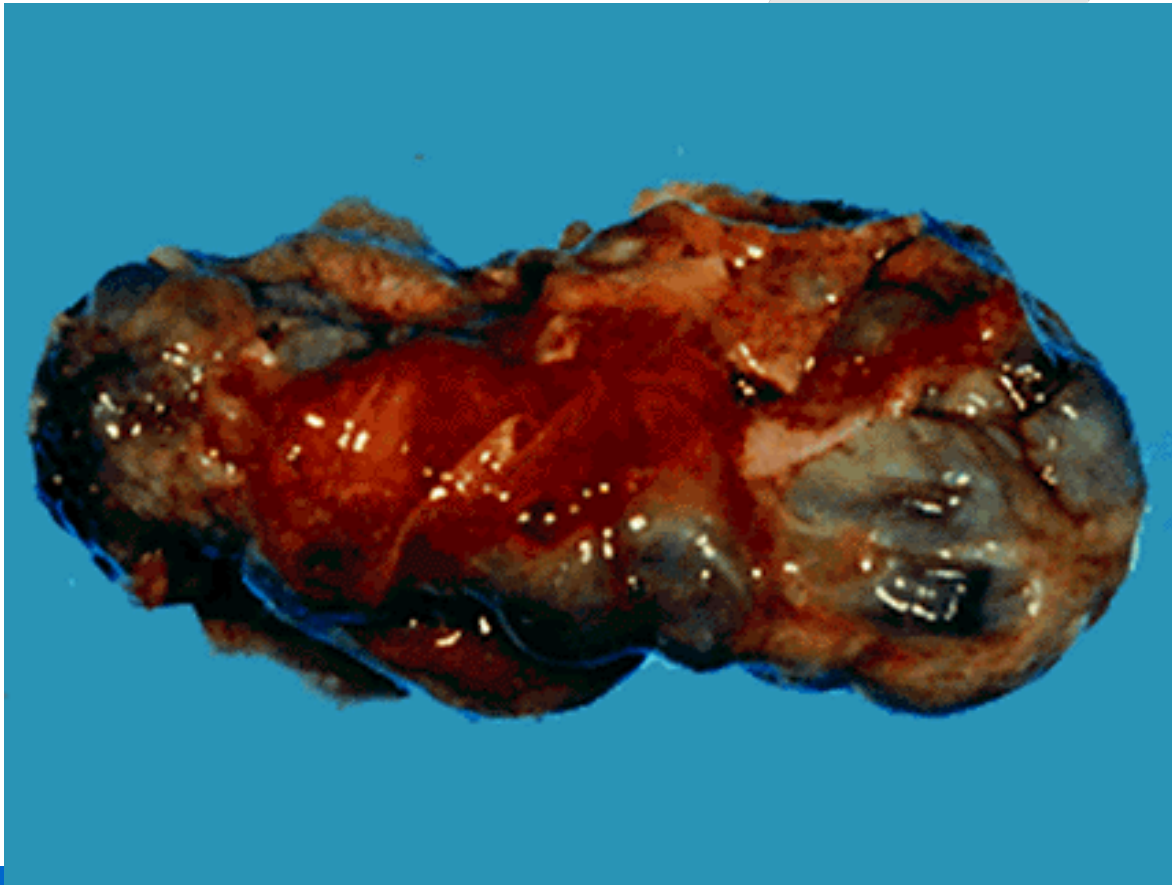


1. Chronische Anämie durch

- **verminderte Sauerstoffaffinität von HbS**
- verkürzte Erythrozyten-Lebensdauer (2-20 Tage)
- fortschreitende Niereninsuffizienz
- Knochenmarkinfarkte



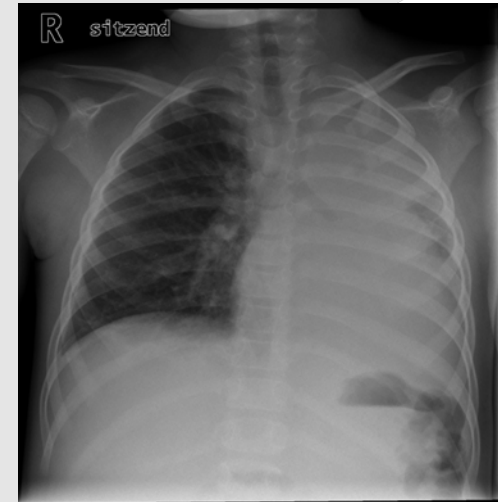
2. Besondere Infektionsgefahr durch bekapselte Bakterien wegen Autosplenektomie



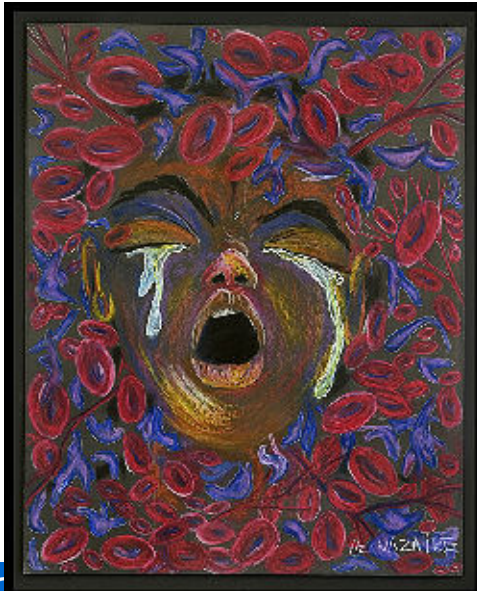
Hand-Fuss-Syndrom



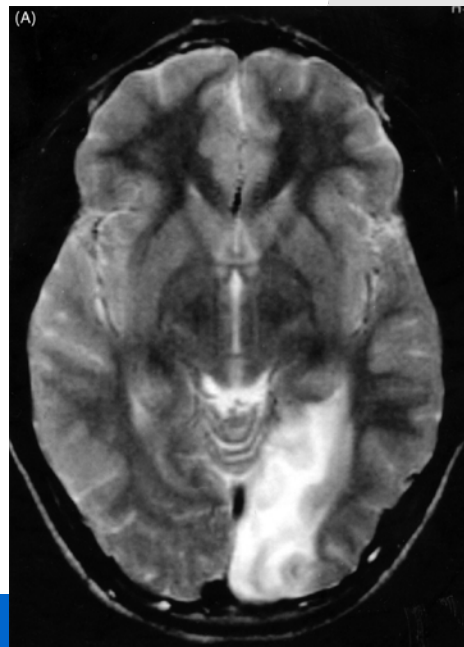
Akutes Thoraxsyndrom



Schmerzkrisen



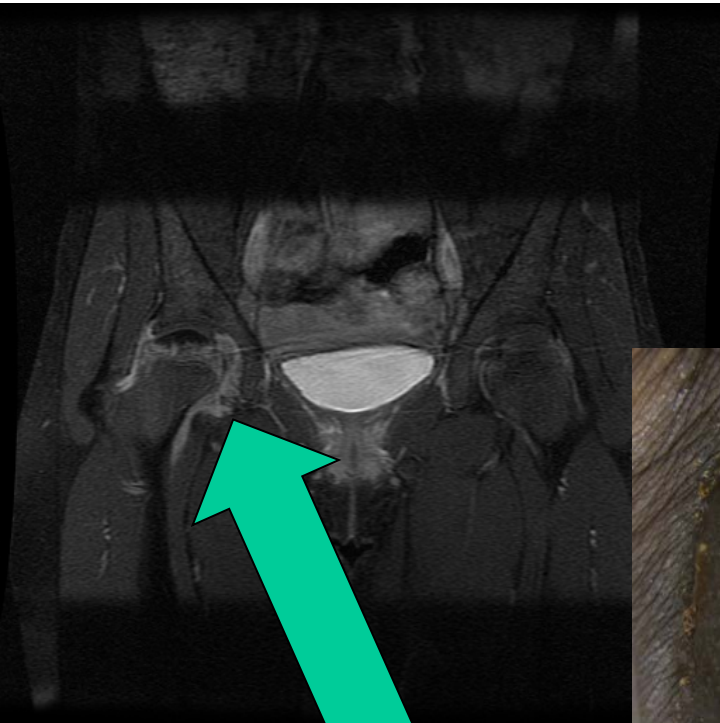
Schlaganfall



Milzsequestration



Osteonekrosen



Ulzera



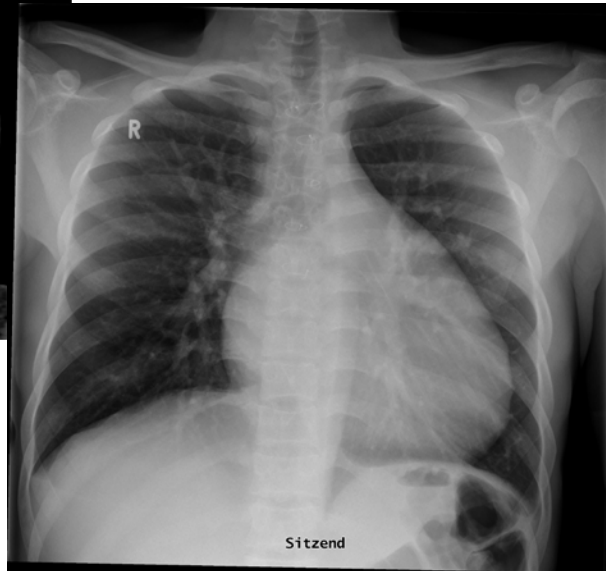
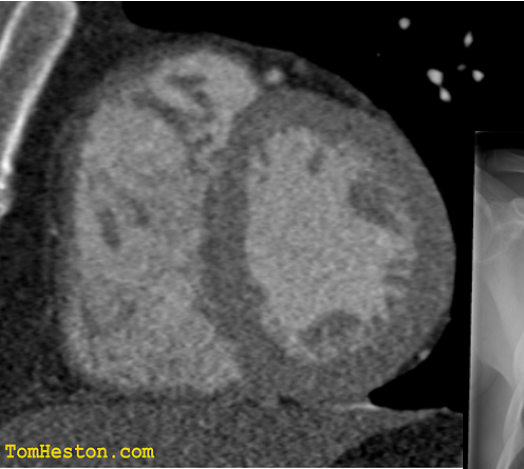
Priapismus



Gallensteine



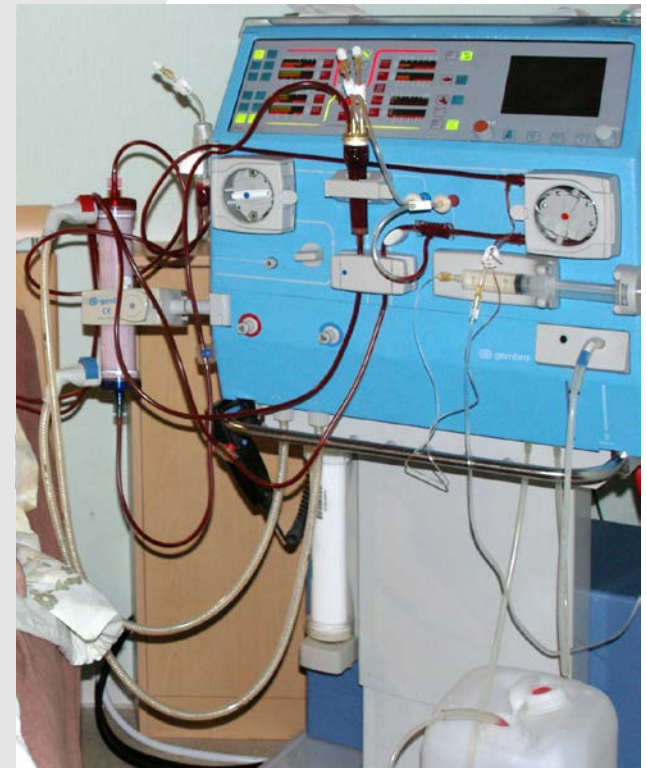
PHT und Kardiomyopathie



Retinopathie



Nephropathie



Besondere Risiko-Situationen

Schwangerschaft



Operationen



Fieber



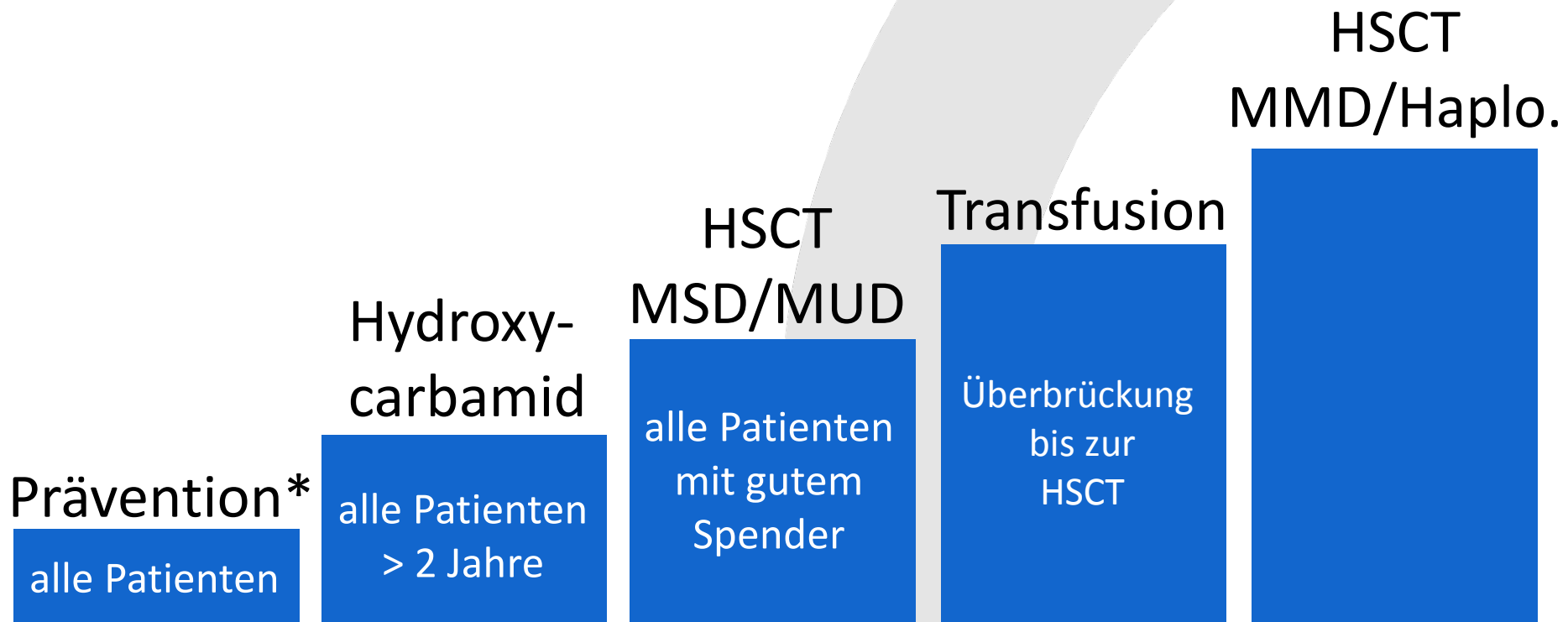
Resp. Beschwerden



Transfusionen



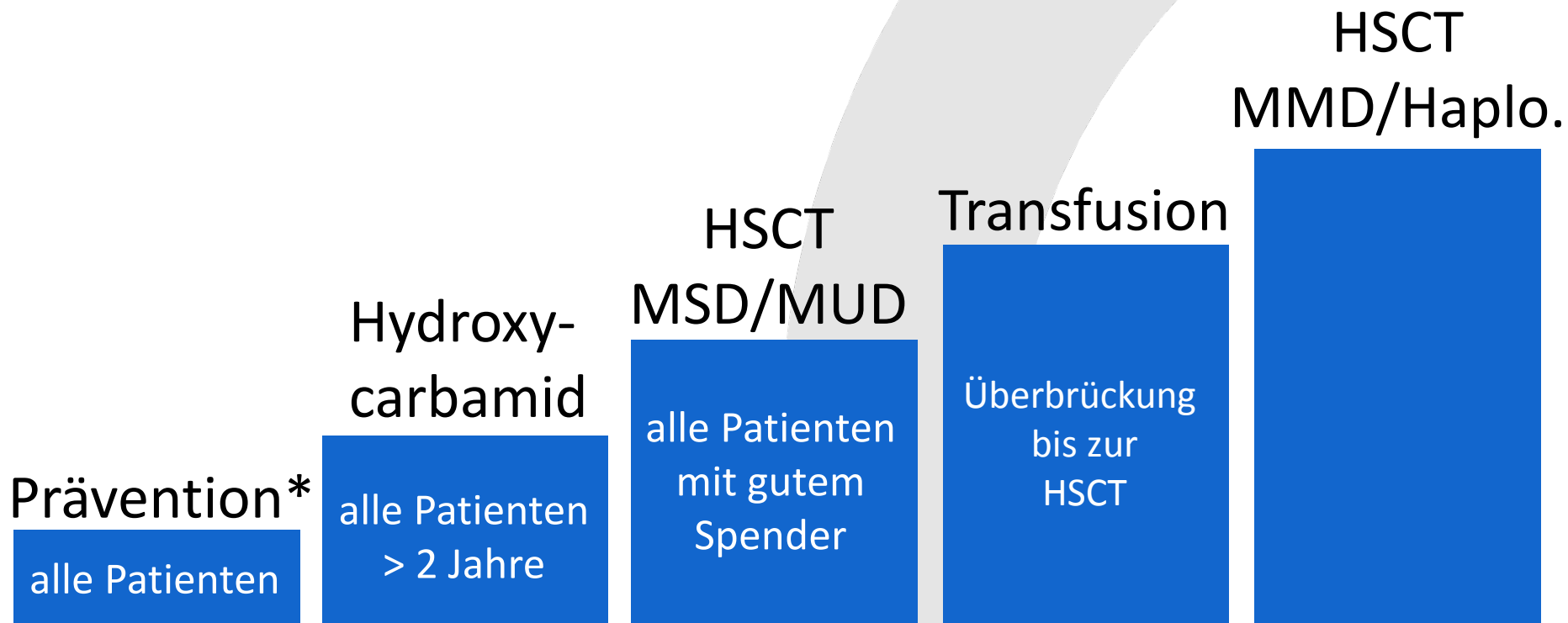
Therapie-Stufenschema



*Neugeborenenscreening, Impfungen, Penicillinprophylaxe, Milzpalpation,...

Therapie-Stufenschema

Akuttherapie



*Neugeborenenscreening, Impfungen, Penicillinprophylaxe, Milzpalpation,...



Stroke With Transfusions Changing to Hydroxyurea

- in anderen Worten: **Sekundäre** Schlaganfallprophylaxe
- **Hydroxyurea ist einem chronischen Transfusionsprogramm unterlegen!!!**

Stroke With Transfusions Changing to Hydroxyurea (SWiTCH)

Russell E. Ware¹ and Ronald W. Helms,² for the SWiTCH Investigators

¹Baylor College of Medicine, Houston, TX; and ²Rho Inc, Chapel Hill, NC

Stroke is a devastating complication of sickle cell anemia (SCA) with high recurrence if untreated. Chronic transfusions reduce recurrent strokes but have associated morbidities including iron overload. Stroke With Transfusions Changing to Hydroxyurea (SWiTCH) was a multicenter phase 3 randomized trial comparing standard treatment (transfusions/chelation) to alternative treatment (hydroxyurea/phlebotomy) for children with SCA, stroke, and iron overload. SWiTCH was a noninferiority trial with a composite primary end point, allowing an increased stroke risk

but requiring superiority for removing iron. Subjects on standard treatment received monthly transfusions plus daily deferasirox iron chelation. Subjects on alternative treatment received hydroxyurea plus overlap transfusions during dose escalation to maximum tolerated dose (MTD), followed by monthly phlebotomy. Subjects on standard treatment (N = 66) maintained 30% sickle hemoglobin (HbS) and tolerated deferasirox at 28.2 ± 6.0 mg/kg/d. Subjects on alternative treatment (N = 67) initiated hydroxyurea and 60 (90%) reached MTD at 26.2 ± 4.9 mg/kg/d with $29.1\% \pm 6.7\%$

fetal hemoglobin (HbF). Adjudication documented no strokes on transfusions/chelation but 7 (10%) on hydroxyurea/phlebotomy, still within the noninferiority stroke margin. The National Heart, Lung, and Blood Institute closed SWiTCH after interim analysis revealed equivalent liver iron content, indicating futility for the composite primary end point. Transfusions and chelation remain a better way to manage children with SCA, stroke, and iron overload. This clinical trial was registered at ClinicalTrials.gov NCT00122980. (*Blood*. 2012;119(17):3925-3932)



Transcranial Doppler With Transfusions Changing to Hydroxyurea

- in anderen Worten: **Primäre** Schlaganfallprophylaxe
- **Hydroxyurea ist einem chronischen Transfusionsprogramm nicht unterlegen!!!**

Hydroxycarbamide versus chronic transfusion for maintenance of transcranial doppler flow velocities in children with sickle cell anaemia—TCD With Transfusions Changing to Hydroxyurea (TWiTCH): a multicentre, open-label, phase 3, non-inferiority trial



Russell E Ware, Barry R Davis, William H Schultz, R Clark Brown, Banu Aygun, Sharada Sarnaik, Isaac Odame, Beng Fuh, Alex George, William Owen, Lori Luchtman-Jones, Zora R Rogers, Lee Hilliard, Cynthia Gauger, Connie Piccone, Margaret T Lee, Janet L Kwiatkowski, Sherron Jackson, Scott T Miller, Carla Roberts, Matthew M Heeney, Theodosia A Kalfa, Stephen Nelson, Hamayun Imran, Kerri Nottage, Ofelia Alvarez, Melissa Rhodes, Alexis A Thompson, Jennifer A Rothman, Kathleen J Helton, Donna Roberts, Jamie Coleman, Melanie J Bonner, Abdullah Kutlar, Niren Patel, John Wood, Linda Piller, Peng Wei, Judy Luden, Nicole A Mortier, Susan E Stuber, Naomi L C Luban, Alan R Cohen, Sara Pressel, Robert J Adams

Summary

Background For children with sickle cell anaemia and high transcranial doppler (TCD) flow velocities, regular blood transfusions can effectively prevent primary stroke, but must be continued indefinitely. The efficacy of hydroxycarbamide (hydroxyurea) in this setting is unknown; we performed the TWiTCH trial to compare hydroxyurea with standard transfusions.

Lancet 2016; 387: 661-70
Published Online
December 6, 2015
[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)01041-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01041-7)



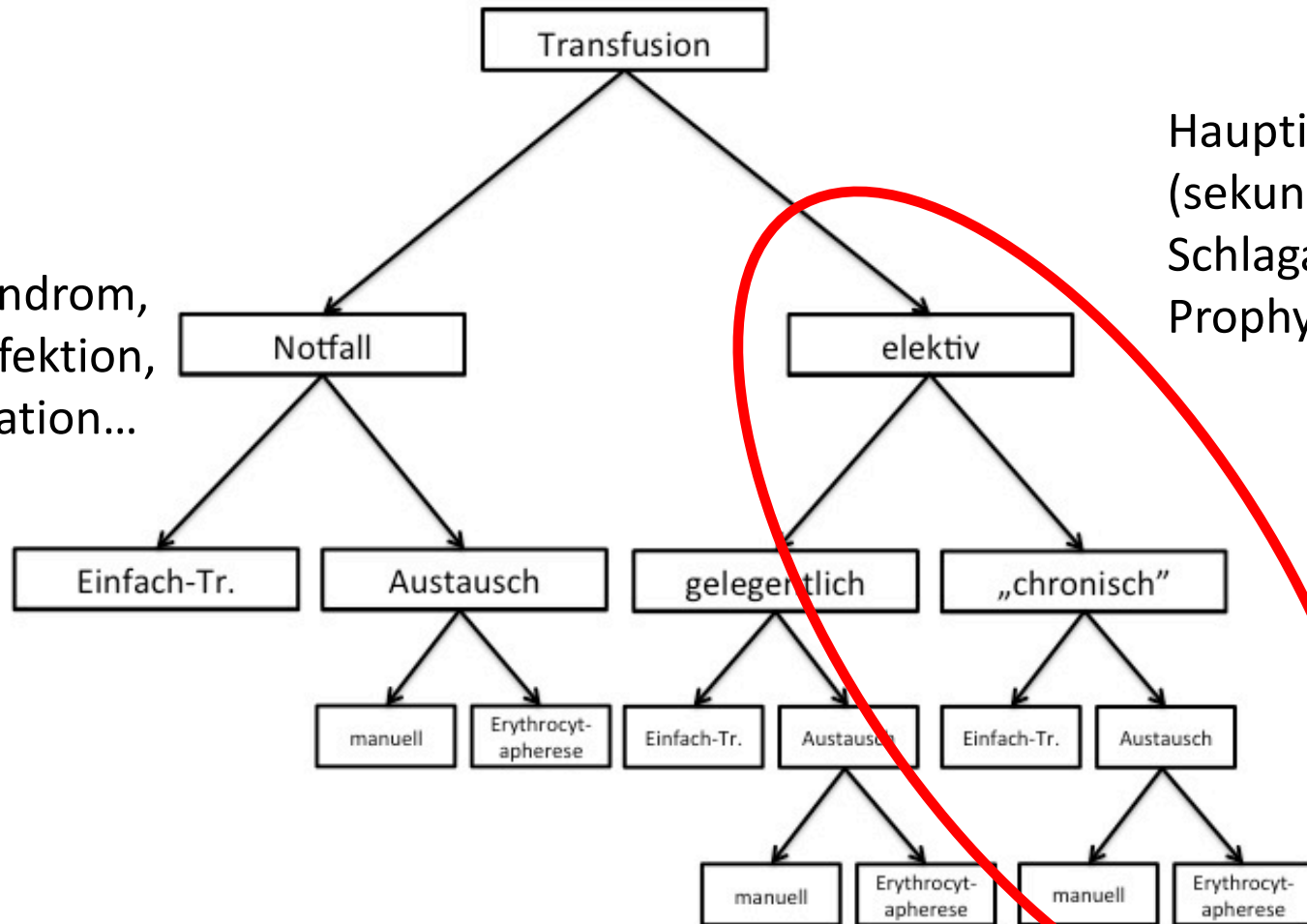
Anwendung von Hydroxyurea

- Behandlung **JEDES** Patienten mit (symptomatischer) Sichelzellkrankheit (Leitlinien-Konsensus)
- Maximal tolerierte Dosis (meine persönliche Meinung)
- Das gilt auch für Säuglinge!!!!!!
- Referenz: BABY-HUG-Studie (Wang et al., Lancet, 2011)
- CAVE: *off-label-use* (Zulassung in D > 2 J.)
- Für die Kasse ggf.:
„Hydroxyurea is associated with lower costs of care of young children with sickle cell anemia“ (Wang et al., Pediatrics, 2013)

Therapie: Bluttransfusionen



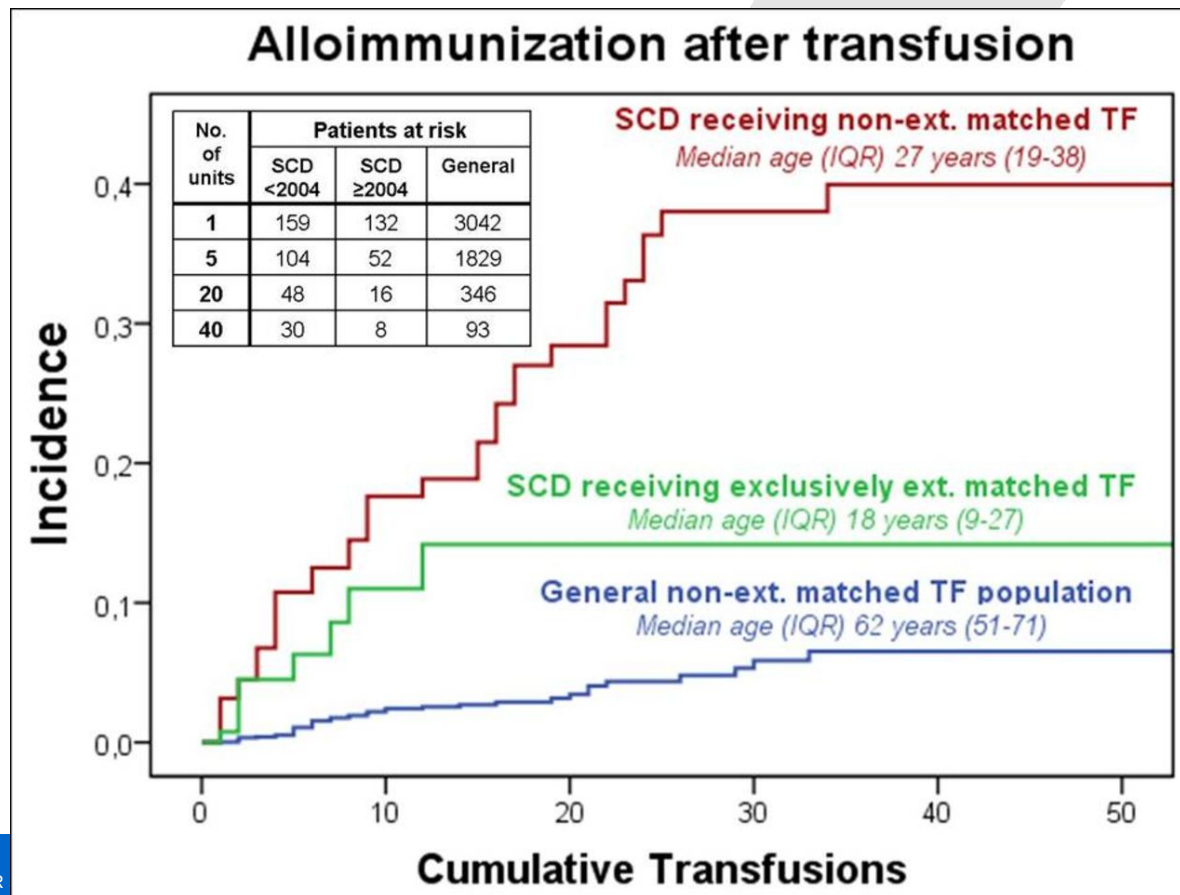
z.B. Thoraxsyndrom,
Parvo-B19-Infektion,
Milzsequestration...



Hauptindikation:
(sekundäre)
Schlaganfall-
Prophylaxe

Verringerung der Alloimmunisierungsrate

- Problem: Spender meist kaukasischer Abstammung
- Spender und Empfänger in zahlreichen Blutgruppensystemen sehr unterschiedlich

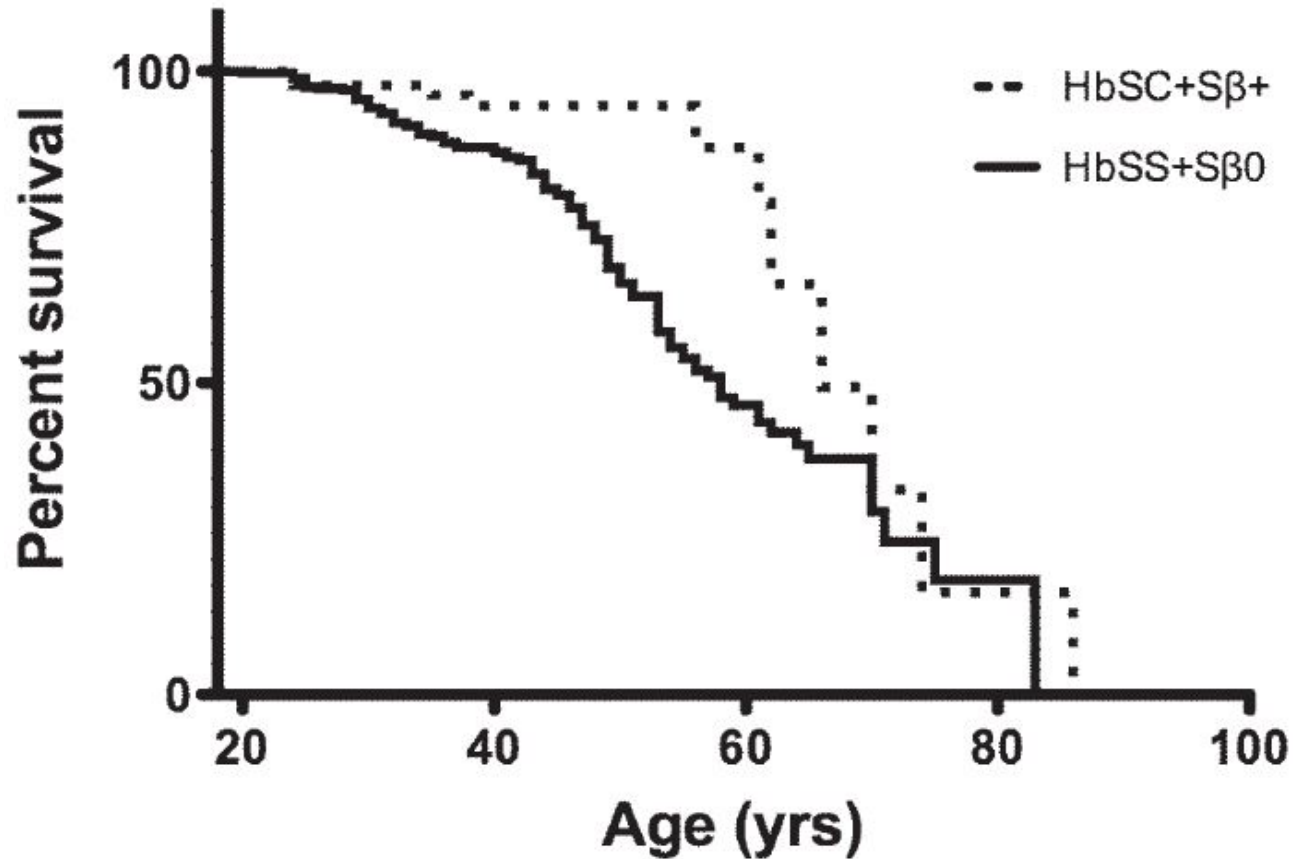


Therapie: Stammzelltransplantation

- einzige kausale Therapieoption
- DFS (*disease free survival*) ca. 95%
- Gesamtüberleben ca. 97%
- *Standard of care* bei familiärem Spender
- Datenlage für andere Spender dünn, aber viel versprechend



A. Survival of Patients by Hb Diagnosis



Elmariah et. al (2014)

Pilotprojekte

	Berlin ^{1,2}	Hamburg ³	Heidelberg ⁴
Modus	Universell	Universell	Universell
Untersuchungszeitraum	09/11-11/12	01/13-05/14	10/12-01/13
Erstmethode	HPLC	HPLC	TaqMan Assay
Zweitmethode	CE	Hybr.-Assay/Seq.	Sequenzierung
Untersuchte Neugeborene	34084	17018 (67%)	37838
Träger	165	98	91
Kranke	14	8	3
Genotypen	9 x SCD-S/S 1 x SCD-S/β-Thal. 4 x SCD-S/C	3 x SCD-S/S 5 x SCD-S/C	3 x SCD-S/β-Thal.
rechner. lokale Prävalenz	1:2435	1:2127	1:12613
Rechner. Gesamt-Prävalenz (korrigiert auf ein Jahr)	ca. 1:5700		

Neugeborenenscreening auf Hämoglobinopathien



Erkrankung	Häufigkeit
Angeborene Hörstörungen	1 : 300
Hypothyreose	1 : 3 600
Sichelzellkrankheit 1 : 5700 (???)	
Medium-Chain-Acyl-CoA-Dehydrogenase (MCAD)-Mangel	1 : 10 000
PKU und milde Hyperphenylalaninämie	1 : 10 000
Adrenogenitales Syndrom	
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

Wir brauchen ein Neugeborenencreening!



Und bitte nicht vergessen...



Die Sichelzellkrankheit pro Jahr für ca.
280.000 Todesfälle bei Kindern < 5 Jahren
verantwortlich!

Mein herzlicher Dank gilt:

GPOH-Konsortium Sichelzellerkrankheit

Holger Cario (Ulm)

Regine Grosse (Hamburg)

Andrea Jarisch (Frankfurt)

Joachim Kunz (Heidelberg)

Andreas Kulozik (Heidelberg)



GPOH-KONSORTIUM
SICHELZELLKRANKHEIT

Labor Berlin GmbH

Claudia Frömmel

Hämoglobin-Labor Ulm

Elisabeth Kohne

Screening-Labor Berlin

Jeannette Klein

Annemarie Brose

Oliver Blankenstein

DGNS

Uta Nennstiel-Ratzel



5 JAHRE
HÄMATOLOGIE HEUTE



**Herzlichen Dank für Ihre
Aufmerksamkeit!!!**



**5 JAHRE
HÄMATOLOGIE HEUTE**



**GPOH-KONSORTIUM
SICHELZELLKRANKHEIT**

www.sichelzellkrankheit.info