

# Sichelzellkrankheit in Deutschland 2017

Roswitha Dickerhoff  
 Universitätskinderklinik  
 Düsseldorf



Z. Z. in Deutschland  
 > 10 Millionen Menschen  
 aus Ländern in denen es  
 Sichelzellkrankheiten bzw.  
 Thalassämien gibt: **Türkei, Süd-Italien, Sizilien, Griechenland, Libanon, Irak, arabische Halbinsel, Syrien, Indien, West-Afrika, Zentral-Afrika, Karibik, Brasilien**

**2017 ca. 3000 Sichelzellpatienten**

Herkunft	Anzahl	HbS	β Thal	HbC	α - Thal	Hb E
<b>Türkei</b>	Ca. 3 Mill.	2-3 %	2-3 %			
SO-Türkei:	Ca. 1 Mill.	15-20%	3-10 %			
Adana, Mersin Iskenderun						
Italien	600 000	2-3 %	2-3 %		2-3 %	
Süd - Italien	Ca. 300 000	1-13%	~6 %			
Griechenland	340 000	3%	5-20 %		2-3 %	
Afghanistan	130 000		ca. 7 %		?	
Mittl. Osten Syrien, Irak, Iran	700 000	2-5 %	2-5 %		2-5 %	
Nordafrika	160 000	2-3 %	2-3 %			
Zentralafrika	40 000	<b>20-40 %</b>	<1 %		ca. 20%	
West-Afrika	120 000	<b>20-30 %</b>	<1 %	<b>20-30 %</b>	ca. 20 %	
Süd-Ost-Asien	Ca. 385 000		1-20 %		10-40%	20-40%



## FORMEN DER SICHELZELLKRANKHEIT

Alte Namen	Neue Namen
Sichelzellanämie	<b>Sichelzellkrankheit SS</b>
Sichelthalassämie	<b>Sichelzellkrankheit Sβ+/β°Thal</b>
HbSC-Erkrankung	<b>Sichelzellkrankheit SC</b>
HbSD-Erkrankung	<b>Sichelzellkrankheit SD</b>
HbSLepore-Erkr.	<b>Sichelzellkrankheit SLEpore</b>
HbSOArab-Erkr.	<b>Sichelzellkrankheit SOArab</b>

**Heterozygote Träger des HbS-Gens (HbS 35-45%) sind durch die Trägerschaft nicht krank, haben dadurch keine Anämie, keine Schmerzkrise, keine Gefäßverschlüsse.**

### Anzahl von Sichelzellpatienten weltweit

- Afrika genaue Zahlen unbekannt
  - USA ca. 100 000 (280 Mill. Einwohner)
  - Frankreich ca. 20 000 ( 60 Mill. Einwohner)
  - England ca. 20 000 ( 50 Mill. Einwohner)
  - Niederlande ca. > 800 ( 16 Mill. Einwohner)
  - Belgien ca. > 700 ( 10 Mill. Einwohner)
- **In Deutschland (2017 82 Mill Einwohner) vermutlich ca. 3000 Sichelzellpatienten, Tendenz steigend** durch Flüchtlinge aus Syrien, Irak und Zentralafrika und **durch Geburten von Kindern deren Eltern nichts wissen (wollen) über ihren Trägerstatus**

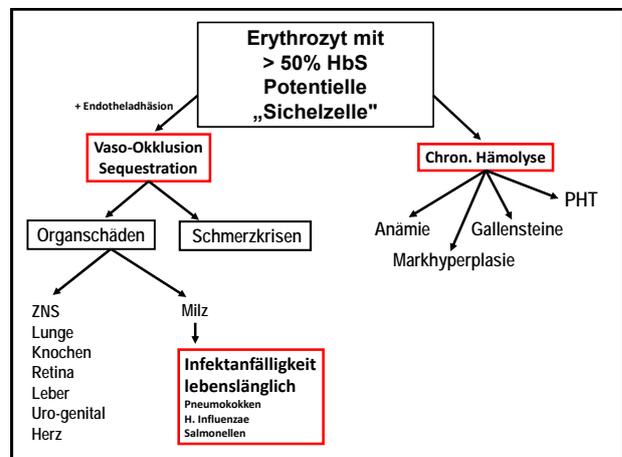
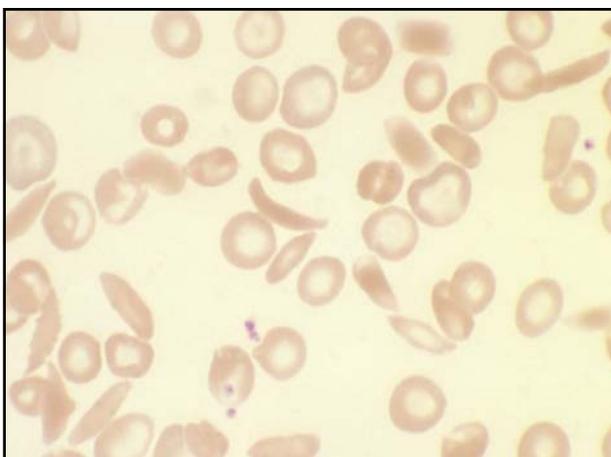
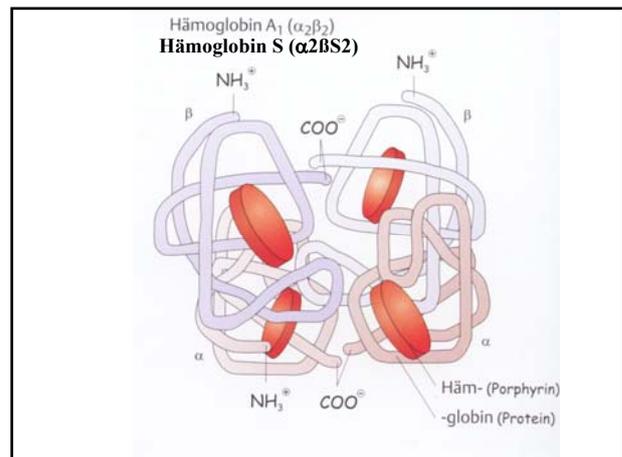
### Folgen der Seltenheit der Sichelzellkrankheit in Deutschland

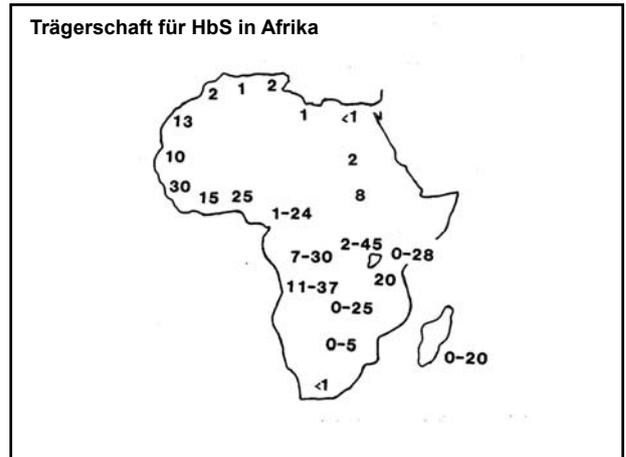
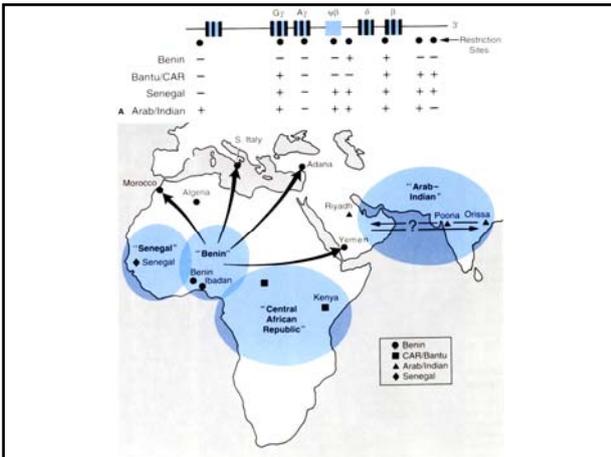
ca. 3000 Patienten auf 82 Mill. Einwohner

- **Hämoglobinkrankheiten sind kein Thema im Medizinstudium**
- **in vielen Kliniken nur wenige Patienten**
- **Ärzten fehlt Erfahrung**
- **Ärzten fehlt Interesse an "etwas so exotischem"**
- **Patienten fühlen sich isoliert und wissen oft mehr über die Erkrankung als ihre Ärzte, aber.....**

### Grundregel für Sichelzellpatienten

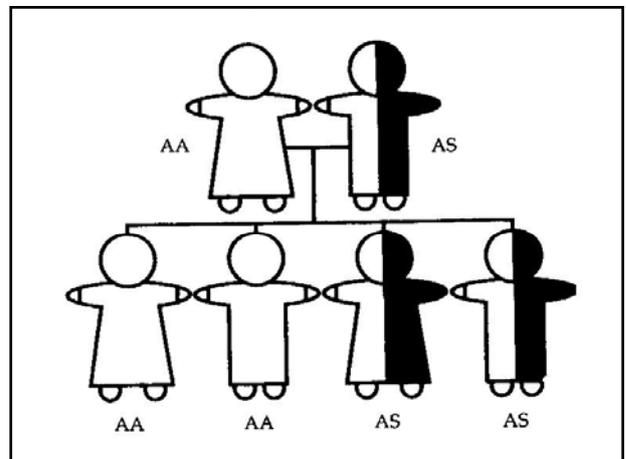
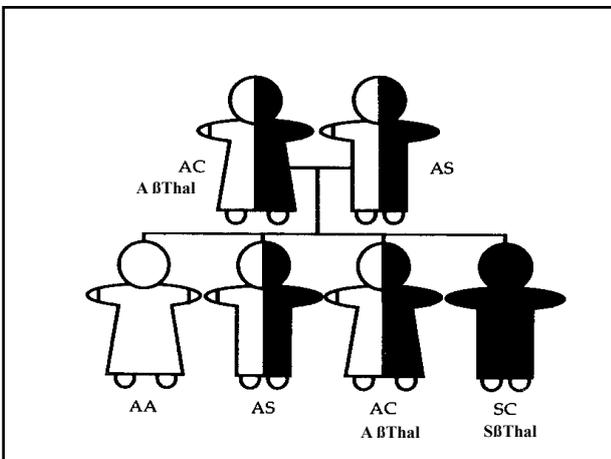
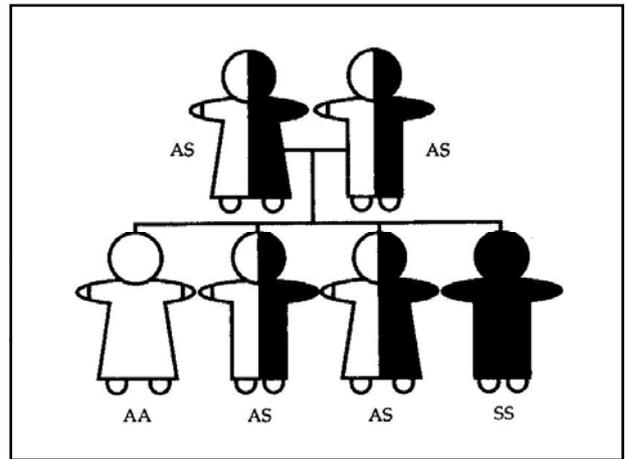
- **Jeder Sichelzellpatient (bzw. Eltern) muß wissen, welche Form der Sichelzellkrankheit er/sie hat (HbSS, HbSC, HbSD HbSβ+Thal, HbSβ°Thal, HbSLepore, HbSOArab)**
- **Die genaue Diagnose sollte dem Patienten schriftlich mitgegeben werden**
- **Jeder Sichelzellpatient muß aufgeklärt sein über die Besonderheiten seiner Form der Krankheit**
- **Jeder Sichelzellpatient (bzw. Eltern) sollte Familie, Freunde und Bekannte der gleichen Herkunft über die Erkrankung informieren und zum Testen auf Trägerschaft auffordern**

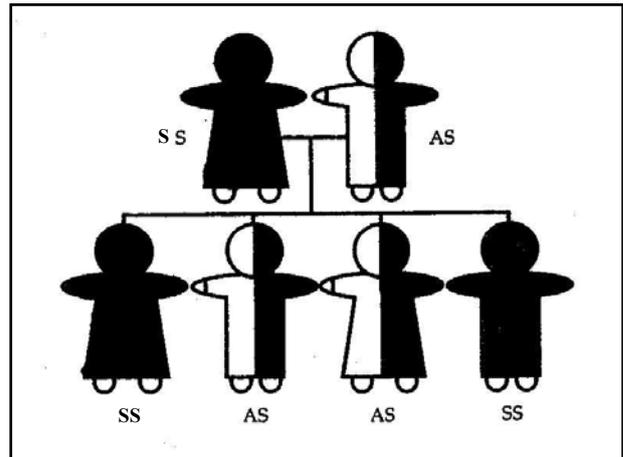
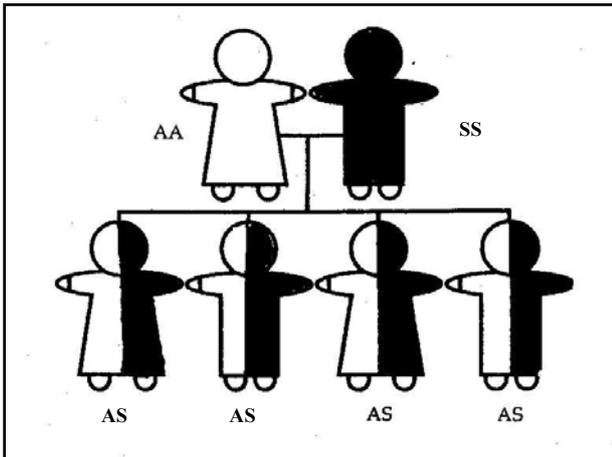




**Warum gibt es das HbS?**

- **Träger, aber nicht Sichelzellpatienten, sind geschützt gegen schwere Form der Malaria Tropica**
- Gen-Änderung (Mutation) HbA → HbS entstand in Afrika vor mehr als 2000 Jahren.
- Malaria wird übertragen durch Mücken, die sich nur in stehendem Wasser und bei Sonne vermehren können. Vor ca. 2000 J. begann in Afrika die „Eisenzeit“, d.h. es gab Werkzeuge, um Urwald zu roden; es gab stehendes Wasser und Sonneneinstrahlung: Malaria wurde ein Problem: **Träger des HbS überlebten häufiger als Gesunde**





Im subsaharischen Afrika sterben ca. 90% der HbSS – Kinder bevor sie das 5. Lebensjahr erreichen



**Verbesserung der Lebenserwartung von Sichelzellerkrankten in Europa + USA**

60er Jahre	Sichelzellerkrankheit = Erkrankung von Kindern viele Kinder starben im 1.-5. Lebensjahr (Pneumokokken-Sepsis, Milzsequestration)
70er Jahre	durchschnittl. Lebenserwartung <b>14,3 Jahre</b>
80er Jahre	<b>Beginn NN-Screening in USA; Penizillin-Prophylaxe, Pneumovax</b> <b>Milzpalpation durch Eltern:</b> <b>85% der Kinder erreichen Erwachsenenalter</b>
90er Jahre	<b>Neugeborenencreening (USA, F, B, UK, NL)</b> mittlere Lebenserwartung für HbSS: <b>40 – 50 J</b> für HbSC, HbSβ+Thal : <b>50 – 60 J</b> (in Frankreich, England, USA)
2000	<b>Hydroxycarbamid</b> <b>Pneumokokken-Impfstoff Prevenar 13</b>

### ERSTDIAGNOSE EINER SICHELZELLKRANKHEIT

in USA, England,  
Frankreich, Belgien,  
Niederlande

#### • Neugeborenen -Screening

allgemein bzw gerichtet

in Deutschland

#### Zufall

zufällig **Anämie** entdeckt  
unklare **Schmerzepisoden**  
**Milzsequestration**  
Pneumokokkensepsis  
sonstige **Komplikation**  
(z. B. ZNS-Infarkt, Osteo-  
myelitis)

**Dx: Hb-Analyse in  
kompetentem Labor**

### PROPHYLAXE

#### Primäre Prophylaxe

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

#### Sekundäre Prophylaxe

- **Neugeborenen screening**
- **Penizillin u. Pneumokokken-Impfung**
- **Grippe-Impfung** ab 6. Lebensmonat
- **Milz-Palpation** durch Eltern von Kleinkindern
- **Hydroxycarbamid (Siklos, Syrea, Litalir)**
- **TCDS**
- **Chron. Transfusionen** (bei pathol. TCDS)
- Vermeiden von Unterkühlung, Alkohol, Rauchen, Dehydrierung



### Trans-Cranielle Doppler-Sonographie

- **Alle HbSS –und HbSβ°Thal Patienten zwischen 2 – 16 Jahren**
- **Jährliche Untersuchung der Flußgeschwindigkeit in den Hirn-Arterien**
- **Wenn > 170 cm/sec, aber noch nicht > 200 cm/sec: Kontrolle nach 3 Monaten**
- **Wenn > 200 cm /sec: sofort Transfusionsprogramm X 3 Monate, dann TCDS Kontrolle +MRT**

### Hydroxycarbamid-Therapie

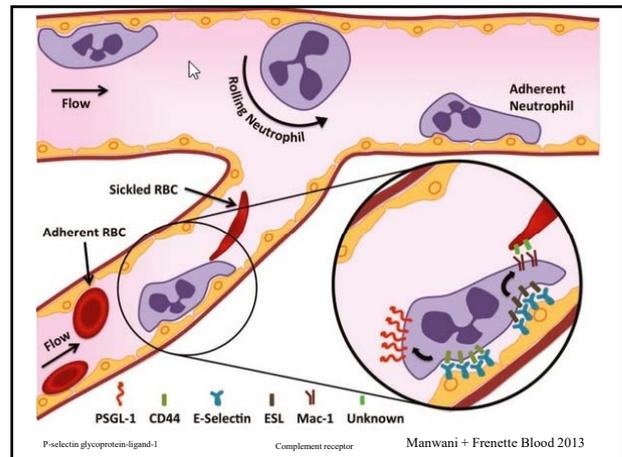
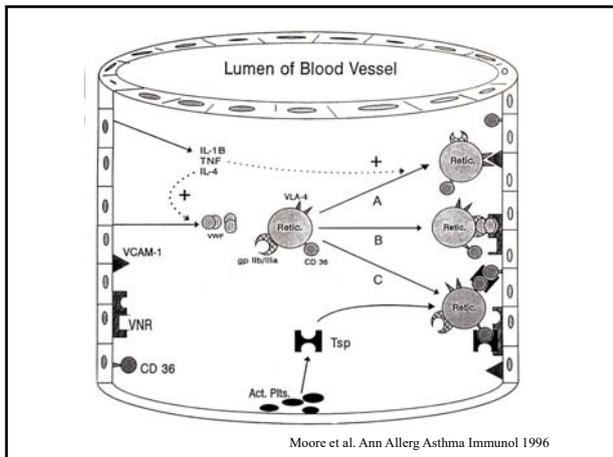
**Seit 2014: alle HbSS u. HbSβ°  
Thal Patienten ab 2. Geburtstag**

- **Alle erwachsenen HbSS / HbSβ°Thal Patienten**
- **Alle HbSβ+Thal – Patienten mit häufigen Schmerzkrisen bzw. nach 1 Akuten Thorax-Syndrom**
- **Sehr selten sinnvoll bei HbSC-Patienten (Therapie bei HbSC: Aderlässe)**

### Wirkung von Hydroxycarbamid

(hemmt die Ribonucleotid-Reductase)

- Steigerung der HbF-Produktion
- **Erythrozyten besser hydriert (MCV↑)**
- **Veränderung der Membraneigenschaften der Erythrozyten: Verringerung der Adhäsionsmoleküle VLA-4 und CD 36**
- **Erys leben länger: weniger Retikulozyten**
- **Schützt die Niere**



### Häufigste Nebenwirkungen von Hydroxycarbamid (HU)

- Zu wenig Granulozyten
  - Zu wenig Lymphozyten
  - Niedriges Magnesium
  - Ungewollte Gewichtszunahme (Bauchschmerzen)
  - Niedrige Spermienproduktion möglich
- Bis jetzt kein sicherer Hinweis für krebsauslösende oder keimschädigende Wirkung beim Menschen

### Vielen Ärzten nicht bekannte Nebenwirkungen

- **Makrozytose: Rote Blutkörperchen werden größer**
- **Starker Anstieg des Hb auf Werte > 10 g/dl dadurch kann es zu Schmerzen kommen, Schwindel-Attacken, Hörsturz**
- **Sehr selten: Unverträglichkeit von HC mit niedrigen Werten für alle Blutzellen**

### Langzeiterfahrung über 25 Jahre mit HC (Litalir, Syrea, Siklos)

- HC verursacht keine Leukämie oder andere bösartige Erkrankungen
- Keine Fehlbildungen bei Kindern, deren Mütter (Väter) Litalir genommen hatten
- Litalir-Einnahme verlängert die Lebenserwartung
- Seit 2014: alle HbSS / HbSβ°Thal Kinder ab 9. Lebensmonat
- Seit 2014: alle erwachsenen HbSS / HbSβ°Thal Patienten

### THERAPIE

#### Heilung

- Stammzelltransplantation wenn **HLA-identischer Familienspender** vorhanden
- **Fremdspender- SZT** anstreben bei allen Patienten auf chron. Transfusionsprogramm **haploidentische SZT** noch experimentell (nur im Rahmen von Studien!)

#### Symptomatisch

- **Schmerzmittel**
- Medikamente (z.B. Antibiotika, Effortil)
- Transfusionen / Aderlass
- Milzentfernung
- Schenkelhalsbohrung, TEP
- Gallenblasen-Entfernung

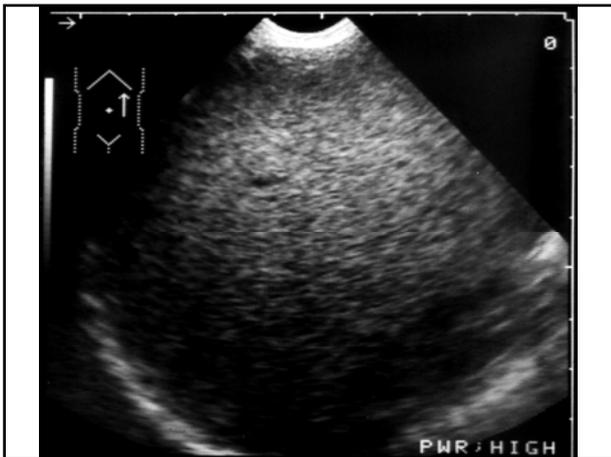


### Eltern müssen mitarbeiten

- Über Erkrankung informiert sein – genaue Diagnose kennen! HbSS, HbSC, HbSβ+/<sup>o</sup>Thal ??
- Milzpalpation durch Eltern von Kleinkindern
- Medikamente (Penizillin, Siklos, Litalir) regelmäßig geben
- Viel trinken (Wasser, nicht Saft / Limo!!!)
- Bei Auffälligkeiten rechtzeitig in Klinik kommen
- Bei Schmerzkrise in der Klinik: fordern, dass Lunge gebläht wird mit Flutter wenn Morphium notwendig
- Bei Fieber > 38.5 °C kein fiebersenkendes Mittel sondern Klinik / Arzt aufsuchen

### Wichtig für erwachsene Sichelzellpatienten

- Über Erkrankung informiert sein – genaue Diagnose kennen! Arzt u.U. Leitfaden geben!
- Viel trinken (Wasser, nicht Saft / Limo!!!)
- Auf jährlicher Urinuntersuchung, Herz-Echo, Augenarzt und Grippeimpfung bestehen
- Routine-Untersuchungen (1 – 2 x pro Jahr) auch bei Wohlbefinden!
- Bei Schmerzen in Leisten, Gesäß, Knien (Hüftkopfnekrose) bzw. Schulter (Humeruskopfnekrose) Arzt aufsuchen
- Bei stationärem Aufenthalt wegen Schmerzkrise auf Spirometer bestehen, wenn Morphin nötig



### Milzsequestration (MS)

- Blut versackt in der Milz
- bei HbSS, HbSD, HbSβ<sup>o</sup>Thal -Kindern bis 6.- 8. Lebensjahr
- **Bei HbSC, HbSβ+Thal, HbSLepore bis Erwachsenenalter**
- Hb ↓ **Retis** ↑ Thrombopenie
- "große" und "kleine" Milzsequestrationen
- innerhalb von Stunden Schock möglich
- sofortige Transfusion bei großer MS (cave: Mobilisierung von Blut in Milz)
- Splenektomie nach 1 großen und > 2 kleinen MS (unabhängig vom Alter!)



### Akutes Thorax-Syndrom (gibt es nur bei Sichelzellpatienten)

- **Beginnt oft mit Thoraxschmerzen**
- **Fieber, schnelle, angestrenzte Atmung, evtl. Husten**
- **Versacken von Blut in Lungen – Gefäßen, oft bei oder nach typischer Schmerzkrise**  
(ATS in ca. 40% durch Fett-Embolie aus dem Knochenmark!)
- **bei unsachgemäßer Versorgung nach Operation**
- **Durch zu viel Flüssigkeit bei Behandlung von Schmerzkrisen**



### Nieren - Probleme

- Niere kann Urin nicht konzentrieren (schon ab Kleinkindzeit)
- Schmerzloser blutiger Urin (Papillennekrose)
- Sichelzellpatienten haben ein sehr niedriges Kreatinin
- **Krea > 0,8 mg/dl: Vd. auf chronische Niereninsuffizienz**
- Beginn ernsthafter Nierenschädigung (bei 10-15%) mit **Proteinurie (= Eiweiss im Urin)**
- Ab dem 6. Lebensjahr mindestens 1x im Jahr Urinstatus (wenn positiv, 24 Std. - Urin)
- Wenn > 0,3 g Protein/ 24 Std. können ACE-Hemmer das Nierenversagen für einige Jahre aufhalten
- Nierenversagen: chron. Transfusionen, Nieren-Transplantation

### Probleme erwachsener Sichelzellpatienten

#### chronische Probleme

- **Skelettsystem**
  - Hüft - Oberarmkopfnkrosen
  - Deckplatteneinbrüche
  - Knie-Arthrose
- Gallensteine
- Niere (Glom.nephritis)
- Augen: Prolif. Retinopath.
- US-Ulzera
- Lunge (PH)

#### akute Probleme

- **Schmerzkrisen**
- **Akutes Thoraxsyndrom**
- Priapismus
- Sepsis / Meningitis
- (Milzsequestration)
- Hirnblutung
- **Schwangerschaft**

### Besonderheiten einiger Formen der Sichelzellkrankheit

- **HbSC:** Hb wesentlich höher als bei HbSS (oft > 11 g/dl)  
**proliferative Retinopathie**  
**Schwindelattacken** und **Hörsturz** häufig;  
Risiko für **Thrombosen**;  
**Schmerzen** bei sehr hohem Hb (Th: **Aderlässe**);  
**Milzsequestrationen** bis ins Erwachsenenalter;  
häufiger **Asept. Hüftkopf / Schulter-Nekrosen**;  
vor langen Flugreisen bei Hb > 11,5 g/dl Aderlass notwendig
- **HbSβThal:** bei HbSβ+Thal Hb höher als bei HbSS;  
**Milz bleibt vergrößert**; Gefahr des **Hypersplenismus**;  
**Milzsequestration** bis ins Erwachsenenalter;

### Versorgung erwachsener Sichelzellpatienten

- **Regelmäßige ambulante Kontrollen im freien Intervall** (je nach Schwere des Verlaufs alle 2-6 Monate)
- alle 6 Monate: BB + Retis, **Urinstatus (Protein?)**  
Evaluation der Schmerzen; HU?  
**MR der Hüften bei Vd. auf Asept. Nekrose** (Schmerzen in Leisten, Gesäß)
- jährlich: Leberwerte, Kreatinin, Kreat. Clearance  
**Doppler Herz-Echo:** Messung des Gradienten über einer Tricuspidalinsuffizienz : PHT?  
wenn Verdacht auf PHT: Herz-Katheter  
US-Abdomen: Gallensteine?  
**Retina-Untersuchung:** prolif. Retinopathie?  
Impfstatus? Grippeimpfung????



### Management von Schmerzepisoden

#### Arzt - Pflegepersonal

- **Patienten kennen**
- **Patienten glauben** (betr. Intensität/Therapie d. Schmerzen)
- **Keine Angst vor Abhängigkeit**
- **Ausreichend starke Analgetika ausreichend oft geben**

#### Patient

- **Aufklärung** über Erkrankung und Ursache der Schmerzen
- **Aufklärung über Prävention** und schmerzlindernde physikalische Maßnahmen (Wärme, Massage)
- **Analgetika St. I / II (III) zu Hause haben**
- Evtl. Konditionierungs- und Entspannungsübungen; autogenes Training

#### Analgetika, die sich bei Schmerzkrisen bewährt haben

##### A. leichte Schmerzen

	Max. Dosis mg	Applikation	Intervall
1. Paracetamol	15-20 mg / kg / Dosis	p.o.	alle 4 h
2. Novalgin	15-20 mg / kg / Dosis	p.o.	alle 4 h
3. Ibuprofen	10 mg / kg / Dosis	p.o.	alle 8 h

##### B. mäßig schwere Schmerzen eines der unter A genannten Analgetika plus

	Max. Dosis mg	Applikation	Intervall
Tramadol	1 - 2 mg / kg / Dosis	p.o.	alle 4 - 6 h

### Schmerzmittel in der Schwangerschaft

- **Novalgin nicht bei Schwangerschaft**
- Ibuprofen nur bis zur 28. SSW
- Paracetamol während gesamter Schwangerschaft erlaubt
- Tramadol und Morphin während der gesamten Schwangerschaft erlaubt

### Grundregeln der Morphingabe bei Sichelzellpatienten

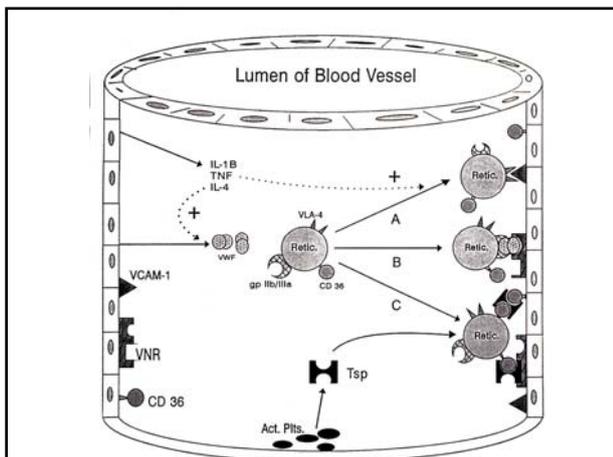
- **Morphinbedarf individuell unterschiedlich**
- **Morphin immer kombinieren mit Stufe I Analgetikum**
- **Oxymeter-Überwachung**
- **bei IV-Morphingabe alle 2 Stunden Spirometer**
- **Morphin ausschleichen**
- **Morphium, als Schmerzmittel genommen, macht NICHT süchtig**

### Kein Grund zur Transfusion

- **chronische Anämie**
- **Diagnose Sichelzellerkrankung HbSβThal**
- **komplikationslose Schmerzkrise**
- **Wachstumsverzögerung**
- **Unterschenkel-Ulzera**
- **Vor Urlaubsreise in Heimatland**

### Besondere Probleme junger Erwachsener

- Verzögerte Pubertät bzw. Wachstumsschub
- Probleme bei Ausbildung durch häufiges Fehlen
- **Große Schwierigkeiten beim Übergang Pädiatrie-Innere**
- Unterstellung der Abhängigkeit bei Schmerzkrise
- Wissen oft mehr über ihre Erkrankung als Ärzte
- Pessimistische Einstellung mancher Ärzte



### Experimentelle Therapien

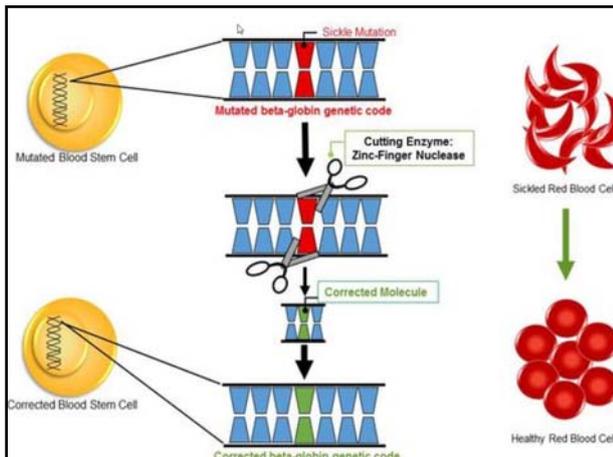
- **Anti – Sichel – Medikamente**
- **Medikamente, die HbF erhöhen**
- **Medikamente, die verhindern, dass Erythrozyten an der Innenwand der Gefäße (Endothel) hängen bleiben (Adhäsions-Hemmer)z.B. Crizanlizumab, Endari**
- **Medikamente, die Inflammation verringern**
- **Medikamente, die Gerinnung und Thrombozyten hemmen**
- **Haploidentische Transplantation**
- **Gentherapie (noch in weiter Ferne)**

### neues Medikament Endari

- Endari = L-Glutamin: soll die Erythrozyten-Membran vor Oxydierung und Zerstörung schützen und Anheften am Endothel verhindern
- Studie in USA mit 230 Patienten (5 – 59 J); es wurden nur Schmerzkrise berücksichtigt, die zum Klinikbesuch führten
- Ergebnis: Trend zur Verringerung des Aufsuchens der Klinik wegen Schmerzen
- Häufige Nebenwirkungen: Schmerzen (Arme, Beine, Thorax, Bauch, Kopf ) und gastro-enterale Beschwerden

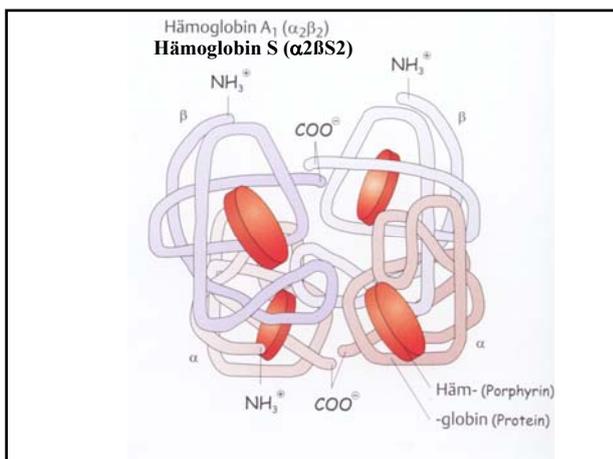
### Gentherapie – Einfügen von Genen mittels Vektoren

- Gentherapie = autologe SZT (nach Konditionierung) mit genetisch veränderten SZ
- Heute nur noch Lentivirus Vektoren (können ruhende SZ infizieren, können self-inactivating (SIN) Eigenschaften verliehen bekommen um Tumorbildung zu verhindern, können große Genabschnitte transportieren)
- Vektoren können β, γ, γ/β Hybrid Globine oder Globine, die Sichel verhindern, transportieren
- Risiko der Entstehung von Tumoren mit Lentivirus-Vektoren gering, aber prinzipiell vorhanden



## Afrikanische Pflanzenextrakte

- 1972 Prof. Sofowara in Nigeria: **Fagara**
- 1979 Dr. F. Médéjan in Benin: **VK500** (Extrakt aus Fagara-Rinde) verhindert angeblich die Sichelbildung im Reagenzglas
- 1980 Dr. Médéjan: Kombination von VK500 + Extrakt aus **Securidaca** verhindert Schmerzkrisen
- 2003 **Niprisan (Hemoxin/Nicosan** in USA) = Extrakt aus den nigerian. Pflanzen Piper guineense, Pterocarpus oson, Eugenia cariophyllum et Sorghum bicolor verhindert Sichelbildung im Reagenzglas, aber VK 500 ist völlig wirkungslos
- 2005 Ajawara aus der nigerian. Pflanze Cissus populnea verhindert Sichelbildung im Reagenzglas
- 2007 P. Mpiana (Kongo) stellt Wirksamkeit von 12 afrik. Pflanzen bei Sichelzellerkrankheit fest.



## Therapien für Thal Major

- Hochtransfusionsregime (Hb nie < 9,5 g/dl)
- Chelat-Therapie
- SZT (Familien-oder Fremdspender)
- Haploidentische Transplantation ??
- Genterapie mit Lentiviren
- Genetic Engineering

## Was könnte geändert werden?

- Neugeborenen-Screening
- Verbesserung der Patienten-Information
- Untersuchung auf Trägerschaft in Risikogruppen
- Verbesserung der Information aller **Ärzte** über die Erkrankung (Allgemeines, Schmerztherapie, Prognose ect); Hämoglobin-Krankheiten müssen Thema im Medizinstudium sein





### Was haben wir erreicht seit 2008 ?

- Ca. 135 Mitglieder (Juli 2017)
- Öffentlichkeitsarbeit:
  - Website [www.IST-ev.org](http://www.IST-ev.org)
  - Flyer
  - Info-Broschüren (deutsch, engl. arab.)
  - Mitglied bei der ACHSE
  - Mitglied bei TIF
- Förderung durch GKV

### Was wollen wir erreichen?

- Mehr Mitglieder um eine stärkere Stimme zu haben in der Öffentlichkeit
- Kontakt mit möglichst vielen Patienten in Deutschland
- Informationsvermittlung für alle Sichelzell-und Thalassämiepatienten
- Engagement der Betroffenen, denn „Selbsthilfe“ heißt: Selber etwas tun, damit sich die Situation verbessert , **z.B. Aufklärung in Verwandtschaft und Bekanntenkreis über Notwendigkeit der Trägerschafts-Testung!**