

# GPOH Register Sichelzellerkrankheit

## Hintergrund

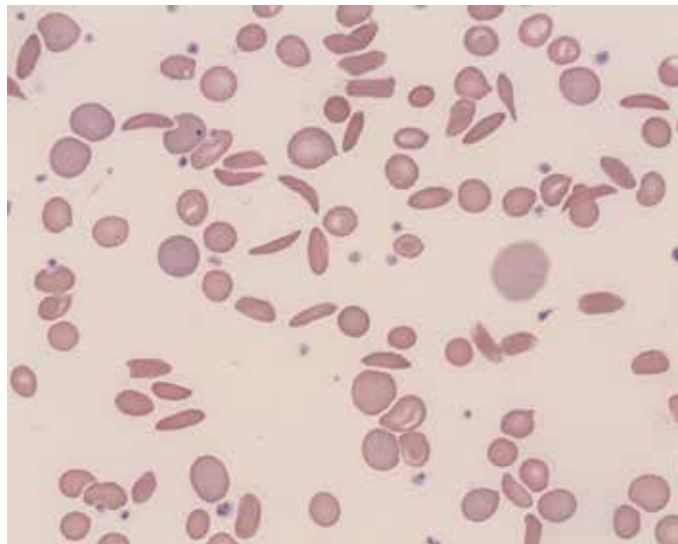
Die Sichelzellerkrankheit ist weltweit die häufigste Erbkrankheit und betrifft jährlich weit über 300.000 Neugeborene. Ursprünglich war die Sichelzellerkrankheit ausschließlich in tropischen oder subtropischen Malariagebieten verbreitet, vor allem in Afrika, dem mittleren Osten und Indien. Mit den Wanderungsbewegungen der Neuzeit hat sich das genetische Merkmal „HbS“, das die Sichelzellerkrankheit verursacht, auch in Europa verbreitet. Nur Menschen, die sowohl von der Mutter als auch vom Vater eine krankheitsverursachende Kopie des  $\beta$ -Globin-Gens geerbt haben, erkranken. Bei ihnen wird ein veränderter roter Blutfarbstoff gebildet, der sowohl das Überleben der roten Blutkörperchen verkürzt als auch die Fließeigenschaften des Blutes ändert. Dadurch kommt es zur Blutarmut und zu schmerzhaften und gefährlichen Gefäßverschlüssen. Schätzungen zufolge leben in Deutschland derzeit etwa 3.000 Patienten mit Sichelzellerkrankheit, etwa eines von 10.000 Neugeborenen in Deutschland ist von der Sichelzellerkrankheit betroffen.

Die Krankheit äußert sich unter anderem durch lebensbedrohliche Infektionen, durch eine ausgeprägte Blutarmut, durch schwerste Schmerzen und durch chronische Schädigungen innerer Organe. Häufig müssen die Patienten wegen akuter Ereignisse im Krankenhaus behandelt werden, oft werden typische Symptome der Sichelzellerkrankheit auch verkannt und nicht oder nicht richtig behandelt. In vielen Ländern Afrikas erreicht die Mehrzahl der Patienten nicht das Erwachsenenalter. In Ländern mit modernem Gesundheitswesen, wie beispielsweise den USA, konnte die Sterblichkeit von Kindern mit Sichelzellerkrankheit zwar stark reduziert werden, allerdings ist die Lebenserwartung dieser Patienten weiterhin um etwa 20 Jahre verkürzt. Durch medizinische Maßnahmen wie die Gabe von Medikamenten oder gezielt eingesetzte Bluttransfusionen kann die Häufigkeit der bedrohlichen Ereignisse verringert

werden. Manche Patienten können, mit Einschränkungen, am Berufsleben teilhaben und auch Kinder bekommen. Für die wenigen Patienten, für die ein passender Stammzellspender verfügbar ist, kann eine Stammzelltransplantation die Sichelzellerkrankheit dauerhaft heilen. Allerdings ist diese Behandlung selbst mit Risiken verbunden.

## Was ist das Problem?

Bislang wurde die Sichelzellerkrankheit in Deutschland als „exotische“ Krankheit angesehen. Sie betrifft überwiegend Einwanderer, die oft sprachlich benachteiligt sind. Darüber hinaus können beispielsweise Asylsuchende oft erst mit Verzögerung an der medizinischen Versorgung in Deutschland teilhaben. Nur wenige Ärzte, meist Kinderärzte, sind auf die Behandlung dieser Krankheit spezialisiert. Im Gegensatz zu anderen Ländern wie den USA, Großbritannien, Frankreich, Belgien oder Brasilien werden Neugeborene in Deutschland nicht systematisch



Blutausstrich mit zahlreichen Sichelzellen: Diese länglichen Zellen erfüllen die Funktion des Sauerstofftransports nicht mehr, werden schneller abgebaut, sind starr und führen zu Gefäßverschlüssen.



Maschinelle Blutaustauschtransfusion zur Vorbeugung eines Schlaganfalls bei Sichelzellerkrankung. Bei diesem Verfahren werden die schädlichen Sichelzellen durch rote Blutkörperchen von gesunden Spendern ersetzt. Dadurch können Komplikationen sowohl behandelt als auch vermieden werden.

auf die Sichelzellerkrankung untersucht. Aus diesem Grund wird die Krankheit meistens erst erkannt, wenn Symptome auftreten. Vorbeugende Maßnahmen, um lebensbedrohliche Komplikationen zu verhindern, können unter diesen Umständen nur mit Verzögerung eingesetzt werden. Auch wegen des Fehlens eines allgemeinen Neugeborenen Screenings in Deutschland können Häufigkeit und Verteilung der Sichelzellerkrankung nur geschätzt werden. Komplikationen werden bislang nicht systematisch erfasst, ebenso wenig wird die Umsetzung von Therapieempfehlungen kontrolliert.

### Was haben wir getan?

Die Betreuung von Patienten mit Sichelzellerkrankung ist komplex und aus den genannten Gründen in vielen Bereichen verbesserungsfähig. Deshalb hat die Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie im Jahr 2012 ein Konsortium aus den Universitätskliniken Berlin, Frankfurt, Hamburg, Heidelberg und Ulm beauftragt, die Versorgungsstruktur für Patienten mit Sichelzellerkrankung zu verbessern. Diesem Ziel haben wir uns aus mehreren Richtungen genähert. Zunächst haben wir, in Abstimmung mit den Kollegen aus Österreich und der Schweiz, eine umfangreiche Leitlinie zur Behandlung der Sichelzellerkrankung zusammengestellt. Diese ist seit Ende 2014 auf [www.awmf.de](http://www.awmf.de) verfügbar und hat gegenüber vorangegangenen Leitlinien den Kreis der Patienten, die eine auf die Ursache der Sichelzellerkrankung zielende Behandlung erhalten sollen, deutlich erweitert. Konkret sollen jetzt alle Patienten mit symptomatischer Sichelzellerkrankung das Medikament Hydroxycarbamid erhalten, für das mittlerweile klar gezeigt werden konnte, dass es schon bei kleinen Kindern nicht nur die Häufigkeit akuter Komplikationen verringert, sondern auch langfristigen Organschäden vorbeugen kann. Darüber hinaus soll die Stammzelltransplantation vom passenden Spender allen Patienten mit Sichelzellerkrankung, nicht nur den besonders schwer betroffenen, angeboten werden.

In mehreren Treffen mit Kollegen, die auf die Stammzelltransplantation bei Kindern spezialisiert sind, haben wir ein Konsensuspapier zum Vorgehen bei der Stammzelltransplantation wegen Sichelzellerkrankung erstellt und dieses innerhalb der Fachgesellschaft verbreitet. Diese geänderte Praxis schlägt sich auch in der Statistik nieder: Während in den Jahren 2011-2013 im Durchschnitt acht Patienten wegen einer Sichelzellerkrankung mit einer Stammzelltransplantation behandelt wurden, stieg diese Zahl im Jahr 2014 auf 15 und im Jahr 2015 auf 22 Patienten (Deutsches Register für Stammzelltransplantation, Jahresbericht 2015).

Weiteres Ziel unserer Arbeit ist die Etablierung eines allgemeinen Neugeborenen Screenings auf die Sichelzellerkrankung. Der Nutzen eines solchen wurde in Nordamerika schon in den 1980er Jahren nachgewiesen, dementsprechend haben zahlreiche Länder ein solches Screening fest mit dem Neugeborenen Screening auf Stoffwechselerkrankungen verbunden. Aufgrund des Mangels an Daten zur Häufigkeit der Sichelzellerkrankung in Deutschland wurde ein solches Screening bislang hierzulande nicht eingeführt. Um diese Lücke in den epidemiologischen Daten zu schließen, haben wir an drei Standorten unseres Konsortiums jeweils die Häufigkeit der Sichelzellerkrankung unter allen Neugeborenen bestimmt. Dabei fanden sich nicht nur in den Ballungszentren Berlin und Hamburg mit rund 1:2.500, sondern auch in den Flächenländern Baden-Württemberg, Rheinland-Pfalz und Saarland mit rund 1:12.500 eine überraschend hohe Frequenz von Neugeborenen mit Sichelzellerkrankung. Diese rechtfertigt, gemeinsam mit der Möglichkeit einer frühzeitigen lebensrettenden Intervention, in unserer Augen ein allgemeines Neugeborenen Screening auf die Sichelzellerkrankung in ganz Deutschland. Einen Antrag auf Finanzierung durch die Krankenkassen haben wir zusammengestellt, er wurde Anfang 2016 bei dem entsprechenden Gremium eingereicht. Allerdings erwarten wir, dass die endgültige Entscheidung über diesen Antrag mehrere Jahre in Anspruch nehmen wird.

### Nächstes Ziel: Das Register Sichelzellerkrankung

Mit Unterstützung der Deutschen Kinderkrebsstiftung wollen wir nun herausfinden, wie häufig die Sichelzellerkrankung in Deutschland ist, wie sie verläuft und wie die Patienten versorgt werden. Dazu soll ein bundesweites Patientenregister zunächst die Gruppe der Patienten mit Sichelzellerkrankung in Deutschland beschreiben. Weil sich diese aufgrund der Migrationshistorie unseres Landes wesentlich von denen anderer Länder unterscheidet, wollen wir auch möglichst genau die genetischen Grundlagen der Sichelzellerkrankung erfassen. Möglicherweise findet sich hier eine Erklärung für die alte Beobachtung, dass die Ausprägung der Sichelzellerkrankung auch von der ethnischen Zugehörigkeit des Patienten abhängt. Die Ausprägung der Sichelzellerkrankung bei Patienten in Deutschland können wir nur erfassen, wenn wir langfristig Daten zu akuten und chroni-

| Standort     | Ansprechpartner                                | Schwerpunkt innerhalb des Konsortiums                |
|--------------|------------------------------------------------|------------------------------------------------------|
| Berlin       | Dr. Stephan Lobitz                             | Sprecher des Konsortiums, Neugeborenencreening       |
| Frankfurt/M. | Dr. Andrea Jarisch                             | Stammzelltransplantation                             |
| Hamburg      | Dr. Regine Grosse                              | Betreuung erwachsener Patienten und Schwangerer      |
| Heidelberg   | Dr. Joachim Kunz,<br>Prof. Dr. Andreas Kulozik | Register                                             |
| Ulm          | Prof. Dr. Holger Cario                         | Übergang von der Kinderheilkunde zur Inneren Medizin |

Das Konsortium Sichelzellerkrankheit der GPOH. An allen Standorten des Konsortiums wird die gesamte Versorgung von Patienten mit Sichelzellerkrankheit angeboten, inklusive der Diagnostik, Beratung (auch zur „zweiten Meinung“), aller notwendiger Vorsorgeuntersuchungen, Blutaustauschtransfusion und Stammzelltransplantation.

schen Komplikationen sammeln. Aus diesem Grund planen wir keine kurzfristige, einmalige Erhebung, sondern wollen die Patienten über einen längeren Zeitraum begleiten. Die Therapie bestimmt wesentlich die Krankheitsausprägung und wird deshalb in dem Register auch möglichst vollständig erfasst werden. Insbesondere innovative Therapien wie die Stammzelltransplantation werden genau dokumentiert, und der Zustand des Patienten vor und nach Transplantation wird detailliert abgefragt. Die Dateneingabe erfolgt über die von der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie geförderte und in der Onkologie seit Jahren erprobte Software „MARVIN“. Auch um die Motivation der behandelnden Ärzte zu erhalten, die sich mit mindestens jährlichen Statusabfragen befassen müssen, planen wir die Einrichtung einer ärztlichen Beratung. Diese soll sowohl bei Notfällen als auch bei langfristigen Therapieentscheidungen Sicherheit geben.

Wir hoffen, dass wir mit Hilfe der durch das Register gewonnenen Daten nicht nur die Behandlung der Sichelzellerkrankheit verbessern, indem wir die medizinischen Leitlinien anpassen. Vielmehr wollen wir Argumente sammeln, um die Versorgung von Patienten mit Sichelzellerkrankheit strukturell zu verbessern. Ein Beispiel ist die Einführung des schon erwähnten Neugeborenencreenings. Weitere Beispiele können die standardisierte Behandlung von Patienten mit Sichelzellerkrankheit in spezialisierten Zentren sein, analog zu der in der Kinderonkologie schon lange erfolgreich geübten Praxis. Auch beim Übergang in die Erwachsenenmedizin und in der Versorgung Erwachsener nehmen wir Probleme wahr. Die Patientenversorgung könnte hier durch die Einrichtung von Spezialambulanzen verbessert werden, wenn sich aus den Registerdaten ein klarer Handlungsbedarf ableiten würde.

Nach gründlicher Vorbereitung wurden 2016 die ersten Patienten in das Sichelzellregister eingeschlossen. Mit der Förderung der Deutschen Kinderkrebsstiftung wollen wir innerhalb eines Jahres zunächst 200 weitere Patienten registrieren und eine erste Zwischenauswertung vornehmen. Insgesamt planen wir, mindestens 700 Patienten zu erfassen.

Da aber die Zahl der Patienten mit Sichelzellerkrankheit in Deutschland nicht bekannt ist und sich durch die fortwährende Zuwanderung kontinuierlich erhöht, kann diese Zahl noch deutlich wachsen. Wir hoffen, durch das Register und die flankierenden Maßnahmen einen Beitrag zu leisten, damit Patienten mit Sichelzellerkrankheit auch in Deutschland die bestmögliche Therapie erhalten. ■



**Kontakt:**

**Dr. med. Joachim Kunz**  
 Klinik für Kinderheilkunde III  
 Onkologie, Hämatologie,  
 Immunologie und Pneumologie  
 Zentrum für Kinder- und Jugend-  
 medizin  
 Im Neuenheimer Feld 430  
 69120 Heidelberg  
 Tel. 0049- 06221 56 4002



Die Deutsche Kinderkrebsstiftung unterstützt aktuell in begrenztem Umfang auch ausgewählte klinische GPOH-Studien und -Register für primär nicht-maligne hämatologische Erkrankungen.

Hierzu gehört das GPOH-Register Sichelzellerkrankheit, für dessen Aufbau eine Anschubfinanzierung in Höhe von insgesamt 538.735 Euro bewilligt wurde; Förderungszeitraum 01.11.2016 bis 31.10.2018 (Projektnummer DKS 2016.12)