

Die Sichelzellerkrankung in der Schweiz

Teil 2: Therapeutische und prophylaktische Massnahmen



Markus Schmutz^a, Oliver Speer^a, Ayse Hulya Ozsahin^b, Gabriele Martin^b

^a Erythrozytenlabor, Abt. Immunologie, Hämatologie und Knochenmarkstransplantation, Kinderspital Zürich,

^b Unité d'onco-hématologie pédiatrique, Département de l'enfant et de l'adolescent, Hôpitaux Universitaires de Genève

Quintessenz

- Supportiv-medizinische Massnahmen sind wichtig und umfassen ein Schmerztherapie-Stufenschema mit Paracetamol/Codein, nichtsteroidalen Antirheumatika und (bei Nichtansprechen) Morphinderivaten.
- Impfungen gegen Pneumo- und Meningokokken sowie die Penicillin-Prophylaxe bis mindestens ins Kindergartenalter wirken dem erhöhten Infektrisiko durch bekapselte Erreger (Pneumokokken, Meningokokken u.a.) entgegen und führten bereits zu einem deutlichen Rückgang der infektbedingten Mortalität im Kleinkindesalter.
- Weiterführende Behandlungen bei schwereren Verläufen beinhalten die Durchführung von regelmässigen Transfusionen und den Einsatz des Medikamentes Hydroxyurea.
- Hydroxyurea stellt eine vielversprechende Alternative zu regelmässigen Transfusionen dar und kann das Risiko für eine Lungenkrise und einen Stroke senken, die Anzahl schwerer Schmerzkrisen reduzieren und das Überleben der Patienten verbessern.
- Bei schweren Verläufen und wenn ein HLA-identer Familienspender zur Verfügung steht, sollte eine Knochenmarkstransplantation in Erwägung gezogen werden.
- Erwachsene Patienten haben eine reduzierte Lebenserwartung aufgrund der kardialen Komplikationen einer oft auftretenden pulmonalen Hypertension; Diese wird durch ein zusätzlich vorhandenes Asthma oder einen Nikotinabusus nochmals gefördert.

Summary

Sickle cell disease in Switzerland. Part 2: Prophylaxis and treatment

- *Supportive measures include a management plan for pain episodes with initial administration of paracetamol and codeine, non-steroidal antiinflammatory drugs and if necessary IV morphine.*
- *Due to functional hyposplenism, vaccinations against pneumococci and meningococci as well as penicillin prophylaxis at least until age 5 years are required and already result in a marked drop in infection-based infant mortality.*
- *Further treatment for more symptomatic patients includes regular transfusions and hydroxyurea.*
- *Hydroxyurea offers a promising alternative to regular transfusions and can lower the risk of lung crisis and stroke, reduce the number of severe pain episodes and improve patient survival.*
- *Bone marrow transplantation from an HLA-identical sibling is indicated in patients with a severe disease course unresponsive to conventional therapy.*
- *Due to the development of pulmonary hypertension in adults, which is further exacerbated by asthma or smoking, life expectancy is shortened by cardiac complications.*

Therapeutische und prophylaktische Massnahmen

Die eindrückliche chronische Anämie der Patienten mit SCD oder Compound-Hämoglobinopathie, mit Hb-Werten oft unter 90 g/L, wird im Alltag relativ gut vertragen (durch die geringere O₂-Affinität des HbS kann O₂ gut im peripheren Gefässgebiet abgegeben werden). Eine weitere Zunahme der Anämie, z.B. bei einem Fe-, Folsäure- oder Vitamin-B₁₂-Mangel sowie bei einem schweren Infekt, kann schnell zu klinischen Symptomen führen und muss mit einer oralen Fe- oder Vitamin-Substitution und gegebenenfalls, bei einer schweren Infektion, mit einer Ec-Transfusion behandelt werden. Die Indikation zu einer Ec-Transfusion muss individuell gestellt werden. Sie wird vor allem durch die Schwere der klinischen Symptome bei Infekten oder VOK und dem beim Patienten im Verhältnis zum Ausgangs-Hb beobachteten Abfall des Hbs bestimmt. Bei einer Transfusion sollte der Ziel-Hämatokrit nicht über 30% liegen, um eine übermässige Zunahme der Viskosität zu vermeiden. Bei einem Stroke oder einem schweren Chest-Syndrom muss meistens eine Austauschtransfusion durchgeführt werden. Da es sich um eine chronische Erkrankung handelt, haben Supportivmassnahmen eine grosse Bedeutung. Wichtig sind eine gute Hydrierung und Oxygenierung, Kälteschutz und Vermeiden von Aufenthalt in grosser Höhe (>2500 m). Alle Patienten mit SCD haben aufgrund der abnormalen Milzfunktion ein erhöhtes Risiko für Infekte mit Pneumokokken, Meningokokken und anderen Erregern. Aus diesem Grund ist eine Penicillinprophylaxe mit zweimal 200 000–400 000 E p.o. täglich bis mindestens ins Kindergartenalter (>5. Lebensjahr) notwendig. Bei Schulkindern

Abkürzungen

Ec	Erythrozyten
Hb	Hämoglobin
HbA	Hämoglobin A
HbF	Hämoglobin F
HbS	Hämoglobin S
HU	Hydroxyurea
KMT	Knochenmarkstransplantation
NO	Stickstoffmonoxid
SCD	Sichelzellerkrankung
TCD	Transkranielle Doppler-Sonographie
VOK	Vasookklusive Krise

und Erwachsenen genügt eine Behandlung bei Infektsymptomen; Hier sind die Resultate einer Penicillin-Dauerprophylaxe ebenbürtig. In jedem Alter muss bei Fieber $>38,5$ °C aufgrund des Erregerspektrums sofort eine Behandlung mit Amoxicillin/Clavulansäure (bei schwerwiegenden Infekten, z.B. bei einem Chest-Syndrom, evtl. mit Ceftriaxon oder Meropenem) eingeleitet werden. Heute sind Impfungen gegen Pneumokokken und Meningokokken sowie die jährliche Grippeimpfung bei Kindern ab dem ersten Lebensjahr Teil des regulären Impfplans. Es wird empfohlen, bis zum dritten Lebensjahr immer zuerst eine Grundimmunisation mit einem konjugierten Impfstoff durchzuführen (Pneumokokken: Prevenar; Meningokokken: NeivCvac-C). Bei älteren, später eingewanderten Patienten müssen u.U. Pneumokokken- und Meningokokken-Impfungen nachgeholt werden [9]. Dieses in vielen Ländern Europas und in Nordamerika befolgte Impfschema führte bereits zu einem eindrucklichen Rückgang der Inzidenz der lebensbedrohlichen Pneumokokken-Infektionen [6].

Jeder Patient hat einen Notfallausweis und ein genau festgelegtes Notfallprozedere. Bei peripheren Schmerzkrisen haben sich ein Schmerztherapie-Stufenschema mit initialer Gabe von Paracetamol-Codein-Kombinationspräparaten und, bei weiter vorhandenen starken Schmerzen, die Gabe eines nichtsteroidalen Antirheumatikums bewährt. Bei ungenügendem Ansprechen sollten grosszügig Morphinderivate i.v. verabreicht werden. Bei der initialen Behandlung des Priapismus setzen nordamerikanische Zentren Pseudoephedrin 0,5–1 mg/kg p.o. ein.

Bei Patienten mit gehäuften und schweren VOK genügt eine solche «on demand»-Therapie nicht. Weiterführende Behandlungen beinhalten die

Durchführung von regelmässigen Transfusionen, den Einsatz des Medikaments Hydroxyurea und in seltenen Fällen die Durchführung einer Knochenmarkstransplantation. Durch regelmässige Transfusionen kann die Häufigkeit von peripheren VOK, Stroke-Ereignissen, deren Mortalität sowie die Häufigkeit eines Stroke-Rückfalls deutlich gesenkt werden. Die Stroke-Präventionsstudie (STOP I) konnte eindrucksvoll zeigen, dass Transfusionen zur Senkung des Hämoglobin S unter 30% das Risiko eines Zweitinfarktes um bis zu 90% senken können. Hingegen erlitten 10% der nichttransfundierten Kinder einen Hirninfarkt [7]. Resultate einer Folgestudie (STOP II) deuten daraufhin, dass nach Absetzen der Transfusionstherapie die Blutflussgeschwindigkeit in den grossen Hirnarterien wahrscheinlich wieder ansteigt, so dass bei einer Mehrzahl der Patienten eine lebenslange Transfusionstherapie notwendig zu sein scheint [8]. Die Durchführung der monatlichen Transfusionen ist aufwendig, bei Kindern ist oftmals ein zentralvenöser Zugang notwendig, und mit der Zeit macht die Eisenüberladung eine teure Eisenchelatortherapie notwendig, ohne die es zu Komplikationen wie zu hormonellen Ausfällen oder einer Kardiomyopathie kommt. Ein modernes, bisher aber vor allem bei Erwachsenen angewandtes Transfusionsverfahren ist die Transfusion bei gleichzeitiger Erythrozytenapherese.

Obwohl mehrere grossangelegte Studien noch im Gange sind, so stellt heute der Einsatz des Medikaments Hydroxyurea (Litalir®) die vielversprechendste Behandlungsalternative dar. Anders als bei den früher in der Onkologie eingesetzten deutlich höheren Dosen kann das Medikament bei individuell eingestellten Dosen von 20–30 mg/kg die Produktion von HbF deutlich steigern, ohne myelosuppressiv zu wirken. HbF enthält kein Beta-Globin mit der Sichelzellpunktmutation und wirkt darum der Sichelung und Hämolyse entgegen. In unseren Zentren wird eine HU-Therapie bei Kindern und Erwachsenen mit pathologischen Resultaten in den regelmässigen TCD-Untersuchungen, bei Gefässveränderungen in den MRI-Untersuchungen oder deutlichen neuropsychologischen Auffälligkeiten sowie bei gehäuften und schweren VOK eingeleitet [10–12]. Insbesondere bei Einleitung der Therapie müssen engmaschige Blutbilduntersuchungen durchgeführt werden, damit ein mögliches Absinken der Neutrophilen und der Thrombozyten erfasst wird [2]. Abbildung 1 zeigt die Verläufe des HbF und des Gesamt-Hb bei in Genf und Zürich behandelten Kindern. Bei einer Mehrheit der Patienten führte die HU-Therapie nach zwei bis sechs Monaten zu einer Verdoppelung bis Verdreifachung der basalen HbF-Werte. Wie in anderen Zentren zeigen auch unsere Patienten unter HU eine deutliche Verbesserung sowohl der klinischen Symptome als auch der zerebralen arteriellen Flussgeschwindigkeiten. Heute muss nur ein sehr kleiner

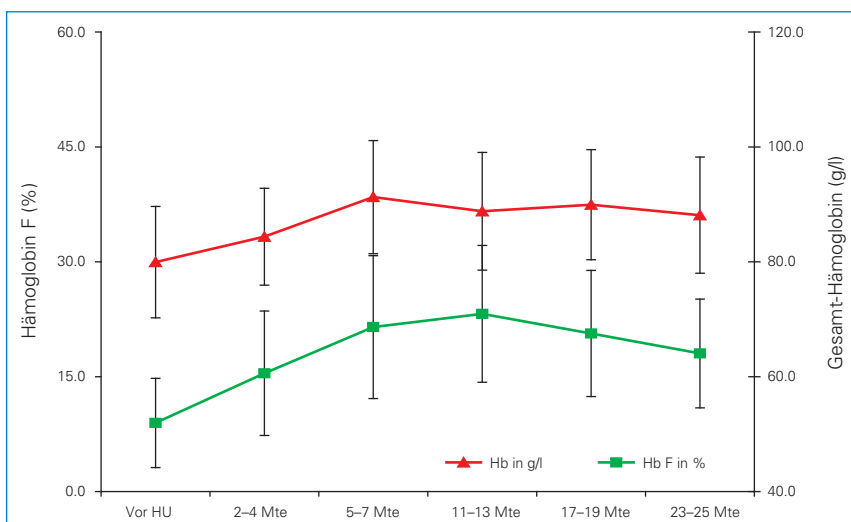


Abbildung 1

Verläufe des HbF und des Gesamt-Hb bei in Genf und Zürich behandelten Kindern mit SCD (n = 27) nach Einleitung einer Hydroxyurea-Therapie. Nach zwei bis spätestens sechs Monaten kommt es bei den meisten Patienten zu einem Anstieg des HbF und des Gesamt-Hb (CH-Sichelzellregister, unveröffentlichte Daten).

Teil unserer pädiatrischen Patienten (<5%) regelmässig transfundiert werden, und mehrere unserer Patienten konnten erfolgreich von einem regelmässigen Transfusionsregime auf eine ausschliessliche Behandlung mit HU umgestellt werden. Mittels serieller TCD-Untersuchungen kann gezeigt werden, wie umgekehrt proportional zur Induktion des HbF die zerebralen arteriellen Flussgeschwindigkeiten nach zwei bis sieben Monaten in prognostisch günstigere Bereiche gesenkt werden können. In diesem Zusammenhang zeigen retrospektive Arbeiten, dass das Malignomrisiko unter HU nicht erhöht ist. Die in der Vergangenheit beschriebenen sekundären Malignome beim Einsatz von HU bei Patienten mit myeloproliferativen Erkrankungen scheinen eher mit den Grunderkrankungen in Zusammenhang zu stehen [13].

Die allogene Knochenmarkstransplantation (KMT) ist aktuell die einzige Behandlung, die die SCD definitiv heilen kann. Bei einer KMT von einem HLA-identen Geschwister sind die Resultate günstig (EFS 85–90%), aber nur eine Minderheit der Kinder hat ein HLA-identen Geschwister als Spender. Auch sollte eine KMT vor dem Auftreten von irreversiblen Organschäden durchgeführt werden, welche oftmals diese Behandlungsform für Eltern erst wünschenswert erscheinen lassen. Bei einer

KMT von einem Fremdspender ist die Komplikationsrate bzw. Abstossung und Graft-Versus-Host-Erkrankung weiterhin erhöht; auch stehen in den Spenderregistern nur wenige afrikanische und asiatische Fremdspender zur Verfügung. Im Kinderspital Zürich wurden darum bisher nur wenige Kinder mit SCD transplantiert. Immer sollte, insbesondere bei SCD mit schwerem Verlauf, die Familie eines Patienten auf das Vorhandensein eines HLA-identen Geschwisterspenders untersucht und eine KMT mit der Familie diskutiert werden. Neuere Protokolle, unter Einsatz von Anti-Thymozyten-Globulin zur Konditionierung, konnten die KMT-Resultate nochmals verbessern [14, 15].

Bei Erwachsenen SCD-Patienten muss mit frühzeitig auftretenden kardiopulmonalen Gefässkomplikationen gerechnet werden, da die Anämie und insbesondere der gestörte NO-Metabolismus des Gefässendothels zu einer langsam progredienten pulmonalen Hypertonie und evtl. zu einer Rechtsherz-Insuffizienz führen [3, 4]. Es ist zu hoffen, dass SCD-Patienten in Zukunft aufgrund der aktuellen medikamentösen Supportivtherapie sowie des engmaschigeren Monitorings eine verbesserte Lebenserwartung haben werden.

Literatur

- Pauling L, Itano HA, Singer SJ, Wells IC. Sickle cell anaemia, a molecular disease. *Science*. 1949;110:543–8.
- Steinberg MH. Pathophysiologically based drug treatment of sickle cell disease. *Trends Pharmacol Sci*. 2006;27:204–10.
- Redding-Lallinger R, Knoll C. Sickle cell disease-pathophysiology and treatment. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care*. 2006;36:346–76.
- Gladwin MT, Kato GJ. Cardiopulmonary complications of sickle cell disease: role of nitric oxide and haemolytic anaemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2005;51–7.
- Discoll MC. Disorders of the blood: sickle cell disease. *Ped in Rev*. 2007;29:259–68.
- Halasa NB, Shankar SM, Talbot TR, Arbogast PG, Mitchel EF, Wang WC, et al. Incidence of invasive pneumococcal disease among individuals with sickle cell disease before and after the introduction of the pneumococcal conjugate vaccine. *Clin Infect Dis*. 2007;44:1428–33.
- Adams RJ, McKie VC, Hsu L, Files B, Vichinsky E, Pegelow C, et al. Prevention of a first stroke by transfusion in children with sickle cell anemia and abnormal results on transcranial Doppler ultrasonography. *N Engl J Med*. 1998;339:5–11.
- Adams RJ, Brambilla D. Discontinuing prophylactic transfusions used to prevent stroke in sickle cell disease. *N Engl J Med*. 2005;353:2769–78.
- Bundesamt für Gesundheit. Prävention schwerer Infektionen bei anatomischer und funktioneller Asplenie. *BAG Bulletin*. 2006;49:977–83.
- Gulbis B, Haberman D, Dufour D, Christophe C, Vermylen C, Kagambega F, et al. Hydroxyurea for sickle cell disease in children and for prevention of cerebrovascular events: the Belgian experience. *Blood*. 2005;105:2685–90.
- Ware RE, Zimmerman SA, Sylvestre PB, Mortier NA, Davis JS, Treem WR, et al. Prevention of secondary stroke and resolution of transfusional iron overload in children with sickle cell anemia using hydroxyurea and phlebotomy. *J Pediatr*. 2004;145:346–52.
- Schmugge M, Frischknecht H, Yonekawa Y, Baumgartner RW, Boltshauser E, Humbert J. Stroke in hemoglobin SD disease with moyamoya: Successful hydroxyurea treatment after cerebro-vascular bypass surgery. *Blood*. 2001;97:2165–7.
- Schultz WH, Ware RE. Malignancy in patients with sickle cell disease. *Am J Haematol*. 2003;74:249–53.
- Bernaudin F, Socie G, Kuentz M, Chevret S, Duval M, Bertrand Y, et al. Long-term results of related myeloablative stem-cell transplantation to cure sickle cell disease. *Blood*. 2007;110:2749–56.
- Krishnamurti L. Hematopoietic cell transplantation for sickle cell disease: state of the art. *Expert Opin Biol Ther*. 2007;7:161–72.
- Kato GJ, Gladwin MT, Steinberg MH. Deconstructing sickle cell disease: reappraisal of the role of hemolysis in the development of clinical subphenotypes. *Blood Rev*. 2007;21:37–47.
- Kroiss S, Zurbriggen K, Ceresetti M, Albisetti M, Reichenbach J, Speer O, et al. The pocked red blood cell count: a semiquantitative measure for normal and abnormal splenic function in children and neonates. *Swiss Med Wkly*. 2007;137(Suppl 158):17S.

Korrespondenz:

PD Dr. M. Schmugge Liner
Pädiatrische Hämatologie/
Onkologie FMH, FAMH
Leitender Arzt Hämatologie
Universitäts-Kinderklinik Zürich
Steinwiesstr. 75
CH-8032 Zürich
markus.schmugge@kispi.uzh.ch