

22. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Neugeborenen-Screening – Nürnberg – 19./20. Juni 2015

# Sichelzell-Screening: Vorbereitung des nationalen Pilotprojekts

Dr. med. Stephan Lobitz, MSc

Sprecher des GPOH-Konsortiums „Sichelzellkrankheit“

Klinik für Pädiatrie

mit Schwerpunkt Onkologie/Hämatologie/KMT

Charité – Universitätsmedizin Berlin

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



**GPOH-KONSORTIUM**  
**SICHELZELLKRANKHEIT**



# General Assembly

## Resolution adopted by the General Assembly on 22 December 2008

[without reference to a Main Committee (A/63/L.63 and Add.1)]



Sixty-third session  
Agenda item 155

### 63/237. Recognition of sickle-cell anaemia as a public health problem

*The General Assembly,*

*Recognizing* the need to promote better physical and mental health, bearing in mind the Universal Declaration of Human Rights<sup>1</sup> and other relevant human rights instruments, [ . . . ]

*Recognizing* that education, information and communication technologies should play a crucial role in preventing sickle-cell anaemia and that there is an urgent need to create effective research and training programmes in the countries most affected by this disease,

1. *Recognizes* that sickle-cell anaemia is a public health problem;
2. *Underlines* the need to raise public awareness about sickle-cell anaemia and to eliminate harmful prejudices associated with the disease;
3. *Urges* Member States and the organizations of the United Nations system to raise awareness of sickle-cell anaemia on 19 June each year at the national and international levels;
4. *Encourages* Member States, as well as United Nations agencies, funds and programmes, international institutions and development partners, to support health systems and primary health-care delivery, including efforts to improve the management of sickle-cell anaemia;
5. *Invites* Member States, international organizations and civil society to support the efforts being made to combat sickle-cell anaemia, including as part of health-system strengthening efforts, in the various development programmes, and to encourage basic and applied research on the disease;
6. *Urges* the Member States in which sickle-cell anaemia is a public health problem to establish national programmes and specialized centres for the treatment of sickle-cell anaemia and to facilitate access to treatment;
7. *Requests* the Secretary-General to bring the present resolution to the attention of all Member States and organizations of the United Nations system.





Das geplante Projekt soll in Kooperation der  
Deutschen Gesellschaft für Neugeborenenenscreening (DGNS)  
und der  
Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie  
und Hämatologie (GPOH)  
stattfinden.



**GPOH-KONSORTIUM**  
**SICHELZELLKRANKHEIT**

R. Grosse



A. Jarisch



S. Lobitz (Sprecher)



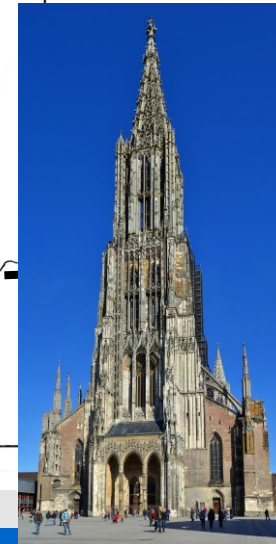
**GPOH-KONSORTIUM  
SICHELZELLKRANKHEIT**

A. Kulozik

J. Kunz



H. Cario

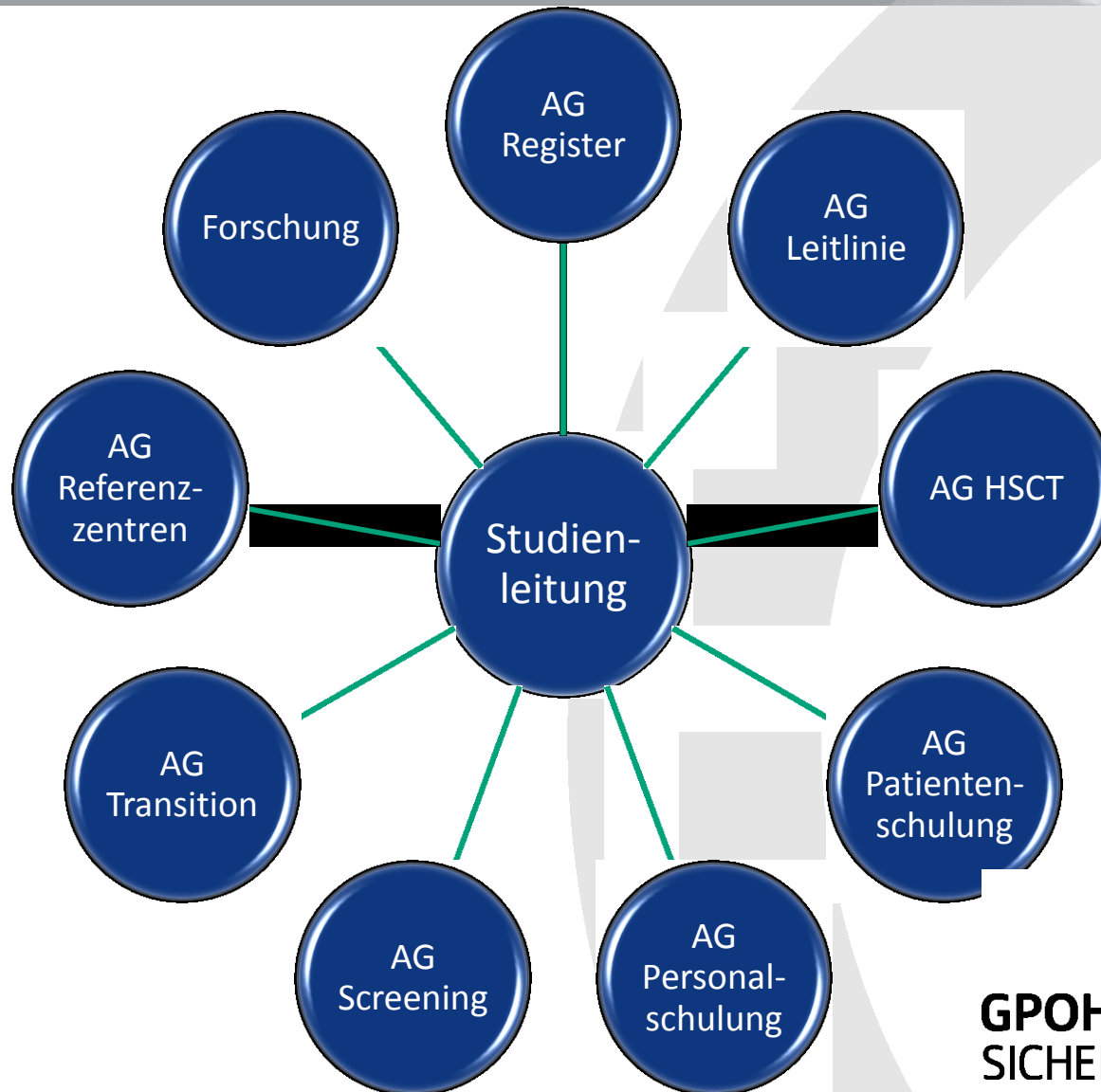


# GPOH-Konsortium Sichelzellerkrankheit

- ❖ gewählt von der Mitgliedervollversammlung der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH)
- ❖ **Auftrag:** Entwicklung eines Versorgungsprogramms für Kinder und Jugendliche mit einer Sichelzellerkrankheit

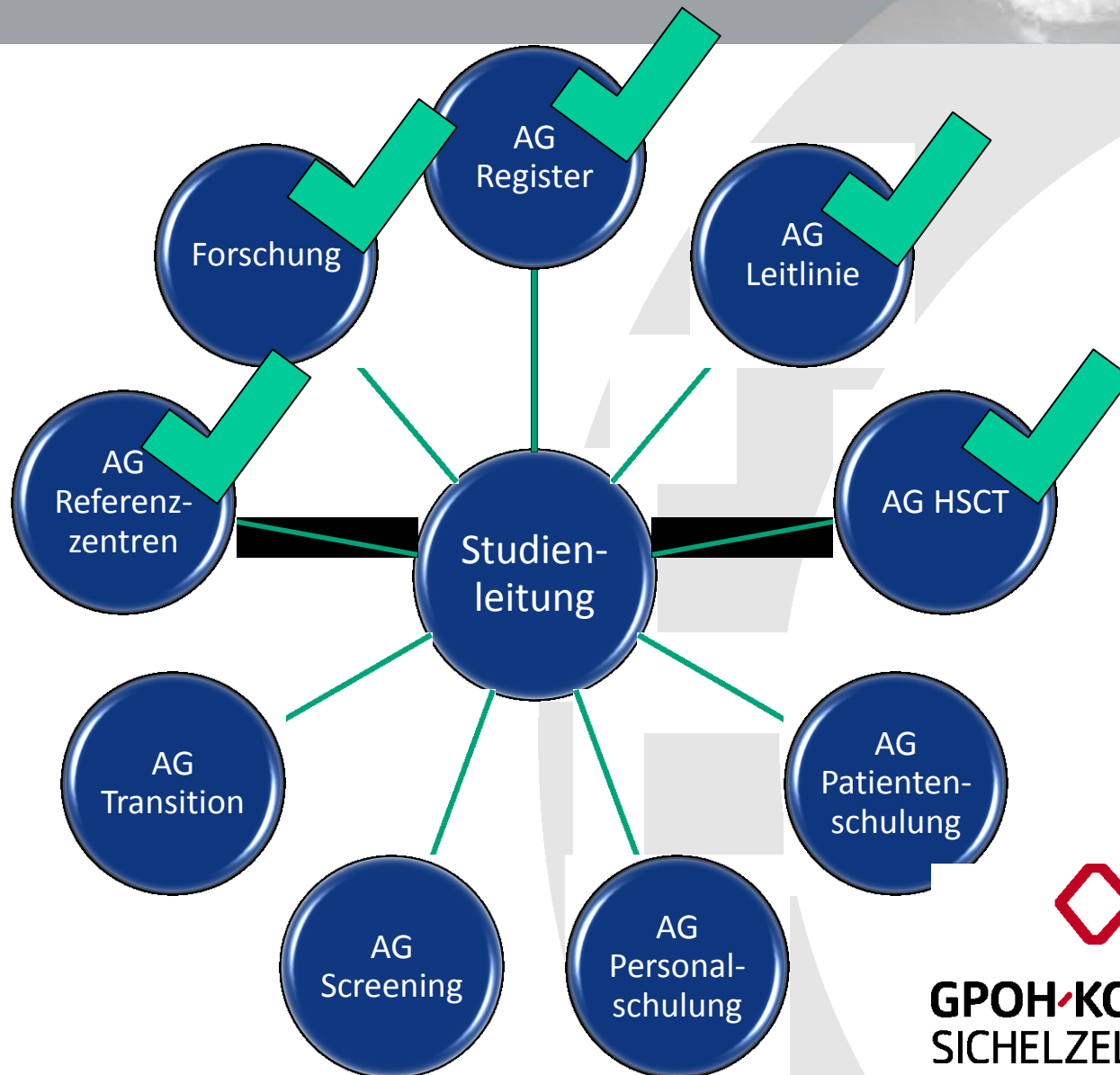


**GPOH-KONSORTIUM  
SICHELZELLKRANKHEIT**



**GPOH-KONSORTIUM**  
**SICHELZELLKRANKHEIT**





**GPOH-KONSORTIUM**  
**SICHELZELLKRANKHEIT**

# GPOH-Konsortium Sichelzellerkrankheit

## AG Screening

- ❖ Verantwortlich: Berlin (S. Lobitz)
- ❖ Interne Kooperationspartner:
  - ❖ Zentrallabor (C. Frömmel)
  - ❖ Screeninglabor (J. Klein, O. Blankenstein)
- ❖ Externe Kooperationspartner:
  - ❖ DGNS
  - ❖ Hämoglobin-Labor Uni Ulm (E. Kohne)
  - ❖ Kliniken des Konsortiums (**Hamburg, Heidelberg, Ulm, Frankfurt**)



**GPOH-KONSORTIUM  
SICHELZELLKRANKHEIT**



# Pilotprojekte

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

## 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** ....“*



**GPOH-KONSORTIUM**  
**SICHELZELLKRANKHEIT**

## 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 lebensbedrohlichen Milzsequestration bei Sichelzellerkrankheit



**GPOH-KONSORTIUM**  
**SICHELZELLKRANKHEIT**

## 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: Lebensbedrohliches akutes Thoraxsyndrom und dann doch Diagnose einer HbSC-Krankheit



**GPOH-KONSORTIUM**  
**SICHELZELLKRANKHEIT**

## Drei Fälle – zwei Botschaften

- ❖ Ein Neugeborenenenscreening könnte in Deutschland helfen, Kinder mit einer Sichelzellkrankheit früh zu identifizieren und der notwendigen Diagnostik und Therapie zuzuführen!



**GPOH-KONSORTIUM**  
**SICHELZELLKRANKHEIT**

## Drei Fälle – zwei Botschaften

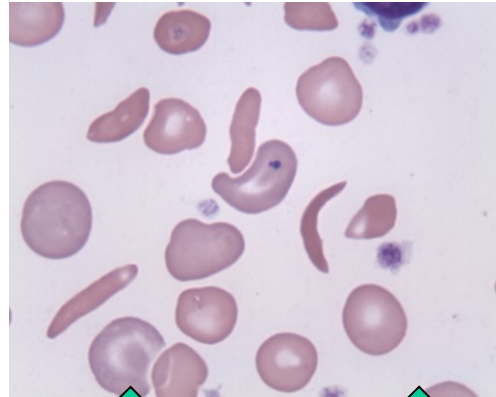
- ❖ Ein Neugeborenenenscreening könnte in Deutschland helfen, Kinder mit einer Sichelzellkrankheit früh zu identifizieren und der notwendigen Diagnostik und Therapie zuzuführen!
- ❖ Die Versorgung von Patienten mit einer Sichelzellkrankheit sollte durch spezialisierte hämatologische Ambulanzen erfolgen oder zumindest koordiniert werden!



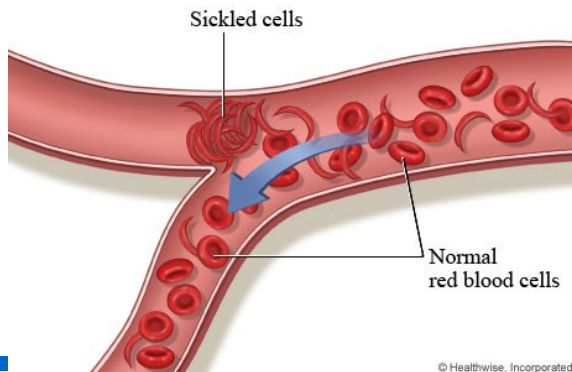
**GPOH-KONSORTIUM**  
**SICHELZELLKRANKHEIT**



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

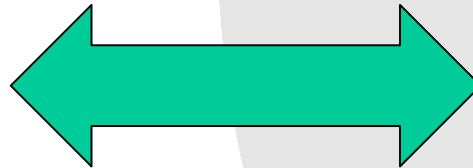
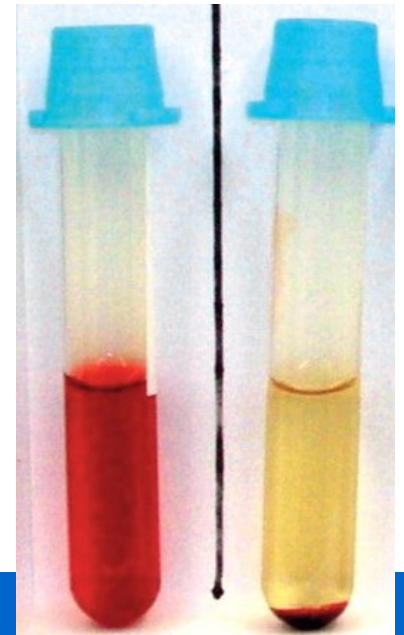


## Gefäßverschlüsse



© Healthwise, Incorporated

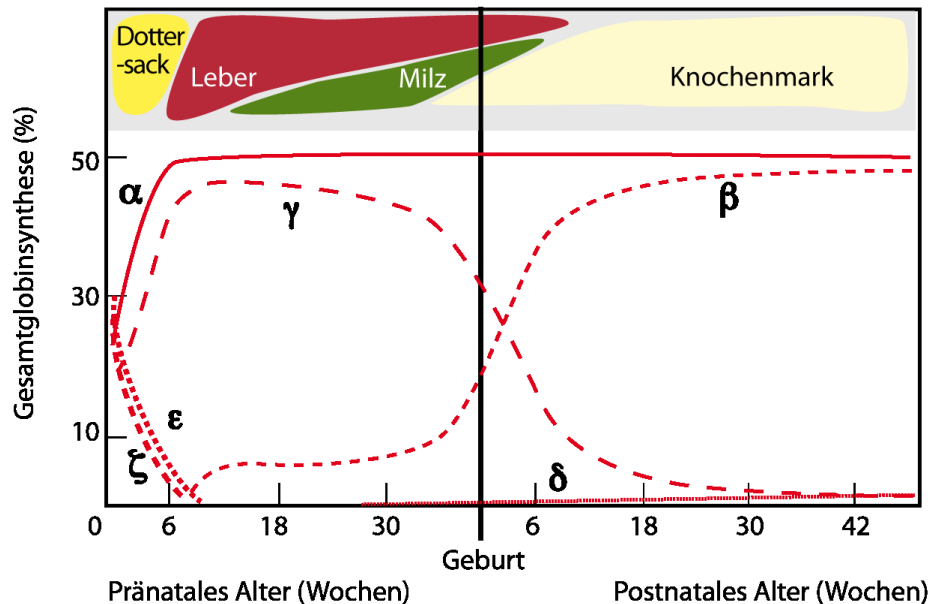
## Hämolyse





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

- ❖ autosomal-rezessiv erbliche  $\beta$ -Hämoglobinopathie
- ❖ wird daher erst nach dem Hämoglobin-Switch relevant



**GPOH-KONSORTIUM**  
**SICHELZELLKRANKHEIT**

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

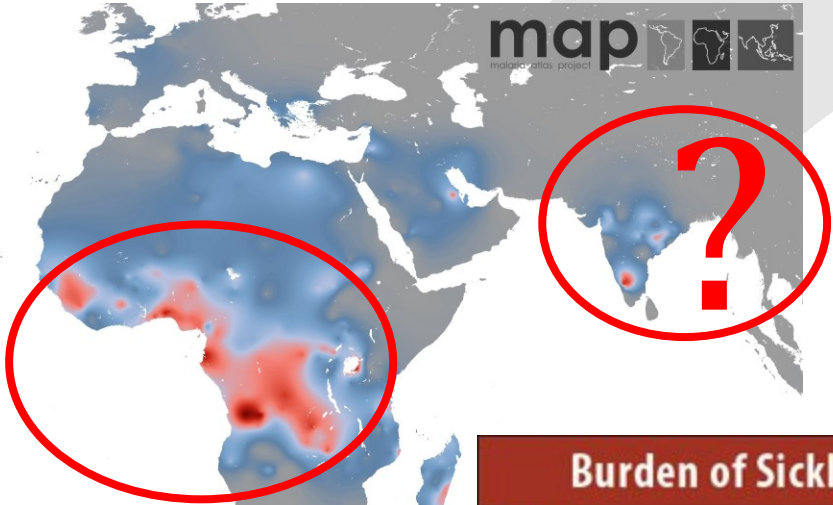
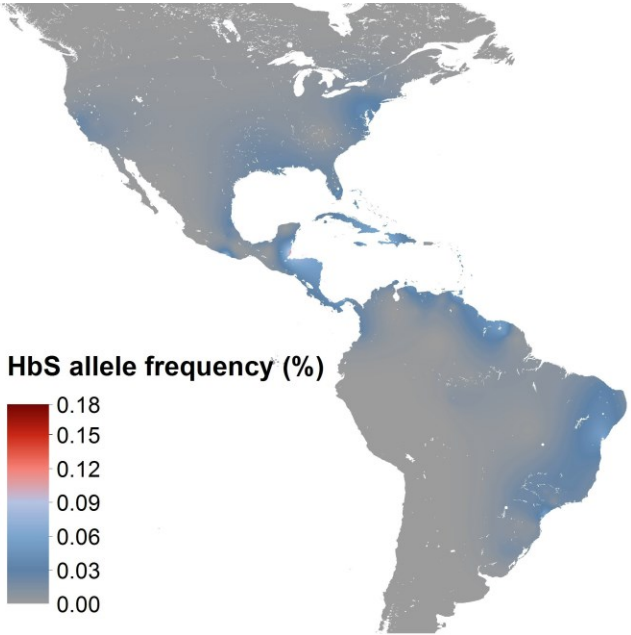
- ❖ lebensbedrohliche Komplikationen ab 3. Monat möglich
  - Infektionen
  - Milzsequestrationen
  - akute Thoraxsyndrome

➔ Erkrankung dann meist noch unbekannt!

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



**GPOH-KONSORTIUM  
SICHELZELLKRANKHEIT**

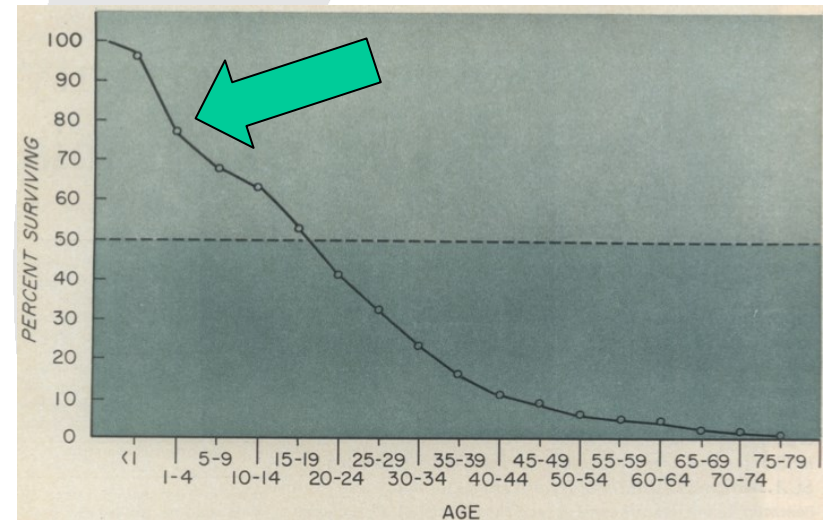


<b>Burden of Sickle Cell Disease</b>	
<b>COUNTRY</b>	<b>SICKLE CELL BIRTHS/YEAR</b>
Nigeria	91,011
Dem. Rep. Congo	39,743
Tanzania	11,877
Uganda	10,877
Angola	9,017
Cameroon	7,172
Zambia	6,039
Ghana	5,815
Guinea	5,402
Niger	5,310
Sub-Saharan Africa Total	242,187
Worldwide Total	305,773

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

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

➔ Notwendigkeit einer Früherkennung!!!



<sup>1</sup>Trowell, HC: The natural history of homozygous sickle-cell anaemia in Central Africa, *Q J Med* (1957)

<sup>2</sup>Attah, E: Death Patterns in Sickle Cell Anemia, *JAMA* (1975)

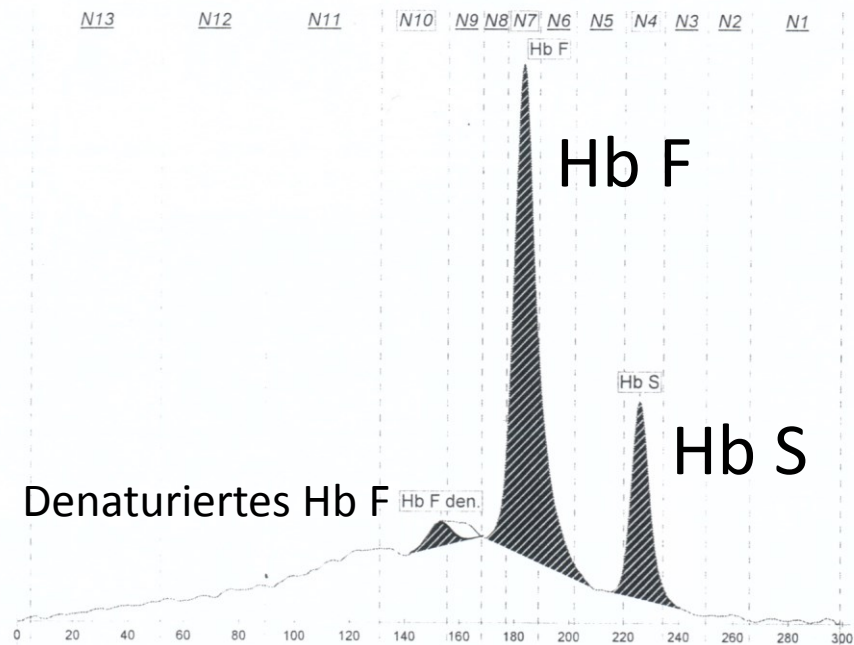
<sup>3</sup>Grosse, SD: SCD in Africa: a neglected cause of early childhood mortality, *Am J Prev Med* (2011)

<sup>4</sup>Rogers, DW: Early deaths in Jamaican children with sickle cell disease, *Br Med J* (1978)

<sup>5</sup>Scott, RB: Health Care Priority and Sickle Cell Anemia, *JAMA* (1970)

# Diagnose

Fehlen von HbA  
bei gleichzeitigem  
Nachweis von HbS  
bzw. HbS + HbX  
(funktioniert schon beim  
Neugeborenen)



*Hemoglobin- neonat- Electrophoresis*

Fractions	%
Hb F den.	1,4
Hb F	30,2
Hb S	9,3
„Schrott“	59,1%

## Jamaican Cohort Study

- ❖ erstes Screening-Programm
- ❖ 100.000 untersuchte Babys
- ❖ 315 Betroffene
- ❖ je zwei Kontrollen
- ❖ Intervention seit 1973



# Konsequenzen einer Früherkennung

- ❖ Penicillinprophylaxe<sup>1,2</sup>
- ❖ Konsequente Impfung gegen bekapselte Bakterien<sup>2,3</sup>
- ❖ Unverzögliche Vorstellung bei Fieber<sup>4</sup>
- ❖ Milzpalpation durch Eltern<sup>4</sup>
- ❖ Spezialabteilungen und Informationsprogramm<sup>4</sup>

➔ Reduktion der Mortalität um bis zu 90%

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

<sup>1</sup>Gaston, MH: Prophylaxis with Oral Penicillin in Children with Sickle Cell Anemia, *N Eng J Med* (1986)

<sup>2</sup>John, AB: Prevention of pneumococcal infection in children with homozygous sickle cell disease, *Br Med J* (1984)

<sup>3</sup>Yannie E: Trends in pediatric sickle cell disease-related mortality in the US, 1983-2002, *J Pediatr* (2009)

<sup>4</sup>Lee, A: Improved survival in homozygous sickle cell disease: lessons from a cohort study, *BMJ* (1995)

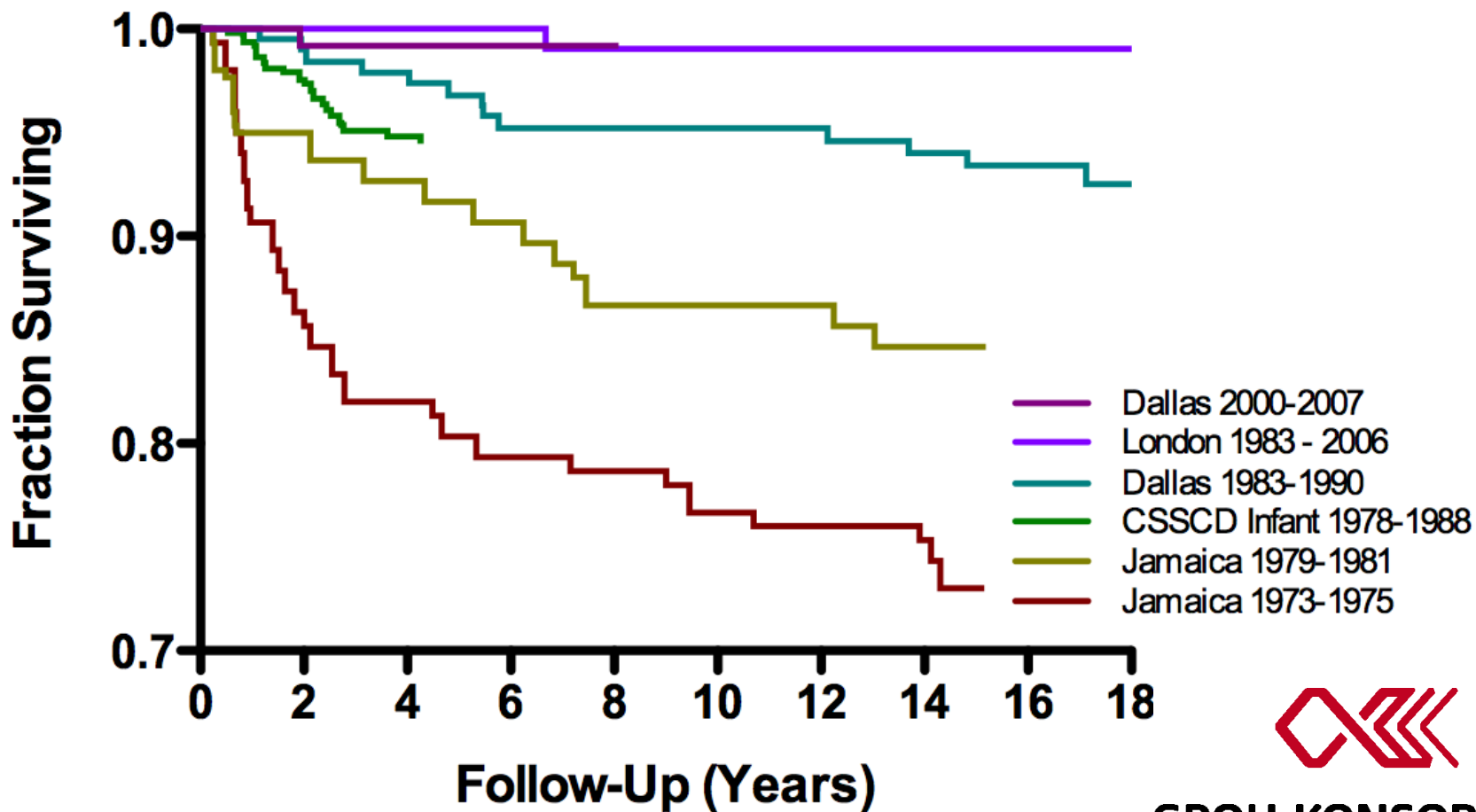


# Jamaican Cohort Study

<b>Age (years)</b>	<b>First third (June 1973- December 1975)</b>	<b>Second third (December 1975- January 1979)</b>	<b>Last third (January 1979- December 1981)</b>
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)

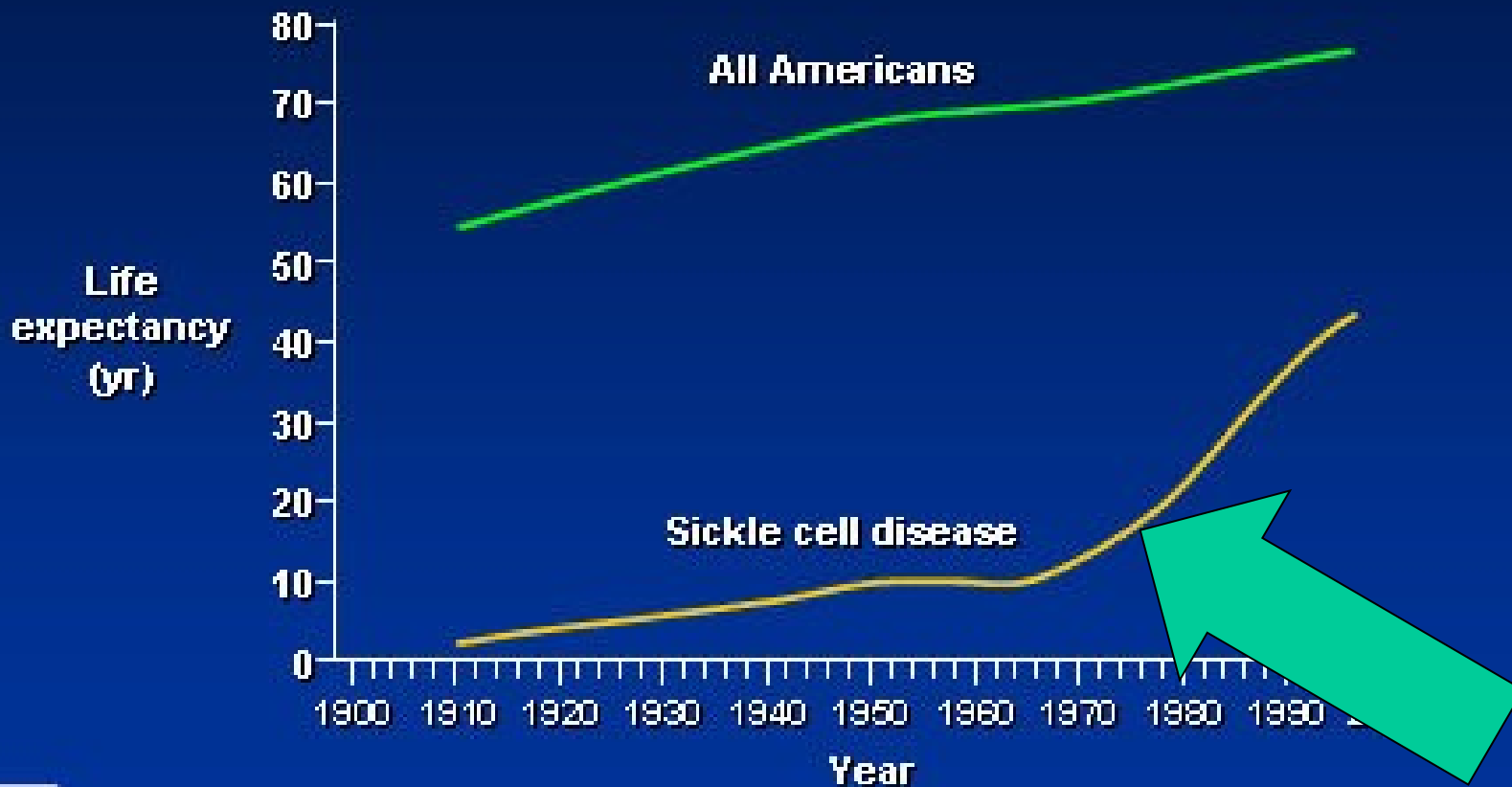
Verbessertes Überleben im Kindes- und Jugendalter

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



**GPOH-KONSORTIUM  
SICHELZELLKRANKHEIT**

# Increases in Life Expectancies of Patients With Sickle Cell Disease



Source: National Heart, Lung, and Blood Institute.



# 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!**<sup>1,2,3,etc.</sup>

CAVE: populationsabhängig!

<sup>1</sup>Panepinto, JA: Universal versus targeted screening of infants for sickle cell disease: a cost-effectiveness analysis, *J Pediatr* (2000)

<sup>2</sup>Sprinkle, RH: Is universal neonatal hemoglobinopathy screening cost-effective? *Arch Pediatr Adolesc Med.* (1994)

<sup>3</sup>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)

# Kosten-Nutzen-Analysen

- ❖ Die Kosten für die lebenslange Versorgung **eines** Sichelzell-Patienten liegen in Europa und den USA in einer Größenordnung von **1-8 Millionen EUR**<sup>1,2</sup>.

<sup>1</sup>Kauf, 2009

<sup>2</sup>Ballas, 2009



**GPOH-KONSORTIUM**  
**SICHELZELLKRANKHEIT**

# Einführung von nationalen Neugeborenenenscreening-Programmen und regionalen Pilotprojekten

Zum Beispiel in:

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



<sup>1</sup>Streety, A: Implementation of the newborn screening programme for SCD in England, *J Med Screen* (2008)

<sup>2</sup>Vichinsky, E: Newborn screening for sickle cell disease: effect on mortality, *Pediatrics* (1988)

<sup>3</sup>King, L: Newborn sickle cell disease screening: the Jamaican experience (1995-2006), *J Med Screen* (2007)



# Der Weg zu einem deutschen SCD-Screeningprogramm



**GPOH-KONSORTIUM  
SICHELZELLKRANKHEIT**



# 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%



**Problem: Verteilung regional extrem unterschiedlich!**

## Die Zielpopulation

### ❖ Konsequenz:

❖ Wir müssen **alle** Neugeborenen untersuchen

❖ oder

❖ eine **repräsentative** Population.

**Problem: Verteilung regional extrem unterschiedlich!**



## Methoden

### ❖ HPLC

- + am besten etabliert
- vergleichsweise schwer zu interpretieren
- zusätzliche Hardware

### ❖ Kapillarelektrophorese

- + gut etabliert
- + einfach zu interpretieren
- zusätzliche Hardware

### ❖ MS/MS

- +/- Hardware vorhanden
- + wahrscheinlich mittel-/langfristig am billigsten
- kaum etabliert

**Problem: Kosten (egal bei welcher Methode)**



**GPOH-KONSORTIUM  
SICHELZELLKRANKHEIT**

## Methoden – Kosten

- ❖ HPLC ca. 2,50 EUR pro Probe (ohne Personal)
- ❖ CE ca. 2,50 EUR pro Probe (ohne Personal)
- ❖ MS/MS unklar  
(Hardware sehr teuer, laufende Kosten niedrig)

**Offen: Einheitliche Methode? Wenn ja, welche?**



**GPOH-KONSORTIUM**  
**SICHELZELLKRANKHEIT**



# Screening-Handbuch



Kooperative!Pilotstudie!!

„Neugeborenencreening!auf!

Sichelzellkrankheiten“!

der!Deutschen!Gesellschaft!für!Neugeborenencreening!(DGNS)!und!!  
der!Gesellschaft!für!Pädiatrische!Onkologie!und!Hämatologie!(GPOH)!



## 1 INHALTSVERZEICHNIS

<b>2</b>	<b>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS</b> .....	<b>3</b>
<b>3</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG</b> .....	<b>4</b>
<b>4</b>	<b>EINLEITUNG</b> .....	<b>5</b>
<b>4.1</b>	<b>HINTERGRUND</b> .....	<b>5</b>
4.1.1	SICHELZELLKRANKHEIT.....	5
4.1.2	NEUGEBORENEENSCHREIBUNG IN DEUTSCHLAND.....	6
4.1.3	INTERNATIONALE NEUGEBORENEENSCHREIBUNG-PROGRAMME AUF SICHELZELLKRANKHEITEN.....	6
4.1.4	TANDEMMASSENSPEKTROMETRIE.....	6
<b>4.2</b>	<b>ZIELE</b> .....	<b>7</b>
<b>5</b>	<b>METHODEN</b> .....	<b>8</b>
<b>5.1</b>	<b>ZIELKRANKHEITEN</b> .....	<b>8</b>
<b>5.2</b>	<b>SCREENINGPOPULATION</b> .....	<b>9</b>
5.2.1	UMGANG MIT BESONDEREN NEUGEBORENE-SUBPOPULATIONEN.....	9
<b>5.3</b>	<b>SCREENINGMETHODIK</b> .....	<b>10</b>
<b>5.4</b>	<b>ERWARTETE PATIENTENZAHLEN</b> .....	<b>10</b>
<b>5.5</b>	<b>ZEITLICHER ABLAUF UND LOGISTIK</b> .....	<b>10</b>
<b>5.6</b>	<b>PERSONEN UND VERANTWORTLICHKEITEN</b> .....	<b>10</b>
<b>6</b>	<b>ERGEBNISSE</b> .....	<b>12</b>
<b>6.1</b>	<b>BEFUNDE UND BEFUNDBERICHTERSTATTUNG</b> .....	<b>12</b>
<b>6.2</b>	<b>MELDUNG SCREENING-POSITIVER PATIENTEN</b> .....	<b>12</b>
<b>6.3</b>	<b>VORGEHEN BEI DER IDENTIFIKATION VON GENTRÄGERN</b> .....	<b>13</b>
<b>6.4</b>	<b>TRACKING UND EINSCHLUSS IN DEN CLINICAL PATHWAY</b> .....	<b>13</b>
<b>6.5</b>	<b>BERATUNG UND SCHULUNG</b> .....	<b>14</b>
<b>6.6</b>	<b>QUALITÄTSSICHERUNG</b> .....	<b>14</b>
<b>6.7</b>	<b>LEISTUNGSKENNZAHLEN (KEY PERFORMANCE INDICATORS)</b> .....	<b>14</b>
<b>7</b>	<b>REFERENZEN</b> .....	<b>15</b>
<b>8</b>	<b>ANHANG</b> .....	<b>16</b>
<b>8.1</b>	<b>BEFUNDBERICHT: AUFFÄLLIGER SCREENINGBEFUND</b> .....	<b>16</b>
<b>8.2</b>	<b>BEFUNDBERICHT: UNKLARER SCREENINGBEFUND</b> .....	<b>17</b>
<b>8.3</b>	<b>ANFORDERUNGSSCHEIN: BESTÄTIGUNGSDIAGNOSTIK IM REFERENZLABOR BERLIN</b> .....	<b>18</b>
<b>8.4</b>	<b>ANFORDERUNGSSCHEIN: BESTÄTIGUNGSDIAGNOSTIK IM REFERENZLABOR ULM</b> .....	<b>19</b>
<b>8.5</b>	<b>BEFUNDBERICHT: POSITIVE BESTÄTIGUNGSDIAGNOSTIK</b> .....	<b>20</b>
<b>8.6</b>	<b>BEFUNDBERICHT: NEGATIVE BESTÄTIGUNGSDIAGNOSTIK</b> .....	<b>21</b>
<b>8.7</b>	<b>BASISINFORMATIONEN ÜBER DIE SICHELZELLKRANKHEIT</b> .....	<b>22</b>

# Finanzielle Förderung

- ❖ Eva Luise und Horst Köhler Stiftung (Anerkennungspreis)
- ❖ erfolgreiche lokale/regionale Klein-Anträge  
(Elternvereine u.ä., Pharmaindustrie, Laborgerätehersteller, Tropeninstitute)
  
- ❖ bislang kein erfolgreicher Großantrag  
(meist schon Ablehnung nach Voranfrage)







**Wichtiges Thema des morgigen Arbeitstreffens!**

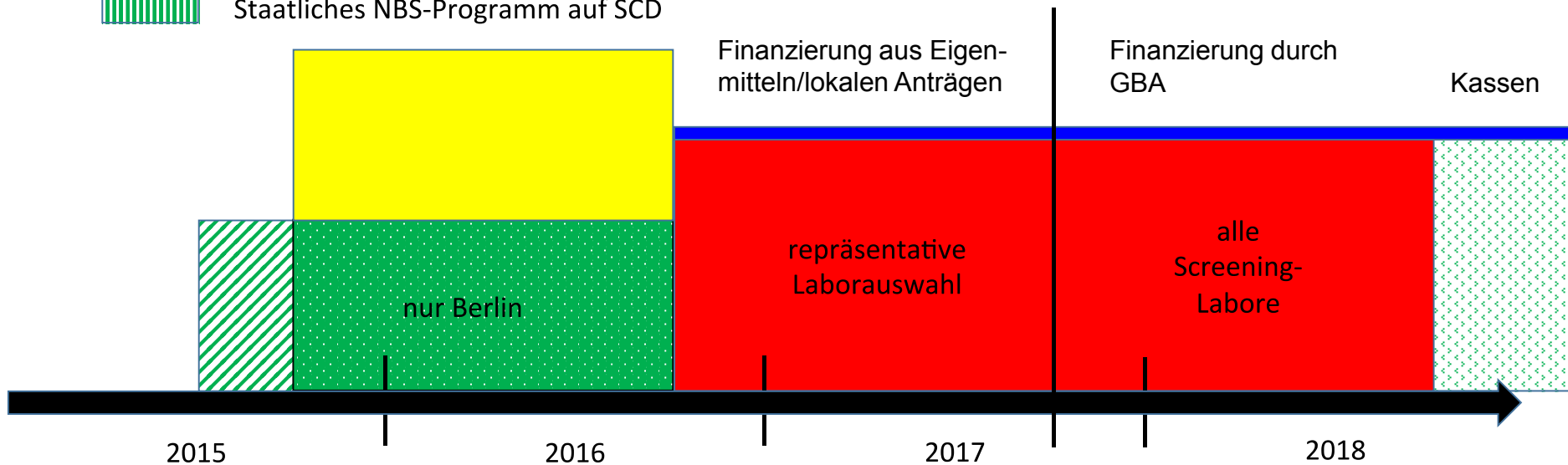


**GPOH-KONSORTIUM  
SICHELZELLKRANKHEIT**

# In a perfect world...



-  Etablierung MS/MS
  -  Kapillarelektrophorese
  -  MS/MS
  -  Primäre Untersuchungstechnik (MS/MS oder CE)
  -  Bestätigungsdiagnostik (CE oder HPLC)
  -  Staatliches NBS-Programm auf SCD
- } Vergleich





## Zusammenfassung der Vorarbeiten

- ❖ Durchführung einer Vorphase an drei Standorten  
(2 x mutmaßlich Hochprävalenz, 1 x Niedrigprävalenz)
- ❖ Evaluation verschiedener Methoden
- ❖ Entwicklung eines Konzept-Vorschlags
- ❖ Entwicklung eines Projekt-Handbuchs

**und Gespräche, Gespräche, Gespräche, Gespräche...**



**GPOH-KONSORTIUM  
SICHELZELLKRANKHEIT**



## Zusammenfassung der Vorarbeiten

- ❖ Durchführung einer Vorphase an drei Zentren (2 x mutmaßlich Heidelberg)
- ❖ Evaluation der Vorphase
- ❖ Entscheidung über Fortschritt
- ❖ Entscheidung über weitere Schritte

Jetzt müssen Sie entscheiden, ob es weitergehen soll und wie!

und Gespräche, Gespräche, Gespräche...



**GPOH-KONSORTIUM**  
**SICHELZELLKRANKHEIT**



**Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit!**



**GPOH-KONSORTIUM  
SICHELZELLKRANKHEIT**