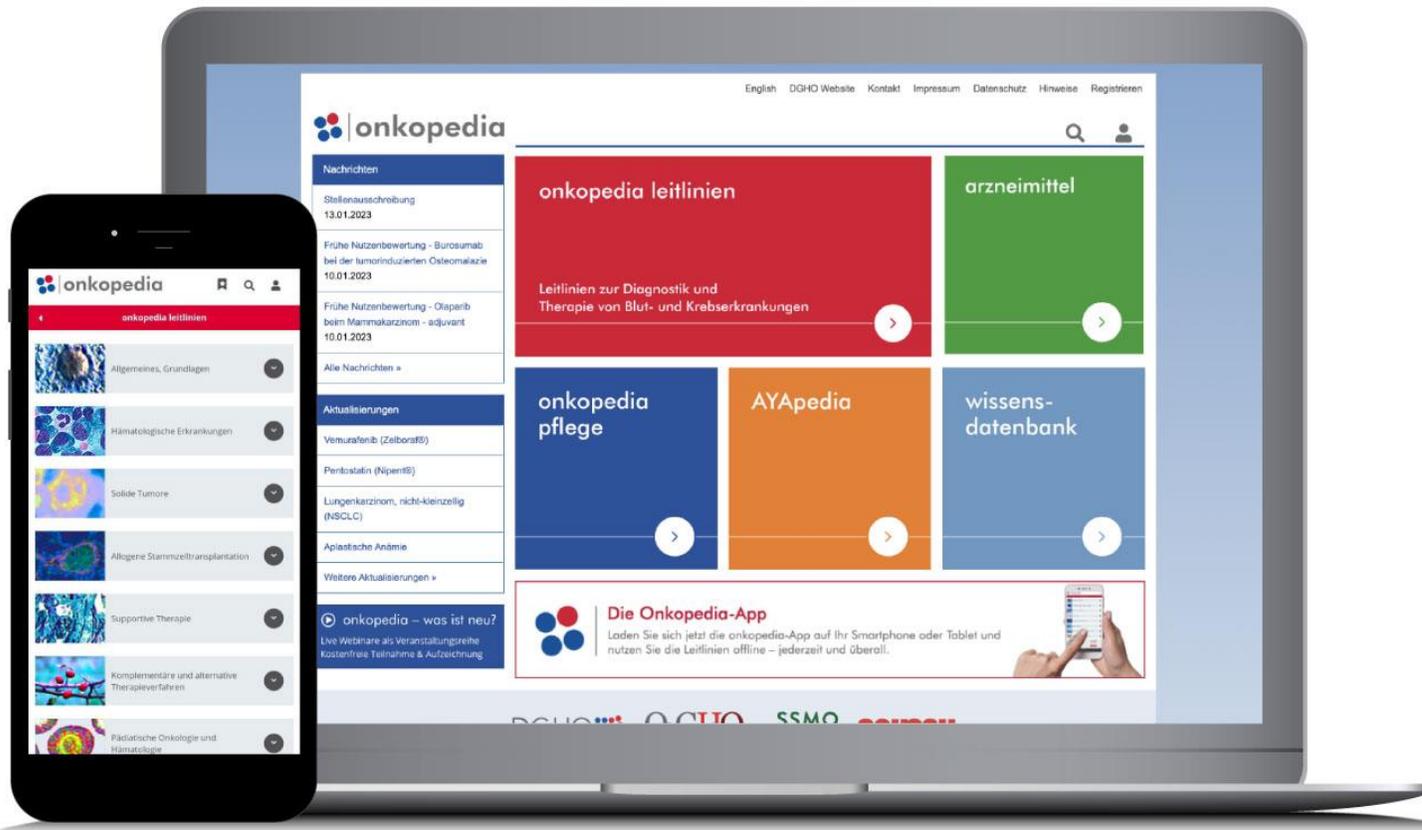


onkopedia

Das Leitlinienportal

Online und als App

www.onkopedia.com



DGHO
DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR
HÄMATOLOGIE UND MEDIZINISCHE ONKOLOGIE

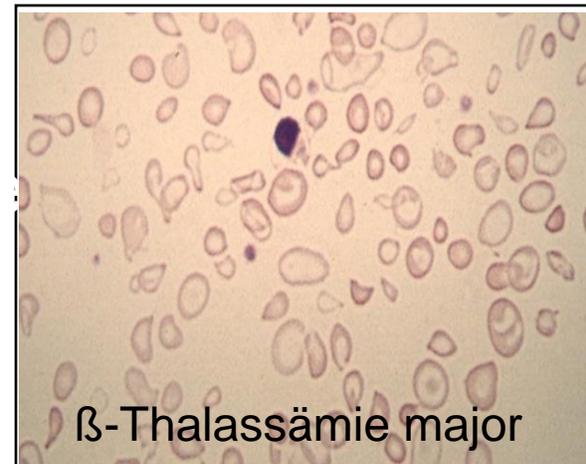
**DGHO-Mitglied
werden - für vollen Zugriff
auf alle Onkopedia-Inhalte
www.dgho.de/mitglied-werden**

Hämoglobinopathien

Anette Hoferer und Ferras Alashkar

ONKOPEDIA – Online-Seminar

09.11.2024



Offenlegung Interessenskonflikte

Dr. med. Anette Hoferer

- 1. Anstellungsverhältnis oder Führungsposition**
nein
- 2. Beratungs- bzw. Gutachtertätigkeit**
Novartis, Celgene, Bristol-Myers, Pfizer, Vertex
- 3. Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien oder Fonds**
nein
- 4. Patent, Urheberrecht, Verkaufslizenz**
nein
- 5. Honorare**
Novartis, Celgene, Bristol-Myers, Pfizer, Vertex
- 6. Finanzierung wissenschaftlicher Untersuchungen**
nein
- 7. Andere finanzielle Beziehungen**
nein
- 8. Immaterielle Interessenkonflikte**
nein

Priv.-Doz. Dr. med. Ferras Alashkar

- 1. Anstellungsverhältnis oder Führungsposition**
- 2. Beratungs- bzw. Gutachtertätigkeit**
Bristol Myers Squibb/Celgene, Global Blood Therapeutics/Pfizer, Novartis, Vertex
- 3. Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien oder Fonds**
- 4. Patent, Urheberrecht, Verkaufslizenz**
- 5. Honorare**
Agios, Bristol Myers Squibb/Celgene, Global Blood Therapeutics/Pfizer, Novartis, Vertex
- 6. Finanzierung wissenschaftlicher Untersuchungen**
Global Blood Therapeutics/Pfizer
- 7. Andere finanzielle Beziehungen**
- 8. Immaterielle Interessenkonflikte**

Agenda

Epidemiologie

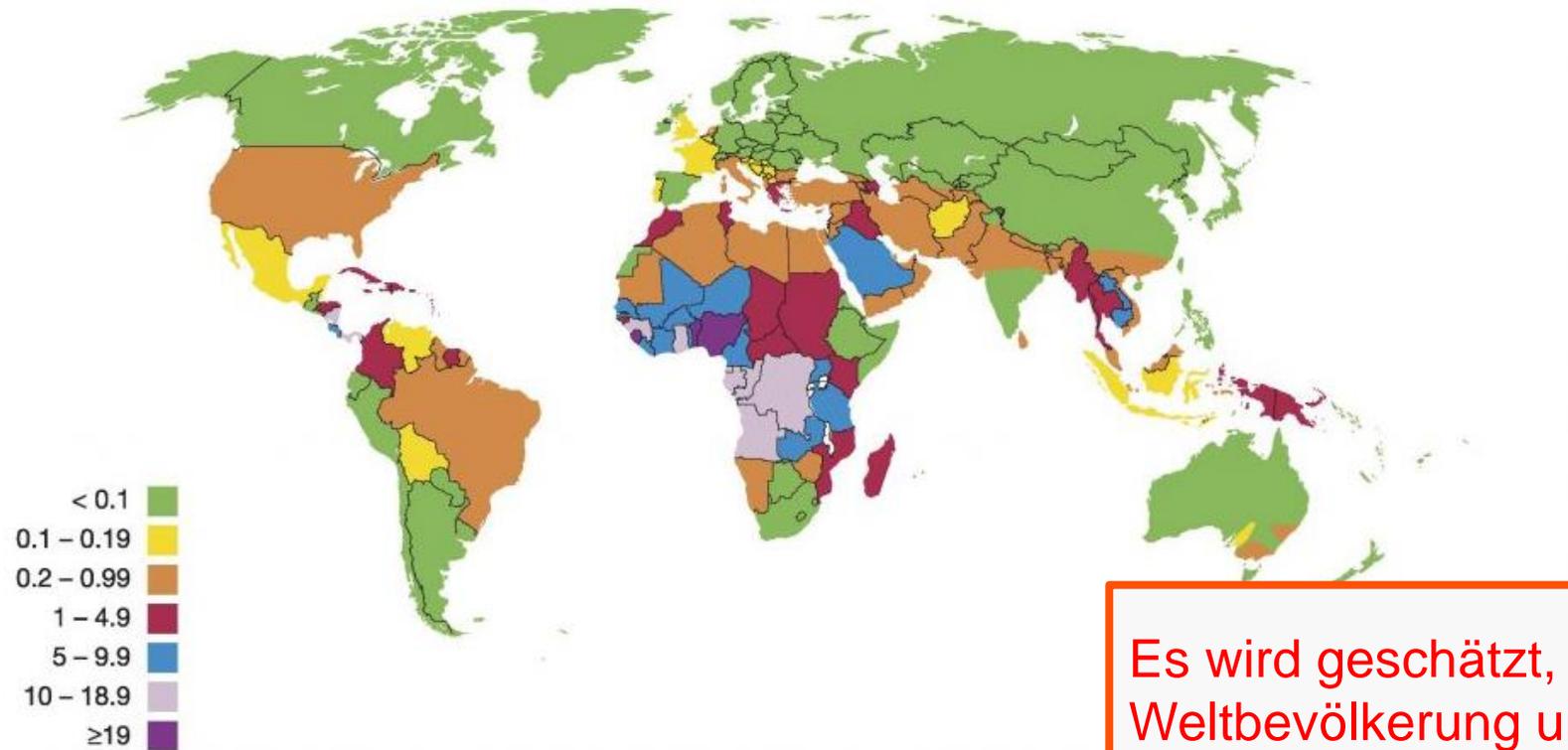
2 Fallbeispiele

Pathogenese

Klinisches Bild

Therapie

BIRTHS WITH A PATHOLOGICAL HEMOGLOBIN DISORDER PER 1,000 LIVE BIRTHS



Global Distribution of Pathological Hemoglobin Disorders, 1996 (WHO)

Es wird geschätzt, dass 7% der Weltbevölkerung unter einer schweren Hämoglobinopathie leiden

Frau M., weiblich, Jahrgang 1990

Aus Ghana

Sichelzellerkrankung HbSS

Multiple Schmerzkrisen (1-2 jährlich stationäre Behandlung)

Komplikationen:

Akutes Thorax-Syndrom

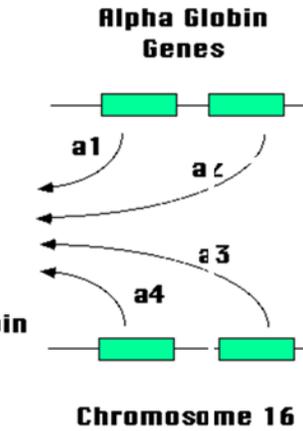
Hydroxyurea-Unverträglichkeit

Frage:

Management Schmerzkrise und des akuten Thorax-Syndroms

Therapeutische Optionen

Sichelzellerkrankung



Es kommt auf den Kombinationspartner an

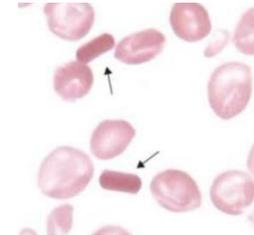
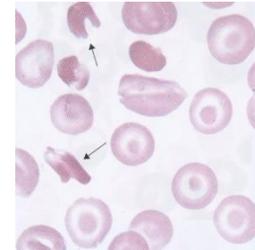
+

HbS
Glutamin-Valin

β-Thal minor
β⁰ / β⁺=
Keine/geringe
Aktivität der β-Kette

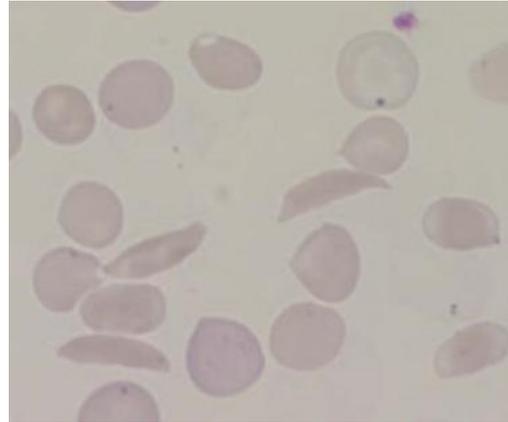
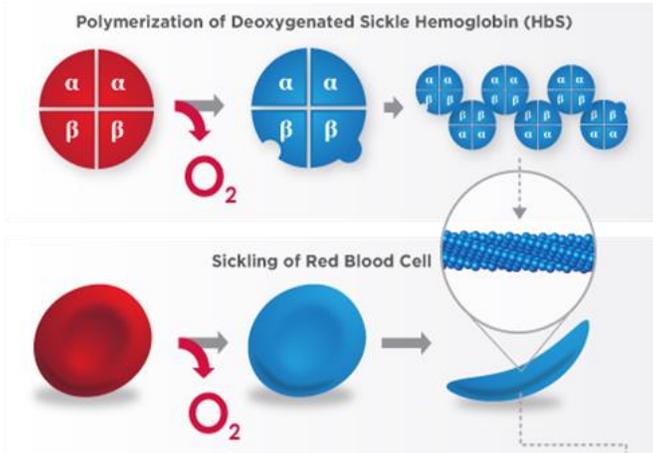
HbC
Glutamin-Lysin

Hb SS / HbSβ



	Hb SS / HbSβ	HbSC	HbCC
HbS-Höhe	55-90%	50%	-
HbC-Höhe	-	50%	95%
HbA ₂	> 3,5	unterschiedlich	2,5
Hb-Höhe	6-9 g/dl	9-14 g/dl	9-12 g/dl

Pathogenese

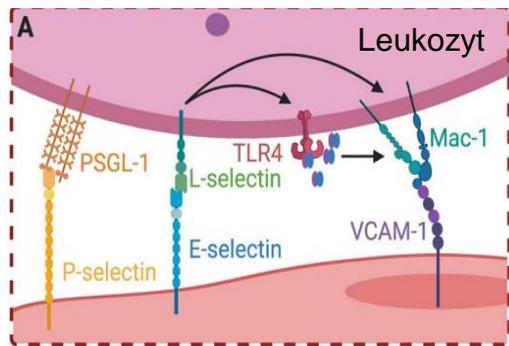


Hämolyse

Retikulozytose

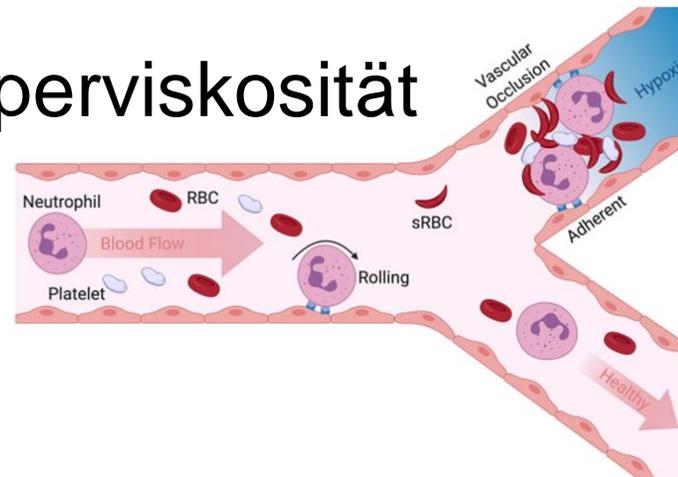
Steady State Hb-Wert

Anämie



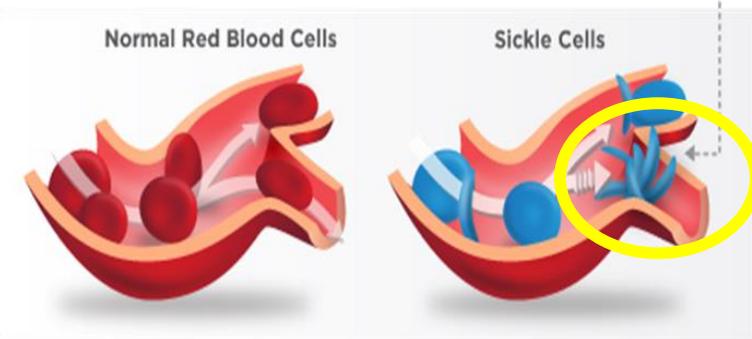
Vaskulopathie

Hyperviskosität

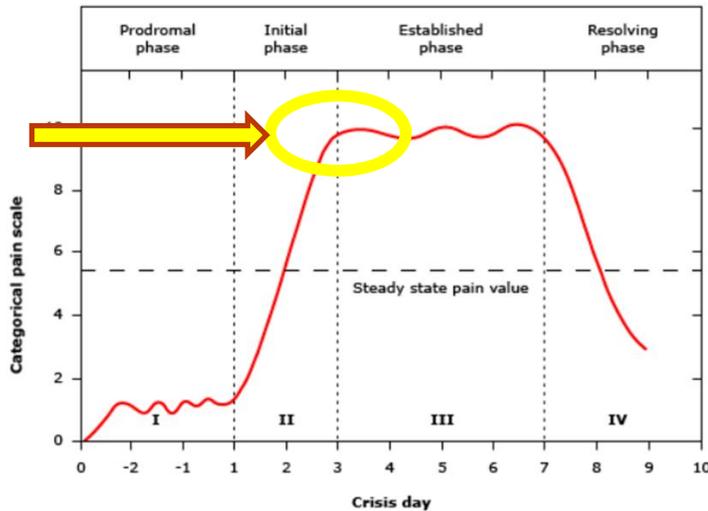
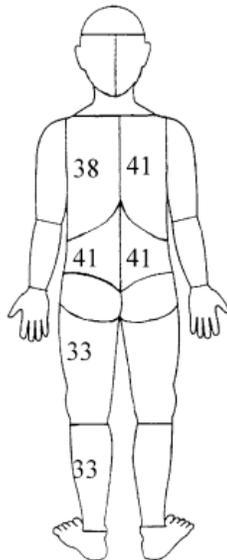
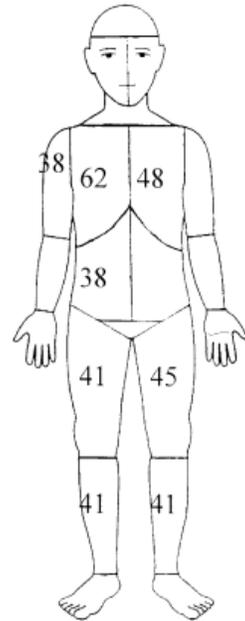


Gefäßokklusion

Die akute Schmerzkrise



Gefäßokklusion



Schmerzmedikation

In aller Regel intravenöse Opiode

Sauerstoff-Sättigung > 95% halten

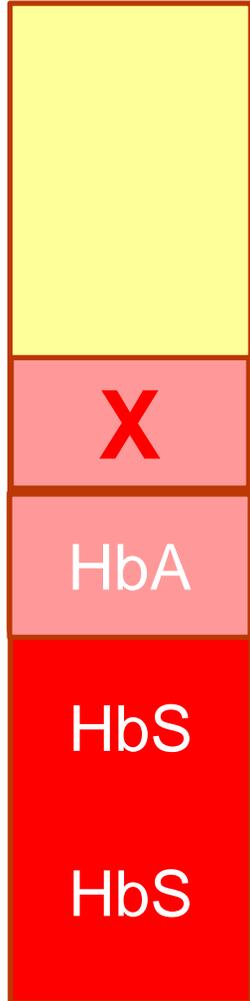
Hydrierung

CAVE: nur bis Patient wieder trinken kann
Überwässerung muss vermieden werden

Thrombose-Prophylaxe

Überwachung mit Pulsoxymeter
Überprüfung der Sättigung alle 6-8 Stunden
ohne Sauerstoff
Atemgymnastik (Triflow)

Transfusion bei einer Schmerzkrise



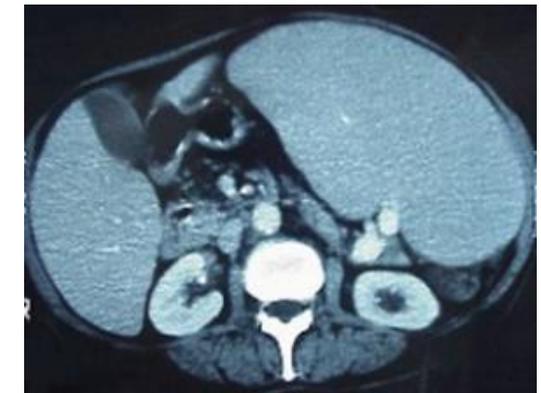
	Spender	Ghana	
	Caucasian populations	Black populations	Chinese populations
Fy(a+b+)	49%	1%	9%
Fy(a-b+)	34%	22%	1%
Fy(a+b-)	17%	9%	91%
Fy(a-b-)	<0.1%	68%	<0.1%

Es muss die erweiterte Blutgruppe bestimmt werden !!

Bei symptomatischer Anämie

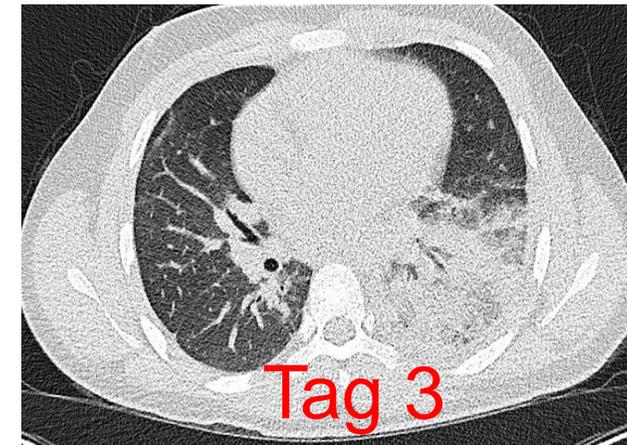
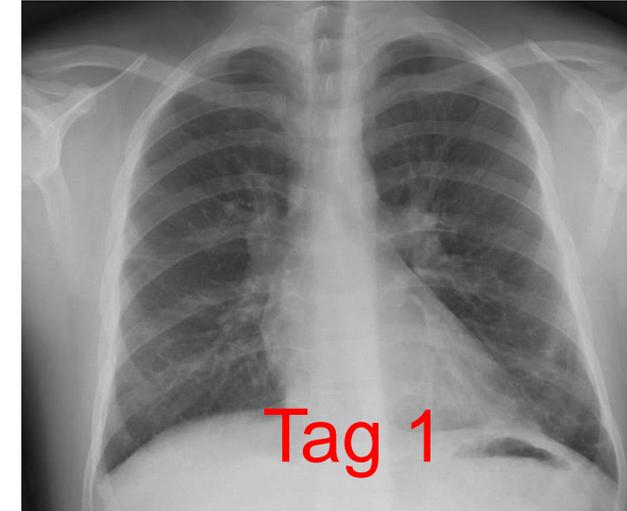
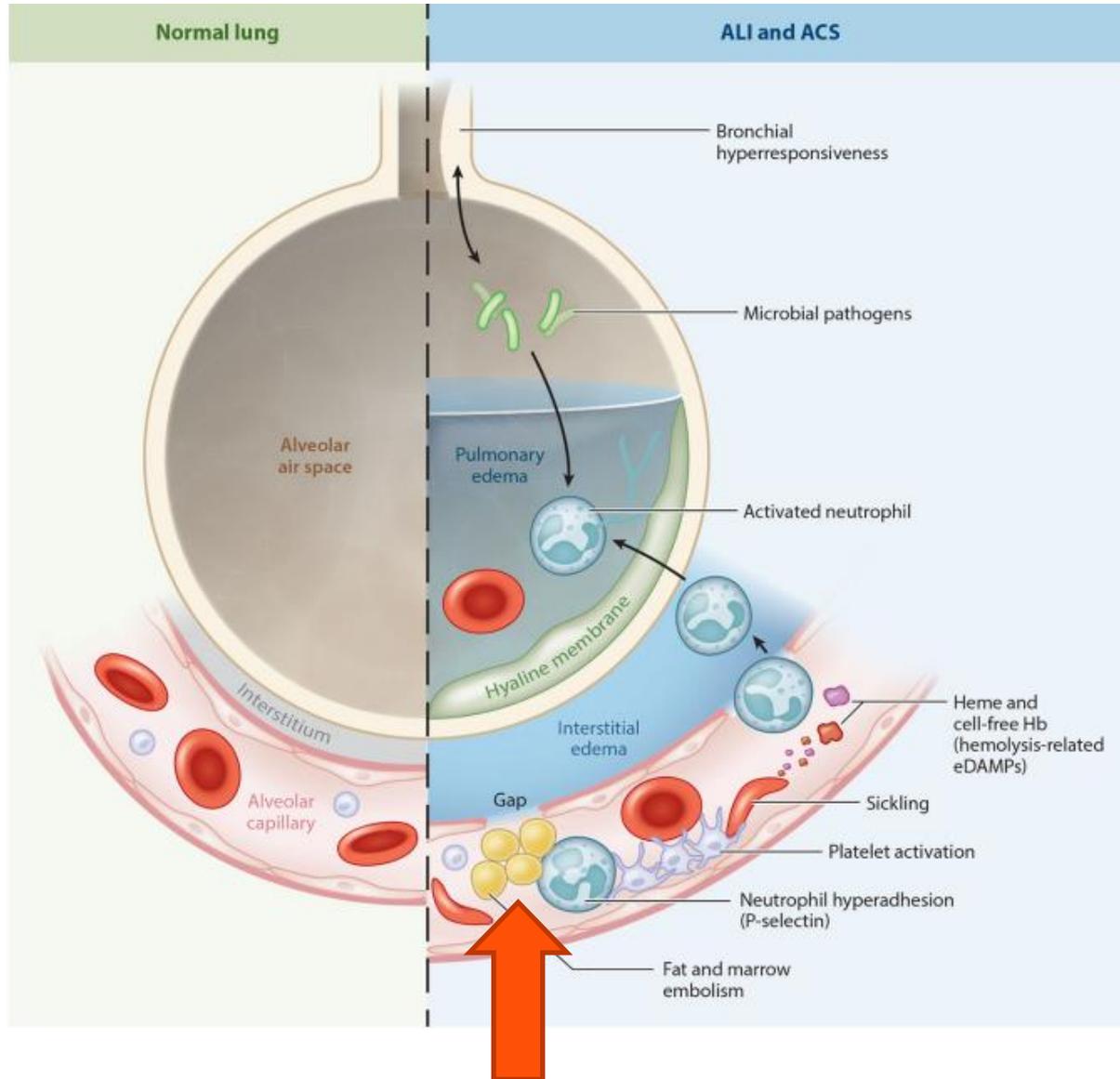
- durch Hämolysse
- durch Parvo-Virus-B19
- Milzsequestration

CAVE: der Steady-State Hb-Wert des Patienten sollte bekannt sein

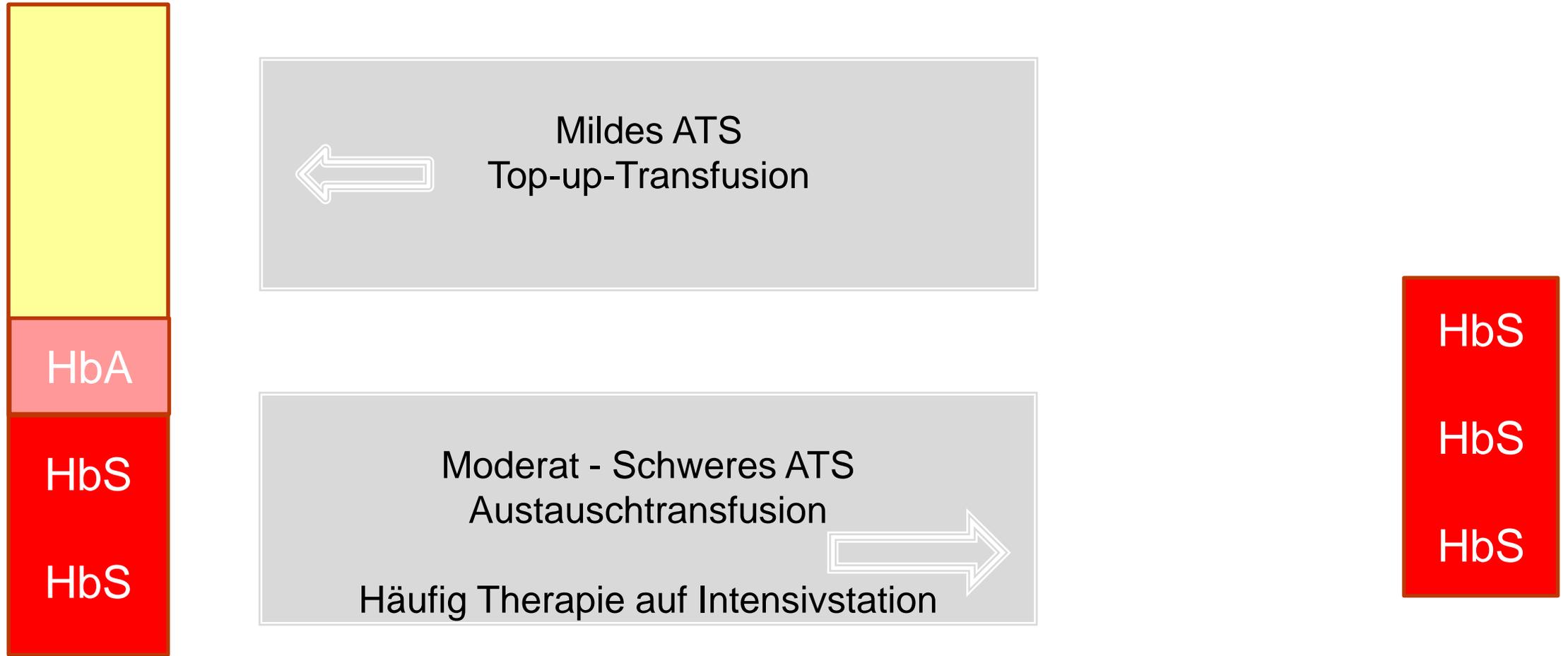


Das akute Thorax-Syndrom

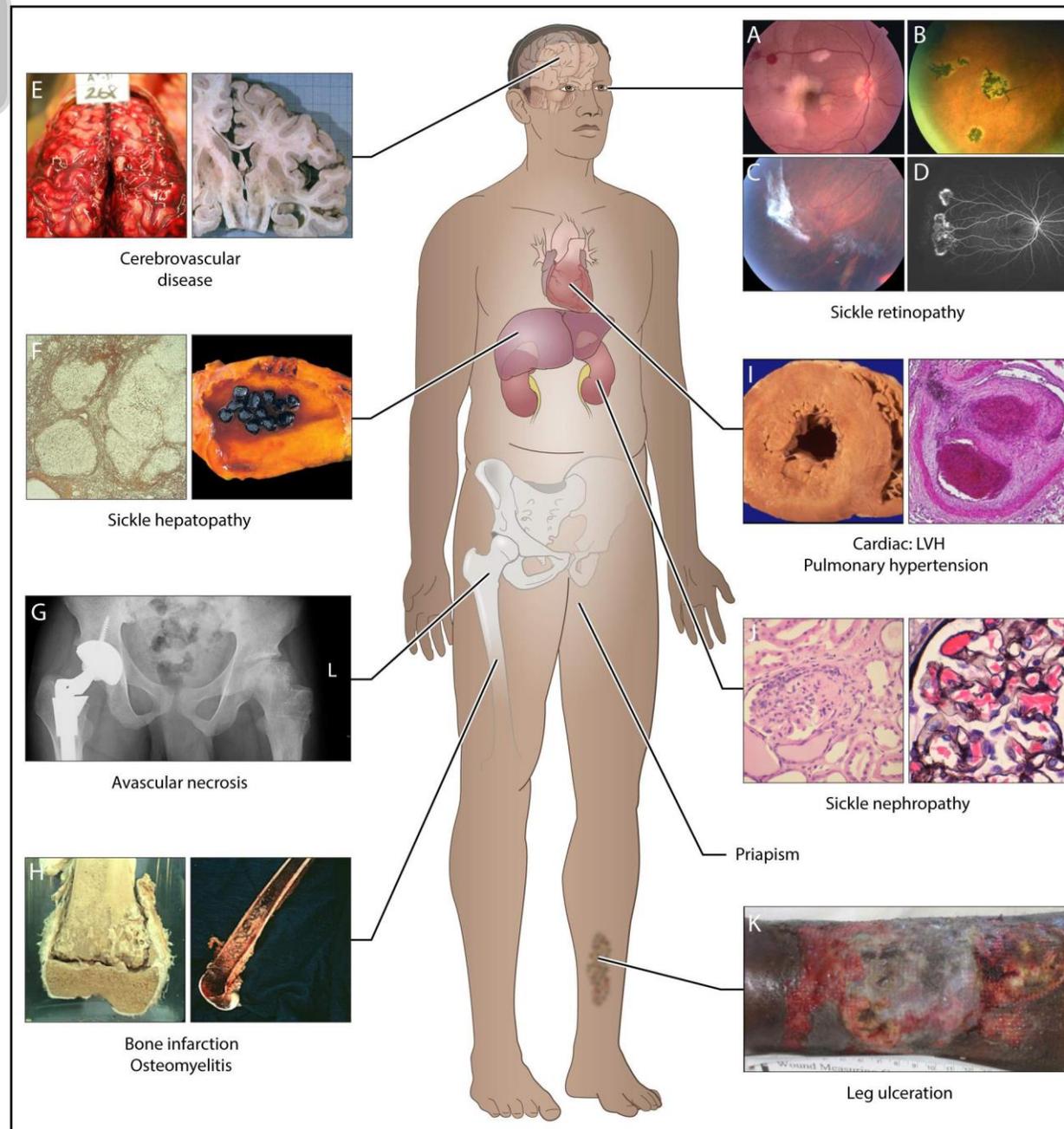
Pulmonale Verschattung
+ 1 weiteres Symptom wie
Thoraxschmerzen, Fieber, Tachypnoe,
Hypoxie, Husten



Therapie des akuten Thorax-Syndroms



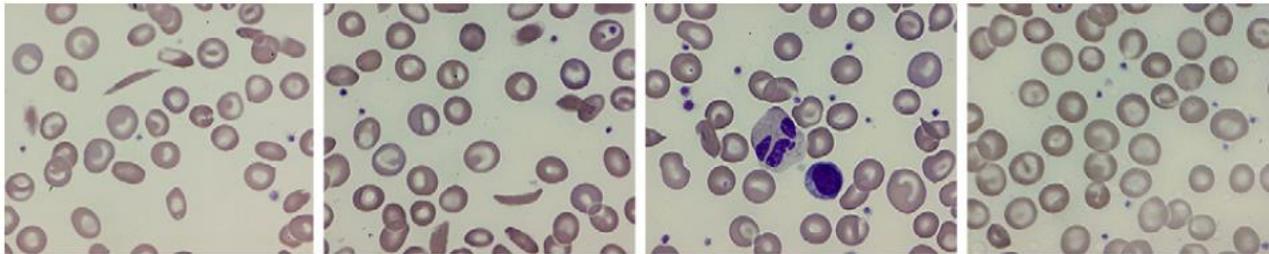
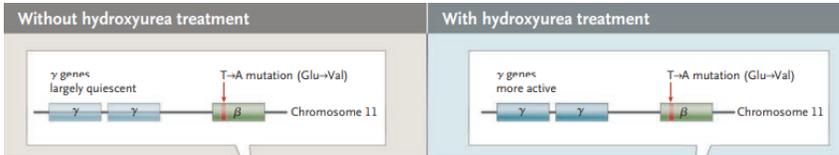
Chronische Komplikationen



Therapie

Hydroxyurea senkt Morbidität und Mortalität

BCL11A
Transkriptionsfaktor
Hemmt die Expression
von G-Globin



Pre-hydroxyurea	8 weeks	20 weeks	22 months
Hb = 7.7 gm/dL	Hb = 7.9 gm/dL	Hb = 9.6 gm/dL	Hb = 10.0 gm/dL
MCV = 84 fL	MCV = 96 fL	MCV = 105 fL	MCV = 113 fL
ANC = 8113	ANC = 3700	ANC = 3200	ANC = 1200
ARC = 247K	ARC = 203K	ARC = 150K	ARC = 124K



Erneut bestätigt (HU – Dose Optimization - Children – Sub-Saharan Africa)
ASH 2023, Abstract ,6, Banu Aygun et al

Patienten 20-76J
Median follow-up
5-8 Jahre

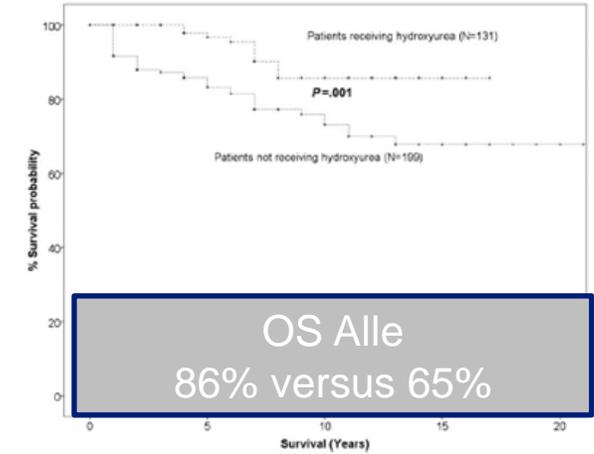
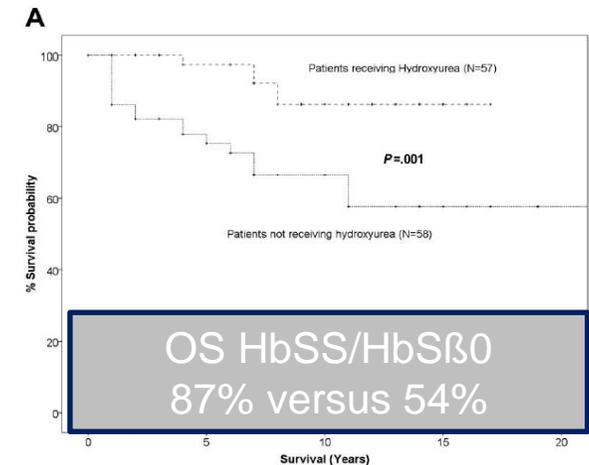
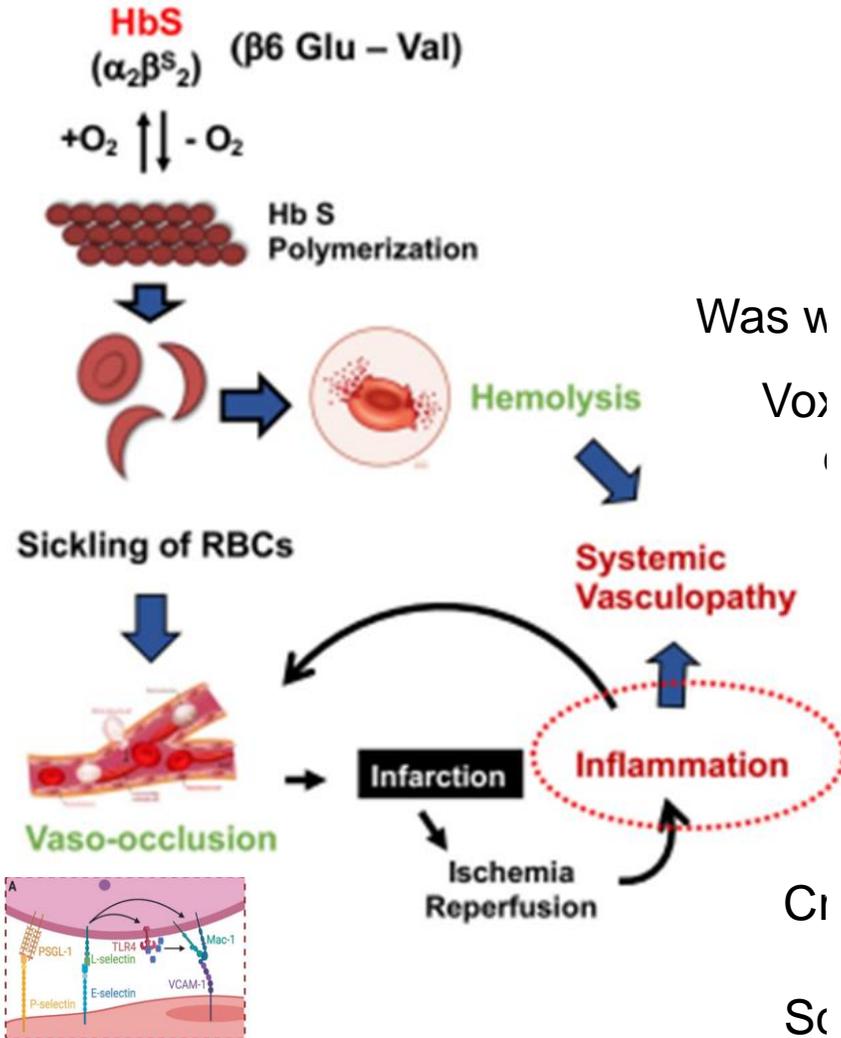


Figure 1. Probability of 10-year overall survival in sickle cell disease (SCD) patients who received hydroxyurea and in SCD patients who were conventionally treated: 86% versus 65% (P = .001).



Was wir wissen:
Hydroxyurea senkt die
Mortalität und Morbidität

Und eine Kuration?



Was wir wissen:
Vorsicht: wichtige Mitteilung über ein Arzneimittel



Pyruvatkinase-Aktivatoren?

Crispr/Cas9
Scoring
wichtige Mitteilung über ein Arzneimittel

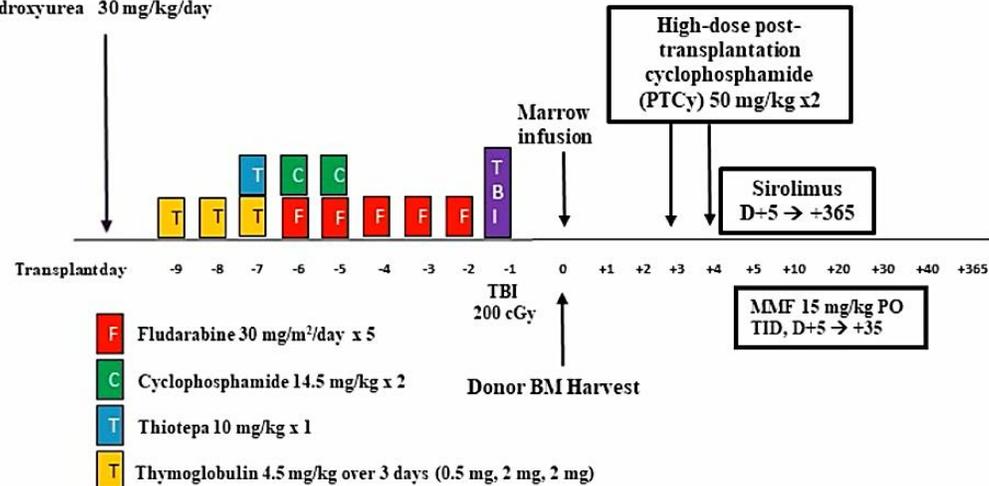
EBMT-Register HLA-Ident Sibling	0-5 J	6-15 J	> 15 J
Anzahl (n =736)	175	436	125
Medianes Alter	4,3	9,9	17,6 (15-39)
4 Jahres OS	100%	95%	88%

1. Nur etwa 25% verfügen über einen passenden Geschwister-Spender
2. Mit dem Alter nimmt die TX-assoziierte Mortalität zu

#LBA-4, Adetola A. Kassim et al.:

Reduced Intensity Haploidentical Bone Marrow Transplantation in Adults with Severe Sickle Cell Disease: BMT CTN 1507 (Phase II, multi-center trial)

Pre-conditioning D-70 to -10
Hydroxyurea 30 mg/kg/day



Primary objective

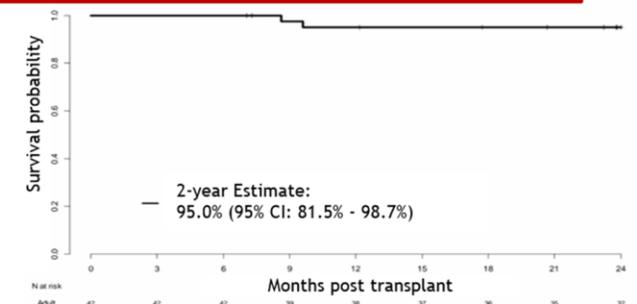
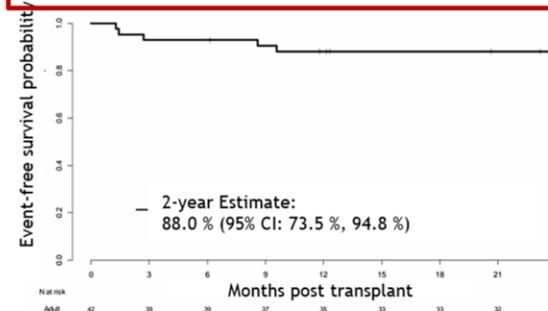
- Estimate event-free survival (EFS) at 2 years after haploidentical BMT in patients with SCD enrolled in 2 strata:
 - children 5.00 - 14.99 years and
 - adults 15.00 - 45.99 years enrollment

Secondary objectives include

- Determining the effect of haploidentical BMT on clinical and laboratory manifestations of SCD 2 years after transplantation
- Determine the incidence of other transplant outcomes

Event-free survival was 88% at 2 years post-transplant

Over 95% overall survival at 2 years post-transplant



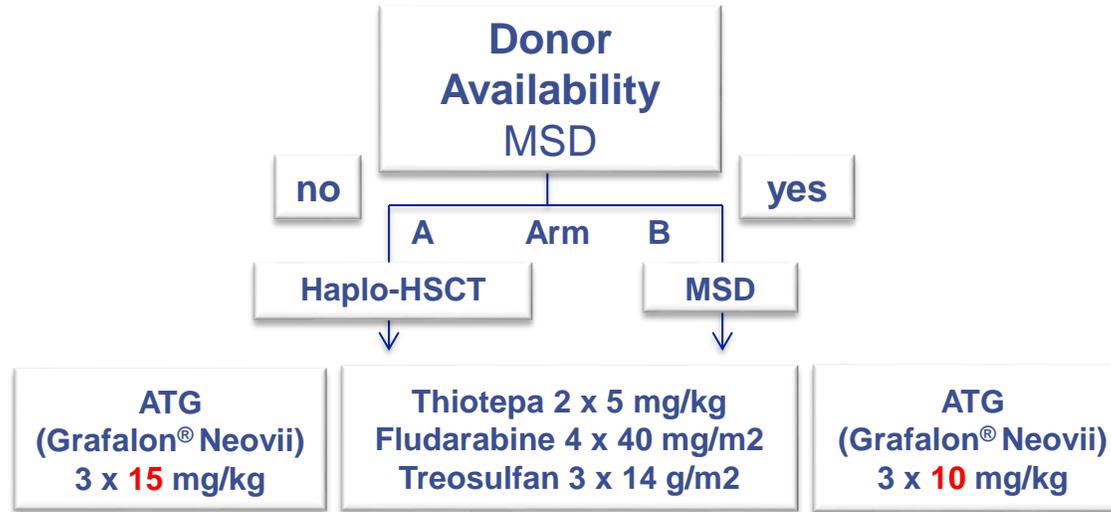
Therapie

Prospective, multicentre, two-armed stratified, non-inferiority phase 2 trial



Alter
2-35 Jahre

Conditioning



Supportive therapy

Identical

Stem cell source

α,β/CD19
depleted

Bone Marrow

Immunosuppression

Tacrolimus/MMF
>6 months

chimerism
triggered

Tacrolimus/MMF
<6 months

Assessment of GvHD: Biopsy driven with pathological reference review and panel based decision (liver, skin, gut)

Follow-up 2 years
Starting with omission of immunosuppressive therapy



Herr Y., männlich, Jahrgang 2001

In Deutschland geboren

Eltern stammen aus der Türkei

Bisher keine Thalassämie in der Familie bekannt gewesen

Früh durch Anämie und Lethargie aufgefallen

Diagnose: Compound-Heterozygotie β -Thal+

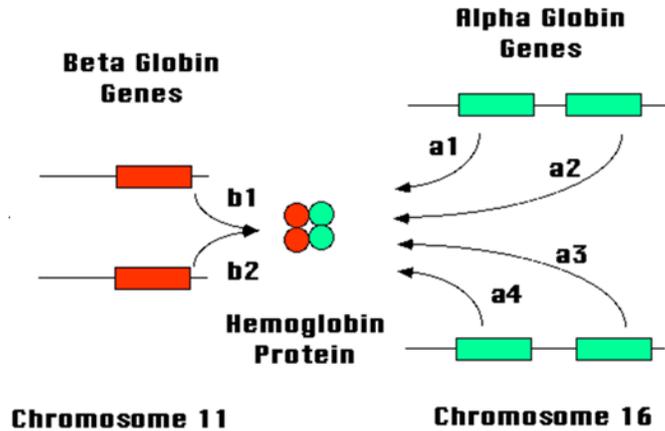
Klinisches Bild: Beta-Thalassämie major

Komplikationen:

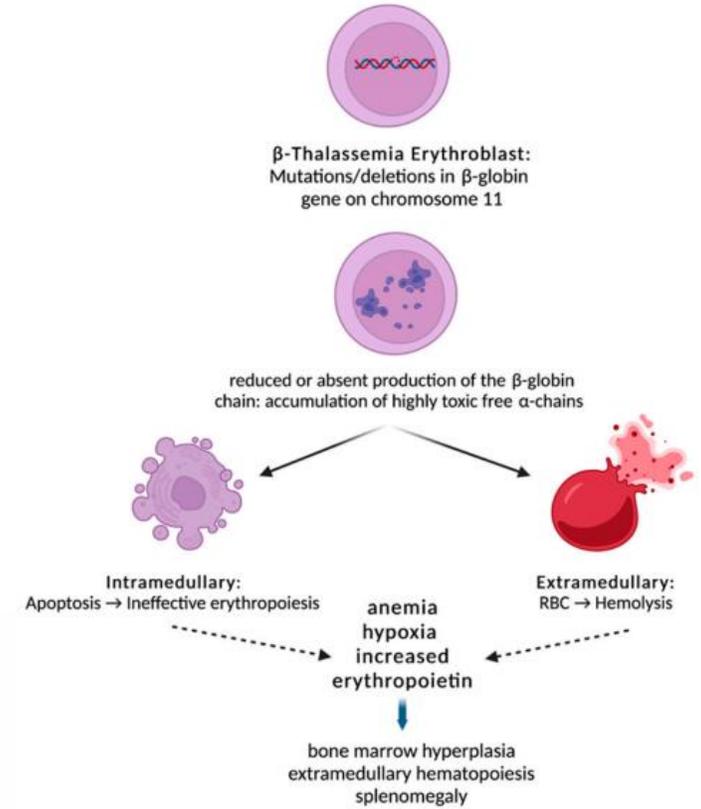
Armvenenthrombose nach Port-Implantation

Sekundäre Hämochromatose

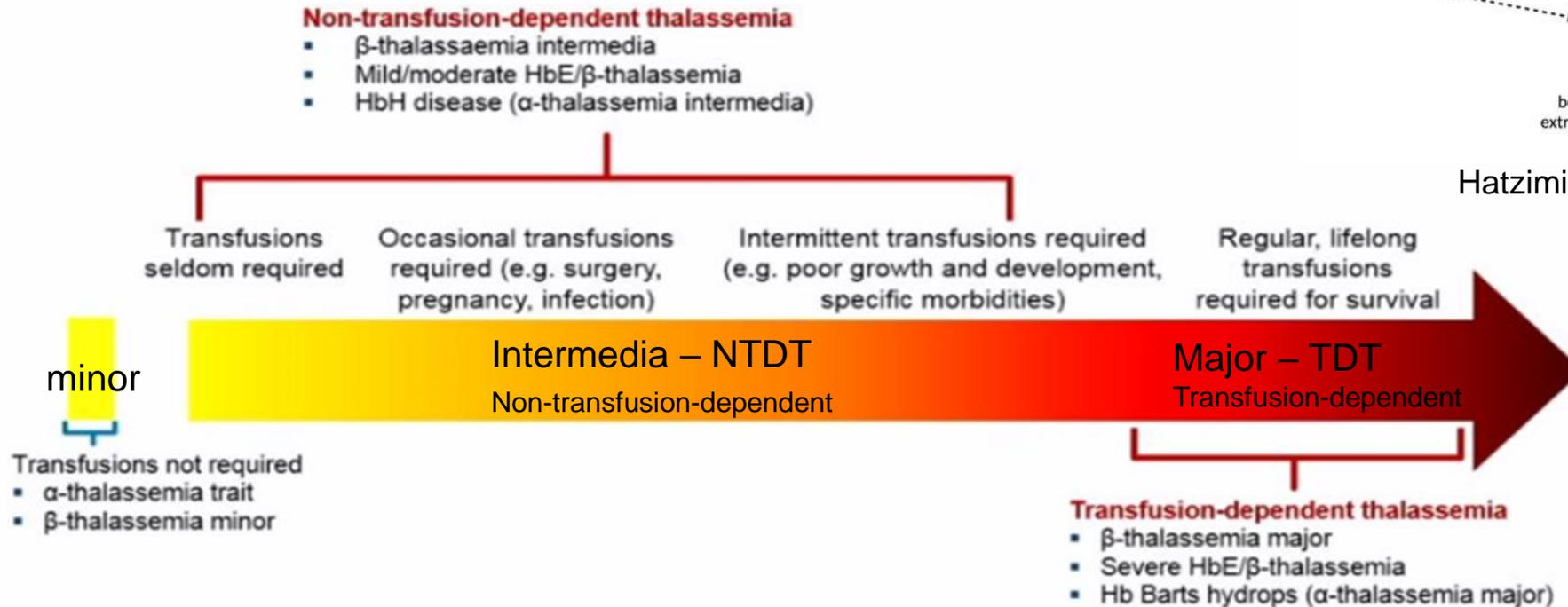
Thalassämie



Es kommt auf den Kombinationspartner an



Hatzimichael et al, Diseases 2022

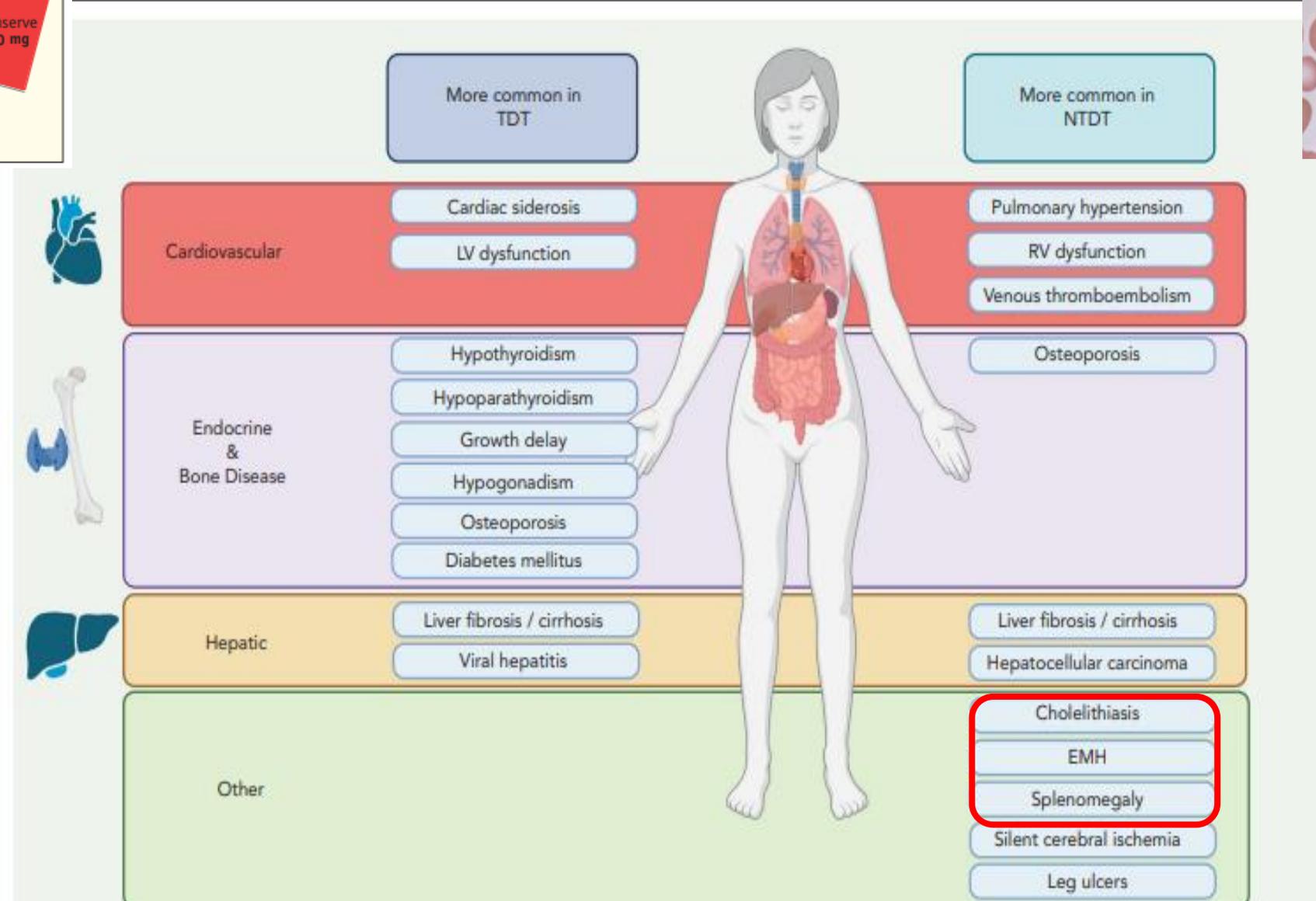
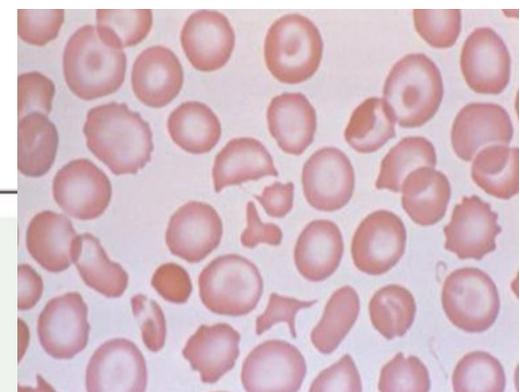


Imbalance des Eisenhaushalts
bei Transfusionsbehandlung

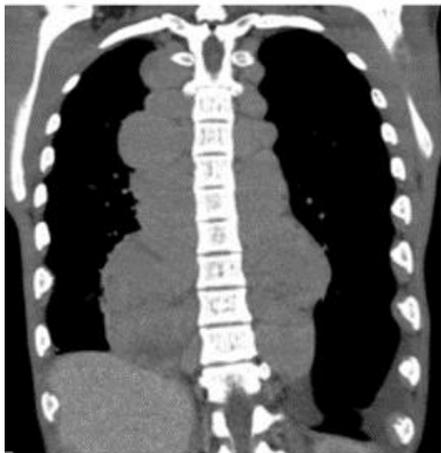
Täglicher
Verlust
1 mg

1 Blutkonserve
200-250 mg

Klinik im Vergleich

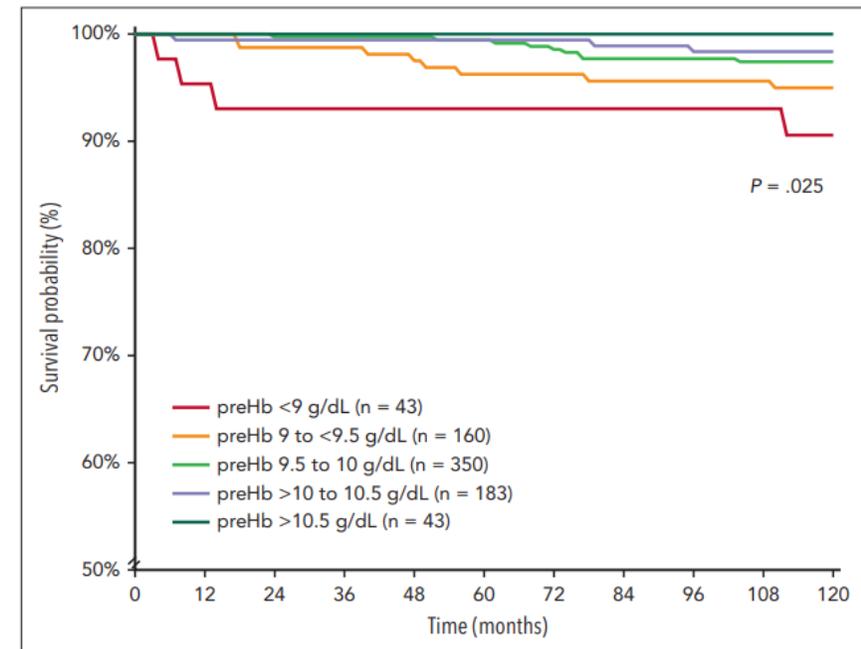


Hb-Wert vor Transfusion	Erythroide Aktivität
8,5 – 9 g/dl	2-6 fach gesteigert
9,0 - 10 g/dl	1-4 fach gesteigert
10 - 11 g/dl	1-2 fach gesteigert



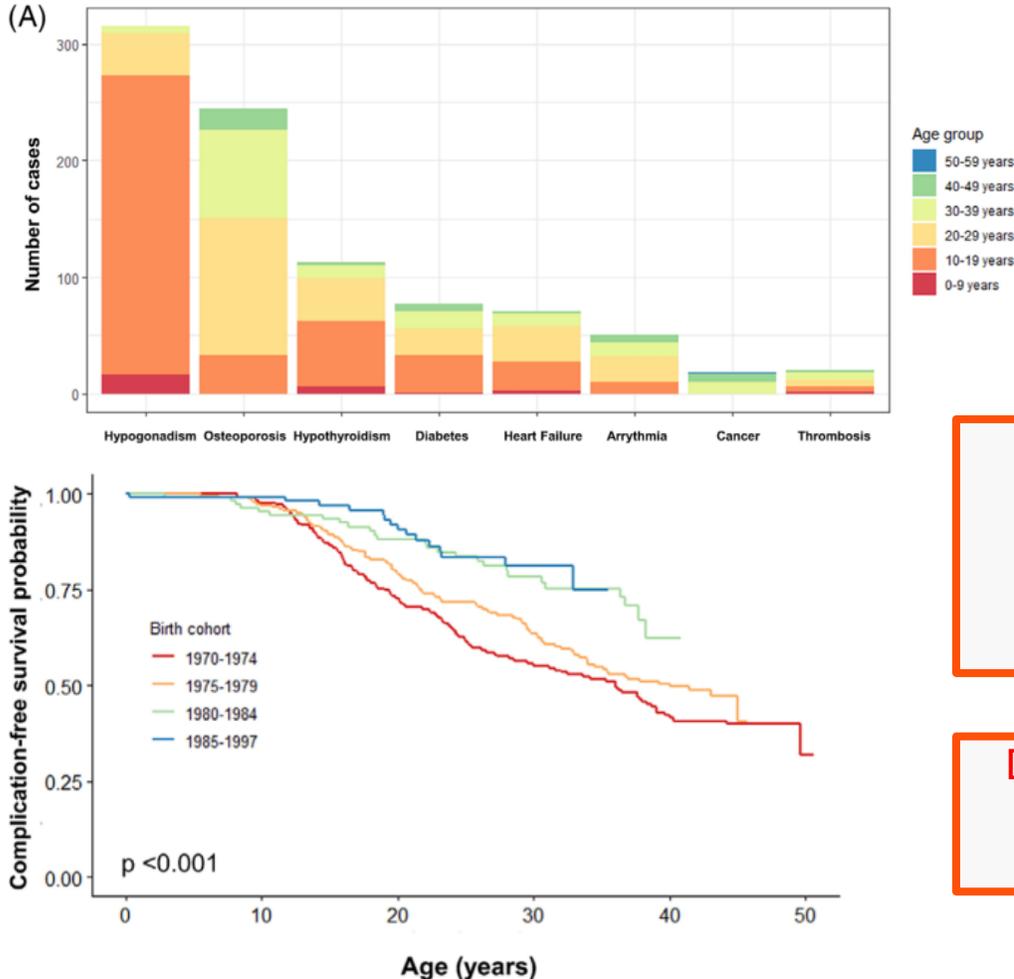
Ziel der Transfusionstherapie ist die Unterdrückung der eigenen, ineffektiven Hämatopoese
Der Hb-Wert sollte nicht unter 9,5-10 g/dl abfallen

Retrospektive Analyse
5 italienische Zentren
779 Patienten
Medianes Alter 33,1 Jahre



Therapie – Eisenchelation

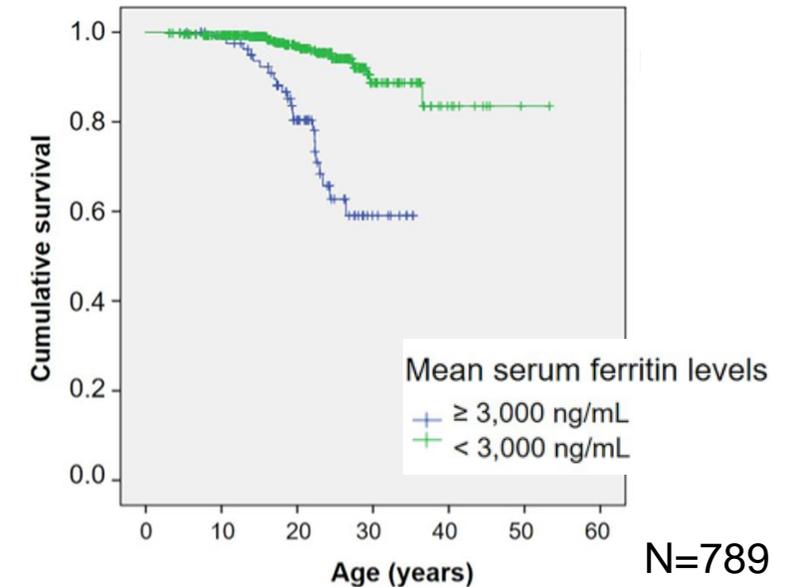
Retrospektive Studie (Italien)
709 Patienten



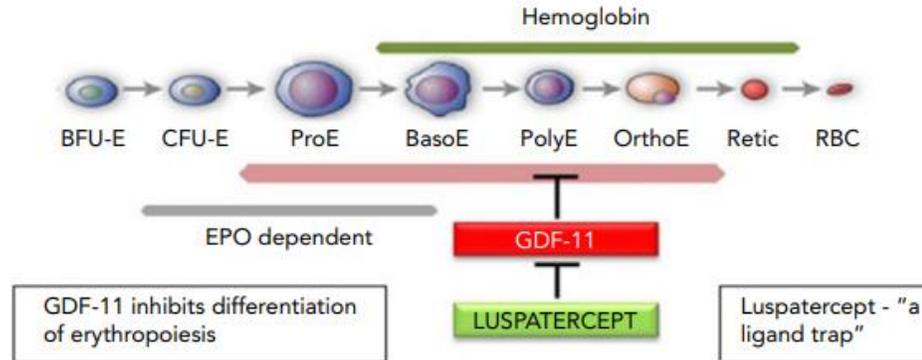
Eigenschaft	Deferasirox (DSX)	Deferoxamin (DFO)	Deferipron (DFP)
Blutbild-Veränderungen	vereinzelt	selten	Neutropenie!! < 500 bei 0,5-2% < 1.500 bei 6,5%
Leber	Gelegentlich	Selten	Transaminasen (7%)
Nephro-Toxizität	Bei 1/3 der Pat	Selten	
Rotfärbung Urin	Nein (Aussch Stuhl)	ja	Rotfärbung Urin
Sinnesorgane	Sehstörungen (selten) Linsentrübungen Hörstörungen	Innenohrschwerhörigkeit Tinnitus Sehstörungen	
Vitamin C Zink			Nicht empfohlen Erniedrigte Spiegel
Spezifische NW	Ü+Erb (25%) GI-Ulzera selten Exantheme 10% (transient)	Bei hoher Dosierung: Neurotox (Neuropathie, Koma) Lungenveränderungen (interstitielle Pneumonie)	Arthralgien (6-20%) Ü+Erbrech (15%)
Stärken in der Wirkung	Wirksamkeit Leber Vergleichbar mit DFO	bei Lebersiderose überlegen	bei Myokardsiderose überlegen

Eisenüberladung: Monitoring
Ferritin (alle 1-3 Monate)
Ferri-Scan (Leber)
Kardio-MRT T2*

Die kardiale Eisenüberladung
ist noch immer die häufigste
Todesursache

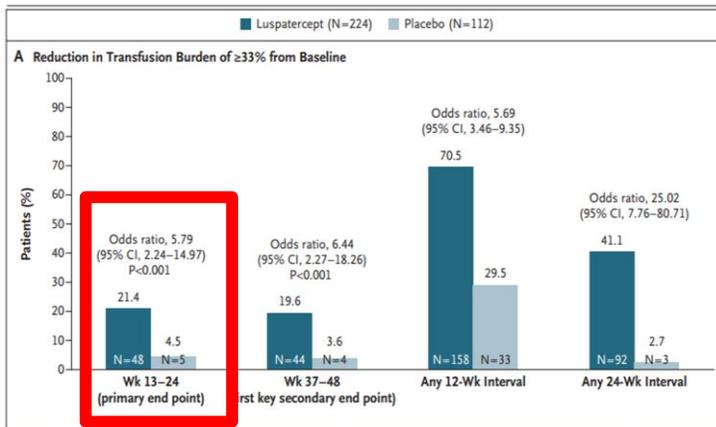


Luspatercept

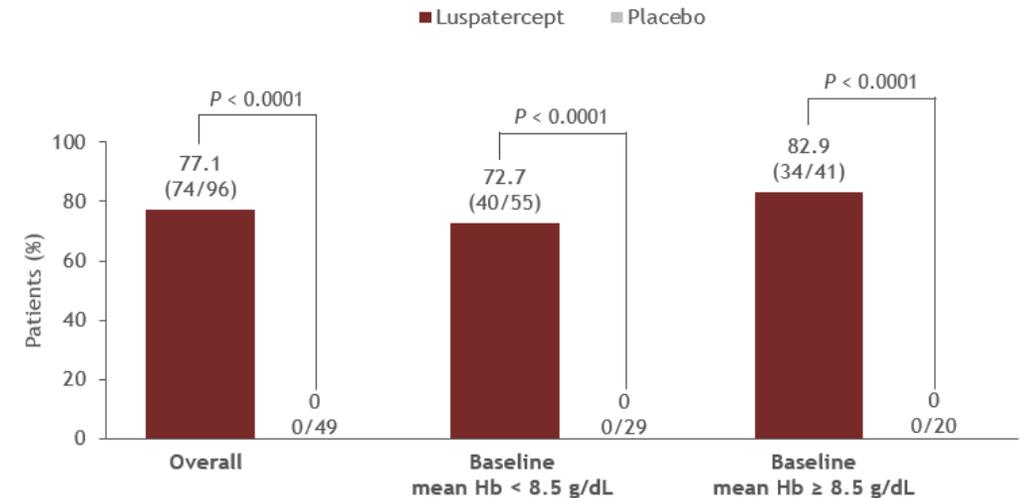


Believe-Study TDT

Beyond-Study NTDT

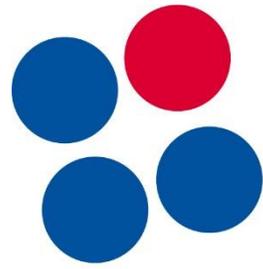


Reduktion Transfusionslast ≥ 33% nach 12 Wochen



Hb-Wert-Anstieg ≥ 1.0 g/dl in 12 Wochen



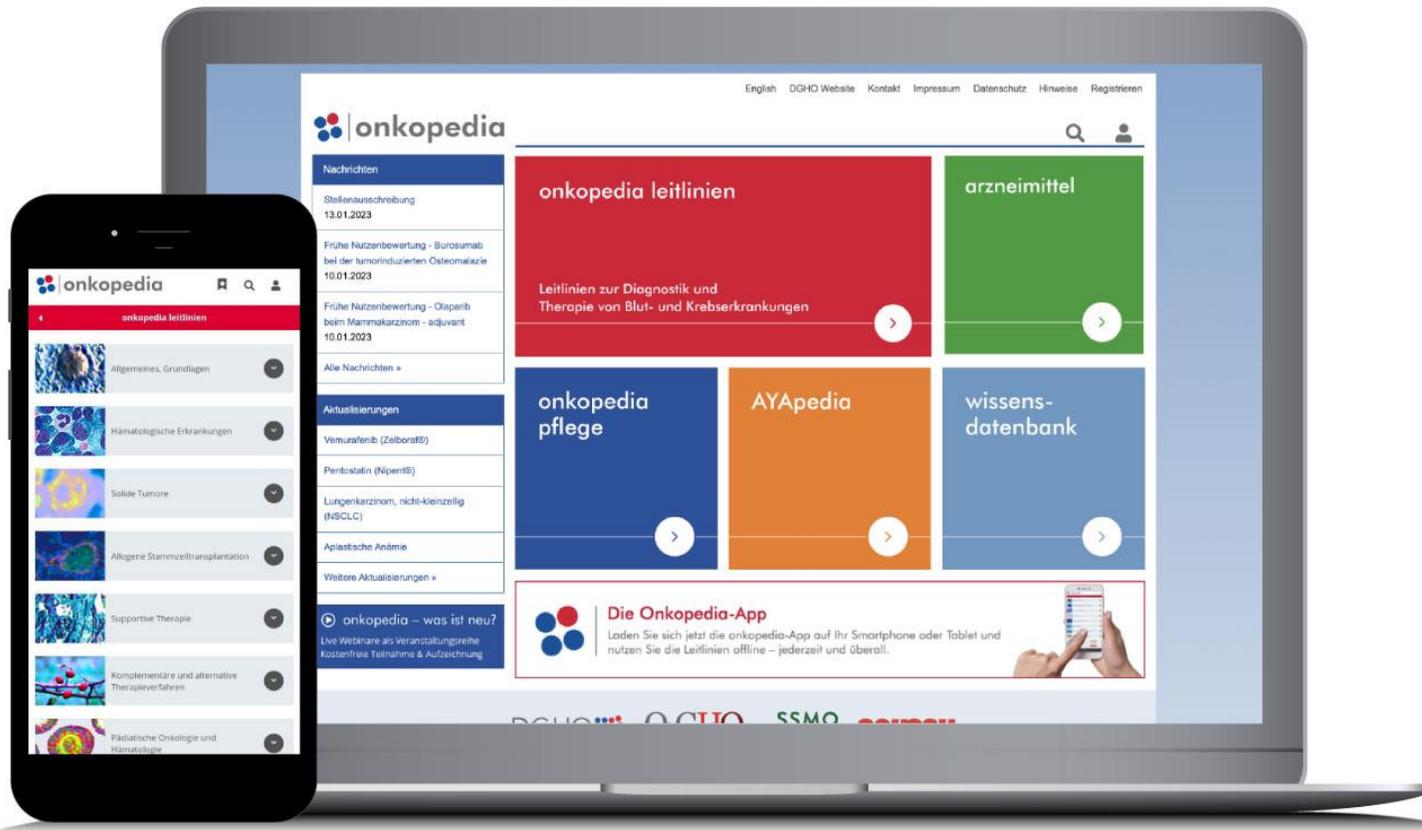


onkopedia

Das Leitlinienportal

Online und als App

www.onkopedia.com



DGHO
DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR
HÄMATOLOGIE UND MEDIZINISCHE ONKOLOGIE

**DGHO-Mitglied
werden - für vollen Zugriff
auf alle Onkopedia-Inhalte
www.dgho.de/mitglied-werden**