



**GPOH-KONSORTIUM**  
**SICHELZELLKRANKHEIT**  
AWMF-LEITLINIE

**025/016**

**Sichelzellkrankheit**

AUTOREN

Holger Cario

Regine Grosse

Andrea Jarisch

Andreas Kulozik

Joachim Kunz

Stephan Lobitz

# 1 INHALT

---

<b>1</b>	<b>Inhalt.....</b>	<b>1</b>
<b>2</b>	<b>Tabellen und Abbildungen .....</b>	<b>5</b>
<b>3</b>	<b>Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>6</b>
<b>4</b>	<b>Basisinformationen .....</b>	<b>8</b>
4.1	<b>Genetik, Pathophysiologie und Epidemiologie .....</b>	<b>8</b>
4.2	<b>Leitsymptome .....</b>	<b>9</b>
4.3	<b>Diagnose .....</b>	<b>10</b>
4.4	<b>Humangenetische Beratung und Pränataldiagnostik.....</b>	<b>10</b>
<b>5</b>	<b>Basismaßnahmen .....</b>	<b>12</b>
5.1	<b>Patientenschulung .....</b>	<b>12</b>
5.2	<b>Lebensführung .....</b>	<b>13</b>
5.3	<b>Infektionsprophylaxe und Impfungen .....</b>	<b>15</b>
5.4	<b>Routinediagnostik.....</b>	<b>16</b>
<b>6</b>	<b>Anämie .....</b>	<b>20</b>
6.1	<b>Chronische Anämie .....</b>	<b>20</b>
6.2	<b>Akute Anämie .....</b>	<b>20</b>
<b>7</b>	<b>Fieber.....</b>	<b>23</b>
<b>8</b>	<b>Schmerzen.....</b>	<b>26</b>
8.1	<b>Hintergrund .....</b>	<b>26</b>
8.2	<b>Akute Schmerzen.....</b>	<b>27</b>
8.2.1	<b>Akute Schmerzepisoden durch vasookklusive Ereignisse ("Schmerzkrisen") .....</b>	<b>27</b>
8.2.2	<b>Akute Schmerzen anderer Ursache.....</b>	<b>28</b>
8.2.3	<b>Therapie akuter Schmerzen.....</b>	<b>28</b>
8.2.4	<b>Opiatentzug und -abhängigkeit .....</b>	<b>30</b>
8.2.5	<b>Langfristiges Therapiekonzept.....</b>	<b>30</b>
8.3	<b>Chronische Schmerzen .....</b>	<b>30</b>

<b>9</b>	<b>Organkomplikationen</b>	<b>32</b>
<b>9.1</b>	<b>Zerebrovaskuläre Komplikationen</b>	<b>32</b>
9.1.1	Hintergrund	32
9.1.2	Symptome	34
9.1.3	Diagnostik	34
9.1.4	Therapie	36
<b>9.2</b>	<b>Ophthalmologische Komplikationen</b>	<b>37</b>
<b>9.3</b>	<b>Kardiopulmonale Komplikationen</b>	<b>38</b>
9.3.1	Hintergrund	38
9.3.2	Akutes Thoraxsyndrom	39
9.3.3	Systemisches Fettembolisationssyndrom	41
9.3.4	Herzinfarkt	41
9.3.5	Relativer arterieller Hypertonus	41
9.3.6	Sekundäre Herzeisenüberladung	42
9.3.7	Herzrhythmusstörungen	42
9.3.8	Pulmonaler Hypertonus	43
<b>9.4</b>	<b>Hepatobiliäre Komplikationen</b>	<b>43</b>
9.4.1	Chronische Hämolyse	44
9.4.2	Mikrozirkulationsstörungen	44
9.4.3	Komplikationen einer Transfusionstherapie	45
9.4.4	Infektiöse Hepatitis	45
9.4.5	Lebersiderose	45
<b>9.5</b>	<b>Nieren- und Harnwegskomplikationen</b>	<b>46</b>
9.5.1	Hintergrund	46
9.5.2	Papillennekrosen und Hämaturie	46
9.5.3	Akutes Nierenversagen	46
9.5.4	Hypostenurie und Enuresis	47
9.5.5	Proteinurie	47



9.5.6	Überfunktion des proximalen Tubulus .....	48
9.5.7	Glomerulopathie .....	48
9.5.8	Eisenüberladung .....	48
9.5.9	Diagnostik .....	48
<b>9.6</b>	<b>Priapismus.....</b>	<b>49</b>
<b>9.7</b>	<b>Milzkomplikationen .....</b>	<b>51</b>
9.7.1	Chronisch rezidivierende Milzinfarkte / Autosplenektomie.....	51
9.7.2	Akuter massiver Milzinfarkt .....	51
9.7.3	Akute Milzsequestration.....	52
9.7.4	Hypersplenismus .....	53
9.7.5	Milzabszess.....	53
<b>9.8</b>	<b>Skelettale Komplikationen .....</b>	<b>54</b>
9.8.1	Vaso-okklusive Schmerzkrise/Daktylitis .....	54
9.8.2	Avaskuläre Nekrosen .....	54
9.8.3	Osteomyelitis .....	55
<b>9.9</b>	<b>Ulcus cruris.....</b>	<b>56</b>
9.9.1	Pathomechanismus .....	56
9.9.2	Klinische Präsentation.....	56
9.9.3	Therapie.....	56
<b>10</b>	<b>Langfristig ausgelegte Therapiekonzepte .....</b>	<b>58</b>
<b>10.1</b>	<b>Hydroxycarbamid .....</b>	<b>58</b>
10.1.1	Einführung .....	58
10.1.2	Nebenwirkungen und Kontraindikationen.....	58
10.1.3	Indikationen .....	59
10.1.4	Dosierung .....	59
10.1.5	Therapiedauer.....	60
<b>10.2</b>	<b>Transfusionstherapie.....</b>	<b>61</b>
10.2.1	Rationale und praktisches Vorgehen.....	61



10.2.2	Alloimmunisierung und Auswahl von Erythrozytenkonzentraten.....	62
10.2.3	Notfalltransfusionen.....	63
10.2.4	Elektive Transfusionen.....	63
10.2.5	Sekundäre Eisenüberladung.....	66
<b>10.3</b>	<b>Stammzelltransplantation.....</b>	<b>67</b>
10.3.1	HSZT von HLA-identen Geschwistern als Stammzellspender.....	67
10.3.2	HSZT von HLA-identen, unverwandten oder <i>mismatched</i> Spendern.....	67
10.3.3	Indikation und Zeitpunkt einer HSZT.....	68
<b>11</b>	<b>Perioperative Versorgung.....</b>	<b>70</b>
<b>12</b>	<b>Schwangerschaft.....</b>	<b>72</b>
12.1	Präkonzeptionsuntersuchungen / -verordnungen.....	72
12.2	Antenatale Überwachung.....	73
12.3	Transfusionstherapie.....	73
12.4	Schmerzkrisen.....	74
12.5	Akutes Thoraxsyndrom.....	74
12.6	Harnwegsinfektionen.....	75
12.7	Mütterliches und fetales Monitoring während der Schwangerschaft.....	75
12.8	Geburt.....	75
12.9	Postpartale Therapie / Überwachung.....	76
<b>13</b>	<b>Psychosoziale Betreuung.....</b>	<b>76</b>
<b>14</b>	<b>Referenzen.....</b>	<b>79</b>
<b>15</b>	<b>Verfahren der Konsensbildung.....</b>	<b>97</b>

## 2 TABELLEN UND ABBILDUNGEN

---

Tabelle 1: Strategien, um Komplikationen einer SCD zu vermeiden.....	14
Tabelle 2: Routinediagnostik bei Patienten mit einer SCD.....	17
Tabelle 3: Untersuchungen bei spezifischer Indikation.....	19
Tabelle 4: Differentialdiagnosen und Therapie der akuten Anämie .....	21
Tabelle 5: Bewertung von TCDS-Messungen.....	35
Tabelle 6: Blutdruck-Normalwerte bei <u>Mädchen und Frauen</u> mit SCD.....	42
Tabelle 7: Blutdruck-Normalwerte bei <u>Jungen und Männern</u> mit SCD .....	42
Tabelle 8: Transfusionsindikationen bei Patienten mit SCD .....	65
Tabelle 9: Übersicht über die Indikationen für eine HSZT. ....	69
Abbildung 1: Spatel mit Markierung als Referenz für die individuelle Milzgröße.....	13
Abbildung 2: Verschiedene Transfusionsregime bei Patienten mit SCD.....	61

### 3 ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

---

ACE	<i>Angiotensin converting enzyme</i>
ATIII	Antithrombin III
ATS	Akutes Thoraxsyndrom
ED	Einzeldosis
EPO	Erythropoetin
G6PD	Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase
Hb	Hämoglobin
HbA	Hämoglobin A
HbS	Hämoglobin S (= Sichelzell-Hämoglobin)
HPLC	Hochleistungsflüssigkeitschromatografie
HC	Hydroxycarbamid (früher: Hydroxyurea, Hydroxyharnstoff)
HSZT	Transplantation hämatopoetischer Stammzellen
IST e.V.	Interessengemeinschaft Sichelzellkrankheit & Thalassämie e.V.
IVIG	i.v.-Immunglobuline
KOF	Körperoberfläche
MCV	<i>mean corpuscular volume</i> (mittleres Erythrozytenvolumen)
MCH	<i>mean corpuscular hemoglobin</i> (mittleres Erythrozytenhämoglobin)
mg/kgKG	Milligramm pro Kilogramm Körpergewicht
MSD	<i>matched sibling donor</i>
MUD	<i>matched unrelated donor</i>
NHLBI	<i>National Heart, Lung, and Blood Institute</i>
NCA	<i>nurse controlled analgesia</i>
PCA	<i>patient controlled analgesia</i>
PHT	Pulmonaler Hypertonus
RDW	<i>Red Blood Cell Distribution Width</i>
RIC	intensitätsreduzierte Konditionierung



AWMF-Leitlinie 025/016: Sichelzellkrankheit

SCD	Sichelzellkrankheit (abgeleitet vom englischen <i>sickle cell disease</i> )
SCD-S/S	Homozygote HbS-Erkrankung (früher: „Sichelzellanämie“)
SCD-S/X	Compound-heterozygote SCD (X = HbC, HbE etc.)
SQUID	<i>superconducting quantum interference device</i>
STIKO	Ständige Impfkommision (am Robert-Koch-Institut)
STOP	<i>Stroke Prevention Trial in Sickle Cell Anemia</i>
SWITCH	<i>Stroke with transfusions changing to hydroxyurea</i>
TAMMX	<i>time-averaged mean of the maximum velocity</i>
TCCS	<i>transcranial color-coded duplex sonography</i>
TCD/TCDS	Transkranielle Dopplersonografie
TEP	Totalendoprothese
TRJV	tricuspid regurgitant jet velocity
TWITCH	<i>TCD with transfusions changing to hydroxyurea</i>
UCBT	Transplantation von Nabelschnurblut eines unverwandten Spenders
UGT1A	Uridin-Diphosphat-Glukuronosyltransferase 1A
VOC	Vasookklusive Krise

## 4 BASISINFORMATIONEN

---

### 4.1 GENETIK, PATHOPHYSIOLOGIE UND EPIDEMIOLOGIE

#### A. Kulozik

Unter dem Begriff der Sichelzellkrankheit (englisch: *sickle cell disease*, SCD) werden Erkrankungen zusammengefasst, die pathophysiologisch durch das Hämoglobin S (HbS) verursacht werden. Definitionsgemäß liegt der HbS-Anteil am Gesamthämoglobin bei einer SCD über 50%. Genetisch liegt HbS eine Aminosäuresubstitution an Position 6 der  $\beta$ -Globin-Kette zugrunde, wo eine Glutaminsäure durch Valin ersetzt ist. Dadurch wird eine hydrophile Aminosäure durch eine hydrophobe an einer nach außen gerichteten Stelle im Hämoglobinmolekül ersetzt, was die verminderte Wasserlöslichkeit und die veränderte molekulare Organisation des HbS im Vergleich zum normalen Hämoglobin (HbA) erklärt.

Zu den Erkrankungen, die durch HbS verursacht werden, zählen die homozygote SCD, bei der beide Allele durch die Sichelzellmutation betroffen sind (SCD-S/S), die HbSC-Krankheit, bei der das eine Allel durch die Sichelzellmutation und das andere durch die HbC-Mutation betroffen ist (SCD-S/C), sowie die Sichelzell- $\beta$ -Thalassämie mit einer gemischten Heterozygotie für die Sichelzellmutation und eine  $\beta$ -Thalassämie-Mutation (SCD-S/ $\beta$ -Thalassämie). Bei der SCD-S/ $\beta$ -Thalassämie wird zwischen Formen unterschieden, bei denen die  $\beta$ -Thalassämie-Mutation das betroffene Gen vollständig inaktiviert (SCD-S/ $\beta^0$ -Thalassämie) und Formen, bei denen das Allel mit der Thalassämie-Mutation noch eine Restaktivität aufweist (SCD-S/ $\beta^+$ -Thalassämie). Selten kann die Sichelzellmutation auch mit anderen Hämoglobinvarianten kombiniert sein (SCD-S/D, SCD-S/O<sup>Arab</sup>, SCD-S/Lepore) [1]. Der Überträgerstatus für die Sichelzellmutation (HbAS) hat außer in Extremsituationen (z.B. bei Augentrauma oder bei Operationen an der Herz-Lungenmaschine) im Allgemeinen keinen Krankheitswert. Die Lebenserwartung von Überträgern ist normal. Es gibt jedoch auch Einzelfallberichte über Komplikationen bei heterozygoten Trägern der Sichelzellmutation unter häufig auftretenden Umständen wie etwa in der Schwangerschaft, im Bergsport und bei anderer starker sportlicher Belastung oder bei Flugreisen [2, 3]. Es ist außerdem unklar, ob der Trägerstatus mit einer erhöhten Rate an Nierenkomplikationen assoziiert ist [4, 5]. Allerdings ist es nicht angemessen, aus diesen Einzelfallbeschreibungen angesichts der Häufigkeit des Überträgerstatus einen spezifischen medizinischen Behandlungsbedarf zu indizieren. Bei erwachsenen Überträgern ist jedoch das familiäre Risiko für das Auftreten einer SCD zu bedenken.

Bei allen Formen der SCD führt das HbS zu einer verminderten Löslichkeit des Hämoglobins, insbesondere unter hypoxischen Bedingungen. Unter diesen Bedingungen kommt es zu einer charakteristischen molekularen Formveränderung des Hämoglobins, die wiederum zur namensgebenden Formveränderung des Erythrozyten führt. Die pathologischen Erythrozyten haben eine verkürzte Überlebenszeit und führen über Endothelschäden zu rezidivierenden Gefäßverschlusskrisen mit akuter und chronischer Organinsuffizienz sowie zur hämolytischen Anämie.

Endemisch ist die SCD in den tropischen Anteilen Afrikas, im Mittleren Osten, in weiten Teilen Indiens, in der Ost-Türkei und geographisch begrenzt in Griechenland und Süditalien. Durch die Einwanderung von Menschen aus den Endemie-Gebieten nach Mitteleuropa kommen die meisten im deutschsprachigen Raum lebenden Patienten aus Afrika und aus der Türkei [1, 6].

## 4.2 LEITSYMPTOME

### A. Kulozik

Da die Sichelzellmutation die  $\beta$ -Globin-Kette betrifft und diese erst nach der Geburt die  $\gamma$ -Globin-Kette im fetalen Hämoglobin (HbF) ersetzt, können Symptome der SCD erst nach dem Umschalten von der fetalen zur adulten Globin-Synthese in etwa ab dem 3.-4. Lebensmonat auftreten [7]. Im Verlauf des Lebens kommt es dann typischerweise zur Ausprägung unterschiedlicher Manifestationen der SCD, obwohl es erhebliche Überlappungen geben kann. Ebenso ist der Schweregrad der Erkrankung ausgesprochen variabel. Das Spektrum reicht hier von fast asymptomatischen Verläufen bis weit in das Erwachsenenalter bis zur schwersten Multiorganerkrankung, die bereits im jungen Kindesalter beginnt. Neben unterschiedlichen Lebensbedingungen (medizinische Versorgung, Bildungsstand, Beruf) modulieren auch konkrete exogene Faktoren (Kälte, Dehydratation, starke körperliche Belastung) den Schweregrad dieser Erkrankung. Dagegen gibt es klinisch günstige genetische Einflussfaktoren, wie eine hohe Restaktivität des  $\beta$ -Globin-Gens bei der SCD-S/ $\beta^+$ -Thalassämie, eine gesteigerte HbF-Synthese [8-10] und eine gleichzeitig vorliegende  $\alpha$ -Thalassämie, die bereits bei Deletion einer der vier  $\alpha$ -Globin-Gene die hämolytische Aktivität reduziert und bei der Deletion von zwei Genen die Häufigkeit des akuten Thoraxsyndroms (ATS) und von *Ulcer cruris* vermindert. Außerdem zeigen epidemiologische Daten aus Indien, dass die  $\alpha$ -Thalassämie das Überleben von Patienten mit einer SCD-S/S verlängern kann [11, 12]. Manche dieser genetischen Einflussfaktoren finden sich geographisch gehäuft, so dass das klinische Bild der SCD in Indien und im Ostteil der arabischen Halbinsel insgesamt milder erscheint als bei Patienten aus Äquatorialafrika oder bei Afroamerikanern. Allerdings sind wesentliche Einflussgrößen auf den Schweregrad der Erkrankung unbekannt [8, 9, 13].

Während die chronische hämolytische Anämie Patienten mit einer SCD lebenslang begleitet, kommen andere Symptome charakteristischerweise gehäuft in bestimmten Lebensphasen vor. So treten das Hand-Fuß-Syndrom, die Infektionsneigung und die akute Milzsequestration vornehmlich bei Kleinkindern, die vasookklusiven Schmerzkrisen der langen Extremitätenknochen und des Stammskeletts etwa ab dem Schulalter, *Ulcer cruris* ab dem Jugendalter und die zunehmende Einschränkung der Nierenfunktion im Erwachsenenalter auf. Im späten Säuglings- und Kleinkindesalter werden Patienten mit einer SCD typischerweise mit einem Hand-Fuß-Syndrom, d.h. durch eine durch eine Gefäßverschlusskrise verursachte schmerzhafte Schwellung der Finger- und Zehenknochen, durch eine Milzsequestrationskrise, d.h. durch eine plötzlich auftretende Anämie mit rascher Vergrößerung der Milz mit starker Retikulozytose oder, begünstigt durch die funktionelle Asplenie, durch eine schwere Infektion durch bekapselte Erreger wie Pneumokokken auffällig. Darüber hinaus kann es jedoch auch bei kleineren Kindern schon zu schmerzhaften Gefäßverschlusskrisen des Stammskeletts und der langen Röhrenknochen kommen. Ebenso kann die hämolytische Anämie - oft aggraviert durch Infekte - zur Diagnose führen. Gelegentlich kann bei einem bis dahin asymptomatisch gebliebenen Patienten die Diagnose auch

AWMF-Leitlinie 025/016: Sichelzellerkrankheit

im Rahmen einer durch eine Parvovirus-B19-Infektion verursachten aplastischen Krise gestellt werden. Die meisten anderen schwerwiegenden Komplikationen der SCD (ZNS-Infarkte, paralytischer Ileus durch Gefäßverschlusskrisen des Mesenterialbettes, Priapismus, chronisches Nierenversagen, ATS und chronische pulmonale Hypertonie, proliferative Retinopathie) treten in der Regel bei Patienten auf, bei denen die Diagnose einer SCD bereits bekannt ist.

Eine spezifische Diagnostik sollte bei Patienten aus Risikoländern bei folgenden Befunden bzw. klinischen Manifestationen veranlasst werden:

- Positive Familienanamnese
- Hämolytische Anämie
- Rezidivierende Schmerzen im Skelettsystem
- Unklare schmerzhafte Schwellung von Händen und Füßen bei Kleinkindern
- Ausgeprägte Anämie ggf. mit Schocksymptomatik mit ausgeprägter Splenomegalie
- Ausgeprägte Anämie und fehlende Retikulozytose
- Unerklärte schwere Infektion

### 4.3 DIAGNOSE

#### A. Kulozik

Die Diagnose einer SCD und die Differenzierung entsprechend dem vorliegenden Genotyp erfolgt durch eine Hämoglobinanalyse, historisch durch eine Hämoglobinelektrophorese, heute meist durch HPLC. In Einzelfällen, z.B. zur genauen Definition des Typs einer SCD-S/ $\beta$ -Thalassämie, kann auch eine Sequenzierung der  $\beta$ -Globin-Gene indiziert sein.

Da bereits die Manifestation einer SCD lebensbedrohlich sein kann (Milzsequestrationskrise, Sepsis bei funktioneller Asplenie), ist ein Neugeborenencreening für die SCD indiziert. Während diese Diagnostik in Nordamerika und in europäischen Nachbarländern inzwischen als Routine etabliert ist, konnte die SCD in Deutschland, Österreich und der Schweiz bislang noch nicht in das Neugeborenencreening-Programm aufgenommen werden. Gegenwärtig gibt es gemeinsame Bestrebungen der Deutschen Gesellschaft für Neugeborenencreening (DGNS) und der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH), auch in Deutschland ein Neugeborenencreeningprogramm auf SCD einzurichten.

Bei familiärem Risiko für das Auftreten einer SCD kann die  $\beta$ -Globin-Genotypisierung durch eine Mutationsanalyse von Chorionzotengewebe oder Amniozyten erfolgen.

### 4.4 HUMANGENETISCHE BERATUNG UND PRÄNATALDIAGNOSTIK

#### A. Jarisch

Trägern der Sichelzellmutation und Patienten mit SCD sollte sofort nach der Diagnosestellung eine genetische Beratung angeboten werden.

Das deutsche [Gendiagnostikgesetz](#) (GenDG) hat für genetische Untersuchungen mit Aufklärung und Beratung Auflagen festgelegt. In diesem Zusammenhang ist es wichtig, dass auch die Unter-



## AWMF-Leitlinie 025/016: Sichelzellerkrankung

suchung von Genprodukten, d.h. auch die Durchführung von Hämoglobinanalysen und nicht nur die molekulargenetische Analyse der Globingene eine genetische Untersuchung im Sinne des Gesetzes darstellt. Demnach sind alle Ärztinnen und Ärzte verpflichtet, ihre Patienten vor einer diagnostischen genetischen Untersuchung aufzuklären und eine schriftliche Einverständniserklärung einzuholen. Nach Vorliegen des Untersuchungsergebnisses muss der zuständige Arzt/die zuständige Ärztin eine genetische Beratung anbieten. Eine genetische Beratung darf nur durch Ärztinnen oder Ärzte, die sich für genetische Beratungen qualifiziert haben, vorgenommen werden [14] (siehe auch [AWMF-Leitlinie 078-015: Humangenetische Diagnostik und genetische Beratung](#)). In einer genetischen Beratung sollte auf die Erkrankungswahrscheinlichkeit weiterer Nachkommen hingewiesen werden.

Der Patient und seine Angehörigen sollten möglichst vor einem Beratungsgespräch allgemeine schriftliche Informationen erhalten (z.B. [Inati, A.: „Die Sichelzellerkrankung: Eine Informationsbroschüre für Eltern, Patienten und die Allgemeinheit“](#)).

Der Patient und dessen Angehörige sollten Unterstützung bei der Bewältigung der durch die genetischen Informationen entstandenen Ängste und Probleme erhalten. Es sollte eine psychosoziale Unterstützung angeboten und auf Selbsthilfeorganisationen hingewiesen werden. Falls gewünscht sollten Kontakte vermittelt werden.

Im Verlauf einer langjährigen Betreuung sollte dem Patienten wiederholt dem Alter entsprechende Gespräche über die Erkrankung und die sich daraus ergebenden Konsequenzen (Vererbung) angeboten werden.

Eltern und Geschwistern von erkrankten Patienten sollte eine Diagnostik (Blutbild **und HPLC**) angeboten werden.

Mit der Präimplantationsdiagnostik (PID) gibt es die Möglichkeit, eine SCD bei einem *in vitro* entstandenen Embryo vor der Implantation in den Uterus der Mutter zu diagnostizieren. Mit seinem [Urteil vom 6. Juli 2010](#) hat der Bundesgerichtshof festgestellt, dass die PID zur Entdeckung schwerer genetischer Schäden des künstlich erzeugten Embryos nach geltendem Recht unter bestimmten Voraussetzungen straffrei ist.

## 5 BASISMASSNAHMEN

---

### 5.1 PATIENTENSCHULUNG

J. Kunz

Die Patienten und ihre Sorgeberechtigten sollten über die möglichen Komplikationen der SCD informiert werden. Entsprechendes Informationsmaterial ist

- bei der Selbsthilfegruppe „Interessengemeinschaft SCD & Thalassämie e.V.“ (<http://www.ist-ev.org>),
- auf <http://www.kinderblutkrankheiten.de>,
- auf <http://www.thalassaemia.org.cy/educational-programme/publications.shtml> und
- auf <http://www.sichelzellkrankheit.info>

erhältlich. Insbesondere die akut bedrohlichen Komplikationen (u.a. Sepsis, Milzsequestration, aplastische Krise) und ihre Warnzeichen (u.a. [Fieber](#), [Milzvergrößerung](#), [Anämie](#)) müssen den Sorgeberechtigten gegenwärtig sein und unmittelbar zur Arztvorstellung führen. Eine ärztliche Anlaufstelle für den Notfall muss bekannt sein. Für den Fall der Vorstellung in einer Ambulanz, in der der Patient nicht bekannt ist, sollte der Patient ein Dokument mit sich führen, auf dem die Diagnose und sinnvolle Erstmaßnahmen vermerkt sind. Ein Beispiel für einen solchen „[Notfallausweis](#)“ findet sich auf <http://www.sichelzellkrankheit.info>.

Während des Kleinkindesalters stellt die [Milzsequestration](#) eine der bedrohlichsten Komplikationen der SCD dar. Durch die tägliche Milzpalpation durch die Eltern konnte die Letalität der Milzsequestration deutlich verringert werden [15]. Ein Hilfsmittel für die regelmäßige Kontrolle der Milzgröße kann ein Zungenspatel sein, der mit dem oberen Ende auf der Mamille in der Mammillarlinie angelegt wird und auf dem der Milzrand markiert wird. Eine „Warngrenze“ für die Milzgröße kann auf dem Spatel vermerkt werden, für Routine- und Notfallvorstellungen sollte der Spatel als Referenz mitgebracht werden.

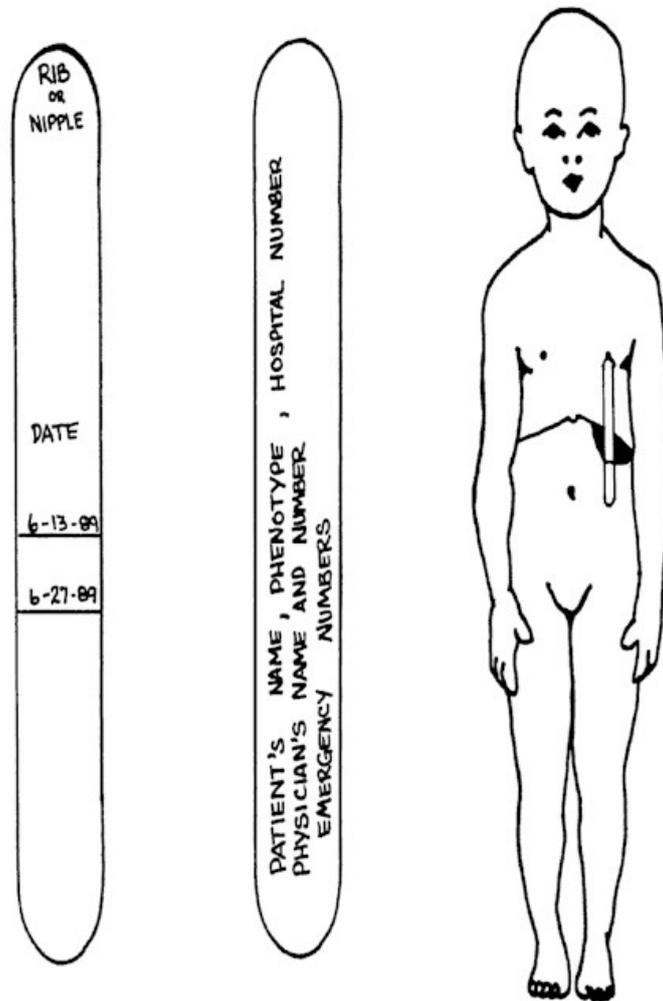


Abbildung 1: Spatel mit Markierung als Referenz für die individuelle Milzgröße (aus: <http://scinfo.org/problem-oriented-clinical-guidelines/specific-problems-sequestration-spleen-or-liver>)

Männliche Patienten sollten spätestens mit dem Eintritt in die Pubertät darüber informiert werden, dass eine Komplikation der SCD der Priapismus sein kann. Wenn dieser anhält, sollte längstens nach zwei Stunden eine Notambulanz aufgesucht werden. Symptome des „stuttering priapism“ sollten ebenfalls zur Arztvorstellung führen und behandelt werden (siehe 9.6).

## 5.2 LEBENSFÜHRUNG

J. Kunz

Für vasookklusive Krisen sind mehrere auslösende Faktoren bekannt. Die Meidung dieser Risikosituationen leistet einen wertvollen Beitrag zur Symptomkontrolle (siehe Tabelle 1).

AWMF-Leitlinie 025/016: Sichelzellerkrankheit

*Tabelle 1: Strategien, um Komplikationen einer SCD zu vermeiden*

<b>Auslösender Faktor</b>	<b>Maßnahme zur Vermeidung</b>
Dehydratation	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ausreichende Flüssigkeitszufuhr (Richtmenge 1500 ml/m<sup>2</sup>*d), bei Durstgefühl auch nachts</li> <li>• ausreichendes Trinken beim Sport, bei Hitze und auf Flugreisen (niedrige Luftfeuchtigkeit!)</li> <li>• kein exzessiver Alkoholgenuss (wirkt diuretisch)</li> </ul>
Unterkühlung	<ul style="list-style-type: none"> <li>• warme Kleidung</li> <li>• Auskühlung beim Schwimmen meiden</li> </ul>
Hypoxie	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vorsicht bei Aufenthalt in großen Höhen (relevant ab &gt;2000 m) [16]</li> <li>• Schlafapnoe behandeln</li> <li>• nicht rauchen</li> <li>• Langstreckenflüge gehen mit einer Reduktion des Sauerstoffpartialdrucks einher, die etwa einer Höhe von 2400 m über Meeresspiegel entspricht [17]. Gemeinsam mit der bei Langstreckenflügen oft unzureichenden Flüssigkeitsaufnahme kann das selten vaso-okklusive Krisen auslösen. Patienten, die bei Langstreckenflügen trotz ausreichender Flüssigkeitszufuhr symptomatisch wurden, sollten vor weiteren Flügen mit der Fluggesellschaft die Sauerstoffsupplementation an Bord vereinbaren [18].</li> </ul>
Azidose	<ul style="list-style-type: none"> <li>• keine anaerobe körperliche Anstrengung</li> <li>• frühzeitige Arztvorstellung bei Gastroenteritis</li> </ul>
Infektionen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• allgemeine Hygienemaßnahmen</li> <li>• Impfungen und Penicillinprophylaxe</li> <li>• Tropenreisen nach Möglichkeit vermeiden, in jedem Fall aber tropenmedizinische Beratung und Malariaprophylaxe bei Reisen in Endemiegebiete [19]</li> </ul>

Patienten mit einer SCD haben einen erhöhten Folsäurebedarf. Bei ausgewogener Ernährung bringt eine Folsäuresupplementation keinen Vorteil [20, 21].

Die Wahl von Beruf und Freizeitbeschäftigungen sollte sich an den genannten Vorsichtsmaßnahmen orientieren. Es sollte jedoch betont werden, dass viele Kinder mit SCD in ihrem Alltag nur wenige Beeinträchtigungen verspüren. Die Lebenserwartung von Patienten mit einer SCD ist mit regelrechter Betreuung sicher länger als in historischen Kohorten [22-24]. Überprotektives Verhalten sollte vermieden, die sozialrechtlich vorgesehene Unterstützung umgesetzt werden.

### 5.3 INFektionsPROPHYLAXE UND IMPFUNGEN

J. Kunz

#### Empfohlene Dosis der Penicillinprophylaxe [25]:

< 3 Jahre: 2 x 200.000 IU entsprechend 2 x 125 mg pro Tag

3-5 Jahre: 2 x 400.000 IU entsprechend 2 x 250 mg pro Tag

**Pneumokokken-Impfschutz:** Jeder Patient mit einer SCD sollte unabhängig von seinem Alter mindestens eine Impfung mit dem 13-valenten Pneumokokken-Konjugatimpfstoff erhalten.

Da Infektionen vasookklusive Krisen auslösen können, kommt den durch die STIKO [empfohlenen Regelimpfungen](#) auch bei Patienten mit SCD eine große Bedeutung zu. Für die Impfung gegen Rotaviren liegen im Zusammenhang mit der SCD keine Erfahrungen vor.

Aufgrund der funktionellen Asplenie sind Patienten mit einer SCD einem besonderen Risiko durch invasive Infektionen mit bekapselten Erregern ausgesetzt. Durch die Impfungen mit Pneumokokken- und *Haemophilus-influenzae-b*-Konjugatimpfstoff konnte die Inzidenz invasiver Infektionen gesenkt werden [22, 26-28]. Die Fachgesellschaften DGI (Deutsche Gesellschaft für Infektiologie), DGHO (Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie), DGPI (Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie), GPOH (Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie), Deutsche Sepsisgesellschaft und DGCh (Deutsche Gesellschaft für Chirurgie) haben eine gemeinsame Empfehlung für die Impfungen bei Patienten ohne Milzfunktion erarbeitet, die unter <http://www.asplenie-net.org> verfügbar ist. Diese soll auch für Patienten mit einer SCD zur Anwendung kommen, unabhängig davon, ob die Milz anatomisch noch erhalten ist oder nicht.

Die Impfung mit dem seit 12/2013 verfügbaren Impfstoff gegen Meningokokken B, der nicht auf Polysacchariden, sondern auf immunogenen Proteinen beruht, erscheint für Patienten mit funktioneller Asplenie „[grundsätzlich sinnvoll](#)“ (siehe auch [STIKO-Impfempfehlungen](#)).

Zusätzlich zu den unter <http://www.asplenie-net.org> empfohlenen Impfungen sollten auch Kleinkinder mit SCD ab dem Alter von 6 Monaten jährlich gegen Influenza geimpft werden, weil sie gegenüber gesunden Kindern ein um über 50-fach erhöhtes Risiko für influenzabedingte Krankenhausaufenthalte haben [25, 29, 30]. Die Impfung ist nicht mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für Komplikationen der SCD verbunden [31].

Die Penicillinprophylaxe ist geeignet, das Risiko invasiver Pneumokokkeninfektionen um über 80% zu mindern [32-34] und sollte ab dem 3. Lebensmonat bis mindestens zum 5. Lebensjahr durchgeführt werden [35, 36]. Für das Vorgehen für Patienten >5 Jahre existieren keine Daten, der Wert einer generellen lebenslangen Antibiotikaprophylaxe ist daher umstritten. Es ist jedoch bekannt, dass es auch Jahre nach einer Splenektomie noch zu einer „*overwhelming post-splenectomy infection*“ (OPSI) kommen kann, so dass auch die Empfehlung einer lebenslangen Penicillinprophylaxe gut begründbar wäre. Zumindest Patienten mit einer invasiven Pneumokokkeninfektion in der Vorgeschichte und nach chirurgischer Splenektomie sollten jedoch über das 5. Lebensjahr hinaus eine antibiotische Prophylaxe erhalten.



AWMF-Leitlinie 025/016: Sichelzellerkrankheit

Eine Alternative bei Penicillinallergie ist Erythromycin. Aufgrund der Resistenzlage (15% Resistenzen) ist allerdings keine dem Penicillin ebenbürtige Wirksamkeit zu erwarten.

## 5.4 ROUTINEDIAGNOSTIK

J. Kunz

Die in Tabelle 2 genannten Maßnahmen lehnen sich an internationale Empfehlungen an [25, 37]. Patienten mit einer SCD sollten mindestens einmal im Jahr in einem spezialisierten Zentrum vorgestellt werden.

Zusätzlich zu den genannten Untersuchungen sollte bei jeder Vorstellung die Compliance mit prophylaktischen Maßnahmen erfragt werden. Hindernisse für die Compliance können dann identifiziert und ausgeräumt werden. Wesentlich ist es auch, den Patienten und seine Befunde im symptomfreien Intervall zu kennen, um Symptome bei Komplikationen richtig einordnen zu können.

AWMF-Leitlinie 025/016: Sichelzellerkrankheit

*Tabelle 2: Routinediagnostik bei Patienten mit einer SCD*

<b>Untersuchung</b>	<b>Fragestellung</b>	<b>Häufigkeit</b>
Klinische Untersuchung mit Differenzialblutbild und Retikulozyten (kapillär), Blutdruck, Pulsfrequenz, Anthropometrie	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Eltern- und Patientenschulung</li> <li>• Klinische Zeichen im symptomfreien Intervall (z.B. Milzgröße)</li> <li>• Blutbildparameter im symptomfreien Intervall</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• &lt; 2 Jahre =&gt; 1x/3 Monate</li> <li>• 2-6 Jahre =&gt; 2x/Jahr</li> <li>• &gt; 6 Jahre =&gt; 1-2x/Jahr</li> </ul>
Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Aktivität	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zusätzlich zur SCD vorliegender G6PD-Mangel</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Einmalig</li> </ul>
Erweiterte Blutgruppenbestimmung: AB0, D, C, c, E, e, K, Fy(a), Fy(b), Jk(a), Jk(b), S, s, Le(a), Le(b)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Auswahl von Erythrozytenkonzentraten</li> <li>• Erleichterung der Diagnostik bei möglicher späterer Transfusionsreaktion</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• einmalig</li> </ul>
Hb-Analyse	<ul style="list-style-type: none"> <li>• HbS: initiale Diagnose</li> <li>• HbF: etablierter Modulator der Krankheitsausprägung</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• einmalig</li> </ul>
Leber- und Nierenwerte, Urinstatus, ggf. Sammelurin mit Eiweißausscheidung	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Erkennen einer Hepato- und Nephropathie, ggf. Beginn einer ACE-Hemmer-Therapie bei &gt; 300 mg Protein-Ausscheidung /24 Std.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1x/Jahr ab 6. Lebensjahr</li> </ul>
Impfungen kontrollieren	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Impflücken erkennen und schließen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1x/Jahr</li> </ul>
Serologie (HIV, Hepatitis)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Transfusionsbedingte Infektionen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1x/Jahr bei Transfusionen</li> </ul>
Sono Abdomen und Harntrakt	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cholelithiasis</li> <li>• Nierenveränderungen</li> <li>• Milzgröße</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Alle 2 Jahre ab dem 3. Lebensjahr</li> </ul>

*CAVE: Fortsetzung auf der nächsten Seite!*



<b>Untersuchung</b>	<b>Fragestellung</b>	<b>Häufigkeit</b>
Augenarzt	<ul style="list-style-type: none"><li>• Augenhintergrund: Proliferative Retinopathie</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• 1x/Jahr ab dem 10. Lebensjahr;</li><li>• bei SCD-S/C ab dem 6. Lebensjahr</li></ul>
EKG und Echokardiographie	<ul style="list-style-type: none"><li>• Retrograder Jet über Trikuspidalklappe als Zeichen des pulmonalen Hypertonus</li><li>• Ventrikuläre Hypertrophie</li><li>• Herzinsuffizienz</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• alle 2 Jahre ab dem 10. Lebensjahr</li></ul>
Transkranielle Dopplersonografie (TCDS)	<ul style="list-style-type: none"><li>• Flussgeschwindigkeit in intrazerebralen Gefäßen: Indikation zur Transfusions- oder HC-Therapie</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• 1x/Jahr zwischen 2.-16. Lebensjahr</li><li>• nur SCD-S/S und SCD-S/<math>\beta^0</math>-Thalassämie</li></ul>
Pubertätsstatus (Tanner)	<ul style="list-style-type: none"><li>• Pubertas tarda</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• 1x/Jahr ab 14. Lebensjahr bis postpubertär</li></ul>
Ca, Phosphat, Parathormon, 25-OH-Vit.D3	<ul style="list-style-type: none"><li>• Vitamin D-Mangel</li><li>• Sekundärer Hyperparathyreoidismus</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• 1x/Jahr</li></ul>
Neuropsychologische Testung	<ul style="list-style-type: none"><li>• Kognitive Entwicklung</li><li>• Förderbedarf erkennen</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Im Alter von 6, 11, 16 Jahren</li></ul>

Tabelle 3: Untersuchungen bei spezifischer Indikation

Untersuchung	Fragestellung	Häufigkeit
Spirometrie, Bodyplethysmographie	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Einschränkung der Lungenfunktion, Indikation zur weiteren Diagnostik/Therapie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• bei respiratorischer Symptomatik, nach akutem Thoraxsyndrom, bei O<sub>2</sub>-Sättigung &lt;95%</li> </ul>
Lebereisenmessung (MRT, SQUID)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Eisenüberladung</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bei Transfusionen, siehe AWMF-Leitlinie 025/029</li> </ul>
Ferritin	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Eisenüberladung</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bei Transfusionstherapie dreimonatlich</li> </ul>
Hb-Analyse	<ul style="list-style-type: none"> <li>• HbS: Effizienz stattgehabter Transfusionen</li> <li>• HbF: etablierter Modulator der Krankheitsausprägung</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Unter Transfusionstherapie und vor/unter Hydroxycarbamid-Therapie jährlich</li> </ul>
Endokrinologische Diagnostik	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Endokrinopathie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• bei Transfusionen, siehe AWMF-Leitlinie 025/029</li> </ul>

Für Diagnostik bei regelmäßigen Transfusionen siehe auch [AWMF-Leitlinie 025/029 „Diagnostik und Therapie der sekundären Eisenüberladung bei Patienten mit angeborenen Anämien“](#).

## 6 ANÄMIE

---

J. Kunz

### **Notfall: Akute symptomatische Anämie**

Bei Anämie-Symptomatik (u.a. Tachykardie, verminderte Belastbarkeit, Kopfschmerz) und gleichzeitigem Abfall des Hämoglobins ist dringlich eine Erythrozytentransfusion durchzuführen.

Wichtigste Differentialdiagnosen: aplastische Krise, Milzsequestration, hämolytische Krise.

Weitere Differentialdiagnosen: siehe Tabelle 4.

### **6.1 CHRONISCHE ANÄMIE**

Ein Charakteristikum der SCD ist die chronische hämolytische Anämie, deren Ausmaß interindividuell stark variieren kann. Im Allgemeinen sind Patienten mit einer SCD an „ihren“ Hämoglobingehalt gut adaptiert. Viele Patienten leben symptomarm mit einem Hämoglobingehalt von 6 g/dl. Die Anämie ohne Symptome stellt keine Indikation zur Transfusion dar, wenn auch aus der Symptomfreiheit eines stark anämischen Patienten nicht auf einen komplikationsfreien Verlauf geschlossen werden kann.

Die einzige Intervention, durch die die hämolytische Aktivität verringert und der Hämoglobingehalt dauerhaft ohne Transfusion um durchschnittlich 0,6 g/dl angehoben werden kann, ist die Gabe von Hydroxycarbamid [38, 39]. Konkrete Empfehlungen zum Einsatz von Hydroxycarbamid finden sich in Kapitel 10.

### **6.2 AKUTE ANÄMIE**

Zusätzlich zu der chronischen hämolytischen Anämie können Komplikationen der SCD eine weitere Anämisierung bedingen. Nach Ursachen einer solchen sollte gesucht werden, wenn

- der zuvor stabile Hämoglobingehalt um mehr als 1 g/dl abfällt.
- die Retikulozytenzahl sich mehr als halbiert.
- das MCV signifikant steigt oder abfällt.
- Milz- oder Lebergröße zunehmen und gleichzeitig das Hämoglobin fällt.

AWMF-Leitlinie 025/016: Sichelzellerkrankheit

Tabelle 4: Differentialdiagnosen und Therapie der akuten Anämie

Diagnose	Charakteristikum	Therapie	Kommentar	Referenzen
Aplastische Krise durch Parvovirus B19 und selten durch andere Viren	<ul style="list-style-type: none"> <li>Niedrige Retikulozytenzahlen, rasche Anämisierung ohne Zunahme der Hämolyseparameter</li> <li><b>Kein Exanthem!</b></li> <li>Parvovirus B19-Serokonversion (retrospektiv!)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Bei symptomatischer Anämie (einmalige) Transfusion</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Akut lebensbedrohlich, Transfusionsindikation</li> </ul>	[40-42]
Milzsequestrationskrise	<ul style="list-style-type: none"> <li>Zunehmende Milzgröße, rasche Anämisierung trotz steigender Retikulozytenzahlen, häufig Thrombozytenabfall</li> <li>überwiegend bei Kindern &lt; 6 Jahre, aber bis ins Erwachsenenalter möglich</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>vorsichtige Transfusion (siehe Kapitel 9.7.3.)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Akut lebensbedrohlich, Transfusionsindikation</li> <li>Durch die Transfusion kann der Hb stärker als erwartet ansteigen, weil in der Milz gepooltes Blut freigesetzt wird. <b>CAVE: Bedrohliche Hyperviskosität bei Übertransfusion!</b></li> </ul>	[7, 15, 33, 42, 43]
Lebersequestrationskrise	<ul style="list-style-type: none"> <li>Zunehmende Lebergröße</li> <li>Anämisierung trotz hoher Retikulozytenzahlen</li> <li>Hepatopathie (Transaminasen) und Cholestase</li> <li>Auch bei Erwachsenen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Transfusion</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Selten</li> <li>Leberbiopsie wegen Blutungsrisiko kontraindiziert</li> </ul>	[44-46]
Folsäuremangel	<ul style="list-style-type: none"> <li>Steigendes MCV, fallendes Hb</li> <li>Erhöhtes Homocystein i.S.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ernährungsberatung und Folsäuresubstitution (1 mg/d p.o.)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Vitamin B12-Status bei Folsäuresupplementation überprüfen</li> </ul>	[20, 47]

AWMF-Leitlinie 025/016: Sichelzellerkrankheit

Diagnose	Charakteristikum	Therapie	Kommentar	Referenzen
Eisenmangel	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sinkendes MCV</li> <li>• Erniedrigtes Ferritin</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Eisensubstitution p.o. 2-3 mg/kg*d</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Unwahrscheinlich bei transfundierten Patienten</li> </ul>	
Verzögerte hämolytische Transfusionsreaktion	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mehrere Tage nach Transfusion auftretend</li> <li>• Zunehmender Ikterus</li> <li>• Oft mit Schmerzen und Fieber assoziiert</li> <li>• Positiver Coombs-Test möglich, unerwartet hohes HbS durch Lyse der transfundierten Erythrozyten, oft Retikulozytopenie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Möglichst Vermeidung von Transfusionen, ggf. „<i>extended phenotype matching</i>“</li> <li>• akut: Prednisolon 2mg/kg, IVIG 2 g/kg</li> <li>• Ggf. bei chronischem Verlauf Erythropoetin, Hydroxycarbamid</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Oft kein Nachweis von Alloantikörpern! Gelegentlich als bedrohliche Hyperhämolysen mit Hämolysen der Patientenerythrozyten</li> </ul>	[48, 49]
Renale Anämie	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Erhöhte Retentionsparameter</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Transfusion</li> <li>• Ggf. Erythropoetin</li> <li>• Eisensupplementa-tion</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Im Kindesalter selten</li> <li>• Erythropoetin meist nicht gut wirksam</li> </ul>	[50]

Zu Transfusionen siehe auch Kapitel 10.2.

## 7 FIEBER

---

J. Kunz

### Notfall: Fieber

Alle Patienten mit SCD und Fieber sollten unmittelbar nach klinischen Zeichen einer Sepsis untersucht werden. Patienten mit SCD und Fieber, bei denen eine Sepsis nicht sicher ausgeschlossen werden kann, sollen eine antibiotische Behandlung erhalten, beispielsweise mit Cefotaxim i.v. 100 mg/kg\*d in drei Einzeldosen. Nur ausgewählte Patienten mit SCD und Fieber können ambulant behandelt werden.

Eine stationäre Behandlung von Patienten mit SCD und Fieber ist stets gerechtfertigt.

Eine ambulante Betreuung von Patienten mit SCD und Fieber sollte nur durch einen mit der SCD erfahrenen Arzt indiziert werden und gilt nur als ausreichend sicher, wenn folgende Kriterien erfüllt sind [51, 52]:

- Stabile Vitalparameter, keine Exsikkose, kein Erbrechen, kein Antipyretika-resistentes Fieber
- Keine relevanten Schmerzen, keine Dyspnoe, kein pulmonales Infiltrat
- Keine akute Hämolyse, keine aplastische Krise, keine schwere Anämie, keine Thrombozytopenie, keine Leukozytose oder Leukopenie ( $>30000/\mu\text{l}$ ,  $<5000/\mu\text{l}$ )
- Patient bzw. Eltern müssen willens und in der Lage sein, sich am Folgetag und bei Problemen jederzeit wieder vorzustellen.

Patienten mit SCD haben aufgrund der funktionellen Asplenie ein erhöhtes Risiko für akut lebensbedrohliche invasive Infektionen mit bekapselten Erregern wie Pneumokokken oder *Haemophilus influenzae b* [7], aber auch mit Salmonellen [53]. Die Häufigkeit invasiver Infektionen mit Pneumokokken und *Haemophilus influenzae b* konnte durch die Penicillinprophylaxe und die Einführung des Pneumokokken-Konjugatimpfstoffes gesenkt werden [27, 28, 54]. Dennoch bleibt die Pneumokokkensepsis aufgrund ihres fulminanten Verlaufs eine relevante Differentialdiagnose bei Patienten mit einer SCD mit Fieber. In einer Kohortenstudie fand sich bei etwa 1% der Kinder mit SCD und Fieber ein pathogener Keim in der Blutkultur, bei etwa 0,2% Pneumokokken trotz Impfung und Penicillinprophylaxe [55].

Selbstverständlich können Patienten mit SCD auch „banale“ Infekte wie Luftwegsinfekte, Gastroenteritiden oder Harnwegsinfekte haben. Dabei ist allerdings zu beachten, dass solche Infekte oft schwerer verlaufen als bei Patienten ohne SCD und vasookklusive Krisen (Schmerzkrise, akutes Thorax-Syndrom) auslösen können. Darüber hinaus kann Fieber auch ohne Infektion im Zusammenhang mit vasookklusiven Krisen auftreten.

Bei Reisen in tropische Länder sollte immer das erhöhte Infektrisiko für Malaria bedacht und eine entsprechende Prophylaxe verordnet werden.

## AWMF-Leitlinie 025/016: Sichelzellkrankheit

Die Diagnostik beim Patienten mit SCD zielt auf:

1. Erkennen bedrohlicher invasiver Infektionen
  - a. Vitalzeichen, körperliche Untersuchung
2. Identifizierung erkrankungsspezifischer und nicht erkrankungsspezifischer Fieberursachen
  - a. Anamnese, körperliche Untersuchung
  - b. Urinstatus
  - c. Bei Meningismus: Lumbalpunktion
  - d. Röntgen des Thorax bei respiratorischer Symptomatik, ggf. bei Fieber ohne Fokus
3. Identifizierung des Erregers
  - a. Blutkultur
  - b. Bei respiratorischer Symptomatik ggf. Kultur aus (induzierten) Sputum, Mykoplasmen-serologie
  - c. Ggf. Urinkultur
  - d. Ggf. Liquorkultur
  - e. Ggf. Kultur aus Gelenkpunktat (bei Arthritis) oder subperiostalem Erguss (bei Osteomyelitis)
  - f. Ggf. Malariadiagnostik (bei Reiseanamnese)
4. Erkennen sichelzellspezifischer Komplikationen
  - a. Blutbild, Retikulozyten
  - b. Hämolyseparameter, Infektparameter

Bei entsprechender Symptomatik müssen zielgerichtete weiterführende Untersuchungen abgeschlossen werden. Wird ein Erreger bzw. ein Fieberfokus festgestellt, wird dieser - wie bei anderen Patienten auch - gezielt bzw. empirisch behandelt.

Fieber ohne erkennbaren Fokus sollte bei Patienten mit SCD bis zum Beweis des Gegenteils als durch Infektionen bedingt angesehen und antibiotisch behandelt werden. Bei der Wahl der antibiotischen Therapie ist zu berücksichtigen, dass unter der empfohlenen Dauerprophylaxe mit Penicillin V Infektionen mit laktamasebildenden Stämmen wahrscheinlich sind [56-58]. Ceftriaxon führt in seltenen Fällen zu schweren antikörpervermittelten Hämolysen, hierfür scheinen besonders Kinder und Patienten mit hämolytischer Grunderkrankung vulnerabel zu sein [59, 60]. Aus diesem Grund sollte Ceftriaxon bei Patienten mit SCD nur nach sorgfältiger Abwägung eingesetzt werden.

Die empirische antibiotische Therapie sollte die bekapselten Erreger Pneumokokken und *Haemophilus influenzae b* und außerdem Salmonellen berücksichtigen, beispielsweise durch die Gabe von Cefotaxim i.v.. Resistenzen hiergegen wurden in Deutschland bei Pneumokokken in weniger als 3% der Isolate nachgewiesen ([Robert-Koch-Institut, 2013](#)). Sind lokal Resistenzen gegen  $\beta$ -Laktam-Antibiotika zu erwarten, kann die Ergänzung um ein Glykopeptid notwendig sein. Für den Fall der ambulant durchgeführten Antibiotikatherapie (siehe unten) kann Cefixim gewählt werden.

## AWMF-Leitlinie 025/016: Sichelzellkrankheit

Für einen Vorteil der antibiotischen Behandlung von Patienten mit einer SCD mit Salmonellenenteritis gibt es keinen formalen Nachweis. Aufgrund des hohen Risikos von invasiven Salmonelleninfektionen wird diese jedoch, in Analogie zu immunsupprimierten Patienten, empfohlen [61].

Kleinkinder haben ein erhöhtes Risiko für invasive bakterielle Infektionen, so dass hier die ambulante Betreuung besonders streng indiziert werden muss. In Zweifelsfällen kann eine mehrstündige Beobachtung (bis zum Erhalt der Laborwerte) im ambulanten Bereich zur Entscheidungsfindung über eine stationäre Aufnahme beitragen. Auch bei ambulant behandelten Kleinkindern sollte eine Blutkultur entnommen werden und die erste Antibiotikagabe intravenös erfolgen.

Bei respiratorischer Symptomatik bzw. Hinweisen auf ein Thoraxsyndrom sollte die antibiotische Therapie durch ein Makrolid ergänzt werden [62-64].

Bei V.a. Osteomyelitis sollte ein Erregernachweis früh angestrebt werden, bei empirischer Therapie müssen Salmonellen berücksichtigt werden [53]. Die Behandlung sollte über mindestens vier Wochen fortgeführt werden. Die Abgrenzung einer Osteomyelitis von einer Schmerzkrise kann erhebliche Probleme bereiten (siehe Kapitel 8.2.3).

Bei stationär behandelten Patienten mit SCD und Fieber sollte supportiv eine Flüssigkeitszufuhr von ca. 1,5 l/qm p.o. oder i.v. aufrechterhalten werden. Die Patienten sollten zudem bilanziert werden. Zur Vorbeugung gegen Dystelektasen und das akute Thoraxsyndrom sollte Atemgymnastik (regelmäßiges Blähen der Lunge mittels Atemtrainer, z.B. Triflow®) und regelmäßige Mobilisierung angewandt werden [65].

Die Dauer der (stationären) Behandlung richtet sich nach Art und Schweregrad der Infektion. Bei Wohlbefinden, negativen Kulturergebnissen und wenig erhöhten Infektionsparametern kann Fieber als wahrscheinlich viral bedingt angesehen werden und die Behandlung ambulant fortgesetzt werden.

## 8 SCHMERZEN

---

S. Lobitz

- Die Angabe von Schmerzen sollte niemals bagatellisiert werden!
- Schmerzkrisen sind mit Abstand die häufigsten Komplikationen einer SCD.
- Patienten, die sich im Krankenhaus vorstellen, haben meist sehr starke Schmerzen und sollten zügig i.v.-analgetisch mit Morphin behandelt werden. Es sollte keine feste Dosis gegeben werden, sondern eine Titration der zur Schmerzfreiheit benötigten Dosis erfolgen.
- Die Abgrenzung einer Schmerzkrise von einer Osteomyelitis kann differentialdiagnostisch sehr problematisch sein. Schmerzkrisen sind aber etwa 50 Mal häufiger als Osteomyelitiden.

### 8.1 HINTERGRUND

Schmerzen sind das mit Abstand häufigste Symptom der SCD und dominieren in allen Altersklassen das klinische Bild. Sie sind zudem die häufigste Ursache für stationäre Aufnahmen im Krankenhaus. Definiert man eine akute Schmerzkrise als mindestens zwei Stunden andauernde Schmerzen in den Extremitäten, im Rücken, im Bauch, im Brustkorb oder im Kopfbereich, die zu einer Vorstellung im Krankenhaus führen und für die es keine alternative Erklärung als die SCD gibt, dann erleidet ein SCD-S/S-Patient im Durchschnitt 0,8 Schmerzkrisen/Jahr. In der *Cooperative Study of Sickle Cell Disease* (CSSCD) fanden sich in der Gruppe der 5-19-jährigen 0,5-1 Schmerzepisoden pro Jahr. Allerdings hatten in der Gruppe der unter Neunjährigen 46% aller Patienten gar keine Schmerzkrise und in der Gruppe der 10-19-jährigen 32%. Dafür hatten 7% der 10-19-jährigen bis zu 10 Krankenhausvorstellungen pro Jahr [66-69].

Die Frequenz von Schmerzen, die nicht zur ärztlichen Vorstellung führen, sondern zuhause durch Selbstmedikation behandelt werden, ist noch erheblich höher. In einer US-amerikanischen Studie hatten 40% aller Patienten mindestens eine und 12% mehr als zwei Schmerzepisoden pro Monat [70].

Schmerzen bei Patienten mit einer SCD haben vielfältige Ursachen. Akute Schmerzepisoden durch vasookklusive Ereignisse führen zur Schädigung der minderdurchbluteten Gewebe und der Wahrnehmung eines nozizeptiven Ischämieschmerzes („Schmerzkrise“). Theoretisch können davon alle Gewebe betroffen sein. Aus nicht ganz geklärten Gründen ist aber außergewöhnlich häufig das Knochenmark beteiligt, so dass Schmerzkrisen besonders häufig die Knochenmark-haltigen Knochen betreffen. Neben diesen „Knochenkrisen“ gibt es aber auch andere Manifestation akuter Schmerzen. So ist zum Beispiel das durch Mesenterialinfarkte ausgelöste Girdle-Syndrom, das sich als paralytischer Ileus äußert, extrem schmerzhaft [71, 72]. Auch avaskuläre Knochennekrosen und Cholestase können mit erheblichen Schmerzen verbunden sein. Ein ATS kann thorakale Schmerzen verursachen, geht aber neben Schmerzen auch mit anderen Symptomen (z.B. seitenungleicher Belüftung, Husten, radiologogische Veränderungen etc.) einher (siehe Kapitel 9.3.2). Milz- und Lebersequestrationen können zu starken Bauchschmerzen führen und auch Beinulzera sind äußerst schmerzhaft [73, 74].

AWMF-Leitlinie 025/016: Sichelzellerkrankheit

Das häufige Erleben akuter, oft insuffizient behandelter Schmerzepisoden führt bei einigen Patienten zur Entwicklung chronischer Schmerzsyndrome. Während chronische Schmerzen bei Kindern vergleichsweise selten sind, nimmt ihre Bedeutung mit zunehmendem Patientenalter kontinuierlich zu. Die Trennung zwischen akuten und chronischen Schmerzen ist häufig unscharf.

Schmerzen bei Patienten mit einer SCD können eine somatische und/oder eine psychische Komponente haben. Beide Anteile müssen bei der Therapie ausreichend Berücksichtigung finden. Bei den somatischen Schmerzen lassen sich nozizeptive Schmerzen von neuropathischen Schmerzen abgrenzen [75-79].

## 8.2 AKUTE SCHMERZEN

### Akutschmerztherapie im Krankenhaus

Bewährt hat sich eine Therapie mit i.v.-Morphin, das nach Möglichkeit **titriert** bis zum deutlichen Rückgang der Schmerzen gegeben werden sollte. Die Titration sollte mit einem Bolus von 0,025-0,05 mg/kgKG begonnen werden. Insgesamt ist meist eine Dosis von ca. 0,1-0,15 mg/kgKG erforderlich. Zwischen den einzelnen Titrationsschritten sollten Pausen von 10-15 min gemacht werden. **Spätestens** nach einer Stunde sollte der Patient schmerzfrei sein. Im Anschluss sollte eine Morphin-Dauerinfusion mit einer Rate, die dem vier- bis sechsfachen der kumulativen Initialdosis pro 24 Stunden entspricht, begonnen werden. Meist liegt die durch Titration bestimmte Morphin-Dauerinfusionsdosis in einer Größenordnung von 0,03-0,05 mg/kgKG pro Stunde, individuell aber auch deutlich höher.

Wird eine Patienten- oder Schwestern-kontrollierte Analgesie (PCA/NCA) angewendet, so sollte der Perfusor wie folgt eingestellt werden:

- Bolusgröße: eine Stundendosis (ggf. bis zu zwei),
- Bolusdauer: 10 min,
- Sperrzeit: 10 min

Die Flüssigkeitszufuhr sollte bei 1,5-2 l/m<sup>2</sup> KOF liegen. Sie kann oral oder intravenös erfolgen.

Während einer Morphin-Therapie sollte supportiv außerdem ein Laxans angeordnet werden! Eine kontinuierliches Monitoring, insbesondere der transkutan gemessenen Sauerstoffsättigung, wird dringend empfohlen.

CAVE: Eine Schmerzkrise geht mit einem hohen Risiko für die Entwicklung eines akuten Thora-syndroms einher. Um dieses Risiko zu reduzieren, sollten Ein- und Ausfuhr bilanziert werden.

**Atemtraining ist obligat!**

### 8.2.1 Akute Schmerzepisoden durch vasookklusive Ereignisse ("Schmerzkrise")

Das häufig als "Schmerzkrise" bezeichnete Akutereignis ist meist Folge von Knochenmarkinfarkten und führt entsprechend zu Knochenschmerzen. Diese werden durch das mit dem Infarkt verbundene Knochenmarködem hervorgerufen, das raumfordernd wirkt und von innen auf das sehr schmerzempfindliche Knochengewebe, v.a. das Periost, drückt. Dem Pathomechanismus

entsprechend sind oft die Knochen betroffen, die viel Knochenmark enthalten, z.B. Wirbelsäule und Sternum. Die meisten Patienten haben mehrere Schmerzfozi [74, 80]. Die Abgrenzung von einer Osteomyelitis kann diagnostisch erhebliche Schwierigkeiten bereiten [81, 82]. Eine Sonderform ist die Daktylitis, die man überwiegend bei Säuglingen zwischen dem dritten und dem zwölften Lebensmonat beobachtet, die aber gelegentlich auch bei Kleinkindern bis zum fünften Lebensjahr vorkommt. Die damit verbundene schmerzhafte Schwellung von Händen und Füßen bezeichnet man als Hand-Fuß-Syndrom. Das Hand-Fuß-Syndrom ist eine häufige Manifestation der SCD [7, 83].

Es gibt eine ausgeprägte interindividuelle Variabilität im Hinblick auf Häufigkeit und Intensität akuter Schmerzkrisen. Hohe Hb-Werte und niedrige HbF-Werte sind mit einer höheren Anzahl an Schmerzkrisen assoziiert [84, 85].

Bei etwa der Hälfte der Patienten lässt sich ein Auslöser der Schmerzkrise vermuten. Derartige Auslöser umfassen Kälte, Infektionen, Wetterumschwünge, Sport, Stress u.ä.. Auslösende Faktoren sollten nach Möglichkeit abgestellt werden. Infektionen müssen behandelt werden.

### **8.2.2 Akute Schmerzen anderer Ursache**

Akute Schmerzen, die durch die SCD verursacht, aber keine Schmerzkrisen sind, werden in dem jeweiligen Kapitel behandelt. Auf akute Schmerzen, die nicht kausal mit der SCD in Zusammenhang stehen, wird an dieser Stelle nicht eingegangen.

### **8.2.3 Therapie akuter Schmerzen**

Eine wichtige Voraussetzung für eine gute Schmerztherapie ist eine verlässliche Messung der Schmerzintensität. Unabhängig davon, ob Schmerzen akut oder chronisch auftreten, sollte daher unbedingt eine Schmerzmessung mit Hilfe eines der Altersklasse entsprechenden Instruments erfolgen. Grundprinzip ist bei Kindern über 3-4 Jahren eine Selbstbeobachtung, während bei jüngeren Kindern eine Fremdbeobachtung und -bewertung aufgrund einer standardisierten Analyse von Verhalten und Vitalparametern durchgeführt wird. Zur Schmerzmessung stehen zahlreiche Messinstrumente zur Verfügung, z.B. KUSS-Skala, *Faces Pain Scale*, visuelle Analogskala, numerische Ratingskala etc.. Es ist sinnvoll, immer die gleiche Skala zu benutzen, damit sich sowohl der Patient als auch der Untersucher an diese Form der Schmerzmessung gewöhnen können [86-89].

Viele Patienten erleiden im Laufe ihres Lebens gravierende Schmerzen und entwickeln in unterschiedlichem Maße Bewältigungsstrategien, um damit umzugehen. Dadurch kann es passieren, dass die Schmerzintensität vom behandelnden Arzt falsch eingeschätzt wird. Werden Schmerzen dann aber aus diesem Grunde insuffizient behandelt, begünstigt dies die Entstehung chronischer Schmerzsyndrome.

Obwohl Schmerzen das häufigste Symptom einer SCD sind, ist die Therapie keineswegs gut erforscht. Häufig angewendet wird das Stufenschema der WHO. Es sollte aber bedacht werden, dass dieses Schema a) für onkologische Patienten und b) aufgrund theoretischer und praktischer Erwägungen entwickelt worden ist. Eine wissenschaftliche Evidenz existiert nicht – schon gar nicht im Hinblick auf die Behandlung von Patienten mit SCD. Die Anwendung des WHO-Schemas wird zwar auch von uns empfohlen, sollte aber dennoch immer wieder kritisch hinterfragt wer-

## AWMF-Leitlinie 025/016: Sichelzellerkrankheit

den. Ergänzend können physikalische Maßnahmen und Entspannungstechniken angewendet werden [90, 91]. Im ambulanten Setting ist oft eine Therapie mit Paracetamol (4 x 20 mg/kgKG), Ibuprofen (3 x 10 mg/kgKG) oder Metamizol (4 x 15 mg/kgKG) ausreichend. Die Behandlung kann bei stärkeren Schmerzen um Tramadol (ab 2. Lebensjahr zugelassen) oder Tilidin (ab 3. Lebensjahr zugelassen) (je 4-6 x 1-2 mg/kgKG) erweitert werden.

Die Medikamente werden nach entsprechender Schulung als Selbstmedikation rezeptiert. Kleinkinder sollten aber dennoch frühzeitig (Kriterium: Nicht-Opiode sind nicht ausreichend analgetisch wirksam) vorgestellt werden, da Schmerzen auch Vorboten gravierender Komplikationen sein können. Ein Antiemetikum (z.B. Dimenhydrinat, Ondansetron) sollte als Bedarfsmedikation für den Fall verordnet werden, dass Übelkeit auftritt. Falls dieses ambulante Therapie-Regime nicht ausreichend ist, sollte eine stationäre Krankenhausaufnahme erfolgen. Im Krankenhaus können dann starke Opiate gegeben werden. Außerdem sollte sichergestellt werden, dass der Tagesbedarf an Flüssigkeit aufgenommen wird (1,5-2 l/m<sup>2</sup>). Dies kann oral oder intravenös geschehen.

Eine Patienten-kontrollierte Analgesie mit einer entsprechenden Medikamentenpumpe kann schon bei Kindern ab vier bis sechs Jahren möglich sein. Andernfalls besteht die Möglichkeit der Schwestern-kontrollierten Analgesie.

Die Wirksamkeit einer Schmerztherapie sollte mindestens vierstündlich überprüft werden. Während Paracetamol und NSAID eine geringe therapeutische Breite haben, können Opiate unter Beachtung der Nebenwirkungen nach Bedarf so lange gesteigert werden, wie die Nebenwirkungen tolerabel sind. Eine Atemdepression muss vermieden und eine beginnende respiratorische Insuffizienz ggf. aggressiv durch Sauerstoffgabe und Dosisreduktion des Morphins therapiert werden. Die Überwachung von Atemfrequenz und transkutaner Sauerstoffsättigung sind daher obligat. Im Notfall steht Naloxon als Antidot zur Verfügung.

**Bei Niereninsuffizienz ist die Gabe von Hydromorphon der Gabe von Morphin vorzuziehen.**

Bei einer Schmerzkrisen kann Knochenmarkfett in die Zirkulation freigesetzt werden. Fettembolien in der Lunge lösen dann u.U. ein ATS aus. Durch knöcherne thorakale Schmerzen ist die Atmung oft zusätzlich beeinträchtigt. Respiratorische Symptome während/nach einer Schmerzkrisen müssen daher besonders beachtet werden! Während jeder Schmerzkrisen ist Atemtraining, mindestens mittels *Triflow*<sup>®</sup>-Spirometer (2-4 stdl.) obligat [92, 93].

Nicht pharmakologische Maßnahmen spielen eine wichtige Rolle bei der Behandlung von Schmerzen. Eine besondere Zuwendung durch die Eltern, Massagen, Wärmflaschen etc. sind bei vielen Patienten von erheblichem Nutzen. Auf die Anwendung von kühlenden Maßnahmen sollte allerdings eher verzichtet werden [94].

Vasookklusive Krisen sind häufig mit einem (teilweise erheblichen) CRP-Anstieg und mit Fieber verbunden [95]. Die Entscheidung für eine erweiterte mikrobiologische Diagnostik und antibiotische Therapie kann schwierig sein. In jedem Fall ist sie indiziert, wenn neben der Schmerzkrisen Zeichen für eine Infektion bestehen (hohes Fieber, schwere Allgemeinsymptome, lokalisierte Symptome, erhöhtes Prokaltitonin). Wiederholt negative Prokaltitoninwerte sprechen gegen

eine bakterielle Infektion. Einzelne negative Werte haben dagegen einen schlechten prädiktiven Wert. Positive Prokalkitoninwerte (auch einzelne) sprechen für eine bakterielle Infektion [96, 97]. Schmerzkrisen sind etwa 50 Mal häufiger als Osteomyelitiden. Im Zweifelsfall ist es allerdings besser, eine Schmerzkrise fälschlich antibiotisch zu behandeln als eine Osteomyelitis nicht zu therapieren. Vor einer antibiotischen Behandlung einer Osteomyelitis sollte immer der Versuch einer Erregersicherung durch Ultraschall-gesteuerte Punktion des subperiostalen Ergusses versucht werden [98].

CAVE: Es ist zu bedenken, dass sich die Risikopopulationen für Sichelzellerkrankheiten und die für einen Glukose-6-Phosphatdehydrogenasemangel (G6PD-Mangel) weitgehend überschneiden. Letzterer sollte daher bei jedem Patienten mit einer SCD ausgeschlossen werden. Bei einem G6PD-Mangel kann eine Metamizol-Therapie, insbesondere eine Dauerinfusion, möglicherweise zu einer Verstärkung der Hämolyse führen. Der Patient sollte daher besonders aufmerksam beobachtet werden [99].

Durch die regelmäßige Gabe von Hydroxycarbamid kann die Frequenz und Intensität von Schmerzkrisen reduziert werden (siehe Kapitel 10).

#### **8.2.4 Opiatentzug und -abhängigkeit**

Eine echte Opiatabhängigkeit ist im Kindes- und Jugendalter sehr selten. Häufig kommt es jedoch zur Entwicklung einer Therapietoleranz sowie zu einer körperlichen Gewöhnung [95, 100, 101]. Eine kurzfristige Opiattherapie, wie sie bei den meisten Schmerzkrisen ausreichend ist, kann schnell wieder beendet werden (alle 6 Stunden Dosisreduktion um 20%). Bei längerer Opiattherapie sollte das Ausschleichen auf einige Tage ausgedehnt werden. Im Falle einer Entzugssymptomatik (z.B. Kaltschweißigkeit, Zittern, Stimmungsschwankungen, Angst, Durchfall etc.) muss die Dosis wieder um eine Stufe hochgesetzt werden.

#### **8.2.5 Langfristiges Therapiekonzept**

Rezidivierende Schmerzkrisen sind eine Indikation für eine Behandlung mit Hydroxycarbamid. Führt das nicht zum Erfolg, so kann im Einzelfall bei sehr hohem Leidensdruck ein Einschluss in ein regelmäßiges Transfusionsprogramm erfolgen. Die Option der Stammzelltransplantation sollte mit dem Patienten bzw. seinen Eltern diskutiert werden.

### **8.3 CHRONISCHE SCHMERZEN**

Chronische Schmerzsyndrome bei Kindern und Jugendlichen mit SCD sind nicht gut erforscht. Lässt sich ein auslösender Faktor nachweisen (z.B. aseptische Hüftkopfnekrose), so muss versucht werden, diesen zu beseitigen. Physiologische Phänomene wie eine zentrale Sensibilisierung können ansonsten zur Hyperalgesie oder gar zur Allodynie führen. Unter pharmakologischen Gesichtspunkten ist wahrscheinlich die Kombination eines langwirksamen mit einem kurzwirksamen Opioid die sinnvollste Behandlung. Chronische Schmerzen haben oft eine neuropathische Komponente, die als solche behandelt werden muss [102, 103]. In die Behandlung neuropathischer Schmerzen sollten immer Schmerztherapie-Spezialisten (z.B. Schmerzdienst der Anästhesie) einbezogen werden.



AWMF-Leitlinie 025/016: Sichelzellkrankheit

Neben der pharmakologischen, sollte unbedingt eine psychologische Intervention (z.B. kognitive Verhaltenstherapie) erfolgen.

## 9 ORGANKOMPLIKATIONEN

---

### 9.1 ZEREBROVASKULÄRE KOMPLIKATIONEN

H. Cario

#### 9.1.1 Hintergrund

Zerebrovaskuläre Komplikationen sind eine wesentliche Ursache für die Morbidität und Mortalität von Patienten mit SCD. Eine große epidemiologische Studie aus den USA ergab eine kumulative Inzidenz von zerebrovaskulären Komplikationen von 11% bis zum Alter von 20, von 15% bis zum Alter von 30, und von 24% bis zum Alter von 45 Jahren [104]. Im Kindes- und Jugendalter und bei Patienten >30 Jahre dominieren ischämische Infarkte, bei Patienten im Alter von 20 bis 29 Jahren hämorrhagische Ereignisse. Ursächlich sind progressive Veränderungen der intrakraniellen Gefäße, insbesondere Stenosen des intrakraniellen Anteils der *A. carotis interna* sowie, in geringerem Ausmaße, der *A. cerebri anterior* und der *A. cerebri media*. Hinzu kommen Inflammation, exzessive Adhäsion von Blutzellen ans aktivierte Endothel, Ischämie-Reperfusionsschäden, Hyperkoagulabilität und Störungen der Gefäßtonusregulation. Zu den hämorrhagischen Ereignissen tragen die häufige Bildung von teils multipel auftretenden Aneurysmen infolge progredienter Gefäßwandschädigung bei Patienten mit einer SCD, aber auch die Ruptur von Kollateralgefäßen eines sich entwickelnden Moya-Moya-Syndroms bei [105]. Verschiedene Risikofaktoren für das Auftreten zerebrovaskulärer Komplikationen bei Patienten mit einer SCD wurden identifiziert. Für die ischämischen Infarkte sind dies entsprechend einer multivariaten Analyse: ein vorangegangener Infarkt oder eine transiente ischämische Attacke, ein kurz (ca. zwei Wochen) zurückliegendes ATS (ATS), die Zahl früherer ATS, ein niedriger *steady-state*-Hb-Wert, ein hoher Blutdruck und – in univariater Analyse – eine frühere Meningitis. Für hämorrhagische Ereignisse sind dagegen nur ein niedriger *steady-state*-Hb-Wert sowie eine hohe *steady-state*-Leukozytenzahl prädiktiv [104].

Es wurde zuerst von Adams et al. [106] gezeigt, später in einer Reihe von Studien bestätigt, dass bei Patienten mit SCD-S/S und SCD-S/ $\beta^0$ -Thalassämie erhöhte Flussgeschwindigkeiten in der transkranialen Dopplersonographie bei Nutzung definierter Untersuchungsbedingungen (s.u.) mit einem erhöhten Risiko (10% pro Jahr) für das Auftreten eines ischämischen Infarktes einhergehen [107-109]. Diese Untersuchung bildete die Basis für nachfolgende grundlegende Studien zur Prävention zerebrovaskulärer Ereignisse. Außerdem ergaben Studien mit dieser Untersuchungstechnik, dass eine zügige Verschlechterung eines vorher grenzwertigen Ergebnisses, d.h. eine Progredienz der Veränderungen, vor allem bei sehr jungen Patienten (<4 Jahre) zu beobachten ist, während sie bei älteren Jugendlichen weniger häufig auftritt [108, 110].

Neben den Akutereignissen treten auch silente Infarkte und klinisch primär nicht zu Symptomen führende Gefäßveränderungen auf. Bei Berücksichtigung aller ZNS-Veränderungen einschließlich akuten und silenten Infarkten, abnormaler transkranialer Dopplersonographie und Stenosen in der MR-Angiographie betrug in einer Geburtskohorte von Patienten mit einer SCD, bei denen bereits aktuell empfohlene Präventivmaßnahmen eingesetzt wurden, die kumulative Inzidenz im Alter von 14 Jahren fast fünfzig Prozent [108, 111, 112].

## AWMF-Leitlinie 025/016: Sichelzellerkrankheit

Verschiedene Studien haben gezeigt, dass ein chronisches Transfusionsprogramm mit dem Ziel, den HbS-Anteil <30% zu halten

- bei Patienten mit vorangegangenen Infarkt das Risiko eines Rezidives (ohne Intervention 60-90%) drastisch reduziert [113, 114],
- bei Patienten mit einem pathologischen Ergebnis in der Dopplersonographie das Risiko, in der Folgezeit einen Infarkt zu erleiden um 92% reduziert (STOP-I-Studie) [115, 116].

Es ergibt sich, dass letztlich zehn Patienten für ein Jahr behandelt werden müssen, um einen Infarkt zu verhindern.

Es wurde auch gezeigt, dass eine Beendigung einer solchen Transfusionstherapie nach Normalisierung der Dopplersonographie zu einem wiederum erhöhten Risiko für das Auftreten eines Infarktes führt (STOP-II-Studie) [117].

In der TWiTCH-Studie, einer randomisierten Phase 3-Studie, wurde seit 2011 untersucht, ob bei Patienten mit pathologischem TCDS Hydroxycarbamid eine wirksame Alternative zur Transfusionstherapie darstellt [118]. Die Studie wurde am 19.11.2014 nach Rekrutierung von 121 Patienten ein Jahr vor geplantem Ende durch das NHLBI abgebrochen, weil bereits zu diesem Zeitpunkt belegt schien, dass Hydroxycarbamid tatsächlich vergleichbar effektiv ist (<http://www.nhlbi.nih.gov/news/press-releases/2014/nhlbi-media-availability-nih-ends-transcranial-doppler-tcd-transfusions>). Die Daten sind bisher nicht publiziert.

In der SWiTCH-Studie, einer randomisierten Phase-3-Studie, wurde bei Patienten unter Transfusionsbehandlung nach vorangegangenen ZNS-Infarkt mit transfusionsbedingter Eisenüberladung untersucht, ob ein Wechsel zu Hydroxycarbamid in gleicher Weise das Rezidivrisiko senkt oder ein eventuell geringgradig höheres Risiko durch Vorteile hinsichtlich der Reduktion der Eisenüberladung kompensiert wird. Dabei wurde herausgearbeitet, dass eine Hydroxycarbamid-Therapie zumindest für die in dieser Studie untersuchte Patientengruppe, die relativ viele Patienten mit fixierten vaskulären Veränderungen einschloss, keine Alternative zur regelmäßigen Transfusionstherapie darstellte, selbst wenn als zusätzlicher Morbiditätsfaktor das Risiko der transfusionsbedingten Eisenüberladung berücksichtigt wurde [119].

Da auch unter regelmäßiger Transfusionstherapie bei einzelnen Patienten Gefäßveränderungen progredient sind und zu silenten oder akuten Infarkten oder Blutungen führen können, gibt es Ansätze und erste positive Belege für eine Kombination von regelmäßiger Transfusionstherapie und Hydroxycarbamid bei diesen Patienten [120].

Eine Studie zeigte, dass silente Infarkte häufig mit dem Vorkommen extrakranieller Gefäßveränderungen in der *A. carotis interna* assoziiert sind und dass es auch dafür prädiktive Dopplersonographische Befunde (TAMMX >160 cm/s) zu geben scheint, die auch unabhängig vom parallelen Auftreten intrakranieller Veränderungen mit silenten Infarkten assoziiert sind [121]. Die prognostische Bedeutung dieser Veränderungen ist Gegenstand künftiger Studien.

AWMF-Leitlinie 025/016: Sichelzellerkrankheit

### 9.1.2 Symptome

Akut:

- fokale motorische Ausfälle, Hemiparese
- Bewusstseinstörung
- Sprachstörungen
- Sehstörung
- Meningismus und Kopfschmerz bei subarachnoidaler Blutung

Bei Blutung treten häufig vor zusätzlichen neurologischen Symptomen starke Kopfschmerzen auf, ohne fokale neurologische Ausfälle.

Chronisch:

- Konzentrationsstörungen
- Milde kognitive Störungen
- Zunehmende Lernschwierigkeiten bei stabiler hämatologischer Situation

### 9.1.3 Diagnostik

Akut:

- Neurologische Untersuchung
- MRT / MRT-Angiographie
- Evtl. Lumbalpunktion bei V.a. Subarachnoidalblutung in der MRT/CT

Chronisch:

Diagnostik bei klinischem Verdacht auf ZNS-Störung:

- MRT / MRT-Angiographie

Diagnostik zur Prävention von zerebrovaskulären Ereignissen:

- Transkranielle Dopplersonographie

Bei der transkraniellen Dopplersonographie, wie sie in den o.g. Präventionsstudien eingesetzt wurde, wird die „*time-averaged mean of the maximum velocity* (TAMMX)“ gemessen, die Geräteabhängig auch als TAPV (Philips/ATL) oder TAMX (Acuson) bezeichnet wird [106, 107, 109]. Dieser Wert wird rechnerisch aus der Kurve gebildet, die die Maxima des Flusses im Doppler umfährt. Die Untersuchung wird an den *Aa. carotis interna, cerebri anterior, media, posterior* und *basilaris* vorgenommen. Die gemessenen Flussgeschwindigkeiten werden wie in Tabelle 5 dargestellt interpretiert:

Tabelle 5: Bewertung von TCDs-Messungen

Gruppe	TAMMX (cm/s)	Risiko für Infarkt	Konsequenz
Normal	< 170	gering	Jährliche Kontrolle
Grenzwertig („conditional“)	170 - 199	mäßig	Vierteljährliche Kontrolle
Pathologisch („abnormal“)	≥ 200	hoch	Start Hydroxycarbamid oder Transfusionsprogramm

Eine genaue Darstellung des Vorgehens bei der Dopplersonographie findet sich bei Verlhac (2011) und Bulas (2005) [107, 109]. Wichtig ist, dass bei Verwendung von bildgebenden Dopplerverfahren (Duplex) keine Winkelkorrektur erfolgt, da die ursprünglich für die grundlegenden Studien zur prognostischen Aussagekraft von Grenzwerte ohne Bildgebung und damit ohne Winkelkorrektur erfolgten. Eine Anwendung der Winkelkorrektur würde zu höheren Messwerten führen. Uneinheitlich wird bewertet, ob generell bei Anwendung der Duplexsonographie etwas niedrigere Grenzwerte (z.B. 155 statt 170 bzw. 180 statt 200 cm/s) verwendet werden sollten, da in einigen vergleichenden Studien entsprechende Tendenzen zu sehen sind [107, 109]. Eine systematische Vergleichsstudie kam zu dem Schluss, dass bei entsprechender Erfahrung des Untersuchers keine Anpassung erforderlich ist und daher auch zur Vermeidung überflüssiger Behandlung nicht erfolgen sollte [122].

Wichtig ist die Abhängigkeit der Werte vom Grad der Anämie. Dies erklärt zum einen, dass generell die TAMMX-Werte bei Patienten mit einer SCD deutlich höher als bei gesunden, altersgleichen Kontrollen sind [109]. Zum anderen sollte die TCD-Untersuchung bei Patienten mit einer SCD mit einem stabilen *steady-state*-Hb, nicht aber in der Phase z.B. einer aplastischen Krise oder einer Milzsequestration vorgenommen werden.

Patienten sollten wach untersucht werden, da die Flussgeschwindigkeiten auch von der arteriellen CO<sub>2</sub>-Konzentration abhängen [109].

Das regelmäßige TCD-Screening ist für Patienten mit SCD-S/S und SCD-S/β<sup>0</sup>-Thalassämie ab dem 2. Lebensjahr bis zum Alter von 18 Jahren indiziert [37, 123-125]. Das Intervall der Untersuchungen richtet sich nach den erhobenen Befunden (Tabelle 5). Für Patienten mit SCD aufgrund einer anderen genetischen Grundlage (z.B. SCD-S/C oder SCD-S/β<sup>+</sup>-Thalassämie) sowie für erwachsene Patienten gibt es keine ausreichenden Daten, die eine allgemeine Empfehlung dieser Untersuchung rechtfertigen.

Der Stellenwert regelmäßiger MRT-Untersuchungen zum Ausschluss stiller Infarkte ist derzeit noch nicht zureichend untersucht. Die SIT-Studie untersuchte randomisiert den Stellenwert prophylaktischer Transfusionen bei Patienten, bei denen in einer MRT-Untersuchung stille Infarkte (Durchmesser >3 mm) diagnostiziert wurden [126]. Dabei konnte das Risiko, einen erneuten stillen oder einen offenen Infarkt zu erleiden, durch die Transfusionen um 58 Prozent reduziert werden. Insbesondere der langfristige Wert dieser Intervention, aber auch die generelle Übertragbarkeit der Ergebnisse aus der Studie auf die klinische Praxis wird dabei auch

AWMF-Leitlinie 025/016: Sichelzellerkrankheit

von den Autoren kontrovers diskutiert. Hintergrund dafür ist u.a. die Tatsache, dass Patienten unter Hydroxycarbamid-Therapie nicht eingeschlossen wurden. In den aktuellen amerikanischen Konsensus-Empfehlungen werden regelmäßige MRT-Untersuchungen mit den entsprechenden Konsequenzen nicht generell empfohlen [123].

#### 9.1.4 Therapie

Die nachfolgenden Empfehlungen stehen in Übereinstimmung mit anderen, publizierten Richtlinien, die nachfolgend nicht mehr im Einzelnen als Zitat angegeben werden [37, 123-125].

##### Akut:

- Sofortige partielle Austauschtransfusion (Ziel: HbS < 30%, s. Kapitel 10.2)
- Flüssigkeitszufuhr 2000 ml/m<sup>2</sup> KOF
- Ggf. neurochirurgische Intervention bei schwerer Blutung oder Aneurysmen, die zu Subarachnoidalblutungen geführt haben.

Daten zur lokalen Thrombolyse-Therapie des ZNS-Infarktes bei Patienten mit SCD liegen nicht vor. Bei Kindern ist insgesamt, unabhängig von der Infarktgenese, die gegenwärtige Datenlage zur Lyse-Therapie sehr begrenzt. Bei erwachsenen Patienten, die die entsprechenden Kriterien für eine Lyse-Therapie entsprechend der allgemeinen Richtlinien zur Thrombolyse-Therapie bei ischämischem Infarkt erfüllen, ist diese Therapie jedoch indiziert.

##### Chronisch:

- Ein akuter ZNS-Infarkt stellt u.a. wegen des hohen Rezidivrisikos eine Indikation für eine allogene Stammzelltransplantation, ggf. auch von einem alternativen Spender dar.
- Die einzige gut evidenzbelegte Maßnahme zur Vermeidung eines Infarktrezidives ist eine lebenslange, regelmäßige Transfusionsbehandlung mit dem Ziel der Senkung des HbS-Anteils auf <30%.
- Die derzeit einzige gut evidenzbelegte Maßnahme zur Vermeidung eines Infarktes bei Kindern mit pathologischen Ergebnissen in der TCD ist eine regelmäßige Transfusionsbehandlung mit dem Ziel der Senkung des HbS-Anteils auf <30%, die mindestens bis zum Erwachsenenalter fortgeführt werden sollte. Die Therapie sollte begonnen werden, wenn in zwei innerhalb weniger (2-3) Wochen unabhängig voneinander durchgeführten Untersuchungen ohne Vorliegen einer schwergradigen Anämie (=Hb-Gehalt entspricht *steady state* des Patienten) eine pathologische Flussgeschwindigkeit gemessen wird. Zu empfehlen ist ggf. eine Referenzuntersuchung in einer Klinik mit großer Erfahrung in der TCD bei SCD.
- Die Behandlung mit Hydroxycarbamid stellt nach unpublizierten Daten der im November 2014 vorzeitig beendeten TWiTCH-Studie für Patienten mit pathologischen TCD-Messwerten, aber ohne stattgehabten ZNS-Infarkt, eine vergleichbar effektive Alternative zur regelmäßigen Transfusionstherapie dar.
- Eine Kombination einer regelmäßigen Transfusionsbehandlung mit Hydroxycarbamid sollte in Fällen erwogen werden, in denen klinisch, bildgebend oder im TCD ein Progress zerebrovaskulärer Veränderungen trotz der Transfusionstherapie vorliegt.

## 9.2 OPHTHALMOLOGISCHE KOMPLIKATIONEN

### A. Kulozik

Die Veränderungen des Blutflusses bei der SCD können grundsätzlich alle Abschnitte des Auges betreffen. So kann es bei Gefäßverschlusskrisen der periorbitalen Knochen zu einem orbitalen Kompressionssyndrom mit Schmerz, Fieber, Lidödem und Proptose kommen. Ebenso kann es insbesondere bei Patienten mit einer SCD-S/C zu pathognomonischen Veränderungen der Konjunktivalgefäße mit reversiblen längerstreckigen sowie punktuellen Dilatationen der Gefäße kommen.

Durch eine Ischämie des anterioren Segments des Auges kann es insbesondere bei Patienten mit SCD-S/C zu einer akuten Augenkrankheit mit Konjunktivitis, Ödem der Cornea, Keratitis mit einer dilatierten, auf Licht nicht reagiblen Pupille kommen. Später kann es dann zu einer Atrophie und Depigmentation der Iris, zu einer Irregularität der Pupille, zu Katarakt und zu *Phthisis bulbi* kommen [127].

Bei Trauma des Auges ist bei jedem Patienten mit einer SCD, aber auch bei Menschen mit einer Sichelzellanlage (HbAS), eine unmittelbare Vorstellung beim Augenarzt erforderlich. Traumata der vorderen Augenkammer mit *Hyphaema* können wegen des in diesem hypoxischen Milieu stattfindenden Sichelns der Erythrozyten zu einer Verlegung der trabekulären Ausflusskanäle führen und somit zum akuten Glaukom führen. Bereits bei mäßigen Erhöhungen des Augeninnendruckes kann es zu einer kritischen Verminderung der Perfusion der den *N. opticus* und die Retina versorgenden *A. centralis retinae* und somit zum Visusverlust kommen. Eine Parazentese und operative Auswaschung der vorderen Augenkammer kann daher als Notfallmaßnahme indiziert sein [128].

Die Läsionen der **proliferativen Retinopathie** beginnen mit abnormen arterio-venösen Kommunikationen an der Grenze zwischen der vaskulären und der avaskulären Retina. Eine Frühdiagnose dieser Komplikation kann in einer Fluoreszenzangiographie gestellt werden. Später kommt es dann zu einer lokalen Fibrose an der vaskulären Invasionsfront, die zur Netzhautablösung und zum Visusverlust führen kann. Die proliferative Retinopathie ist häufiger bei den sonst mildereren Formen der SCD, insbesondere bei der SCD-S/S und der SCD-S/ $\beta$ -Thalassämie mit einer hohen Restaktivität des  $\beta$ -Globin-Gens (SCD-S/ $\beta^+$ -Thalassämie). Bei der SCD-S/C kommt es bei Erwachsenen in bis zu 80% der Patienten zu einer proliferativen Retinopathie. Sie kann bereits im Schulalter beginnen. Bei der SCD-S/S und bei der SCD-S/ $\beta^0$ -Thalassämie ist die proliferative Retinopathie insgesamt seltener, beginnt typischerweise später, d.h. im jungen Erwachsenenalter, und betrifft bis zu 10-20% der Erwachsenen mit SCD-S/S. Risikofaktoren für das Auftreten einer proliferativen Retinopathie bei SCD sind ein hohes Gesamt-Hb und ein niedriges HbF. Eine retrospektive Analyse deutet darauf hin, dass die Häufigkeit der proliferativen Retinopathie bei Hydroxycarbamid-behandelten Patienten seltener ist als bei unbehandelten Patienten [129]. Bemerkenswert ist zum einen, dass die proliferative Retinopathie nach der Diagnose im Frühstadium progredient sein und in etwa 10-15% der Patienten zur Erblindung führen kann. Andererseits kann aber auch in ca. 50% der Patienten eine spontane Okklusion der zuführenden Arteriolen eintreten und die Retinopathie sich so zurückentwickeln [130-132].

## AWMF-Leitlinie 025/016: Sichelzellkrankheit

Bei Auftreten von Sehstörungen sollte unter dem Verdacht einer Netzhautablösung dringlich ein erfahrener Ophthalmologe aufgesucht werden. Der Wert regelmäßiger ophthalmologischer Kontrollen bei asymptomatischen Patienten wird wegen der Unsicherheit der Prognose früher Veränderungen bzgl. einer Progredienz oder spontanen Regredienz kontrovers diskutiert und ist in den britischen Leitlinien nicht enthalten. Um engmaschige Nachsorgeuntersuchungen zur Erkennung einer progredienten proliferativen Retinopathie mit Interventionsbedarf zu ermöglichen, ist die Untersuchung auch asymptomatischer Patienten in dieser Leitlinie ab dem 10. Lebensjahr empfohlen.

Die Behandlung der proliferativen Sichelzellretinopathie sollte in enger Absprache mit einem erfahrenen Ophthalmologen erfolgen und in der Frühphase wegen der Tendenz zur Spontanregression entweder eine kurzfristige Kontrolle oder eine Photokoagulation und bei fortgeschrittenen Befunden eine Vitrektomie umfassen.

### 9.3 KARDIOPULMONALE KOMPLIKATIONEN

S. Lobitz

- Kardiopulmonale Auffälligkeiten gehören zu den häufigsten Veränderungen bei einer SCD. Die klinische und prognostische Relevanz vieler Untersuchungsbefunde ist aber unklar und daher häufig ohne therapeutische Konsequenz.
- Das akute Thoraxsyndrom ist klinisch und radiologisch nicht von einer Pneumonie zu unterscheiden. Die wesentliche Therapie des akuten Thoraxsyndroms ist die frühzeitige Bluttransfusion. Der Hb-Wert sollte dabei nicht über 10,5 g/dl angehoben werden. Ggf. ist eine Austauschtransfusion indiziert.
- Ein trikuspidaler Rückfluss mit einer Geschwindigkeit  $> 2,5$  m/s ist mit oder ohne invasiv bestätigtem pulmonalem Hypertonus mit einer schlechten Prognose assoziiert.

#### 9.3.1 Hintergrund

Kardiopulmonale Auffälligkeiten gehören zu den häufigsten Veränderungen bei einer SCD. Die klinische und prognostische Relevanz vieler Untersuchungsbefunde ist aber unklar und daher häufig ohne therapeutische Konsequenz.

Das akute Thoraxsyndrom ist nach der Schmerzkrise die häufigste Akutkomplikation. Durch eine chronische Schädigung der Lunge entwickelt sich bei Patienten mit einer SCD im Laufe des Lebens eine zunehmende Lungenkrankheit. Zirka ein Drittel aller Erkrankten entwickelt außerdem einen pulmonalen Hypertonus (PHT) [133], der mit einer Verzehnfachung des Mortalitätsrisikos einhergeht. Hohe Rückflussgeschwindigkeiten über einer insuffizienten Trikuspidalklappe weisen auf einen solchen PHT hin, sind aber auch ohne PHT mit einer schlechten Prognose assoziiert (Grenzwert: 2,5 m/s).

Kardiale Komplikationen sind einer aktuellen Studie [134] zufolge die häufigsten Todesursachen bei erwachsenen Patienten mit einer SCD. Das Herz bedarf daher schon im Kindesalter einer besonderen Aufmerksamkeit. Inwieweit es im Rahmen einer SCD direkt durch myokardiale Perfusionsstörungen geschädigt wird, ist bis heute nur schlecht untersucht. Mehrere kleine Studien weisen aber darauf hin, dass Herzinfarkte bei Patienten mit einer SCD zu selten diagnostiziert

AWMF-Leitlinie 025/016: Sichelzellerkrankheit

werden, dass das Ausmaß der Myokardschädigung durch rezidivierende Mikroinfarkte deutlich ausgeprägter ist als in der Vergangenheit angenommen und dass die ischämische Myokardschädigung bereits im Kindesalter beginnt [135]. Die therapeutische und prognostische Relevanz dieser Beobachtungen ist weitgehend ungeklärt [136, 137].

Im Rahmen einer SCD entwickelt sich ein Zustand der permanenten Volumenüberladung des Herzens, die mit einer Vergrößerung aller Herzkammern bei kaum veränderter Herzfrequenz einhergeht. Insgesamt wird das Herzzeitvolumen erhöht. Durch diese Konstellation wird insbesondere die linke Herzkammer belastet, die kompensatorisch meist hypertrophiert. In der Regel führt das aber nicht zu einer relevanten systolischen Dysfunktion. Geschieht das doch, so ist dies mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko verbunden. Die diastolische Dysfunktion findet sich bei Patienten mit einer SCD dagegen häufiger. Ihre Ursache ist nicht ganz klar. Sie ist möglicherweise eine Folge eines relativ zu hohen Blutdrucks (s.u.) oder einer direkten Schädigung der Herzmuskelzellen durch die krankheitstypischen Verschlüsse kleinster Blutgefäße oder gelegentlich auch durch eine Eisenüberladung [138, 139]. 18% aller erwachsenen Patienten mit einer SCD haben eine Störung der linksventrikulären diastolischen Funktion und etwa 11% aller Patienten haben beides, einen PHT und eine linksventrikuläre diastolische Dysfunktion.

### 9.3.2 Akutes Thoraxsyndrom

#### **Notfall: ATS**

Patienten mit einer SCD mit neu aufgetretenem, seitenungleichem Atemgeräusch, Hb-Abfall und/oder reduzierter Sauerstoff-Sättigung im Blut müssen sofort zur stationären Behandlung aufgenommen werden. Frühzeitige Bluttransfusionen sind bei diesem Symptomenkomplex indiziert [140].

Als akutes Thoraxsyndrom (ATS) bezeichnet man eine akute, manchmal fulminant verlaufende pulmonale Symptomatik, die oft in unmittelbarem zeitlichen Zusammenhang mit einer Schmerzkrise steht (48-72 Stunden nach stationärer Aufnahme). Das höchste Risiko haben Patienten mit einer SCD-S/S oder einer SCD-S/ $\beta^0$ -Thalassämie. Die Mortalität ist hoch (ca. 1% bei Kindern und 10% bei Erwachsenen).

Das ATS ist definiert durch ein neu aufgetretenes pulmonales Infiltrat, das mit mindestens einem der folgenden klinischen Symptome assoziiert ist [141]:

- Fieber  $\geq 38,5^\circ\text{C}$
- Abfall des *steady-state*- $\text{SpO}_2$  um 2%
- $\text{PaO}_2 < 60$  mmHg
- Tachypnoe
- Interkostale Einziehungen, Nasenflügeln oder Einsatz der Atemhilfsmuskulatur
- Thorakale Schmerzen
- Husten
- Giemen
- Rasselgeräusche

**Jede Lungenentzündung bei einem Patienten mit einer SCD ist daher ein ATS.** Ein ATS beginnt meist mit den o.g. klinischen Symptomen. Die radiologischen, von einer Pneumonie nicht zu unterscheidenden Veränderungen treten dagegen meist erst mit einiger Verzögerung auf. Eine besondere klinische Aufmerksamkeit ist daher essentiell, um ein ATS frühzeitig zu diagnostizieren.

Ätiologisch ist das ATS multifaktoriell. Gefäßverschlüsse durch kleine Fettemboli aus dem Knochenmark spielen vor allem bei Erwachsenen eine wichtige Rolle. Bei Kindern sind auffällig häufig atypische bakterielle Pneumonie-Erreger beteiligt. Beim ATS kommt es zu einer verschlechterten Oxygenierung des Hämoglobins, dadurch zur verstärkten Bildung von Sichelzellen und somit letztlich zu einem *Circulus vitiosus*, der innerhalb von Stunden in einer respiratorischen Insuffizienz und Beatmungspflichtigkeit enden kann.

Unter praktischen Gesichtspunkten sollte das ATS aufgrund seines zeitlichen Verlaufs in ein langsam progredientes ATS und in eine fulminante Form unterteilt werden. Der Verlauf eines ATS ist bei Kindern im Mittel milder als bei Erwachsenen, da bei Erwachsenen die Embolisation pulmonaler Gefäße durch Knochenmarkfett eine erheblich wichtigere Rolle spielt als bei Kindern, bei denen die infektiösen Ursachen überwiegen.

Wenn es klinische Hinweise auf ein ATS gibt (z.B. seitenungleiches Atemgeräusch), sollten unverzüglich Erythrozytenkonzentrate auf Abruf bestellt werden, um auf eine respiratorische Verschlechterung jederzeit schnell therapeutisch reagieren zu können. Auch die Intensivstation sollte frühzeitig über den Patienten informiert werden.

#### **9.3.2.1 Langsam progredientes ATS**

Der zeitliche Verlauf und die Schwere eines ATS können nicht gut vorausgesagt werden. Solange der Patient in gutem Allgemeinzustand ist und nur milde respiratorische Symptome zeigt (z.B. seitenungleiches Atemgeräusch, Husten), die Sauerstoffsättigung im Blut bei Raumluft > 95% und der Hb-Wert im *steady-state*-Bereich sind, sind supportive Maßnahmen oft ausreichend. Atemtherapie - mindestens mittels *Triflow*<sup>®</sup>-Spirometer - sollte umgehend gestartet und zwei- bis vierstündlich durchgeführt werden. Außerdem muss eine angemessene Flüssigkeitszufuhr sichergestellt sein. Eine Hypovolämie sollte ebenso vermieden werden wie eine Überwässerung (empfohlene Zufuhr: ca. 1,5 l/m<sup>2</sup> KOF; Bilanzierung!!!). Darüber hinaus ist eine antibiotische Behandlung mit Cefotaxim (100 mg/kgKG/Tag in 3 ED i.v.) und Clarithromycin (15 mg/kgKG/Tag in 2 ED p.o.) angezeigt.

Kommt es zu einem Abfall der Sauerstoffsättigung > 2% und/oder des Hb-Wertes > 1 g/dl, so sollte unverzüglich eine Einfachtransfusion (bis zu 15 ml/kgKG EK, Ziel-Hb-Wert 10,0 g/dl) veranlasst werden. Die Sauerstoffsättigung im Blut sollte durch bedarfsadaptierte Sauerstoffvorlage über 95% gehalten werden.

**Faustregel: 3,5 ml/kgKG Erythrozytenkonzentrat heben den Hb-Wert um ca. 1 g/dl.**

Solange die Sauerstoffsättigung im Blut bei Raumluft aber noch über 90% liegt und radiologisch nicht mehr als ein Lungenlappen betroffen ist, lässt sich die Entwicklung einer gravierenden Atmungsstörung meistens durch eine Einfachtransfusion aufhalten.

AWMF-Leitlinie 025/016: Sichelzellerkrankheit

Jedes ATS sollte die Einleitung einer Hydroxycarbamid-Therapie zur Folge haben. Außerdem sollte überprüft werden, ob eine Indikation zur Stammzelltransplantation besteht.

### 9.3.2.2 *Fulminantes ATS*

Bei einigen Patienten ist die Progredienz eines ATS schnell, manchmal fulminant. **Diese Patienten sind vital bedroht.** Ein schwerer Verlauf zeichnet sich durch eine Verschlechterung des Allgemeinzustands, einen Abfall der Sauerstoffsättigung im Blut unter 90% (bei Raumluft) und einen Abfall des Hämoglobinwertes ab. In besonders schweren Fällen fallen auch die Thrombozyten. Radiologisch sind typischerweise zwei oder mehr Lungenlappen betroffen. Häufig sind beide Lungen beteiligt. Ein ARDS/akutes Lungenversagen ist möglich.

Therapeutisch sind alle Maßnahmen erforderlich, die auch bei einem langsamen Verlauf indiziert sind. Die wirksamste therapeutische Maßnahme ist jedoch die **sofortige** Austauschtransfusion, deren Ziel es ist, den HbS-Anteil am Gesamthämoglobin unter 30% abzusenken und den Hb-Wert auf 10 g/dl anzuheben. Dazu ist der Austausch des kompletten Blutvolumens, d.h. 70-80 ml/kgKG notwendig. Ist eine Austauschtransfusion aus irgendwelchen Gründen nicht zeitnah zu gewährleisten, so sollte mit einer Einfachtransfusion begonnen werden. Der Hb-Wert sollte dabei aber niemals über 10 g/dl angehoben werden.

In der Regel ist eine Verlegung auf eine Intensivstation indiziert. Atemunterstützung mittels *high-flow* oder CPAP sollte frühzeitig begonnen werden. Ggf. muss eine maschinelle Beatmung begonnen werden.

Differentialdiagnostisch sollte an eine Lungenembolie und einen Herzinfarkt gedacht werden. Beides ist bei Kindern und Jugendlichen aber selten.

### 9.3.3 **Systemisches Fettembolisationssyndrom**

Im Rahmen einer schweren vasookklusiven Krise kann es zum Knocheninfarkt mit nachfolgender Nekrose und zur Freisetzung von Fett in den Blutkreislauf kommen. Dies führt zunächst zu Lungenembolien mit dem klinischen Bild eines akuten Thoraxsyndroms, kann aber auch ein Multiorganversagen zur Folge haben. Die Klinik ist abhängig von den betroffenen Organen, die Diagnose ist aber schwer nachzuweisen. Bei adäquater Behandlung des Thoraxsyndroms lässt sich ein schwer ausgeprägtes Fettembolisationssyndrom in der Regel vermeiden.

### 9.3.4 **Herzinfarkt**

Akute kardiale Funktionsstörungen werden im Kindesalter nur selten beobachtet [142]. Fundierte Handlungsempfehlungen können daher nicht gegeben werden. Die sinnvollste Behandlung eines akuten Myokardinfarkts ist neben den auch sonst angewendeten Supportivmaßnahmen vermutlich die Austauschtransfusion.

### 9.3.5 **Relativer arterieller Hypertonus**

Patienten mit einer SCD haben einen niedrigeren Blutdruck als gesunde Kontrollprobanden gleichen Alters, gleichen Geschlechts und gleicher ethnischer Herkunft, wie die im Rahmen der *Cooperative Study of Sickle Cell Disease* (CSSCD) an fast 4000 Patienten erhobenen Daten belegen [143-146]. Patienten mit einem normalen Blutdruck gemäß Referenzbereich für gesunde Menschen haben also im Vergleich zu anderen Patienten mit einer SCD einen relativ zu hohen Blut-

druck. Es gibt jedoch keine Evidenz dafür, hieraus eine Behandlungsindikation abzuleiten. Patienten mit einem relativen oder gar einem absoluten Hypertonus haben ein erhöhtes Schlaganfall- und Mortalitätsrisiko [144] sowie ein erhöhtes Risiko für einen pulmonalen Hypertonus und eine Niereninsuffizienz [147]. Interessanterweise haben Ernst et al. keine Steigerung des Blutdrucks während vasookklusiver Krisen messen können [148].

Tabelle 6: Blutdruck-Normalwerte bei Mädchen und Frauen mit SCD (nach [144])

Alter		2-3	4-5	6-7	8-9	10-11	12-13	14-15	16-17	18-24	25-34	35-44
<b>Anzahl (n)</b>		257	97	72	68	57	71	89	81	227	199	66
<b>systolischer Blutdruck</b>	Median	90	95	96	96	104	106	110	110	110	110	110
	90. P.	100	110	110	110	110	118	120	122	122	125	130
<b>diastolischer Blutdruck</b>	Median	52	60	60	60	60	62	70	70	64	68	70
	90. P.	62	70	70	70	74	74	80	78	80	80	84

Tabelle 7: Blutdruck-Normalwerte bei Jungen und Männern mit SCD (nach [144])

Alter		2-3	4-5	6-7	8-9	10-11	12-13	14-15	16-17	18-24	25-34	35-44
<b>Anzahl (n)</b>		276	111	78	66	75	61	75	53	179	166	41
<b>systolischer Blutdruck</b>	Median	90	95	100	100	100	110	108	112	112	114	110
	90. P.	104	110	108	116	112	120	120	128	130	130	132
<b>diastolischer Blutdruck</b>	Median	54	60	60	60	60	64	64	70	68	70	70
	90. P.	66	68	68	70	70	72	78	80	80	80	84

### 9.3.6 Sekundäre Herzeisenüberladung

Bei regelmäßig transfundierten Patienten kann es zu einer Herzeisenüberladung kommen, die zu einer lebensbedrohlichen Kardiomyopathie führen kann (siehe auch [AWMF-Leitlinie 025/029 „Diagnostik und Therapie der sekundären Eisenüberladung bei Patienten mit angeborenen Anämien“](#)).

### 9.3.7 Herzrhythmusstörungen

Herzrhythmusstörungen sind bei Patienten mit einer SCD häufig. Liem fand bei 38% der von ihm untersuchten Kinder und jungen Erwachsenen QTc-Verlängerungen [149], Maisel diagnostizierte sogar bei 80% seiner Patienten signifikante Rhythmusstörungen. Die Bedeutung dieser Beobachtungen ist allerdings nicht klar [150]. Es gibt jedoch Hinweise darauf, dass eine QTc-Verlängerung mit einer erhöhten Mortalität verbunden und damit ein negativer prognostischer

AWMF-Leitlinie 025/016: Sichelzellerkrankheit

Faktor ist [151]. Die Studienlage lässt aber nicht zu, eine besondere therapeutische Empfehlung für Patienten mit einer SCD und Herzrhythmusstörungen auszusprechen.

### 9.3.8 Pulmonaler Hypertonus

Der pulmonale Hypertonus ist definiert als ein mittlerer pulmonal-arterieller Druck über 25 mmHg und kann nur durch eine Rechtsherzkatheterisierung zweifelsfrei diagnostiziert werden. Er ist bei erwachsenen Patienten mit SCD eine der Haupttodesursachen [134]. Mehrere Studien haben gezeigt, dass bereits ein erhöhter systolischer pulmonal-arterieller Druck, der sich in einer gesteigerten Rückflussgeschwindigkeit über der Trikuspidalklappe (engl. *tricuspid regurgitant jet velocity* (TRJV)) äußert, ebenfalls mit einer schlechten Prognose assoziiert ist [133]. Das mittlere Überleben von Patienten mit einem durch Rechtsherzkatheterisierung nachgewiesenen pulmonalen Hypertonus liegt bei etwa zwei Jahren [152]. Eine erhöhte TRJV steht nicht synonym für einen PHT, sondern hat nur einen positiven prädiktiven Wert von ca. 30%. Dennoch sind sowohl der bewiesene PHT als auch die erhöhte TRJV jeweils für sich bei Erwachsenen mit einer schlechten Prognose vergesellschaftet [153, 154]. Bei Kindern finden sich häufiger erhöhte TRJV-Werte, ohne dass diese mit einer ähnlich schlechten Prognose wie bei Erwachsenen assoziiert sind. Sie sind häufig in Folgeuntersuchungen nicht mehr nachzuweisen. Patienten mit einer erhöhten TRJV sind jedoch häufiger körperlich schlecht belastbar [155].

Zur Therapie des PHT bzw. des erhöhten trikuspidalen Jets können derzeit keine klaren Empfehlungen gegeben werden. Hydroxycarbamid und chronische Transfusionsregime befinden sich gerade in der Erprobung. Eine Behandlung mit Sildenafil ist nicht indiziert, da es Schmerzkrisen begünstigt [156]. Zu Bosentan gibt es noch keine ausreichenden Daten [157].

## 9.4 HEPATOBILIÄRE KOMPLIKATIONEN

### R. Grosse

Hepatobiliäre Komplikationen gehören zu den häufigsten Komplikationen einer SCD [158]. Man kann diese Komplikationen in drei große Kategorien aufteilen:

- durch chronische Hämolyse
- durch Mikrozirkulationsstörungen
- durch Transfusionstherapie

Hepatobiliäre Komplikationen finden sich am häufigsten bei SCD-S/S, aber auch bei SCD-S/C, SCD-S/ $\beta^0$ -Thalassämie und SCD-S/ $\beta^+$ -Thalassämie.

Bei Schmerzen im rechten Oberbauch mit Ikterus müssen durch Sonographie, CT, oder MRT die Differentialdiagnosen Cholezystolithiasis, Cholezystitis, Leberinfarkt, Abszess und fokale Hyperplasie ausgeschlossen werden, bevor eine hepatische vasoookklusive Krise als Ursache der Beschwerden diagnostiziert werden kann.

## 9.4.1 Chronische Hämolyse

### 9.4.1.1 *Hyperbilirubinämie und Gallensteine*

Die chronische Hämolyse führt zu einer anhaltenden Bilirubin-Erhöhung (vorwiegend unkonjugiert) und in der Folge zur Bildung von Pigmentsteinen. Typischerweise liegt der Gesamtbilirubin-Wert bei Patienten mit einer SCD nicht über 4 mg/dl, der konjugierte Anteil ist meist < 10%. Im Rahmen von Sichelzellkrisen kann das Bilirubin deutlich höhere Werte bis zum Doppelten zeigen [159].

Ebenso findet man deutlich höhere Werte des unkonjugierten Bilirubins bei Patienten, die zusätzlich an einem Morbus Meulengracht [UDP-Glukuronosyltransferase-1A-(UGT1A)-Defekt] leiden.

Gallensteine und Gallensludge können bereits im Alter von 2 – 4 Jahren auftreten, die Inzidenz steigt mit zunehmendem Alter. Man geht davon aus, dass ca. 1/3 der Patienten im Alter von 18 Jahren Gallensteine entwickelt hat. Die Koinzidenz einer  $\alpha$ -Thalassämie führt zu einem verminderten Auftreten von Gallensteinen, da diese Patienten weniger Hämolyse zeigen.

Die laparoskopische Cholezystektomie gilt mittlerweile als Standard bei symptomatischen Gallensteinen. Bei asymptomatischen Patienten ist keine Cholezystektomie indiziert [160].

### 9.4.1.2 *Akute und chronische Cholezystitis*

Fieber, Übelkeit, Erbrechen und Bauchschmerzen finden sich als Symptom bei vielen Erkrankungen. Daher ist eine sorgfältige Untersuchung notwendig, um eine klare Diagnose zu erzielen.

Die Behandlung einer akuten Cholezystitis unterscheidet sich nicht von der allgemein üblichen Behandlungsweise mit antibiotischer Behandlung und elektiver Cholezystektomie einige Wochen nach dem Ereignis.

## 9.4.2 Mikrozirkulationsstörungen

Die hepatischen Komplikationen durch Mikrozirkulationsstörungen zeigen eine große Bandbreite an klinischen Symptomen wie Hepatomegalie, akute Schmerzen im rechten Oberbauch, Ikterus, Fieber, Übelkeit, Bilirubinerhöhung und (raschen) Transaminasenanstieg. Ca. 10% der Patienten mit einer SCD zeigen diese Probleme [159, 161].

Außer einer allgemein unterstützenden Therapie gibt es keine spezifischen Therapieoptionen. Eine Leberbiopsie bei Patienten mit SCD und akuten hepatischen Komplikationen ist wegen der hohen Komplikationsrate kontraindiziert [46].

### 9.4.2.1 *Lebersequestrationskrise*

Eine akute Lebersequestration ist durch eine plötzliche Lebervergrößerung mit gleichzeitigem Hämoglobinabfall und Retikulozytenanstieg gekennzeichnet. Typischerweise zeigt sich ein Druckschmerz über der Leber mit einem ausgeprägten Bilirubinanstieg. Die Transaminasen und die alkalische Phosphatase können ebenfalls erhöht sein, aber auch normale Werte zeigen. Im Ultraschall - wie auch im CT - zeigt sich nur eine diffuse Hepatomegalie.

Eine Transfusion und eine supportive Infusionstherapie sollten prompt durchgeführt werden und können den pathologischen Prozess durchbrechen. Analog zum Vorgehen bei der Milzsequestrationskrise erfolgt die Gabe von 5 ml/kg KG bei Kindern oder einem Erythrozytenkonzentrat bei Erwachsenen. Es gilt nur die Symptome der Hypovolämie zu mildern, da die Patienten innerhalb weniger Stunden eine Auto-Transfusion erleiden können, welche die Rückkehr der sequestrierten Erythrozyten in die Zirkulation widerspiegelt. Dies kann zu einem Hyperviskositätssyndrom führen, welches einen fatalen Ausgang nehmen kann. Daher sollte der Hämoglobinwert engmaschig nach einer Transfusion überwacht werden. Bei einem abruptem Hämoglobin-Anstieg  $> 11$  g/dl sollte eine Phlebotomie erwogen werden [162].

#### **9.4.2.2 Intrahepatische Cholestase**

Bei der milden Cholestase findet sich eine Erhöhung des direkten Bilirubins zusammen mit einem leichten Anstieg der alkalischen Phosphatase und der Transaminasen. Die Lebersyntheseleistung ist nicht beeinflusst (normale Prothrombinzeit und normale aktivierte partielle Thromboplastinzeit). Diese Patienten sind asymptomatisch bis auf einen Ikterus und gelegentlichen Pruritus. Ein Sistieren der Cholestase findet sich nach Monaten, ohne dass eine spezifische Therapie benötigt wird.

Dazu im Kontrast steht die progressive, intrahepatische Cholestase als eine sehr seltene, aber akut lebensbedrohliche Komplikation. Die Patienten leiden unter rechtsseitigen Oberbauchschmerzen, einer extremen Bilirubin-Erhöhung, einem fehlendem Anstieg der alkalischen Phosphatase und einem fehlenden oder nur mildem Transaminasenanstieg. Die Patienten entwickeln ein Nierenversagen, eine Thrombozytopenie und eine massive Koagulopathie. Ein Versterben an Blutungskomplikationen und Leberversagen ist häufig. Die meisten Überlebenden haben eine Austauschtransfusionstherapie erhalten. Von einer Leberbiopsie während der akuten Krise ist abzuraten, da es wiederholt zu Todesfällen nach der Biopsie gekommen ist. Eine unterstützende Therapie mit Plasmapherese und der Gabe von *fresh frozen plasma* (FFP), sowie Thrombozytengabe bei Blutungskomplikationen kann hilfreich sein [46, 163-166].

#### **9.4.3 Komplikationen einer Transfusionstherapie**

##### **9.4.4 Infektiöse Hepatitis**

Patienten mit einer SCD sollten ebenso wie andere Patienten bei einer chronischen Hepatitis B oder C eine antivirale Therapie erhalten. Durch die antivirale Therapie kann der Entzündungsprozess und die Entwicklung einer Leberzirrhose und/oder eines Leberzell-Karzinoms reduziert werden.

##### **9.4.5 Lebersiderose**

Nach 10 – 20 Transfusionen, ob im Rahmen eines regelmäßigen Transfusionsregimes oder sporadisch über die Jahre verteilt, entwickelt sich eine signifikante Eisenüberladung der Leber. Der Grad der Eisenüberladung lässt sich gerade bei Patienten mit SCD nur schwer über den Ferritin-Wert erfassen, da die SCD aufgrund der chronischen Inflammation bereits zu erhöhten Ferritin-Werten führen kann [167-170].

Um den Grad einer Lebersiderose zu bestimmen, sollte eine quantitative Bestimmung der Lebereisenkonzentration mittels T2\*-Sequenz in der MRT oder durch Leber-Suszeptometrie

AWMF-Leitlinie 025/016: Sichelzellkrankheit

(SQUID) erfolgen. Wir verweisen zur Bestimmung der Lebereisenkonzentration und Durchführung einer Eisenchelattherapie auf die [AWMF-Leitlinie 025/029 „Diagnostik und Therapie der sekundären Eisenüberladung bei Patienten mit angeborenen Anämien“](#).

## 9.5 NIEREN- UND HARNWEGSKOMPLIKATIONEN

S. Lobitz

### 9.5.1 Hintergrund

Die Niere gehört zu den am frühesten und häufigsten von einer SCD geschädigten Organen [171-173]. Dieses Phänomen begründet sich durch das saure und hypoxische Milieu, das durch den enormen Sauerstoffverbrauch in der Niere vorherrscht und das die Bildung von Sichelzellen und konsekutiven Gefäßverschlüssen begünstigt [174-176]. Die Sichelzell-Nephropathie manifestiert sich meist schon im Kleinkindalter in Gestalt einer progredienten Unfähigkeit, Urin ausreichend zu konzentrieren (Hyposthenurie), da im Nierenmark kein ausreichender Konzentrationsgradient aufgebaut werden kann. Es kommt ferner zu einer gesteigerten glomerulären Filtration und zu einer Überfunktion des proximalen Tubulus [177]. Die Ausscheidung von sauren Valenzen und Kalium ist gestört. Mit fortschreitender Nephropathie kommt es zur Papillennekrose, die mit einer Mikro- oder einer Makrohämaturie einhergehen kann. Im Verlauf kommt es über die Stadien der Mikro- und Makroproteinurie letztlich bei bis zu einem Drittel der Patienten zum terminalen Nierenversagen.

### 9.5.2 Papillennekrosen und Hämaturie

Die Hälfte bis zwei Drittel aller Patienten mit SCD entwickelt Papillennekrosen [178]. Papillennekrosen sind fokale Ereignisse und Folge wiederholter Verschlüsse der *Vasa rectae*, die zu Störungen der Durchblutung des Nierenmarkes führen. Papillennekrosen führen zur Hämaturie. Sie lassen sich möglicherweise durch einen frühzeitigen Beginn einer Hydroxycarbamid-Therapie vermeiden [39, 179, 180].

Eine schmerzlose Hämaturie unterschiedlichen Ausmaßes ist daher ein häufiges Symptom einer SCD.

Die schmerzlose Hämaturie kann in jedem Alter vorkommen und ist in aller Regel selbstlimitierend. Sie äußert sich in der Regel als Mikrohämaturie und erfordert dann keine Therapie. Bei einer Makrohämaturie sollte eine konservative Therapie (2-2,5l/m<sup>2</sup> einer 1:1 G5%/NaCl 0,9% Infusionslösung + Furosemid (CAVE: wegen der potentiellen Verschlechterung der rheologischen Eigenschaften des Blutes zurückhaltend anwenden!!!)) erwogen werden.

Eine andere Ursache der Hämaturie als die SCD sollte in jedem Fall sonografisch ausgeschlossen werden.

### 9.5.3 Akutes Nierenversagen

Das akute Nierenversagen kann im Rahmen einer schweren Sichelzellkrise auftreten und ist häufig Teil eines Multiorganversagens. Die wichtigste therapeutische Maßnahme ist die Austauschtransfusion und ggf. die Dialyse.

#### 9.5.4 Hypostenurie und Enuresis

Aufgrund einer fortschreitenden Fibrose des Nierenmarks, verbunden mit dem Untergang von Sammelrohren, haben Patienten mit einer SCD häufig schon im Kleinkindalter Schwierigkeiten ihren Urin zu konzentrieren. Daraus ergibt sich die Notwendigkeit einer erhöhten Trinkmenge (auch nachts) sowie ein besonderes Risiko der Dehydratation, wenn nicht ausreichend Flüssigkeit zur Verfügung steht. Eine solche Dehydratation begünstigt wiederum Gefäßverschlüsse und sollte daher vermieden werden. Patienten mit einer SCD sollten daher viel trinken und insbesondere beim/nach dem Sport für eine ausreichende Flüssigkeitsaufnahme sorgen. Zu Elektrolytstörungen kommt es bei normaler Ernährung üblicherweise nicht.

Als Folge der Hypostenurie kann es zum nächtlichen Einnässen kommen [181, 182]. Eine einfache Maßnahme ist das Stellen eines Weckers zur Mitte der Nacht, um einen kontrollierten Toilettengang zu ermöglichen. Konzentrationsdefekte sind bei Kindern und Jugendlichen häufig reversibel, wenn sie einem chronischen Transfusionsprogramm zugeführt werden. Für eine Empfehlung zur Teilnahme an einem Transfusionsprogramm gibt es aber angesichts der Tatsache, dass der Effekt nur vorübergehend ist, keine ausreichende Evidenz und kann wegen der Risiken, die mit einem langfristigen Transfusionsprogramm verbunden sind (s. dort) nicht empfohlen werden.

Ob eine Therapie mit Hydroxycarbamid die Entwicklung oder das Fortschreiten einer Sichelzell-Nephropathie verhindern/verzögern kann ist nicht ganz klar. In der BABY-HUG-Studie ließ sich allerdings eine verbesserte Urinkonzentrationsfähigkeit bei unveränderter glomerulärer Filtrationsrate nachweisen [39, 183].

#### 9.5.5 Proteinurie

Die Proteinurie ist ein häufiges Symptom einer Nephropathie bei SCD und kann Ausmaße eines nephrotischen Syndroms annehmen, das wiederum mit einer schlechten Prognose assoziiert ist. Außerdem ist die Proteinurie häufig das erste Zeichen einer sich entwickelnden chronischen Niereninsuffizienz [184]. Die Proteinurie bei Patienten mit einer SCD ist wahrscheinlich durch einen zu hohen Blutdruck in den glomerulären Kapillaren bedingt [185].

Obwohl es keine randomisierten Langzeitstudien zum Effekt einer ACE-Hemmung auf die Nierenfunktion bei Patienten mit einer SCD gibt, zeigten Beobachtungen über sechs Monate jedoch eine Reduktion der Proteinurie bei behandelten und ein Fortschreiten der Proteinurie bei mit Placebo behandelten Patienten [186]. Außerdem ist bei anderen chronischen Erkrankungen mit Nierenbeteiligung belegt, dass ACE-Hemmer einen positiven und von der Blutdrucksenkung unabhängigen Effekt auf die Nierenfunktion haben [187, 188]. In Ermangelung von Alternativen zur präemptiven Therapie einer terminalen Niereninsuffizienz wird eine Behandlung mit ACE-Hemmern von zahlreichen Autoren empfohlen [176, 189]. Die Behandlung mit ACE-Hemmern ist wegen des Potentials der Induktion einer arteriellen Hypotonie einzuschleichen und der Blutdruck in der Folge zu kontrollieren. Als Indikation zum Beginn einer Therapie ist eine Eiweißausscheidung  $> 300$  mg/24 Stunden zu sehen.

### 9.5.6 Überfunktion des proximalen Tubulus

Die Überfunktion des proximalen Nierentubulus führt zu einer erhöhten Reabsorption von Natrium und Phosphat sowie zu einer gesteigerten Ausscheidung von Kreatinin und Harnsäure mit dem Urin [190, 191]. Patienten mit einer SCD haben daher niedrig-normale oder gar unter dem Normbereich liegende Plasma-Kreatinin-Spiegel [177]. Daraus ergibt sich zum einen, dass hoch-normale oder erhöhte Kreatininspiegel in der Regel eine schwere Nierenschädigung anzeigen und zum anderen, dass Kreatinin kein guter Marker für die Überwachung der Nierenfunktion ist, da die Kreatininwerte erst signifikant ansteigen, wenn die Nieren bereits erheblich geschädigt sind. Ob Cystatin C sich als besserer Marker erweisen wird, bleibt abzuwarten.

### 9.5.7 Glomerulopathie

Durch eine Schädigung der Nierenglomeruli, deren Ursachen letztlich nicht geklärt sind, kommt es zum Verlust von Eiweiß über den Urin. Eine Makroalbuminurie signalisiert dabei eine schwere Nierenschädigung und korreliert stark mit der Entwicklung eines terminalen Nierenversagens.

### 9.5.8 Eisenüberladung

Der Mechanismus der renalen Eisenüberladung unterscheidet sich erheblich von dem anderer Organe. Eine Eisenüberladung der Nieren ist v.a. Folge der chronischen Hämolyse. Bei Patienten im chronischen Transfusionsprogramm geht die Neueinlagerung von Eisen in das Nierenparenchym entsprechend zurück.

Sonographisch zeigt sich oft ein Bild wie bei einer Nephrokalzinose, was wahrscheinlich eine durch Eisenüberladung begünstigte Fibrose reflektiert [192, 193].

### 9.5.9 Diagnostik

Jeder an einer SCD leidende Patient sollte mindestens einmal jährlich eine Urinkontrolle mit Hilfe eines Teststreifens erhalten. Eine Hämaturie sollte kurzfristig kontrolliert werden. Bei Persistenz ist eine Sonographie zum Ausschluss einer Nicht-SCD-assoziierten Ursache indiziert. Der Nachweis einer Mikroalbuminurie sollte zu einer 24-h-Urinsammlung und exakten Quantifizierung der Proteinurie führen. Die Einleitung einer Therapie mit einem ACE-Hemmer wird aus den o.g. Gründen bei einer Proteinurie > 300 mg/24 Stunden empfohlen.

Papillennekrosen lassen sich mittels Ultraschall vermuten, aber nicht sicher nachweisen. Sonografisch findet sich bei Patienten mit einer SCD häufig eine erhöhte Echogenität des Nierenmarks. Außerdem können Steine und Tumoren als Ursache einer bestehenden Hämaturie ausgeschlossen werden. Darüber hinaus lässt sich die bei vielen, insbesondere nicht-transfundierten Patienten vorkommende Fibrose der Niere darstellen [192, 193].

## 9.6 PRIAPISMUS

J. Kunz

### Notfall: Priapismus

- **CAVE: Bei Priapismus >4h droht Impotenz!!!!**
- Maßnahmen durch den Patienten: Miktion, orale Analgetika, warmes Bad
- In der Notambulanz bei prolongiertem Priapismus: Etilefrin p.o. (nur wenn Dauer des Priapismus <3 h, um die Einleitung effektiverer Maßnahmen nicht zu verzögern; Erwachsenen-dosis 50 mg), ggf. Blasenkatheter, intravenöse Flüssigkeitszufuhr, parenterale Analgetika (Morphin 0,05 mg/kg als Bolus, ggf. nach Wirkung titrieren)
- Falls drei Stunden nach Beginn des Priapismus bzw. 1-2 h nach Vorstellung in der Notambulanz keine Besserung: Unter Analgosedierung (Midazolam 0,1 mg/kg, Morphin 0,05 mg/kg) und Lokalanästhesie (1% Lidocain) Punktion des Penis von lateral (nur eine Seite) mit einer 23 G- Butterfly-Nadel durch einen Urologen, Aspiration von möglichst viel Blut in eine 10 ml-Spritze über einen 3-Wege-Hahn; Irrigation des Corpus cavernosum mit Adrenalin (Epinéphrin, Suprarenin®) 1:1.000.000 (hergestellt durch Verdünnung: 1 ml einer Lösung 1:1000 in 1000 ml NaCl 0,9%); Aspiration weiteren Bluts bis zur Abschwellung; nach Entfernen der Nadel manuelle Kompression über mind. 5 min zur Vermeidung eines Hämatoms
- Austauschtransfusionen sind als Akutmaßnahme beim Priapismus nicht indiziert.

Der Priapismus betrifft vor allem jugendliche und erwachsene Patienten mit SCD, im Alter von 20 Jahren sollen bis zu 89% der männlichen Patienten mit einer SCD mindestens eine Episode von Priapismus erfahren haben [194-196]. Klinisch zeigt sich typischerweise ein unwillentlich, schmerzhaft erigierter Penis mit harten Schwellkörpern, jedoch weicher Glans (bikorporaler Priapismus). Die meisten Episoden treten nachts und in den frühen Morgenstunden auf [197]. Pathophysiologisch liegt eine Obstruktion des venösen Abflusses der Schwellkörper zugrunde.

Als „*stuttering priapism*“ werden kurz (wenige Minuten bis maximal drei Stunden) andauernde und selbstlimitierte Episoden bezeichnet. Bleibt die schmerzhaft erektile Episode über länger als drei Stunden bestehen, liegt ein „prolongierter Priapismus“ vor. Der „*stuttering priapism*“ ist häufiger als der prolongierte Priapismus und kann in diesen übergehen. Aufgrund der Schmerzhaftigkeit und vor allem des drohenden Verlustes der Potenz ist der prolongierte Priapismus ein Notfall: Hält der Priapismus über länger als vier Stunden an, droht die erektile Dysfunktion [198, 199].

Da Priapismus oft nicht in Zusammenhang mit der SCD gebracht wird und auch aus Schamgefühl dem Arzt nicht berichtet wird, sollte gezielt danach gefragt werden. Patienten sollten über die Möglichkeit des Auftretens, die Gefahren und die zu treffenden Maßnahmen informiert werden.

Zur Behandlung und Prävention des Priapismus liegen keine Ergebnisse randomisiert kontrollierter Studien vor [200]. Die im Folgenden genannten Maßnahmen bei Priapismus basieren auf Fallserien oder Einzelfallberichten [201]:

## AWMF-Leitlinie 025/016: Sichelzellerkrankheit

Durch den Patienten:

- Miktion
- Orale Analgetika
- Warmes Bad

In der Notambulanz bei prolongiertem Priapismus:

- Etilefrin (Kann durch geschulte Patienten auch zuhause erfolgen, Erwachsenenendosis 50 mg einmalig p.o.. Die Anwendung von Etilefrin darf die Einleitung weiterer Maßnahmen (siehe unten) nicht verzögern, daher sollten parallel zur Gabe von Etilefrin die Vorbereitungen für die unten beschriebenen Maßnahmen getroffen werden.)
- ggf. Blasenkatheter
- Intravenöse Flüssigkeitszufuhr
- Parenterale Analgetika (Opioide)

Falls drei Stunden nach Beginn des Priapismus bzw. 1-2 h nach Vorstellung in der Notambulanz keine Besserung [202]:

- Unter Analgosedierung (mit Midazolam, Opioid) und Lokalanästhesie (1% Lidocain) Punktion des Penis von lateral (nur eine Seite) mit einer 23-G-Butterfly-Nadel durch einen Urologen, Aspiration von möglichst viel Blut in eine 10 ml-Spritze über einen 3-Wege-Hahn
- Irrigation des Corpus cavernosum mit Adrenalin (Epinephrin, Suprarenin®) 1:1.000.000 (hergestellt durch Verdünnung: 1 ml einer Lösung 1:1000 in 1000 ml NaCl 0,9%), Aspiration weiteren Bluts bis zur Abschwellung
- Nach Entfernen der Nadel manuelle Kompression über mind. 5 min zur Vermeidung eines Hämatoms

Zur Reduktion der Häufigkeit des „*stuttering priapism*“ und zur Vorbeugung eines prolongierten Priapismus wurde in Fallserien retardiertes Etilefrin (über internationale Apotheke z.B. aus Österreich erhältlich) ohne wesentliche Nebenwirkung und mit Erfolg eingesetzt: Erwachsenenendosis 50 – 100 mg/d p.o. zur Nacht bzw. in 2 ED [197]. Bei Kindern wurden 0,5 mg/kg\*d Etilefrin p.o. eingesetzt [203].

In Fallserien konnte durch die Gabe von Hydroxycarbamid die Frequenz des *stuttering priapism* reduziert werden [204, 205]. Der formale Nachweis der Wirksamkeit bezüglich der Prävention des Priapismus steht aus. Dennoch liegt aufgrund des günstigen Nebenwirkungsprofils und der nachgewiesenen präventiven Wirkung auf andere Komplikationen der SCD die Anwendung von Hydroxycarbamid auch beim *stuttering priapism* nahe.

Eine Wirksamkeit der partiellen Austauschtransfusion ist für den therapierefraktären prolongierten Priapismus nicht belegt. Die Austauschtransfusion ist bei Patienten mit SCD und Priapismus mit neurologischen Komplikationen vergesellschaftet [206] und wird daher nicht empfohlen. Ein chronisches Transfusionsprogramm scheint Häufigkeit und Schweregrad des Priapismus zu verringern [197].

AWMF-Leitlinie 025/016: Sichelzellerkrankheit

Das GnRH-Analogon Leuprorelin [207] und das Östrogenderivat Stilboestrol [208] haben sich in Einzelfällen therapierefraktären Priapismus als wirksam erwiesen, werden jedoch wegen der Nebenwirkungen (Induktion eines Hypogonadismus, verminderte Libido, Gynäkomastie) nur zurückhaltend eingesetzt.

## 9.7 MILZKOMPLIKATIONEN

H. Cario

### 9.7.1 Chronisch rezidivierende Milzinfarkte / Autosplenektomie

Vasookklusive Krisen führen schon sehr frühzeitig zu multiplen Infarkten in der Milz, die *per se* nicht mit klinischen Symptomen assoziiert sind, jedoch bereits im frühen Kleinkindesalter einen Funktionsverlust sowie später eine Atrophie der Milz nach sich ziehen. Nach den Daten der Baby-HUG-Studie kann szintigraphisch bereits im Alter von 12 Monaten bei 86% der Patienten eine Einschränkung der Milzfunktion nachgewiesen werden, etwa 10 Prozent der Patienten zeigen in dieser Untersuchung keinen Nachweis der *Tracer*-Aufnahme mehr [209]. Eine Hydroxycarbamid-Therapie scheint bei sehr frühem Beginn eine gewisse Sicherung der Milzrestfunktion zu ermöglichen [39].

Verbunden mit dem frühzeitigen Verlust der Milzfunktion ist ein erhöhtes Risiko für lebensbedrohliche Infektionen mit bekapselten Erregern wie Pneumokokken, *Haemophilus influenzae* und Meningokokken. Aus diesem Grund ist unmittelbar nach Diagnosestellung eine Penicillinprophylaxe einzuleiten (siehe 5.3). Außerdem ist auf die Einhaltung der Impfungen gemäß Impfplan der STIKO zu achten, der inzwischen die Grundimmunisierung gegen die genannten Erreger für alle Kinder empfiehlt. Zusätzlich zu den darin enthaltenen Impfungen werden Patienten mit SCD ab dem Alter von 2 Jahren mit einem Polysaccharid-Impfstoff gegen Pneumokokken (Pneumovax®) und ab dem Alter von 1 Jahr mit einem tetravalenten (ACWY) Konjugatimpfstoff gegen Meningokokken (Nimenrix® o. Menveo®, letzterer erst ab 24. Lebensmonat zugelassen) geimpft, mit regelmäßigen Boosterungen alle fünf Jahre (siehe auch Basismaßnahmen und <http://www.asplenie-net.org>).

Diagnostik: Sonographie

Therapie: keine

Prophylaxe: Penicillin, Impfungen gegen Pneumokokken, Meningokokken, HiB (s. Text)

### 9.7.2 Akuter massiver Milzinfarkt

Bei dem massiven Milzinfarkt (Infarzierung von >50 % des Milzgewebes) handelt es sich um eine sehr seltene Komplikation, die vereinzelt bei Patienten mit SCD-S/C, SCD-S/E oder SCD-S/ $\beta^+$ -Thalassämie (wegen der dort länger persistierenden Splenomegalie), noch seltener bei SCD-S/S gesehen wird [210]. Als Auslöser wurde neben allgemeinen vasookklusiven Krisen auch Hypoxie bei Flugreisen mit unzureichendem Kabinenluftdruck beschrieben. Führendes Symptom sind linksseitige Oberbauchschmerzen in Verbindung mit einer Milzvergrößerung, häufig mit Fieber einhergehend. Eine chirurgische Behandlung ist in der Regel nicht erforderlich. Aller-

AWMF-Leitlinie 025/016: Sichelzellerkrankheit

dings muss eine sorgfältige Abgrenzung gegenüber einem Milzabszess erfolgen, einer ebenfalls seltenen Komplikation, die mit ähnlichen Symptomen einhergehen kann.

Diagnostik: Sonographie, ggf. MRT / CT

Therapie: keine spezifische Therapie, ggf. Analgesie

### 9.7.3 Akute Milzsequestration

Die akute Milzsequestration ist eine akut lebensbedrohliche Komplikation der SCD. Sie gilt als zweithäufigste Todesursache von Patienten mit SCD in der ersten Lebensdekade. Eine jamaikanische Studie gibt eine Mortalität von 12% für die erste Sequestrationskrise an [211].

Hintergrund ist ein „Versacken“ der Erythrozyten in der Milz, häufig ohne offensichtlichen Auslöser. Die Folge ist ein erheblicher Hb-Abfall um meist mehr als 2-3 g/dl mit der Gefahr des hypovolämischen und hypoxischen Schocks. Gleichzeitig findet sich oft eine sehr ausgeprägte Retikulozytose und eine durch die Sequestration bedingte Thrombozytopenie.

In der Regel sind Kinder mit einer homozygoten SCD im Alter von 3 Monaten bis 5 Jahren betroffen. Eine akute Milzsequestration wurde aber auch sowohl bei jüngeren Kindern (bis zum Alter von 5 Wochen!) als auch bei älteren Kindern und jungen Erwachsenen beobachtet [212, 213]. Von der späten Manifestation sind vor allem Patienten mit SCD-S/C und SCD-S/ $\beta^+$ -Thalassämie und Patienten mit hohem HbF betroffen [214]. Das Risiko des Auftretens einer erneuten akuten Milzsequestration ist höher bei Patienten mit Erstereignis im 1. Lebensjahr im Vergleich zu Patienten im Alter von 2 Jahren und älter bei Erstereignis [43].

Diagnostik: klinische Untersuchung

Blutbild mit Retikulozytenzahl

Sonographie

Therapie: sofortige Transfusion (CAVE: Übertransfusion vermeiden, siehe 9.7.3.1)

nach spätestens zwei Ereignissen Splenektomie

bei Kindern < 2 Jahre evtl. Transfusionsprogramm (siehe 9.7.3.2)

Prophylaxe: Anleitung der Eltern zur Milzpalpation führt zu Senkung der Mortalität (siehe 9.7.3.3)

#### 9.7.3.1 Akuttherapie

Die Akuttherapie bei Milzsequestration besteht in einer sofortigen Transfusion von Erythrozyten. Bei der Transfusionsmenge ist zu berücksichtigen, dass es unmittelbar durch die Transfusion zur Re-Mobilisierung der sequestrierten Erythrozyten kommt, so dass der Hb-Anstieg deutlich über das auf der Basis der Transfusionsmenge berechnete Maß hinaus geht. Da zu hohe Hb-Werte (>10g/dl) wegen der damit verbundenen Erhöhung der Blutviskosität mit erheblichen Risiken für das Auftreten u.a. von ZNS-Infarkten assoziiert ist (siehe 10.2), ist ein entsprechend vorsichtiges Vorgehen zu wählen. Das kann in einer portionierten Transfusion mit jeweils

AWMF-Leitlinie 025/016: Sichelzellerkrankheit

5ml/kgKG bestehen mit zwischenzeitlichen Hb-Kontrollen. Die Gesamtmenge sollte 10(-15)ml/kgKG zunächst nicht überschreiten.

### **9.7.3.2 Langzeittherapie**

Nach einer lebensbedrohlichen Milzsequestration ist eine Splenektomie indiziert. Wenn eine erste Milzsequestration als nicht lebensbedrohlich angesehen wird, ist spätestens bei erneutem Auftreten einer solchen Krise die Indikation für die Splenektomie gegeben, da der Schweregrad der Sequestration bei Folgerezidiven zunimmt. In Frage kommt insbesondere bei kleinen Kindern alternativ auch die Durchführung einer subtotalen Splenektomie [215]. Bei sehr kleinen Kindern (< 2 Jahre) kann alternativ bis zum Alter von 2 Jahren (dann Splenektomie) ein chronisches Transfusionsprogramm mit dem Ziel einer HbS-Konzentration < 30% erwogen werden [124]. Die Daten bezüglich der Vermeidbarkeit erneuter Krisen unter einem solchen Transfusionsprogramm sind widersprüchlich.

### **9.7.3.3 Milzpalpation**

Eine große jamaikanische Studie konnte zeigen, dass die Anleitung der Eltern, frühzeitig Symptome einer Anämie und Milzvergrößerung zu erkennen und ihr Kind dann unverzüglich in der Klinik vorzustellen zu einer dramatischen Reduktion der Mortalitätsrate bei akuter Milzsequestration (von 29 auf 3 Prozent) führte [211]. Die Anleitung der Eltern muss daher bereits Bestandteil der Erstaufklärung sein und bei Folgevisiten aufgegriffen werden (siehe Kapitel 5).

### **9.7.4 Hypersplenismus**

Ein Hypersplenismus mit zunehmender Anämie sowie Thrombozytopenie (<100.000/ $\mu$ l) und Leukozytopenie (<4.000/ $\mu$ l) kann bei Patienten mit längerer Persistenz einer Splenomegalie, vor allem bei Patienten mit SCD-S/C, SCD-S/E und SCD-S/ $\beta$ +/-Thalassämie auftreten. In diesen Fällen, insbesondere bei zunehmender symptomatischer Anämie, ist eine totale oder partielle Splenektomie zu erwägen.

Diagnostik: klinische Untersuchung  
Blutbild, Differenzialblutbild  
Sonographie

Therapie: Splenektomie

### **9.7.5 Milzabszess**

Milzabszesse bei SCD sind selten und treten ebenso wie massive Milzinfarkte vor allem bei Patienten mit persistierender Splenomegalie auf, während sie aufgrund der frühzeitigen Auto-splenektomie kaum bei Patienten mit SCD-S/S zu beobachten sind [210]. Auslöser sind meist Septitiden insbesondere bei akuter Endokarditis. Neben einer breiten empirischen, nach Erregerisolierung z.B. aus der Blutkultur erregerspezifischen Antibiotikatherapie ist in den meisten Fällen eine Splenektomie notwendig. Neben Staphylokokken und Streptokokken kommen vor allem Salmonellen als auslösende Erreger in Betracht und müssen daher bei der empirischen Antibiotikatherapie berücksichtigt werden.

AWMF-Leitlinie 025/016: Sichelzellkrankheit

<u>Diagnostik:</u>	Sonographie
	evtl. MRT / CT
	Infektionsdiagnostik, evtl. Punktion des Abszesses
	Blutkultur
<u>Therapie:</u>	intravenöse Antibiotika-Therapie
	in Einzelfällen Splenektomie notwendig

## 9.8 SKELETTALE KOMPLIKATIONEN

### A. Kulozik

Das Skelettsystem gehört zu dem von der SCD am häufigsten betroffenen Organsystem. Neben der charakteristischen Schmerzkrise kann es zu Veränderungen des Skelettsystems durch die Expansion des Knochenmarkraumes, zur Osteoporose, zur avaskulären Nekrose und zur Osteomyelitis kommen.

#### 9.8.1 Vaso-okklusive Schmerzkrise/Daktylitis

Die Hintergründe und das Management dieser häufigen Komplikation der SCD sind im Kapitel Schmerz zusammengefasst (siehe Kapitel 10).

#### 9.8.2 Avaskuläre Nekrosen

Am häufigsten ist die avaskuläre Nekrose des Femurkopfes, die vornehmlich bei Erwachsenen, aber auch schon bei Kindern im Schulalter auftreten kann. In prospektiven Studien liegt die Inzidenz bei ca. 2-3 pro 100 Patientenjahre. Risikofaktoren sind ein hohes Hb bei niedrigem HbF und das Vorliegen einer  $\alpha$ -Thalassämie [12, 66, 216].

Das Leitsymptom ist belastungsabhängiger Hüft- bzw. bewegungsabhängiger Schulterschmerz. Bei der körperlichen Untersuchung zeigt sich insbesondere eine schmerzhaft eingeschränkte Innenrotation der Hüfte. In der Frühphase sind die MRT und später auch die konventionelle Radiologie diagnostisch. Die Behandlung hängt vom Stadium der Erkrankung ab. Es kann versucht werden, vor Auftreten von Knochendeformitäten durch eine Entlastung für drei bis sechs Monate eine Progredienz zu vermeiden und eine Heilung mit Erhalt der normalen Knochenkontur zu fördern, obwohl die Wirksamkeit dieser konservativen Behandlung nicht belegt ist. Es gibt kleinere Fallserien, die einen positiven Effekt des Anbohrens des Hüftkopfes insbesondere in den frühen Stadien der Erkrankungen suggerieren. Allerdings gibt es Daten einer kleinen randomisierten Studie, die die Effektivität eines solchen Vorgehens in Frage stellen [217, 218]. Diese Therapie kann daher nicht allgemein empfohlen werden.

Sobald es zur Deformität des Hüftgelenkkopfes gekommen ist, kann die Behandlung nur noch symptomatisch sein. Letztlich ist häufig eine Endoprothetik des Hüftgelenks indiziert.

Ebenso wie am Femurkopf kann die avaskuläre Nekrose auch den Humeruskopf betreffen. Da der Humeruskopf jedoch keiner Gewichtsbelastung ausgesetzt ist, sind Deformitäten und persis-

tierende Symptome weniger häufig und treten später im Leben auf. Symptomatisch ist die Humeruskopfnekrose insbesondere bei Bewegungen wie dem Kämmen der Haare. Die Diagnose wird ebenso wie bei der Femurkopfnekrose in der Frühphase im MRT und später radiologisch gestellt. Die Behandlung hängt vom Schweregrad ab. Bei den meisten Patienten kommt es jedoch zu einer Spontanheilung. Andernfalls muss eine konservative symptomatische Behandlung oder bei ausgeprägter Symptomatik auch eine Gelenkersatzoperation durchgeführt werden.

### 9.8.3 Osteomyelitis

Es wird vermutet, dass die Osteomyelitis durch Sekundärinfektionen von avaskulären Knochen hervorgerufen wird. Die Altersverteilung verläuft parallel mit der der avaskulären Nekrosen und erreicht ihren Höhepunkt im Schulkindalter, im Jugendalter und bei jungen Erwachsenen. Aus nicht bekannten Gründen sind Salmonellen in den USA und in Europa die häufigsten Erreger (ca. 40-50%). Aber auch die sonst häufigen *Staph. aureus* und Pneumokokken kommen mit relevanter Häufigkeit vor. In Afrika und im Mittleren Osten wird die Osteomyelitis auch bei der SCD meist durch Staphylokokken und Pneumokokken verursacht.

Die Diagnose der Osteomyelitis bei der SCD wird durch die Ähnlichkeit der Symptomatik bei der sehr viel häufigeren akuten Schmerzkrise erschwert. Im Allgemeinen ist das klinische Bild bei der Osteomyelitis mit höherem Fieber und länger andauernden therapieresistenten Schmerzen jedoch schwerer und mit stärker ausgeprägten radiologischen Befunden verbunden. Meist sind Osteomyelitiden im Gegensatz zu vaso-okklusiven Krisen unifokal, obwohl auch diese Abgrenzung unscharf ist, weil Osteomyelitiden bei SCD nicht selten auch multifokal sein können.

Bei klinischem Verdacht (Fieber, Leukozytenzahl >10/nl, CRP >(50-)100 mg/l) soll durch Ultraschall versucht werden, subperiostale Flüssigkeitsansammlungen nachzuweisen, die dann aspiriert und bakteriologisch analysiert werden müssen [81].

Wie auch sonst, sollte sich die antibiotische Therapie möglichst an dem Antibiogramm nach gezielter Keimgewinnung orientieren (siehe auch AWMF-Leitlinie 027/054).

Für die optimale empirische antibiotische Behandlung einer Osteomyelitis bei Patienten mit einer SCD gibt es keine verlässlichen Studiendaten [219].

Daher muss sich das hier empfohlene Management an der Therapie anderer Patienten mit einer Osteomyelitis unter Beachtung der besonderen Suszeptibilität von Patienten mit einer SCD gegenüber Salmonellen orientieren:

- Cefotaxim i.v. 100 mg/kg\*d in 3 Einzeldosen
- Ciprofloxazin 40 mg/kg/KG in 2 ED (max. 1,5 g in 2 ED, cave Dosisanpassung bei eingeschränkter Nierenfunktion)

In den ersten zwei Wochen sollte die Therapie i.v. und für weitere 4 Wochen p.o. erfolgen. Die sonst übliche Steuerung über die normalisierte BSG ist bei der SCD nicht zuverlässig, da diese bei starken Anämien auch ohne Vorliegen einer Infektion erhöht sein kann.

## 9.9 ULCUS CRURIS

### R. Grosse

Bei 10 bis 20% der Patienten mit SCD-S/S oder SCD-S/- $\beta^0$ -Thalassämie können sich Ulzera des Unterschenkels entwickeln, obwohl es hier erhebliche geographische Unterschiede gibt. Diese Ulzera treten typischerweise zwischen dem 10. und 50. Lebensjahr und bevorzugt bei männlichen Patienten auf. Bei Patienten mit SCD-S/ $\beta^+$ -Thalassämie oder SCD-S/C und bei Patienten unter 10 Jahren werden Ulzerationen nur selten beobachtet.

#### 9.9.1 Pathomechanismus

Die Ätiologie der Ulkusbildung ist unklar. Wahrscheinliche Ursache ist eine lokale Hypoxie durch Mikrozirkulationsstörungen. Eine Erhöhung des fetalen Hämoglobins wirkt dem Auftreten von Ulzera entgegen [9, 220]. Trauma, Infektion, ausgeprägte Anämie und hohe Umgebungstemperaturen scheinen das Risiko für Ulzerationen zu begünstigen. Eine nach Abheilung weiter bestehende Reduktion des Blutflusses begünstigt eine erneute Ulkusbildung.

#### 9.9.2 Klinische Präsentation

Das Frühstadium des Ulkus präsentiert sich als kleiner, erhabener und verkrusteter Hautdefekt am distalen Unterschenkel, typischerweise über dem medialen oder lateralen Knöchel, gelegentlich auch im Bereich der Tibia oder des Fußrückens. Es werden sowohl einzelne, als auch multiple Ulzera beobachtet. Beim Heilungsverhalten findet sich eine große Spannweite, die von rascher Abheilung bis zur Persistenz über Jahre reicht.

In der Frühphase erscheint die umgebende Haut normal, im Verlauf neigt sie jedoch zur Hyperpigmentation und zum Verlust von Unterhautfettgewebe und Haarfollikeln. Die Ulzera können sehr schmerzhaft sein und von inguinaler Lymphknotenschwellung begleitet werden.

Im Rahmen der Abklärung sollte auf andere mögliche Ursachen für die Ulkusbildung geachtet werden, z.B. Varikosis, Diabetes mellitus und Kollagenosen. Das Vorliegen einer Osteomyelitis sollte bei entsprechenden Symptomen ausgeschlossen werden, z.B. mittels Kernspintomografie.

#### 9.9.3 Therapie

Zurzeit liegen kaum Daten aus hinreichend kontrollierten Studien mit ausreichender Stichprobengröße vor. Die Therapieschemata ähneln den etablierten Schemata bei Verbrennungen, Varikosis und diabetischen Ulzera. Eindeutige Nachweise der Wirksamkeit konnten bisher nicht erbracht werden. Der Wert von Fallbeschreibungen ist begrenzt, da der Spontanverlauf der Komplikation sehr variabel ist.

Die Vielzahl der vorgeschlagenen Therapien reicht von lokaler Anwendung mit Honig, Zinkoxidverbänden bis zur topischen Applikation von GM-CSF, als auch Deckung mit biologischem Material (lyophilisierter Schweinehaut) oder synthetischer Matrix, Schwenklappenplastiken, mikrochirurgische Techniken und systemische Anwendung von EPO oder ATIII-Konzentrat [221-225].

Erythrozytentransfusionen führen zu einer Reduktion des HbS-Anteils und der Sichelzellen. In Anlehnung an die Protokolle zur Verhütung und Behandlung von anderen durch Mikrozirkulationsstörungen verursachten Komplikationen der SCD erscheint der Einsatz von Transfusionen



AWMF-Leitlinie 025/016: Sichelzellerkrankheit

oder Austauschtransfusionen plausibel. Die Effizienz solcher Transfusionsprogramme ist jedoch nicht belegt und kann wegen der bekannten Nebenwirkungen von Transfusionen zur Behandlung des Ulcus cruris nicht generell empfohlen werden.

Eine bakterielle Besiedlung liegt praktisch bei allen Ulcera vor [226]. Am häufigsten finden sich *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* und/oder *Streptococcus*-Species [227]. Topische Antibiotika führen häufig zu Resistenzen und sollten daher vermieden werden. Bei akut infizierten Ulzera sollte eine systemische antibiotische Behandlung durchgeführt werden.

Patienten mit hohem HbF neigen weniger zu Ulzerationen. Insofern und aufgrund der generell positiven Effekte von Hydroxycarbamid auf den Krankheitsverlauf der SCD (siehe 10) scheint es sinnvoll, bei Patienten mit Ulzera eine Therapie mit Hydroxycarbamid zu versuchen. Allerdings muss dabei bedacht werden, dass Hydroxycarbamid mit dem Auftreten von Ulzera in Verbindung gebracht wurde [228].

## 10 LANGFRISTIG AUSGELEGTE THERAPIEKONZEPTE

---

### 10.1 HYDROXYCARBAMID

J. Kunz

#### Behandlung mit Hydroxycarbamid

- Jeder Patient mit einer Sichelzellkrankheit, der jemals schmerzhafte vasookklusive Krisen (auch leichte) oder ein akutes Thoraxsyndrom hatte, sollte mit Hydroxycarbamid behandelt werden.
- Die Behandlung sollte zum frühestmöglichen Zeitpunkt begonnen werden.
- Hydroxycarbamid ist in Europa für eine Behandlung von Patienten mit rekurrierenden (auch leichten) Schmerzkrisen ab dem vollendeten 2. Lebensjahr zugelassen.
- Die neue Leitlinie des NHLBI empfiehlt angesichts der Studienergebnisse, u.a. aus der BABY-HUG-Studie, allen Kindern unabhängig vom Schweregrad der Erkrankung ab dem Alter von 9 Monaten anzubieten.

#### 10.1.1 Einführung

Hydroxycarbamid (HC, früher Hydroxyurea) ist das bislang einzige Medikament, das Komplikationen der SCD vorbeugen und die Mortalität senken kann [38, 229-233]. Es wirkt über eine Steigerung des HbF-Anteils, aber auch durch eine Reduktion der Neutrophilenzahl, durch Veränderungen der Membraneigenschaften von Retikulozyten, Leukozyten und Endothelzellen, durch eine Verbesserung der Hydratation von Erythrozyten und durch die Freisetzung von Stickstoffmonoxid (NO) [234]. Das Ansprechen auf Hydroxycarbamid kann nicht verlässlich vorhergesagt werden. Hämatologisch zeigen sich ein erhöhter HbF-Anteil, ein erhöhtes MCV und ein erhöhtes Gesamthämoglobin bei verminderter Hämolyseaktivität. Die Verringerung der Häufigkeit von Schmerzereignissen und des Thoraxsyndroms ist gut belegt [119].

#### 10.1.2 Nebenwirkungen und Kontraindikationen

Das Nebenwirkungsprofil von Hydroxycarbamid bei Kindern unterscheidet sich nicht relevant von dem bei Erwachsenen [235], insbesondere wurde kein negativer Einfluss auf Wachstum und Entwicklung nachgewiesen [39, 236]. Nebenwirkungen von Hydroxycarbamid sind u.a. eine (dosisabhängige) Myelosuppression, Immunsuppression mit dem Risiko opportunistischer Infektionen, Azoospermie und Hautveränderungen. Es ist unklar, wie stark HC sich auf die Fruchtbarkeit auswirkt. Angesichts der sehr guten Wirksamkeit und der vorliegenden Langzeittherapie-Daten wird empfohlen, auf eine HC-Therapie nicht wegen der mutmaßlichen Nebenwirkungen auf die Fertilität zu verzichten [237].

Wegen des Risikos der Teratogenität sollte Hydroxycarbamid bei Kinderwunsch und während der Schwangerschaft nicht eingesetzt werden. Ein erhöhtes Risiko für maligne Erkrankungen bei Patienten mit SCD, die mit Hydroxycarbamid behandelt wurden, konnte auch nach langer Nachbeobachtung bislang nicht festgestellt werden [230].

### 10.1.3 Indikationen

Hydroxycarbamid ist indiziert zur Prävention rekurrerender schmerzhafter vasookklusiver Krisen einschließlich akutem Thoraxsyndrom bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern über zwei Jahren mit symptomatischer SCD.

Die BABY HUG-Studie hat randomisiert und placebokontrolliert nachgewiesen, dass auch bei zuvor asymptomatischen Säuglingen durch die Gabe von Hydroxycarbamid die Häufigkeit von Komplikationen (Schmerzkrisen, Daktylitis, Thoraxsyndrom, Transfusionsbedürftigkeit, Hospitalisierung) verringert werden konnte [39, 238]. Ein signifikanter protektiver Einfluss von Hydroxycarbamid auf Milz- und Nierenfunktion konnte hinsichtlich der primären Zielkriterien nicht nachgewiesen werden, allerdings wiesen sekundäre Zielparameter (u.a. Anteil „pitted cells“, Urinosmolalität) signifikant auf einen Erhalt der Milzrest- bzw. Nierenfunktion hin [39, 183, 209].

Zerebrovaskuläre Komplikationen werden durch Hydroxycarbamid nicht so günstig wie durch regelmäßige Transfusionen beeinflusst und sind deshalb im Allgemeinen keine Indikation zur alleinigen Behandlung mit Hydroxycarbamid [119, 239].

Patienten mit SCD-S/C-Krankheit waren in den großen Studien zur Wirksamkeit von Hydroxycarbamid ausgeschlossen; die Behandlung dieser Patienten mit Hydroxycarbamid zeigte in Fallserien jedoch eine Wirkung, die der bei Patienten mit homozygoter SCD vergleichbar war [240].

### 10.1.4 Dosierung

Die Anfangsdosis für Erwachsene beträgt 15 mg/kg\*d und wird bei ausreichender hämatologischer Toleranz auf 20 mg/kg\*d gesteigert. Sie kann bei mangelnder klinischer Effektivität (z.B. weiterhin schwere Schmerzkrisen, erneutes ATS) in Schritten von 5 mg/kg\*d gesteigert werden bis zur maximalen tolerierten Dosis bzw. bis zu maximal 35 mg/kg\*d [38]. Dosislimitierende Nebenwirkungen sind Zytopenien, insbesondere bei Neutropenien wird die Dosis reduziert. Bei Kindern wurden auch bei einer Dosis von 20 mg/kg\*d ohne Dosissteigerung die positiven Effekte von Hydroxycarbamid nachgewiesen [39]. Dennoch wird bei schweren Komplikationen empfohlen, die maximale tolerierte Dosis, jedoch maximal 35 mg/kg\*d, durch schrittweise Steigerung um 5 mg/kg\*d zu erreichen.

Vor Beginn der Hydroxycarbamid-Therapie sollten Patient bzw. Sorgeberechtigte über Risiken und Nutzen der Anwendung von Hydroxycarbamid aufgeklärt werden. Jugendliche und Frauen im gebärfähigen Alter sollten auf die Notwendigkeit einer sicheren Antikonzeption hingewiesen werden. Postpubertäre Patienten sollten wegen der Gefahr einer Azoospermie auf die Option einer Kryoservierung von Spermien aufmerksam gemacht werden. Zu Beginn der Therapie mit Hydroxycarbamid und bei Dosissteigerungen sollte in zweiwöchentlichen Abständen das Differenzialblutbild kontrolliert werden, bei gleichbleibender Dosis und stabilem Verlauf können die Kontrollintervalle auf 8 Wochen verlängert werden. Da die Dosierung von Hydroxycarbamid nach Wirksamkeit und Nebenwirkungen gesteuert wird, ist eine regelmäßige Bestimmung des HbF-Anteiles nicht routinemäßig notwendig. Ein MCV-Anstieg zeigt eine gute Compliance an und ist gewünscht. Die HC-Therapie sollte wegen eines hohen MCV nicht reduziert oder gar abgebrochen werden.



### **10.1.5 Therapiedauer**

Die Therapiedauer ist prinzipiell unbegrenzt. Bei schweren Nebenwirkungen kann die Therapie mit einer geringeren Dosis fortgesetzt werden. Ein abruptes Beenden der Hydroxycarbamidtherapie wird nicht empfohlen, da es mit einer erhöhten Rate vasookklusiver Ereignisse einhergeht. Wird, beispielsweise aufgrund zerebrovaskulärer Komplikationen, die Indikation zur chronischen Transfusion gestellt, kann die Therapie mit Hydroxycarbamid beendet werden. Die Kombination aus Hydroxycarbamid und chronischen Transfusionen ist möglich, aber nicht systematisch untersucht [120].

## 10.2 TRANSFUSIONSTHERAPIE

S. Lobitz

### 10.2.1 Rationale und praktisches Vorgehen

Die Transfusion von Erythrozytenkonzentraten, im Folgenden nur noch „Transfusion“ genannt, ist ein wichtiger Pfeiler in der Behandlung von Patienten mit einer SCD. Transfusionen sind zur Behandlung bestimmter Akutkomplikationen erforderlich, können aber auch Teil eines langfristig ausgelegten Dauertherapiekonzepts sein. Allerdings sind nur wenige Indikationen durch gute Studiendaten belegt.

Transfusionen sind insbesondere wegen der Gefahr der Alloimmunisierung, der Hämosiderose und der Übertragung von Infektionen mit potentiell schwerwiegenden Nebenwirkungen verbunden und daher grundsätzlich nur zurückhaltend und mit klarer Indikation einzusetzen [241, 242]. Darüber hinaus ist die Anhebung des Hämoglobinwertes über 10,5-11 g/dl bei einem Patienten mit einem HbS-Anteil > 30% mit einem hohen Risiko für ein Hyperviskositätssyndrom verbunden und daher kontraindiziert. Auch zur primären Behandlung von Schmerzkrisen sind Bluttransfusionen nicht indiziert [243].

Je nach Indikation und praktischem Vorgehen unterscheidet man Einfach- („On-Top-“) von Austauschtransfusionen, Notfall- von elektiven Transfusionen und gelegentliche Transfusionen von Dauertransfusionsprogrammen, die im englischen Sprachgebrauch häufig auch als „chronische“ Transfusionen bezeichnet werden (vgl. Abbildung 2).

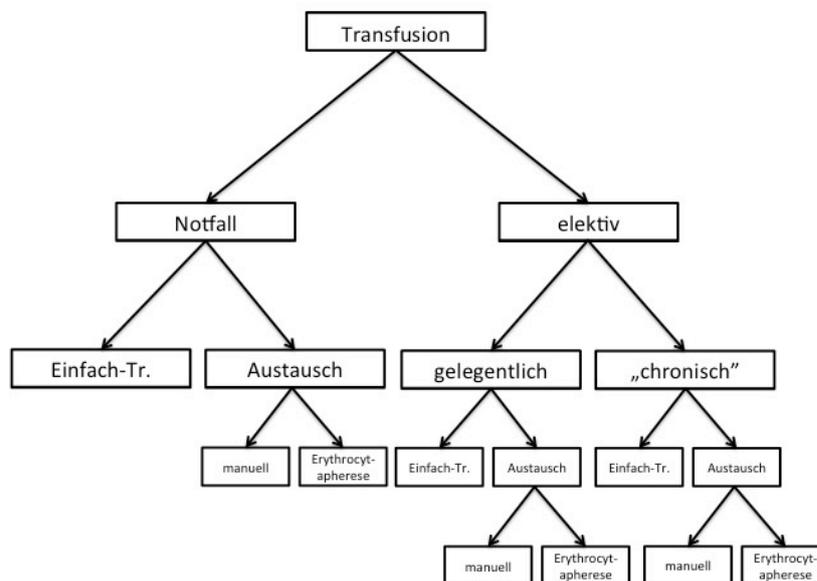


Abbildung 2: Verschiedene Transfusionsregime bei Patienten mit SCD. Grundsätzlich sind die Notfall- von elektiven Indikationen abzugrenzen. Außerdem unterscheidet man nach praktischem Vorgehen die Einfachtransfusion von der Austauschtransfusion, die wiederum manuell gesteuert oder maschinell als Erythrocytapherese durchgeführt werden kann.

Transfusionen verbessern die Sauerstofftransportkapazität des Blutes und so die Gewebeatmung. Auf diesem Weg reduzieren sie die Wahrscheinlichkeit der Bildung von Sichelzellen im Kapillarnetz und damit von Gefäßverschlüssen. Der u.a. durch Ischämie-Reperfusionen induzierte oxidative Stress wird verringert, was wiederum zu einer verminderten Aktivierung des Endothels, zu einem Rückgang der Entzündungsreaktion und letztlich zu weniger zellulären Interaktionen führt. Außerdem wird die relative, bei Austauschtransfusionen auch die absolute Anzahl an Sichelzellen vermindert, was die Fließeigenschaften des Blutes verbessert. Wird der Hämoglobinwert allerdings durch Einfachtransfusion zu stark angehoben, kann es zu einer gefährlichen Hyperviskosität kommen.

Die bessere Sauerstoffversorgung der Gewebe nach Transfusion führt zu einer reduzierten Freisetzung von Erythropoietin und durch die konsekutiv reduzierte Erythropoese zu einer verminderten Produktion potentieller Sichelzellen. Das Ausmaß der Hämolyse geht zurück. Die dadurch erhöhte Bioverfügbarkeit von Stickstoffmonoxid führt zu einer Vasodilatation und damit zur verbesserten Durchblutung. Bluttransfusionen durchbrechen also den Teufelskreis aus Sauerstoffmangel und nachfolgender Bildung von Sichelzellen. Dadurch werden sowohl die vaso-okklusive, als auch die hämolytisch-vaskulopathische Komponente der Erkrankung positiv beeinflusst.

### 10.2.2 Alloimmunisierung und Auswahl von Erythrozytenkonzentraten

Die Alloimmunisierung, die in einer schwerwiegenden Hämolyse und damit in einer lebensbedrohlichen Situation münden kann, tritt bei regelmäßig transfundierten Patienten mit SCD in etwa 30% der Fälle auf und ist damit wesentlich häufiger als bei Patienten, die aus anderer Indikation regelmäßig transfundiert werden [244]. Auch die verzögerte Hämolyse ohne Nachweis von Alloantikörpern kann lebensbedrohlich sein [48]. Immun gebildete Alloantikörper bei Patienten mit SCD richten sich häufig gegen Antigene des Rhesussystems (C, E), sowie gegen die Blutgruppenmerkmale K, Jk(b), Fy(a) und S. Dies wird teilweise erklärt durch unterschiedliche Frequenzen dieser Antigene bei den Patienten mit SCD im Vergleich den Blutspendern, die meist einem anderen ethnischen Kollektiv entstammen [244]. Darüber hinaus spielen auch allelische Varianten bestimmter Blutgruppenmerkmale eine Rolle, die durch die routinemäßige Blutgruppenbestimmung nicht aufgedeckt werden [245, 246]. Die Versorgung von Patienten mit SCD mit Erythrozytenkonzentraten, die außer bezüglich der AB0-Blutgruppe auch bezüglich weiterer Blutgruppenmerkmale kompatibel sind, kann die Häufigkeit von Alloimmunisierungen reduzieren [247-249]. Die Transfusion von leukozytendepletierten Erythrozytenkonzentraten mindert nicht nur das Risiko der Übertragung von Viren (CMV), sondern auch das der Alloimmunisierung. Leukozytendepletierte Erythrozytenkonzentrate sind in Deutschland Standard.

Da die Verfügbarkeit von Erythrozytenkonzentraten mit der Anzahl der für die Kompatibilität berücksichtigten Antigene rasch abnimmt, hängt die Versorgung des Patienten nicht zuletzt von der Dringlichkeit ab, mit der eine Erythrozytentransfusion benötigt wird.

Erythrozytenkonzentrate für Patienten mit SCD sollen grundsätzlich kompatibel bezüglich der Merkmale AB0, Rhesus (C, c, D, E, e) und Kell ausgewählt werden. Bei elektiven Transfusionen sollte zusätzlich Kompatibilität bezüglich der Merkmale Duffy [Fy(a), Fy(b)], Kidd [Jk(a), Jk(b)], MNS [S,s] und Lewis [Le(a), Le(b)] angestrebt werden. Kann keine Kompatibilität erreicht wer-

AWMF-Leitlinie 025/016: Sichelzellerkrankheit

den, wird den Merkmalen mit dem höchsten Risiko einer Alloimmunisierung (Rhesus und Kell > Duffy (v.a. Fy(a)) > Kidd (v.a. Jk(b)) > MNS [> Lewis]) Priorität eingeräumt. Antikörper gegen die Lewis-Antigene sind klinisch kaum relevant. Ein Matching im Lewis-System reduziert die in Frage kommenden Konserven dagegen drastisch. Daher kann auf ein Matching im Lewis-System in der Routine am ehesten verzichtet werden [247, 250, 251].

Im Notfall (u.a. Milzsequestration, Thoraxsyndrom) darf der Versuch, ein möglichst perfekt passendes Erythrozytenkonzentrat zu finden, eine dringliche Transfusion nicht verzögern.

### 10.2.3 Notfalltransfusionen

Einige Komplikationen einer SCD sind mit einer akuten, manchmal lebensbedrohlichen Exazerbation der Anämie verbunden. Die wichtigsten dieser Komplikationen sind die Milzsequestration und die aplastische Krise im Rahmen einer Infektion mit dem Parvovirus B19 (CAVE: ohne Exanthem!). In solchen Situationen sind Einfachtransfusionen durch die Wiederherstellung eines adäquaten Hämoglobinwertes lebensrettend. Allerdings muss man bei der Behandlung der Milzsequestration beachten, dass die Transfusion gesunder Erythrozyten zur Wiederfreisetzung der sequestrierten Erythrozyten aus der Milz in den Blutkreislauf führt. Über diesen Mechanismus kann es zu einer lebensbedrohlichen Hyperviskosität kommen (vgl. 9.4.2.1 und 9.7.3), die bis zum Multiorganversagen führen kann.

Infektionen und schwere vasookklusive Komplikationen können von einer Hyperhämolyse begleitet werden. Eine Hyperhämolyse kann aber auch Folge einer Alloimmunisierung durch eine vorangegangene Gabe von Erythrozyten sein. Sollte es durch einen dieser Mechanismen zu einer behandlungsbedürftigen Anämie kommen, so erfordert ersteres eine Transfusion, letzteres immunmodulatorische Maßnahmen.

Die Einfachtransfusion ist darüber hinaus die adäquate Therapie für ein Girdle-Syndrom und ein beginnendes ATS [252]. Allerdings muss der klinische Zustand des Patienten und der zeitliche Ablauf in die Entscheidungsfindung einbezogen werden. Bei fulminant verlaufenden Ereignissen ist eine Austauschtransfusion meist sinnvoller als eine Einfachtransfusion. In der Regel wird dabei angestrebt, den HbS-Anteil am Gesamthämoglobin auf unter 30% abzusenken. Bei kritisch kranken Patienten kann es im Einzelfall sinnvoller sein, den Patienten durch eine Einfachtransfusion zunächst zu stabilisieren und erst im Anschluss einen Blutaustausch durchzuführen.

Weitere wichtige Indikationen für eine Notfall-Austauschtransfusion sind der Schlaganfall und das Multiorganversagen [253, 254].

Austauschtransfusionen können manuell oder maschinell gesteuert als Erythrocytapheresen durchgeführt werden.

### 10.2.4 Elektive Transfusionen

Elektive Transfusionen zielen darauf ab, vorhersehbare Komplikationen zu verhindern. Der Stellenwert elektiver Transfusionen, insbesondere im Vergleich zu einer Dauerbehandlung mit Hydroxycarbamid ist für viele Indikationen unklar.

Elektive Transfusionen können als gelegentliche oder regelmäßig wiederholte, in der Regel monatliche Transfusionen durchgeführt werden. Aus technischer Sicht hat man wie bei den Notfall-

transfusionen wieder die Wahl zwischen Einfach- und Austauschtransfusionen. Erythrocytapheresen ermöglichen eine genauere Bilanzierung des Eisenhaushalts und sind daher manuellen Austauschtransfusionen vorzuziehen. Beide Techniken der Austauschtransfusion binden deutlich mehr personelle und materielle Ressourcen als Einfachtransfusionen. Die Erythrocytapherese erfordert zudem besondere Geräte und qualifiziertes Personal zu deren Bedienung. Austauschtransfusionen sind daher erheblich teurer als Einfachtransfusionen. Darüber hinaus werden in der Regel zwei großvolumige Zugänge benötigt, die vor allem bei Kindern nicht immer vorhanden sind. Außerdem werden für Austauschtransfusionen mehr Blutkonserven gebraucht. Dies scheint aber zumindest nicht mit einer erhöhten Alloimmunisierungsrate verbunden zu sein. In der Zusammenschau aller Vor- und Nachteile scheinen Austauschtransfusionen, im Idealfall Erythrocytapheresen, vor dem Hintergrund des Risikos der sekundären Hämochromatose und der Zuverlässigkeit hinsichtlich des Therapiezieles (HbS dauerhaft < 30%) die bessere Alternative in einem langfristigen Therapiekonzept zu sein.

Die primäre und die sekundäre Prophylaxe von Schlaganfällen sind eindeutig belegte Indikationen für den Beginn elektiver, chronischer Transfusionsprogramme. Die STOP- und die STOP-2-Studie haben eindrucksvoll gezeigt, dass die Primärprävention eines Schlaganfalls bei Patienten mit pathologischem Flussprofil in der transkraniellen Dopplersonografie (TCDS) wirksam ist [115, 117]. Allerdings müssen zehn Patienten pro Jahr behandelt werden, um einen Schlaganfall pro Jahr zu verhindern. Um diese Situation zu verbessern, werden noch bessere Schlaganfallprädiktoren benötigt oder ein alternatives prophylaktisches Konzept bei Risikopatienten, das weniger invasiv ist als das eines chronischen Transfusionsprogramms. Darüber hinaus ist bei Patienten, bei denen ein chronisches Transfusionsprogramm indiziert ist, eine allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation auch vom alternativen Spender indiziert (siehe 10.3.2).

Im Hinblick auf die sekundäre Schlaganfallprophylaxe, also auf das Verhindern von zweiten und weiteren Schlaganfällen, ist zu beachten, dass es bis heute keine prospektiven Studien gibt, die sich mit dieser Frage auseinander gesetzt haben. Allerdings herrscht breite Einigkeit, die auf Expertenmeinungen und retrospektiven Studien basiert, dass regelmäßige Transfusionen auch wirksam als sekundäre Schlaganfallprophylaxe sind [113, 255]. Die Gabe von Hydroxycarbamid ist keine Alternative zur sekundären (SWITCH-Studie), wohl aber zur primären Schlaganfallprävention (TWITCH-Studie) [118, 239]. Das optimale Vorgehen bei Patienten mit normalen Flussprofilen in der TCDS, aber stillen Infarkten im MRT ist weiterhin unklar. Aus der SIT-Studie ergeben sich Hinweise, dass stille Infarkte durch ein chronisches Transfusionsprogramm vermeidbar sind [126, 256, 257]. „Stille Infarkte“ alleine gelten aktuell dennoch nicht als Indikation für regelmäßige elektive Transfusionen.

In mehreren Studien konnte außerdem gezeigt werden, dass regelmäßige Transfusionen die Frequenz von akuten Thoraxsyndromen und Schmerzkrisen reduzieren [258, 259]. Allerdings ist sehr umstritten, ob rezidivierende Schmerzkrisen bei Patienten, die nicht auf Hydroxycarbamid ansprechen, als generelle Indikation für ein chronisches Transfusionsprogramm ausreichend sind, da hier Nutzen und Risiken in einem kritischen Verhältnis stehen. Es ist jedoch nicht von der Hand zu weisen, dass chronische Transfusionsprogramme in Einzelfällen zu einer erheblichen Verbesserung der Lebensqualität von Patienten mit rezidivierenden, schweren Schmerzkrisen beitragen können.

AWMF-Leitlinie 025/016: Sichelzellerkrankheit

Im Hinblick auf die Vermeidung des akuten Thoraxsyndroms ist die medikamentöse Therapie mit Hydroxycarbamid wahrscheinlich gleich wirksam oder sogar wirksamer als regelmäßige Transfusionen [140, 260]. Allerdings steht der endgültige Nachweis in einer prospektiven, randomisierten Studie aus. Einige Autoren beschreiben kurzfristige (drei- bis sechsmonatige) prophylaktische Transfusionsprogramme zur Vermeidung sich kurzfristig wiederholender akuter Thoraxsyndrome, um dem geschädigten Lungengewebe Zeit zur Regeneration zu geben [261].

Eine klare Indikation zur gelegentlichen elektiven Bluttransfusion ist die bevorstehende große Operation mit langer Anästhesiezeit. Einfachtransfusionen sind zu diesem Zweck in der Regel ausreichend. Ergibt sich im konkreten Fall ein besonderes Risikoprofil kann auch eine Austauschtransfusion sinnvoll sein (vgl. Kapitel 11). Die TAPS-Studie hat auch einen Nutzen der Einfachtransfusionen bei kleinen und mittleren Operationen gezeigt [262].

Für alle weiteren Indikationen gibt es nur eine schlechte oder gar keine Studienlage. Auch elektive Transfusionen in der Schwangerschaft sind aus diesem Grund umstritten [259].

*Tabelle 8: Transfusionsindikationen bei Patienten mit SCD (in Anlehnung an [255] und [260])*

<b>Transfusionstyp</b>	<b>Methode</b>	<b>Indikation</b>
Notfall	Einfachtransfusion	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Akute symptomatische Anämie</li> <li>• Aplastische Krise</li> <li>• Akute Milz- oder Lebersequestration</li> <li>• Beginnendes ATS</li> <li>• Girdle-Syndrom</li> </ul>
	Austauschtransfusion	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Schlaganfall</li> <li>• Organversagen</li> <li>• Fulminantes ATS</li> <li>• Sepsis</li> </ul>
Gelegentlich elektiv	Einfachtransfusion	• vor Operationen
	Austauschtransfusion	
Chronisch elektiv	Einfachtransfusion	• Wie Austauschtransfusion, falls Austauschtransfusion nicht zur Verfügung steht
	Austauschtransfusion	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Primäre und sekundäre Schlaganfallprophylaxe</li> <li>• Komplizierte Schwangerschaft</li> <li>• (Häufige akute Thoraxsyndrome trotz Hydroxycarbamidtherapie)</li> </ul>

### 10.2.5 Sekundäre Eisenüberladung

S. Lobitz

Viele Patienten mit einer SCD erhalten in ihrem Leben ein nicht unerhebliches kumulatives Transfusionsvolumen roter Blutzellen. Da eine behandlungsbedürftige sekundäre Eisenüberladung des Organismus bereits nach 10-20 Transfusionen zu erwarten ist, muss eine lückenlose Dokumentation der Transfusionen erfolgen. So können Patienten identifiziert werden, die durch eine transfusionsbedingte Eisenüberladung gefährdet sind. Dies betrifft insbesondere Patienten in einem regelmäßigen Transfusionsprogramm, z.B. zur primären ZNS-Infarkt-Prophylaxe (siehe 10.2). Dabei sind vor allem regelmäßige *on-top*-Transfusionen – ähnlich wie bei anderen regelmäßig transfundierten Patienten – von Bedeutung. Aber auch eine regelmäßige Therapie mit Austauschtransfusionen oder Erythrocytapheresen führt im Langzeitverlauf zu einer Netto-Eisenüberladung. Im Hinblick auf die Diagnostik, Therapie und Überwachung einer Transfusionsanämie verweisen wir auf die [AWMF-Leitlinie 025/029 „Sekundäre Eisenüberladung bei Patienten mit angeborenen Anämien“](#).

Die wesentlichen Besonderheiten bei Patienten mit einer SCD sind:

- Die Eisenverteilung bei Patienten mit einer SCD unterscheidet sich erheblich von der bei Patienten mit anderen hämolytischen Anämien und Patienten, die aus anderen Gründen regelmäßig transfundiert werden müssen. Bei Patienten mit einer SCD beobachtet man keine relevante ineffektive Erythropoese und kaum eine vermehrte Eisenresorption aus dem Darm. Dafür werden erhebliche Eisenmengen im Rahmen der intravasalen Hämolyse über die Nieren ausgeschieden, so dass es zu einer renalen Eisenüberladung und bei untransfunden Patienten im Verlauf auch zu einem Eisenmangel kommen kann [263].
- Das Herz und wahrscheinlich auch die endokrinen Organe sind durch die chronische Entzündungsreaktion im Körper eines Patienten mit SCD in einem gewissen Ausmaß vor einer Eisenüberladung geschützt [167, 264, 265]. Dies darf aber nicht dazu führen, dass die Eisenüberladung dieser Organe nicht überwacht wird.
- Das Ferritin ist als Akute-Phase-Protein aufgrund der chronischen Entzündungsaktivität im Organismus eines Patienten mit einer SCD für die Überwachung der sekundären Eisenüberladung nicht oder nur sehr begrenzt geeignet. Daher müssen die in der o.g. Leitlinie empfohlenen Verfahren zur Überwachung des Eisenstoffwechsels (z.B. Leber-Eisen-MRT, Herz-T2\*-MRT-Messung) angewendet werden.

## 10.3 STAMMZELLTRANSPLANTATION

A. Jarisch

**Die Diagnose „SCD“ ist unabhängig von der klinischen Ausprägung eine Indikation zur Durchführung einer HSZT.**

Die HSZT stellt bei Vorhandensein eines HLA-identen Geschwisters als Stammzellspender den „Standard of Care“ dar. Jeder Patient und seine Angehörigen müssen detailliert über die Chancen und Risiken einer HSZT und der konventionellen Therapie aufgeklärt werden.

Die Implementierung einer Registerstudie “Stammzelltransplantation bei Patienten mit SCD” ist in Planung.

Durch die Verbesserung der Supportivtherapie und die Einführung von Hydroxycarbamid hat sich die Morbidität und Mortalität bei Patienten mit SCD speziell im frühen Kindesalter in den letzten Jahren deutlich verringert [266] und 94% der Patienten erreichen das Erwachsenenalter [22]. Die Patienten weisen dennoch, besonders im Erwachsenenalter, eine hohe Morbidität auf, die ihre Lebenszeit und Lebensqualität deutlich einschränkt.

Die derzeit einzige kurative Therapiestrategie bei SCD ist die allogene Stammzelltransplantation (HSZT).

### 10.3.1 HSZT von HLA-identen Geschwistern als Stammzellspender

Diverse Studien über HSZT von HLA-identen Geschwistern als Stammzellspender zeigen eine Überlebensrate von ca. 95%. 90-95% der Patienten waren nach der HSZT krankheitsfrei mit einer geringen Rate an Komplikationen und einem *event free survival* (EFS) zwischen 73 und 86% [267-270]. Erwähnenswert ist jedoch eine hohe Rate an chronischer *Graft-versus-host*-Reaktion (GvHD) bei älteren Patienten, die vor der HSZT viele Transfusionen von Erythrozytenkonzentraten erhalten hatten [271]. Vergleicht man als Stammzellquelle Knochenmark mit Nabelschnurblut, zeigen sich in einer Studie von Eurocord vergleichbare Ergebnisse in Bezug auf das *disease free survival* nach 6 Jahren von 92% bei Knochenmark gegenüber 90% bei Nabelschnurblut [272].

### 10.3.2 HSZT von HLA-identen, unverwandten oder *mismatched* Spendern

Die Chance, einen HLA-identen Fremdspender für einen Patienten mit einer SCD zu finden, ist aufgrund der Unterrepräsentation der betroffenen ethnischen Gruppen in den Spenderdateien gering [273, 274]. Deshalb wurden nur wenige Daten über HSZT von HLA-identen Fremdspendern bei Patienten mit SCD veröffentlicht.

Bisher wurden 32 Patienten mit unverwandtem Nabelschnurblut (UCBT) transplantiert. 18% der Patienten erhielten eine intensitätsreduzierte Konditionierung (RIC). Das *overall survival* aller Patienten war 91%, das *disease free survival* betrug aufgrund einer hohen Abstoßungsrate jedoch nur 50% [275-277].

Die *Sickle Cell Unrelated Donor Transplant* Studie (SCURT trial) des *Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network* (BMT CTN) ist eine Phase-II-Studie über die Toxizität und Effizienz von unverwandten HSZT bei Kindern mit SCD. Die Patienten des Nabelschnurarmes erhielten eine

AWMF-Leitlinie 025/016: Sichelzellerkrankheit

intensitätsreduzierte Konditionierung. Dieser Arm der Studie wurde aufgrund einer hohen Abstoßungsrate von ca. 50% geschlossen [276]. Zum derzeitigen Zeitpunkt ist die Durchführung einer UCBT für Patienten mit SCD nicht zu empfehlen.

Es gibt inzwischen erste vielversprechende Ergebnisse über haploidente HSZT mit posttransplant-Cyclophosphamid bei Patienten mit SCD [278]. Diese Art der Konditionierung scheint mit einer geringen Rate an GvHD und transplantationsbedingter Mortalität, jedoch mit einer hohen Rate von Transplantatversagen verbunden zu sein (pEFS im Bereich von 50%).

### 10.3.3 Indikation und Zeitpunkt einer HSZT

**Die Diagnose „SCD“ ist unabhängig von der klinischen Ausprägung eine Indikation zur Durchführung einer HSZT.**

Wie bei allen nicht-malignen Erkrankungen sollte eine HSZT durchgeführt werden, bevor die Organe durch die Grunderkrankung nachhaltig geschädigt wurden und sich damit die Morbidität nach einer HSZT und die Transplantationsmortalität erhöht. Jedoch sind der Verlauf der Erkrankung, das Ausmaß der Morbidität und der Zeitpunkt einer Verschlechterung sehr variabel und meist nicht vorhersehbar.

Die Indikation für eine HSZT bei Sichelzellpatienten wurde in der Vergangenheit aufgrund der Schwere der Symptome gestellt. Mit der Reduktion der transplantationsassoziierten Mortalität bei HSZT und der wachsenden Erkenntnis über die Schwere der langfristigen Komplikationen bei unbehandelten Sichelzellpatienten, wandelte sich diese Einstellung.

Die HSZT stellt bei Vorhandensein eines HLA-identen Geschwisters als Stammzellspender den „Standard of Care“ dar [273, 277]. Jeder Patient und seine Angehörigen müssen detailliert über die Chancen und Risiken einer HSZT und der konventionellen Therapie aufgeklärt werden. Daher ist im Rahmen der Initialdiagnostik eine Familientypisierung indiziert. Ist ein HLA-identen Geschwister als Stammzellspender vorhanden, sollten die Patienten möglichst im Vorschulalter transplantiert werden [277]. Bei asymptomatischen Patienten ist auch eine abwartende Haltung vertretbar, obwohl viele lebensbedrohliche und/oder die Lebensqualität schwerwiegend beeinträchtigende Komplikationen (z.B. Thoraxsyndrom, Schlaganfall) ohne Frühsymptome auch bei bis dahin asymptomatischen Patienten auftreten können. Deshalb ist besonders bei diesen Patienten die Durchführung einer transkraniellen Dopplersonographie in mindestens jährlichen Abständen notwendig, um zerebrovaskuläre Komplikationen frühzeitig zu erkennen.

Die Transplantation von einem HLA-kompatiblen (9/10 oder 10/10) Fremdspender zeigt heute bei anderen SZT-Indikationen, wie z.B. bei der  $\beta$ -Thalassaemia major, ähnliche Erfolgsraten wie die Transplantation vom HLA-identen Geschwister als Stammzellspender. Ob dies auch für die SCD gilt, ist bislang nicht in größeren Studien belegt. Daher sollte, sofern kein HLA-identer Geschwister als Stammzellspender vorhanden ist, die Option einer Transplantation von einem Fremdspender mit dem Patient und seiner Familie besprochen und die Erfolgswahrscheinlichkeit einer Fremdspendersuche geprüft werden. Die Dringlichkeit zur Durchführung einer HSZT und damit die Indikation zur Initiierung der Fremdspendersuche ergeben sich in diesen Fällen aus der individuellen Situation und der klinischen Symptomatik.

Tabelle 9: Übersicht über die Indikationen für eine HSZT bei Kindern und Erwachsenen mit SCD.

MSD	MUD (9- oder 10/10-Spender)	Haploidente HSZT
Standard of care	Symptomatische Patienten mit <ul style="list-style-type: none"> <li>• zerebralem Infarkt</li> <li>• pathologischem TCD</li> <li>• wiederholten ATS</li> <li>• wiederholten stationär behandlungsbedürftigen VOC</li> <li>• silentem Infarkt mit kognitiven Störungen</li> <li>• noch nicht fixierter pulmonaler Hypertension</li> <li>• Osteonekrosen</li> <li>• beginnender Sichelzellnephropathie</li> <li>• Immunisierung gegen Erythrozyten</li> <li>• wiederholtem Priapismus</li> </ul>	Nur in erfahrenen Zentren und im Rahmen von Studien

Da die Erfahrungen bei haploidenter SZT bei SCD derzeit noch nicht ausreichen, um konkrete Empfehlungen abzugeben, empfehlen wir die Durchführung einer haploidenten SZT nur im Rahmen von Studien und in erfahrenen Zentren.

Die SCD ist eine sehr komplexe Krankheit, deren klinische Ausprägung von vielen endogenen und exogenen Faktoren beeinflusst wird und daher eine hohe interindividuelle Variabilität besitzt. Jede Entscheidung im Zusammenhang mit der Frage einer HSZT muss in enger Absprache mit dem Patienten und unter Berücksichtigung seiner persönlichen Situation erfolgen.

Die Studienleitung „SCD“ bietet eine Beratung an und gibt auf Wunsch des betreuenden Arztes vor der Durchführung einer Transplantation eine Stellungnahme ab.

Vor der Durchführung einer HSZT sollte der Patient über die Möglichkeit einer Sperma- bzw. Ovarialzellkryopreservierung informiert und diese auf Wunsch durchgeführt werden [279]. Neuere Studien berichten über erfolgreiche Schwangerschaften nach Reimplantation kryopreservierter Eizellen nach erfolgter HSZT [280, 281]. Das Risiko der therapiebedingten Infertilität kann im Einzelfall ein Argument für die Verschiebung der Stammzelltransplantation in das postpubertäre Alter sein. Dann kann der Patient Einwilligungsfähigkeit erreicht haben und zusätzlich eröffnen sich die Möglichkeiten der Kryopreservierung zum Fertilitätserhalt.

Da die Indikation zur allogenen Stammzelltransplantation bei SCD gleichzeitig auch eine Indikation zur Behandlung mit Hydroxycarbamid darstellt und die Behandlung mit Hydroxycarbamid wahrscheinlich das Ergebnis einer Stammzelltransplantation günstig beeinflusst [282], sollten

AWMF-Leitlinie 025/016: Sichelzellerkrankheit

alle Patienten in der Zeit der Vorbereitung auf die Stammzelltransplantation mit Hydroxycarbamid behandelt werden.

## 11 PERIOPERATIVE VERSORGUNG

---

### A. Jarisch

Patienten mit SCD, die einer Vollnarkose und/oder einem chirurgischen Eingriff unterzogen werden, haben ein erhöhtes Risiko für intra- und postoperative Komplikationen. Die Anämie, die Neigung der Erythrozyten zu sicheln und damit Mikrothromben zu verursachen, das Vorhandensein von chronischen Organschäden und die funktionelle Asplenie bedingen die erhöhte Morbidität und Mortalität, insbesondere bei Patienten, die eine Anamnese mit einem akuten Thoraxsyndrom oder einer ZNS-Erkrankung haben. Patienten mit SCD-S/S oder SCD-S/ $\beta^0$ -Thalassämie weisen gegenüber anderen Patienten mit SCD ein erhöhtes Komplikationsrisiko auf [283-286].

Die Frage der präoperativen Transfusion von Erythrozytenkonzentraten zur Anhebung des Hb-Gehalts oder die partielle Austauschtransfusion zur Senkung des HbS-Anteils auf unter 30% wird kontrovers diskutiert und die Studienlage ist nicht eindeutig [287].

Bei kleineren Eingriffen, wie z.B. der Adenotomie, ist eine vorherige Transfusion oft nicht notwendig. Bei größeren Eingriffen sollte ein Hb zwischen 7 und 10 g/dl (nicht >10 g/dl) angestrebt werden. Bei größeren abdominalen Eingriffen sowie an Herz oder Lunge, Operationen am Auge mit einem erhöhten Risiko von Blutungen in die Vorderkammer oder bei stark beeinträchtigten Patienten sollte eine Austauschtransfusion durchgeführt werden. In der TAPS-Studie wurde gezeigt, dass auch bei Operationen mit niedrigem und mittlerem Risiko das Auftreten von durch die SCD bedingten perioperativen Komplikationen, insbesondere des akuten Thoraxsyndroms, durch eine präoperative Transfusion mit Ziel-Hb 10 g/dl, signifikant verringert werden kann [262]. Daher ist es gerechtfertigt, Patienten mit erhöhtem Risiko für Komplikationen (beispielsweise bei Thoraxsyndrom in der Anamnese) auch vor kleinen Eingriffen zu transfundieren.

[262]. Ein wichtiger Aspekt zur Vermeidung von intra- und postoperativen Komplikation ist eine gute Kooperation und Absprache zwischen Anästhesisten, Chirurgen, (pädiatrischen) Intensivmedizinern und (pädiatrischen) Hämatologen. Weiterhin sollte sichergestellt werden, dass im Blutspendedienst kompatibles Blut zur Verfügung steht.

Die Patienten können in verschiedene Risikogruppen eingeteilt werden:

- Niedriges Risiko:
  - Eingriffsbezogenes Risiko: Kurzer Eingriff mit einem minimalen Operationsrisiko und
  - Patientenbezogene Risikofaktoren: keine
  - Maßnahme: Hb sollte >7 g/dl sein

AWMF-Leitlinie 025/016: Sichelzellerkrankheit

- Mittleres Risiko:
  - Eingriffsbezogenes Risiko: Tonsillektomie, Adenektomie, laparoskopische Cholezystektomie, Knie- und Hüftprothesen und/oder
  - Patientenbezogene Risikofaktoren: Schlafapnoe, wiederholte pulmonale oder andere chronische Probleme in der Vorgeschichte
  - Maßnahme: Transfusion von Erythrozytenkonzentraten innerhalb von 8 Tagen vor dem Eingriff um den Hb unabhängig vom HbS-Anteil auf den Zielwert von maximal 10 g/dl anzuheben.
- Hohes Risiko:
  - Eingriffsbezogenes Risiko: Thorax-, ausgedehnte abdominelle oder neurochirurgische Eingriffe und/oder
  - Patientenbezogene Risikofaktoren: schwere sichelzellbezogene Komplikationen wie ATS oder Schlaganfall in der Vorgeschichte
  - Maßnahme: Transfusion oder Austauschtransfusion mit dem Ziel den HbS-Anteil unter 30% zu senken. Der Hb sollte dabei nicht über 10 g/dl ansteigen.

Bei Patienten mit einem *steady-state*-Hämoglobin > 11 g/dl ist zur Vermeidung von Hyperviskositätskomplikationen ein präoperativer Aderlass indiziert.

Grundsätzlich müssen folgende Punkte im perioperativen Management umgesetzt werden:

- Gute Kooperation und Absprachen zwischen Anästhesist, Chirurgen, (pädiatrischem) Intensivmedizinern und (pädiatrischen) Hämatologen
- Ausreichende i.v.-Flüssigkeitsversorgung des Patienten mit isotonischen Lösungen von Beginn der Nüchternperiode bis zum vollständigen oralen Nahrungsaufbau (1500 ml/m<sup>2</sup>/d)
- Vermeidung von Unterkühlung des Patienten
- Ausreichende Oxygenierung (SaO<sub>2</sub> > 95%)
- kontinuierliche Pulsoxymetrie bis mindestens zum Morgen des ersten postoperativen Tages
- Postoperative Atemgymnastik (z.B. Triflow®-Spirometrie)
- Ausreichendes postoperatives Schmerzmanagement
- Postoperative *low-dose*-Heparinisierung (LMWH) insbesondere für SCD-S/C- und SCD-S/β<sup>+</sup>-Thalassämie-Patienten bei Eingriffen mit mittlerem und hohem Risiko

## 12 SCHWANGERSCHAFT

---

### R. Grosse

Eine Schwangerschaft einer Patientin mit einer Sichelzellkrankheit ist immer eine Hochrisiko-Schwangerschaft. Die Betreuung sollte in einem multidisziplinären Team erfolgen. Ein Hämatologe muss in jedem Fall beteiligt sein.

Schwangere mit einer SCD haben ein erhöhtes Risiko für maternale und fetale Komplikationen wie perinatale Mortalität, Frühgeburtlichkeit, verminderte fetale Gewichtszunahme, Schmerzkrisen, Fehlgeburten, maternale Mortalität, Infektionen, thromboembolische Ereignisse, Blutungen, Präeklampsie, Hypertension und Entbindung per Sectio.

### 12.1 PRÄKONZEPTIONSUNTERSUCHUNGEN / -VERORDNUNGEN

Eine Schwangerschaft ist bei einer Patientin mit einer SCD mit einem zusätzlichen Risiko verbunden und sollte daher (nach Möglichkeit) vorbereitet werden. Folgende Untersuchungen sollten im Idealfall im Vorfeld einer Schwangerschaft durchgeführt werden:

- Untersuchung des Partners auf das Vorliegen einer HbS- oder  $\beta$ -Thalassämie-Erbanlage oder einer Erbanlage für ein anderes anomales Hämoglobin. Sollte der Partner positiv getestet werden, muss eine genetische Beratung angeboten werden mit Information über mögliche intrauterine Testung des Feten und möglichem Schwangerschaftsabbruch auf Wunsch der Schwangeren. Die Patientin kann auch über die Möglichkeit einer Präimplantationsdiagnostik informiert werden.
- Screening auf Hepatitis B, C, HIV
- Screening auf anti-erythrozytäre Antikörper, da sie zu einem erhöhten Risiko für hämolytische Komplikationen beim Embryo / Neugeborenen führen können.
- Ausschluss einer Eisenüberladung der Leber und des Herzens bei positiver Transfusionsanamnese oder erhöhten Ferritin-Werten. Eine mögliche Eisenüberladung kann nur durch Messung der Lebereisenkonzentration bzw. Herzeisenkonzentration bestimmt werden, z.B. mittels MRT (siehe auch [AWMF- Leitlinie 025/029: Diagnostik und Therapie der sekundären Eisenüberladung bei Patienten mit angeborenen Anämien](#)). Eine Eisenüberladung sollte vor geplanter Schwangerschaft durch eine Chelattherapie behoben werden.
- Bei symptomatischen Patientinnen Echokardiografie zum Screening auf einen pulmonalen Hypertonus.
- Blutdruckmessung zum Ausschluss einer Hypertension
- Urinanalyse zum Ausschluss einer Proteinurie
- Nieren – und Leberwerte zum Ausschluss einer Hepatopathie oder Nephropathie
- Ophthalmologische Untersuchung zum Ausschluss einer proliferativen Retinopathie
- Screening des Impfstatus und ggf. Auffrischimpfungen insbesondere gegen Pneumokokken, Meningokokken, *Haemophilus influenzae*, Hepatitis B und Influenza

- Folsäuresubstitution mit 5 mg täglich zur Vermeidung von Neuralrohrdefekten und zur Deckung des erhöhten Verbrauches [288].
- Hydroxycarbamid sollte wenigstens drei Monate vor einer geplanten Schwangerschaft abgesetzt werden. Hydroxycarbamid ist im Tierversuch teratogen. Es gibt jedoch Fallberichte über Patientinnen, die unter Hydroxycarbamid-Therapie schwanger geworden sind, bzw. während der gesamten Schwangerschaft Hydroxycarbamid einnehmen mussten, z.B. im Rahmen von CML-Erkrankungen. Bei diesen Patientinnen traten keine vermehrten Fehlbildungen auf, so dass nach aktueller Datenlage keine Indikation zum Schwangerschaftsabbruch besteht [289, 290].
- *Angiotensin-converting-enzyme-*(ACE-) Hemmer sollten spätestens zum Zeitpunkt der Konzeption abgesetzt werden
- Eine Substitution mit Eisen sollte nur in den Fällen stattfinden, in denen ein Eisenmangel vorliegt (Mikrozytose, erniedrigtes Serum-Ferritin, erhöhte RDW).

## 12.2 ANTENATALE ÜBERWACHUNG

**Schwangere Patientinnen mit einer SCD müssen von einem interdisziplinären Team versorgt werden.**

Eine retrospektive Analyse von schwangeren Patientinnen mit einer SCD in England von 2000 – 2003 konnte als Resultat einer interdisziplinären Versorgung ein verbessertes klinisches *Outcome* zeigen [291].

Viele Patientinnen werden ohne eine präkonzeptionelle Beratung schwanger, alle im vorherigen Absatz aufgeführten Untersuchungen sollten dann so schnell und zeitnah wie möglich durchgeführt werden.

Schwangere Patientinnen mit einer SCD sollten krisenauslösende Umstände vermeiden, wie extreme Temperaturen, Dehydratation und körperliche Überanstrengung. Anhaltendes Erbrechen kann zu einer Dehydratation führen und sollte bei Patientinnen mit einer SCD rechtzeitig stationär behandelt werden.

Falls nicht im Vorjahr erfolgt, sollte eine Impfung gegen Influenza durchgeführt werden.

Eine prophylaktische Gabe von niedrig dosiertem ASS (100 mg tgl.) ab der 12. SSW kann das Risiko einer Präeklampsie vermindern ([NICE clinical guideline 107, Hypertension in pregnancy](#)).

Stationär aufgenommenen Patientinnen sollten zur Vermeidung thromboembolischer Ereignisse eine prophylaktische Gabe eines niedermolekularen Heparins erhalten.

## 12.3 TRANSFUSIONSTHERAPIE

Für die Durchführung von Bluttransfusionen gelten die gleichen Vorgaben wie für nicht-schwangere Patienten mit einer SCD, allerdings sollte bei Hb-Werten  $\leq 6$  g/dl eine Transfusion gegeben werden, insbesondere auch um eine verminderte Sauerstoffversorgung des Feten zu vermeiden.

AWMF-Leitlinie 025/016: Sichelzellerkrankheit

Eine prophylaktische Transfusionstherapie muss nicht durchgeführt werden. Eine randomisierte Studie konnte zwar zeigen, dass unter prophylaktischen Transfusionen die Anzahl der Schmerzkrisen reduziert war, jedoch waren die prophylaktischen Transfusionen nicht mit einem verbesserten fetalen oder maternalen *Outcome* assoziiert [259, 292, 293].

Patientinnen, die in einem Austauschtransfusionsprogramm waren, sollten dieses auch während der Schwangerschaft beibehalten [294].

## 12.4 SCHMERZKRISEN

Schmerzkrisen sind die häufigste Komplikation bei schwangeren Patientinnen mit SCD, zwischen 25% - 50% haben eine Schmerzkrise während der Schwangerschaft [295-297]. Das Vermeiden von krisenauslösenden Faktoren (siehe Kapitel 5) sollte allen schwangeren Patienten geraten werden.

Die Schmerztherapie für schwangere Patientinnen richtet sich nach den Empfehlungen für die Schmerztherapie anderer Patienten mit einer SCD. Nicht-steroidale Antiphlogistika sollten nur zwischen der 12. SSW – 28. SSW benutzt werden.

Opiate sind nicht mit einer erhöhten Teratogenität oder kongenitalen Fehlbildungen verbunden. Die Verabreichung von Opiaten führt häufig zu verminderten fetalen Bewegungen und zu einer verminderten Variabilität der fetalen Herzrate. Nach einem langen Opiat-Gebrauch, besonders in der Spätschwangerschaft, sollte das Neugeborene auf Entzugserscheinungen untersucht und überwacht werden. Die meisten Patienten mit einer SCD benötigen nach Ende der Schmerztherapie keine weiteren Opiatgaben.

Schwangere Patientinnen sollten schnellstmöglich eine ausreichende Schmerzmedikation erhalten. Patientinnen mit atypischen Schmerzen, Thorax-Schmerzen, Luftnot oder Fieber müssen stationär überwacht werden, eine Infektion oder Sepsis und ein Thoraxsyndrom müssen ausgeschlossen bzw. behandelt werden.

## 12.5 AKUTES THORAXSYNDROM

Nach Schmerzkrisen ist das akute Thoraxsyndrom die zweithäufigste Komplikation bei schwangeren Patientinnen mit einer SCD und wird in 7 – 20% aller Schwangerschaften beobachtet [292, 298, 299]. Grundsätzlich wird das akute Thoraxsyndrom bei schwangeren Patientinnen ebenso behandelt wie bei anderen Patienten mit einer SCD. Patientinnen mit einer SCD zeigen allerdings ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Lungenembolien. Im Rahmen einer akuten Hypoxie muss daher eine Lungenembolie ausgeschlossen werden.

Die Sauerstoffsättigung im Blut sollte bei schwangeren Patientinnen mit einer SCD nicht unter 95% fallen. Kann die Sauerstoffsättigung trotz O<sub>2</sub>-Vorlage nicht gehalten werden, muss die Patientin frühzeitig auf eine Intensivstation verlegt werden und eine Austauschtransfusion durchgeführt werden.

## 12.6 HARNWEGSINFEKTIONEN

Schwangere Patientinnen mit einer SCD zeigen ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von asymptomatischer Bakterienbesiedlung, Harnwegsinfektionen (30 – 40% aller Patientinnen mit SCD-S/S) und Pyelonephritis (7 – 9% aller Patientinnen mit SCD-S/S) [300, 301]. Aus diesem Grunde muss bei jeder Vorstellung der Urin mittels einer Urin-Stix-Untersuchung getestet werden. Eine Studie aus Jamaika konnte die Beobachtung bestätigen, dass Harnwegsinfektionen mit einem geringeren Geburtsgewicht des Neugeborenen assoziiert sind [299].

## 12.7 MÜTTERLICHES UND FETALES MONITORING WÄHREND DER SCHWANGERSCHAFT

Eine pränatale Diagnostik zum Ausschluss einer SCD beim Feten kann im ersten Trimester durch Amniozentese oder Chorionzotten-Biopsie durchgeführt werden.

Folgende Untersuchungen sind während der Schwangerschaft notwendig:

- Übelkeit und Erbrechen, meistens während des ersten Trimesters, müssen zur Vermeidung einer Dehydratation der Schwangeren konsequent behandelt werden.
- Im ersten und zweiten Trimester sollte die Schwangere alle zwei Wochen zu Verlaufsbeobachtungen gesehen werden, insbesondere auch um Komplikationen wie Plazentalösungen oder eine *Placenta praevia*, auszuschließen und auch um rechtzeitig krankheitstypische Komplikationen zu bemerken und zu therapieren.
- Bei jedem Besuch muss der Blutdruck gemessen werden, ein Blutbild mit Retikulozyten und ein Urin-Stix durchgeführt werden.
- Eine Folsäure- und ggf. eine Eisensubstitution muss begonnen bzw. fortgeführt werden.
- Patientinnen mit einer regelmäßigen Schmerzmedikation dürfen diese nicht abrupt absetzen, da Entzugssymptome den Fetus stark beeinträchtigen können.
- Von der 24. – 28. SSW wird eine monatliche Ultraschalluntersuchung empfohlen, um das intrauterine Wachstum des Feten zu dokumentieren.
- Ab der 28.SSW zusätzlich Dopplersonografie der Umbilikalarterie.

## 12.8 GEBURT

Schwangere Sichelzellpatientinnen benötigen prinzipiell keine primäre Sectio. Dennoch ist die Rate an Geburten per Sectio bei diesen Patientinnen überdurchschnittlich hoch. Vaginale Entbindungen sollten präferiert werden und die Entscheidung für eine Sectio nur aus gynäkologischen Gesichtspunkten erfolgen [299, 301]. Die Entbindung sollte wie bei allen Risikoschwangerschaften zwischen der 38. und 40. SSW stattfinden. Studien aus den USA, UK und Jamaika konnten zeigen, dass die Komplikationen durch die SCD zum Ende der Schwangerschaft steigen [291, 292, 297, 299, 301, 302].

Bei geplanter Entbindung per Sectio bei untransfundierte Patientinnen sollte wie bei der Vorbereitung für andere operative Eingriffe eine präoperative Transfusion und ein entsprechendes perioperatives Supportivmanagement durchgeführt werden [303].

Grundsätzlich sollten zum Zeitpunkt der Geburt Blutkonserven auf Abruf bereitstehen.

AWMF-Leitlinie 025/016: Sichelzellerkrankheit

Auf eine ausreichende Flüssigkeitsversorgung und Oxygenierung, als auch eine Vermeidung einer Unterkühlung während der Geburt muss geachtet werden. Eine kontinuierliche Überwachung der fetalen Herztöne ist während der gesamten Geburt indiziert, aufgrund der erhöhten Inzidenz für Plazentalösungen und Totgeburten [304, 305].

Patientinnen mit einer SCD benötigen häufig höhere Dosen an Schmerzmedikation. Diese bergen aber ein Risiko für vermehrte Komplikationen unter der Geburt. Es wird daher empfohlen, eine regionale Anästhesie durchzuführen, um hohe Dosen an Schmerzmedikamenten zu vermeiden. Ansonsten entspricht die Indikation für eine epidurale Anästhesie den auch bei anderen Patientinnen geltenden Indikationen.

Pethidin sollte bei Schwangeren mit einer Sichelzellerkrankheit vermieden werden, da es Krampfanfälle auslösen kann [306].

## 12.9 POSTPARTALE THERAPIE / ÜBERWACHUNG

Das Risiko einer Schmerzkrise ist postpartum deutlich gesteigert und wird mit bis zu 25% angegeben. Frauen, die eine Vollnarkose bekommen hatten, zeigten mehr Schmerzkrise [307]. Postpartale Sichelzellkrisen benötigen die gleiche Vorgehensweise wie bei anderen Patienten mit SCD.

Stillen wird auch Patientinnen mit einer SCD empfohlen.

Eine Thrombose-Prophylaxe mit einem niedermolekularen Heparin sollte nach vaginaler Entbindung bis zum siebten Tag postpartum durchgeführt werden.

Nach Entbindung per Sectio sollte die Thrombose-Prophylaxe für 6 Wochen postpartum durchgeführt werden ([RCOG Green-top Guideline No. 61, Management of Sickle Cell Disease in Pregnancy](#)).

## 13 PSYCHOSOZIALE BETREUUNG

---

Die psychosoziale Betreuung ist heutzutage in der Pädiatrischen Onkologie und Hämatologie ein Standardbestandteil der Behandlung. In den vergangenen Jahren wurden vielfältige Betreuungskonzepte für diese Patienten und deren Angehörigen entwickelt. Auch wenn die meisten Konzepte primär für onkologische Patienten entwickelt wurden, ergeben sich für chronisch erkrankte, hämatologische Patienten einige Parallelen: die SCD ist, wie auch onkologische Erkrankungen, lebensbedrohlich. Ähnlich wie Patienten nach Chemotherapie müssen auch Patienten einer SCD stets mit Komplikationen rechnen, wegen derer sie sich unmittelbar im nächsten Krankenhaus vorstellen müssen. Aufgrund chronischer Symptome ist häufig eine langjährige Betreuung in einem hämatologischen Zentrum notwendig.

Aufgrund dieser Parallelen sollen Patienten mit SCD und ihren Angehörigen dieselben Angebote der psychosozialen Betreuung wie onkologischen Patienten gemacht werden.

## AWMF-Leitlinie 025/016: Sichelzellerkrankung

Psychologische Aspekte bei Patienten mit SCD und deren Familien hängen hauptsächlich von der Intensität der Symptome und den daraus folgenden Einschränkungen im täglichen Leben ab. Diese können in ihrer Ausprägung sehr variabel sein und auch sehr unterschiedlich empfunden und bewältigt werden.

Die Lebensqualität von Patienten mit SCD liegt nach verschiedenen Studien deutlich unter der von gesunden Personen und verschlechtert sich meist im Erwachsenenalter.

Bei den Ursachen ist zwischen allgemeinen Problemen des Lebens mit einer lebenslangen chronischen Erkrankung und krankheitsspezifischen Problemen in Abhängigkeit von der Ausprägung der Grunderkrankung und ihrer Komplikationen zu differenzieren. Dazu gehören u.a. folgende Punkte:

- Neurokognitive und motorische Defizite aufgrund offener und stiller ZNS-Infarkte
- Chronische Niereninsuffizienz
- Hüftkopfnekrosen, TEP
- Chronische Schmerzsyndrome
- Probleme im Zusammenhang mit regelmäßiger Transfusions- und Chelattherapie einschließlich Non-Compliance
- Folgen einer Eisenüberladung, z.B. Hypogonadismus
- Sehstörungen bei z.B. Retinainfarkten

Studien über vorbeugende Psychotherapie und Verhaltenstraining bei Patienten mit SCD zeigen erfolgversprechende Ergebnisse [308, 309]. Ziel dieser Interventionen ist es, den Patienten und ihren Familien Wege im Umgang mit der Erkrankung zu eröffnen und die Lebensqualität zu erhöhen.

Patienten mit einer SCD muss eine regelmäßige psychosoziale Betreuung und Beratung ermöglicht werden [310].

In Anlehnung an die [AWMF-Leitlinie 025-002 „Psychosoziale Versorgung in der Pädiatrischen Onkologie und Hämatologie“](#) sollten folgende Themen Inhalt der psychosozialen Betreuung sein:

- Unterstützung der Krankheitsbewältigung
  - Beratung und Unterstützung von Patient und Familie in einer anhaltenden Belastungssituation
  - Förderung einer funktionalen, alters- und entwicklungsgemäßen Krankheitsadaptation
  - Stärkung der Ressourcen, Kompetenzen und Autonomie von Patient und Familie
  - Behandlung und Begleitung in akuten Krisen
  - Förderung größtmöglicher gesundheitsbezogener Lebensqualität und psychischer Gesundheit
- Sicherstellung der Therapie und Kooperation
  - Förderung der Compliance bei der Durchführung der medizinischen Behandlung
  - Stärkung der familiären Kompetenz zur emotionalen und sozialen Versorgung des Patienten



AWMF-Leitlinie 025/016: Sichelzellerkrankheit

- Organisatorische Hilfen zur Versorgung des Patienten im häuslichen Umfeld
- Behandlung spezifischer Symptome
  - Symptomorientierte Interventionen bei emotionalen- und Verhaltensauffälligkeiten u.a.
- Sozialrechtliche Beratung und Unterstützung / Nachsorgeorganisation
  - Information und Beratung zur Sicherung der sozioökonomischen Basis der Familie
- Hilfe bei der Umsetzung von Leistungsansprüchen
  - Einleitung und Koordination stützender Maßnahmen, Vermittlung finanzieller Hilfen
  - Beantragung und Einleitung stationärer Rehabilitation, Vermittlung weiterführender ambulanter Fördermaßnahmen und Therapien
- Beratung zur Integration des Patienten in Kindergarten, Schule und Ausbildung
  - Prävention
    - Vermeidung psychischer Folge- und Begleiterkrankungen von Patient und Angehörigen
    - Vermeidung sozialer Isolation und Notlagen sowie familiärer Überlastung
    - Vermeidung von sozialen, emotionalen und kognitiven Spätfolgen/Entwicklungsstörungen

Eine besonders intensive psychosoziale Betreuung ist insbesondere während Übergangs der Betreuung von der Pädiatrie in die Erwachsenenmedizin notwendig. Hierfür ist zudem die Entwicklung geeigneter Transitionsprogramme zu fordern.

Weitere Details können der ausführlichen [AWMF-Leitlinie 025-002 „Psychosoziale Versorgung in der Pädiatrischen Onkologie und Hämatologie“](#) entnommen werden.

## 14 REFERENZEN

---

1. Rees DC, Williams TN, Gladwin MT. Sickle-cell disease. *Lancet* 2010;376:2018-2031.
2. Key NS, Derebail VK. Sickle-cell trait: novel clinical significance. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2010;2010:418-422.
3. Tsaras G, Owusu-Ansah A, Boateng FO, et al. Complications associated with sickle cell trait: a brief narrative review. *Am J Med* 2009;122:507-512.
4. Derebail VK, Nachman PH, Key NS, et al. High prevalence of sickle cell trait in African Americans with ESRD. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 2010;21:413-417.
5. Hicks PJ, Langefeld CD, Lu L, et al. Sickle cell trait is not independently associated with susceptibility to end-stage renal disease in African Americans. *Kidney international* 2011;80:1339-1343.
6. Zoubek P, Holter W, Minkov M. Sichelzellkrankheit bei Kindern - Erste Daten aus Wien. *Kinder- und Jugendmedizin* 2014;14:219-226.
7. Gill FM, Sleeper LA, Weiner SJ, et al. Clinical events in the first decade in a cohort of infants with sickle cell disease. *Cooperative Study of Sickle Cell Disease. Blood* 1995;86:776-783.
8. Thein SL. Genetic association studies in beta-hemoglobinopathies. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2013;2013:354-361.
9. Kar BC, Satapathy RK, Kulozik AE, et al. Sickle cell disease in Orissa State, India. *Lancet* 1986;2:1198-1201.
10. Kulozik AE, Kar BC, Satapathy RK, et al. Fetal hemoglobin levels and beta (s) globin haplotypes in an Indian populations with sickle cell disease. *Blood* 1987;69:1742-1746.
11. Kulozik AE, Kar BC, Serjeant GR, et al. The molecular basis of alpha thalassemia in India. Its interaction with the sickle cell gene. *Blood* 1988;71:467-472.
12. Higgs DR, Aldridge BE, Lamb J, et al. The interaction of alpha-thalassemia and homozygous sickle-cell disease. *N Engl J Med* 1982;306:1441-1446.
13. Kulozik AE, Wainscoat JS, Serjeant GR, et al. Geographical survey of beta S-globin gene haplotypes: evidence for an independent Asian origin of the sickle-cell mutation. *Am J Hum Genet* 1986;39:239-244.
14. Enactment of the German Federal Parliament (Bundestag): Human Genetic Examination Act (Genetic Diagnosis Act - GenDG). 2009.
15. Emond AM, Collis R, Darvill D, et al. Acute splenic sequestration in homozygous sickle cell disease: natural history and management. *J Pediatr* 1985;107:201-206.
16. Claster S, Godwin MJ, Embury SH. Risk of altitude exposure in sickle cell disease. *West J Med* 1981;135:364-367.
17. Muhm JM, Rock PB, McMullin DL, et al. Effect of aircraft-cabin altitude on passenger discomfort. *N Engl J Med* 2007;357:18-27.
18. Ware M, Tyghter D, Staniforth S, et al. Airline travel in sickle-cell disease. *Lancet* 1998;352:652.



19. Sommet J, Missud F, Holvoet L, et al. Morbidity among child travellers with sickle-cell disease visiting tropical areas: an observational study in a French tertiary care centre. *Arch Dis Child* 2013;98:533-536.
20. Rabb LM, Grandison Y, Mason K, et al. A trial of folate supplementation in children with homozygous sickle cell disease. *Br J Haematol* 1983;54:589-594.
21. Rodriguez-Cortes HM, Griener JC, Hyland K, et al. Plasma homocysteine levels and folate status in children with sickle cell anemia. *J Pediatr Hematol Oncol* 1999;21:219-223.
22. Quinn CT, Rogers ZR, McCavit TL, et al. Improved survival of children and adolescents with sickle cell disease. *Blood* 2010;115:3447-3452.
23. Lanzkron S, Carroll CP, Haywood C, Jr. Mortality rates and age at death from sickle cell disease: U.S., 1979-2005. *Public health reports* 2013;128:110-116.
24. Elmariah H, Garrett ME, De Castro LM, et al. Factors Associated with Survival in a Contemporary Adult Sickle Cell Disease Cohort. *Am J Hematol* 2014.
25. Section on Hematology/Oncology Committee on G, American Academy of P. Health supervision for children with sickle cell disease. *Pediatrics* 2002;109:526-535.
26. Ellison AM, Ota KV, McGowan KL, et al. Pneumococcal bacteremia in a vaccinated pediatric sickle cell disease population. *Pediatr Infect Dis J* 2012;31:534-536.
27. Ellison AM, Ota KV, McGowan KL, et al. Epidemiology of bloodstream infections in children with sickle cell disease. *Pediatr Infect Dis J* 2013;32:560-563.
28. McCavit TL, Xuan L, Zhang S, et al. Hospitalization for invasive pneumococcal disease in a national sample of children with sickle cell disease before and after PCV7 licensure. *Pediatr Blood Cancer* 2012;58:945-949.
29. Bundy DG, Strouse JJ, Casella JF, et al. Burden of influenza-related hospitalizations among children with sickle cell disease. *Pediatrics* 2010;125:234-243.
30. Fiore AE, Uyeki TM, Broder K, et al. Prevention and control of influenza with vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2010. *MMWR Recommendations and reports : Morbidity and mortality weekly report Recommendations and reports / Centers for Disease Control* 2010;59:1-62.
31. Hambidge SJ, Ross C, Glanz J, et al. Trivalent inactivated influenza vaccine is not associated with sickle cell crises in children. *Pediatrics* 2012;129:e54-59.
32. Gaston MH, Verter JI, Woods G, et al. Prophylaxis with oral penicillin in children with sickle cell anemia. A randomized trial. *N Engl J Med* 1986;314:1593-1599.
33. Lee A, Thomas P, Cupidore L, et al. Improved survival in homozygous sickle cell disease: lessons from a cohort study. *BMJ* 1995;311:1600-1602.
34. John AB, Ramlal A, Jackson H, et al. Prevention of pneumococcal infection in children with homozygous sickle cell disease. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1984;288:1567-1570.
35. Hirst C, Owusu-Ofori S. Prophylactic antibiotics for preventing pneumococcal infection in children with sickle cell disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;9:CD003427.

36. Falletta JM, Woods GM, Verter JI, et al. Discontinuing penicillin prophylaxis in children with sickle cell anemia. Prophylactic Penicillin Study II. *J Pediatr* 1995;127:685-690.
37. de Montalembert M, Ferster A, Colombatti R, et al. ENERCA clinical recommendations for disease management and prevention of complications of sickle cell disease in children. *Am J Hematol* 2011;86:72-75.
38. Charache S, Terrin ML, Moore RD, et al. Effect of hydroxyurea on the frequency of painful crises in sickle cell anemia. Investigators of the Multicenter Study of Hydroxyurea in Sickle Cell Anemia. *N Engl J Med* 1995;332:1317-1322.
39. Wang WC, Ware RE, Miller ST, et al. Hydroxycarbamide in very young children with sickle-cell anaemia: a multicentre, randomised, controlled trial (BABY HUG). *Lancet* 2011;377:1663-1672.
40. Serjeant BE, Hambleton IR, Kerr S, et al. Haematological response to parvovirus B19 infection in homozygous sickle-cell disease. *Lancet* 2001;358:1779-1780.
41. Serjeant GR, Serjeant BE, Thomas PW, et al. Human parvovirus infection in homozygous sickle cell disease. *Lancet* 1993;341:1237-1240.
42. Thomas AN, Pattison C, Serjeant GR. Causes of death in sickle-cell disease in Jamaica. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1982;285:633-635.
43. Brousse V, Elie C, Benkerrou M, et al. Acute splenic sequestration crisis in sickle cell disease: cohort study of 190 paediatric patients. *Br J Haematol* 2012;156:643-648.
44. Hernandez P, Dorticos E, Espinosa E, et al. Clinical features of hepatic sequestration in sickle cell anaemia. *Haematologia (Budap)* 1989;22:169-174.
45. Norris WE. Acute hepatic sequestration in sickle cell disease. *J Natl Med Assoc* 2004;96:1235-1239.
46. Zakaria N, Knisely A, Portmann B, et al. Acute sickle cell hepatopathy represents a potential contraindication for percutaneous liver biopsy. *Blood* 2003;101:101-103.
47. Dhar M, Bellevue R, Carmel R. Pernicious anemia with neuropsychiatric dysfunction in a patient with sickle cell anemia treated with folate supplementation. *N Engl J Med* 2003;348:2204-2207.
48. de Montalembert M, Dumont MD, Heilbronner C, et al. Delayed hemolytic transfusion reaction in children with sickle cell disease. *Haematologica* 2011;96:801-807.
49. Scheunemann LP, Ataga KI. Delayed hemolytic transfusion reaction in sickle cell disease. *The American journal of the medical sciences* 2010;339:266-269.
50. Zumrutdal A. Response of patients with sickle cell anaemia and end-stage renal disease to erythropoietin treatment. *NDT plus* 2010;3:328-330.
51. Wilimas JA, Flynn PM, Harris S, et al. A randomized study of outpatient treatment with ceftriaxone for selected febrile children with sickle cell disease. *N Engl J Med* 1993;329:472-476.
52. Williams LL, Wilimas JA, Harris SC, et al. Outpatient therapy with ceftriaxone and oral cefixime for selected febrile children with sickle cell disease. *J Pediatr Hematol Oncol* 1996;18:257-261.

53. Richards LH, Howard J, Klein JL. Community-acquired Salmonella bacteraemia in patients with sickle-cell disease 1969-2008: a single centre study. *Scandinavian journal of infectious diseases* 2011;43:89-94.
54. McCavit TL, Gilbert M, Buchanan GR. Prophylactic penicillin after 5 years of age in patients with sickle cell disease: a survey of sickle cell disease experts. *Pediatr Blood Cancer* 2013;60:935-939.
55. Narang S, Fernandez ID, Chin N, et al. Bacteremia in children with sickle hemoglobinopathies. *J Pediatr Hematol Oncol* 2012;34:13-16.
56. Chesney PJ, Wilimas JA, Presbury G, et al. Penicillin- and cephalosporin-resistant strains of *Streptococcus pneumoniae* causing sepsis and meningitis in children with sickle cell disease. *J Pediatr* 1995;127:526-532.
57. Norris CF, Mahannah SR, Smith-Whitley K, et al. Pneumococcal colonization in children with sickle cell disease [see comment]. *J Pediatr* 1996;129:821-827.
58. Steele RW, Warrier R, Unkel PJ, et al. Colonization with antibiotic-resistant *Streptococcus pneumoniae* in children with sickle cell disease. *J Pediatr* 1996;128:531-535.
59. Goyal M, Donoghue A, Schwab S, et al. Severe hemolytic crisis after ceftriaxone administration. *Pediatric emergency care* 2011;27:322-323.
60. Neuman G, Boodhan S, Wurman I, et al. Ceftriaxone-Induced Immune Hemolytic Anemia. *The Annals of pharmacotherapy* 2014;48:1594-1604.
61. Ruiz M, Rodriguez JC, Escribano I, et al. Available options in the management of non-typhi *Salmonella*. *Expert Opin Pharmacother* 2004;5:1737-1743.
62. Neumayr L, Lennette E, Kelly D, et al. Mycoplasma disease and acute chest syndrome in sickle cell disease. *Pediatrics* 2003;112:87-95.
63. Dean D, Neumayr L, Kelly DM, et al. Chlamydia pneumoniae and acute chest syndrome in patients with sickle cell disease. *J Pediatr Hematol Oncol* 2003;25:46-55.
64. Vichinsky EP, Neumayr LD, Earles AN, et al. Causes and outcomes of the acute chest syndrome in sickle cell disease. National Acute Chest Syndrome Study Group. *N Engl J Med* 2000;342:1855-1865.
65. Ahmad FA, Macias CG, Allen JY. The use of incentive spirometry in pediatric patients with sickle cell disease to reduce the incidence of acute chest syndrome. *J Pediatr Hematol Oncol* 2011;33:415-420.
66. Platt OS, Thorington BD, Brambilla DJ, et al. Pain in sickle cell disease. Rates and risk factors. *N Engl J Med* 1991;325:11-16.
67. Ballas SK. Pain management of sickle cell disease. *Hematol Oncol Clin North Am* 2005;19:785-802, v.
68. Neonato MG, Guilloud-Bataille M, Beauvais P, et al. Acute clinical events in 299 homozygous sickle cell patients living in France. French Study Group on Sickle Cell Disease. *Eur J Haematol* 2000;65:155-164.
69. Bailey K, Morris JS, Thomas P, et al. Fetal haemoglobin and early manifestations of homozygous sickle cell disease. *Arch Dis Child* 1992;67:517-520.



70. Dampier C, Ely E, Eggleston B, et al. Physical and cognitive-behavioral activities used in the home management of sickle pain: a daily diary study in children and adolescents. *Pediatr Blood Cancer* 2004;43:674-678.
71. Ahmed S, Shahid RK, Russo LA. Unusual causes of abdominal pain: sickle cell anemia. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2005;19:297-310.
72. Rhodes MM, Bates DG, Andrews T, et al. Abdominal pain in children with sickle cell disease. *Journal of clinical gastroenterology* 2014;48:99-105.
73. Dampier C, Ely B, Brodecki D, et al. Pain characteristics and age-related pain trajectories in infants and young children with sickle cell disease. *Pediatr Blood Cancer* 2014;61:291-296.
74. Walco GA, Dampier CD. Pain in children and adolescents with sickle cell disease: a descriptive study. *Journal of pediatric psychology* 1990;15:643-658.
75. Ballas SK, Gupta K, Adams-Graves P. Sickle cell pain: a critical reappraisal. *Blood* 2012;120:3647-3656.
76. Ballas SK. Update on pain management in sickle cell disease. *Hemoglobin* 2011;35:520-529.
77. Niscola P, Sorrentino F, Scaramucci L, et al. Pain syndromes in sickle cell disease: an update. *Pain medicine* 2009;10:470-480.
78. Amundson R. Pain, chronic pain, and sickle cell chronic pain. *The American journal of bioethics : AJOB* 2013;13:14-16.
79. Porter J, Feinglass J, Artz N, et al. Sickle cell disease patients' perceptions of emergency department pain management. *J Natl Med Assoc* 2012;104:449-454.
80. Smith WR, Penberthy LT, Bovbjerg VE, et al. Daily assessment of pain in adults with sickle cell disease. *Ann Intern Med* 2008;148:94-101.
81. Inusa BP, Oyewo A, Brokke F, et al. Dilemma in differentiating between acute osteomyelitis and bone infarction in children with sickle cell disease: the role of ultrasound. *PLoS One* 2013;8:e65001.
82. Berger E, Saunders N, Wang L, et al. Sickle cell disease in children: differentiating osteomyelitis from vaso-occlusive crisis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2009;163:251-255.
83. Worrall VT, Butera V. Sickle-cell dactylitis. *J Bone Joint Surg Am* 1976;58:1161-1163.
84. Steinberg MH, Sebastiani P. Genetic modifiers of sickle cell disease. *Am J Hematol* 2012.
85. Milton JN, Rooks H, Drasar E, et al. Genetic determinants of haemolysis in sickle cell anaemia. *Br J Haematol* 2013;161:270-278.
86. Cohen LL, Lemanek K, Blount RL, et al. Evidence-based assessment of pediatric pain. *Journal of pediatric psychology* 2008;33:939-955; discussion 956-937.
87. Blount RL, Loiselle KA. Behavioural assessment of pediatric pain. *Pain research & management : the journal of the Canadian Pain Society = journal de la societe canadienne pour le traitement de la douleur* 2009;14:47-52.
88. Jacob E, Miaskowski C, Savedra M, et al. Management of vaso-occlusive pain in children with sickle cell disease. *J Pediatr Hematol Oncol* 2003;25:307-311.



89. Jacob E, Miaskowski C, Savedra M, et al. Changes in intensity, location, and quality of vaso-occlusive pain in children with sickle cell disease. *Pain* 2003;102:187-193.
90. Thompson WE, Eriator I. Pain control in sickle cell disease patients: use of complementary and alternative medicine. *Pain medicine* 2014;15:241-246.
91. Sibinga EM, Shindell DL, Casella JF, et al. Pediatric patients with sickle cell disease: use of complementary and alternative therapies. *Journal of alternative and complementary medicine* 2006;12:291-298.
92. Platt OS. The acute chest syndrome of sickle cell disease. *N Engl J Med* 2000;342:1904-1907.
93. Gladwin MT, Rodgers GP. Pathogenesis and treatment of acute chest syndrome of sickle-cell anaemia. *Lancet* 2000;355:1476-1478.
94. Mohan J, Marshall JM, Reid HL, et al. Peripheral vascular response to mild indirect cooling in patients with homozygous sickle cell (SS) disease and the frequency of painful crisis. *Clin Sci (Lond)* 1998;94:111-120.
95. Serjeant GR, Ceulaer CD, Lethbridge R, et al. The painful crisis of homozygous sickle cell disease: clinical features. *Br J Haematol* 1994;87:586-591.
96. Unal S, Arslankoylu AE, Kuyucu N, et al. Procalcitonin is more useful than C-reactive protein in differentiation of fever in patients with sickle cell disease. *J Pediatr Hematol Oncol* 2012;34:85-89.
97. Stankovic Stojanovic K, Steichen O, Lionnet F, et al. Is procalcitonin a marker of invasive bacterial infection in acute sickle-cell vaso-occlusive crisis? *Infection* 2011;39:41-45.
98. Booz MM, Hariharan V, Aradi AJ, et al. The value of ultrasound and aspiration in differentiating vaso-occlusive crisis and osteomyelitis in sickle cell disease patients. *Clin Radiol* 1999;54:636-639.
99. Youngster I, Arcavi L, Schechmaster R, et al. Medications and glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency: an evidence-based review. *Drug Saf* 2010;33:713-726.
100. Freye E, Latasch L. [Development of opioid tolerance -- molecular mechanisms and clinical consequences]. *Anesthesiologie, Intensivmedizin, Notfallmedizin, Schmerztherapie : AINS* 2003;38:14-26.
101. Quinlan J, Carter K. Acute pain management in patients with persistent pain. *Current opinion in supportive and palliative care* 2012;6:188-193.
102. Brandow AM, Farley RA, Panepinto JA. Neuropathic pain in patients with sickle cell disease. *Pediatr Blood Cancer* 2014;61:512-517.
103. Ballas SK, Darbari DS. Neuropathy, neuropathic pain, and sickle cell disease. *Am J Hematol* 2013;88:927-929.
104. Ohene-Frempong K, Weiner SJ, Sleeper LA, et al. Cerebrovascular accidents in sickle cell disease: rates and risk factors. *Blood* 1998;91:288-294.
105. Switzer JA, Hess DC, Nichols FT, et al. Pathophysiology and treatment of stroke in sickle-cell disease: present and future. *Lancet Neurol* 2006;5:501-512.
106. Adams R, McKie V, Nichols F, et al. The use of transcranial ultrasonography to predict stroke in sickle cell disease. *N Engl J Med* 1992;326:605-610.



107. Bulas D. Screening children for sickle cell vasculopathy: guidelines for transcranial Doppler evaluation. *Pediatr Radiol* 2005;35:235-241.
108. Bernaudin F, Verlhac S, Arnaud C, et al. Impact of early transcranial Doppler screening and intensive therapy on cerebral vasculopathy outcome in a newborn sickle cell anemia cohort. *Blood* 2011;117:1130-1140; quiz 1436.
109. Verlhac S. Transcranial Doppler in children. *Pediatr Radiol* 2011;41 Suppl 1:S153-165.
110. Adams RJ, Brambilla DJ, Granger S, et al. Stroke and conversion to high risk in children screened with transcranial Doppler ultrasound during the STOP study. *Blood* 2004;103:3689-3694.
111. Verlhac S BM, Balandra S. Prevalence of Extracranial Internal Carotid Arteriopathy in Stroke-Free SCA-Children: A New Risk Factor for Silent Strokes. *ASH Annual Meeting*; 2012. pp 88-.
112. Connes P, Verlhac S, Bernaudin F. Advances in understanding the pathogenesis of cerebrovascular vasculopathy in sickle cell anaemia. *Br J Haematol* 2013;161:484-498.
113. Pegelow CH, Adams RJ, McKie V, et al. Risk of recurrent stroke in patients with sickle cell disease treated with erythrocyte transfusions. *J Pediatr* 1995;126:896-899.
114. Russell MO, Goldberg HI, Hodson A, et al. Effect of transfusion therapy on arteriographic abnormalities and on recurrence of stroke in sickle cell disease. *Blood* 1984;63:162-169.
115. Adams RJ, McKie VC, Hsu L, et al. Prevention of a first stroke by transfusions in children with sickle cell anemia and abnormal results on transcranial Doppler ultrasonography. *N Engl J Med* 1998;339:5-11.
116. Lee MT, Piomelli S, Granger S, et al. Stroke Prevention Trial in Sickle Cell Anemia (STOP): extended follow-up and final results. *Blood* 2006;108:847-852.
117. Adams RJ, Brambilla D. Discontinuing prophylactic transfusions used to prevent stroke in sickle cell disease. *N Engl J Med* 2005;353:2769-2778.
118. Aygun B, Wruck LM, Schultz WH, et al. Chronic transfusion practices for prevention of primary stroke in children with sickle cell anemia and abnormal TCD velocities. *Am J Hematol* 2012;87:428-430.
119. Ware RE, Helms RW, Investigators SW. Stroke With Transfusions Changing to Hydroxyurea (SWiTCH). *Blood* 2012;119:3925-3932.
120. Brousse V, Gandhi S, de Montalembert M, et al. Combined blood transfusion and hydroxycarbamide in children with sickle cell anaemia. *Br J Haematol* 2013;160:259-261.
121. Verlhac S, Balandra S, Cussenot I, et al. Extracranial carotid arteriopathy in stroke-free children with sickle cell anemia: detection by submandibular Doppler sonography. *Pediatr Radiol* 2014;44:587-596.
122. Padayachee ST, Thomas N, Arnold AJ, et al. Problems with implementing a standardised transcranial Doppler screening programme: impact of instrumentation variation on STOP classification. *Pediatr Radiol* 2012;42:470-474.

123. Yawn BP, Buchanan GR, Afenyi-Annan AN, et al. Management of sickle cell disease: summary of the 2014 evidence-based report by expert panel members. *JAMA* 2014;312:1033-1048.
124. National Institute of Health (NIH) NHLaBI, Division of Blood Diseases and Resources. The management of sickle cell disease. NIH PUBLICATION NO 02-2117 2002.
125. Society USC. NHS Sickle Cell and Thalassaemia Screening Programme: Sickle Cell Disease in Childhood - Standards and Guidelines for Clinical Care. 2010.
126. DeBaun MR, Gordon M, McKinstry RC, et al. Controlled trial of transfusions for silent cerebral infarcts in sickle cell anemia. *N Engl J Med* 2014;371:699-710.
127. Ryan SJ, Goldberg MF. Anterior segment ischemia following scleral buckling in sickle cell hemoglobinopathy. *American journal of ophthalmology* 1971;72:35-50.
128. Goldberg MF, Dizon R, Raichand M. Sickled erythrocytes, hyphema, and secondary glaucoma: II. Injected sickle cell erythrocytes into human, monkey, and guinea pig anterior chambers: the induction of sickling and secondary glaucoma. *Ophthalmic surgery* 1979;10:32-51.
129. Estep JH, Smeltzer MP, Wang WC, et al. Protection from sickle cell retinopathy is associated with elevated HbF levels and hydroxycarbamide use in children. *Br J Haematol* 2013;161:402-405.
130. Condon PI, Serjeant GR. Ocular findings in sickle cell thalassemia in Jamaica. *American journal of ophthalmology* 1972;74:1105-1109.
131. Condon PI, Serjeant GR. Ocular findings in homozygous sickle cell anemia in Jamaica. *American journal of ophthalmology* 1972;73:533-543.
132. Condon PI, Serjeant GR. Behaviour of untreated proliferative sickle retinopathy. *Br J Ophthalmol* 1980;64:404-411.
133. Gladwin MT, Sachdev V, Jison ML, et al. Pulmonary hypertension as a risk factor for death in patients with sickle cell disease. *N Engl J Med* 2004;350:886-895.
134. Hamideh D, Alvarez O. Sickle cell disease related mortality in the United States (1999-2009). *Pediatr Blood Cancer* 2013;60:1482-1486.
135. de Montalembert M, Maunoury C, Acar P, et al. Myocardial ischaemia in children with sickle cell disease. *Arch Dis Child* 2004;89:359-362.
136. Mansi IA, Rosner F. Myocardial infarction in sickle cell disease. *J Natl Med Assoc* 2002;94:448-452.
137. Pannu R, Zhang J, Andraws R, et al. Acute myocardial infarction in sickle cell disease: a systematic review. *Critical pathways in cardiology* 2008;7:133-138.
138. Sachdev V, Machado RF, Shizukuda Y, et al. Diastolic dysfunction is an independent risk factor for death in patients with sickle cell disease. *Journal of the American College of Cardiology* 2007;49:472-479.
139. Poludasu S, Ramkissoon K, Salciccioli L, et al. Left ventricular systolic function in sickle cell anemia: a meta-analysis. *J Card Fail* 2013;19:333-341.
140. Miller ST. How I treat acute chest syndrome in children with sickle cell disease. *Blood* 2011;117:5297-5305.
141. Ballas SK, Lieff S, Benjamin LJ, et al. Definitions of the phenotypic manifestations of sickle cell disease. *Am J Hematol* 2010;85:6-13.



142. Drossner DM, Hirsh DA, Sturm JJ, et al. Cardiac disease in pediatric patients presenting to a pediatric ED with chest pain. *The American journal of emergency medicine* 2011;29:632-638.
143. Becker AM, Goldberg JH, Henson M, et al. Blood pressure abnormalities in children with sickle cell anemia. *Pediatr Blood Cancer* 2014;61:518-522.
144. Pegelow CH, Colangelo L, Steinberg M, et al. Natural history of blood pressure in sickle cell disease: risks for stroke and death associated with relative hypertension in sickle cell anemia. *Am J Med* 1997;102:171-177.
145. de Jong PE, Landman H, van Eps LW. Blood pressure in sickle cell disease. *Arch Intern Med* 1982;142:1239-1240.
146. Grell GA, Alleyne GA, Serjeant GR. Blood pressure in adults with homozygous sickle cell disease. *Lancet* 1981;2:1166.
147. Gordeuk VR, Sachdev V, Taylor JG, et al. Relative systemic hypertension in patients with sickle cell disease is associated with risk of pulmonary hypertension and renal insufficiency. *Am J Hematol* 2008;83:15-18.
148. Ernst AA, Weiss SJ, Johnson WD, et al. Blood pressure in acute vaso-occlusive crises of sickle cell disease. *Southern medical journal* 2000;93:590-592.
149. Liem RI, Young LT, Thompson AA. Prolonged QTc interval in children and young adults with sickle cell disease at steady state. *Pediatr Blood Cancer* 2009;52:842-846.
150. Maisel A, Friedman H, Flint L, et al. Continuous electrocardiographic monitoring in patients with sickle-cell anemia during pain crisis. *Clinical cardiology* 1983;6:339-344.
151. Upadhyya B, Ntim W, Brandon Stacey R, et al. Prolongation of QTc intervals and risk of death among patients with sickle cell disease. *Eur J Haematol* 2013;91:170-178.
152. Castro O, Hoque M, Brown BD. Pulmonary hypertension in sickle cell disease: cardiac catheterization results and survival. *Blood* 2003;101:1257-1261.
153. Fonseca GH, Souza R, Salemi VM, et al. Pulmonary hypertension diagnosed by right heart catheterisation in sickle cell disease. *Eur Respir J* 2012;39:112-118.
154. Parent F, Bachir D, Inamo J, et al. A hemodynamic study of pulmonary hypertension in sickle cell disease. *N Engl J Med* 2011;365:44-53.
155. Sachdev V, Kato GJ, Gibbs JS, et al. Echocardiographic markers of elevated pulmonary pressure and left ventricular diastolic dysfunction are associated with exercise intolerance in adults and adolescents with homozygous sickle cell anemia in the United States and United Kingdom. *Circulation* 2011;124:1452-1460.
156. Machado RF, Barst RJ, Yovetich NA, et al. Hospitalization for pain in patients with sickle cell disease treated with sildenafil for elevated TRV and low exercise capacity. *Blood* 2011;118:855-864.
157. Barst RJ, Mubarak KK, Machado RF, et al. Exercise capacity and haemodynamics in patients with sickle cell disease with pulmonary hypertension treated with bosentan: results of the ASSET studies. *Br J Haematol* 2010;149:426-435.
158. Banerjee S, Owen C, Chopra S. Sickle cell hepatopathy. *Hepatology* 2001;33:1021-1028.
159. Sheehy TW. Sickle cell hepatopathy. *Southern medical journal* 1977;70:533-538.



160. Walker TM, Hambleton IR, Serjeant GR. Gallstones in sickle cell disease: observations from The Jamaican Cohort study. *J Pediatr* 2000;136:80-85.
161. Schubert TT. Hepatobiliary system in sickle cell disease. *Gastroenterology* 1986;90:2013-2021.
162. Lee ES, Chu PC. Reverse sequestration in a case of sickle crisis. *Postgrad Med J* 1996;72:487-488.
163. Shneider BL. Progressive intrahepatic cholestasis: mechanisms, diagnosis and therapy. *Pediatric transplantation* 2004;8:609-612.
164. Sheehy TW, Law DE, Wade BH. Exchange transfusion for sickle cell intrahepatic cholestasis. *Arch Intern Med* 1980;140:1364-1366.
165. Ahn H, Li CS, Wang W. Sickle cell hepatopathy: clinical presentation, treatment, and outcome in pediatric and adult patients. *Pediatr Blood Cancer* 2005;45:184-190.
166. Brunetta DM, Silva-Pinto AC, do Carmo Favarin de Macedo M, et al. Intrahepatic cholestasis in sickle cell disease: a case report. *Anemia* 2011;2011:975731.
167. Hankins JS, Smeltzer MP, McCarville MB, et al. Patterns of liver iron accumulation in patients with sickle cell disease and thalassemia with iron overload. *Eur J Haematol* 2010;85:51-57.
168. Olivieri NF. Progression of iron overload in sickle cell disease. *Semin Hematol* 2001;38:57-62.
169. Brittenham GM, Cohen AR, McLaren CE, et al. Hepatic iron stores and plasma ferritin concentration in patients with sickle cell anemia and thalassemia major. *Am J Hematol* 1993;42:81-85.
170. Karam LB, Disco D, Jackson SM, et al. Liver biopsy results in patients with sickle cell disease on chronic transfusions: poor correlation with ferritin levels. *Pediatr Blood Cancer* 2008;50:62-65.
171. Bodas P, Huang A, O'Riordan MA, et al. The prevalence of hypertension and abnormal kidney function in children with sickle cell disease - a cross sectional review. *BMC nephrology* 2013;14:237.
172. Guasch A, Navarrete J, Nass K, et al. Glomerular involvement in adults with sickle cell hemoglobinopathies: Prevalence and clinical correlates of progressive renal failure. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 2006;17:2228-2235.
173. Ataga KI, Orringer EP. Renal abnormalities in sickle cell disease. *Am J Hematol* 2000;63:205-211.
174. Kersting U, Dantzler DW, Oberleithner H, et al. Evidence for an acid pH in rat renal inner medulla: paired measurements with liquid ion-exchange microelectrodes on collecting ducts and vasa recta. *Pflugers Archiv : European journal of physiology* 1994;426:354-356.
175. Chauhan PM, Kondlapoodi P, Natta CL. Pathology of sickle cell disorders. *Pathology annual* 1983;18 Pt 2:253-276.
176. Scheinman JI. Sickle cell disease and the kidney. *Nature clinical practice Nephrology* 2009;5:78-88.



177. Aygun B, Mortier NA, Smeltzer MP, et al. Glomerular hyperfiltration and albuminuria in children with sickle cell anemia. *Pediatric nephrology* 2011;26:1285-1290.
178. Pandya KK, Koshy M, Brown N, et al. Renal papillary necrosis in sickle cell hemoglobinopathies. *The Journal of urology* 1976;115:497-501.
179. Brawley OW, Cornelius LJ, Edwards LR, et al. National Institutes of Health Consensus Development Conference statement: hydroxyurea treatment for sickle cell disease. *Ann Intern Med* 2008;148:932-938.
180. Aygun B, Mortier NA, Smeltzer MP, et al. Hydroxyurea treatment decreases glomerular hyperfiltration in children with sickle cell anemia. *Am J Hematol* 2013;88:116-119.
181. Readett DR, Morris J, Serjeant GR. Determinants of nocturnal enuresis in homozygous sickle cell disease. *Arch Dis Child* 1990;65:615-618.
182. Readett DR, Morris JS, Serjeant GR. Nocturnal enuresis in sickle cell haemoglobinopathies. *Arch Dis Child* 1990;65:290-293.
183. Alvarez O, Miller ST, Wang WC, et al. Effect of hydroxyurea treatment on renal function parameters: results from the multi-center placebo-controlled BABY HUG clinical trial for infants with sickle cell anemia. *Pediatr Blood Cancer* 2012;59:668-674.
184. Powars DR, Elliott-Mills DD, Chan L, et al. Chronic renal failure in sickle cell disease: risk factors, clinical course, and mortality. *Ann Intern Med* 1991;115:614-620.
185. Falk RJ, Scheinman J, Phillips G, et al. Prevalence and pathologic features of sickle cell nephropathy and response to inhibition of angiotensin-converting enzyme. *N Engl J Med* 1992;326:910-915.
186. Foucan L, Bourhis V, Bangou J, et al. A randomized trial of captopril for microalbuminuria in normotensive adults with sickle cell anemia. *Am J Med* 1998;104:339-342.
187. Helal I, Fick-Brosnahan GM, Reed-Gitomer B, et al. Glomerular hyperfiltration: definitions, mechanisms and clinical implications. *Nature reviews Nephrology* 2012;8:293-300.
188. Chandar J, Abitbol C, Montane B, et al. Angiotensin blockade as sole treatment for proteinuric kidney disease in children. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2007;22:1332-1337.
189. Sasongko TH, Nagalla S, Ballas SK. Angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors for proteinuria and microalbuminuria in people with sickle cell disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;3:CD009191.
190. Pham PT, Pham PC, Wilkinson AH, et al. Renal abnormalities in sickle cell disease. *Kidney international* 2000;57:1-8.
191. Morgan AG, De Ceulaer K, Serjeant GR. Glomerular function and hyperuricaemia in sickle cell disease. *J Clin Pathol* 1984;37:1046-1049.
192. Walker TM, Serjeant GR. Increased renal reflectivity in sickle cell disease: prevalence and characteristics. *Clin Radiol* 1995;50:566-569.



193. Vasavda N, Gutierrez L, House MJ, et al. Renal iron load in sickle cell disease is influenced by severity of haemolysis. *Br J Haematol* 2012;157:599-605.
194. Furtado PS, Costa MP, Ribeiro do Prado Valladares F, et al. The prevalence of priapism in children and adolescents with sickle cell disease in Brazil. *Int J Hematol* 2012;95:648-651.
195. Mantadakis E, Cavender JD, Rogers ZR, et al. Prevalence of priapism in children and adolescents with sickle cell anemia. *J Pediatr Hematol Oncol* 1999;21:518-522.
196. Olujohungbe AB, Adeyoju A, Yardumian A, et al. A prospective diary study of stuttering priapism in adolescents and young men with sickle cell anemia: report of an international randomized control trial--the priapism in sickle cell study. *Journal of andrology* 2011;32:375-382.
197. Okpala I, Westerdale N, Jegede T, et al. Etilefrine for the prevention of priapism in adult sickle cell disease. *Br J Haematol* 2002;118:918-921.
198. Emond AM, Holman R, Hayes RJ, et al. Priapism and impotence in homozygous sickle cell disease. *Arch Intern Med* 1980;140:1434-1437.
199. Fowler JE, Jr., Koshy M, Strub M, et al. Priapism associated with the sickle cell hemoglobinopathies: prevalence, natural history and sequelae. *The Journal of urology* 1991;145:65-68.
200. Chinegwundoh F, Anie KA. Treatments for priapism in boys and men with sickle cell disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2004:CD004198.
201. Olujohungbe A, Burnett AL. How I manage priapism due to sickle cell disease. *Br J Haematol* 2013;160:754-765.
202. Mantadakis E, Ewalt DH, Cavender JD, et al. Outpatient penile aspiration and epinephrine irrigation for young patients with sickle cell anemia and prolonged priapism. *Blood* 2000;95:78-82.
203. Gbadoe AD, Atakouma Y, Kusiaku K, et al. Management of sickle cell priapism with etilefrine. *Arch Dis Child* 2001;85:52-53.
204. Saad ST, Lajolo C, Gilli S, et al. Follow-up of sickle cell disease patients with priapism treated by hydroxyurea. *Am J Hematol* 2004;77:45-49.
205. Al Jam'a AH, Al Dabbous IA. Hydroxyurea in the treatment of sickle cell associated priapism. *The Journal of urology* 1998;159:1642.
206. Merritt AL, Haiman C, Henderson SO. Myth: blood transfusion is effective for sickle cell anemia-associated priapism. *Cjem* 2006;8:119-122.
207. Levine LA, Guss SP. Gonadotropin-releasing hormone analogues in the treatment of sickle cell anemia-associated priapism. *The Journal of urology* 1993;150:475-477.
208. Serjeant GR, de Ceulaer K, Maude GH. Stilboestrol and stuttering priapism in homozygous sickle-cell disease. *Lancet* 1985;2:1274-1276.
209. Rogers ZR, Wang WC, Luo Z, et al. Biomarkers of splenic function in infants with sickle cell anemia: baseline data from the BABY HUG Trial. *Blood* 2011;117:2614-2617.
210. Al-Salem AH. Splenic complications of sickle cell anemia and the role of splenectomy. *ISRN hematology* 2011;2011:864257.



211. Topley JM, Rogers DW, Stevens MC, et al. Acute splenic sequestration and hypersplenism in the first five years in homozygous sickle cell disease. *Arch Dis Child* 1981;56:765-769.
212. Airede AI. Acute splenic sequestration in a five-week-old infant with sickle cell disease. *J Pediatr* 1992;120:160.
213. Moll S, Orringer EP. Case report: splenomegaly and splenic sequestration in an adult with sickle cell anemia. *The American journal of the medical sciences* 1996;312:299-302.
214. Orringer EP, Fowler VG, Jr., Owens CM, et al. Case report: splenic infarction and acute splenic sequestration in adults with hemoglobin SC disease. *The American journal of the medical sciences* 1991;302:374-379.
215. Mouttalib S, Rice HE, Snyder D, et al. Evaluation of partial and total splenectomy in children with sickle cell disease using an Internet-based registry. *Pediatr Blood Cancer* 2012;59:100-104.
216. Milner PF, Kraus AP, Sebes JI, et al. Sickle cell disease as a cause of osteonecrosis of the femoral head. *N Engl J Med* 1991;325:1476-1481.
217. Styles LA, Vichinsky EP. Core decompression in avascular necrosis of the hip in sickle-cell disease. *Am J Hematol* 1996;52:103-107.
218. Marti-Carvajal AJ, Sola I, Agreda-Perez LH. Treatment for avascular necrosis of bone in people with sickle cell disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;5:CD004344.
219. Marti-Carvajal AJ, Agreda-Perez LH. Antibiotics for treating osteomyelitis in people with sickle cell disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;12:CD007175.
220. Koshy M, Entsuaeh R, Koranda A, et al. Leg ulcers in patients with sickle cell disease. *Blood* 1989;74:1403-1408.
221. Serjeant GR, Galloway RE, Gueri MC. Oral zinc sulphate in sickle-cell ulcers. *Lancet* 1970;2:891-892.
222. Baum KF, MacFarlane DE, Maude GH, et al. Topical antibiotics in chronic sickle cell leg ulcers. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1987;81:847-849.
223. La Grenade L, Thomas PW, Serjeant GR. A randomized controlled trial of solcoseryl and duoderm in chronic sickle-cell ulcers. *The West Indian medical journal* 1993;42:121-123.
224. Dolibog P, Franek A, Taradaj J, et al. A comparative clinical study on five types of compression therapy in patients with venous leg ulcers. *International journal of medical sciences* 2014;11:34-43.
225. Wethers DL, Ramirez GM, Koshy M, et al. Accelerated healing of chronic sickle-cell leg ulcers treated with RGD peptide matrix. RGD Study Group. *Blood* 1994;84:1775-1779.
226. Eckman JR. Leg ulcers in sickle cell disease. *Hematol Oncol Clin North Am* 1996;10:1333-1344.
227. MacFarlane DE, Baum KF, Serjeant GR. Bacteriology of sickle cell leg ulcers. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1986;80:553-556.
228. Best PJ, Daoud MS, Pittelkow MR, et al. Hydroxyurea-induced leg ulceration in 14 patients. *Ann Intern Med* 1998;128:29-32.

229. Voskaridou E, Christoulas D, Bilalis A, et al. The effect of prolonged administration of hydroxyurea on morbidity and mortality in adult patients with sickle cell syndromes: results of a 17-year, single-center trial (LaSHS). *Blood* 2010;115:2354-2363.
230. Steinberg MH, McCarthy WF, Castro O, et al. The risks and benefits of long-term use of hydroxyurea in sickle cell anemia: A 17.5 year follow-up. *Am J Hematol* 2010;85:403-408.
231. Steinberg MH, Barton F, Castro O, et al. Effect of hydroxyurea on mortality and morbidity in adult sickle cell anemia: risks and benefits up to 9 years of treatment. *JAMA* 2003;289:1645-1651.
232. Strouse JJ, Lanzkron S, Beach MC, et al. Hydroxyurea for sickle cell disease: a systematic review for efficacy and toxicity in children. *Pediatrics* 2008;122:1332-1342.
233. Lanzkron S, Strouse JJ, Wilson R, et al. Systematic review: Hydroxyurea for the treatment of adults with sickle cell disease. *Ann Intern Med* 2008;148:939-955.
234. McGann PT, Ware RE. Hydroxyurea for sickle cell anemia: what have we learned and what questions still remain? *Curr Opin Hematol* 2011;18:158-165.
235. Hankins JS, Ware RE, Rogers ZR, et al. Long-term hydroxyurea therapy for infants with sickle cell anemia: the HUSOFT extension study. *Blood* 2005;106:2269-2275.
236. Wang WC, Helms RW, Lynn HS, et al. Effect of hydroxyurea on growth in children with sickle cell anemia: results of the HUG-KIDS Study. *J Pediatr* 2002;140:225-229.
237. DeBaun MR. Hydroxyurea therapy contributes to infertility in adult men with sickle cell disease: a review. *Expert Rev Hematol* 2014;7:767-773.
238. Thornburg CD, Files BA, Luo Z, et al. Impact of hydroxyurea on clinical events in the BABY HUG trial. *Blood* 2012;120:4304-4310; quiz 4448.
239. Ware RE, Schultz WH, Yovetich N, et al. Stroke with transfusions changing to hydroxyurea (SWiTCH): A phase III randomized clinical trial for treatment of children with sickle cell anemia, stroke, and iron overload. *Pediatr Blood Cancer* 2011.
240. Yates AM, Dedeken L, Smeltzer MP, et al. Hydroxyurea treatment of children with hemoglobin SC disease. *Pediatr Blood Cancer* 2013;60:323-325.
241. Chou ST, Liem RI, Thompson AA. Challenges of alloimmunization in patients with haemoglobinopathies. *Br J Haematol* 2012;159:394-404.
242. Kwiatkowski JL, Cohen AR, Garro J, et al. Transfusional iron overload in children with sickle cell anemia on chronic transfusion therapy for secondary stroke prevention. *Am J Hematol* 2011.
243. Telen MJ. Principles and problems of transfusion in sickle cell disease. *Semin Hematol* 2001;38:315-323.
244. Vichinsky EP, Earles A, Johnson RA, et al. Alloimmunization in sickle cell anemia and transfusion of racially unmatched blood. *N Engl J Med* 1990;322:1617-1621.
245. Chou ST. Transfusion therapy for sickle cell disease: a balancing act. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2013;2013:439-446.
246. Chou ST, Jackson T, Vege S, et al. High prevalence of red blood cell alloimmunization in sickle cell disease despite transfusion from Rh-matched minority donors. *Blood* 2013;122:1062-1071.



247. Tahhan HR, Holbrook CT, Braddy LR, et al. Antigen-matched donor blood in the transfusion management of patients with sickle cell disease. *Transfusion* 1994;34:562-569.
248. Vichinsky EP, Luban NL, Wright E, et al. Prospective RBC phenotype matching in a stroke-prevention trial in sickle cell anemia: a multicenter transfusion trial. *Transfusion* 2001;41:1086-1092.
249. Lasalle-Williams M, Nuss R, Le T, et al. Extended red blood cell antigen matching for transfusions in sickle cell disease: a review of a 14-year experience from a single center (CME). *Transfusion* 2011;51:1732-1739.
250. Castro O, Sandler SG, Houston-Yu P, et al. Predicting the effect of transfusing only phenotype-matched RBCs to patients with sickle cell disease: theoretical and practical implications. *Transfusion* 2002;42:684-690.
251. Schonewille H, van de Watering LM, Loomans DS, et al. Red blood cell alloantibodies after transfusion: factors influencing incidence and specificity. *Transfusion* 2006;46:250-256.
252. Turner JM, Kaplan JB, Cohen HW, et al. Exchange versus simple transfusion for acute chest syndrome in sickle cell anemia adults. *Transfusion* 2009;49:863-868.
253. Mehta SH, Adams RJ. Treatment and prevention of stroke in children with sickle cell disease. *Curr Treat Options Neurol* 2006;8:503-512.
254. Hulbert ML, Scothorn DJ, Panepinto JA, et al. Exchange blood transfusion compared with simple transfusion for first overt stroke is associated with a lower risk of subsequent stroke: a retrospective cohort study of 137 children with sickle cell anemia. *J Pediatr* 2006;149:710-712.
255. Smith-Whitley K, Thompson AA. Indications and complications of transfusions in sickle cell disease. *Pediatr Blood Cancer* 2012;59:358-364.
256. Casella JF, King AA, Barton B, et al. Design of the silent cerebral infarct transfusion (SIT) trial. *Pediatr Hematol Oncol* 2010;27:69-89.
257. Abboud MR, Yim E, Musallam KM, et al. Discontinuing prophylactic transfusions increases the risk of silent brain infarction in children with sickle cell disease: data from STOP II. *Blood* 2011;118:894-898.
258. Miller ST, Wright E, Abboud M, et al. Impact of chronic transfusion on incidence of pain and acute chest syndrome during the Stroke Prevention Trial (STOP) in sickle-cell anemia. *J Pediatr* 2001;139:785-789.
259. Koshy M, Burd L, Wallace D, et al. Prophylactic red-cell transfusions in pregnant patients with sickle cell disease. A randomized cooperative study. *N Engl J Med* 1988;319:1447-1452.
260. Lottenberg R, Hassell KL. An evidence-based approach to the treatment of adults with sickle cell disease. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2005:58-65.
261. Quirolo K. How do I transfuse patients with sickle cell disease? *Transfusion* 2010;50:1881-1886.
262. Howard J, Malfroy M, Llewelyn C, et al. The Transfusion Alternatives Preoperatively in Sickle Cell Disease (TAPS) study: a randomised, controlled, multicentre clinical trial. *Lancet* 2013;381:930-938.

263. Porter J, Garbowski M. Consequences and management of iron overload in sickle cell disease. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2013;2013:447-456.
264. Kaushik N, Eckrich MJ, Parra D, et al. Chronically transfused pediatric sickle cell patients are protected from cardiac iron overload. *Pediatr Hematol Oncol* 2012;29:254-260.
265. Hankins JS, McCarville MB, Hillenbrand CM, et al. Ventricular diastolic dysfunction in sickle cell anemia is common but not associated with myocardial iron deposition. *Pediatr Blood Cancer* 2010;55:495-500.
266. Sheth S, Licursi M, Bhatia M. Sickle cell disease: time for a closer look at treatment options? *Br J Haematol* 2013;162:455-464.
267. Majumdar S, Robertson Z, Robinson A, et al. Outcome of hematopoietic cell transplantation in children with sickle cell disease, a single center's experience. *Bone Marrow Transplant* 2010;45:895-900.
268. Panepinto JA, Walters MC, Carreras J, et al. Matched-related donor transplantation for sickle cell disease: report from the Center for International Blood and Transplant Research. *Br J Haematol* 2007;137:479-485.
269. Walters MC, Sullivan KM. Stem-cell transplantation for sickle cell disease. *N Engl J Med* 2010;362:955-956; author reply 956.
270. Bernaudin F, Socie G, Kuentz M, et al. Long-term results of related myeloablative stem-cell transplantation to cure sickle cell disease. *Blood* 2007;110:2749-2756.
271. van Besien K, Bartholomew A, Stock W, et al. Fludarabine-based conditioning for allogeneic transplantation in adults with sickle cell disease. *Bone Marrow Transplant* 2000;26:445-449.
272. Locatelli F, Kabbara N, Ruggeri A, et al. Outcome of patients with hemoglobinopathies given either cord blood or bone marrow transplantation from an HLA-identical sibling. *Blood* 2013;122:1072-1078.
273. Gluckman E. Allogeneic transplantation strategies including haploidentical transplantation in sickle cell disease. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2013;2013:370-376.
274. Krishnamurti L, Abel S, Maiers M, et al. Availability of unrelated donors for hematopoietic stem cell transplantation for hemoglobinopathies. *Bone Marrow Transplant* 2003;31:547-550.
275. Ruggeri A, Eapen M, Scaravadou A, et al. Umbilical cord blood transplantation for children with thalassemia and sickle cell disease. *Biol Blood Marrow Transplant* 2011;17:1375-1382.
276. Kamani NR, Walters MC, Carter S, et al. Unrelated donor cord blood transplantation for children with severe sickle cell disease: results of one cohort from the phase II study from the Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network (BMT CTN). *Biol Blood Marrow Transplant* 2012;18:1265-1272.
277. Angelucci E, Matthes-Martin S, Baronciani D, et al. Hematopoietic stem cell transplantation in thalassemia major and sickle cell disease: indications and management recommendations from an international expert panel. *Haematologica* 2014;99:811-820.

278. Bolanos-Meade J, Fuchs EJ, Luznik L, et al. HLA-haploidentical bone marrow transplantation with posttransplant cyclophosphamide expands the donor pool for patients with sickle cell disease. *Blood* 2012;120:4285-4291.
279. Joshi S, Savani BN, Chow EJ, et al. Clinical guide to fertility preservation in hematopoietic cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplant* 2014;49:477-484.
280. Dovey S, Krishnamurti L, Sanfilippo J, et al. Oocyte cryopreservation in a patient with sickle cell disease prior to hematopoietic stem cell transplantation: first report. *J Assist Reprod Genet* 2012;29:265-269.
281. Donnez J, Silber S, Andersen CY, et al. Children born after autotransplantation of cryopreserved ovarian tissue. a review of 13 live births. *Annals of medicine* 2011;43:437-450.
282. Dedeken L, Le PQ, Azzi N, et al. Haematopoietic stem cell transplantation for severe sickle cell disease in childhood: a single centre experience of 50 patients. *Br J Haematol* 2014;165:402-408.
283. Vichinsky EP, Haberkern CM, Neumayr L, et al. A comparison of conservative and aggressive transfusion regimens in the perioperative management of sickle cell disease. The Preoperative Transfusion in Sickle Cell Disease Study Group. *N Engl J Med* 1995;333:206-213.
284. Koshy M, Weiner SJ, Miller ST, et al. Surgery and anesthesia in sickle cell disease. Cooperative Study of Sickle Cell Diseases. *Blood* 1995;86:3676-3684.
285. Neumayr L, Koshy M, Haberkern C, et al. Surgery in patients with hemoglobin SC disease. Preoperative Transfusion in Sickle Cell Disease Study Group. *Am J Hematol* 1998;57:101-108.
286. Vichinsky EP, Neumayr LD, Haberkern C, et al. The perioperative complication rate of orthopedic surgery in sickle cell disease: report of the National Sickle Cell Surgery Study Group. *Am J Hematol* 1999;62:129-138.
287. Hirst C, Williamson L. Preoperative blood transfusions for sickle cell disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;1:CD003149.
288. Charache S, Niebyl JR. Pregnancy in sickle cell disease. *Clin Haematol* 1985;14:729-746.
289. Diav-Citrin O, Hunnisett L, Sher GD, et al. Hydroxyurea use during pregnancy: a case report in sickle cell disease and review of the literature. *Am J Hematol* 1999;60:148-150.
290. Byrd DC, Pitts SR, Alexander CK. Hydroxyurea in two pregnant women with sickle cell anemia. *Pharmacotherapy* 1999;19:1459-1462.
291. Villers MS, Jamison MG, De Castro LM, et al. Morbidity associated with sickle cell disease in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2008;199:125 e121-125.
292. Howard RJ, Tuck SM, Pearson TC. Pregnancy in sickle cell disease in the UK: results of a multicentre survey of the effect of prophylactic blood transfusion on maternal and fetal outcome. *Br J Obstet Gynaecol* 1995;102:947-951.
293. Howard RJ, Tuck SM, Pearson TC. Optimal haematocrit and haemoglobin S levels in pregnant women with sickle cell disease. *Clin Lab Haematol* 1995;17:157-161.



294. Tuck SM, Studd JW, White JM. Pregnancy in sickle cell disease in the UK. *Br J Obstet Gynaecol* 1983;90:112-117.
295. Rajab KE, Issa AA, Mohammed AM, et al. Sickle cell disease and pregnancy in Bahrain. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics* 2006;93:171-175.
296. Al Jama FE, Gasem T, Burshaid S, et al. Pregnancy outcome in patients with homozygous sickle cell disease in a university hospital, Eastern Saudi Arabia. *Archives of gynecology and obstetrics* 2009;280:793-797.
297. Powars DR, Sandhu M, Niland-Weiss J, et al. Pregnancy in sickle cell disease. *Obstet Gynecol* 1986;67:217-228.
298. Smith JA, Espeland M, Bellevue R, et al. Pregnancy in sickle cell disease: experience of the Cooperative Study of Sickle Cell Disease. *Obstet Gynecol* 1996;87:199-204.
299. Serjeant GR, Loy LL, Crowther M, et al. Outcome of pregnancy in homozygous sickle cell disease. *Obstet Gynecol* 2004;103:1278-1285.
300. Seoud MA, Cantwell C, Nobles G, et al. Outcome of pregnancies complicated by sickle cell and sickle-C hemoglobinopathies. *American journal of perinatology* 1994;11:187-191.
301. Sun PM, Wilburn W, Raynor BD, et al. Sickle cell disease in pregnancy: twenty years of experience at Grady Memorial Hospital, Atlanta, Georgia. *Am J Obstet Gynecol* 2001;184:1127-1130.
302. Chakravarty EF, Khanna D, Chung L. Pregnancy outcomes in systemic sclerosis, primary pulmonary hypertension, and sickle cell disease. *Obstet Gynecol* 2008;111:927-934.
303. Koshy M, Chisum D, Burd L, et al. Management of sickle cell anemia and pregnancy. *J Clin Apher* 1991;6:230-233.
304. Anyaegbunam A, Morel MI, Merkatz IR. Antepartum fetal surveillance tests during sickle cell crisis. *Am J Obstet Gynecol* 1991;165:1081-1083.
305. Anyaegbunam A, Mikhail M, Axioitis C, et al. Placental histology and placental/fetal weight ratios in pregnant women with sickle cell disease: relationship to pregnancy outcome. *J Assoc Acad Minor Phys* 1994;5:123-125.
306. Rees DC, Olujohungbe AD, Parker NE, et al. Guidelines for the management of the acute painful crisis in sickle cell disease. *Br J Haematol* 2003;120:744-752.
307. Camous J, N'da A, Etienne-Julan M, et al. Anesthetic management of pregnant women with sickle cell disease--effect on postnatal sickling complications. *Canadian journal of anaesthesia = Journal canadien d'anesthesie* 2008;55:276-283.
308. Anie KA, Green J. Psychological therapies for sickle cell disease and pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2002:CD001916.
309. Chen E, Cole SW, Kato PM. A review of empirically supported psychosocial interventions for pain and adherence outcomes in sickle cell disease. *Journal of pediatric psychology* 2004;29:197-209.
310. Hurtig AL, White LS. Psychosocial adjustment in children and adolescents with sickle cell disease. *Journal of pediatric psychology* 1986;11:411-427.

## 15 VERFAHREN DER KONSENSBILDUNG

---

Im Auftrag der Deutschen Gesellschaft für Kinderheilkunde und Jugendmedizin (DGKJ) durch die Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH).

Die Leitlinie wurde entsprechend der Methodischen Empfehlungen der AWMF als Leitlinie der Entwicklungsstufe 2 auf der Basis einer formalen Konsensfindung entwickelt. Die Leitlinie wurde zunächst von einer Autorengruppe entworfen. Die einzelnen Autoren erarbeiteten verschiedene Kapitel der Leitlinie, die dann vom federführenden Autor zusammengeführt wurden. Die Inhalte wurden auf vier Treffen der Autorengruppe sowie in schriftlicher Korrespondenz diskutiert. Der gemeinsam beschlossene Leitlinienentwurf mit den darin enthaltenen Konsensempfehlungen wurde anschließend einer Expertengruppe zur Diskussion in zunächst schriftlicher Form zugesandt. Der Entwurf und die schriftlich formulierten Kommentare und Änderungsvorschläge der Experten wurden dann in eine formale Konsensuskonferenz eingebracht. Auf der Konsensuskonferenz wurden die Kommentare und Änderungsvorschläge abschließend diskutiert und die Leitlinie verabschiedet. Bei zwei Empfehlungen gab es in der Gruppe der Experten jeweils eine abweichende Meinung (s. Leitlinienreport). Alle anderen Entscheidungen wurden einstimmig getroffen. Zu Details der Leitlinienentwicklung und des Konsensverfahrens informieren Sie sich bitte im Leitlinienreport.

### **Autorengruppe (=GPOH-Konsortium Sichelzellkrankheit)**

Holger Cario (Ulm; GPOH\*/DGKJ), Regine Grosse (Hamburg; GPOH\*), Andrea Jarisch (Frankfurt/Main; GPOH\*/DGKJ), Andreas Kulozik (Heidelberg; GPOH\*/DGHO/SIOP), Joachim Kunz (Heidelberg; GPOH\*/DGKJ), Stephan Lobitz (Berlin, korrespondierender Autor; GPOH\*/DGKJ/SIOP)

### **In die Leitliniendiskussion aktiv einbezogene Experten**

Holger Cario (Ulm; GPOH\*/DGKJ), Stefan Eber (München; GPOH), Regine Grosse (Hamburg; GPOH\*), Gisela Janßen (Düsseldorf; GPOH/DGKJ/DGP), Andrea Jarisch (Frankfurt/Main; GPOH\*/DGKJ), Andreas Kulozik (Heidelberg; GPOH\*/DKGJ/SIOP), Joachim Kunz (Heidelberg; GPOH\*/DGKJ), Stephan Lobitz (Berlin; GPOH\*/DGKJ/SIOP), Beate Mayer (Transfusionsmedizinerin, Berlin; DGTI), Milen Minkov (Wien; GPOH/ÖGKJ\*/AGPHO\*), Markus Schmutz (Zürich; GPOH/SPOG\*), Bernhard Wörmann (Leitlinienkoordinator der DGHO, Berlin; DGHO\*/DGIM)

### **Teilnehmer der Konsensuskonferenz am 07.10.2014 in Frankfurt/Main**

Holger Cario (Ulm; GPOH\*/DGKJ), Andrea Jarisch (Frankfurt/Main; GPOH\*/DGKJ), Andreas Kulozik (Heidelberg; GPOH\*/DGKJ/SIOP), Joachim Kunz (Heidelberg; GPOH\*/DGKJ), Stephan



AWMF-Leitlinie 025/016: Sichelzellkrankheit

Lobitz (Berlin; GPOH\*/DGKJ/SIOP), Milen Minkov (Wien; GPOH/ÖGKJ\*/AGPHO\*), Markus Schmutge (Zürich; GPOH/SPOH\*)

Moderation: Stephan Lobitz (Berlin)

*Mit \* gekennzeichnete Fachgesellschaften haben dem jeweiligen Experten ein offizielles Mandat für die Mitarbeit an dieser Leitlinie erteilt.*



AWMF-Leitlinie 025/016: Sichelzellerkrankheit

### **Beratende wissenschaftliche medizinische Fachgesellschaften**

Deutsche Gesellschaft für Kinderheilkunde und Jugendmedizin (DGKJ), vertreten durch die Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH),

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO),

Österreichische Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (ÖGKJ),

Arbeitsgruppe für Pädiatrische Onkologie/Hämatologie (AGPOH),

Schweizerische Pädiatrische Onkologie Gruppe (SPOG)

### **Korrespondierender Autor**

Dr. med. Stephan Lobitz, MSc

Charité – Universitätsmedizin Berlin

Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Onkologie/Hämatologie/KMT

Augustenburger Platz 1

13353 Berlin

### **Leitlinienkoordination**

Prof. Dr. med. Ursula Creutzig (Hannover)

### **Erstellungsdatum**

12/2014

### **Letzte Überarbeitung**

12/2014

### **Nächste Überprüfung**

12/2017

28.02.2017: Gültigkeit der Leitlinie nach inhaltlicher Überprüfung durch das Leitliniensekretariat verlängert bis 30.12.2019