

Sichelzellkrankheiten

Leitlinie

Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen

Herausgeber

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und
Medizinische Onkologie e.V.
Bauhofstr. 12
10117 Berlin

Geschäftsführender Vorsitzender: Prof. Dr. med. Andreas Hochhaus

Telefon: +49 (0)30 27 87 60 89 - 0

info@dgho.de

www.dgho.de

Ansprechpartner

Prof. Dr. med. Bernhard Wörmann
Medizinischer Leiter

Quelle

www.onkopedia.com

Die Empfehlungen der DGHO für die Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen entbinden die verantwortliche Ärztin / den verantwortlichen Arzt nicht davon, notwendige Diagnostik, Indikationen, Kontraindikationen und Dosierungen im Einzelfall zu überprüfen! Die DGHO übernimmt für Empfehlungen keine Gewähr.

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung / Einführung	3
2 Grundlagen	3
2.1 Definition und Basisinformationen	3
2.2 Epidemiologie	3
2.3 Pathogenese	4
3 Klinisches Bild	4
4 Diagnose	5
4.1 Primärdiagnostik	5
4.2 Diagnostik im Verlauf	6
5 Therapie	7
5.1 Basismaßnahmen	7
5.1.1 Lebensführung	7
5.1.2 Infektionsprophylaxe und Impfungen	7
5.2 Medikamentöse Therapie	8
5.2.1 Hydroxycarbamid	8
5.3 Transfusionen	8
5.3.1 Auswahl der Blutprodukte	8
5.3.2 Hauptindikationen für Transfusionen bzw. Austauschtransfusionen	9
5.3.3 Durchführung einer partiellen / modifizierten Austauschtransfusion	10
5.3.4 Komplikationen	12
5.3.4.1 Hämolytische Transfusionsreaktion	12
5.3.4.2 Eisenüberladung	12
5.4 Aderlässe	12
5.5 Neue Therapieansätze - experimentelle Therapien	12
5.5.1 Stammzelltransplantation	12
5.5.2 Neue medikamentöse Ansätze	13
5.5.3 Gentherapie und Geneditierung	13
6 Akute Komplikationen	13
6.1 Akute Schmerzkrise	13
6.2 Akutes Thorax-Syndrom (ATS)	14
6.3 Spleno-/Hepato-/Biliäre Komplikationen	15
6.3.1 Sequestrationssyndrome	15
6.3.2 Intrahepatische Cholestase (Hyperbilirubinämie-Syndrom)	16
6.3.3 Cholecystolithiasis	16
6.4 Akute neurologische Ereignisse	16
6.5 Priapismus	17
6.6 Infektionen	17

6.6.1 Sepsis	17
6.6.2 Parvovirus B 19 Infektion	18
7 Chronische Komplikationen	18
7.1 Chronische Schmerzen	18
7.2 Avaskuläre Nekrosen	18
7.2.1 Chronische Osteonekrosen	18
7.3 Thrombophilie.....	19
7.4 Kardiopulmonale Komplikationen	20
7.5 Chronisch pulmonale Komplikationen.....	20
7.6 Unterschenkelulzera	21
7.7 Nephropathien	21
7.8 Retinopathien	22
8 Besondere Situationen.....	22
8.1 Betreuung in der Schwangerschaft.....	22
8.2 Besonderheiten der HbSC-Krankheit	23
8.3 Betreuung bei chirurgischen Eingriffen.....	24
9 Literatur	24
14 Links.....	27
15 Anschriften der Experten	28
16 Erklärung zu möglichen Interessenkonflikten.....	29

Sichelzellkrankheiten

Stand: März 2021

Erstellung der Leitlinie:

- [Regelwerk](#)
- [Interessenkonflikte](#)

Autoren: Anette Hoferer, Holger Cario, Selim Corbacioglu, Philipp le Coutre, Laura Distelmaier, Inga Hegemann, Leo Kager, Stephan Lobitz, Markus Schmutzger, Christian Sillaber, Bernhard Wörmann, Roswitha Dickerhoff

Vorherige Autoren: Hermann Heimpel

1 Einleitung / Einführung

Die Sichelzellerkrankung gibt es in Deutschland seit den 60-er Jahren. Zu diesem Zeitpunkt war die Erkrankung in Deutschland, Österreich und der Schweiz noch eine Rarität. Durch die zunehmende Migration hat sich dies in den letzten Jahren verändert und wir sehen mittlerweile ein immer breiter werdendes Spektrum an Patienten mit Hämoglobinopathien.

2 Grundlagen

2.1 Definition und Basisinformationen

Der Begriff Sichelzellkrankheit umfasst alle Hämoglobinopathien, die durch das Hämoglobin S - allein oder in Kombination mit einer anderen β -Globin-Mutation - verursacht werden. Das HbS bildet dabei, jenseits des Neugeborenenalters, mit mindestens 50% (zumeist weit mehr) den Hauptanteil des roten Blutfarbstoffs. Häufige Phänotypen sind die homozygote HbSS-Sichelzellkrankheit, die compound heterozygoten HbS- β -Thalassämien (HbS- β^+ bzw. HbS- β^0 -Thalassämie) und die HbSC-Krankheit. Seltener sind andere Kombinationsformen wie HbSD, und HbS OArab, HbS Lepore und HbSE. Ca. 30% der Patienten aus dem subsaharischen Afrika haben zusätzlich eine hetero- (eine Deletion auf nur einem Allel) oder homozygote (je eine Deletion auf beiden Allelen) α^+ -Thalassämie, die zur Mikrozytose führt. Ca. 17% der Männer aus Zentral-Afrika haben einen G6PD-Mangel. Im mittleren Osten und östlichem Mittelmeerraum beträgt die Häufigkeit der Trägerschaft für α^0 und α^+ Thalassämie 2-3%.

Auf die früher übliche Bezeichnung Sichelzellanämie sollte entsprechend der internationalen Nomenklatur verzichtet werden, da erstens nicht alle Formen der Sichelzellkrankheit mit einer Anämie einhergehen und zweitens nicht die Anämie, sondern die Hämolyse und die durch Gefäßverschluss bedingten Krisen und deren Folgen das Krankheitsgeschehen bei weitem dominieren.

2.2 Epidemiologie

In Deutschland lebten 2017 schätzungsweise mindestens 3000 Kinder und Erwachsene mit Sichelzellkrankheiten [1]. Es sind Immigranten aus Zentral- und West-Afrika, den Ländern des östlichen Mittelmeerraumes (Türkei, Libanon, Palästina, Syrien, Süd-Italien, Griechenland, Nord-Afrika), Irak, Arabische Halbinsel, Indien, Nord- und Süd-Amerika sowie der Karibik. In Ländern mit Neugeborenen-Screening erreichen heute 85 bis 90% aller Kinder mit Sichelzellkrankheiten das Erwachsenenalter [2]

2.3 Pathogenese

Das pathologische HbS ist das Produkt einer β -Globin-Genmutation, die zum Austausch von Glutaminsäure gegen Valin in der Position 6 der β -Kette führt. Die am schwersten verlaufenden Formen der Sichelzellerkrankung sind die homozygote HbSS- Erkrankung, die HbS- β^0 -Thalassämie, die HbSD- und die HbSOArab Erkrankung.

Der wichtigste zusätzliche, genetisch bedingte prognostische Faktor ist der HbF-Gehalt, für welchen verschiedene Formen einer Persistenz der fetalen Hb-Produktion ursächlich sein können. Patienten mit einem HbF >10% haben ein geringeres Risiko für Schmerzkrisen, akute Thorax-Syndrome (ATS) bzw. Unterschenkelulzera. Weitere genetische Einflussfaktoren sind die Ko-Existenz einer α -Thalassämie und eines G6PD-Mangels [3].

3 Klinisches Bild

Idealerweise wird die Diagnose durch das Neonatal-Screening gestellt, das in Deutschland 2021 eingeführt werden soll. Bisher wird die Diagnose meist aufgrund erster Symptome oder zufällig in der Kindheit gestellt. Bei asymptomatischem Krankheitsverlauf oder bei Immigranten aus Ländern mit ungenügendem medizinischem Standard kann sich die Diagnosestellung bis ins Erwachsenenalter verzögern.

Bei nachfolgenden Symptomen oder Befunden muss bei Individuen aus den genannten Risikoländern eine Hb-Analyse zum Ausschluss oder Nachweis einer Sichelzellkrankheit veranlasst werden (siehe [Tabelle 1](#)):

Tabelle 1: Indikation zur Durchführung einer Hb-Analyse bei Herkunft aus Risikoländern

Bei Kindern ist der klinische Verlauf in erster Linie neben der chronischen Hämolyse durch folgende akute Komplikationen charakterisiert: rezidivierende Schmerzkrisen, akutes Thorax-Syndrom (ATS), Milzsequestration (bei HbSS nur bis zum 6. bis 8. Lebensjahr), Pneumokokken-Sepsis und -Meningitis, aplastische Krise bei Parvovirus B19-Infektion, ZNS-Infarkte, paralytischer Ileus durch Mesenterial-Infarkte (sog. Girdle-Syndrom). (s. a. [AWMF-Leitlinie Sichelzellerkrankung Kinder](#))

Bei Erwachsenen stehen mit zunehmendem Lebensalter zusätzlich zu akuten Ereignissen chronische Organschäden im Vordergrund [4]. Milzsequestrationen können, wenn auch selten, bei compound heterozygoten Sichelzellpatienten noch bis ins Erwachsenenalter vorkommen. Das ATS hat im Erwachsenenalter eine hohe Mortalität [5]. Akute ZNS-Ereignisse manifestieren sich bei Erwachsenen meist als intrazerebrale Blutungen, selten als Infarkte. Priapismus ist ein Problem vor allem bei Jugendlichen und Erwachsenen. Auf Grund der funktionellen Asplenie, die sich früher (HbSS; HbS β^0 Thalassämie, HbSD, HbSOArab) oder später (HbSC, HbS β^+ Thalassämie, HbSLepore, HbSE) bei allen Sichelzellpatienten einstellt, besteht lebenslang ein hohes Risiko für das Auftreten einer Sepsis.

Die wichtigsten chronischen Organveränderungen sind in [Tabelle 2](#) dargestellt.

Tabelle 2: Häufigste chronische Organveränderungen bei der Sichelzellerkrankung

• chronische Glomerulonephritis/Sklerose und Nierenversagen
• chronische pulmonale Insuffizienz mit pulmonaler Hypertonie
• aseptische Knochennekrosen (Hüftkopf, Humeruskopf)
• Osteopenie/Osteoporose
• Deckplatten-Einbrüche der Wirbelkörper
• proliferative Retinopathie (vor allem bei HbSC)
• Hörverlust (HbSC)
• Unterschenkel-Ulzera
• Thromboembolien
• stumme ZNS-Infarkte, die zu neuro-psychiatrischen Auffälligkeiten führen können
• Knochenmarkinsuffizienz nach ausgedehnten Marknekrosen
• Myokardfibrose
• evtl. Eisenüberladung und endokrine Ausfälle bei Patienten auf chronischem Transfusionsprogramm ohne Chelattherapie

4 Diagnose

Beispiele der mikroskopischen Diagnostik finden Sie unter eLearning Curriculum Hämatologie (eLCH), <https://ehaematology.com/>.

4.1 Primärdiagnostik

Tabelle 3: Untersuchungsprogramm zur Primär- bzw. Nachweisdiagnostik

<ul style="list-style-type: none">• Blutbild und Charakterisierung des Hämoglobins Mikroskopisches Differenzialblutbild, Erythrozytenindices und Retikulozyten Hämoglobinanalyse in einem für diese Diagnostik ausgewiesenen Labor Hb-Löslichkeitstest zur Abgrenzung des HbS von nicht sichelnden pathologischen Hämoglobinen mit identischen elektrophoretischen bzw. chromatographischen Eigenschaften (z.B. HbD)
<ul style="list-style-type: none">• Molekulargenetische Untersuchungen immer nach vorausgegangener Transfusion in den letzten Monaten bei Verdacht auf Kombinationsformen von HbS mit β- oder α-Thalassämien (der Verdacht resultiert aus einer nicht durch einen Eisenmangel bedingten Mikrozytose/Hypochromie) immer im Rahmen der Pränataldiagnostik
<ul style="list-style-type: none">• Untersuchung der Familienangehörigen

Eine Sichelzellerkrankung ist ausgeschlossen bei normaler Zusammensetzung der Hämoglobine. Heterozygote HbS-Anlageträger (HbS 35-45%) haben keine Blutbildveränderungen und keine klinischen Symptome mit folgenden Ausnahmen:

- Bei bis zu 4% der HbS Anomalieträger können im Laufe des Lebens schmerzlose Hämaturien durch Papillennekrosen auftreten.
- Bei starker körperlicher Anstrengung oder Dehydrierung in Höhen >2500 m kann es bei HbS-Trägern zu schmerzhaften Milzinfarkten kommen.
- Das sehr seltene renale medulläre Karzinom wird überwiegend bei HbS-Heterozygoten beobachtet.

Hat ein HbS-Träger einen HbS-Anteil <35%, liegt gleichzeitig entweder ein Eisenmangel oder eine α Thalassämie vor. Die größte Bedeutung hat die HbS-Heterozygotie für die Nachkommen, wenn beide Partner Träger einer β -Globin-Mutation sind.

4.2 Diagnostik im Verlauf

Sichelzellpatienten müssen in regelmäßigen Abständen (Intervall je nach Schwere der Krankheitsmanifestationen, aber mindestens alle 6 Monate) routinemäßig ambulant untersucht werden (siehe Tabelle 4). Außerdem ist es zur Einschätzung der Schwere der Schmerzkrise eines Patienten sehr hilfreich, ihn auch bei Beschwerdefreiheit zu kennen.

Tabelle 4: Diagnostikprogramm im Verlauf

Alle 3 Monate:
<ul style="list-style-type: none"> • bei Patienten auf einer stabilen Hydroxycarbamid (HU)-Dosis Blutbild (Differenzialblutbild, Retikulozyten) zum Ausschluss einer Myelosuppression
Halbjährlich
<ul style="list-style-type: none"> • Anamnese, körperliche Untersuchung (insbesondere orientiert an möglichen Organschäden und Vorbefunden)
<ul style="list-style-type: none"> • Blutbild mit Retikulozyten, Kreatinin, Harnstoff, Leberwerte
<ul style="list-style-type: none"> • Urinstatus
<ul style="list-style-type: none"> • wenn Protein beim Stäbchentest +, dann Bestimmung Eiweiß/Kreatinin-Quotient aus dem Spontanurin
<ul style="list-style-type: none"> • Blutdruck, O₂-Sättigung
Jährlich
<ul style="list-style-type: none"> • US Abdomen (Nachweis/Ausschluss Gallensteine)
<ul style="list-style-type: none"> • bei Hüftbeschwerden MRT (auch bei leichten chronischen oder rezidivierenden Schmerzen in Knien, Leisten, Gesäß)
<ul style="list-style-type: none"> • EKG
<ul style="list-style-type: none"> • Doppler-Echokardiographie (Pulmonale Hypertonie, diastolische Dysfunktion?)
<ul style="list-style-type: none"> • wenn Doppler-Echo pathologisch (TRV >2,8 m/s) Rechtsherz-Katheter-Untersuchung zum Ausschluss / Nachweis einer pulmonalen Hypertonie
<ul style="list-style-type: none"> • Retina-Untersuchung auf proliferative Retinopathie (besonders häufig bei HbSC-Patienten)
<ul style="list-style-type: none"> • Vitamin D-Spiegel
<ul style="list-style-type: none"> • Angebot der HU-Therapie, wenn noch nicht begonnen (HbSS, HbSβ^0Thal, HbSD, HbSOArab)
<ul style="list-style-type: none"> • Untersuchungen bei biochemisch nachgewiesener Eisenüberladung (s. Onkopedia Leitlinien Beta-Thalassämie)
Vor der ersten Transfusion
<ul style="list-style-type: none"> • Erstbestimmung des genauen Status der Blutgruppeneigenschaften: ABO, RhD, Rhesus-Mosaik, K,k, Kp(a), Kp(b), Fy(a), Fy(b), Jk(a), Jk(b), M, N, S, s, Lu(a), Lu(b), Le(a), Le(b). (Die Bestimmung dient der Risikoabschätzung für die Entwicklung von Allo-Antikörpern und zur Ermöglichung der präventiven Auswahl kompatibler Erythrozytenkonzentrate in den klinisch besonders relevanten Rh-, K, Fy- und Jk-Systemen).

5 Therapie

Die Therapie der Sichelzellerkrankungen ist einem ständigen Wandel unterworfen. Die Betreuung von Sichelzellerkrankten macht es erforderlich, sich an der neueren Literatur und den Ergebnissen von Studien großer Zentren (England, Frankreich, USA) zu orientieren. Diese Information findet sich in den regelmäßig aktualisierten Therapie-Empfehlungen (siehe Kapitel 14 Links).

5.1 Basismaßnahmen

5.1.1 Lebensführung

Trotz Erkrankung sollte für Jugendliche und junge Erwachsene eine möglichst gute **Schul- und Berufsausbildung** angestrebt werden. Berufe mit schwerer körperlicher Belastung müssen gemieden werden.

Sichelzellerkrankten sollten ermuntert werden im Rahmen ihrer individuellen Leistungsfähigkeit **Sport** zu treiben. Kälteexposition (Schwimmen in Wasser mit $<23\text{ }^{\circ}\text{C}$ Temperatur, unzureichende Bekleidung im Winter) und Überanstrengung können Schmerzkrisen auslösen. Jeder muss seine Grenzen kennen und einhalten.

Übergewicht muss vermieden werden, da es für Schwachstellen wie Hüftköpfe eine zusätzliche Belastung darstellt. Es gibt keine Nahrungsmittel, die speziell für Sichelzellerkrankten sinnvoll sind.

Der **Flüssigkeitsbedarf** ist wegen der eingeschränkten Konzentrationsfähigkeit der Niere und der damit verbundenen größeren Urinmenge erhöht und sollte bei ca. $2,5\text{ l/m}^2$ pro Tag liegen. Er sollte durch Wasser (ungesüßte Getränke) gedeckt werden. Alkoholische Getränke sollten vermieden werden.

Rauchen führt nicht nur zu vermehrten Schmerzkrisen, es verstärkt auch die durch die Sichelzellerkrankung bedingten Gefäßschäden.

Vor einer Familiengründung ist dringend zu empfehlen, den Partner auf Trägerschaft anderer Hämoglobin-Anomalien (HbS, HbD, HbOArab, β -Thalassämie) zu untersuchen, um eine genetische Beratung und evtl. pränatale Diagnostik anbieten zu können.

Alle Patienten sollten einen Notfallausweis bei sich führen (kann unter <https://www.sichelzellerkrankheit.info/> bezogen werden)

5.1.2 Infektionsprophylaxe und Impfungen

Alle von der STIKO (Ständige Impfkommission) empfohlenen Impfungen sollten durchgeführt werden <https://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/STIKO/Empfehlungen/Aktuelles/Impfkalender.html>

- Zusätzlich jährliche Grippe-Impfung (Influenza-Viren machen die Schleimhäute „durchlässig“ für Pneumokokken).
- Wenn Sichelzellerkrankten in der Kindheit kein Prevenar 13® (PCV-13) bekommen haben und als Erwachsene bisher nur Pneumovax® (PPSV-23), soll einmalig Prevenar 13 verabreicht werden (Abstand zur vorherigen PPSV-23-Impfung >12 Mo.). Ob mehr als eine Booster-Impfung mit PPSV-23 sinnvoll ist, ist umstritten. In der Schweiz werden die PPSV-23 Wiederholungsimpfungen nicht mehr empfohlen).
- Ein Asplenie-Ausweis sollte ausgehändigt werden (<https://asplenie-net.org/>)

5.2 Medikamentöse Therapie

5.2.1 Hydroxycarbamid

Hydroxycarbamid (HU) ist ein Zytostatikum, das die Ribonukleotid-Reduktase hemmt und die Synthese von HbF steigert. Seit den 90-er Jahren wurde es zuerst bei Sichelzellpatienten mit häufigen und schweren Schmerzkrisen und nach dem ersten ATS eingesetzt. Seit 2014 wird es in vielen Leitlinien allen Patienten mit HbSS, HbS-β° -Thalassämie, HbSD und HbSOArab ab dem 9. Lebensmonat empfohlen. Es reduziert bei ca. 70% der Patienten Schmerzkrisen und ATS und wirkt sich außerdem positiv auf die Nierenfunktion aus [6].

Der genaue Wirkungsmechanismus von HU bei Sichelzellerkrankungen ist noch nicht geklärt. Einige bekannte Mechanismen sind neben der Stimulation der Synthese von HbF, die Reduktion der Adhäsionsmoleküle auf den Retikulozyten, die Verbesserung der Erythrozyten-Hydrierung (Anstieg des MCV unter HU) und die Steigerung der NO-Produktion.

Durchführung der Therapie mit Hydroxyurea (HU):

Therapieeinleitung

Kinder: 20 mg/kg KG pro Tag

Erwachsene: 15 mg/kg KG pro Tag.

HU sollte in einer einzigen Tagesdosis verabreicht werden.

Dosissteigerung

Die maximale Dosis von 35 mg/kg pro Tag sollte in **Steigerungsschritten** von ca. 5 mg/kg alle 6 bis 8 Wochen angestrebt werden. Diskutiert wird auch das Aufdosieren bis zur maximal tolerierten Dosis, wobei es hierzu noch keine ausreichenden Daten gibt.

Nebenwirkungen

Nebenwirkungen sind Myelosuppression, mögliche Azoospermie (Kryokonservierung bei postpubertären Patienten empfohlen), Hypomagnesiämie, Hyperpigmentierung, ggf. Anstieg des Hämoglobins auf Werte >10 g/dl mit Anstieg der Viskosität und evtl. Notwendigkeit von Aderlässen. Bei der empfohlenen Dosierung wurde keine teratogene bzw. onkogene Wirkung beobachtet [7].

CAVE: MCV-Anstieg ist gewünscht und sollte nicht zu einer Dosisreduktion führen.

5.3 Transfusionen

5.3.1 Auswahl der Blutprodukte

Alloimmunisierung, auch nach nur wenigen Transfusionen, sind bei Sichelzellpatienten überdurchschnittlich häufig (20 bis 80%) wegen des großen Unterschiedes in der Verteilung der Blutgruppen-Merkmale in verschiedenen ethnischen Gruppen [8].

Wenn möglich, sollten bereits vor der ersten EK-Gabe die Antigen-Systeme RhD, Rhesus-Mosaik, K,k, Kp(a), Kp(b), Fy(a),Fy(b), Jk(a), Jk(b), M, N, S, s, Lu(a), Lu(b), Le(a), Le(b) mit konventionellen serologischen Verfahren typisiert werden. Nach hochfrequenten EK-Gaben ohne vorherige Antigenaustestung des Patienten oder bei nur schwer mit kompatiblen EKs zu versorgenden Antigenkonstellationen, z.B. Fy(a-), Fy(b-), wie sie häufig bei Personen mit afrikanischer Herkunft zu finden sind, können ggf. molekulargenetische Verfahren helfen verträgliche Blutprodukte zu finden. Darüber hinaus wird diskutiert, ob bei allen Sichelzellpatienten, die regelmäßig Transfusionen benötigen, eine molekulargenetische Typisierung sinnvoll ist [9].

5.3.2 Hauptindikationen für Transfusionen bzw. Austauschtransfusionen

Transfusionen sollten nur bei strenger Indikation gegeben werden. Weder die chronisch niedrigen Hb-Werte bei den homozygoten Sichelzellpatienten (6 bis 8 g/dl) noch Schmerzkrisen sind eine Indikation zur Transfusion.

Generell ist die sogenannte einfache Transfusion „On-top oder top-up“ Transfusion von der Austauschtransfusion zu unterscheiden.

Die einfache Transfusion dient der Verbesserung der Sauerstoffkapazität des Blutes. Sie ist jedoch limitiert durch das gleichzeitige Anheben des Hb-Wertes, einhergehend mit einer Erhöhung der Viskosität. Ein Hämatokrit von 30% (Hb 10 g/dl) sollte nicht überschritten werden. Dringend muss davor gewarnt werden, das Hämoglobin von Sichelzellpatienten auf "Normalwerte" anzuheben. Es entsteht das sog. **Hyperviskositäts-Syndrom**, gekennzeichnet durch Kopfschmerzen, Blutdruckanstieg, Krampfanfälle, manchmal im MRT zu dokumentierende posteriore Leukenzephalopathie, evtl. Hirnblutung und Tod.

Die Austauschtransfusion hingegen ist das wesentlich effektivere Verfahren, da es hier neben der Verbesserung der Sauerstoffkapazität zu einer raschen und effektiven Absenkung des HbS-Anteils relativ zum HbA-Anteil kommt ohne Erhöhung der Viskosität und damit zu einer Reduktion der vaso-occlusiven Komplikationen.

Hieraus ergeben sich die nachfolgenden Indikationen [10, 11]:

Akute Indikationen	Einfache Transfusion:	Austausch-Transfusion: Ziel-HbS <30%
Symptomatische Anämie <ul style="list-style-type: none"> Milz/Leber Sequestration Aplastisch (PV-B19) Schwere Schmerzkrise mit symptomatischer Anämie 	X	
Akuter Apoplex (ischämisch oder Blutung)		X
Akutes Thoraxsyndrom Leichtgradig Schwergradig	X	X
Multiorganversagen		X
Schwere Sepsis		X
Mesenterial/Girdle Syndrom		X
Akute intrahepatische Cholestase		X

Langfristige Indikationen*	Einfache Transfusion	Chronisches Transfusionsprogramm: Ziel-HbS < 30%
Primäre oder sekundäre Schlaganfallprävention		X
Wiederholte ACS trotz Hydroxyurea		X
Wiederholte Schmerzkrisen trotz Hydroxyurea – oder bei Intoleranz von Hydroxyurea		X HbS-Absenkung auf 40-50% kann ausreichend sein
Intraktable Beinulcera		X HbS-Absenkung auf 40-50% kann ausreichend sein
Wiederholte intrahepatische Cholestase		X
progrediente Endorganschäden • Kardial • Pulmonal • renal	X (häufig bei zunehmender Anämie)	
Sonderindikationen		
Komplikationsreiche Schwangerschaft	überwiegend Einfachtransfusionen ausreichend, selten Umstellung auf ein chronisches Austauschprogramm	

Legende:

* Evidenzgrad häufig moderat bis gering

Gleichzeitig müssen die mit den Verfahren verbundenen Limitationen beachtet werden:

Einfache Transfusion	Manuelle Austauschtransfusion	Maschinelle Austauschtransfusion
Durchführung einfach	Kenntnis des Verfahrens erforderlich	nur an Kliniken mit Apherese-Einheit verfügbar
Risiko der Hyperviskosität	bei korrekter Durchführung geringes Risiko einer Hyperviskosität	geringes Risiko der Hyperviskosität
Risiko der Eisenüberladung bei chronischer Transfusion	mittleres Risiko einer Eisenüberladung bei chronischer Transfusion	geringes Risiko einer Eisenüberladung bei chronischer Transfusion
schlechte HbS-Kontrolle	mittlere HbS-Kontrolle, da meist nur begrenzte Blutmengen ausgetauscht werden können	gute HbS-Kontrolle
bei Ziel einer dauerhaften HbS-Absenkung häufige Wiederholungen mit vorherigem Aderlass erforderlich	Wiederholung häufiger, (alle 3-4 Wochen)	Wiederholung seltener (alle 6-8 Wochen)
über normale Venenverweilkanüle	häufig nicht über periphere Venen möglich / bzw. Venensituation limitierend	in der Regel zentraler Zugang erforderlich (Leisten-Sheldon) – oder apherese-tauglicher Port, hier jedoch sehr häufig thromboembolische Komplikationen
zeitaufwendig durch häufige Termine	zeitaufwendig (150-300 Min.)	zeitsparend (90-120 min) und für den Patienten schonender
		in der Nutzen-/Risiko-Abwägung zu bevorzugendes Verfahren
abrechenbar	nur als Transfusion abrechenbar	nur als Transfusion abrechenbar, da noch keine DRG mit der Krankenkasse für dieses Verfahren verhandelt

5.3.3 Durchführung einer partiellen / modifizierten Austauschtransfusion

Bei einer **partiellen Austauschtransfusion** werden zwei Drittel des Patientenblutvolumens ausgetauscht. Hiervon ist die **komplette Austauschtransfusion** zu unterscheiden, bei der das zweifache Blutvolumen ersetzt wird.

75% des Blutvolumens des Patienten (d.h. 75 ml / kg KG x 0,75) müssen entfernt und durch die gleiche Menge Erythrozyten-Konzentrat + physiologische NaCl (im Verhältnis 2:1) ersetzt werden. Diese Verdünnung ist erforderlich, da der Hämatokritwert eines Erythrozytenkonzentrates zwischen 0,5 bis 0,7 beträgt und damit deutlich höher ist als der Hämatokritwert des Patienten.

Sollte der Patient in der Vergangenheit bereits wiederholt Transfusionen erhalten haben, kann der HbS-Anteil vor Transfusion bereits reduziert sein, entsprechend ist eine geringe Menge an Blutvolumen auszutauschen.

Beispiel: für den partiellen Austausch eines 50 kg schweren Patienten müssen 2800 ml Blut entfernt und mit 1865 ml Erythrozyten-Konzentrat + 935 ml physiologischer Kochsalzlösung ersetzt werden (es ist nicht notwendig, FFP zu verwenden). Hierbei sollten beim manuellen Austausch nicht mehr als 4 Erythrozytenkonzentrate in einer Sitzung ausgetauscht werden. Um eine HbS-Konzentration von <30% zu erreichen, kann es notwendig sein, den partiellen Austausch am nächsten Tag zu wiederholen.

Weiterhin ist zu berücksichtigen, welche Höhe des Hämoglobin-Wertes beim Start der manuellen Austauschtransfusion vorliegt:

Bei einem Hb-Wert von >8 g/dl kann direkt wie in der nachfolgenden Anleitung aufgeführt mit dem Austausch begonnen werden

Liegt der Hb-Wert <8 g/dl muss zunächst ein Erythrozytenkonzentrat verabreicht werden, bevor mit dem Aderlass begonnen werden kann.

<p>Vorbereitung: Anlage von 2 großlumigen peripheren Venenkanülen, während des Austausches muss alle 15 Minuten Puls, RR und O₂-Sättigung gemessen werden Bestimmung des Ausgangs-HbS-Wertes</p>
<p>Infusion von 250-500 ml NaCl 0,9% über 15-30 Minuten</p>
<p>Aderlass von 450 ml Blut in 15-30 Minuten</p>
<p>Transfusion des 1. Erythrozytenkonzentrates + 250 ml NaCl 0,9%</p>
<p>Aderlass von 450 ml Blut</p>
<p>Transfusion des 2. Erythrozytenkonzentrates + 250 ml NaCl 0,9%</p>
<p>Aderlass 450 ml Blut</p>
<p>Transfusion des 3. Erythrozytenkonzentrates + 250 ml NaCl 0,9%</p>
<p>Aderlass 450 ml Blut</p>
<p>Transfusion des 4. Erythrozytenkonzentrates + 250 ml NaCl 0,9%</p>
<p>Nachbereitung: Patient muss für mindestens 30 Minuten nach dem Austausch liegen bleiben und die Vitalzeichen müssen weiter überwacht werden. Blutentnahme 30 min nach Ende des Austausches: BB, Hb-Elektrophorese, Elektrolyte, Nierenwerte, Magnesium Nach einem Austausch von 4 Erythrozytenkonzentraten sollte möglichst eine Pause von 4 Stunden bis zur Fortsetzung der Austauschtransfusion gemacht werden!</p>
<p>Zielwerte: Der Ziel-Hb-Wert sollte in etwa dem Steady-State-Hb-Wert entsprechen. Bei Anstieg von mehr als 2 g/dl über dem Steady-State-Hb-Wert oder bei Werten >10 g/dl - nochmals Aderlass Bei Abfall von mehr als 2 g/dl oder Werten < 6 g/dl - Transfusion</p>

5.3.4 Komplikationen

5.3.4.1 Hämolytische Transfusionsreaktion

Wenn der Hb-Wert bei transfundierten Patienten innerhalb weniger Tage nach der Transfusion unter den Wert vor der Transfusion absinkt, bei Hämoglobinurie, fehlender Retikulozytose, massivem LDH-Anstieg und Schmerzen, ähnlich einer Schmerzkrise, muss an das lebensbedrohliche Krankheitsbild der verzögerten hämolytischen Transfusionsreaktion gedacht werden [12]. Diese tritt vor allem bei bereits alloimmunisierten Patienten auf und ist charakterisiert durch die Zerstörung sowohl der transfundierten als auch der eigenen Erythrozyten. Der Coombs-Test kann, muss aber nicht positiv sein. Es darf auf keinen Fall erneut transfundiert werden. Zur Therapie werden empfohlen: Immunglobuline intravenös (IVIg), Corticosteroide, Rituximab, EPO, Eculizumab. Bei dieser Komplikation sollten Experten aus der Transfusionsmedizin konsultiert werden.

5.3.4.2 Eisenüberladung

Sichelzellpatienten haben keine ineffiziente Erythropoese. Das bedeutet, dass eine Eisenüberladung nur durch Transfusionen entsteht. Diese wird genauso behandelt wie die Eisenüberladung bei Thalassämie-Patienten (s. [Onkopedia-Leitlinie Thalassämie](#)).

5.4 Aderlässe

Mehr als 90% aller erwachsenen Patienten mit der Sichelzellkrankheit HbSC haben Hb-Werte >10 g/dl (oft >12 g/dl) und deshalb eine höhere Blut-Viskosität, die zu häufigen Schmerzkrisen, Vertigo und/oder Hörsturz/Schwerhörigkeit führen kann [13]. Bei Patienten mit diesen Manifestationen und einem Hb >11 g/dl empfehlen sich Aderlässe, um den Hb auf <10 g/dl zu senken. Vor längeren (>6 Std.) Flugreisen (trockene Luft im Flugzeug erhöht die Blut-Viskosität noch mehr) kann es ebenfalls hilfreich sein bei HbSC-Patienten mit Hb-Werten >11 g/dl einen Aderlass durchzuführen, um Schmerzkrise beim oder nach dem Flug zu vermeiden, auch wenn dieses Vorgehen nicht im Rahmen von Studien überprüft wurde.

Bei HbSS- bzw. HbS β -Thalassämie-Patienten kann der Hb-Wert unter HU auf Werte >10 g/dl ansteigen und zu den oben genannten Symptomen führen. Auch bei diesen Patienten ist ein Aderlass indiziert. Bei allen Sichelzellpatienten mit Schmerzkrise, deren Hb >10 g/dl ist, sollte ebenfalls ein Aderlass zur Verringerung der Viskosität durchgeführt werden.

5.5 Neue Therapieansätze - experimentelle Therapien

5.5.1 Stammzelltransplantation

Die Stammzelltransplantation mit einem hochauflösenden HLA-identischen Familienspender ist noch immer der einzige etablierte kurative Therapieansatz und sollte unabhängig vom Alter in Erwägung gezogen werden. Die Transplantations-Ergebnisse mit einem Fremdspender hingegen entsprechen nicht denen eines Familienspenders und sollten daher kritisch hinterfragt werden. Da nur für wenige Patienten (<20%) ein HLA-identischer Geschwisterspender oder ein Fremdspender gefunden werden kann, wird in den letzten Jahren zunehmend die haploidentische Transplantation (Eltern, Geschwister und leibliche Kinder) untersucht. In der Hand von erfahrenen Transplantateuren in dafür ausgewiesenen Zentren kann dieses noch experimentell Verfahren, durchaus erfolgreich sein. [14- 16];

Eine prospektive internationale multizentrische Studie untersucht derzeit die Vergleichbarkeit einer Transplantation von einem Geschwisterspender mit einer α/β T-Zell-depletierten haploidenten Stammzelltransplantation (EudraCT: 2018-002652-33).

5.5.2 Neue medikamentöse Ansätze

Crizanlizumab, ein monoklonaler Antikörper gegen P-Selektin, führte in einer randomisierten Phase-II-Studie mit 132 Patienten zur Reduktion der Rate vaso-occlusiver Krisen (VOC) von 2,98/Jahr im Placebo-Arm auf 1,6/Jahr im Verum-Arm ($p=0,01$) und zu einer Senkung der Krankenhaustage mit 6,87 vs 4,00 Tage (n.s.) [17]. Die Behandlung erfolgte in einer Dosierung von 5 mg/kg KG Crizanlizumab alle 4 Wochen. Crizanlizumab stellt damit eine weitere Option zur Prävention von VOC bei Patienten unter Therapie mit Hydroxyurea oder bei Unverträglichkeit/Wirkungslosigkeit von Hydroxyurea dar.

Voxelotor erhöht die O_2 Affinität des HbS und verringert dadurch die Hämolyse [18]. Voxelotor ist von der FDA aber nicht in der EU zugelassen.

Für L-Glutamin hingegen wurde der Antrag auf Zulassung in Europa zurückgezogen.

5.5.3 Gentherapie und Geneditierung

Derzeit sind mehrere gentherapeutische Ansätze in Erprobung. Zum einen wird versucht, über lentivirale Vektoren ein funktionsfähiges β -Globin-Gen in die Stammzellen einzuschleusen, zum anderen wird mittels Geneditierung (CRISPR/Cas9) versucht, die HbF-Produktion zu steigern [19, 20]. Die Studie von Bluebird Bio mit Lentiglobin wurde im Februar 2021 nach dem Auftreten von MDS/AML bei 3 Patienten unterbrochen.

6 Akute Komplikationen

6.1 Akute Schmerzkrise

Schmerzkrisen

Schmerzkrisen charakterisieren die Sichelzellerkrankheit. Sie sind der Grund für 90% der stationären Aufnahmen dieser Patienten. Allerdings werden 90% aller Schmerzepisoden zu Hause behandelt.

Schmerzkrisen sind das Resultat von Gefäßverschlüssen im blutbildenden Knochenmark, die durch eine komplexe Interaktion von Adhäsion der verformten Erythrozyten, aber auch der Granulozyten und Thrombozyten an das Endothel und daraus resultierender Endothel-Läsion mit Inflammation entstehen. Die resultierende ischämische Reperfusionläsion und der oxydative Stress unterhalten die Schmerzen. Zur Analgesie bei Schmerzkrise hat sich das 3-Stufen-Schema der WHO bewährt [21].

A) Leichte Schmerzen

	Einzel-dosis	Applikation	Maximale Tagesdosis
Paracetamol	1 g	oral oder i.v.	4 g bei Gewicht <50 kg (maximal 3 g)
Metamizol	500-1000 mg	oral	4 g
Ibuprofen	400-800 mg	oral	1600-2400 mg (Kontrollen der Nierenfunktion)

B) Mäßig schwere Schmerzen: eines der unter A genannten Analgetika ergänzt durch Tramadol

	Einzel-dosis	Applikation	Maximale Tagesdosis
Tramadol	50-100 mg	oral	400 mg

C) Schwere Schmerzen: eines der unter A genannten Analgetika ergänzt durch Morphin

Morphinum hydrochloricum	Initialer Bolus 0,1 - 0,15 mg/kg KG i.v. oder s.c. (Beurteilung nach 10 bis 15 Minuten, ggf. ein bis zwei Mal im Abstand von 15 bis 20 Minuten wiederholen), danach Dauerinfusion von 0,03 mg/kg/Std. bei Bedarf Steigerung bis zu 0,05 mg/kg/Std). oder PCA (Patienten-kontrollierte Analgesie)
--------------------------	--

Jede Schmerzkrise führt zur CRP-Erhöhung. Ohne gleichzeitiges Fieber >38,5°C ist ein isolierter CRP-Anstieg kein Grund für eine antibiotische Therapie. Transfusionen verschlechtern die Viskosität und sind kontraindiziert bei Schmerzkrise, es sei denn es besteht eine gleichzeitige, symptomatische Anämie. Eine Sauerstoffgabe ist nur bei Bedarf indiziert.

Grundregeln sind bei der Behandlung von Schmerzkrise:

- Die Schmerzen als ernstzunehmende Komplikation einstufen.
- so früh wie möglich mit der analgetischen Behandlung beginnen (vor Vorliegen der Laborwerte)
- keine Retard-Präparate bei akuten Schmerzen
- bei parenteraler Gabe von Opiaten immer begleitend Atemübungen ggf. mit Hilfsgeräten (Triflow) alle 2 Stunden mit je 10 Hüben um eine Hypoventilation zu verhindern,
- Flüssigkeit, wenn möglich oral, nie mehr als 1 1/2 x Erhaltungbedarf, bei pulmonaler Symptomatik, sofortige Reduktion der Flüssigkeit auf maximal Erhaltung; Röntgenbild der Lunge (mit der Frage ATS)
- Bilanzierung, tägl. Kontrolle von Gewicht und Kreatinin, Überwachung mit Oxymeter
- Sauerstoffgabe bei einer Sauerstoff-Sättigung <95%
- bei Sauerstoffgabe O₂-Messung alle 6-8 Stunden jeweils nach einer 15-minütigen Unterbrechung der Sauerstoffgabe (um einen Abfall der Sauerstoffsättigung nicht zu übersehen)
- wenn bei Schmerzkrise Hb >10 g/dl, Aderlass von 5-10 ml/kg um die Viskosität zu senken
- Opiate, wenn verabreicht, ausschleichen
- wenn trotz adäquater Analgesie die Schmerzkrise nicht beherrscht werden kann, ist nach Ausschöpfen aller anderen Möglichkeiten eine partielle Austauschtransfusion indiziert

6.2 Akutes Thorax-Syndrom (ATS)

Das ATS ist eine pulmonale Komplikation bei Sichelzellpatienten, welche die häufigste Todesursache darstellt [5]. Es ist gekennzeichnet durch meist beidseitige Thoraxschmerzen, Fieber,

Tachypnoe, Hypoxie, Husten und eine neu aufgetretene Verschattung im Röntgenbild, häufig sichtbar erst nach dem Auftreten respiratorischer Symptome.

Als Auslöser des ATS bei erwachsenen Patienten sind Hypoventilation und/oder Überwässerung. Diese sind bei einer nicht fachkundigen Behandlung einer Schmerzkrisis häufiger als Infekte. Liegt ursächlich ein Infekt zugrunde, wird dieser überwiegend durch Viren oder Mycobakterien ausgelöst, seltener durch andere Bakterien. Auch Fettembolien aus dem Knochenmark während einer Schmerzkrisis werden diskutiert. Die erwähnten Auslöser bewirken eine Gefäßreaktion mit Sequestration von Blut in regionalen Lungenbezirken. Bei frühzeitiger intensiver Therapie (z.B. Transfusion bzw. Austauschtransfusion) sind klinische Zeichen und radiologische Veränderungen innerhalb weniger Stunden rückläufig [22]. Eine verzögerte Therapie erhöht das Risiko von fortschreitenden pulmonalen Infarkten mit begleitender respiratorischer Insuffizienz bis zum Multiorganversagen.

Die Prävention des ATS hat einen hohen Stellenwert in der Betreuung von Sichelzellerkrankten und erfordert eine begleitende Überwachung der Atmung zur Vermeidung von Hypoventilation sowie eine strikte Kontrolle der Flüssigkeitszufuhr [23]. Nach einem ATS ist HU zur Prävention weiterer Ereignisse indiziert, falls diese Therapie noch nicht eingesetzt wird.

Diagnose

Bei Thoraxschmerzen bzw. Tachypnoe, Dyspnoe, Fieber oder Husten sollte zunächst immer an das ATS gedacht werden. Typische Zeichen im Röntgenbild des Thorax, welche in der Anfangsphase noch fehlen können, sind Infiltrate im Bereich der Unterlappen und Pleuraergüsse. Auf ein CT des Thorax kann in der Regel als zusätzliche Diagnostik verzichtet werden. Sollte dennoch der Verdacht auf eine Lungenembolie bestehen, muss bei der Interpretation von CT-Thorax-Bildern berücksichtigt werden, dass vor allem subsegmentale oder kleine Fülldefekte durch die Sichelzellen selber bedingt sein können und keiner thrombotischen Embolie entsprechen.

D-Dimere sind ebenfalls nur begrenzt hilfreich, da sie bei Sichelzellerkrankten in aller Regel erhöht sind (siehe auch Kapitel 6.3.). Erhöhte CRP-Werte ohne Fieber finden sich typischerweise beim ATS und bedürfen keiner weiteren Abklärung.

Überwachung und Therapie

- Frühzeitig Verlegung auf Intensivstation!
- O₂ Gabe (Sauerstoffsättigung >95%) unter Monitorüberwachung
- 4- bis 6-stündlich Messung des O₂-Wertes (bei Raumluft)
- Flüssigkeitsrestriktion auf maximal 1,5 l/m² (Erwachsene ca. 2 bis 2,5 l/Tag);
- Bilanzierung, tägliche Bestimmung von Kreatinin und Leberwerten
- Antibiotika bei Infekt: Amoxicillin/Clavulansäure bzw. Cephalosporin plus Macrolid
- wenn Hb <7 g/dl einfache Transfusion
- wenn Hb >7g/dl bzw. bei fulminantem Verlauf Austauschtransfusion

6.3 Spleno-/Hepato-/Biliäre Komplikationen

6.3.1 Sequestrationssyndrome

Bei einer Milzsequestration, die bei Patienten mit HbSC, HbS-β -Thalassämie und HbS Lepore bis ins Erwachsenenalter vorkommen kann, wird ein Teil oder auch fast das gesamte Erythrozytenvolumen in der Milz sequestriert [24]. Es kommt zur ausgeprägten Vergrößerung der Milz, zu Anämie mit Retikulozytose, Thrombopenie und Schock. Abdominelle Schmerzen müssen nicht

zwangsläufig auftreten. In den meisten Fällen ist eine Transfusion erforderlich. Wenn transfundiert wird, sollte zuerst nur die Hälfte des geplanten Volumens gegeben werden, da bei einer Milzsequestration ein Teil des sequestrierten Blutes wieder mobilisiert wird. Ein Hyperviskositäts-Syndrom muss vermieden werden. Die Splenektomie sollte erst nach Erreichen eines stabilen Zustandes durchgeführt werden.

6.3.2 Intrahepatische Cholestase (Hyperbilirubinämie-Syndrom)

Ein extremer Bilirubin-Anstieg durch intrahepatische Cholestase auf Werte >30 bis 50 mg/dl, (indirektes und direktes Bilirubin meist im Verhältnis 50:50) wird auch als Hyperbilirubinämie-Syndrom bezeichnet [25]. Es kommt überwiegend bei HbSS-Patienten vor. Während es bei Kindern, die zumeist in gutem Allgemeinzustand sind und normale Transaminasen und keine Organbeteiligung haben, spontan abklingt, stellt es bei Erwachsenen eine lebensbedrohliche Situation dar. Diese ist gekennzeichnet durch einen extremen Bilirubinanstieg, schweres Krankheitsgefühl, akute Niereninsuffizienz und Gerinnungsstörungen. Es besteht eine absolute Indikation zur frühzeitigen Austauschtransfusion.

6.3.3 Cholecystolithiasis

Ca. 70% der erwachsenen Sichelzellpatienten (überwiegend HbSS/HbS- β^0 -Thalassämie) entwickeln auf Grund der chronischen Hämolyse Gallensteine mit entsprechender klinischer Symptomatik (in etwa 20% der Fälle). Die britischen und USA-Leitlinien empfehlen die laparoskopische Cholezystektomie erst bei Symptomen, die französischen Leitlinien auch bei asymptomatischen Patienten.

6.4 Akute neurologische Ereignisse

ZNS Infarkte bzw. Blutungen

ZNS Infarkte traten früher vor allem in der Kindheit auf, bis 1998 Präventiv-Maßnahmen (Transkranielle Doppler-Sonographie (TCDS) und Transfusionen für Risikopatienten) etabliert wurden.

In der 3. Lebensdekade überwiegen **ZNS-Blutungen**, die intrazerebral, subarachnoidal (Aneurysmen), epi- oder subdural auftreten können. Betroffen sind vor allem HbSS- und HbS- β^0 -Thalassämie-Patienten, wesentlich seltener HbSC-Patienten. Risikofaktoren für intrakranielle Blutungen sind neben Aneurysmen ein chronisch erniedrigtes Hb (<6 g/dl) bzw. eine andauernde Granulozytose, eine Transfusion in den letzten 2 Wochen, Corticosteroid-Gabe oder ein ATS [26]. Ca. 10% aller Sichelzellpatienten haben Aneurysmen, allerdings in atypischer Lokalisation [27]. ZNS Blutungen haben eine sehr schlechte Prognose.

Die primären **Infarkte bei** erwachsenen Patienten mit HbSS bzw. HbS- β^0 -Thalassämie (4. Lebensdekade) sind zu ca. 50% auf Gefäßveränderungen der großen cerebralen Arterien zurückzuführen, die restlichen 50% sind eher die Folge von kardial bedingten Embolien, Hypertonus, Rauchen, ATS, Hyperviskosität durch nicht indizierte Transfusionen oder Schwangerschaft. Zerebrale Blutungen bei dieser Patientengruppe beruhen in 85% auf pathologischen Veränderungen der großen Gefäße, in einigen Fällen auf Therapie mit Antikoagulanzen.

Therapie

Bei einem akuten ZNS-Ereignis muss so rasch wie möglich eine partielle Austauschtransfusion durchgeführt werden, um das HbS auf $<30\%$ zu senken. Bei Infarkten wird inzwischen auch bei Sichelzellpatienten, wenn es keine Kontraindikationen gibt, eine thrombolytische Therapie empfohlen [28]. Die Therapie bei intrakraniellen Blutungen richtet sich nach der Lokalisation bzw. dem Ausmaß der Blutung. Nach einem Infarkt ist ein lebenslanges Transfusionsprogramm indi-

ziert. Es ist noch unklar, ob dies auch nach einer Hirnblutung von Nutzen ist. Zudem sollte die Möglichkeit einer Stammzelltransplantation überprüft werden.

6.5 Priapismus

Priapismus (Ursache fast ausschließlich ischämisch bedingt) [29, 30]

Männliche Sichelzellpatienten müssen über das relativ häufige Auftreten eines Priapismus informiert werden (bei ca. 40 bis 50% der erwachsenen Männer). Man unterscheidet kurzdauernde (<3 Std.), spontan sistierende, auch "stuttering" Priapismus genannte Episoden von langdauernden (>3 Std.), die unbehandelt zu Impotenz führen können.

Nächtlicher Priapismus scheint sehr häufig durch **nächtlichen Hypoxien** ausgelöst zu werden. Deshalb wird empfohlen im Schlaflabor nach hypoxischen Episoden zu suchen und den Priapismus ggf. durch nächtliche Sauerstoffgabe zu verhindern.

Andere bekannte Auslöser sind Nikotin, Alkohol, Cannabis, Kokain, Asthma aber auch Hyperviskosität (Hb-Werte >10 bis 11 g/dl). In die empfohlenen Maßnahmen zur Therapie und Prophylaxe sind die Patienten nach Möglichkeit mit einzubeziehen.

Therapie und Prophylaxe

1. rezidivierende, kurze Episoden (sog. "stuttering priapism"):

Patient: Blase entleeren, Flexion und Extension der Beine, reichlich Flüssigkeitszufuhr, Analgetika, Wärme (z.B. heiße Dusche).

Medikation: Etilefrin (alpha-adrenerger Agonist) 5 bis 10 mg oral, Beginn abends, Fortführung 4-stündlich, auch in der Nacht (über 14 Tage), bei Episoden tagsüber, Etilefrin in gleicher Dosierung, 2 x im Tagesverlauf, wenn erfolglos ggf. Crypteron, Tadalafil bzw. Terbutalen (urologische Mitbetreuung empfohlen).

2. Priapismus über 3 Stunden

Wenn keine Rückbildung unter Hydrierung, Wärme, Analgetika, und ggf. Blasenkatheter:

- Drainage der Corpora cavernosa über G 23 Butterfly, anschließend 1-2 x intracavernöse Injektion von 6 - 10 mg Etilefrin.
- Alternativen (da Etilefrin zur Injektion nur noch über Internationale Apotheke erhältlich): Methylenblau 25 mg (Kinder) bzw. 50 mg (Erwachsene) intracavernös oder Epinephrin (Suprarenin®) 10 ml einer 1: 100 000 Lösung intracavernös (Herstellung der Verdünnung: 1 ml einer 1: 1 000 Lösung Epinephrin in 1 Liter 0,9% Na Cl).

3. bei rezidivierenden, langen Episoden

- Unterweisung der Patienten durch den Urologen, selbst mit Butterfly-Nadel (G 25 oder 27) 6 mg Etilefrin intracavernös zu injizieren, wenn unter Hydrierung der Priapismus über eine Stunde anhält.

6.6 Infektionen

6.6.1 Sepsis

Alle Sichelzellpatienten entwickeln früher (HbSS, HbS-β°-Thalassämie, HbSD, HbSOArab) oder später (die übrigen compound-heterozygoten Formen) eine funktionelle Asplenie, die ein hohes

Risiko für eine Pneumokokken-Sepsis darstellt. Erwachsene Sichelzellpatienten sind zusätzlich auch durch gramnegative Keime gefährdet.

Bei unklarem Fieber $>38,5$ °C ist eine Sepsis auszuschließen und unter stationären Bedingungen eine antibiotische Therapie einzuleiten (Blutkulturen, danach vorzugsweise Amoxicillin oder ein Cephalosporin: **Ceftriaxon sollte vermieden werden**, da es in Einzelfällen zu schweren Hämolysen führen kann). Bei fulminanter Sepsis muss eine partielle Austauschtransfusion durchgeführt werden. Hierdurch kann insbesondere bei Salmonellen-Sepsis die hohe Mortalitätsrate gesenkt werden.

6.6.2 Parvovirus B 19 Infektion

Patienten mit chronischer hämolytischer Anämie, d.h. auch Sichelzellpatienten haben bei einer Parvovirus B19 Infektion ein erhöhtes Risiko einer aplastischen Krise. Bei Sichelzellpatienten sind insbesondere das Risiko von Milzsequestration und ATS hervorzuheben [31]. Die Parvovirus B19 Infektion hinterlässt eine lebenslange Immunität. Neben Parvovirus B19 gibt es noch andere, seltenere Erythroviren, die auch zur Aplasie führen können. Es besteht zumeist Transfusionsbedarf.

7 Chronische Komplikationen

7.1 Chronische Schmerzen

Die Inzidenz chronischer Schmerzen (>3 Monate) bei erwachsenen Sichelzellpatienten wird auf ca. 40% geschätzt [32].

Ursachen chronischer Schmerzen wie aseptische Nekrosen (Hüftköpfe, Humerusköpfe, Knie), Deckplatteneinbrüche der Wirbelkörper, Unterschenkel-Ulzera müssen ausgeschlossen werden. Ältere Sichelzellpatienten erfahren durch Schädigung zentraler und peripherer Nerven chronische Schmerzen mit neuropathischer Qualität. [33].

Opiate sind wenig effektiv, Alternativen sind trizyklische Antidepressiva, Antiepileptika und selektive Serotonin Wiederaufnahme Hemmer (SSRI) [34]. Eine besondere Form der neuropathischen Störung bei Sichelzellpatienten manifestiert sich als "numb chin" Syndrom durch Kompression des Nervus mentalis [35]. Das Taubheitsgefühl ist meist einseitig und kann Wochen bis Monate andauern. Wenn Sichelzellpatienten Schmerzen in den kleinen Gelenken der Hände bzw. über Morgensteifigkeit der Hände klagen, muss eine rheumatoide Arthritis ausgeschlossen werden.

7.2 Avaskuläre Nekrosen

Bis zu 90% aller Patienten mit Sichelzellerkrankung entwickeln im Laufe ihres Lebens Osteonekrosen.

Besonders häufig sind die langen Röhrenknochen betroffen, generell können Osteonekrosen jedoch in jedem Knochen auftreten. Begünstigende Faktoren für das Auftreten von Osteonekrosen sind ein hoher Hb-Wert bei niedrigem HbF sowie das zusätzliche Vorliegen einer alpha-Gen-Deletion.

7.2.1 Chronische Osteonekrosen

Osteonekrosen im Bereich der Schulter und des Hüftkopfes sind am häufigsten. Erste Anzeichen bei Hüftkopfnekrosen sind oft Schmerzen im Bereich des Gesäßes, der Leiste

oder der Knie. Auch Schmerzen in der kontralateralen Hüfte oder gar generalisiert kommen vor. Frühe Veränderungen sind nur im MRT sichtbar.

Therapie der chronischen avaskulären Osteonekrose des Hüftkopfes

Die Therapie umfasst 3 Stufen:

1	Konservative Maßnahmen <ul style="list-style-type: none"> • Gezielte Krankengymnastik zur Kräftigung der entsprechenden Muskelpartien
2	Hüftkopf-Dekompression <ul style="list-style-type: none"> • keine randomisierten Studien, Einzelfallentscheidung • Sinnvoll nur in Frühstadien (Stadium I-II)
3	Arthroplastie <ul style="list-style-type: none"> • Bei fortgeschrittenen Stadien mit Zerstörung der Gelenkfläche

Therapie der Humeruskopfnekrose

Auch hier ist die erste Maßnahme gezielte Krankengymnastik. Bei Humeruskopfnekrosen kommt es seltener zur kompletten Zerstörung des Gelenkes.

Knochenstoffwechsel: Osteopenie / Osteoporose

Nach Vitamin-D-Mangel soll bei allen Patienten gesucht werden, da ein Zusammenhang vermutet wird zwischen Mangel und Schmerzhäufigkeit. Bisphosphonate werden derzeit nicht empfohlen.

7.3 Thrombophilie

Die Sichelzellerkrankung ist eine thrombophile Erkrankung. Die Diagnostik ist erschwert, da bei den Patienten durch die chronische Hämolyse und die Vaskulopathie in aller Regel auch ohne embolisches Geschehen erhöhte D-Dimere vorliegen.

Im steady state finden sich D-Dimere in der Höhe von 1,1 mg/l (+/- 0,8 mg/l) in der Krise von 2,7 mg/l (+/-3,1 mg/l). Liegen die D-Dimere deutlich über den Werten einer Sichelzellkrise sollte ein embolisches Geschehen ausgeschlossen werden [36].

Indikationen und Möglichkeiten der Antikoagulation:

	Indikation	Präparate
Thrombose-Prophylaxe	<ul style="list-style-type: none"> • Stationäre Behandlung • Akute Schmerzkrise • Pneumonie • Hochfieberhafter Infekt • Chirurgische Eingriffe • Peripartal 	<ul style="list-style-type: none"> • LMWH • Heparin 3 x 5000 IE • Fondaparinux 2,5 mg
Voll-Antikoagulation	<ul style="list-style-type: none"> • Tiefe Beinvenenthrombose • Lungenembolie • Thrombose bei einliegenden zentralen Venenkatheter 	<ul style="list-style-type: none"> • DOAK* • Cumarine • LMWH

*bisher liegen nur begrenzte Erfahrungen vor, eine Anwendung erscheint möglich

7.4 Kardiopulmonale Komplikationen

Kardiopulmonale Probleme und chronische Niereninsuffizienz und stellen ca. 30% der Todesursachen bei Sichelzellerkrankten (überwiegend HbSS) dar. Die kardialen Probleme unterteilen sich in 2 Gruppen [37].

Pathogenese, Differentialdiagnostik und Therapie kardialer Komplikationen:

	Kardiomyopathie und Herzinsuffizienz	Myokardinfarkt, Arrhythmien, plötzlicher Herztod
Ursache	Chronische Anämie <ul style="list-style-type: none"> • erhöhtes Schlagvolumen • erhöhtes Plasmavolumen • LV-Dilatation und Hypertrophie • kardiale Fibrose • High-output-failure • chronische Hämolyse • mikrovaskuläre Dysfunktion 	Mikrovaskuläre Verschlüsse myokardiale Fibrose und Narbenbildung
Diagnostik	EKG <ul style="list-style-type: none"> • Zeichen der LV-Hypertrophie • 1/3 zeigen prolongierte QTc-Zeit BNP <ul style="list-style-type: none"> • In frühem Stadium oft noch normal Echo <ul style="list-style-type: none"> • Diastolische Dysfunktion • LA-Dilatation • Normale systolische Funktion 	EKG / Langzeit-EKG <ul style="list-style-type: none"> • QTc-Zeit >480 ms • NSTEMI mit unspezifischen EKG-Veränderungen • AV-Block Grad I • Ventrikuläre Arrhythmien Kardio-MRT <ul style="list-style-type: none"> • Narbenbildung Herzkatheter <ul style="list-style-type: none"> • bei V.a. KHK oder V.a. Dilatative Koronaropathie (Koronararterienektasie)
Therapie	vorsichtige Gabe von Schleifendiuretika/ Mineralocorticoidantagonisten (CAVE: bei zu hoher Dosierung Dehydratation und Auslösung einer Sichelzellkrise)	
Sichelspezifische Therapie	Hydroxyurea chronische Bluttransfusionen	Hydroxyurea ggf. chronisches Austauschtransfusionsprogramm (nur wenig Daten verfügbar)

7.5 Chronisch pulmonale Komplikationen

Unter den möglichen Störungen finden sich pulmonale Hypertonie, nächtliche Hypoxie (sleep disorder breathing), Lungenfibrose, chronische Dyspnoe mit pathologischen Lungenfunktions-tests, Asthma (mit und ohne allergische Diathese), chronische Thrombembolien.

Differentialdiagnose/ Therapie pulmonaler Komplikationen:

	Pulmonaler Hochdruck	Lungenfibrose/Thoraxrigidität	Nächtliche Hypoxie	Asthma	Akute/chronische Thrombembolie
Klinik	Belastungsdyspnoe, Präsynkopen, thorakale Schmerzen Unterschenkelödeme	im Verlauf zunehmend eingeschränkte Belastbarkeit	Tagesmüdigkeit, steigender Schmerzmittelbedarf in den Morgenstunden	Anfallsartige Dyspnoe	Dyspnoe
Diagnostik	Echokardiogramm: wenn TRV > 2,9 m/s dann Rechtsherzkatheter (RHK) wenn TRV ≥ 2.5 m/sec - 2,9 m/sec wenn 6 Minuten Geh-test pathologisch bzw. das BNP > 160 pg/ml dann RHK	O2-Sättigung CT-Thorax nativ Lungenfunktion: Häufig restriktive Ventilationsstörung durch Zunahme der Thoraxrigidität Abnahme DLCO und VC, TLC	Schlaflabor oder 24h-Erfassung der Sauerstoff-Sättigung	Lungenfunktion	CT-Angiographie oder Lungenszintigramm (CAVE: Abgrenzung manchmal schwierig zu Obstruktion durch Sichelzellen) D-Dimer-Erhöhung: Wenn höher als in der Sichelzellkrise (s. Thrombophilie)
Sichelspezifische Therapie	Alle Patienten sollten Hydroxyurea erhalten, bei fehlender klinischer Verbesserung Diskussion chronisches Transfusionsprogramm (siehe Kapitel 5.3.2)				
Allgemeine Therapie	ggf. Bosentan oder Prostanoid-Antagonisten kein Sildenafil	Atemgymnastik	Nächtliche Sauerstofftherapie	β2-Agonisten inhalative Steroide	Antikoagulation (siehe Kapitel 6.3)

7.6 Unterschenkelulzera

Vorkommen: 25 % aller Sichelzellpatienten, vor allem aber HbSS-Patienten afrikanischer Herkunft, mögliche Ursachen: Trauma, ausgeprägte intravasale Hämolyse, aber auch Endothelschäden, Thrombophilie und Inflammation durch die Sichelzellkrankheit.

Die wichtigsten Aspekte der Behandlung sind: frühes Hinzuziehen eines Wundexperten und eine adäquate Schmerztherapie. Auf jeden Fall muss folgendes vermieden werden: Biopsie der Wunde; Spaltlappendeckung; haftende Verbände.

Die Heilung wird beschleunigt durch granulationsfördernde Verbände, Curettage von Belägen, Kompressionsverband. Darüber hinaus sollte die Therapie mit Hydroxyurea erwogen werden. Die in der Fachinformation beschriebene Nebenwirkung der Entwicklung von Beinulcera stellt hierbei keine Kontraindikation dar. Um systemische Opiate bei sehr starken Schmerzen zu vermeiden, können Opiate topisch eingesetzt werden, als Lösung direkt auf die Wunde [38, 39].

7.7 Nephropathien

Die Nephropathie ist die häufigste chronische Organschädigung und betrifft überwiegend Patienten mit HbSS, HbS-β°-Thalassämie, HbSD, HbSOArab. Sie wird verursacht durch Hyperfiltration, Folgen der intravasalen Hämolyse, endotheliale Dysfunktion, Vaso-Okklusionen der Medulla sowie Toxizität der NSAR [40].

Differentialdiagnostik und Therapie der renalen Manifestationen [41]

Lokalisation	Pathophysiologie	Manifestation	Diagnostik	Therapie
Tubulus	Konzentrationsdefekt ab Kleinkindzeit	Enuresis evtl. bis Erwachsenenalter	Urinosmolarität: Hyposthenurie	keine Flüssigkeitsbeschränkung, nephrol u/o urologische Enuresistherapie
Papillen	Nekrosen bei 13-30% der Patienten	Schmerzlose Makrohämaturie	US der Nieren	sistiert spontan, Bettruhe, Flüssigkeit
Prärenal	in 4% bei Schmerzkrisen, ATS	Akutes Nierenversagen	Kreatinin ↑	evtl. Dialyse
Glomeruli	Hyperfiltration Endothelschaden	Albuminurie, Hämaturie	ab 7 Jahre jährl. Urinanalyse, wenn Stix pos. Albumin/Kreatinin Quotient 24 Std. Urin CAVE: Kreatinin falsch niedrig (obere Normgrenze 0,8 mg/dl)	wenn Proteinurie > 300 mg/ 24 Std. ACE Hemmer Hydroxycarbamid Chron. Niereninsuffizienz*: Erythropoietin in hoher Dosis**

Legende:

* Bei Dialysepflicht frühzeitige Nierentransplantation, da dies zu einer Prognoseverbesserung führt [42];

** Sichelzellpatienten brauchen sehr hohe Dosen Erythropoietin, Beginn mit 150-200 U / kg / Woche, Steigerung alle 4- 6 Wochen

7.8 Retinopathien

Eine proliferative Retinopathie (PRP) kommt bei HbSS- und HbS-β-Thalassämie Patienten in ca. 20%, bei HbSC-Patienten in ca. 75% der Fälle vor [43]. Folgen der PRP sind Retinaablösung und Glaskörperblutungen.

Bei HbSC-Patienten muss ab dem 7. Lebensjahr, bei HbSS- bzw. HbS-β-Thalassämie-Patienten ab dem 10. Lebensjahr jährlich eine Retinoskopie durchgeführt werden. Die späteren Stadien benötigen eine Laser-Koagulation. Inzwischen wird diskutiert, ob Injektionen in den Glaskörper von Bevacizumab (monoklonaler anti-VEGF Antikörper zur Angiogenesehemmung) bei Sichelzellpatienten angewandt werden sollen [44].

8 Besondere Situationen

8.1 Betreuung in der Schwangerschaft

Sichelzellpatientinnen haben eine mit der gesunden Bevölkerung zunächst vergleichbare Fertilität. Allerdings scheint sich die ovarielle Reserve mit zunehmendem Alter schneller zu erschöpfen [45]. Vor einer geplanten Schwangerschaft sollten folgende Untersuchungen gemacht werden:

- Untersuchung des Partners auf Trägerschaft einer β-Globin-Mutation (HbS, HbD, β-Thalassämie, Hb Lepore, α-Thalassämie), um genetische Beratung und pränatale Diagnostik durchführen zu können.
- Screening auf Erythrozyten - AK
- Cholezystektomie, wenn Gallensteine nachgewiesen
- Echokardiographie, um pulmonalen Hochdruck auszuschließen (absolute Kontraindikation für eine Schwangerschaft!)
- bei chronisch transfundierten Patientinnen Evaluation der Eisenüberladung und evtl. intensive Chelattherapie

Eine engmaschige Betreuung der Schwangeren gemeinsam durch Gynäkologen und Hämatologen ist unerlässlich. Die Vorsorge-Untersuchungen sollten doppelt so häufig durchgeführt werden wie bei einer gesunden Schwangeren, da es sich um eine Hochrisiko-Schwangerschaft handelt. Die Entbindung muss in einer Klinik Level 3 stattfinden. Die Frühgeburtsrate ist erhöht.

Die hypothetische teratogene Wirkung von Hydroxycarbamid (HU) beim Menschen beruht auf Daten von Tierversuchen in den 60er und 80er Jahren, bei denen Ratten bzw. Hamster ein Vielfaches (50-100x) der Dosis bekamen, die bei Sichelzellanämie angewandt wird. Bei Kindern, deren Mütter oder Väter um den Zeitpunkt der Konzeption und/oder während der Schwangerschaft HU genommen hatten, wurden hingegen bisher keine Fehlbildungen gesehen [46]. Zur Zeit wird daher zu Recht diskutiert, ob Hydroxyurea während der Schwangerschaft weiter gegeben werden kann [47]. Die offiziellen Empfehlungen der internationalen Leitlinien in Übereinstimmung mit der Fachinformation sind noch immer, HU 3-6 Monate vor einer geplanten Schwangerschaft abzusetzen. Allerdings sehen wir uns immer wieder mit der Situation konfrontiert, dass Patientinnen unter der Therapie mit HU ungeplant schwanger werden. In diesem Fall scheint es nach ausführlicher Beratung der Patienten vertretbar, die Schwangerschaft fortzuführen und das HU abzusetzen. In einigen Zentren wird unter bestimmten Umständen im Rahmen einer Nutzen-/Risiko-Abwägung das HU sogar weiter durch die gesamte Schwangerschaft verabreicht [7]. Alternativ kann bei Zunahme der Schmerzereignisse nach Absetzen des HU auf ein chronisches Transfusionsprogramm umgestellt werden.

Während der Schwangerschaft kann es zu gehäuften Schmerzkrisen kommen, die nach denselben Prinzipien wie vor der Schwangerschaft behandelt werden. Ausnahmen: kein Novalgin in der Schwangerschaft, keine NSAR im letzten Drittel der Schwangerschaft, da sonst das Frühgeburts-Risiko erhöht wird. PCM und Opiate sind während der gesamten Schwangerschaft erlaubt.

Ob sich routinemäßige Transfusionen neben dem Nutzen für die Mutter auch positiv auf den Feten auswirken ist umstritten [48, 49]. Transfusionen sind indiziert bei akutem Thorax-Syndrom, Organversagen, symptomatischer Anämie. Sie sind oft notwendig, wenn nach Absetzen des HU wieder schwere und häufige Schmerzen auftreten. Für den Entbindungsmodus sind die geburtshilflichen Kriterien entscheidend. Bei einer Sectio ist eine Regional-Anästhesie einer Vollnarkose vorzuziehen. Nach einer vaginalen Entbindung ist eine Thromboseprophylaxe für 7 Tage, nach einer Sectio für 6 Wochen notwendig.

HU wird in der Muttermilch ausgeschieden, allerdings in sehr geringen Dosen. Die Weiterführung von HU während des Stillens wird von Behandelnden unterschiedlich gehandhabt [50].

8.2 Besonderheiten der HbSC-Krankheit

In Deutschland lebende HbSC-Patienten stammen aus Ghana, Burkina-Faso, Togo, Kamerun, Nigeria - aber auch aus der Karibik und Nord- und Südamerika. Diese Form der Erkrankung wird zu Unrecht oft als "leichte Form der Sichelzellanämie" bezeichnet (keine ZNS-Infarkte, selten ATS, selten Niereninsuffizienz, höhere Lebenserwartung als HbSS-Patienten) Die Erkrankung ist weder leicht noch trifft der Begriff "Sichelzellanämie" zu: die Lebensqualität der HbSC-Patienten kann extrem beeinträchtigt werden durch Blindheit und / oder Taubheit [13] und >90% der erwachsenen Patienten haben keine Anämie sondern Hb-Werte im unteren Bereich der Altersnorm.

Nach der Pubertät haben >90% der Betroffenen einen Hb-Wert weit über 10 g/dl, oft 13 bis 14 g/dl. Die abnorm geformten Erythrozyten beeinträchtigen die Fließeigenschaften des Blutes. Die Folgen der hohen Blutviskosität sind: Schmerzen, chronische Kopfschmerzen, oft Dauerschmerzen im gesamten Skelettsystem, Hörstürze, die, wenn falsch behandelt, zur irreversiblen Taubheit und proliferative Retinopathie (bei ca. 70% der Patienten) die unbehandelt zur Blindheit führen kann. Auch das Risiko für thromboembolische Ereignisse ist erhöht.

Aderlässe sind indiziert bei allen symptomatischen Patienten, vor allem bei denen, die einen akuten Hörsturz erleiden. Cortison ist kontraindiziert, da es zu einer Granulozytose führt, die die Viskosität noch mehr erhöht und den Hörsturz irreversibel macht. Sollte der Aderlass nicht zum Erfolg führen, darf Cortison nur nach partieller Austauschtransfusion gegeben werden.

Bei HbSC-Patienten muss ab dem 7. Lebensjahr jährlich eine Retinoskopie durchgeführt werden. Wird eine proliferative Retinopathie zu spät erkannt und behandelt, führt dies zu irreversiblen Visusverlust.

8.3 Betreuung bei chirurgischen Eingriffen

Chirurgische Eingriffe

Alle Eingriffe in Allgemeinnarkose müssen unter stationären Bedingungen in Kliniken mit Expertise in der Behandlung von Sichelzellerkrankten durchgeführt werden.

Vor Durchführung des Eingriffes müssen das individuelle Risiko des Patienten, der Steady-State Hb-Wert, Komplikationen bei vorherigen Transfusionen (Vorliegen von Allo-Antikörpern, Risiko des Auftretens einer posttransfusionellen Hämolyse) als auch das OP-Risiko berücksichtigt werden.

Hieraus ergeben sich die folgenden Empfehlungen [7, 51]:

	Niedriges Risiko	Mittleres Risiko	Hohes Risiko
OP-Risiko	kurzer Eingriff (< 1 h), minimales OP-Risiko, laparoskopische CHE (ohne Risikofaktoren), Port-Implantation	Laparoskopische CHE (mit Risiko-Faktoren), Tonsillektomie, ophthalmologische Eingriffe, Hüft-TEP	abdominelle Eingriffe, neurochirurgische Eingriffe, Herz-/Lungeneingriffe
Patienten-Risiko	kein Risikofaktor Steady-state Hb \geq 7-8 g/dl	Z.n. akutem Thoraxsyndrom, wiederholte chronische Probleme, häufige Schmerzkrisen	Akutes Thoraxsyndrom innerhalb der letzten 6 Monate, mehrfache Thoraxsyndrome, Schlaganfall
Therapie	keine	Top-up-Transfusion (hierbei sollte der Hb-Wert 10 g/dl nicht übersteigen!!)	Austauschtransfusion mit Absenkung des HbS-Anteils auf <30%

Bei jeder Allgemeinnarkose bei Sichelzellerkrankten ist auf folgendes zu achten:

- Hydrierung mit 1500 ml/m² 24 Std. von Beginn der Nüchternheit bis zur vollen oralen Flüssigkeitszufuhr
- Oxygenierung von Prämedikation bis zum vollen Wachsein, unter Oxymeterkontrolle.
- kontinuierliche postoperative Pulsoxymetrie bis mindestens zum Morgen des ersten postoperativen Tages, Ziel-Sauerstoff-Sättigung >95%
- Postoperative Atemgymnastik mit Triflow
- Vermeiden einer Unterkühlung
- Postoperative Thromboseprophylaxe mit low-dose-Heparinisierung (LMWH) bei mittlerem und hohem Risiko, vor allem bei Patienten mit Sichelzell- β -Thalassämie und HbSC-Erkrankung empfohlen, bei niedrigem Risiko zu erwägen (z.B. nach Portimplantation).

9 Literatur

1. Kunz, J: Sick cell disease in Germany: Results from a national registry. Pediatric blood & cancer 67:e28130, 2020. DOI:10.1002/pbc.28130

2. Quinn CT, Rogers ZR, McCavit TL, Buchanan GR: Improved survival of children and adolescents with sickle cell disease. *Blood* 115:3447-3452, 2010. [DOI:10.1182/blood-2009-07-233700](https://doi.org/10.1182/blood-2009-07-233700)
3. Piel FB, Steinberg MH, Rees DC: Sickle Cell Disease. *The New England journal of medicine* 376, 1561-1573, 2017. [DOI:10.1056/NEJMra1510865](https://doi.org/10.1056/NEJMra1510865)
4. Thein SL, Howard J: How I treat the older adult with sickle cell disease. *Blood* 132:1750-1760, 2018. [DOI:10.1182/blood-2018-03-818161](https://doi.org/10.1182/blood-2018-03-818161)
5. Howard J, Hart N, Roberts-Harewood M, et al.: Guideline on the management of acute chest syndrome in sickle cell disease. *Br J Haematol* 169:492-505, 2015. [DOI:10.1111/bjh.13348](https://doi.org/10.1111/bjh.13348)
6. Qureshi A, Kaya B, Pancham S, et al.: Guidelines for the use of hydroxycarbamide in children and adults with sickle cell disease: A British Society for Haematology Guideline. *Br J Haematol* 181:460-475, 2018. [DOI:10.1111/bjh.15235](https://doi.org/10.1111/bjh.15235)
7. Habibi A, Arlet JB, Stankovic K, et al.: Recommandations françaises de prise en charge de la drépanocytose de l'adulte: actualisation 2015 [French guidelines for the management of adult sickle cell disease: 2015 update]. *Rev Med Interne* 36(5 Suppl 1):5S3-5S84, 2015. [DOI:10.1016/S0248-8663\(15\)60002-9](https://doi.org/10.1016/S0248-8663(15)60002-9)
8. Tormey CA, Hendrickson JE.: Routine non-ABO blood group antigen genotyping in sickle cell disease: the new frontier in pretransfusion testing? *Transfusion* 55:1374-1377, 2015. [DOI:10.1111/trf.13065](https://doi.org/10.1111/trf.13065)
9. Putzulu R, Piccirillo N, Orlando N, et al.: The role of molecular typing and perfect match transfusion in sickle cell disease and thalassaemia: An innovative transfusion strategy. *Transfus Apher Sci* 56:234-237, 2017. [DOI:10.1016/j.transci.2017.01.003](https://doi.org/10.1016/j.transci.2017.01.003)
10. Davis BA, Allard S, Qureshi A, et al.: Guidelines on red cell transfusion in sickle cell disease Part II: indications for transfusion. *Br J Haematol* 176(2):192-209, 2017. [DOI:10.1111/bjh.14383](https://doi.org/10.1111/bjh.14383)
11. Howard J.: Sickle cell disease: when and how to transfuse. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2016, 625-631, 2016. [DOI:10.1182/asheducation-2016.1.625](https://doi.org/10.1182/asheducation-2016.1.625)
12. Habibi A, Mekontso-Dessap A, Guillaud C, et al.: Delayed hemolytic transfusion reaction in adult sickle-cell disease: presentations, outcomes, and treatments of 99 referral center episodes. *Am J Hematol* 91:989-994, 2016. [DOI:10.1002/ajh.24460](https://doi.org/10.1002/ajh.24460)
13. Lionnet F, Hammoudi N, Stojanovic KS, et al.: Hemoglobin sickle cell disease complications: a clinical study of 179 cases. *Haematologica* 97:1136-1141, 2012. [DOI:10.3324/haematol.2011.055202](https://doi.org/10.3324/haematol.2011.055202)
14. Eapen M, Brazauskas R, Walters MC, et al.: Effect of donor type and conditioning regimen intensity on allogeneic transplantation outcomes in patients with sickle cell disease: a retrospective multicentre, cohort study. *Lancet Haematol* 6:e585-e596, 2019. [DOI:10.1016/S2352-3026\(19\)30154-1](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(19)30154-1)
15. Cappelli B, Volt F, Tozatto-Maio K, et al.: Risk factors and outcomes according to age at transplantation with an HLA-identical sibling for sickle cell disease. *Haematologica* 104:e543-e546, 2019. [DOI:10.3324/haematol.2019.216788](https://doi.org/10.3324/haematol.2019.216788)
16. Foell J, Schulte JH, Pfirstinger B, et al.: Haploidentical CD3 or α/β T-cell depleted HSCT in advanced stage sickle cell disease. *Bone Marrow Transplant* 54:1859-1867, 2019. [DOI:10.1038/s41409-019-0550-0](https://doi.org/10.1038/s41409-019-0550-0)
17. Ataga KI, Kutlar A, Kanter J, et al.: Crizanlizumab for the Prevention of Pain Crises in Sickle Cell Disease. *N Engl J Med* 376:429-439, 2017. [DOI:10.1056/NEJMoa1611770](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1611770)
18. Vichinsky E, Hoppe CC, Ataga KI, et al.: A Phase 3 Randomized Trial of Voxelotor in Sickle Cell Disease. *N Engl J Med* 381:509-519, 2019. [DOI:10.1056/NEJMoa1903212](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1903212)

19. Demirci S, Uchida N, Tisdale JF.: Gene therapy for sickle cell disease: An update. *Cytotherapy* 20:899-910, 2018. DOI:10.1016/j.jcyt.2018.04.003
20. Antoniani C, Meneghini V, Lattanzi A, et al.: Induction of fetal hemoglobin synthesis by CRISPR/Cas9-mediated editing of the human β -globin locus. *Blood* 131:1960-1973, 2018. DOI:10.1182/blood-2017-10-811505
21. Fiocchi J, Urits I, Orhurhu V, et al.: A Comprehensive Review of the Treatment and Management of Pain in Sickle Cell Disease. *Curr Pain Headache Rep* 24:17, 2020. DOI:10.1007/s11916-020-00854-y
22. Martin L, Buonomo C.: Acute chest syndrome of sickle cell disease: radiographic and clinical analysis of 70 cases. *Pediatr Radiol* 27:637-641, 1997. DOI:10.1007/s002470050202
23. Quinn CT, Buchanan GR. The acute chest syndrome of sickle cell disease. *J Pediatr* 135:416-422, 1999. DOI:10.1016/s0022-3476(99)70162-9
24. Naymagon L, Pendurti G, Billett HH.: Acute Splenic Sequestration Crisis in Adult Sickle Cell Disease: A Report of 16 Cases. *Hemoglobin* 39:375-379, 2015. DOI:10.3109/03630269.2015.1072550
25. Shah R, Taborda C, Chawla S.: Acute and chronic hepatobiliary manifestations of sickle cell disease: A review. *World J Gastrointest Pathophysiol* 2017:108-116, 2017. DOI:10.4291/wjgp.v8.i3.108
26. Kassim AA, Galadanci NA, Pruthi S, DeBaun MR: How I treat and manage strokes in sickle cell disease. *Blood* 125:3401-3410, 2015. DOI:10.1182/blood-2014-09-551564
27. Nabavizadeh SA, Vossough A, Ichord RN, et al.: Intracranial aneurysms in sickle cell anemia: clinical and imaging findings. *J Neurointerv Surg* 8:434-440, 2016. DOI:10.1136/neurintsurg-2014-011572
28. Adams RJ, Cox M, Ozark SD, et al.: Coexistent Sickle Cell Disease Has No Impact on the Safety or Outcome of Lytic Therapy in Acute Ischemic Stroke: Findings From Get With The Guidelines-Stroke. *Stroke* 48:686-691, 2017. DOI:10.1161/STROKEAHA.116.015412
29. Raghunathan VM, Whitesell PL, Lim SH: Sleep-disordered breathing in patients with sickle cell disease. *Ann Hematol* 97:755-762, 2018. DOI:10.1007/s00277-017-3199-z
30. Olujohungbe A, Burnett AL: How I manage priapism due to sickle cell disease. *Br J Haematol* 160:754-765, 2013. DOI:10.1111/bjh.12199
31. Smith-Whitley K, Zhao H, Hodinka RL, et al.: Epidemiology of human parvovirus B19 in children with sickle cell disease. *Blood* 103:422-427, 2004. DOI:10.1182/blood-2003-01-0069
32. Brandow AM, Farley RA, Panepinto JA: Neuropathic pain in patients with sickle cell disease. *Pediatr Blood Cancer* 61:512-517, 2014. DOI:10.1002/pbc.24838
33. Field JJ, Ballas SK, Campbell CM, et al.: AAAPT Diagnostic Criteria for Acute Sickle Cell Disease Pain. *J Pain* 20:746-759, 2019. DOI:10.1016/j.jpain.2018.12.003
34. Magrinelli F, Zanette G, Tamburin S: Neuropathic pain: diagnosis and treatment. *Pract Neurol* 13:292-307, 2013. DOI:10.1136/practneurol-2013-000536
35. Ballas SK, Darbari DS: Neuropathy, neuropathic pain, and sickle cell disease. *Am J Hematol* 88:927-929, 2013. DOI:10.1002/ajh.23575
36. Shah N, Thornburg C, Telen MJ, Ortel TL. Characterization of the hypercoagulable state in patients with sickle cell disease. *Thromb Res* 130:e241-e245, 2012. DOI:10.1016/j.thromres.2012.08.307
37. Hammoudi N, Lionnet F, Redheuil A, Montalescot G: Cardiovascular manifestations of sickle cell disease. *Eur Heart J* 41:1365-1373, 2014. DOI:10.1093/eurheartj/ehz217

38. Minniti CP, Kato GJ. Critical Reviews: How we treat sickle cell patients with leg ulcers. *Am J Hematol* 91:22-30, 2016. DOI:10.1002/ajh.24134
39. Ballas SK: Treatment of painful sickle cell leg ulcers with topical opioids. *Blood* 99:1096, 2002. DOI:10.1182/blood.v99.3.1096
40. Hariri E, Mansour A, El Alam A, Daaboul Y, Korjian S, Aoun Bahous S: Sickle cell nephropathy: an update on pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Int Urol Nephrol* 50:1075-1083, 2018. DOI:10.1007/s11255-018-1803-3
41. Audard V, Bartolucci P, Stehlé T: Sickle cell disease and albuminuria: recent advances in our understanding of sickle cell nephropathy. *Clin Kidney J* 10:475-478, 2017. DOI:10.1093/ckj/sfx027
42. Sharpe CC, Thein SL. How I treat renal complications in sickle cell disease. *Blood* 123:3720-3726, 2014. DOI:10.1182/blood-2014-02-557439
43. Saidkasimova S, Shalchi Z, Mahroo OA, et al.: Risk factors for visual impairment in patients with sickle cell disease in London. *Eur J Ophthalmol* 26:431-435, 2016. DOI:10.5301/ejo.5000767
44. Belin PJ, Lee AC, Greaves G, Kosoy J, Lieberman RM. The use of bevacizumab in pediatric retinal and choroidal disease: A review. *Eur J Ophthalmol* 29:338-347, 2019. DOI:10.1177/1120672119827773
45. Kopeika J, Oyewo A, Punnialingam S, et al.: Ovarian reserve in women with sickle cell disease. *PLoS One* 14:e0213024, 2019. DOI:10.1371/journal.pone.0213024
46. Ballas SK, McCarthy WF, Guo N, et al.: Exposure to hydroxyurea and pregnancy outcomes in patients with sickle cell anemia. *J Natl Med Assoc* 101:1046-1051, 2009. DOI:10.1016/s0027-9684(15)31072-5
47. Savage WJ, Buchanan GR, Yawn BP, et al.: Evidence gaps in the management of sickle cell disease: A summary of needed research. *Am J Hematol* 90:273-275, 2015. DOI:10.1002/ajh.23945
48. Koh MB, Lao ZT, Rhodes E.: Managing haematological disorders during pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 27:855-865, 2013. DOI:10.1016/j.bpobgyn.2013.08.002
49. Naik RP, Lanzkron S. Baby on board: what you need to know about pregnancy in the hemoglobinopathies. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 208-214, 2012. DOI:10.1182/asheducation-2012.1.208
50. Sylvester RK, Lobell M, Teresi ME, Brundage D, Dubowy R: Excretion of hydroxyurea into milk. *Cancer* 60:2177-2178, 1987. DOI:10.1002/1097-0142(19871101)60:9<2177::aid-cncr2820600911>3.0.co;2-p
51. 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* 381:930-938, 2013. DOI:10.1016/S0140-6736(12)61726-7

14 Links

www.sichelzellkrankheit.de Leitfaden zur Betreuung von Sichelzellpatienten

www.sichelzellkrankheit.info Homepage des GPOH Konsortiums Sichelzellkrankheit

www.IST-ev.org Homepage der Selbsthilfegruppe Interessengemeinschaft Sichelzellkrankheit und Thalassämie e.V.

15 Anschriften der Experten

Dr. Anette Hoferer

Robert-Bosch-Krankenhaus
Auerbachstr. 110
70376 Stuttgart
anette.hoferer@rbk.de

Prof. Dr. med. Holger Cario

Universitätsklinikum Ulm
Klinik für Kinder- u. Jugendmedizin
Kinder-Hämatologie, -Onkologie & -Hämostaseologie
Eythstr. 24
89075 Ulm
holger.cario@uniklinik-ulm.de

Prof. Dr. med. Selim Corbacioglu

Universitätsklinikum Regensburg
Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin
Franz-Josef-Strauss-Allee 11
93053 Regensburg
selim.corbacioglu@ukr.de

Prof. Dr. med. Philipp le Coutre

Charité Universitätsmedizin Berlin
Campus Virchow Klinikum
Medizinische Klinik m. S. Hämatologie und Onkologie
Augustenburger Platz 1
13353 Berlin
philipp.lecoutre@charite.de

Dr. med. Laura Distelmaier

LMU Klinikum
Klinikum der Universität München
Medizinische Klinik und Poliklinik III
Marchioninstr. 15
81377 München
laura.distelmaier@med.uni-muenchen.de

Dr. med. Inga Hegemann

Klinik für medizinische Onkologie und Hämatologie
Universitätsspital Zürich
Rämistrasse 100
8091 Zürich
inga.hegemann@usz.ch

Univ.-Prof. Dr. med. Leo Kager

St. Anna Kinderspital
Kinderspitalgasse 6
1090 Wien
leo.kager@stanna.at

Dr. med. Stephan Lobitz

Klinik für Pädiatrische Hämatologie und Onkologie
Koblenzer Straße 115-155
56073 Koblenz
Stephan.Lobitz@gk.de

PD Dr. Markus Schmutzger

Universitäts-Kinderklinik Zürich
Pädiatrische Hämatologie FMH, FAMH
Steinwiesstr. 75
CH-8032 Zürich
markus.schmutzger@kispi.uzh.ch

Univ.-Prof. Dr. Christian Sillaber

Allgemeines Krankenhaus Wien
Klinik für Innere Medizin I
Klinische Abt. für Hämatologie
und Hämostaseologie
Währinger Gürtel 18-20
A-1090 Wien
christian.sillaber@meduniwien.ac.at

Prof. Dr. med. Bernhard Wörmann

Amb. Gesundheitszentrum der Charité
Campus Virchow-Klinikum
Med. Klinik m.S. Hämatologie & Onkologie
Augustenburger Platz 1
13344 Berlin
bernhard.woermann@charite.de

Dr. med. Roswitha Dickerhoff

Praxis Prof. Dr. S. Eber
Waldfriedhofstr. 73
81377 München

16 Erklärung zu möglichen Interessenkonflikten

nach den [Regeln der tragenden Fachgesellschaften](#).

Name	Anstellung	Beratung / Gutachten	Aktien/ Fonds	Patent / Urheberrecht/ Lizenz	Honorare	Finanzierung wissenschaftlicher Untersuchungen	Andere finanzielle Beziehungen	Andere mögliche COI1
Hoferer	Robert Bosch Krankenhaus Stuttgart	Celgene, Novartis	-	-	Novartis	-	-	-
Cario	Universitätsklinikum Ulm	Bluebird, Novartis, Celgene	-	-	Novartis, Apopharma	-	-	Novartis, Celgene (Reisekostenstättungen)
Corbacioglu	Universitätsklinikum Regensburg	Bluebird, Novartis, Jazz, Cellectis, CrispR Therapeutics, Vertex, Pfizer, Milteny, Adienne, Medac	-	-	Bluebird, Novartis, Jazz, Cellectis, CrispR Therapeutics, Vertex, Pfizer, Milteny, Adienne, Medac	Jazz Cellectis	-	-
Dickerhoff	Prof. Eber, München, vormals Universität Düsseldorf	Externe Beraterin bei IQWiG Neonatal-Screening für Sichelzellerkrankheit	-	-	-	-	-	-
Distelmaier	Vivantes Klinikum Neukölln	-	-	-	-	-	-	-
Hege- mann	Universitäts- spital Zürich	-	-	-	-	-	-	-
Kager	St. Anna Kinder- spital, Wien	-	-	-	Bayer, Novartis	-	-	-
Le Coutre	Charité, Berlin	-	-	-	-	-	-	-
Lobitz	Klinik für Pädiatrische Hämatologie und Onkologie, Gemeinschaftsklinikum Mittelrhein gGmbH (Koblenz)	-	-	-	-	-	-	-
Schmugge- Liner	Kinderspital Zürich	-	-	-	Novartis	-	-	-
Sillaber	Medizinische Universität Wien	-	-	-	Honorare für Vor- träge	-	-	-
Wörmann	Charité Berlin	-	-	-	-	-	-	-

Legende:

¹ COI: Conflict of Interest, Interessenkonflikt

² - kein Interessenkonflikt