

# LEITFADEN FÜR DIE BETREUUNG VON SICHELZELLPATIENTEN

Für diese Empfehlungen wurden eigene Erfahrungen sowie Erfahrungen englischer, französischer und amerikanischer Kollegen an großen Zentren verwertet.

Internet Fassung 2016 [info\(at\)sicHELLkrankheit.de](mailto:info@sicHELLkrankheit.de)

Dr.med. Roswitha Dickerhoff  
Klinik für Kinder-Onkologie,-Hämatologie und Klin. Immunologie  
Universität Düsseldorf  
Moorenstr. 5  
40225 Düsseldorf  
Tel. 0211-81-18590  
Fax 0211-81-16206  
E-mail: Roswitha.Dickerhoff(at)med.uni-duesseldorf.de

Prof. Dr.rer.nat. Dr.med. Alexander von Ruecker  
MVZ Laboratory Medicine Cologne  
c/o Institute for Haemoglobinopathies  
Rheinallee 2  
53173 Bonn

Hämoglobin-Laboratorium:  
Prof. Dr.med. E. Kohne  
Universitäts-Kinderklinik  
Eythstrasse 24  
D-89070 Ulm  
Tel. 0731-500-57149  
Fax. 0731-500-57103

# Inhaltsverzeichnis

<a href="#">Akutes Thorax-Syndrom</a>	S. 15
<a href="#">Analgetika</a>	S. 6
<a href="#">Aplastische Krise</a>	S. 14
<a href="#">Chirurgische Eingriffe</a>	S. 24
<a href="#">Cholezystitis</a>	S. 17
<a href="#">Chronische Schmerzen</a>	S. 30
<a href="#">Erwachsenen-Probleme</a>	S. 28
<a href="#">Fieber</a>	S. 9
<a href="#">Gallensteine</a>	S. 16
<a href="#">Girdle Syndrom</a>	S. 16
<a href="#">Hämaturie</a>	S. 20
<a href="#">Heterozygotie für HbS (Trägerschaft)</a>	S. 3
<a href="#">HNO-Probleme (Hörsturz, Schwindelattacken)</a>	S. 23
<a href="#">Hüftkopfnekrose</a>	S. 18
<a href="#">Hydroxyurea</a>	S. 28
<a href="#">Hyperbilirubinämie</a>	S. 17
<a href="#">Hyperurikämie</a>	S. 21
<a href="#">Hypersplenismus</a>	S. 17
<a href="#">Hyposthenurie</a>	S. 21
<a href="#">Knochenmarktransplantation</a>	S. 27
<a href="#">Kontrazeption</a>	S. 25
<a href="#">Lebersequestration</a>	S. 14
<a href="#">Medikamente - kontraindiziert</a>	S. 5
<a href="#">Milzsequestration</a>	S. 13
<a href="#">Ophthalmologische Probleme</a>	S. 23
<a href="#">Osteomyelitis</a>	S. 9
<a href="#">Pränatale Diagnostik</a>	S. 25
<a href="#">Priapismus</a>	S. 19
<a href="#">Proteinurie</a>	S. 20
<a href="#">Pubertät</a>	S. 25
<a href="#">Routinebetreuung</a>	S. 3
<a href="#">Schmerzkrisen</a>	S. 6
<a href="#">- bei Kleinkindern: Hand-Fuß-Syndrom</a>	S. 8
<a href="#">Schwangerschaft</a>	S. 26
<a href="#">Transfusionen/Aderlässe</a>	S. 11
<a href="#">ZNS-Infarkt</a>	S. 21
<a href="#">ZNS-Blutung</a>	S. 22
<a href="#">Literatur</a>	S. 31

# Vorwort

Die Sichelzellkrankheit ist eine erbliche Hämoglobinerkrankung, die zu rezidivierenden Gefäßverschlüssen, erhöhter Infektanfälligkeit und chronischer hämolytischer Anämie führt. Betroffen sind Individuen aus dem Mittelmeerraum, dem Vorderen Orient, Asien, Afrika. Die Erkrankung kann nur durch die Knochenmarktransplantation, nicht aber medikamentös geheilt werden. Durch Prophylaxe und gezielte Behandlung der vielfältigen Organmanifestationen kann den Patienten jedoch erheblich geholfen werden. Dieser Leitfaden soll dem betreuenden Arzt die wichtigsten Schritte beim Management der häufigsten klinischen Probleme von Sichelzellpatienten aufzeigen.

---

## »Heterozygotie für HbS (Trägerschaft)

Heterozygote Anlageträger für HbS haben durch die Trägerschaft keine Anämie, keine Blutbild-Veränderungen, keine Schmerzkrisen oder sonstige Krankheitsmanifestationen der Sichelzellkrankheit bis auf folgende Ausnahmen:

- Bei ca. 4% der HbS-Anlageträger kommen **Episoden von schmerzloser Makrohämaturie** auf dem Boden von Papillennekrosen vor.
- Oberhalb von 2500 - 3000 m Höhe (z.B. Bergwanderungen) können HbS-Träger **Milzinfarkte** bekommen, die sich durch starke Schmerzen im linken Oberbauch manifestieren. Flugreisen führen zu keinen Komplikationen.
- Von dem sehr seltenen **medullären Nierenkarzinom** sind überdurchschnittlich häufig jüngere (10 - 40 Jahre) männliche HbS-Träger betroffen

**Schmerzen bei HbS-Trägern dürfen nicht auf die Trägerschaft zurückgeführt werden** sondern erfordern eine Abklärung der Ursache.

Die HbS-Trägerschaft ist vor allem für die nächste Generation wichtig. Die Partner/innen von HbS-Trägern sollten auf Trägerschaft für HbS und  $\beta$ Thalassämie untersucht werden, um gegebenenfalls dem Paar pränatale Diagnostik anbieten zu können.

---

## »Routinebetreuung

### Klinische Untersuchung (Lebensalter)

• < 6 Monate	• alle 4 Wochen
-----------------	--------------------

• 6 Mo - 12 Mo	• alle 2 Monate
• 1 - 5 Jahre	• alle 3 Monate
• > 5 Jahre	• alle 4 Monate
• > 10 Jahre	• alle 6 Monate

Routine-Ambulanzbesuche sind u.a. wichtig, um den Patienten auch in gutem Zustand zu sehen. Dies erleichtert die Beurteilung des Patienten in der Schmerzkrise und ermöglicht eine bessere Einschätzung der Schmerzintensität.

Alle Patienten mit Sichelzellerkrankung sollten im Besitze eines Ausweises sein mit genauer Angabe der Hämoglobinanomalie, dem Datum und Ort der Diagnosestellung. Da Sichelzellpatienten oft verschiedene Ärzte sehen, können auf diese Art überflüssige Doppelbestimmungen der Hb-Elektrophorese vermieden werden. Ausweise für Sichelzellpatienten können in Düsseldorf angefordert werden.

### **Labor; Spezielle Untersuchungen**

• Blutbild, Retis, Hb-Analyse, Leber- und Nierenwerte, Blutgruppe mit Untergruppen (Rhesus, Kell), Familienuntersuchung und genetische Beratung	• 1. Besuch
• Blutbild, Retis	• bei jedem Ambulanzbesuch
• Leber- und Nierenwerte, Urinstatus • TCDS 2. - 16. Lebensjahr bei HbSS, HbSD und HbS $\beta^0$ Thal Patienten	• jährlich
• US Abdomen	• jährlich ab 5. Lebensjahr
• Herz-Echo, Augenarzt (Fundoskopie)	• jährl. ab 10. Lebensjahr

### **Impfungen**

<ul style="list-style-type: none"> <li>• DPT, Polio, HIB, MMR, Hepatitis</li> <li>• Influenza-Impfung ab 6. Lebensmonat</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Standard-Impfplan</li> <li>• jährlich</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Konjug. Pneumokokken-Impfstoff (Prevenar 13)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ab 2. Lebensmonat</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pneumovax</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 2. Geburtstag,</li> <li>1 x Booster nach 3-5 Jahren</li> </ul>

Ungeimpfte Sichelzellpatienten, die vor dem 18. Lebensjahr diagnostiziert werden, sollen zwei Prevenar 13 Impfungen im Abstand von 2 Monaten erhalten, gefolgt 2 Monate später von der ersten Pneumovax-Impfung. Der konjugierte Impfstoff löst eine wesentlich bessere Immunantwort aus als Pneumovax. Pneumovax soll nur einmal nach 5 Jahren als Booster gegeben werden.

Kinder bis zum 18. Lebensjahr, die bereits eine Pneumovax Impfung, aber noch nie Prevenar bekommen haben, sollen 2 x im Abstand von 2 Monaten zusätzlich Prevenar 13 geimpft werden (CDC-Empfehlung).

### **Penizillin - Prophylaxe** (mindestens bis 5. Lebensjahr):

<ul style="list-style-type: none"> <li>• 2 x 125 000 I.E./die</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ab 3. Lebensmonat</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 2 x 250 000 I.E./die</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ab 3. Lebensjahr</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 2 x 500 000 I.E./die</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ab 10. Lebensjahr</li> </ul>

**Folsäure-Substitution** (0,5-1mg/d) ist nicht notwendig bei normaler ausgewogener Diät. Der Nutzen hoher Folsäuredosen zur evtl. Senkung des bei Sichelzellpatienten erhöhten Homozysteinspiegel ist noch unklar und bedarf weiterer Studien.

## »Medikamente - kontraindiziert

Es gibt 2 Medikamente (Ceftriaxon, G-CSF) für die es bei Sichelzellpatienten eine strenge und eines (Cortison), bei dem es eine relative Kontraindikation gibt:

### 1. Ceftriaxon (Rocephin)

- nach Ceftriaxon ist es bei Sichelzellpatienten zu schwerer, z.T. letaler Hämolyse gekommen

## 2. G-CSF

- G-CSF darf bei Sichelzellpatienten nicht angewandt werden. Es führt über die oft extreme Granulozytose zu einer ausgeprägten Viskositäts-Erhöhung und dadurch nicht nur zu schweren Schmerzkrisen sondern u. U. auch zu ZNS-Infarkten

## 3. Corticoide

- Corticoide verursachen ebenfalls eine Granulozytose und damit über eine Erhöhung der Viskosität Schmerzkrisen. Die Gabe von Corticoiden beim Akuten-Thorax-Syndrom ist umstritten. Inhalation von Corticoiden bei Asthma ist erlaubt. Eine systemische Gabe sollte nur unter stationären Bedingungen erfolgen.

## »Schmerzkrisen

### Grundprinzipien der Therapie:

- **HYDRIERUNG**
- **ANALGETIKA**
- **THERAPIE AUSLÖSENDER FAKTOREN**
- **PRÄVENTION**

### 1. Hydrierung

Wenn möglich (bei leichten Schmerzen, solange Darmgeräusche vorhanden) oral bzw. über Magensonde.

Bei starken Schmerzen, fehlenden Darmgeräuschen intravenös.

**Wieviel?** Gesamtflüssigkeit (oral + IV) maximal 1 - 1 1/2 x Erhaltungsbedarf (**bei pulmonaler Symptomatik bzw. Akutem Thoraxsyndrom cave Überwässerung: nie mehr als Erhaltungsbedarf geben**)

**Was?** 5% Glukose + 50 mMol Na+/l + Erhaltungsbedarf an KCl

**Kontrollen:** Elektrolyte, **Gewicht täglich**, Ausscheidung

### »2. Analgetika

Angst vor Drogenabhängigkeit und Zweifel an der Stärke der geklagten Schmerzen dürfen nicht verhindern, daß ausreichend starke Analgetika, z.B. Opiate, gegeben werden. Evtl. Drogenabhängigkeit bei Sichelzellpatienten ist nicht Folge von Morphin-Gaben zur Analgesie, sondern resultiert aus psychosozialen oder beruflichen Schwierigkeiten.

Bei stationärer Aufnahme wegen einer Schmerzkrise soll angestrebt werden, daß der Patienten spätestens nach Ablauf einer Stunde weitgehend schmerzfrei ist. Die Erfahrung, daß die Schmerzen beherrschbar sind, ist für den Patienten ungemein wichtig und vermindert die Angst, die schmerzpotenzierend ist.

## Prinzipien der Analgetikagabe in der Schmerzkrise

1. **DEM PATIENTEN DIE SCHMERZEN GLAUBEN**
2. **ausreichend starkes Mittel**
3. **ausreichend hoch dosieren**
4. **ausreichend oft geben in festen Intervallen**
5. **ausreichend lange geben**
6. **bei Besserung Reduktion der Einzeldosis, nicht Änderung der Zeitintervalle**
7. **nach mehrtägiger Morphinumgabe langsame Dosisreduktion (evtl. mit Retardpräparat Oxygesic oder MST wenn Patienten nach Hause gehen wollen)**

Die meisten Schmerzkrise gehen mit Temperaturanstieg und einer CRP-Erhöhung einher auf Grund einer Interleukin-1-Ausschüttung. Patienten, die älter sind als 5 Jahre, und die keine lokalen Entzündungszeichen haben, brauchen bei Schmerzkrise mit Fieber und fehlendem klin. Hinweis auf Infektion nicht antibiotisch behandelt werden.

**Analgetika, die sich bei Schmerzkrise bewährt haben**

### A. leichte Schmerzen

	Max. Dosis mg	Applikation	Intervall
1. Paracetamol	15-20 mg / kg / Dosis	p.o.	alle 4 h
2. Novalgin	15-20 mg / kg / Dosis	p.o.	alle 4 h
3. Ibuprofen	10 mg / kg / Dosis	p.o.	alle 8 h

### B. mäßig schwere Schmerzen

eines der unter A genannten Analgetika  
**plus**

	Max. Dosis mg	Applikation	Intervall
Tramadol	1 - 2 mg / kg / Dosis	p.o.	alle 4 - 6 h

### C. schwere Schmerzen

eines der unter A genannten Analgetika  
**plus**

	Max. Dosis mg	Applikation	Intervall
Morphin	0,1 - 0,15 mg / kg / Dosis evtl. Dauerinfusion Morphin (0,05 mg/kg/h) oder PCA (Patienten-kontrollierte Analgesie)	i.v.	alle 1-2 h

Unter IV-Gabe von Opiaten muß eine Hypoventilation vermieden werden. Geeignete Maßnahmen sind ATEMGYMNASTIK bzw. Blähen der Lunge mit

**SPIROMETER 10 Hübe alle 2-3 Stunden. Bei Thoraxschmerzen und/oder sonstige pulmonaler Symptomatik darf die Gesamt-Flüssigkeitsmenge den Erhaltungsbedarf ( = 1,5 l / m<sup>2</sup>) nie übersteigen: Gefahr des Lungenödems**

Wenn Schmerzen abnehmen, parenterale Dosis um 10-20% reduzieren, Zeit-Intervall aber beibehalten. Umsetzen auf orale Analgetika, wenn 50% der initialen parenteralen Dosis erreicht ist. Morphin nicht abrupt absetzen, sondern ausschleichen. Wenn Patienten sehr schnell die Klinik verlassen wollen, noch einige Tage Oxygesic (Retard-Codein) oder MST (orales Morphin-Retardpräparat)

### **3. Therapie auslösender Faktoren**

Bei jeder Schmerzkrisen, vor allem, wenn sie mit Fieber einhergeht, muß eine Infektion (Abdomen, Harnwege, Lunge, Skelettsystem) gesucht und dann gezielt behandelt werden.

### **4. Prävention**

Schmerzkrisen können ausgelöst werden durch Ereignisse wie Infektionen, Unterkühlung, Dehydrierung, Alkohol, aber auch durch ungewöhnlich hohe Hb-Spiegel (bei HbSS / HbSβ°Thal Patienten Hb > 10 g/dl, Bei HbSC-Patienten Hb > 12-13 g/dl). Im Fall ungewöhnlich hoher Hb-Spiegel kann ein Aderlass erheblich zur Schmerzlinderung beitragen. Patienten müssen informiert werden über ausreichende Flüssigkeitszufuhr bei hohen Aussentemperaturen, Fieber, körperlicher Anstrengung mit Schwitzen, Flugreisen (extrem trockenen Luft im Flugzeug!!) sowie über Vermeiden von Unterkühlung und großen Alkoholmengen.

**Corticoide** können bei Sichelzellanämie starke Schmerzkrisen auslösen (Viscositäts-Erhöhung durch die Granulozytose) und sollten, wenn überhaupt, nur in lebensbedrohlichen Situationen gegeben werden. **Patienten mit Sichelzellanämie SC** haben häufig relativ hohe Hb-Werte (10 - 13 g/dl). **Vor einer Flugreise** muß bei Patienten, deren Hb höher als 11,5 g/dl ist, ein **Aderlass** durchgeführt werden (10-15 ml /kg Körpergewicht Blut entfernen bei gleichzeitiger Gabe von 0,9% NaCl in gleicher Menge) um den Hb-Spiegel < 10 g/dl zu senken. Die hohe Viskosität des Blutes dieser Patienten kann sonst durch die trockene Luft im Flugzeug so verstärkt werden, dass es zu schweren Schmerzkrisen während oder nach dem Flug kommt.

### **5. Behandlung schwerer, Morphin-resistenter Schmerzkrisen**

Sichelzellanämiepatienten, vor allem Erwachsene, können neben nociceptiven (die auf Opiate reagieren) auch neuropathische Schmerzen haben. Bei Patienten, die auf die üblichen Opiat-Dosen keine Erleichterung ihrer Schmerzen haben, können Antiepileptika wie Carbamazepin oder Gabapentin eingesetzt werden. Auch Cannabis-Derivate sind bei neuropathischen Schmerzen wirksam

---

## **»Schmerzkrisen bei Kleinkindern**

Bei Kleinkindern ist die erste Manifestation der Sichelzellanämie oft das sog. **Hand - Fuß - Syndrom**. Durch Infarkte der Mittelhand-bzw. Fußknochen kommt es zu schmerzhaften Schwellungen der Hände und Füße. Die Kinder wollen nicht mehr laufen bzw. können die Hände nicht mehr benutzen zum Greifen. Meist ist ein Basis-



Analgeticum (z.B. Paracetamol) ausreichend zur Analgesie. Das Hand-Fuß-Syndrom kommt bis zum 3. Lebensjahr vor. Danach sind Schmerzkrisen dieser Lokalisation nicht mehr möglich, da die Hämatopoese sich dann nicht mehr in den Mittelhand - bzw. Mittelfuß-Knochen abspielt.

---

## »Osteomyelitis / Septische Arthritis

Wenn bei febrilen Patienten Knochen-bzw. Gelenkschmerzen und Schwellung über den schmerzenden Partien mehr als 5 Tage anhalten, muß eine Osteomyelitis / eitrige Arthritis ausgeschlossen werden: Blut-und Stuhlkulturen (Salmonellen!), Ultraschall der betroffenen Stelle: subperiostaler Erguss > 6 mm spricht für Osteomyelitis. Erguß punktieren für Bakteriologie, evtl. Gelenkaspilation. **Es gibt kein bildgebendes oder nuklearmedizinisches Verfahren das in der Lage ist, zwischen Infarkt und Osteomyelitis zu differenzieren!** MR bzw. Knochenszinti kann nicht zwischen Infarkt und Osteomyelitis unterscheiden.

**Differentialdiagnostisch sehr wichtig ist die Schmerzqualität. Patienten mit Osteomyelitis /Arthritis, die älter als 6 Jahre sind können angeben, dass diese Schmerzen "anders" sind als bei Schmerzkrisen.**

**Therapie mit Antibiotika**, die wirksam sind gegen Salmonellen, Staphylokokken, Streptokokken, H. influenzae.

---

## »Fieber

Alle Sichelzellpatienten, die anhaltendes Fieber >38,5°C haben (zwei Messungen im Abstand von 1 Stunde) ohne klin. Zeichen einer Infektion (Luftwege, GI, ) müssen untersucht werden. **Auch erwachsene Sichelzellpatienten haben ein erhöhtes Sepsis-Risiko. Sichelzellpatienten, die ambulant antibiotisch behandelt werden, müssen täglich gesehen werden. Antipyretika dürfen, vor allem bei Kindern < 5 Jahren, auf keinen Fall gegeben werden, um das klinische Bild nicht zu verschleiern.**

**Patienten < 5 Jahre:**

- stationäre Aufnahme, unabhängig vom klinischen Zustand, wenn bei der Untersuchung nicht eine eindeutige Fieberursache gefunden wird: HWI, Infekt d. ob. Luftwege, Gastroenteritis

**Patienten > 5 Jahre:**

- stationäre Aufnahme abhängig vom klinischen Zustand
- wenn ambulant, tägliche Kontrolle

### Untersuchungen:

#### Labor:

- Blutbild, Retis, Blutkultur

#### je nach Klinik:

- Röntgen Thorax
- Urinstatus, Urinkultur
- evtl. Rachenabstrich
- evtl. Mycoplasmentiter
- LP bei Meningismus

#### bei Vd. auf Osteomyelitis:

- lokales Röntgen, Ultraschall,
- Aspirat von Ergußsubperiostal bzw. Gelenk,
- Stuhlkultur (Salmonellen?)

**Antibiotika:** müssen wirksam sein gegen *S.pneumoniae* und *H.influenzae* und evtl. gegen Salmonellen ( Ciprofloxacin)

**Bei Fieber unklarer Ursache: alle Kinder < 5 Jahre, auch bei gutem AZ, und alle Patienten > 5 Jahre die krank wirken**

- Ampicillin oder Cefotaxim I.V.

#### Bei Meningitis vor Erreger-Identifizierung:

- Cefotaxim (**CAVE:** nach Gabe von **Ceftriaxon** wurde bei Sichelzellpatienten letal verlaufende **Hämolysen** beobachtet!)

#### Bei Verdacht auf Osteomyelitis:

- Ampicillin + Oxacillin bzw. Clindamycin
- bei Verdacht auf Salmonellen-Osteomyelitis: Ciprofloxacin

#### Bei abdominaler Symptomatik:

- Ampicillin + Metronidazol

**Cave: Salmonellensepsis bei Sichelzellpatienten geht mit einer Mortalität von ca. 25% einher. Häufig Multiorganversagen.**

**! Frühzeitige Austauschtransfusion indiziert !**

## »Transfusionen/Aderlässe

Transfusionen bzw. partielle Austauschtransfusionen sind bei Sichelzellpatienten nur in aussergewöhnlichen Situationen indiziert, um entweder den akut abgefallenen Hämoglobinspiegel zu heben oder akut oder über längere Zeit den Anteil an HbS zu senken. Indikationen und Art der Transfusion sind aus der Tabelle 1 ersichtlich. Bei Individuen mit Sichelzell- $\beta$ Thalassämie besteht keinerlei Indikation für ein chronisches Transfusionsprogramm wie bei der Thalassämia major, da es bei dieser doppelt heterozygoten Erkrankung nicht zu einer klinisch relevanten ineffektiven Erythropoese kommt.

### Hauptindikationen für Transfusionen bzw. partielle Austauschtransfusion

Art der Transfusion	Indikationen: Transfusion meistens notwendig	Indikationen: Transfusion manchmal notwendig
<b>einmalige T.</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aplastische Krise</li> <li>• Milzsequestration</li> <li>• Akutes Thorax-Syndrom</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lebersequestration</li> <li>• Blutung (Hämaturie, Gastrointestinal Trakt, Gynäkologie)</li> <li>• gesteigerte Hämolyse</li> </ul>
<b>Austausch-T.</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ZNS-Infarkt/Blutung</li> <li>• schwere Infektionen</li> <li>• Multiorganversagen</li> <li>• vor neurochirurg. und ophthalmol. Eingriffen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Thorax-Syndrom</li> <li>• Girdle-Syndrom</li> </ul>
<b>chronische T.</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• nach ZNS-Ereignis</li> <li>• chronische renale, pulm. oder kardiale Probleme</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• schwerste, durch starke Analgetika nicht zu beeinflussende Schmerzkrisen, keine Besserung durch Hydroxyurea</li> </ul>

#### Technik des partiellen Austausches:

75% des Blutvolumens des Patienten ( d. h. 75 ml / kg KG x 0,75) wird entfernt und mit der gleichen Menge Ery-Konzentrat + physiologische Na Cl ( im Verhältnis 2 : 1) ersetzt. Beispiel: für den partiellen Austausch eines 30 kg schweren Patienten müssen 1700 ml Blut entfernt und mit 1130 ml Ery-Konzentrat + 570 ml physiologischer Kochsalzlösung ersetzt werden. Es ist nicht notwendig, FFP zu verwenden. Der Austausch kann entweder über einen zentralen Katheter oder über zwei großlumige periphere Katheter, einer in jeder Ellenbeuge, durchgeführt werden. Die Dauer des Austausches sollte 2 ½ Stunden nicht überschreiten. Um eine HbS-Konzentration von < 30% zu erreichen, kann es notwendig sein, den partiellen Austausch am nächsten Tag zu wiederholen.

**Technik des "modifizierten partiellen Austausches", z. B. bei Akutem Thoraxsyndrom, um Transfusion effektiver zu machen, vor allem bei Ausgangs-Hämoglobin > 6 g/dl:**

- Aderlass von 10-15 ml/ kg KG des Patienten, über 2. Zugang die gleiche Menge 0.9% Na Cl; anschließend Transfusion von EK

**Vorsichtsmaßnahmen bei chronischem Transfusionsprogramm:**

- Untergruppengleiches Blut (Rhesus, Kell)

**Cave Hyperviskositäts-Syndrom:** Es muß dringend davor gewarnt werden, Sichelzellpatienten, die keine akuten Probleme haben, über den für sie "normalen" Hb-Wert (üblicherweise zwischen 6 - 8 g/dl) zu transfundieren lediglich in der Absicht, ihr Hämoglobin in einen normalen Bereich zu bringen. Durch Gefäßreaktionen kommt es zum sog.

Hyperviskositäts-Syndrom, das gekennzeichnet ist durch **arteriellen Hypertonus, Krampfanfälle, Hirnblutung und evtl. Tod**

## **Chelat-Therapie**

Dauertransfundierte Sichelzellpatienten entwickeln auf Dauer eine Eisenüberladung. Das Serum-Ferritin ist bei diesen Patienten nicht aussagekräftig, da es beeinflusst wird u.a. von Schmerzkrisen, Infektionen und Inflammation. Indikation zur Chelattherapie ist das Ausmaß der Eisenbelastung der Leber, die gemessen wird durch eine MR-Methode, das sog. Ferriscan. Ferriscan-Untersuchungen sind an 11 Kliniken bzw. Praxen in Deutschland möglich. Auskunft erteilt <http://www.resonancehealth.com>

## **Aderlässe**

Aderlässe sind bei Sichelzellpatienten notwendig in Situationen, in denen die **hohe Viskosität des Blutes** zu Krankheitsmanifestationen führt. Dies ist relativ häufig der Fall bei HbSC-Patienten, deren Hämoglobinwerte 13 g/dl erreichen können, aber auch bei manchen HbSS bzw. HbS $\beta$ Thal Patienten z. B. unter der Behandlung mit Hydroxycarbamid. **Bei Hb-Werten > 10 g/dl können vermehrt Schmerzkrisen auftreten, aber auch Schwindelattacken oder Hörstürze.** In einer solchen Situation sollte durch Aderlässe ein Hb-Wert < 10 erzielt werden. Bei HbSC-Patienten mit häufigen Schmerzkrisen, die ein Hb > 10 haben, ist Hydroxycarbamid absolut kontraindiziert, da es nicht nur den HbF-Anteil im Blut vermehrt, sondern auch zu einem Anstieg des Gesamt-Hämoglobins führt.

Technik des Aderlasses: Entnahme von 10 - 15 ml Blut / kg Kg und anschließende Gabe der gleichen Menge 0,9% Na Cl.

HbSC - Patienten, deren Hb > 11,5 g/dl ist, brauchen vor einem längeren Flug (> 6 Std.) einen Aderlass um Schmerzkrisen während oder nach dem Flug zu verhindern. Aderlässe können **nicht** die Entstehung der proliferativen Retinopathie bei HbSC-

Patienten verhindern.

---

## »Milzsequestration

### Vorkommen

- bei HbSS-Patienten: meist Kinder < 6 Jahre
- bei Patienten mit doppelt heterozygoten Sichelzellkrankheiten (Sichelzell- $\beta$ Thalassämie, HbSC-HbS Lepore - Erkrankung) auch nach dem 5. Lebensjahr möglich bis ins Erwachsenenalter
- oft ausgelöst durch Infektion (Pneumokokken; Parvovirus B19!!)

### Klinik und Labor

- Milz sehr groß, manchmal druckschmerzhaft
- Hypovolämischer Schock
- Hb-Abfall >3g/dl unter Normalwert für den Patienten (= große Milzsequestration)
- Hb-Abfall <3g/dl unter Normalwert für den Patienten (= kleine Milzsequestration)
- ausgeprägte Retikulozytose (oft 400-500‰), evtl. Thrombopenie; bei gleichzeitiger Parvovirus B19 Infektion Retikulopenie!

### Therapie

#### 1. akut

- a) Volumen auffüllen
- b) sofortige Transfusion (Hb von 8g/dl anstreben; nach Gabe von 50% des berechneten Transfusionsvolumens Pause einlegen, Hb bestimmen; restliche 50% des Blutes nur geben, wenn Hb von 8 g/dl noch nicht erreicht)
- c) sorgfältige Überwachung des Kreislaufes, am besten durch Messen des zentralen Venendruckes, da **unter Transfusion das in der Milz gepoolte Blut wieder mobilisiert wird. Cave Hyperviskositäts-Syndrom!**
- d) Penizillin I.V. (nach Abnahme von Blutkulturen)

#### 2. nach akuter Episode

- Splenektomie **unabhängig vom Alter** nach 1 großen Milzsequestration bzw. nach > 2 kleinen Episoden .

Mehr als die Hälfte der Kinder haben erneute Milzsequestrationen innerhalb kurzer Zeit. Das chronische Transfusionsprogramm bis zum Erreichen des 2. Lebensjahres, das vor einigen Jahren empfohlen wurde, hat sich nicht bewährt.

### Prophylaxe

Eltern von Säuglingen und Kleinkindern mit Sichelzellerkrankung müssen das Palpieren der Milz lernen, bei jedem Wickeln anwenden und bei Tastbefund unter li Rippenbogen die Klinik aufsuchen.

---

## »Leber-Sequestration

### Vorkommen

- alle Altersgruppen, meist bei Infekten

### Klinik

- vergrößertes Abdomen, epigastrische Schmerzen
- vergrößerte, schmerzhaft Leber, gelegentlich Ikterus

### Therapie

- I.V.Hydrierung, Analgetika, Antibiotika; evtl. partielle Austaustauschtransfusion
- 

## »Aplastische Krise

### Vorkommen

- möglich bei allen Patienten mit chronischer hämolytischer Anämie, d. h. auch bei Sichelzellerkrankten

### Ursache

- Parvovirus B19; selten andere Viren

### Klinik

- fieberhafter Infekt, oft schweres Krankheitsgefühl, Nackensteifigkeit, Kopfschmerzen; in ca. 20 % wird Milzsequestration ausgelöst!

**kein Exanthem; Patienten sind infektiös während der Aplasie!**

### Diagnose

- innerhalb von wenigen Tagen Abfall des Hb auf 3-4g/dl; völliges Fehlen der Retikulozyten;
- Parvovirus-IgM-Titer positiv

### Therapie

- Transfusion

## Verlauf

- Aplasie dauert meist 5-7 Tage
- Parvovirusinfektion hinterläßt lebenslange Immunität

---

## »Akutes Thorax-Syndrom (ATS)

### Ursache

- in ca. 40-50% Fettembolien aus dem Knochenmark (Schmerzkrise vorher!)
- nach operativen Eingriffen, wenn nicht auf Vermeiden von Hypoventilation geachtet wird
- Hypoventilation bei schlecht überwachter Analgesie mit hohen Opiat-Dosen
- Überwässerung bei Behandlung einer Schmerzkrise
- seltenere Ursachen: Infekte (viral, Mycoplasmen, sehr selten bakteriell), Lungenödem durch Überwässerung

Alle diese auslösenden Ursachen können zu einer Gefäßreaktion führen, die vergleichbar ist mit einer Sequestrationskrise in anderen Organen: **beim klassischen ATS sinken Hb und Thrombozyten rapide ab.**

### Vorkommen

- alle Altersstufen

### Klinik und Diagnostik

- sehr häufig vorausgegangene Schmerzkrise
- Thoraxschmerzen mit T-shirt-Ausbreitung
- Fieber, Tachypnoe, Tachycardie
- Husten ist spätes Symptom
- Röntgen: beidseits basal beginnende Konsolidierung
- Schmerzen, Tachypnoe, Fieber, Tachycardie gehen röntgenolog. Zeichen voraus!

### Therapie

- Oxymeter-Kontrolle, bei Hypoxie O<sub>2</sub> Gabe
- vorsichtige I.V. Hydrierung (cave Überwässerung!), Analgetika, Antibiotika
- Spirometrie, Atemgymnastik
- bei bronchospasmus Inhalation von Bronchodilatoren
- frühzeitige Transfusion
- **Hydroxycarbamid-Therapie nach erstem ATS**

**Bei klinischer Verschlechterung oder PO<sub>2</sub> < 80 mmHg (<11kPa):** Austauschtransfusion

**Bei Azidose und/oder Hypoxie:** Beatmung, NO-Inhalation wird

diskutiert

**Es gibt keine Indikation zur Antikoagulation beim  
ATS**

---

## »Girdle Syndrom (Paralytischer Ileus)

### Ursache

- wahrscheinlich Infarkte der Mesenterial-Gefäße

### Vorkommen

- alle Altersstufen

### Klinik und Diagnostik

- massiv geblähtes Abdomen, fehlende Darmgeräusche
- Erbrechen, Schmerzen um die Taille, keine Abwehrspannung
- Röntgen-Thorax: oft bds. basale Infiltrate
- Röntgen-Abdomen: maximal dilatierte Darmschlingen, Spiegelbildung

### Therapie

- I.V. Hydrierung, keine orale Flüssigkeit
  - Magensonde
  - Analgetika, wenn andere Schmerzursachen (Appendizitis, Cholezystitis, Ulcus) ausgeschlossen
  - Austauschtransfusion bei Verschlechterung des Allgemeinzustandes und Anhalten des Ileussyndroms > 24 h
  - Laparotomie kontraindiziert!! Chirurgen fernhalten!
- 

## »Gallensteine

### Vorkommen

- bei Patienten < 18 Jahre in 30 %
- bei Patienten > 30 Jahre in 70 %

### Therapie

- Cholezystektomie bei Beschwerden (Meteorismus, Völlegefühl, Koliken); in einigen Zentren wird empfohlen, Gallensteine laparoskopisch zu entfernen sobald sie diagnostiziert sind, auch ohne Symptomatik
  - bei laparoskopischer Cholezystektomie weniger postoperative Komplikationen
-



## »Cholezystitis

### Therapie

- Konservative Therapie mit Hydrierung und Antibiotika
  - Cholezystektomie ca. 6 Wochen nach akuter Episode
- 

## »Hyperbilirubinämie

### Vorkommen

- Vor allem bei HbSS Patienten; bei Kindern: meist milder Verlauf, nur hohes Bili, guter AZ; bei Adoleszenten/Erwachsenen: meist schwerer Verlauf, starkes Krankheitsgefühl, hohe Transaminasen, drohendes Nierenversagen

### Klinik

- extremer Ikterus mit oder ohne sonstige Symptome bzw. Krankheitsgefühl

### Diagnose

- Bilirubin > 13 mg/dl (oft 50 - 80 mg/dl), ca. 50% direkt; Transaminasen normal bis stark erhöht, evtl. pathol. Gerinnungsstatus, evtl. Nierenversagen

### Therapie

- **partielle Austauschtransfusion** wenn zusätzlich zur Hyperbilirubinämie beeinträchtiger AZ, Transaminasenerhöhung, patho. Gerinnung oder Nierenbeteiligung.
  - wenn, wie meist bei Kindern, nur Hyperbilirubinämie bei gutem AZ und normalen Transaminasen und Kreatinin: **Abwarten**
- 

## »Hypersplenismus

### Vorkommen

- Bei Patienten mit Sichelzell- $\beta$ +Thalassämie kann die Milz bis ins Erwachsenenalter vergrößert sein. Sie hat bei diesen Individuen auch noch eine Rest-Funktion. Ein Hypersplenismus mit Panzytopenie kann ab dem 10. Lebensjahr entstehen

- Viele chronisch transfundierte Patienten entwickeln Hypersplenismus.
- Bei Patienten, die Hydroxyurea nehmen, kann sich (bei jungen Kindern) die Rückbildung der Milz verzögern bzw. (bei älteren Kindern und Erwachsenen) die Milz wird wieder palpabel und es entwickelt sich ein Hypersplenismus.
- **bei allen Individuen mit noch erhaltener Milz besteht das Risiko der Milzsequestration, unabhängig vom Alter**

## Therapie

- Wenn die Splenomegalie mit extrem niedrigen Hb-Werten oder mit einer Panzytopenie einhergeht, ist die **Splenektomie** indiziert.

## »Hüftkopf- Humeruskopfnekrosen

**Häufigkeit:** Bis zum 30. Lebensjahr haben 30 - 50% aller Sichelzellpatienten eine Aseptische Knochennekrose erlitten, meist am Hüftkopf, selten am Humeruskopf. Hüftkopfnekrosen können auch schon vor dem 10. Lebensjahr vorkommen.

**Risikofaktoren:** Sichel-β° Thalassämie; sehr häufige Schmerzkrisen; relativ hohes Hb und/oder niedriges MCV

**Diagnostik:** Röntgen bzw. MR (Nekrosen sichtbar wenn Röntgen noch unauffällig) bei **Frühsymptomen wie Schmerzen in der Leiste, im Gesäß, im Knie bzw. Schmerzen beim Gehen**

**Therapie:** Es gibt keine einheitlichen Therapieempfehlungen für Sichelzellpatienten mit Hüftkopfnekrosen. Ziel jeder Therapie muß sein, Schmerzen zu vermindern und die Funktion möglichst lange zu erhalten. Folgende Verfahren werden angewendet:

- **Kinder < 10 Jahren:**
  - initiale kurze Ruhigstellung, Analgetika; dann wieder Belastung;
  - Entlastung durch Thomas-Schienen werden nicht mehr empfohlen, da sie zu einer Muskelatrophie der ruhiggestellten Extremität führen
- **Patienten > 10 Jahren:**
  - In frühen Stadien (Fikat Std. I - II, d.h. es ist noch nicht zu Einbrüchen der Zirkumferenz des Gelenkkopfes gekommen) hat sich die Schenkelhals-Bohrung (Core decompression) bewährt (Entnahme eines Knochenzylinders aus dem Femurhals) zur Druckentlastung. Die Injektion von autologen Stammzellen in den Bohrkanal wird empfohlen.
  - In späteren Stadien kann durch eine Umstellungs-Osteotomie Schmerzfreiheit erreicht werden.

Die **Endoprothese** ist indiziert, wenn durch Anbohren keine Schmerzfreiheit erzielt wird.

Je älter Sichelzellpatienten werden, desto häufiger treten auch **Humeruskopfnekrosen** auf. Auch bei diesen Nekrosen ist im Frühstadium ein Anbohren indiziert.

Es ist im Interesse unserer Patienten, die Betreuung einer so komplexen orthopädischen Komplikation wie es die Hüftkopfnekrose darstellt, in eine Hand zu geben.

Prof. Dr. M. Rudert an der Orthopädischen Universitätsklinik Würzburg hat in den letzten Jahren Erfahrung gesammelt mit Sichelzellanämiepatienten und sich bereiterklärt, unseren Patienten mit Hüftkopf - bzw. Humeruskopfnekrosen konsiliarisch zu Verfügung zu stehen bzw. sie zu betreuen. Termine können vereinbart werden unter der Tel-Nr. 0931-8031102(Sekretariat)

[« Inhaltsverzeichnis](#)

---

## »Priapismus

### Vorkommen

- meist > 5 Jahre

**Männliche Patienten bzw. Eltern müssen frühzeitig informiert werden über die Möglichkeit des Auftretens eines Priapismus. Werden kurze, rezidivierende Episoden von Priapismus (stuttering priapism) dem betreuenden Arzt nicht mitgeteilt, werden sie nicht behandelt. Das Risiko einer langandauernder Priapismus-Episode ist dann groß.**

### Therapie bzw. Prophylaxe

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

##### **Etilefrin (Effortil, alpha-adrenerger Agonist)**

- 0,5 mg/kg po abends bei Kindern <15Jahren
- 30 mg po abends bei Pat. >15 Jahren

wenn Episoden auch tags auftreten, Effortil auf 2 Dosen aufteilen, morgens und abends

Effortildosis kann bis auf 100 mg/24 Stdn. gesteigert werden.

#### **2. Priapismus > 3 Stunden**

wenn keine Rückbildung unter Hydrierung, Wärme, Analgetika, Blasenkatheter wird von einigen Arbeitsgruppen folgendes empfohlen:

- Drainage der Corpora cavernosa über G 23 Butterfly, anschließend 1-2 x intracavernöse Injektion von 6 mg Effortil.
- alternativ (da Effortil zur Injektion seit 07/05 nur noch über Internationale Apotheke erhältlich):
- Methylenblau 25 mg (Kinder) bzw. 50 mg (Erwachsene) intracavernös oder
- Epinephrin (Suprarenin) 10 ml einer 1: 1 000 000 Lösung intracavernös (Herstellung der Verdünnung: 1 ml einer 1: 1 000 Lösung Epinephrin in 1 Liter 0,9% NaCl)

### bei rezidivierenden, langen Episoden

- Patienten werden angelernt, selbst mit Butterfly-Nadel (G 25 oder 27) 6 mg Effortil intracavernös zu injizieren wenn unter Hydrierung Priapismus > 1 Std. anhält

Nach partiellen Austauschtransfusionen bei Priapismus wurden neurologische Komplikationen beschrieben. Wenn Effortil eingesetzt wird, sollten part. Austauschtransfusionen sich erübrigen.

---

## »Schmerzlose Hämaturie

### Vorkommen

- bei ca. 4 % der HbS-Heterozygoten
- bei Homozygoten vor allem in der Schwangerschaft, aber selten

### Ursache

- meist Papillen-Nekrose; in 80% Blutung aus linker Niere

### Differentialdiagnose

- Glomerulonephritis, Tuberkulose, Steine, Tumor, Harnwegsinfekt

### Diagnose

- IVP mit nicht-ionischem Kontrastmittel

### Therapie

- Bettruhe, Hydrierung, Alkalisierung des Urins
- Desmopressin IV oder Tranexamsäure 1 g alle 6 Std. po
- evtl. partielle Austauschtransfusion bei Nichtsistieren der Blutung

---

## »Proteinurie

Proteinurie kann das erste Anzeichen sein für eine sich entwickelnde Niereninsuffizienz. **Bei Patienten > 6 Jahren jährlicher Urinstatus** unerlässlich. Wenn Proteinurie nachgewiesen, muß Proteinausscheidung im 24 Std-Urin bestimmt werden. ACE-Hemmer werden inzwischen bei einer Proteinurie > 0,3 g/l empfohlen. Dadurch kann in vielen Fällen eine Niereninsuffizienz über Jahre hinausgeschoben

werden. Die zusätzliche Behandlung mit Hydroxycarbamid kann die Nierenfunktion günstig beeinflussen.

---

## »Hyposthenurie

### Vorkommen

- Bei fast allen Sichelzellpatienten ist spätestens ab dem 3. Lebensjahr die Konzentrationsfähigkeit der Niere stark eingeschränkt. Enuresis ist sehr häufig.

### Therapie

- Keine Flüssigkeitseinschränkung! Sichelzellpatienten sind zur Verhinderung von Schmerzkrisen (Viskosität muß niedrig bleiben) auf höhere Flüssigkeitszufuhr angewiesen als Gesunde. Die Flüssigkeitszufuhr wird normalerweise durch das Durstgefühl geregelt.
  - Wichtig ist, Eltern und Kinder über die Zusammenhänge aufzuklären und ihnen zu versichern, daß die Enuresis nur sehr selten bis ins Erwachsenenalter bestehen bleibt.
- 

## »Hyperurikämie

Fast alle Sichelzellpatienten > 10 Jahren haben erhöhte Harnsäurewerte im Serum, die jedoch keiner Therapie bedürfen. Es kommt extrem selten zu Gicht-Symptomatik.

---

## »ZNS-Infarkte

### Vorkommen

- ohne Prävention 11% der HbSS, HbSß<sup>thal</sup> bis zum 18. Lebensjahr

### Klinik

- fokale motorische Ausfälle, Hemiparese,
- Bewußtseinsstrübung, Sprach-oder Sehstörung

### Diagnostik und Therapie

- gründliche neurologische Untersuchung
- sofortige partielle Austauschtransfusion um HbS auf < 30% zu senken und das Ausmaß der zerebralen Nekrosen zu minimieren
- NMR, wenn NMR nicht zur Verfügung steht, CT nach ca. 4 Tagen
- wenn bei klinisch eindeutigem Bild MR bzw. CT negativ, muß ein MR-Angio durchgeführt werden. Da in ca. 60% der ZNS-Infarkte mit Rezidiven gerechnet

werden muß, müssen Patienten nach ZNS-Infarkt lebenslänglich regelmäßig transfundiert werden, um das HbS <30% zu halten. Ein durchgemachtes ZNS-Ereignis bei Patienten < 16 Jahren ist eine Indikation zur Stammzelltransplantation, wenn ein HLA-identischer Familienspender z. Verfügung steht.

- Trans-Cranielle Doppler Sonographie = Methode zur Diagnose von Gefäßstenosen. Nur die nach Adams standardisierte Methode ist verlässlich. Kurse werden in Paris angeboten. Kontakt: isabelle.fittipaldi@medical-professionals.com

Möglichkeit zur frühzeitigen Erfassung von Veränderungen der basalen Arterien bei Patienten mit homozygoter Sichelzell- bzw. HbS $\beta$ 0Thal-Krankheit im Alter von 2 - 16 Jahren. Jährliche Messung, bei grenzwertigem Ergebnis Wiederholung nach 3 Monaten, bei pathol. Werten (> 200 cm/sec) Beginn eines chron. Transfusionsprogrammes um das HbS < 30% zu halten. Nach 3 Monaten TCDS Kontrolle und MRA. Wenn Normalisierung der Flußgeschwindigkeit und kein Nachweis von Stenosen im MRA kann überlappend das Transfusionsintervall verlängert werden unter gleichzeitiger Hydroxycarbamid-Gabe. Bei Fortbestehen der pathol. Flußgeschwindigkeit bzw. Vorhandensein von Stenosen muß das Transfusionsprogramm weiter geführt werden.

---

## »ZNS-Blutungen

### Vorkommen

- meist ältere Kinder und Erwachsene zwischen 20 - 30 Jahren

Blutungen können sein: epidural, subdural, subarachnoidal, intraventrikulär, intracerebral

### Klinik

- oft treten vorher starke Kopfschmerzen auf, ohne fokale neurologische Ausfälle
- Meningismus und Kopfschmerz bei subarachnoidaler Blutung

### Diagnostik und Therapie

- CT
- partielle Austauschtransfusion
- Kraniotomie und Entleerung subduraler oder epiduraler Blutungen
- LP bei Verdacht auf subarachnoidale Blutung
- Angiographie und evtl. operative Entfernung von Aneurysmen bei subarachnoidaler Blutung
- Dauer des notwendigen Transfusionsregimes unklar.

## »HNO Probleme

Hohe Blut-Viskosität kann zu vermehrten Schmerzkrisen, aber auch zu Vaso-Okklusionen im Innenohr bzw. Gleichgewichtsorgan führen mit Hörsturz bzw. Vertigo. Die Blut-Viskosität hängt ab vom Hämoglobinspiegel bzw. Hct, aber auch von der Beschaffenheit der Erythrozyten. Abnorm geformte Erythrozyten wie Sichelzellen oder Targetzellen tragen erheblich zu den schlechten Fließeigenschaften des Blutes bei diesen Patienten bei.

90% aller Patienten mit der Sichelzellkrankheit HbSC haben ein Hb > 10 g/dl (häufig sogar > 12 g/dl), d.h. die Viskosität ist auf Grund der abnormen Form der Erythrozyten sehr hoch.

Ungewöhnlich hohe Hb-Werte (Hb > 9 g/dl) kommen aber auch bei HbSS bzw. HbS $\beta$ Thal Patienten vor, vor allem dann, wenn sie Hydroxycarbamid (Litalir, Syrea, Siklos) nehmen.

### 1. Hörsturz

- bei Sichelzellpatienten mit Hörsturz muß der Hb-Spiegel bestimmt werden. Bei einem Hb > 9 g/dl ist ein **Aderlaß** indiziert. Auf keinen Fall darf Cortison gegeben werden, bevor ein Aderlass durchgeführt wurde, da sonst schwere Schmerzkrisen ausgelöst werden. Durch den Aderlaß erübrigt sich in den meisten Fällen die Cortison-Gabe.

### 2. Schwindel

- bei Hb-Werten > 9 g / dl ist ein **Aderlaß** indiziert. In manchen Fällen muß die Hydroxycarbamid-Dosis reduziert werden.

---

## »Ophthalmologische Probleme

### 1. Proliferative Retinopathie

#### Vorkommen

- bei ca. 50% aller Patienten mit HbSC-Erkrankung (meist Patienten westafrikanischer Herkunft!) ab der 2. Lebensdekade
- bei Patienten mit HbSS und Sichelzell- $\beta$ Thalassämie wesentlich seltener

#### Klinik

- Verschwommenes Sehen, Blindheit durch Glaskörperblutung bzw. Netzhautablösung

#### Diagnostik

- ab dem 10. Lebensjahr muß die Retina aller Patienten mit Sichelzellkrankheit, vor allem aber mit HbSC-Erkrankung, jährlich bei völlig dilatierter Pupille untersucht werden.

## Therapie

- frühzeitige Laser-oder Photokoagulation der neovaskularisierten Retinaareale
- chirurgische Therapie bei Glaskörperblutung bzw. Netzhautablösung.
- Vor ophthalmologischen Operationen immer partielle Austauschtransfusion!

## 2. Traumatisches Hyphäma

Sichelzellpatienten mit traumatischem Hyphäma (Blut in der vorderen Augenkammer) müssen sofort einem Ophthalmologen vorgestellt werden, da sie ein hohes Risiko haben, gesteigerten Augeninnendruck zu entwickeln

---

## »Chirurgische Eingriffe

Folgendes Vorgehen wird heute empfohlen:

### **Partielle Austauschtransfusion um das HbS auf < 30% zu senken:**

1. bei schwerkranken, beeinträchtigten Patienten, die einen unaufschiebbaren chirurgischen Eingriff benötigen
2. vor größeren Eingriffen wie Herz-oder Lungenoperation, neurochirurgischen und ophthalmologischen Operationen, Eingriffen in Blutleere.

**Bei Patienten in gutem Allgemeinzustand ist bei steady-state Hb - Werten um 7- 8 g/dl vor kleineren Eingriffen (AT, TE, Circumcision) keine Transfusion notwendig. Auch Splenektomie und Cholezystektomie, die häufigsten operativen Eingriffe bei Sichelzellpatienten, können bei Patienten in gutem AZ ohne vorherige Transfusion durchgeführt werden.**

### **Bei jeder Allgemeinnarkose bei Sichelzellpatienten ist auf folgendes zu achten:**

1. **H y d r i e r u n g** mit 1500 ml / m<sup>2</sup> 24 Std. von Beginn der Nüchternheit bis zur vollen oralen Flüssigkeitszufuhr.
2. **O x y g e n i e r u n g** von Prämedikation bis zum vollen Wachsein, unter Oxymeterkontrolle.
3. **V e r m e i d e n v o n U n t e r k ü h l u n g**
4. **Postoperative Atemgymnastik**



**Bei größeren Eingriffen**, vor allem bei Patienten mit Sichelzells- $\beta$ Thalassämie und HbSC-Erkrankung, wird empfohlen, bis zur vollen Mobilisierung fraktioniertes Heparin s.c.zu geben.

---

## »Pubertät

ist **verzögert**, vor allem bei Knaben und untergewichtigen Patienten; verzögerte Pubertät hängt mit verminderter Muskelmasse bei Sichelzellpatienten zusammen.

### Therapie

- Erklärung der Zusammenhänge Gewicht -und Pubertät und Versicherung, daß Pubertät, wenn auch später, fast immer spontan eintritt.
  - evtl. kalorienreiche Zusatznahrung in Form von hochkalorischer Flüssignahrung
- 

## »Kontrazeption

Risiken einer Schwangerschaft sind größer als Risiken der Pille  
Es gibt keinen Nachweis, daß Sichelzellpatientinnen, die die Pille nehmen, ein größeres Thromboserisiko haben als Gesunde. Sichelzellpatientinnen, die um die Zeit der Menstruation gehäuft Schmerzkrisen haben ( 30% aller Sichelzellpatientinnen!) profitieren von einer überwiegend Progesteron-haltigen Pille.

### Möglichkeiten der Kontrazeption:

1. übliche Östrogen/Gestagen-Kombinationspräparate
  2. Depot-Präparat Medroxy-Progesteron I.M. alle 3 Monate (besonders günstig, da darunter weniger Schmerzkrisen)
  3. Intrauterine Spirale (kein erhöhtes Infektionsrisiko!)
- 

## »Pränatale Diagnostik

Eltern, die schon ein Kind mit Sichelzellkrankheit haben und weitere Kinder wünschen sowie Paare, die Träger der Sichelmutation bzw. der  $\beta$ -Thalassämie-Mutation sind, sollten frühzeitig über die Möglichkeit der Pränatalen Diagnostik informiert werden.

**Jedes Individuum hat ein Anrecht auf Information über das genetische Risiko, ein krankes Kind zu bekommen. Die persönliche Einstellung des betreuenden Arztes zur pränatalen Diagnostik bzw. zum Schwangerschaftsabbruch darf diese**

**Informationspflicht nicht beeinträchtigen. Die Entscheidung für oder gegen pränatale Diagnostik ist eine Entscheidung der betroffenen Eltern und nicht des Arztes. Es ist nicht vertretbar bei Familien bestimmter Religionszugehörigkeit (Islam, Katholizismus) von vorne herein davon auszugehen, dass die Pränatale Diagnostik sowieso nicht akzeptiert wird, es sich deshalb nicht lohnt, überhaupt darüber zu sprechen. Auf Zypern (griech. Orthodox, 19%  $\beta$ -Thal Träger in der Bevölkerung) und Sardinien (katholisch, 15%  $\beta$ -Thal Träger in der Bevölkerung) werden so gut wie keine Kinder mit Thalassämia Major mehr geboren, dank umfassendem Träger-Screening und Information über die Pränatale Diagnostik. Auch der Islam verbietet den Schwangerschaftsabbruch aus medizinischen Gründen nicht (siehe Literatur Zahed et al.)**

Um festzustellen, ob der Fet homozygot bzw. doppelt heterozygot (HbS $\beta$  Thal) oder gesund ist (HbAA, HbAS, oder  $\beta$  Träger) werden in der 10. - 12.

Schwangerschaftswoche durch Chorionzottenbiopsie fetale Zellen gewonnen, die mit molekularbiologischen Methoden untersucht werden. Ist der Fet betroffen, steht den Eltern die Option des Schwangerschaftsabbruches offen. Ist der Fet lediglich Träger eines der Merkmale (HbS,  $\beta$  Thal) kann die Schwangerschaft ausgetragen werden ohne Angst vor der Geburt eines kranken Kindes.

**Die Pränatale Diagnostik für Hämoglobinerkrankungen wird in Deutschland durchgeführt bei**

- Prof. Dr. P. Wieacker, Institut für Humangenetik der Universität Münster, Vesaliusweg 12, 48129 Münster. Tel. 0251-8355401
- Prof. Dr. A. Kulozik, Univ.-Kinderklinik Heidelberg, Im Neuenheimer Feld 151, 69120 Heidelberg Tel 06221-564555
- Dr. rer. nat. Christa Aulehla-Scholz, Institut für Klinische Genetik, Olgahospital, Bismarckstr. 3, 70176 Stuttgart Tel 0711 278-74008
- Prof. Dr. med. E. Kohne, Universitäts-Kinderklinik, Eythstrasse 24, 89075 Ulm Tel 0731-50057149

Die Präimplantationsdiagnostik (PID) ist in Deutschland seit Juni 2012 erlaubt, es gibt aber kaum Erfahrung damit. Unsere Patienten haben sich bisher an Kliniken in Adana /Türkei und an die Freie Universität Brüssel gewandt.

---

## »Schwangerschaft

Frauen mit Sichelzellkrankheit sind fertil, während die Fertilität bei Männern durch geringe Spermienzahlen und herabgesetzte Motilität vermindert ist.

Der Partner der Schwangeren muß so früh wie möglich untersucht werden, ob er Träger einer Hämoglobinopathie ist, um pränatale Diagnostik durchführen zu können.

**Betreuung bei HbSS (homozygote Sichelzellkrankheit) , HbS $\beta$ <sup>o</sup> (Sichel-Thalassämie) oder HbSC.Krankheit**

Hydroxycarbamid muß abgesetzt werden, wenn die Schwangerschaft diagnostiziert wird. Sorgfältige und regelmäßige pränatale Betreuung ist wesentlich für den günstigen Verlauf der Schwangerschaft. Regelmäßige Transfusionen während der Schwangerschaft vermindern die Morbidität der Mutter, **haben aber keinerlei positive Auswirkung auf das Kind.**

**Regelmäßige Transfusionen** sind indiziert bei Patientinnen, die in der Vorgeschichte schwere Komplikationen hatten (Thoraxsyndrom, ZNS-Infarkte, schwere Schmerzkrisen) bzw. die bis Eintritt der Schwangerschaft Hydroxycarbamid genommen haben und jetzt wieder häufige/schwere Schmerzkrisen haben.

**Einzelne Transfusionen** können indiziert sein bei interkurrenten Komplikationen wie Akutem Thorax-Syndrom, symptomatischer Anämie.

Bei Schmerzkrisen in der Schwangerschaft können die üblichen Analgetika nach dem 3-Stufen-Plan verabreicht werden, auch Morphium. **Ausnahme: im letzten Drittel der Schwangerschaft sollten keine NSAR bzw. Novalgin gegeben werden, da sie eine Frühgeburt auslösen können respektive zum Verschluß des Ductus Botalli führen können.** Eine prompte Behandlung von Harnwegsinfekten ist wichtig.

Schwangere mit HbSC-Erkrankung oder HbS $\beta$ + Thal haben meist keine wesentlichen Probleme und benötigen nur sehr selten Transfusionen.

Die **Entbindung** kann meist vaginal erfolgen. Die Indikation zur Sectio wird auf Grund geburtshilflicher, nicht hämatologischer Kriterien gestellt. Epidurale Anästhesie ist nicht kontraindiziert. Ist eine Notsectio bei einer nichttransfundierten Patientin in Allgemein-Anästhesie notwendig, kann folgendermaßen vorgegangen werden: Transfusion bei sehr niedrigem Hb. Im Anschluß an die Narkose nasales CPAP für ca. 24 Stunden. Bei guter O<sub>2</sub> Sättigung in Raumluft und gutem AZ Beendigung von CPAP.

Nach einer vaginalen Entbindung sollte 7 Tage lang, nach einer Sectio 6 Wochen lang Heparin s.c. gegeben werden, 2 x täglich 5000 I.U .

---

## » Knochenmarktransplantation- Stammzelltransplantation

Die Stammzelltransplantation (SZT) ist die einzige Möglichkeit der Heilung für Sichelzellerpatienten. Weltweit sind bis Dez. 2015 ca. 1000 Transplantationen bei dieser Patientengruppe durchgeführt worden, fast ausschließlich bei Patienten < 16 Jahren und überwiegend von HLA-identischen Familienspendern. Die Mortalität war bislang 5- 10 %, die Abstoßungsrate 10%.

Die Hauptschwierigkeit bei der Indikationsstellung ergibt sich aus der Tatsache, daß es sich zwar um eine Erkrankung mit möglichen lebensbedrohlichen Komplikationen handelt, daß aber der individuelle Verlauf der Erkrankung nicht vorhersehbar ist.

Eine klare Indikation zur SZT ist: ein durchgemachter ZNS-Infarkt bei einem Patienten bzw. auch alle Patienten auf chronischem Transfusionsprogramm aus anderen Gründen (z.B. persistierende pathologische Flußgeschwindigkeiten in der Transcraniellen Doppler-Sonographie, schwere Schmerzkrisen bzw. gehäufte ATS bei Patienten, die nicht profitieren von Hydroxycarbamid). Von einigen Autoren wird empfohlen, alle HbSS bzw. HbS<sup>o</sup>Thal-Kinder, die einen HLA-identischen Familienspender haben, zu transplantieren, auch ohne vorherige klinische Probleme. Inzwischen gibt es eine nonmyeloablative Konditionierung für Erwachsene, die einen HLA-identischen Familienspender haben.

Fremdspender - und haploidentische Transplantationen bei Sichelzellpatienten sind noch als experimentell einzustufen und sollten nur im Rahmen von Studien durchgeführt werden.

Es gibt sehr wenig Erfahrung mit Fremdspender-Transplantationen bei Sichelzellpatienten.

Wenn eine SZT in Betracht gezogen wird, sollte mit einem Transplantationszentrum, das Erfahrung mit Sichelzellpatienten hat, Kontakt aufgenommen werden.

---

## »Hydroxycarbamid

Hydroxycarbamid, ein Zytostatikum, kann bei Sichelzellpatienten u. a. über eine HbF-Synthesesteigerung und eine Veränderung der Oberflächeneigenschaften der Erythrozyten die Häufigkeit und Schwere von Schmerzkrisen und Akuten Thorax-Syndromen reduzieren. Hydroxycarbamid ist auf jeden Fall indiziert bei häufigen schweren Schmerzkrisen, einem durchgemachten Akuten Thorax-Syndromen bzw. bei ständiger schwerer Anämie (Hb < 6 g/dl). Es gibt inzwischen Langzeit-Beobachtungen über 17 Jahre. Teratogenität bei therapeutischen Dosen wurde bis jetzt nicht nachgewiesen. Bis jetzt wurde auch keine erhöhte Malignomrate bei behandelten Patienten beobachtet (Zeitraum 17 Jahre). Die wichtigsten Nebenwirkungen sind: Immunsuppression (opportunistische Infektionen), Azoospermie, Hypomagnesämie, Haut- und Nagel-Hyperpigmentierung, Gewichtszunahme, Myelosuppression, GI-Beschwerden.

Inzwischen gibt es Empfehlungen, allen Sichelzellpatienten ab dem 9. Lebensmonat Hydroxycarbamid zu geben.

Voraussetzung für eine Therapie mit Hydroxycarbamid ist Kontinuität der ärztlichen Betreuung, regelmäßige Laborkontrollen (Blutbild, Elektrolyte) zu erwartende Compliance des Patienten bezüglich der häufigen Laborkontrollen und Dokumentation von Nebenwirkungen. Wenn eine Schwangerschaft festgestellt wird, sollte das Medikament abgesetzt werden. Jungen Männern sollte vor Beginn einer Hydroxycarbamid-Therapie eine Sperma-Kryokonservierung angeboten werden.

---

## »Probleme erwachsener Sichelzellpatienten

**siehe auch Leitlinien**

<http://www.dgho.de/onkopedia/sichelzellkrankheit>

Mit zunehmendem Alter leiden Sichelzellpatienten immer mehr unter chronischen Organschäden.

### **Kardial:**

- Myocardiopathie (durch Minderdurchblutung des Myocards)

### **Diagnose:**

- Doppler-Echographie, Herzkatheter

### **Therapie:**

- chron. Transfusionsprogramm

### **Pulmonal:**

- Lungenfibrose, Pulmonaler Hochdruck (u. a. Folge der intravasalen Hämolyse)

### **Renal:**

- Niereninsuffizienz bei 5 - 10 % aller Patienten (Alter meist > 40 Jahre)

### **Diagnose:**

- ansteigendes Kreatinin (bei Kreatinin von > 0,8 mg/dl Verdacht auf chron. Niereninsuffizienz!! Sichelzellpatienten haben normalerweise sehr niedrige Kreatinin-Werte)
- Zunehmende Anämie
- Zunehmende Proteinurie trotz ACE-Hemmern

### **Therapie:**

- chron. Transfusionsprogramm
- Dialyse; evtl. Transplantation, dann allerdings gefolgt von chron. Transfusionsprogramm

### **Hämatologisch:**

- Knochenmarksinsuffizienz (Panzytopenie) bei Patienten > 40 Jahre

**Ursache:** ausgedehnte KM-Nekrosen

**ZNS:**

- mit zunehmendem Alter haben viele Patienten abnorme MRTs durch sog. "*silent infarcts*", die sich manifestieren können durch Gedächtnisverlust, Kopfschmerzen, neuro-psychologische Auffälligkeit

**Hepatisch:**

- Leber-Infarkte können zu postnekrotischer Zirrhose führen
- Leber-Sequestrationen (Hepatomegalie, Hb-Abfall, Fieber, eingeschränkte Leberfunktionen, schweres Krankheitsbild).

**Therapie:**

- Austauschtransfusion

**Knochen:**

- Deckplatteneinbrüche, Osteopenie, Asept. Knochennekrosen

**Augen:**

- Proliferative Retinopathie (vor allem bei HbSC-Patienten)

**iatrogen:**

- Eisenüberladung durch chron. Transfusionen
- Alloimmunisierung

**»Chronische Schmerzen**

Erwachsene Sichelzellpatienten haben weniger häufig akute Schmerzkrisen. Dafür können bei einigen älteren Patienten chronische Schmerzen auftreten, die Patienten und Ärzte verunsichern:

- Patienten sind verunsichert, weil das Schmerzmuster plötzlich völlig anders ist. Die mühsam gelernte Taktik, mit akuten Schmerzen, die irgendwann wieder aufhören, umzugehen, funktioniert nicht mehr.
- Ärzte sind verunsichert, weil sie meisten nicht wissen, dass auch chronische Schmerzen zum Krankheitsbild gehören können.

**Sowohl Ärzte als auch Sichelzellpatienten müssen akzeptieren, dass es im Rahmen der Grunderkrankung zu chronischen Schmerzen kommen kann. Den Patienten muß versichert werden, dass sie jetzt nicht noch eine andere Erkrankung haben. Ausnahme: gleichzeitige Rheumatoide Arthritis bei**

## **Patienten, die Schmerzen in den kleinen Gelenken (Morgensteifigkeit der Hände und Schmerzen in kleinen Gelenken!) haben**

### **Ursachen chronischer Schmerzen können sein:**

- Avaskuläre Nekrosen (Hüftkopf, Humeruskopf)
- Deckplatteneinbrüche der Wirbelkörper
- Arthropathien (vor allem Knie)
- Z. N. Multiplen Knocheninfarkten

Lediglich Schmerzen durch Avaskuläre Nekrosen können ursächlich angegangen werden (s. S. 10).

In allen anderen Fällen muß durch Einsatz von Analgetika und physikalischen Methoden versucht werden, die Lebensqualität des Patienten zu erhalten. **Bei Rückenschmerzen durch Deckplatteneinbrüchen sollte auf keinen Fall ein Korsett getragen werden, das zur Atrophie der Rückenmuskulatur führt. Wesentlich sinnvoller ist, zusätzlich zu Analgetika, intensive Krankengymnastik zur Kräftigung der Rückenmuskulatur.**

Bewährt haben sich als Basisanalgetika die Nicht-Steroidalen-Anti-Rheumatika. bei längerem Gebrauch muß allerdings alle 3 Monate die Nierenfunktion überprüft werden. Wenn die NSAR nicht ausreichen, müssen sie kombiniert werden mit Retard-Opiaten wie Oxycodon (Oxygesic) oder Morphin (MST). Patienten müssen lernen, die kleinstmögliche Menge zu nehmen, die ihre Schmerzen kontrolliert.

In manchen Fällen ist eine Änderung der Lebensgewohnheiten bzw. eine Veränderung des Arbeitsplatzes (Umschulung) notwendig. Physiotherapie, Wärme oder Akupunktur können hilfreich sein.

---

## **»LITERATUR**

- Adams RJ, McKie VC, Hsu L et al: Prevention of 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
- Bathia M et al:Reduced toxicity, myeloablative conditioning with BU,fludarabine, alemtuzumab and SCT from sibling donors in children with sickle cell disease. Bone Marrow Transplant. 2014 Jul;49:913-20.
- Bernaudin F et al: Chronic and acute anemia and extracranial internal carotid stenosis are risk factors for silent cerebral infarcts in sickle cell anemia.Blood 2015;125:1653-1661
- Berthaut I, Guignedoux G, Kirsch-Noir F et al: Influence of sickle cell disease and treatment with hydroxyurea on sperm parameters and fertility of human males. haematologica 2008; 93:988-993
- Dickerhoff R: Sichelzellkrankheit in Deutschland. eine "exotische" Krankheit im medizinischen Alltag. Monatsschr Kinderheilkd 2006; 154:108101089
- Dickerhoff R, von Rücker A, Maschmeyer G, Heimpel H: Probleme erwachsener Sichelzellpatienten in Deutschland . Dtsch Med Wochenschr 2009; 134:1179-84

- Dickerhoff R, von Rücker A: Schwangerschaft bei Sichelzellerkrankheit. *internist prax* 2010; 50: 81-86
- Fu T, Corrigan NJ, Quinn CT, Rogers ZR, Buchanan GR: Minor elective surgical procedures using general anesthesia in children with sickle cell anemia without pre-operative blood transfusion. *Pediatr Blood Cancer* 2005; 45:43-47
- Fitzhugh CD et al: Hydroxyurea-Increased Fetal Hemoglobin Is Associated with Less Organ Damage and Longer Survival in Adults with Sickle Cell Anemia *PLOS ONE* 2015; 10:1-13
- Gulbis B, Habermann D, Dufour D et al: Hydroxyurea for sickle cell disease in children and for prevention of cerebrovascular events: the Belgian experience. *Blood* 2005;105:744-752
- Hernigou P, Poignard A, Zilber S, Rouard H: Cell therapy of hip osteonecrosis with autologous bone marrow grafting. *Indian J Orthop* 2008; 43: 40-45
- Hoban MD et al: Correction of the sickle cell disease mutation in human hematopoietic stem/progenitor cells. *Blood* 2015;125:2597-2604
- Hsieh MM, Kang FM, Fitzhugh CD et al: Allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation for sickle cell disease. *N Engl J med* 2009; 361: 2309-2317
- Ladizinsky B et al: Sickle Cell Disease and Leg Ulcers. *Advances in Skin and Wound care* 2012; 25:420-428
- Minniti CP, Kato GJ: How we treat sickle cell patients with leg ulcers.
- Miller ST: How I treat acute chest syndrome in children with sickle cell disease. *Blood* 2011;117:5297-5305
- 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
- Ohene-Frempong K: Indications for red cell transfusion in sickle cell disease. *Sem Hematol* 2001; 38 (suppl 1) 5-13
- Platt OS: Hydroxyurea for the treatment of sickle cell anemia. *N Engl J Med* 2008;358:1362-1369
- Poignard A et al. The Natural Progression of Symptomatic Humeral Head Osteonecrosis in Adults with Sickle Cell Disease. *J Bone Joint Surg Am.* 2012;94:156-62
- Quinn CT, Rogers ZR, McCavit TL, Buchanan GR: Improved survival of children and adolescents with sickle cell disease. *Blood* 2010; 115:3447-3452
- Rees DC, Olujuhunge 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
- Rombos Y, Tzanetea R, Kalotychou V et al: Amelioration of Painful Crises in Sickle Cell Disease by Venesections. *Blood Cells, Molecules, and Diseases* 2002;28:283-287
- Serjeant G: Blood transfusion in sickle cell disease: a cautionary tale. *Lancet* 2003;361:1659-1660
- Strouse JJ, Hulbert ML, DeBaun MR, Jordan LC, Dasella JF: Primary hemorrhagic stroke in children with sickle cell disease is associated with recent transfusion and use of corticosteroids. *Pediatrics* 2006;118:1916-1924
- Stuart MJ, Nagel RL: Sickle cell disease. *Lancet* 2004;364:1343-1346
- Styles LA, Vichinsky EP: Core decompression in avascular necrosis of the hip in sickle-cell disease. *Am J Hematol.* 1996; 52:103-107
- Telfer P et al: Management of the acute painful crisis in sickle cell disease- a re-evaluation of the use of opioids in adult patients. *British Journal of Haematology*, 2014, 166: 157-164
- Telfer P et al: Intranasal diamorphine for acute sickle cell pain. *Arch Dis Child* 2009 94: 979-980
- Tolar J et al: Alternative donor transplant of benign primary hematologic disorders. *Bone Marrow Transplant.* 2015 May;50:619-27.
- 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
- Wykes C, Rees D: Expert reviews: The safety and efficacy of hydroxycarbamide in infants with sickle cell anemia. *Expert Rev Hematol* 2011; 4: 4070409



- Zahed L, Bou-Dames J: Acceptance of first trimester prenatal diagnosis for the haemoglobinopathies in Lebanon. *Prenat Diagn* 1997; 17:423-428