

**AWMF-Leitlinie 025/016 „Sichelzellkrankheit“**  
**Protokoll zur Leitlinienkonferenz am 28.04.2020**  
(wegen SARS-CoV-2-Pandemie als Web-Konferenz)

Anwesend waren: Dr. med. Oliver Andres, Würzburg  
Prof. Dr. med. Holger Cario, Ulm  
Dr. med. Dani Hakimeh, Berlin  
Dr. med. Anette Hoferer, Stuttgart  
Elvie Ingoli, Eschweiler  
Dr. med. Andrea Jarisch, Frankfurt/Main  
Prof. Dr. med. Leo Kager, Wien  
Prof. Dr. med. Andreas Kulozik, Heidelberg  
Dr. med. Joachim Kunz, Heidelberg  
Dr. med. Stephan Lobitz, MSc, Koblenz  
Prof. Dr. med. Hans-Joachim Mentzel, Jena  
Dr. med. Lena Oevermann, Berlin  
Prof. Dr. med. Markus Schmugge, Zürich

Entschuldigt  
fehlten: Prof. Dr. med. Stefan Eber, München  
Regine Grosse, Hamburg  
Dr. med. Beate Mayer, Berlin  
Prof. Dr. med. Arnulf Pekrun, Bremen

Moderation: Prof. Dr. med. Ursula Creutzig (Hannover)

**Ablauf:**

Start der Meeting-Software (Zoom) um 14:45 Uhr, um technische Probleme beheben zu können

15:05 Uhr: Beginn der Konsensuskonferenz

Begrüßung durch Dr. Lobitz, Hinweis auf die Notwendigkeit eines disziplinierten Diskussionsverhaltens angesichts der Voraussetzungen einer Webkonferenz. Außerdem Einforderung der letzten noch ausstehende COI-Statements, so dass zu Konferenzbeginn alle COI-Statements vorliegen.

Dann Erläuterung des Ablaufs und des regulatorischen Hintergrunds sowie Begriffsbestimmungen (Empfehlungen, Statements etc.) durch Frau Prof. Creutzig. Im Anschluss Besprechung der Punkte, die sich nach wiederholter Zirkulation des Leitlinientextes per Email als diskussionsbedürftig ergeben haben.

## Diskussionspunkte

### 1. Sollen in Zukunft TCDS-Routinekontrollen für alle Genotypen von 2-18 Jahren empfohlen werden?

**Hintergrund:** Es gibt zunehmend Publikationen, die über schwere Erkrankungsverläufe bei Patienten mit SCD-S/beta(+)-Thalassämien berichten, insbesondere dann, wenn beta(+)-Thalassämie-Mutationen vorliegen, die zu einer massiven Störung der HbA-Restproduktion führen. Diese Genotypen sind nach den ersten Register-Auswertungen in Deutschland zudem recht häufig.

**Empfehlung:** Alle Patienten mit Sichelzellkrankheit auf der Grundlage einer HbS-Homozygotie oder einer compound-Heterozygotie für HbS und eine beta-Thalassämie-Mutation sollen ab dem zweiten bis zum vollendeten 18. Lebensjahr jährlich eine transkraniale Doppler-sonografische Untersuchung der hirnversorgenden Arterien im Rahmen der Routinekontrollen erhalten. Konsensstärke: 12/13, 1 Enthaltung

### 2. Soll für die Hydroxycarbamidtherapie in Zukunft weiterhin das Konzept der „minimal effektiven Dosis“ oder das in den USA favorisierte Konzept der „maximal tolerierten Dosis“ empfohlen werden?

**Hintergrund:** Die bisherigen Langzeit-Therapie-Daten lassen Hydroxycarbamid als vergleichsweise gut verträgliches Medikament erscheinen. Dennoch sind die Beobachtungszeiten nicht lang genug, um beurteilen zu können, ob eine Langzeiteinnahme (in ggf. sehr hoher Dosis) nicht doch kanzerogen oder nachhaltig fertilitätsschädigend sein könnte. Diese Überlegungen sprechen gegen das Konzept der maximal-tolerierten Dosis. Das Kernproblem des Konzepts der „minimal effektiven Dosis“ ist, dass sehr schlecht definiert ist, was „minimal effektiv“ bedeutet. In den letzten fünf Jahren sind keine neuen Studien erschienen, die rechtfertigen, die bisherige Empfehlung zu ändern.

**Empfehlung:** Der Leitlinientext wird nicht geändert. Konsensstärke: 12/13, 1 Enthaltung

### 3. Soll die Reihung der möglichen Stammzellspender in der bisherigen Form erhalten bleiben?

**Hintergrund:** Die bisherige Empfehlung beruht überwiegend auf dem „Frankfurter Treffen“ der Kindertransplanteure und deren Expertenmeinung sowie aus der „Extrapolation“ aus Erfahrungen mit anderen Erkrankungen. Inzwischen gibt es mehrere Publikationen, die zeigen, dass das Ergebnis bei nicht-verwandten, nicht vollständig HLA-identen Spendern nicht für jeden Patienten akzeptabel ist.

**Empfehlung:** 9/10-idente Spender werden nicht mehr als nahezu gleichwertig zu 10/10 angesehen und werden daher nicht mehr empfohlen. Ist kein 10/10-HLA-identer Spender vorhanden, sollte geprüft werden, ob der Patient in eine Studie zur haploidenten Transplantation eingeschlossen werden kann. Konsensstärke: 12/13, 1 Enthaltung

**4. Soll eine Empfehlung zur Stammzellquelle (Knochenmark vs. periphere Stammzellen vs. Nabelschnurblut gegeben werden)?**

**Hintergrund:** Die verschiedenen Stammzellquellen sind wahrscheinlich nicht gleichwertig. Allerdings gibt es zu diesem Thema unter Transplantateuren bislang keinen Konsens und auch keine ausreichende Datenlage, so dass keine Handlungsempfehlung gegeben werden kann.

**Empfehlung:** Die Leitlinie soll weiterhin keine Stammzellquelle empfehlen. Konsensstärke 12/13, 1 Enthaltung

**5. Welche Diagnostik sollte durchgeführt werden, wenn zwischen einer Schmerzkrise und einer Osteomyelitis unterschieden werden soll?**

**Hintergrund:** Schmerzkrise und Osteomyelitis stellen sich in den bildgebenden Untersuchungen vor allem mit einem Knochenmarködem dar. Eine Unterscheidung zwischen beiden Entitäten ist nicht möglich. Klinische Hinweise wie Fieber, CRP, multifokales vs. unifokales Auftreten, subjektive Wahrnehmung der Schmerzqualität durch den Patienten etc. helfen bei der Differenzierung, sind aber letztlich ebenfalls zu unspezifisch, um eine sichere Entscheidung leiten zu können. Diese Umstände sind seit Jahren unverändert. Neue Aspekte sind seit der Erstauflage nicht hinzugekommen. Insofern gibt es keinen Anlass, den bisherigen Leitlinientext zu ändern.

**Empfehlung:** Der Leitlinientext wird nicht geändert. Konsensstärke: 13/13

**6. Besprechung des neuen Kapitels „Bildgebende Diagnostik“**

**Hintergrund:** Die bildgebende Diagnostik spielt eine wichtige Rolle im Betreuungskonzept von Patienten mit einer Sichelzellerkrankung. Daher wurde die Gesellschaft für Pädiatrische Radiologie (in der Konferenz vertreten durch Prof. Mentzel, Jena) gebeten, ein eigenständiges Kapitel mit den wichtigsten Untersuchungen und Indikationen zu verfassen. Das Kapitel wurde insgesamt für gut befunden. Einige kleinere Änderungswünsche wurden in der Konferenz besprochen, z.B. Streichung von Empfehlungen, die an anderer Stelle der Leitlinie noch einmal vorkommen. Die entsprechenden Änderungen nehmen Herr Prof. Mentzel und Herr Prof. Cario gemeinsam vor. Danach wird das Kapitel noch einmal per Email in der Expertengruppe zirkuliert und dann in die Leitlinie integriert.

**Empfehlung:** Das Kapitel sollte nach leichter Modifikation in die Leitlinie aufgenommen werden. Konsensstärke: 13/13

**7. Besprechung des neuen Kapitels „Neugeborenencreening“**

**Hintergrund:** Der GBA diskutiert auf der Grundlage eines vom GPOH-Konsortium Sichelzellerkrankung maßgeblich mitverfassten Antrags über die Einführung eines Neugeborenencreenings auf SCD in Deutschland. Die Entscheidung wird im Mai 2021 erwartet. Sollte das Screening eingeführt werden, bedarf es eines Konzeptes für die nach einem positiven Screening-Befund folgende Konfirmationsdiagnostik sowie für die Anbindung im Screening identifizierter Patienten an einen pädiatrischen Hämatologen. Schon im Vorfeld der Konferenz gab es Einwände von Herrn Prof. Eber und Herrn Prof. Pekrun (fehlen beide entschuldigt) gegen zu dezidierte Vorgaben, z.B. Empfehlungen von Methoden, Laboren oder weiterbetreuenden Ärzte/Einrichtungen, die in der Bitte mündeten, das Kapitel nicht in die Leitlinie aufzunehmen. Herr Dr. Andres ist ebenfalls dagegen, zu detaillierte diagnostische Vorgaben zu machen. In der lebhaften Diskussion sprechen sich dann insbesondere Herr Prof. Kulozik und Herr Dr.

Lobitz für einen Erhalt des Kapitels in der gegenwärtigen Form aus bzw. für eine allenfalls leicht modifizierte Form. Beide argumentieren damit, dass das GPOH-Konsortium Sichelzellerkrankheit sowie die weiteren Leitlinien-Experten auch die Verantwortung übernehmen sollten, bei der praktischen Ausgestaltung des Neugeborenen Screenings mitzuwirken. Frau Ingoli (Patientenvertreterin) legt großen Wert darauf, die flächendeckende Versorgung der Patienten sicherzustellen und äußert den Wunsch, dass in Deutschland mehr ausgewiesene Hämoglobinopathie-Zentren etabliert werden sollten. Eine Alternative zur konkreten Benennung von Labors könnte sein, dass Kriterien formuliert werden, die diagnostische Labore erfüllen sollen. Die Labore, die die geforderten Kriterien erfüllen, können sich dann auf der Internetpräsenz des Konsortiums [www.sichelzellerkrankheit.info](http://www.sichelzellerkrankheit.info) registrieren/präsentieren.

**Empfehlung:** Der Leitlinientext wird der Diskussion entsprechend nur leicht geändert und dann vor Abdruck noch einmal zirkuliert. Konsensstärke: 12/13, 1 Enthaltung. Schriftliche Widersprüche von Herrn Prof. Pekrun und Herrn Prof. Eber liegen vor.

**8. Sollten die in den nächsten Monaten/Jahren zu erwartenden Medikamentenzulassungen in der Leitlinie in einem separaten Kapitel diskutiert werden?**

**Hintergrund:** Eine Leitlinie kann nur verfügbare Therapieoptionen in Betracht ziehen. Angesichts der Tatsache, dass während der Leitlinienlaufzeit mehrere Medikamenten-Neuzulassungen zu erwarten sind, sollten diese Medikamente aber zumindest an geeigneten Stellen als „Perspektive“ erwähnt werden. Da immer wieder nach dem Nutzen von L-Glutamin gefragt wird, sollte auch hierzu Position bezogen werden. Herr Prof. Schmugge präsentiert einen Formulierungsvorschlag.

**Empfehlung:** Der Formulierungsvorschlag von Prof. Schmugge wird angenommen. Konsensstärke: 12/13, 1 Enthaltung

**9. Sollte in Zukunft eine absolute Transfusionsgrenze empfohlen werden?**

**Hintergrund:** Es wird immer wieder über die Bedeutung des absoluten Hb-Wertes für die kognitive und körperliche Entwicklung, stille Infarkte etc. gesprochen. Ein oft in diesem Zusammenhang genannter cut-off-Wert ist 7 g/dl. Gegenüber der letzten Leitlinienversion sind aber keine bedeutsamen Publikationen erschienen, die eine ausreichende Grundlage für eine solche Empfehlung bilden.

*Herr Prof. Mentzel muss die Konferenz wegen einer Terminkollision um 15:30 Uhr verlassen.*

**Empfehlung:** Der Leitlinientext wird nicht geändert. Konsensstärke: 12/12.

**10. Sollte in der neuen Leitlinienversion eine Untersuchung im Schlaflabor (Routine vs. Indikation) empfohlen werden?**

**Hintergrund:** Es gibt zunehmend Evidenz für die Annahme, dass ein gestörter Schlaf (Schnarchen, Schlafapnoen, Tonsillenhyperplasie) vaso-okklusive Krisen begünstigt. Das Evidenzniveau rechtfertigt aber noch keine allgemeine Empfehlung.

**Empfehlung:** Die Diagnostik im Schlaflabor sollte als Indikationsuntersuchung bei Patienten mit bekannt auffälligem Schlaf oder therapierefraktären vaso-okklusiven Krisen erwogen werden. Konsensstärke 12/12.

## 11. Ist es sinnvoll, Transfusionen und Hydroxycarbamid zu kombinieren?

**Hintergrund:** Gerade bei Austauschtransfusionen wird ein Teil der Hydroxycarbamid-Wirkung durch die Entfernung Patienten-eigener Zellen aus der Zirkulation wieder aufgehoben, so dass die Risiken der Medikamentengabe bestehen bleiben, der Nutzen aber reduziert ist. Allerdings induziert HU nicht nur die HbF-Bildung in Erythrozyten, sondern hat auch Erythrozyten-unabhängige Wirkungen, z.B. am Gefäßendothel, die unabhängig von Transfusionen sind. Im vorliegenden Manuskript der Leitlinien-Neuaufgabe gibt es zwei Formulierungen, die diesbezüglich leicht widersprüchlich klingen.

**Empfehlung:** Die Kombination beider Therapieoptionen ist häufig sinnvoll und sollte daher stets erwogen werden. Die Formulierungen im Manuskript werden diesbezüglich angepasst. Konsensstärke 12/12

### Weitere Anmerkungen

Herr Prof. Schmugge merkt an, dass die Schweizer Impfeempfehlungen für Patienten mit Asplenie/Sichelzellerkrankheit nicht den deutschen und österreichischen Empfehlungen entsprechen. Konkret geht es darum, dass der 13-valente Pneumokokken-Impfstoff möglicherweise protektiver wirkt als der 23-valente. Es herrscht allgemeine Einigkeit, dass ein entsprechender Hinweis auf die unterschiedlichen Impf-Regime in den drei Ländern im Manuskript angebracht wird.

Herr Prof. Schmugge weist außerdem auf die Möglichkeit einer Akutschmerztherapie mit nasalem Fentanyl Spray hin. Dieses Präparat ist in Deutschland ungebräuchlich. Es wird aber einstimmig beschlossen, den Hinweis von Herrn Prof. Schmugge in die Leitlinie aufzunehmen.

Herr Prof. Schmugge bittet außerdem darum, in die nächste Leitlinienversion ein ausführliches Kapitel „Erythrozytapherese“ zu integrieren. Auch hierzu gibt es allgemeine Zustimmung.

Danach ergeben sich keine Diskussionspunkte mehr.

Frau Prof. Creutzig fragt alle Teilnehmer noch einmal, ob sie mit den vorab formulierten Beschlüssen der Leitlinienkonferenz einverstanden sind. **Alle Teilnehmer stimmen den Beschlüssen noch einmal zu.**

Frau Prof. Creutzig und Dr. Lobitz bedanken sich bei allen Teilnehmern für die sehr produktive Konferenz und verabschieden die Teilnehmer um 16:07 Uhr.