

Internist 2020 · 61:754–758

<https://doi.org/10.1007/s00108-020-00822-z>

Online publiziert: 16. Juni 2020

© Der/die Autor(en) 2020

Redaktion

Prof. Dr. J.R. Schäfer, Marburg



Der Begriff Sichelzellkrankheit umfasst eine Gruppe von Erkrankungen, die durch Sichelzähämoglobin (HbS) allein oder in Kombination mit anderen Varianten des β -Globin-Locus verursacht werden. Hierbei besteht das Hämoglobin (Hb) zu über 50 % aus HbS. In Deutschland gibt es durch die verstärkte Migration eine zunehmende Anzahl von Patienten mit Sichelzellkrankheit, doch die Kenntnis der Erkrankung und der verschiedenen Genotypen ist noch zu gering. Ziel dieses Beitrags ist es, eine Übersicht über die wichtigsten Krankheitsbilder und deren Besonderheiten zu geben und auf neue Therapieansätze einzugehen.

Epidemiologie und Pathogenese

Die Sichelzellkrankheit ist eine autosomal-rezessive Erbkrankheit, bei der ein abnormes Hb synthetisiert wird, verursacht durch einen Aminosäureaustausch (Glutaminsäure durch Valin) im β -Globin-Locus auf Chromosom 11. Häufige Genotypen sind die homozygote HbSS-Sichelzellkrankheit, die HbS- β -Thalassämie und die HbSC-Krankheit. Seltener sind andere Kombinationen wie HbSD, HbSO Arab, HbS Lepore und HbSE. Bei den Kombinationen liegt auf einem Allel die HbS-Anomalie und auf dem anderen eine andere Variante des β -Globin-Locus vor. Bei heterozygoten Trägern beträgt der HbS-Anteil <50 %, bei homozygoten oder compound-heterozygoten Betroffenen >50 %. Die Symptomatik tritt erst nach dem zweiten Lebensmonat auf, da es dann zu einem Abfall des fetalen Hb (HbF) kommt.

L. Distelmaier^{1,2} · U. Dührsen² · R. Dickerhoff³¹ Klinik für Innere Medizin – Hämatologie, Onkologie und Palliativmedizin, Vivantes Klinikum Neukölln, Berlin, Deutschland² Klinik für Hämatologie, Universitätsklinikum Essen, Essen, Deutschland³ Praxis Prof. Eber, München, Deutschland

Sichelzellkrankheit

Die Erkrankungen treten insbesondere im Mittelmeerraum, Mittleren Osten, in Zentralafrika, Indien und Amerika auf, die Trägerschaft bietet einen relativen Schutz vor Malaria tropica [17]. Durch den früheren Sklavenhandel ist die Sichelzellkrankheit insbesondere in Amerika sehr verbreitet. Durch Migration gibt es mittlerweile viele Betroffene und Träger in europäischen Ländern [1, 14]. Schätzungen zufolge leben in Deutschland etwa 3000 betroffene Kinder und Erwachsene [11].

» Ein Neugeborenencreening von Risikogruppen fehlt in Deutschland

Da ein Neugeborenencreening von Risikogruppen fehlt, wird die Erkrankung in Deutschland oft spät erkannt. Zudem besteht eine zu geringe Kenntnis der Erkrankung und der verschiedenen Genotypen mit ihren Besonderheiten. Hierdurch erhöhen sich Morbidität und Mortalität der Patienten [1, 12, 24].

Pathophysiologie

Im desoxygenierten Zustand präzipitiert HbS, die Erythrozyten nehmen eine Sichelzellform an und verlieren ihre Verformbarkeit. Dies hat eine Hämolyse zur Folge und es kann zur Okklusion von kleinen Gefäßen kommen. Akut treten Gewebschämien mit Knochen- oder Organinfarkten, langfristig Organschäden und Gefäßveränderungen auf. Es resultiert ein komplexes Krankheitsbild, dessen Ausprägung und Symptomatik auch vom Genotyp abhängen.

Diagnostik

Im Blutbild zeigt sich eine normozytäre, bei Patienten mit gleichzeitiger α -Thalassämie oder compound-heterozygoter β -Thalassämie auch eine mikrozytäre hämolytische Anämie mit einem Hb-Wert von 6 bis 10 g/dl, bei HbSC bzw. HbS Lepore kann der Hb-Wert bis zu 12 g/dl und mehr betragen. Thrombozyten und Leukozyten sind häufig erhöht.

Zur Diagnostik sind eine Hb-Analyse mittels Hb-Elektrophorese oder „high-performance liquid chromatography“ (HPLC) sowie ein Hb-Löslichkeits-Test erforderlich. Gegebenenfalls müssen auch molekulargenetische Untersuchungen durchgeführt werden, so etwa bei vorangegangener Transfusion [21].

Trägerschaft

Heterozygote Anlageträger haben keine Blutbildveränderungen und keine klinischen Symptome, abgesehen von folgenden Ausnahmen:

1. Bei bis zu 4 % der HbS-Anlageträger kann es zu einer schmerzlosen Hämaturie infolge einer Papillennekrose kommen.
2. Bei Aufenthalt in Höhen über 2500 m kann es zu schmerzhaften Milzinfarkten kommen.
3. Bei HbS-Anlageträgern wird ein erhöhtes Risiko für medulläre Nierenkarzinome beobachtet [15].

Klinik

Akute Komplikationen

Auslöser akuter Komplikationen sind vor allem Unterkühlung, Infekte oder

Tab. 1 Chronische Komplikationen der Sichelzellerkrankung. (Nach [28])

Organsystem	Manifestation
Nieren	Hypostenurie, glomeruläre Hyperfiltration, Glomerulosklerose, Albuminurie, Niereninsuffizienz
Herz/Lunge	Restriktive Lungenerkrankung, pulmonale Hypertonie, restriktive Kardiomyopathie
Gehirn	Ischämien/Hämorrhagien, stumme Infarkte
Leber/Milz	Gallensteine, Milzinfarkt, Milzsequestration
Skelettsystem/Haut	Aseptische Nekrosen, Unterschenkelulzera
Augen	Proliferative Retinopathie (bei HbSC)
Hals, Nasen, Ohren	Hörverlust, Tinnitus (bei HbSC)
Urogenitalsystem	Priapismus

HbSC Hämoglobin S/C

Exsikkose, daher sollten solche Zustände vermieden werden. Zu den häufigsten akuten Komplikationen zählen schmerzhafte vasookklusive Krisen, das akute Thoraxsyndrom, zerebrale Insulte, die Milzsequestration und eine Infektneigung durch funktionelle Asplenie [28]. Auf einige akute Komplikationen soll im Folgenden eingegangen werden.

Schmerzkrisen

Die bekannteste akute Komplikation bei der Sichelzellerkrankung sind schmerzhafte vasookklusive Krisen, die eine adäquate Schmerztherapie erfordern. Oft ist die Gabe von Morphinpräparaten notwendig. Eine Flüssigkeitsgabe sollte unter Vermeidung einer Überwässerung erfolgen (maximal 2l/m² pro 24h).

Akutes Thoraxsyndrom

Das akute Thoraxsyndrom ist eine der häufigsten Todesursachen bei erwachsenen Patienten mit Sichelzellerkrankung [4]. Es ist gekennzeichnet durch akute Thoraxschmerzen, neu nachweisbare pulmonale Infiltrate im Röntgenbild, Fieber, Tachypnoe, Dyspnoe und Husten [28].

Typische Auslöser des akuten Thoraxsyndroms sind [20]

- Infektionen,
- Hypoventilation und Überwässerung, beispielsweise bei nicht sachgerechter Therapie einer Schmerzkrise,
- Fettembolien oder
- Thromboembolien.

Durch die genannten Auslöser kommt es zu einer Sequestration von Blut in pulmonalen Gefäßen.

» Zur Sekundärprophylaxe zerebraler Insulte werden dauerhaft partielle Austauschtransfusionen empfohlen

Die Therapie des akuten Thoraxsyndroms ist überwiegend supportiv. Wichtig ist die Gabe von Sauerstoff bei einer Sauerstoffsättigung <95 % und von Antibiotika mit Wirksamkeit gegen Pneumokokken, Chlamydien und Mykoplasmen. Gegebenenfalls sind Transfusionen oder Austauschtransfusionen bei einer Verschlechterung der Symptome erforderlich [20, 28].

Zerebrale Insulte

Sowohl zerebrale Ischämien als auch sekundäre Hämorrhagien kommen bei Patienten mit Sichelzellerkrankung gehäuft vor; etwa 11 % der Patienten mit Sichelzellerkrankung erleben bis zum Alter von 20 Jahren einen Apoplex, bis zum Alter von 45 Jahren sogar 24 % [25, 27]. Das Risiko ist stark abhängig vom Genotyp. Während Patienten mit HbSS das höchste Risiko haben, sind Patienten mit HbS-β-Thalassämie weniger häufig betroffen, genauso wie Patienten mit einer gleichzeitig bestehenden α-Thalassämie [5, 6].

Die Art des Schlaganfalls ist dagegen abhängig vom Alter des Patienten. Bei Patienten <16 Jahren dominieren zerebrale Ischämien, während in der dritten und vierten Dekade vor allem Hämorrhagien auftreten, verursacht durch Adhäsion von Granulozyten und Erythrozyten am Endothel oder durch gehäuft vorkom-

mende Aneurysmen [23]. Ein Anteil von 10 bis 30 % der Patienten hat unbemerkte Infarkte, die zu kognitiven Defiziten führen können [27]. Zur Sekundärprophylaxe werden dauerhaft partielle Austauschtransfusionen empfohlen; Ziel ist es, den HbS-Anteil im Blut unter 30 % zu halten [10]. Des Weiteren reduziert Hydroxycarbamid das Schlaganfallrisiko und auch das Rezidivrisiko [27]. Bei Kindern wird zudem schon lange die regelmäßige Durchführung transkranieller Doppleruntersuchungen empfohlen, denn durch diese kann das Risiko erkannt werden, bevor es zu einem Apoplex kommt [27].

Chronische Komplikationen

Mit steigendem Alter entwickeln Patienten mit Sichelzellerkrankung zunehmend chronische Komplikationen. Diese erfordern eine interdisziplinäre Zusammenarbeit und Kenntnis des komplexen Krankheitsbilds. Die häufigsten chronischen Komplikationen sind in **Tab. 1** aufgeführt.

Transfusionen

Bluttransfusionen können bei Patienten mit Sichelzellerkrankung in bestimmten Situationen lebensnotwendig sein, aber gleichzeitig sollte man sich der Risiken bewusst sein; zu diesen zählen Alloimmunisierung, Hyperviskosität und langfristig auch Eisenüberladung. Alloimmunisierungen treten bei Patienten mit Sichelzellerkrankung häufig auf, dies liegt vor allem an unterschiedlichen Erythrozytenantigenen zwischen den kaukasischen Spendern und den afrikanischen oder afroamerikanischen Empfängern.

Aufgrund der oben genannten Besonderheiten sollten Transfusionen nur nach strenger Indikation und unter Berücksichtigung folgender Aspekte erfolgen [3, 28]:

- Keine Anhebung von Hb über 10g/dl oder Hämatokrit >30 %
- Vermeidung von Hyperviskosität bei der Entscheidung zwischen Transfusion und Austauschtransfusion
- Erweiterte Blutgruppentestung, mindestens gematcht in Bezug auf Rhesusfaktor und Kell-System [3, 28]

Verzögerte hämolytische Transfusionsreaktion bei der Sichelzellerkrankung

Dabei handelt es sich um eine Sonderform der Transfusionsreaktion, die vermehrt bei Patienten mit Sichelzellerkrankung auftritt. Sie beginnt etwa 5–10 Tage nach einer Transfusion. Oft, aber nicht immer, können neue Alloantikörper nachgewiesen werden, gegebenenfalls ist der Coombs-Test positiv, es zeigt sich ein verkürztes Überleben der eigenen und auch der transfundierten Erythrozyten.

Oft äußert sich die Transfusionsreaktion mit

- Symptomen einer Schmerzkrise,
- Fieber,
- Hb-Abfall unter den Wert vor der Transfusion mit gleichzeitigem Retikulozytenabfall,
- Hämoglobinurie und
- Zerstörung von sowohl Spender- als auch Empfängererythrozyten.

Weitere Transfusionen führen meist zu einem weiteren Hb-Abfall [3, 22]. Die Therapie richtet sich nach dem Hb-Wert. Weitere Transfusionen sollten vermieden werden, in schweren Fällen helfen Immunglobuline, Steroide, gegebenenfalls Erythropoetin, Rituximab oder Eculizumab [18].

Klinische Unterschiede zwischen den Genotypen

Wie bereits erwähnt, gibt es zwischen den unterschiedlichen Genotypen der Sichelzellerkrankung deutliche Unterschiede bezüglich des Krankheitsverlaufs und der Häufigkeit bestimmter Komplikationen. Einen Überblick bietet **Tab. 2**.

Gerade die HbSC-Krankheit weist einige wichtige Unterschiede zur klassischen Sichelzellerkrankung (HbSS) auf. Bei der HbSC-Krankheit besteht ein hohes Risiko für eine proliferative Retinopathie. Zudem liegt bei vielen Patienten ein höherer Hb-Wert (oft >12 g/dl) mit einer erhöhten Blutviskosität vor. Hierdurch kommt es zu generalisierten Schmerzen und Hals-Nasen-Ohren-ärztlichen Komplikationen (Hörsturz, Schwindel; [13]). Patienten mit diesen Symptomen und einem Hb-Wert >11 g/dl profitieren von

Internist 2020 · 61:754–758 <https://doi.org/10.1007/s00108-020-00822-z>
© Der/die Autor(en) 2020

L. Distelmaier · U. Dührsen · R. Dickerhoff

Sichelzellerkrankung

Zusammenfassung

Der Begriff Sichelzellerkrankung umfasst eine Gruppe von Erkrankungen, die durch das Sichelzellerhämoglobin (HbS) allein oder in Kombination mit anderen Varianten des β -Globin-Locus verursacht werden. Hierbei besteht das Hämoglobin zu über 50 % aus HbS. Die Sichelzellerkrankung tritt überwiegend im Mittelmeerraum, dem mittleren Osten, in Zentralafrika, Indien und Amerika auf. Im desoxygenierten Zustand präzipitiert HbS, die Erythrozyten nehmen die typische Sichelzellerform an und es kann zur Okklusion von kleinen Gefäßen kommen. Akut können Gewebeischämien mit Knochen- oder Organinfarkten auftreten,

langfristig Organschäden. Bezüglich des Krankheitsverlaufs und der Komplikationen gibt es deutliche Unterschiede zwischen den verschiedenen Genotypen. Daher ist eine genaue Kenntnis der Erkrankung besonders wichtig. Hydroxycarbamid senkt die Mortalität und Morbidität bei Patienten mit Sichelzellerkrankung. Derzeit sind neue Medikamente und Therapieansätze wie die Gentherapie in Erprobung.

Schlüsselwörter

Sichelzellerhämoglobin · β -Globine · Hydroxycarbamid · Akutes Thoraxsyndrom · Gentherapie

Sickle cell disease

Abstract

The term "sickle cell disease" covers a group of genetic blood disorders caused by sickle hemoglobin (HbS) alone or in combination with other variants of the β -globin locus. Sickle cell disease occurs frequently in sub-Saharan Africa, but is also common in Turkey, Greece, Sicily, the Middle East, India, and the Americas. Polymerization of deoxygenated sickle hemoglobin leads to decreased deformability of red blood cells. These altered erythrocytes can obstruct small blood vessels and cause acute episodes of pain, hemolytic anemia, and organ damage. Complications

can vary between the different genotypes and it is important to be aware of the special features of the disease. Hydroxycarbamide has been shown to reduce the morbidity and mortality of patients with sickle cell disease. New drugs and novel treatment approaches such as gene therapy are currently being tested.

Keywords

Hemoglobin, sickle · β -Globins · Hydroxycarbamide · Acute chest syndrome · Genetic therapy

Aderlüssen mit dem Ziel, den Hb-Wert unter 10 g/dl zu senken [16].

Therapie

Hydroxycarbamid senkt das Risiko akuter und chronischer Komplikationen bei über 70 % der Patienten und sollte daher jedem Patienten mit HbSS, HbS- β^0 -Thalassämie, HbSD oder HbSO Arab angeboten werden [29, 30]. Hydroxycarbamid steigert die Produktion von HbF, zudem zeigen sich weitere positive Effekte des Medikaments, wobei die Wirkmechanismen nicht abschließend geklärt sind. So zeigen sich [30]

- eine Reduktion der Adhäsionsmoleküle auf den Retikulozyten,

- eine bessere Hydratation der Erythrozyten mit einem Anstieg des mittleren korpuskulären Volumens (MCV),
- eine gesteigerte Stickstoffmonoxid(NO)-Synthese,
- eine Herunterregulierung der Hyperkoagulation und
- nephroprotektive Effekte.

Bei Erwachsenen sollte mit einer Dosis von 15 mg/kg Körpergewicht begonnen werden, dabei müssen Nebenwirkungen beachtet werden, insbesondere Myelosuppression, Azoospermie und Hypomagnesiämie [29]. In einigen Fällen kommt es zu einem Hb-Anstieg >10 g/dl mit Anstieg der Blutviskosität und es werden gegebenenfalls Aderlässe erforder-

Tab. 2 Klinische Unterschiede der wichtigsten Genotypen. (Nach [23])

Manifestation	HbSS, HbS-β ⁰ -Thalassämie HbSD HbSO Arab	HbS-β ⁺ -Thalassämie HbS Lepore	HbSC
Schmerzkrisen	+++	++	+
Akutes Thoraxsyndrom	+++	++	(+)
Hirnfarkt/Blutung	+++	0	0
Milzsequestration	Bis zum 6.–8. Lebensjahr	Risiko lebenslang	Risiko lebenslang
Hörsturz, Taubheit	(+)	0	+++
Proliferative Retinopathie	+	+	+++
Höhere Blutviskosität	0	(+)	+++
Niereninsuffizienz	++	0	0
Pulmonale Hypertonie	+	0	0
Kardiale Komplikationen	++	0	0

Bei einer β⁰-Thalassämie werden keine β-Ketten gebildet, bei einer β⁺-Thalassämie in verringertem Ausmaß.

HbS Hämoglobin S; HbSC Hämoglobin S/C; HbSD Hämoglobin S/D; HbSO Arab Hämoglobin S/O Arab; HbSS Hämoglobin S/S

lich [26]. Dies betrifft vor allem Patienten mit HbSC oder HbS-β-Thalassämie.

» Genterapeutische Ansätze sind aktuell noch experimentell

Kurative Ansätze zur Therapie der Sichelzellerkrankung sind die Knochenmarktransplantation und die Gentherapie. Derzeit sind zwei genterapeutische Ansätze in Erprobung. Zum einen wird versucht, über lentivirale Vektoren ein funktionsfähiges β-Globin-Gen in die Stammzellen einzuschleusen, zum anderen wird durch Geneditierung mithilfe von „clustered regularly interspaced short palindromic repeats/CRISPR-associated protein 9“ (CRISPR/Cas9) versucht, die HbF-Produktion zu steigern [2]. Da diese Genterapien schon allein wegen der sehr hohen Kosten nicht für jeden Patienten infrage kommen und aktuell noch experimentell sind, gibt es derzeit auch neue medikamentöse Ansätze, um die Erkrankung zu mildern. Therapieansätze sind beispielsweise Medikamente, die zu einem Anstieg von HbF führen, wie das bereits etablierte Hydroxycarbamid, und Medikamente, die die Sauerstoffbindung der Sichelzellen erhöhen und der Präzipitation

entgegenwirken, hier ist Voxelotor in Erprobung [8].

L-Glutamin wirkt antioxidativ auf Sichelzellen [7]. Das bereits zugelassene Medikament wird von Experten bisher kritisch gesehen, da umfangreiche Studien mit adäquater Laufzeit fehlen. Daher sollte es derzeit nur bei Patienten ohne Leber- und Nierenfunktionsstörungen mit Intoleranz gegenüber Hydroxycarbamid in Erwägung gezogen werden [19].

Diagnostik im Verlauf

Bei Erstberatung

- Schulung, Aufklärung des Patienten über Risikofaktoren:
 - Unterkühlung
 - Dehydratation
 - Rauchen
 - Infektionen
- Genetische Beratung, auch von Familienmitgliedern
- Erweiterte Blutgruppentestung (insbesondere Rhesusfaktor und Kell-System)
- Impfungen:
 - Alle von der Ständigen Impfkommission (STIKO) empfohlenen Impfungen
 - Jährliche Grippeimpfung

- Impfung gegen Pneumokokken alle 5 Jahre
- Gegebenenfalls Impfung gegen Meningokokken
- Penicillinprophylaxe im Kindesalter ab dem dritten Lebensmonat und gegebenenfalls bei älteren Erwachsenen

Alle 3 Monate

Bei Patienten mit einer stabilen Hydroxycarbamidosis sollte alle 3 Monate ein Differenzialblutbild erstellt werden. Bei Therapiebeginn oder Änderungen der Hydroxycarbamidosis sind häufigere Blutbildkontrollen erforderlich.

Alle 6 Monate

- Anamnese und körperliche Untersuchung, Blutdruck und Sauerstoffsättigung
- Blutbild, Retikulozyten, Leber- und Nierenwerte, Folsäure
- Urinstatus und bei positivem Proteinnachweis quantitative Proteinuntersuchung im 24 h-Urin

Jährlich

- Sonographie des Abdomens
- Elektrokardiogramm und Echokardiographie
- Augenärztliche Untersuchung zur Abklärung einer proliferativen Retinopathie
- Vitamin-D-Konzentration im Serum
- Bei Hüftbeschwerden Magnetresonanztomographie
- Bei häufigen Transfusionen: Ferritin im Serum, eventuell Eisenmessung mittels Magnetresonanztomographie [9].

Fazit für die Praxis

- Durch verstärkte Migration nimmt die Zahl der Patienten mit Sichelzellerkrankung in Deutschland zu.
- Der Begriff Sichelzellerkrankung umfasst Hämoglobinopathien, die durch Sichelzellerhämoglobin (HbS) allein oder in Kombination mit anderen Varianten des β-Globin-Locus verursacht werden.

- Das komplexe Krankheitsbild führt zu akuten und chronischen Komplikationen, die alle Organsysteme betreffen können.
- Durch Kenntnis der Erkrankung und der Besonderheiten der Genotypen sowie eine interdisziplinäre Behandlung können Morbidität und Mortalität positiv beeinflusst werden.
- Mit Hydroxycarbamid wird das Risiko akuter und chronischer Komplikationen gesenkt. Neue Therapieansätze einschließlich der gentherapeutischen Korrektur der HbS-Anomalie sind in Erprobung.

Korrespondenzadresse



Dr. L. Distelmaier
Klinik für Innere Medizin –
Hämatologie, Onkologie und
Palliativmedizin, Vivantes
Klinikum Neukölln
Rudower Str. 48, 12351 Berlin,
Deutschland
laura.distelmaier@uk-
essen.de
laura.distelmaier@vivantes.de

Funding. Open Access funding provided by Projekt DEAL.

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. L. Distelmaier, U. Dührsen und R. Dickerhoff geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Open Access. Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.

Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>.

Literatur

- Agastinoiotis M, Corrons JV, Soteriades E et al (2013) The impact of migrations on the health services for rare diseases in Europe: the example of haemoglobin disorders. *Sci World J*. <https://doi.org/10.1155/2013/727905>
- Antoniani C, Meneghini V, Lattanzi A et al (2018) Induction of fetal hemoglobin synthesis by CRISPR/cas9-mediated editing of the human β -globin locus. *Blood* 131(17):1960–1973
- Davis BA, Allard S, Qureshi A et al (2017) Guidelines on red cell transfusion in sickle cell disease. Part I: principles and laboratory aspects. *Br J Haematol* 176(2):179–181
- Elmariah H, Garrett ME, De Castro LM et al (2014) Factors associated with survival in a contemporary adult sickle cell cohort. *Am J Hematol* 89:530–535
- Flanagan JM, Frohlich DM, Howard TA (2011) Genetic predictors for stroke in children with sickle cell anemia. *Blood* 117(24):6681–6684
- Frempong KO, Weiner SJ, Sleeper LA (1998) Cerebrovascular accidents in sickle cell disease: rates and risk factors. *Blood* 91:288–294
- Garden MA, Little J (2017) Emerging disease-modifying therapies for sickle cell disease. *Haematologica* 104:1710–1719
- Gardner RV (2018) Sickle cell disease: advances in treatment. *Ochsner J* 18:377–389
- Howard J, Thein SL (2019) Optimal disease management and health monitoring in adults with sickle cell disease. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 1:505–512
- Kirkham FJ (2007) Therapy insight: stroke risk and its management in patients with sickle cell disease. *Nat Clin Pract Neurol* 3(5):264–278
- Kohne E, Kleihauer E (2010) Hämoglobinopathien – eine Langzeitstudie über vier Jahrzehnte. *Dtsch Arztebl Int* 107(5):65–71
- Le PQ, Ferster A, Dedeken L et al (2018) Neonatal screening improves sickle cell disease outcome in Belgium. *J Med Screen* 25(2):57–63
- Lionnet F, Hammoudi N, Stojanovic KS (2012) Hemoglobin sickle cell disease complications: a clinical study of 179 cases. *Haematologica* 97(8):1136–1141
- Martinez PA, Angastinoiotis M et al (2014) Haemoglobinopathies in Europe: health & migration policy perspectives. *Orphanet J Rare Dis*. <https://doi.org/10.1186/1750-1172-9-97>
- Nath KA, Hebbel RP (2015) Sickle cell disease: renal manifestations and mechanisms. *Nat Rev Nephrol* 11(3):161–171
- Naessens V, Ward R, Kuo KHM (2018) A proposed treatment algorithm for adults with haemoglobin SC disease. *Br J Haematol* 182(4):607–609
- Piel FB, Steinberg MH, Rees DC (2017) Sickle cell disease. *N Engl J Med* 376:1561–1573
- Pirenne F, Bartolucci P, Habibi A (2017) Management of delayed hemolytic transfusion reaction in sickle cell disease: prevention, diagnosis, treatment. *Transfus Clin Biol* 24(3):227–231
- Quinn CT (2018) L-glutamine for sickle cell anemia: more questions than answers. *Blood* 132(7):689–693
- Quinn CT (2013) Sickle cell disease in childhood. *Pediatr Clin North Am* 60:1363–1381
- Ryan K, Bain BJ, Worthington D (2010) Significant haemoglobinopathies: guidelines for screening and diagnosis. *Br J Haematol* 149(1):35–49
- Scheunemann L, Ataga KI (2010) Delayed hemolytic transfusion reaction in sickle cell disease. *Am J Med Sci* 339(3):266–269
- Serjeant GR (2013) The natural history of sickle cell disease. *Cold Spring Harb Perspect Med* 3(10):a11783
- Streetly A, Sisodia R, Dick M et al (2017) Evaluation of newborn sickle cell screening programme in England: 2010–2016. *Arch Dis Child* 103(7):648–653
- Strouse JJ, Lanzkron S, Urrutia V (2011) The epidemiology, evaluation and treatment of stroke in adults with sickle cell disease. *Expert Rev Hematol* 4(6):597–606
- Summarell CC, Sheehan VA (2016) Original research: use of hydroxyurea and phlebotomy in pediatric patients with hemoglobin SC disease. *Exp Biol Med* 241(7):737–744
- Verduzco LA, Nathan DG (2009) Sickle cell disease and stroke. *Blood* 114:5117–5125
- Ware RE, Montalembert M, Tshilolo L et al (2017) Sickle cell disease. *Lancet* 390:311–323
- Yawn BP, Buchanan GR, Afenyi-Annan AN (2014) Management of sickle cell disease: summary of the 2014 evidence-based-report by expert panel members. *JAMA* 312(10):1033–1048
- Zahr RS, Hankins JS, Kang G et al (2019) Hydroxyurea prevents onset and progression of albuminuria in children with sickle cell anemia. *Am J Hematol* 94(1):E27–E29