

Hereditäre Sphärozytose

(ICD10 D58.0; ORPHA822)

Stefan Eber und Oliver Andres

AWMF-Registriernummer 025-018

S1-Leitlinie

Federführende Fachgesellschaft

Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH)

1. Basisinformationen und Definition

Die hereditäre Sphärozytose (HS) (Synonym: angeborene Kugelzellenanämie) ist die häufigste angeborene hämolytische Anämie in Mitteleuropa; mit einer Prävalenz von 1:2.500 bis 1:5.000 gehört sie zu den seltenen Erkrankungen (ORPHA822) [1, 2]. Ursache der HS sind genetische Defekte des an der Innenseite der Erythrozytenmembran befindlichen Proteinnetzwerkes, das die Lipiddoppelschicht stabilisiert [3]. Das Fehlen oder der Mangel von den Erythrozytenmembranproteinen Ankyrin (etwa 50-60 % der Fälle), Bande-3-Protein oder α -/ β -Spektrin (je etwa 20 %), in selteneren Fällen von Protein 4.2, führt zu einer verminderten Verformbarkeit und einem beschleunigten Abbau der Erythrozyten in der Milz [2, 4, 5]. Rh-null-Status, also das Fehlen sämtlicher Rhesus-Antigene, oder eine stark verminderte Expression des Rhesus-assoziierten Antigens (RhAG) geht mit einer milden bis mittelschweren hereditären Sphärozytose einher (nur 1 % der Fälle von HS) [2]. In ca. 10% der Fälle bleibt die molekulare Ursache der HS unklar. Die molekulargenetische Diagnostik wird auch durch die Heterogenität und überlappende Phänotypen erschwert. Pathogene Varianten im gleichen Gen können je nach Lokalisation einen unterschiedlichen Phänotyp aufweisen und letztlich zur Klassifikation als hereditäre Elliptozytose (HE) bei α -Spektrin-Defekten oder überhydrierte hereditäre Stomatozytose (overhydrated hereditary stomatocytosis, OHSt) bei *RhAG*-Defekten

führen. Der klinische Schweregrad ist bei den betroffenen Mitgliedern einer Familie mit demselben genetischen Defekt in der Regel ähnlich, selten unterschiedlich. Man muss annehmen, dass in letzteren Fällen weitere Faktoren die klinische Expression des Gendefektes variieren. Bei etwa zwei Drittel der Patienten liegt eine gesicherte familiäre, autosomal-dominante Form vor, etwa ein Viertel der Fälle sind auf spontane Keimbahnmutationen zurückzuführen (meist autosomal-dominante Defekte). Somit werden etwa 90 % der Erkrankungsfälle autosomal-dominant vererbt, nur in etwa 10 % ist ein autosomal-rezessiver Erbgang mit vorwiegend schwerem klinischem Phänotyp Ursache der Erkrankung [6].

2. Klinische Symptomatik und Klassifikation

2.1 Klinische Symptomatik

Die klinische Symptomatik zeigt je nach Lebensalter und genetischer Veränderung eine starke Variationsbreite. Sie kann von einer nur mild ausgeprägten kompensierten Hämolyse ohne Anämie beim gesunden Erwachsenen bis hin zu einer sehr schweren Verlaufsform mit regelmäßiger Transfusionsbedürftigkeit beim Säugling oder Kleinkind reichen. Leitbefunde der Erkrankung sind eine normozytäre (in etwa 70 %), seltener eine leicht mikrozytäre Anämie (in etwa 30 %), ein Skleren- oder generalisierter Ikterus (hämolytischer Ikterus, Verschlussikterus) und eine Splenomegalie. Gallensteine können bereits im Kindesalter zu Beschwerden führen; häufig bleiben die Steine jedoch asymptomatisch.

Hämolytische Krisen zeigen sich nach dem ersten Lebensjahr wiederholt vor allem im Rahmen interkurrenter Infektionen. Der Verlauf ist oft milde und eine Bluttransfusion meist nicht erforderlich. Eine aplastische Krise infolge einer Infektion mit Parvovirus B19 tritt bei jedem Patienten nur einmal auf. Sie führt rasch zu einem starken Abfall der Hämoglobinkonzentration in Folge einer Retikulozytopenie, sodass eine Bluttransfusion notwendig werden kann. Eltern von seronegativen Kleinkindern und noch nicht seropositive jugendliche und erwachsene Patienten sollen angewiesen werden, auf Ringelröteln in der Umgebung sowie auf plötzliche Blässe, ausgeprägte Schwäche und sehr blasse Bindehaut (evtl. mit Rückbildung eines Sklerenikterus) zu achten. Die Infektion mit Parvovirus B19 kann mit Symptomen wie hohem Fieber, Kopf- und Bauchschmerzen oder auch weitgehend ohne Infektionszeichen einhergehen. Das typische Ringelrötelnexanthem fehlt bei Patienten mit chronisch-

hämolytischer Anämie fast immer [5]. Außer Parvovirus B19 können in selteneren Fällen noch einige andere Viren (HHV6, HHV7) zu einer Aplasie der Erythropoese führen.

2.2 Klassifikation in verschiedene Schweregrade

Die Bestimmung der Hämoglobin- und Bilirubinkonzentration sowie der Retikulozytenzahl erlaubt eine Einteilung der HS in vier Schweregrade: leichte, mittelschwere, schwere und sehr schwere Form (Tabelle 1) [5, 7]. Am häufigsten ist die mittelschwere Form (etwa 60 % der Patienten). Patienten mit der leichten Form haben keine Anämie (normaler Hämoglobin (Hb) - Wert) und nur eine milde Retikulozytose und Hyperbilirubinämie. Bei der schweren Form (etwa 10 %) benötigen Patienten bis ins 2. Lebensjahr hinein wegen einer verzögert einsetzenden erythropoetischen Regeneration mehrfach Transfusionen und weisen im weiteren Verlauf niedrige Hämoglobinkonzentrationen zwischen 6,0–8,0 g/dl auf [8]. Patienten mit der sehr schweren Form (3–4 % aller Betroffenen), die regelmäßig Erythrozytentransfusionen erhalten, entwickeln meist um das 2–3. Lebensjahr eine deutliche Eisenüberladung. Neugeborene und sehr junge Säuglinge benötigen unabhängig vom sich später ausprägenden Schweregrad nicht selten 1–2 Transfusionen. Auf eine früh, jedoch zuweilen auch noch spät einsetzende, schwere indirekte Hyperbilirubinämie mit Gefahr eines Kernikterus ist (vor allem bei Kenntnis einer positiven Familienanamnese) unbedingt zu achten. Patienten mit einer leichten Form können im Neugeborenenalter mit einer therapiepflichtigen indirekten Hyperbilirubinämie auffallen und bis ins Erwachsenenalter asymptomatisch bleiben. Gelegentlich können leichte Formen der HS bei Splenomegalie anderer Genese oder bei Virusinfektionen (u. a. durch Epstein-Barr-Virus oder Parvovirus B19) exazerbieren.

Tabelle 1. Klinische Schweregrade der hereditären Sphärozytose¹

	Leichte HS	Mittelschwere HS	Schwere HS ²	Sehr schwere HS ³
Anteil an Patienten (%)	25–33	60–70	≈ 10	3–4
Hämoglobin (g/dl)	11,0–15,0	8,0–11,0	6,0–8,0	< 6,0
Retikulozyten (%)	2,2–6 ⁷	≥ 6	≥ 10 (meist > 15) ⁴	≥ 10
Bilirubin (mg/dl) ⁶	1–2	≥ 2	2–3	≥ 3
Sphärozyten (Blutausstrich)	oft nur vereinzelt	deutlich vermehrt	deutlich vermehrt	Mikrosphärozyten und Poikilozyten
Transfusionen ⁵	0–1	0–2	≥ 3	regelmäßig

¹ modifiziert nach [5] und [7]. Die Einteilung bei Säuglingen (jenseits der Neugeborenen-Periode) erfolgt unter Vorbehalt, eine endgültige Festlegung sollte im Alter von 1-2 Jahren nach einer Kontrolle erfolgen.

² Patienten benötigen in den ersten beiden Lebensjahren gehäuft, z. T. regelmäßige Transfusionen, anschließend steigt der Hämoglobin-Wert dauerhaft über 8,0 g/dl an.

³ Patienten müssen regelmäßig eine Transfusion erhalten, um einen Hämoglobinwert über 6,0 g/dl zu halten.

⁴ Die Retikulozytenzahl ist infolge der nach der Trimenonreduktion verzögert einsetzenden Erythropoese z. T. nur mäßig erhöht.

⁵ jenseits des Alters von 2 Jahren. Transfusionen bei aplastischer Krise werden nicht mitgerechnet, da sie bei allen Schweregraden der Sphärozytose auftreten können.

⁶ Die Konzentration des unkonjugierten Bilirubins wird nicht allein durch das Ausmaß der Hämolyse, sondern vielmehr durch die individuelle Konjugationskapazität bestimmt. Im steady-state der Hämolyse sprechen indirekten Bilirubinkonzentration von >3 mg/dl für einen gleichzeitigen M. Meulengracht oder eine andere Konjugationsdefizienz.

⁷ Abhängig vom elektronischen Blutbildzählgerät variiert der prozentuale obere Retikulozyten-Normalwert gering.

Eine besondere Gruppe sind rezessive Anlageträger (meist Eltern oder nicht betroffene Verwandte von Kindern mit autosomal-rezessiver HS), die bei einer positiven Familienanamnese ohne eigene klinische Symptome identifiziert werden können. Gelegentlich werden auch im Rahmen aus anderen Gründen durchgeführter Blutuntersuchungen (z. B. präoperative Blutentnahme) Kinder mit leicht ausgeprägten Hämolyseparametern entdeckt.

Hinweise auf diese klinisch asymptomatische Anlage für eine HS können sein [6, 9]:

- MCHC (Mittlere zelluläre Hb-Konzentration) oberhalb der Norm (meist > 35,0 g/dl)

- RDW (Erythrozytenverteilungsbreite) > 15 %
- Retikulozytenzahl gering erhöht (≤ 3 %)
- Sphärozyten im Blutaussstrich
- LDH und/oder indirektes Bilirubin erhöht
- Haptoglobin erniedrigt (ab dem Alter von 6 Monaten)
- leichte Erhöhung der osmotischen Fragilität

3. Diagnostik

3.1 Screening auf hereditäre Sphärozytose mit neuen Erythrozytenparametern

Ein Screening auf HS setzt zunächst voraus, dass überhaupt eine gesteigerte Hämolyse vorliegt. Während des letzten Jahrzehnts wurden mithilfe der neuen Generation von Blutanalysatoren, z. B. Sysmex XN-9000 (Parameter: Retikulozyten/IRF) und Beckman-Coulter UniCel DxH800 (Parameter: MRV und MSCV) zusätzliche Erythrozyten- und Retikulozytenparameter entwickelt und publiziert worden, die für das Screening auf HS eingesetzt werden können. Trotz hoher Sensitivität und ausreichender Spezifität kann durch das Screening die Diagnose der HS nicht gesichert oder nicht sicher ausgeschlossen werden. Die Evidenz für solche Parameter ist insbesondere bei Neugeborenen und jungen Säuglingen noch nicht hoch genug.

Tabelle 2: Screening-Parameter bei Beckman-Coulter UniCel DxH800;

Parameter Beckman-Coulter UniCel DxH800	Cut-off
MRV	<96,7fL
MSCV	<70,2fL
MCV - MSCV	>10,4fL

MRV (Mittleres Retikulozyten-Volumen), MSCV (mittleres kugelförmiges Zellvolumen), MCV (mittleres Zellvolumen)

Tabelle 3: Screening-Parameter bei Sysmex XN-9000;

Parameter Sysmex XN-9000	Cut-off
Ret	>80.000/ μ L
RET/IRF	>3,13
MicroR (Hb <12g/dL)	>2,2%
MicroR/Hypo-HE (Hb >12g/dL)	≥ 3.5

Ret (Retikulozyten), IRF (unreife Retikulozytenfraktion), MicroR (Mikro-Retikulozyten), Hypo-HE (hypohämoglobinisierte Erythrozyten)

Die beiden zuvor genannten Blutbildanalytoren unterscheiden sich grundlegend bezüglich der verwendeten Diagnostikparameter [10]. Bei dem Beckman-Analyser verwendet man vor allem das mittlere Retikulozytenvolumen (MRV), die unreife Retikulozytenfraktion, sowie das mittlere kugelförmige Zellvolumen (MSCV). Als zusätzlichen errechneten Parameter wird das MCSV vom MCV und vom MRV abgezogen. Diese drei Algorithmen haben eine Sensitivität von bis zu 100 % bei einer Spezifität von bis zu 74 % [11]. Beim Sysmex-Analyser werden für das Screening die hypohämoglobinisierten Erythrozyten, die mikrozytären Erythrozyten und die unreife Retikulozytenfraktion verwendet. Diese drei Werte weisen eine geringere Sensitivität für die Diagnose einer Sphärozytose auf als die o.g. Parameter am Beckman-Analyser [12].

3.2 Praktisches Vorgehen zur Diagnostik

Mit keinem der oben genannten Screeningparameter kann die Diagnose der HS gesichert oder sicher ausgeschlossen werden. Als Bestätigungstest nach auffälligem Screening-Ergebnis erfolgt eine erweiterte Testung mit den biochemischen Standardmethoden wie Acidified Glycerol Lysis Test (AGLT) und Eosin-5'-Maleimid-Bindungstest (EMA). Durch die Kombination von AGLT und EMA wird eine nahezu 100%ige Sensitivität für die Diagnose der HS erreicht (siehe Tabelle 5). Seltenerer Unterformen der Erythrozytenmembrandefekte, z. B. OHSt und hereditäre Xerozytose (HX), können mithilfe der alleinigen osmotischen Resistenzprüfung (AGLT) schwer von einer HS abgegrenzt werden. Diese Unterscheidung ist wegen der hohen Thrombozytosegefahr bei von OHSt oder HX-Betroffenen nach Splenektomie wichtig. Störungen der Membranverformbarkeit oder ihrer strukturellen Integrität können mittels osmotischer Gradientenektazytometrie entdeckt werden; mit Hilfe der Ablenkung von

Laserstrahlen werden die Verformung von Erythrozyten, die Integrität und die Steifheit der Membran unter Scherkraftbelastung und Einwirkung eines kontinuierlichen osmotischen Milieus gemessen. Die Analyse bleibt nur Sonderfällen vorbehalten und wird daher europaweit nur in wenigen Speziallaboren angeboten.

Eine molekulargenetische Diagnostik der für die HS verantwortlichen Gene Ankyrin, Spektrin und Bande 3 ist erforderlich, wenn bei schwerem, transfusionsbedürftigem Verlauf die biochemische Funktionsdiagnostik infolge der Beimengung von Fremderythrozyten nicht möglich oder nicht eindeutig ist. Auch bei Spontanmutationen kann eine molekulargenetische Diagnostik im Rahmen einer fachgebundenen genetischen Beratung sinnvoll sein, um den Erbgang und damit die Wahrscheinlichkeit weiterer betroffener Kinder oder Enkelkinder abzuschätzen. Hochdurchsatzverfahren (Panel-Sequencing oder *Whole-Exome-Sequenzierung* mittel *Next Generation Sequencing*) können zielführend sein.

In einigen Fällen ist die Unterscheidung zwischen einer hämolytischen Anämie infolge eines Pyruvatkinasemangels und einer HS biochemisch nicht einfach: Patienten mit schwerem Pyruvatkinasemangel können Sphärozyten im Ausstrich aufweisen und die osmotische Fragilität kann leicht erhöht sein. Aber auch bei der HS ist eine Aktivitätsminderung der Pyruvatkinase beschrieben [15]. Für die Differentialdiagnostik eignet sich am besten die Sequenzierung des kleinen Pyruvatkinase-Gens.

Die Kombination mehrerer Parameter erhärtet den Verdacht auf die Anlagediagnose. Wenn keine Sphärozyten nachweisbar sind, keine Veränderungen der Indizes vorliegen und die Retikulozyten normal sind, ist zwar eine HS nicht ausgeschlossen, es ist aber unwahrscheinlich, dass diese Person symptomatisch wird. Die Abgrenzung zwischen einer klinisch asymptomatischen Anlage und einer leichten Form der Sphärozytose kann schwierig sein.

Die Diagnose der HS muss im Kontext von Anamnese, klinischer Symptomatik und Laborergebnissen am besten durch eine/einen Pädiatrische/-n Hämatologin/-en gestellt werden. Ein praxisorientiertes Vorgehen beginnt mit einer Basisdiagnostik (Tabelle 4), gefolgt von spezifischen Untersuchungen (Tabelle 5), die die Diagnose der Erkrankung sichern und teils obligatorisch vorhanden sein müssen.

Tabelle 4: Basisdiagnostik bei Verdacht auf hereditäre Sphärozytose und Bewertung diagnostischer Kriterien (außerhalb des Neugeborenenalters)

Parameter (obligate Bestimmung)	Spezifizierung	Notwendigkeit der Untersuchung oder Bewertung des Nachweises. (als diagnostisches Kriterium)
Familienanamnese	<ul style="list-style-type: none"> • autosomal-dominant oder -rezessiv 	fakultativ
Splenomegalie	<ul style="list-style-type: none"> • körperliche Untersuchung • Sonographie 	fakultativ
Blutbild (maschinell)	<ul style="list-style-type: none"> • Anämie • MCHC > 35,0 g/dl • Anisozytose (RDW > 15,5 %) • Pathologische Erythrozytenindizes¹ 	fakultativ fakultativ fakultativ fakultativ
Blutausstrich (mikroskopisch)	<ul style="list-style-type: none"> • Sphärozyten • Anisozytose 	obligatorisch ^{2,3} obligatorisch ⁵
Hämolyseparameter	<ul style="list-style-type: none"> • Retikulozytenzahl erhöht • indirektes Bilirubin erhöht • LDH erhöht • Haptoglobin nicht nachweisbar (ab 6 Lebensmonaten) 	mindestens zwei Parameter obligatorisch
Direkter Coombs-Test (DCT)	<ul style="list-style-type: none"> • negativ 	fakultativ ⁴

¹Beschreibung im folgenden Text

²nur in einwandfreien Ausstrichen zu erkennen

³Bei leichten Formen können nur wenige oder keine Sphärozyten nachweisbar sein.

⁴Ein leicht positiver direkter Coombs-Test (DCT) nach Mehrfachtransfusionen schließt eine HS nicht aus. Bei nichtfamiliären Neudiagnosen sollte er in jedem Fall untersucht werden.

⁵Wird als Red cell distribution width (RDW) oder Erythrozytenverteilungsbreite (EVB) angegeben und liegt bei Sphärozytose-Patienten meist über 20.

Tabelle 5: Weiterführende Diagnostik bei Verdacht auf hereditäre Sphärozytose

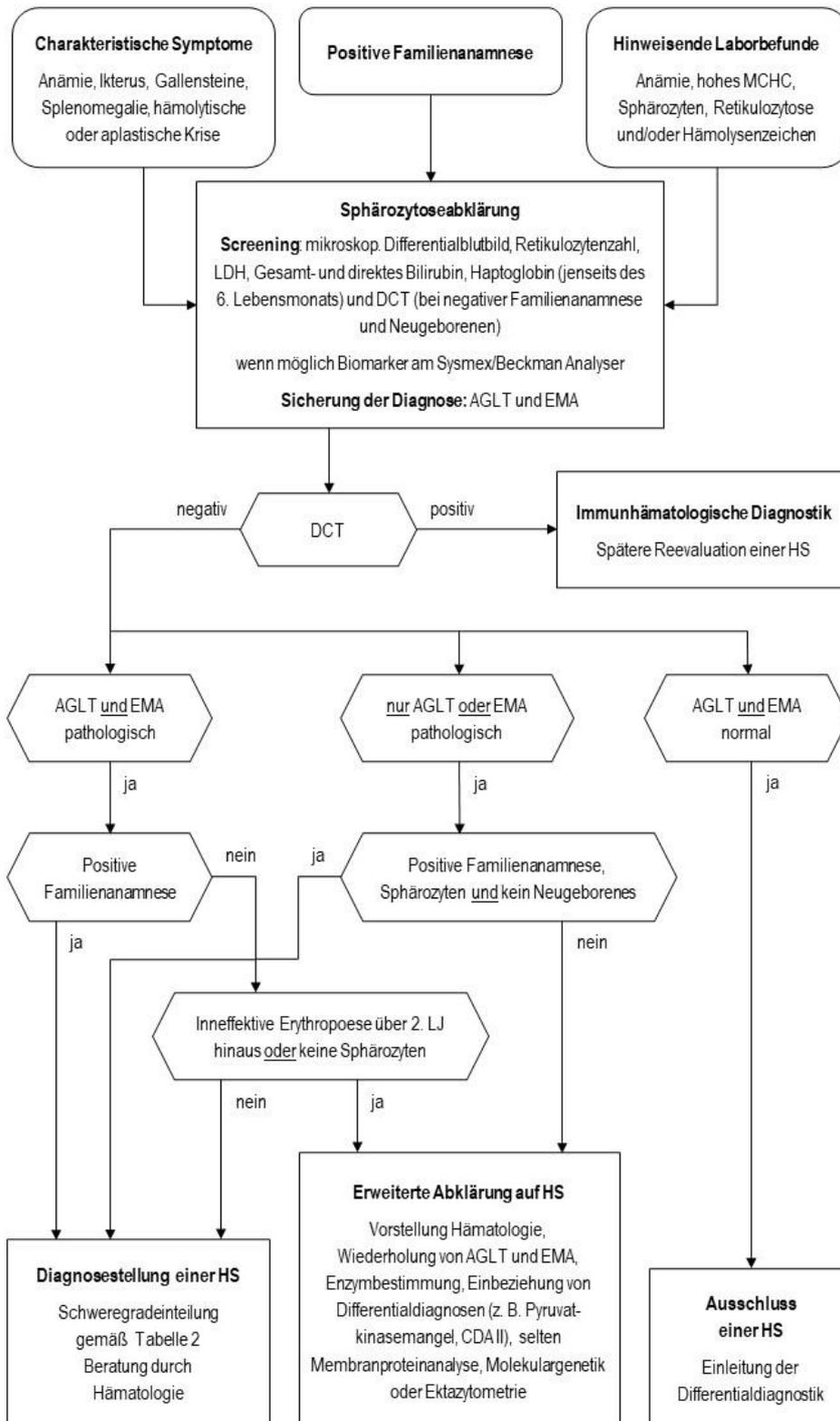
Parameter	Spezifizierung
Osmotische Fragilität	Acidified Glycerol Lysis Test (AGLT)

Durchflusszytometrie	Eosin-5'-Maleimid-Bindungstest (EMA-Test)
----------------------	---

Als effektive, moderne Labordiagnostik der HS wird heute die Kombination des Acidified Glycerol Lysis Test (AGLT) zur Bestimmung der osmotischen Fragilität und des Eosin-5'-Maleimid-Bindungs-Assays (EMA), die durchflusszytometrische Analyse von mit Eosin-5'-Maleimid markierten Erythrozyten, zum direkten Nachweis des erythrozytären Membran-defekts eingesetzt [12] (siehe Tabelle 5).

Für die Diagnostik im Kindesalter hat sich ein Vorgehen gemäß nachfolgendem Stufenplan bewährt (Abbildung 1):

Abbildung 1. Stufenplan zur Diagnostik der hereditären Sphärozytose.



Abkürzungen: DCT (Direkter Coombs-Test), AGLT (Acidified glycerol lysis test) und EMA (Eosin-5'-Maleimid-Bindungstest) sind Nachweistests für die Sphärozytose, CDAlI (Kongenitale dyserythroetische Anämie Typ II), HS (Hereditäre Sphärozytose)

3.3 Spezifische Analyseverfahren

3.3.1 Osmotische Resistenz

Die Messung der osmotischen Fragilität (und damit indirekt auch der osmotischen Resistenz) der Erythrozyten durch Hämolyse nach Inkubation in verdünnten Kochsalzlösungen ist heutzutage obsolet. Sie wird zunehmend durch die Bestimmung der Hämolysezeit mit dem Acidified Glycerol Lysis Test (AGLT) ersetzt. Die Spezifität des AGLT liegt bei etwa 90 %, die Sensitivität wird mit etwa 95 % angegeben [9, 12, 13]. Alternativ wird der sogenannte Pink-Test, dem ebenfalls die durch Glycerol unter sauren Bedingungen induzierte Hämolyse untersucht, eine vergleichbare Sensitivität (91%) aufweist [12, 14]. Die Versandmodalitäten sollten mit dem entsprechenden Referenzlabor, z. B. Hämoglobin-Labor Ulm oder Erythrozytenlabor Würzburg abgesprochen werden.

3.3.2 Durchflusszytometrie

Die durchflusszytometrische Quantifizierung der Bande-3-Expression an der Erythrozytenoberfläche mittels des Eosin-5'-Maleimid-(EMA-)Tests wurde im Jahr 2000 eingeführt [15]. Sie beruht auf der verminderten Bindung des Fluoreszenzfarbstoffs Eosin-5-Maleimid bei Patienten mit hereditärer Sphärozytose im Vergleich zu Normalpersonen. Die Sensitivität liegt zwischen 89 und 97 % bei noch höherer Spezifität von 96–99 % [12, 16, 17].

3.3.3 Membranprotein-Gelelektrophorese

Die biochemische Analyse der SDS-PAGE (Sodium Dodecyl Sulfate Polyacrylamide Gel Electrophoresis; Die übliche Methode, Membranproteine elektrophoretisch aufzutrennen) kann zur quantitativen Analyse der verminderten Membranproteinexpression und zur qualitativen Identifikation der betroffenen Proteine eingesetzt werden. Da die Methode in Deutschland kaum verfügbar ist, kann sie nur in seltenen Fällen zur Diagnose beitragen.

3.3.4 Molekulargenetische Analyse

Die molekulargenetische Analyse identifiziert den patienten- bzw. familienpezifischen genetischen Defekt [4, 18] (vgl. auch www.ncbi.nlm.nih.gov/omim). Sie bleibt aufgrund der zahlreichen Zielgene mit der Heterogenität möglicher Mutationen sowie den daraus resultierenden erheblichen Kosten Spezialfällen vorbehalten [18].

3.4 Kritische Bewertung der Testverfahren

Es gibt keinen einzelnen „beweisenden Test“ für die HS. Keines der genannten Testverfahren allein hat eine hinreichend hohe Spezifität und Sensitivität. Nur bei Familienangehörigen von Patienten mit HS, die eine hämolytische Anämie aufweisen, können eindeutig pathologisch veränderte Erythrozytenindizes (spezifische neue Erythrozytenindizes (s.o.), hohes MCHC in ≥ 50 % der Fälle, hohe RDW, Nachweis von vermehrten Sphärozyten im Blutaussstrich), zusammen mit einem auffälligen Hämoglobin, Retikulozyten und Hämolyseparametern für die Diagnosestellung ausreichen. Bei Patienten ohne positive Familienanamnese sollte die Diagnose hingegen grundsätzlich **nicht auf einer** Methode (z. B. nur osmotische Resistenz, nur EMA-Test) beruhen. Der AGLT/Pink-Test ist ein wesentlich einfacherer Test für eine verminderte osmotische Resistenz [9]; vor allem bei Säuglingen ist die kleine Blutmenge von Vorteil [19]. AGLT/Pink-Test und EMA-Test zusammen erreichen eine Sensitivität von annähernd 100 % bei gleichzeitig hoher Spezifität [12]. Der hypertone Kryohämolyse-Test, der die erhöhte Hämolyse von Kugelzellen in hypertonen Salzlösungen bei 0 ° C nutzt, ist ein einfacher und sensitiver Test für die Diagnose der Sphärozytose [20]. Eine jüngste Veröffentlichung von Daahan belegt eine hohe Sensitivität (97%), Spezifivität (94%) und hohen Vorhersagewert (97%) für die Abgrenzung von Sphärozytose vor allem von autoimmunhämolytischen Anämien. Da er jedoch auch bei anderen, selteneren hämolytischen Anämien ein anomales Ergebnis ergeben kann, sollte ein pathologisches Ergebnis des Kryohämolyse-Tests durch eine zweite Untersuchung auf der Basis der osmotischen Fragilität oder Durchflusszytometrie bestätigt werden.

Der EMA Test reicht ohne weiteren Bestätigungstest nicht für die Diagnose der HS aus [21]. Für die sichere Diagnose einer Sphärozytose sollte gleichzeitig die osmotische Resistenz mit dem AGLT oder Pink-Test bestimmt werden. So setzen die deutschen universitären

Standardlabore Ulm (Pink-Test) und Würzburg (AGLT) die beiden Tests seit Langem zum Nachweis der Sphärozytose erfolgreich ein.

3.5 Differential- und Ausschlussdiagnostik

Die Differentialdiagnostik bei Patienten mit hyperregeneratorischer, normo- oder leicht mikrozytärer Anämie und Sphärozyten kann mitunter schwierig sein und beinhaltet wenige weitere Erkrankungsgruppen.

3.5.1 Pyruvatkinasemangel

Die Bestimmung der Pyruvatkinase und anderer Enzyme kann bei negativer Familienanamnese und einer nur leicht erhöhten osmotischen Fragilität der Erythrozyten (ohne pathologischen EMA-Test) erforderlich sein, um enzymopenisch bedingte hämolytische Anämien auszuschließen. Der Pyruvatkinasemangel ist in der mittel- und nordeuropäischen Bevölkerung nach der Sphärozytose die zweithäufigste Ursache angeborener hämolytischer Anämien. Er stellt neben der erworbenen Immunhämolyse die wichtigste Differentialdiagnose dar. Jedoch ist eine leicht erniedrigte Pyruvatkinase-Aktivität gerade bei HS kein Beweis für einen Pyruvatkinasemangel. Bei Patienten mit HS findet sich immer wieder eine im Verhältnis zur Retikulozytose leicht erniedrigte Pyruvatkinaseaktivität [22].

3.5.2 Hereditäre Elliptozytose

Die hereditäre Elliptozytose ist häufig; nur 15 % der Betroffenen haben eine nennenswerte Hämolyse. Bei der Elliptozytose liegt häufig ein Defekt der Spektrin- α -Kette vor, oft in Kombination mit einem Polymorphismus Spektrin- α^{Lely} . Eine sehr schwere oder schwere Verlaufsform ist selten. Dann können die Befunde der Basisdiagnostik (außer dem Blutaussstrich) mit denen der HS identisch sein. Entscheidend ist die mikroskopische Analyse des Blutaussstrichs.

3.5.3 Hereditäre Pyropoikilozytose

Entscheidend ist der Blutaussstrich mit einer ausgeprägten Poikilozytose. Da die defekten Zellen hitzeinstabil sind und nach Inkubation im Wasserbad zwischen 46 und 49 °C rasch fragmentieren, wird die Erkrankung als Pyropoikilozytose bezeichnet. Durch die starke Fragmentierung der Erythrozyten ist das MCV im Gegensatz zu anderen Membranopathien auf Werte unter 70 fl deutlich vermindert. Sphärozyten sind gehäuft. Ursache ist ein homozygoter

oder compound-heterozygoter Defekt für Spektrin. Die Familienanamnese ist positiv für die hereditäre Elliptozytose. Die durchflusszytometrische Analyse (EMA-Test) kann eine normale, aber auch ebenso wie bei HS eine eindeutig verminderte Bindung des Farbstoffs zeigen.

3.5.4 Hereditäre Stomatozytose und Xerozytose

Die hereditäre Stomatozytose und die nachfolgend beschriebene hereditäre Xerozytose sind auf eine gestörte Kationendurchlässigkeit der Erythrozytenmembran zurückzuführen. Bei der Stomatozytose ist der Gesamtgehalt an erythrozytären Na^+ - und K^+ -Ionen (Norm: 95–110 mmol/l Erythrozyten) erhöht, bei der Xerozytose in unterschiedlichem Ausmaß erniedrigt. Die OHSt ist sehr selten und durch den typischen Blutausschlag und das erhöhte MCV von der HS abzugrenzen. Zuweilen wird die OHST dennoch als HS fehldiagnostiziert, da beide Erythrozytenmembrandefekte mit einer erhöhten osmotischen Fragilität der Erythrozyten einhergehen. Die MCHC ist im typischen Fall auf unter 30,0 g/dl vermindert, das MCV bei den schweren Formen auf über 110 fl erhöht. Die Abgrenzung von der Sphärozytose ist wichtig, da die Splenektomie bei der Stomatozytose die Hämolyse nicht beseitigt und mit einem hohen Thromboembolierisiko belastet ist [23]. Untersuchungen haben gezeigt, dass die Stomatozytose und Sphärozytose auf demselben Gendefekt beruhen können (hereditäre Sphärozytose mit großer Kationenpermeabilitätsstörung und Stomatozytose, insbesondere Kryohydrozytose) [24].

Die hereditäre Xerozytose (früher auch dehydrierte hereditäre Stomatozytose) bietet ein weitgehend unauffälliges Blutbild, nur selten finden sich Stomatozyten und Echinozyten (vor allem im Phasenkontrastmikroskop). Die osmotische Resistenz ist sogar leicht erhöht, ein Befund, der nicht durch die gängigen Tests ausreichend abgebildet wird. Im Pink-Test findet man jedoch in aller Regel ein Hämolyseausmaß unterhalb der einfach negativen Standardabweichung des Mittelwertes gesunder Kontrollen (oder leicht darüber), so dass sich dieser Test nicht nur zur Abgrenzung gegenüber der HS eignet, sondern in Kombination mit anderen Parametern (Blutbild, Retikulozyten, Eisenstatus) Hinweise auf diese Differenzialdiagnose geben kann. Anamnestisch findet sich gehäuft ein intrauteriner Hydrops fetalis mit Aszites. Die Splenektomie ist nicht effektiv und aufgrund eines erhöhten Thromboembolierisikos sogar kontraindiziert.

3.5.5. Instabile Hämoglobine

Instabile Hämoglobine können zu vermehrten Mikrosphärozyten im Blutausstrich führen und daher mit einer HS verwechselt werden. Die Diagnose ist über die Hämoglobin-Analyse und Heinz-Körper im Blutausstrich möglich. Die Molekulargenetik bestätigt die Diagnose.

3.5.6 Kongenitale dyserythropoetische Anämie Typ II (CDA II)

Obwohl auch hier einzelne Sphärozyten im Ausstrich nachweisbar sind, zeigt die CDA II eine ausgeprägte Poikilozytose. Im Unterschied zur häufigen HS wird die CDA II autosomal-rezessiv vererbt und führt zu einer Eisenüberladung (auch ohne Transfusion). Die Retikulozytenzahl ist oft normal, im Verhältnis zur Anämie nicht adäquat erhöht. Die Definition der ineffektiven Erythropoese fällt selbst dem erfahrenen Hämatologen/der erfahrenen Hämatologin schwer. So variierten die Retikulozytenwerte bei 110 Patienten mit CDAII erheblich [25]. Der mittlere Hb-Wert variiert zwischen 2 und 15 g/dl; die relative Retikulozytenzahl steigt auch bei niedrigem Hb-Wert nicht über 7% (Range 1-7%) [26].

Die Diagnose wird durch die Sequenzierung des *SEC23B*-Gens gesichert. Der Bande-3-Shift in der SDS-PAGE ist ein typisches Kennzeichen der CDA II; jedoch ist die Methode zu aufwändig und daher in Deutschland nicht für eine breitere Anwendung verfügbar. Wichtig ist, dass AGLT und EMA-Test hier jeweils pathologisch ausfallen und so die eigentliche Diagnosestellung zu Gunsten einer HS verschleiern können. Eine Knochenmarkpunktion als Nachweis der Dyserythropoese mit etwa 25–30 % doppel- und mehrkernigen Erythroblasten ist in der Regel nicht mehr erforderlich.

3.5.6 Erworbene Erkrankungen

Die Diagnose einer HS kann auch im Neugeborenenalter mittels erniedrigtem AGLT und EMA in vielen Fällen einwandfrei gestellt werden [19]. Im Neugeborenenalter sind einige wenige Sphärozyten im Blutausstrich normal. Daher bestätigt sich bei der Kombination von Sphärozyten im Blutausstrich des Neugeborenen und Phototherapie meist nicht die Diagnose einer HS. Im Neugeborenenalter müssen alloimmunhämolytische Anämien durch Blutgruppeninkompatibilität (DCT, Antikörperdeterminierung) von der HS abgegrenzt werden. Jenseits des Neugeborenenalters sollten bei negativer Familienanamnese oder bei untypischem Verlauf autoimmunhämolytische Anämien ausgeschlossen werden. In der Regel gelingt dies

durch einen negativen DCT ohne Nachweis von IgG und/oder Komplementaktivierung. Differentialdiagnosen der HS sind dementsprechend an erster Stelle die Autoimmunhämolyse sowie die ABO-Unverträglichkeit im Neugeborenenalter.

Sphärozyten können bei verschiedenen anderen hämatologischen Erkrankungen (z.B. hämolytisch-urämisches Syndrom (HUS), mikroangiopathische hämolytische Anämie, mechanische Hämolyse, (verzögerte) hämolytische Transfusionsreaktion, Autoimmunhämolyse, Alloimmunhämolyse, Hämolyse toxischer oder infektiöser Genese) auftreten. Das klinische Bild sowie das weitere Blutbild (z.B. Fragmentozyten bei der mechanischen Hämolyse) dieser oben genannten Erkrankungen unterscheiden sich jedoch derart von der HS, dass sie als Differentialdiagnosen nicht wirklich in Betracht kommen.

4. Therapeutische Optionen

4.1 Therapieansätze

Eine symptomatische Therapie ist vom Schweregrad der Anämie abhängig. In den ersten beiden Lebensjahren sind nicht so selten Erythrozytentransfusionen notwendig (s. Kapitel 2.2), im späteren Verlauf bei aplastischen Krisen (Erreger meist Parvovirus B19) [1]. Eine Transfusion sollte in der Regel erst bei einem Hämoglobinabfall unter 5,0–6,0 g/dl und/oder entsprechender klinischer Symptomatik erfolgen. Bei Neu- und Frühgeborenen gelten altersabhängig höhere Transfusionsgrenzen. Die Erythropoetingabe kann bei wenigen Säuglingen mit schwerer HS und ineffektiver Erythropoese eine Transfusion ersparen [27]; Nachteil dieser Behandlung sind häufige subkutane Injektionen, so dass Nutzen und Risiko sorgfältig abgewogen werden sollten. Bei bekanntem chronischen Verlauf einer mittelschweren bis schweren Form und akut verstärkter Hämolyse (Abfall der Hämoglobinkonzentration (Hb) auf < 7,0 g/dl) kann zur Vermeidung einer Bluttransfusion in Rücksprache mit dem/der Pädiatrischen Hämatologen/-in eine passagere Milzblockade mit hochdosiertem Prednisolon 1–2 mg/kg KG über eine Woche oder 4 mg/kg KG über drei Tage versucht werden [28, 29]. Anders als in angloamerikanischen Ländern ist im deutschsprachigen Raum Prednisolon als Zäpfchen verfügbar, so dass sich bei Kleinkindern die einmalige, ggf. wiederholte, rektale Gabe von Prednisolon anbietet.

4.2 Früherkennung von Komplikationen

Jenseits der Neugeborenenperiode sollten bei niedrigem Hb-Wert ($< 8,0$ g/dl) bis zum Alter von sechs Monaten monatliche, anschließend 6–8-wöchentliche Blutbildkontrollen durchgeführt werden. Im zweiten Lebensjahr bei mittelschwerer und schwerer Form alle 3–4 Monate, bei leichter Form alle 6 Monate. Vom dritten bis fünften Lebensjahr sind 6–12-monatliche Kontrollen von Hb, Retikulozytenzahl und Bilirubinkonzentration, im weiteren Verlauf einmal pro Jahr zu empfehlen. Ultraschallkontrollen auf das Vorliegen von Gallensteinen sollten mindestens alle 3 Jahre sowie unmittelbar vor Splenektomie durchgeführt werden [1, 5].

Um Eltern und/oder Patienten aufzuklären, ob noch eine schwere aplastische Krise stattfinden kann, sollten Antikörper gegen Parvovirus B19 bei Erstdiagnose und ggf. in größeren Abständen bestimmt werden. Bei bekanntem Kontakt zu Ringelröteln kann eine schwere transfusionsbedürftige Krise in Einzelfällen und nach Abwägung des Risiko-Nutzen-Verhältnisses durch die frühzeitige, vorzugsweise subkutane (oder intravenöse) Gabe eines Immunglobulinpräparats (z. B. Beriglobin®, < 5 Jahre i.d.R. 2 ml, > 5 Jahre i.d.R. 5 ml), die nahezu alle Anti-Parvovirus B19-Antikörper enthalten, vermieden werden [30]. Jedoch wird die aplastische Krise bei den meisten Patienten erst mit Beginn der klinischen Symptome entdeckt, während der Patient/die Patientin schon beginnt, eigene protektive Antikörper zu bilden. Der Nutzen der Immunglobulingabe ist in den letzteren Fällen meist marginal. Sollten im Umfeld des Patienten Ringelröteln aufgetreten sein, so ist eine Vorstellung bei dem Pädiatrischen Hämatologin/-en oder einem mit der subkutanen Immunglobulingabe erfahrenen Kinder- und Jugendarzt zu empfehlen und bei negativen Titern eine engmaschige Verlaufskontrolle des Blutbildes bis zum Ende der Inkubationszeit erforderlich.

4.3 Operative Interventionen

4.3.1 Splenektomie

Die Milzentfernung führt zu einer vollständigen Normalisierung von Hb und Retikulozytenzahl; lediglich bei Patienten mit sehr schwerer HS kann eine leicht gesteigerte Hämolyse fortbestehen. „Therapieversager“ sind darauf zurückzuführen, dass selbst nach vollständiger Splenektomie Nebenmilzen bei der Operation übersehen wurden oder die Diagnose falsch war [5]. Die Milzentfernung (siehe Kapitel 4.3.2) sollte möglichst nicht vor dem 6. Lebensjahr, auf keinen Fall vor dem 3. Lebensjahr erfolgen. Da 0,1–0,4 % der Patienten an einer schweren Postsplenektomie-Infektion (OPSI) v. a. an einer Pneumokokkensepsis oder -meningitis

versterben [5], sollte die Milz nur nach wiederholten Transfusionen oder bei anhaltend eingeschränkter Leistungsfähigkeit und präferentiell nahezu vollständig entfernt werden. Zudem besteht nach vollständiger Splenektomie ein erhöhtes Risiko von Pfortaderthrombosen. Daher sollte zumindest eine Doppler-Ultraschall-Untersuchung am Tag 7 nach Splenektomie erfolgen. Das Risiko für die Entwicklung einer pulmonal-arteriellen Hypertonie ist bei Patienten mit HS widersprüchlich beschrieben und nicht durch kontrollierte Studien belegt ist [31-33], Insgesamt weist die deutliche Assoziation von Thrombosen nach vollständiger Splenektomie auf einen Vorteil der nahezu vollständigen Splenektomie gegenüber der totalen Splenektomie (s. a. Abschnitt 4.3.2) hin [34].

4.3.2 Nahezu vollständige Splenektomie

Aufgrund des lebenslang erhöhten Risikos einer foudroyanten Sepsis und der zunehmenden Antibiotikaresistenz von Pneumokokken ist die nahezu totale Splenektomie der vollständigen Entfernung vorzuziehen. Der verbleibende Milzrest sollte möglichst klein sein, um Nachresektionen zu vermeiden. Wir empfehlen einen postoperativen Milzrest von 10 ml.

In den letzten Jahren konnten mehrere Arbeitsgruppen, u.a. Stöhr [35] sowie Gauthier [36, 37], zeigen, dass eine nahezu vollständige Milzentfernung zu einer langfristigen Normalisierung der Hämoglobinkonzentration (Beobachtungszeitraum bis zu 20 Jahren) und deutlichen Verminderung der gesteigerten Hämolyse führt. Die Ergebnisse einer Impfstudie gegen Meningokokken deuten auf eine bessere Immunabwehr der Patienten nach nahezu totaler Splenektomie im Vergleich mit der vollständigen Splenektomie hin [38]. Transfusionsbedürftige hämolytische oder aplastische Krisen oder andere Komplikationen treten nach subtotaler Splenektomie nicht [35] oder nur sehr selten [36, 37] auf. Es ist auch möglich, dass das leicht erhöhte Thromboembolierisiko nach Splenektomie durch die nahezu vollständige Milzresektion langfristig vermindert wird.

Die Rate an Nachresektionen wegen postoperativ signifikanter Hämolyse war bei nahezu vollständiger Milzentfernung (standardisierter postoperativer Milzrest 10 ml unabhängig von der präoperativen Größe, keine Nachresektion wegen signifikanter Hämolyse) [35] deutlich niedriger als bei Belassung eines Teils eines Milzlappens (ca. 30 ml postoperatives Restvolumen). Im Ersteren Verfahren waren nur 3 Nachresektionen bei 175 teilsplenektomierten Patienten erforderlich, im zweiten Verfahren eine deutlich höhere Zahl [36, 37]. Höhere Nachresektionsraten beschrieben auch De Buys *et al.* [39] und Rice *et al.* [40] bei Belassung eines größeren Milzrests (ca. 20 bis zu 40 % der vergrößerten Milz). Für die

Abwägung des bestmöglichen OP-Verfahrens sind letztlich die Sicherheit der Operation und das Langzeitergebnis mit ausreichender Milzgröße, aber ohne spätere Notwendigkeit einer Nachresektion, entscheidend [41]. Aufgrund der starken Variabilität der segmentalen Gefäßversorgung der Milz kann der präparative Aufwand während der Laparotomie sehr umfangreich und auch für den/die geübte(-n) Chirurgen/-en äußerst schwierig sein. In Einzelfällen kann daher aus durchblutungstechnischen Gründen die Restmilzgröße gering von dem 10 ml großen Restgewebe abweichen. Um zukünftig eine Vergleichbarkeit der postoperativen Verläufe zu ermöglichen, ist es sinnvoll, verbleibende Restmilzgrößen intraoperativ auszumessen. Die Frage der optimalen chirurgischen Vorgehensweise einer nahezu vollständigen Splenektomie (via Laparotomie oder laparoskopisch) ist bisher noch offen und hängt auch von der Erfahrung des Chirurgen mit den verschiedenen Methoden ab.

Die Entscheidung zur nahezu vollständigen oder vollständigen Milzentfernung sollte nach sorgfältiger Abwägung der OP-Indikation (Tabelle 6), möglichst nach mehrjähriger Beobachtung durch eine/einen Pädiatrische(-n) Hämatologen/-in, unter Berücksichtigung des Risikos einer postoperativen Infektion und des erhöhten Thromboserisikos nach vollständiger Splenektomie sowie der Bereitschaft des/der Patienten/-in und der Eltern zu einer postoperativen antibiotischen Prophylaxe im Konsens zwischen Pädiatrischem/-er Hämatologen/-in, primär versorgender/-m Allgemeinpädiater/-in, Kinderchirurg/-in und Patient/-in sowie den Eltern getroffen werden.

Tabelle 6. Indikation zur nahezu vollständigen Splenektomie abhängig vom Schweregrad

Schwere und sehr schwere HS	alle Patienten
Mittelschwere HS ^{2,3}	<ul style="list-style-type: none"> • bei mehreren hämolytischen Krisen (Hb ≤ 8,0 g/dl) • bei > 2 Transfusionen jenseits des 3. Lebensmonats¹ • bei ausgeprägter Leistungsminderung
Leichte HS	in der Regel im Kindes- und Jugendalter nicht erforderlich

¹Ausnahme ist die Sphärozytose mit ineffektiver Erythropoese und häufigen Transfusionen in den ersten beiden Lebensjahren, die per se keine Indikation für eine spätere Splenektomie darstellt.

²Es sollten alle drei Kriterien vorliegen und die Entscheidung der Splenektomie individuell unter Berücksichtigung der Milzvergrößerung, der verminderten Lebensqualität und der Transfusionshäufigkeit gestellt werden.

³ Patienten mit symptomatischen Gallensteinen und notwendiger Cholezystektomie können von einer zeitgleichen nahezu vollständigen Splenektomie profitieren, sofern eine klinisch relevante Hämolyse besteht.

Patienten

- mit der seltenen schweren oder sehr schweren HS, bei denen die Milz wegen des regelmäßigen Transfusionsbedarfs und Organhämosiderose vor dem 6. Lebensjahr entfernt werden muss,
- die zusätzlich an einer Immunschwäche leiden,
- bei denen die Compliance für eine postoperative Antibiotikaphylaxe nicht gegeben ist,
- oder die ein erhöhtes Infektionsrisiko aufweisen (z. B. Auslandsaufenthalt in einem Land mit erhöhter Pneumokokkenresistenz oder Malariaendemiegebiet)

sollten in jedem Fall *subtotal* und *nicht vollständig* splenektomiert werden. Eine Indikation zur nahezu vollständigen Splenektomie kann im Einzelfall auch bei Patienten mit leichtem Schweregrad und erheblicher Milzvergrößerung gegeben sein, die intensiv Sport treiben (z. B. Kampfsportarten, Ballspiel, Radrennfahren) und daher ein erhöhtes Risiko für eine Milzruptur aufweisen (<https://www.texaschildrens.org/blog/2015/10/splenic-ruptures-what-athletes-need-know#:~:text=A%20ruptured%20spleen%20is%20most,do%20not%20always%20appear%20immediately>). Bei mittelschweren Formen und schweren Verläufen über dem 6. Lebensjahr ist über das OP-Verfahren individuell nach kritischer Abwägung der potenziellen Vor- und Nachteile oder Risiken (z. B. lebenslange Antibiotikaphylaxe nach englischen Richtlinien) zu entscheiden [1, 42]. Auch bei eingeschränkter physischer und psychischer Leistungsfähigkeit oder ausgeprägtem Ikterus kann eine OP-Indikation gegeben sein.

Der optimale Zeitpunkt für die Splenektomie ist bisher nicht gesichert. Bei Patienten mit der schweren und sehr schweren Form sollte die Milz möglichst spät, aber vor der Einschulung, entfernt werden. Patienten mit der mittelschweren Form, die die o. g. Kriterien erfüllen, sollten vor Erreichen der Pubertät (zwischen dem 7. und 10. Lebensjahr) splenektomiert werden.

4.3.3 Cholezystektomie

Bei symptomatischen Gallensteinen ist eine Cholezystektomie indiziert. Bei mittelschwerer Sphärozytose kann auch bei asymptomatischen Gallensteinen eine kombinierte nahezu vollständige Splenektomie und Cholezystektomie sinnvoll sein.

5. Prophylaxe

5.1 Primäre Prophylaxe

Schwere HS führen nur selten zu intrauterinem Hydrops fetalis [2]. Eine Ausnahme bilden Kinder aus einer Partnerschaft, bei der beide Eltern eine autosomal-dominante Sphärozytose haben. In diesem Fall und wenn es bei der vorausgegangenen Schwangerschaft einer Mutter mit HS zu einem Hydrops fetalis kam, ist eine Intensivierung der pränatalen Diagnostik zur Früherkennung eines Hydrops fetalis erforderlich. Eine molekulargenetische Pränataldiagnostik ist schwierig, da nicht alle in Frage kommenden Mutationen bekannt sind.

5.2 Sekundäre Prophylaxe vor und nach Splenektomie

5.2.1 Impfungen

Nach den derzeit gültigen Richtlinien der STIKO werden Säuglinge und Kleinkinder gegen Pneumokokken, *Haemophilus influenzae* Typ b und Meningokokken C geimpft. Die folgenden Empfehlungen ergänzen diese allgemeinen Empfehlungen für bisher ungeimpfte oder nicht vollständig geimpfte Patienten vor oder nach Splenektomie [42-44] (hilfreiche Empfehlungen unter www.asplenie-net.org).

Pneumokokken: Vor geplanter Splenektomie muss der Pneumokokkenimpfstatus überprüft und ggf. eine Erstimpfung präferenziell mit dem neuen 15-valenten Konjugatimpfstoff, gefolgt von einer Boosterimpfung mit dem 23-valenten Polysaccharidimpfstoff durchgeführt werden. Die zu erwartende Einführung von neuen Konjugatimpfstoffen mit bis zu 23 Pneumokokkenstämmen kann möglicherweise in den nächsten Jahren die Empfehlung von Polysaccharidimpfstoffen ersetzen.

Haemophilus influenzae Typ b: Impfung aller ungeimpften Patienten zu empfehlen.

Meningokokken: mit Konjugatimpfstoffen gegen Serogruppen ACWY. Eine Impfung mit dem seit 2015 verfügbaren Meningokokken B-Impfstoff (Bexsero®, Trumenba ab Alter von 10 Jahren) wird von der STIKO für Patienten ohne Milzfunktion empfohlen [45] und sollte daher zeitnah vor oder nach der Operation verabreicht werden.

Eine praxisbezogene Empfehlung zum Vorgehen nach Splenektomie wurde von Engelhard *et al.* [43] und von Schellong [46] zusammengestellt. Alle splenektomierten Patienten sollten einen Notfallausweis mit Angabe der wichtigsten Schutzmaßnahmen bei Fieber und Verschlechterung des Allgemeinzustands mit sich führen.

5.2.2 Antibiotikaprophylaxe

Zur Prophylaxe einer foudroyanten Postsplenektomie-Infektion (OPSI) soll eine Antibiotikaprophylaxe mit Penicillin oder Amoxicillin durchgeführt werden. Deren Mindestdauer richtet sich nach dem Patientenalter bei Splenektomie (Tabelle 7).

Tabelle 7. Dauer der Antibiotikaprophylaxe mit Penicillin nach Splenektomie^{1,2}[44]

Alter bei Splenektomie	Mindestdauer
< 6. Lebensjahr	6 Jahre
6–10. Lebensjahr	4 Jahre
> 10. Lebensjahr	3 Jahre

¹Die Dauer kann verkürzt werden, wenn die im Text genannten Kriterien zutreffen.

²Diese Empfehlungen beruht darauf, dass das Immunsystem bis zum Alter von 10 Jahren ausreift.

Die Dosierung von Penicillin V beträgt 2 x 200.000 IE/d bis zum vollendeten 5. Lebensjahr und 2 x 400.000 IE/d ab dem 6. Lebensjahr. Bei Patienten über 12 Jahre empfiehlt sich die Dosierung nach dem Körpergewicht (50.000 IE/kg KG d, maximal 2 x 1,5 Mio IE/d), alternativ ein Depotpräparat i. m. 1–2 x 1–2 Mio IE/Monat. Die Dosis von Amoxicillin beträgt 2 x 20 mg/kg KG d. Bei Penicillinallergie kann Erythromycin 1 x 10 mg/kg KG d verwendet werden. Da schwere, z. T. tödliche Infektionen auch Jahrzehnte nach Splenektomie auftreten können [5], sollte auf jeden Fall lebenslang eine kalkulierte antibiotische Therapie bei allen, hochfieberhaften Infektionen mit einem bakteriziden Breitbandantibiotikum, derzeit z. B. Amoxicillin und Clavulansäure oder Cephalosporinpräparate der 2. oder 3. Generation, verabreicht werden.

Da bisher keine verlässliche Aussage über die Funktion der Restmilz getroffen werden kann, sollte die antibiotische Prophylaxe nach nahezu vollständiger Milzentfernung in der Regel nach den o. g. Richtlinien für die vollständige Splenektomie durchgeführt werden. Möglicherweise kann die Dauer der kontinuierlichen postoperativen antibiotischen Prophylaxe

bei Nachweis eines aktiven Milzrestes (Wiedererwachsen auf eine altersentsprechend weitgehend normale Größe und dopplersonographisch normale Milzdurchblutung), nach Möglichkeit Nachweis einer Phagozytosefunktion durch Zählung der Pitted Red Cells (oder Pocked Red Cells) sowie nach abgeschlossenen Impfungen gegen Pneumokokken, Meningokokken und ggf. *Haemophilus influenzae* verkürzt werden.

5.2.3 Folatsubstitution

Eine regelmäßige Folatsubstitution ist unter einer ausgewogenen Ernährung nicht erforderlich.

Abkürzungen

AGLT	Acidified Glycerol Lysis Test
d	Tag
DCT	Direkter Coombs-Test
EMA	Eosin-5'-Maleimid-Bindungstest
Hb	Hämoglobinkonzentration
HS	Hereditäre Sphärozytose
KG	Körpergewicht
LDH	Laktat-Dehydrogenase
LJ	Lebensjahr
MCHC	Mittlere zelluläre Hämoglobinkonzentration
MCV	Mittleres zelluläres Volumen
OPSI	Overwhelming Postsplenectomy Infection
RDW	Red Cell Distribution Width (Erythrozytenverteilungsbreite)
SDS-PAGE	Sodium Dodecyl Sulfate Polyacrylamide Gel Electrophoresis (Natriumdodecylsulfat-Polyacrylamid-Gelelektrophorese)

Verfahren zur Konsensfindung

Diese Leitlinie wurde im Auftrag der Deutschen Gesellschaft für Kinderheilkunde und Jugendmedizin (DGKJ) durch die Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH) erstellt.

Die Leitlinie wurde entsprechend der Methodischen Empfehlungen (Informeller Konsensus) der AWMF als Leitlinie der Entwicklungsstufe 1 erstellt. Die Autoren haben die Leitlinie verfasst und den Mitgliedern der Expertengruppe vorgelegt. Änderungen und Ergänzungen wurden eingearbeitet.

Die Zustimmungen der jeweiligen Fachgesellschaften zur Mitgliedschaft in der Expertengruppe liegen vor. Alle Vorstände der an der Erstellung beteiligten Fachgesellschaften / Organisationen haben der Leitlinie in der vorliegenden Fassung zugestimmt.

Mitglieder der Expertengruppe

H. Cario (GPOH), Ulm; R. Dickerhoff (GPOH), G. Janka-Schaub, Hamburg (GPOH); A. E. Kulozik (GPOH), J. Kunz, Heidelberg (GPOH); S. Lobitz, Koblenz (GPOH); C. Niemeyer, Freiburg (GPOH); A. Pekrun, Bremen (GPOH); S. Hosie, Kinderchirurg (DGKCH), München; G. Stoehr, Viszeral- und Kinderchirurg (GPOH), Bad Pyrmont; B. Wörmann, Vertreter der DGHO, Hamburg.

Autoren

Prof. Dr. med. Stefan W. Eber¹ (GPOH, DGKJ und BVKJ) und PD Dr. med. Oliver Andres² (GPOH, DGKJ und GNPI)

Wir danken Frau cand. med. Hannah Reimers für Ihre redaktionelle und inhaltliche Mitarbeit.

¹Schwerpunktpraxis für pädiatrische Hämatologie und Onkologie und Kinderklinik der Technischen Universität München
Waldfriedhofstr. 73
81377 München
E-Mail: praxis@kid-z.de
www.kid-z.de

²Universitätsklinikum Würzburg

Kinderklinik und Poliklinik
Zentrum für angeborene Blutzellerkrankungen
Josef-Schneider-Straße 2
97080 Würzburg
E-Mail: andres_o@ukw.de

Erklärung über Interessenkonflikte

Die Erklärung zu potenziellen Interessenkonflikten wurde nach den Kriterien des AWMF-Formblattes eingeholt. Die Interessen sind wie folgt definiert: Gering: Berater/Gutachter, Vortrags- und Schulungstätigkeit, Autorenschaft. Moderat: Advisory Board, Forschungsvorhaben, klinische Studien. Hoch: Eigentümerinteressen. Bei der Überarbeitung dieser Leitlinie liegen keine Interessenskonflikte vor, insofern gab es auch keine Enthaltungen bei der Bewertung der Leitlinie. Die Details sind der tabellarischen Zusammenfassung zu entnehmen. Die Bewertung der Angaben wurde von Frau Prof. Dr. U. Creutzig vorgenommen.

Beteiligte wissenschaftliche medizinische Fachgesellschaften

Deutsche Gesellschaft für Kinderheilkunde und Jugendmedizin (DGKJ)
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO)
Berufsverband der Kinder- und Jugendärzte (BVKJ)
Deutsche Gesellschaft für Kinderchirurgie (DGKCH)
Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH)

Leitlinienkoordination

U. Creutzig, Hannover und S. Lobitz, Koblenz.

Fassungen

Erste Fassung: 1997
Zweite Fassung: 2001
Dritte Fassung: 2006
Vierte Fassung: 2010
Fünfte Fassung: 2016
Sechste Fassung: 2023 (Version 6.0)

Stand der letzten inhaltlichen Überarbeitung: 28.08.2023

Gültigkeitsdauer 5 Jahre (bis 27.08.2028)

Weitere Angaben

Adressaten der Leitlinie (Anwenderzielgruppe): Kinder- und Jugendmedizin, Kinderchirurgen

Versorgungssektor und Patientenzielgruppe: Pädiatrische Hämatologie

Entwicklungsstufe: 1

Literatur

1. Bolton-Maggs, P.H., et al., *Guidelines for the diagnosis and management of hereditary spherocytosis--2011 update*. Br J Haematol, 2012. **156**(1): p. 37-49.
2. Narla, J. and N. Mohandas, *Red cell membrane disorders*. Int J Lab Hematol, 2017. **39 Suppl 1**: p. 47-52.
3. Lux, S.E.t., *Anatomy of the red cell membrane skeleton: unanswered questions*. Blood, 2016. **127**(2): p. 187-99.
4. Delaunay, J., *The molecular basis of hereditary red cell membrane disorders*. Blood Rev, 2007. **21**(1): p. 1-20.
5. Eber, S. and S.E. Lux, *Hereditary spherocytosis--defects in proteins that connect the membrane skeleton to the lipid bilayer*. Semin Hematol, 2004. **41**(2): p. 118-41.
6. Miraglia del Giudice, E., et al., *Clinical and molecular evaluation of non-dominant hereditary spherocytosis*. Br J Haematol, 2001. **112**(1): p. 42-7.
7. Eber, S.W., R. Armbrust, and W. Schroter, *Variable clinical severity of hereditary spherocytosis: relation to erythrocytic spectrin concentration, osmotic fragility, and autohemolysis*. J Pediatr, 1990. **117**(3): p. 409-16.
8. Delhommeau, F., et al., *Natural history of hereditary spherocytosis during the first year of life*. Blood, 2000. **95**(2): p. 393-7.
9. Eber, S.W., et al., *Prevalence of increased osmotic fragility of erythrocytes in German blood donors: screening using a modified glycerol lysis test*. Ann Hematol, 1992. **64**(2): p. 88-92.
10. Persijn, L., et al., *Screening for hereditary spherocytosis in routine practice: evaluation of a diagnostic algorithm with focus on non-splenectomised patients*. Ann Hematol, 2012. **91**(2): p. 301-2.
11. Broseus, J., et al., *Evaluation of mean sphered corpuscular volume for predicting hereditary spherocytosis*. Int J Lab Hematol, 2010. **32**(5): p. 519-23.
12. Bianchi, P., et al., *Diagnostic power of laboratory tests for hereditary spherocytosis: a comparison study in 150 patients grouped according to molecular and clinical characteristics*. Haematologica, 2012. **97**(4): p. 516-23.
13. Mariani, M., et al., *Clinical and hematologic features of 300 patients affected by hereditary spherocytosis grouped according to the type of the membrane protein defect*. Haematologica, 2008. **93**(9): p. 1310-7.
14. Vettore, L., et al., *A new test for the laboratory diagnosis of spherocytosis*. Acta Haematol, 1984. **72**(4): p. 258-63.

15. King, M.J., J.S. Smythe, and R. Mushens, *Eosin-5-maleimide binding to band 3 and Rh-related proteins forms the basis of a screening test for hereditary spherocytosis*. Br J Haematol, 2004. **124**(1): p. 106-13.
16. Stoya, G., et al., *Flow cytometry as a diagnostic tool for hereditary spherocytosis*. Acta Haematol, 2006. **116**(3): p. 186-91.
17. Girodon, F., et al., *Usefulness of the eosin-5'-maleimide cytometric method as a first-line screening test for the diagnosis of hereditary spherocytosis: comparison with ektacytometry and protein electrophoresis*. Br J Haematol, 2008. **140**(4): p. 468-70.
18. Gundel, F., S. Eber, and A. Heep, *A new ankyrin mutation (ANK1 EXON E9X) causing severe hereditary spherocytosis in the neonatal period*. Ann Hematol, 2011. **90**(2): p. 231-2.
19. Andres, O., S. Eber, and C.P. Speer, *Early postnatal diagnosis of hereditary spherocytosis by combining light microscopy, acidified glycerol lysis test and eosin-5'-maleimide binding assay*. Ann Hematol, 2015. **94**(12): p. 1959-64.
20. Iglauer, A., et al., *Cryohemolysis test as a diagnostic tool for hereditary spherocytosis*. Ann Hematol, 1999. **78**(12): p. 555-7.
21. Chari, P.S. and S. Prasad, *Flow Cytometric Eosin-5'-Maleimide Test is a Sensitive Screen for Hereditary Spherocytosis*. Indian J Hematol Blood Transfus, 2018. **34**(3): p. 491-494.
22. Andres, O., et al., *Hereditary spherocytosis is associated with decreased pyruvate kinase activity due to impaired structural integrity of the red blood cell membrane*. Br J Haematol, 2019. **187**(3): p. 386-395.
23. Stewart, G.W., et al., *Thrombo-embolic disease after splenectomy for hereditary stomatocytosis*. Br J Haematol, 1996. **93**(2): p. 303-10.
24. Bruce, L.J., et al., *Monovalent cation leaks in human red cells caused by single amino-acid substitutions in the transport domain of the band 3 chloride-bicarbonate exchanger, AE1*. Nat Genet, 2005. **37**(11): p. 1258-63.
25. Iolascon, A., M.R. Esposito, and R. Russo, *Clinical aspects and pathogenesis of congenital dyserythropoietic anemias: from morphology to molecular approach*. Haematologica, 2012. **97**(12): p. 1786-94.
26. Handin, R.I., Lux, S.E., Stossel, T.P. (eds. Lippincott Williams and Wilkins), *Inherited bone marrow failure syndroms*. Blood, 2013. **Principles and practice of hematology**(6): p. 249.
27. Tchernia, G., et al., *Recombinant erythropoietin therapy as an alternative to blood transfusions in infants with hereditary spherocytosis*. Hematol J, 2000. **1**(3): p. 146-52.
28. Ballin, A., et al., *Steroid therapy may be effective in augmenting hemoglobin levels during hemolytic crises in children with hereditary spherocytosis*. Pediatr Blood Cancer, 2011. **57**(2): p. 303-5.
29. Eber, S. and O. Andres, *Anämien*. Monatsschrift Kinderheilkunde, 2016. **164**(1): p. 59-72.

30. Bocchini JA, B.M., Bradley JS, Byington CL, Davies HD, Edwards KM, Glode MP, Jackson MA, Keyserling HL, Maldonado YA, Orenstein WA, Schutze GE, Willoughby RE, Zaoutis TE, Fisher MC, Murray DL, *Parvovirus B19*. Pickering LK, Baker CJ, Kimberlin DW, Long SS (eds) Red Book: 2012 Report of the Committee on Infectious Diseases, 2012. **29 edn. American Academy of Pediatrics**: p. pp 539-541.
31. Das, A., et al., *Risk factors for thromboembolism and pulmonary artery hypertension following splenectomy in children with hereditary spherocytosis*. *Pediatr Blood Cancer*, 2014. **61**(1): p. 29-33.
32. Crary, S.E., C. Ramaciotti, and G.R. Buchanan, *Prevalence of pulmonary hypertension in hereditary spherocytosis*. *Am J Hematol*, 2011. **86**(12): p. E73-6.
33. Schilling, R.F., R.E. Gangnon, and M.I. Traver, *Delayed adverse vascular events after splenectomy in hereditary spherocytosis*. *J Thromb Haemost*, 2008. **6**(8): p. 1289-95.
34. Kimmig, L.M. and H.I. Palevsky, *Review of the Association between Splenectomy and Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension*. *Ann Am Thorac Soc*, 2016. **13**(6): p. 945-54.
35. Stoehr, G.A., et al., *Near-total splenectomy for hereditary spherocytosis: clinical prospects in relation to disease severity*. *Br J Haematol*, 2006. **132**(6): p. 791-3.
36. Pincez, T., et al., *Subtotal and total splenectomy for hereditary pyropoikilocytosis: Benefits and outcomes*. *Am J Hematol*, 2018. **93**(10): p. E340-E342.
37. Pincez, T., et al., *Long-term follow-up of subtotal splenectomy for hereditary spherocytosis: a single-center study*. *Blood*, 2016. **127**(12): p. 1616-8.
38. Stoehr, G.A., et al., *Mode of splenectomy and immunogenicity of meningococcal vaccination in patients with hereditary spherocytosis*. *Br J Surg*, 2008. **95**(4): p. 466-71.
39. de Buys Roessingh, A.S., et al., *Follow-up of partial splenectomy in children with hereditary spherocytosis*. *J Pediatr Surg*, 2002. **37**(10): p. 1459-63.
40. Rice, H.E., et al., *Clinical and hematologic benefits of partial splenectomy for congenital hemolytic anemias in children*. *Ann Surg*, 2003. **237**(2): p. 281-8.
41. Guizzetti, L., *Total versus partial splenectomy in pediatric hereditary spherocytosis: A systematic review and meta-analysis*. *Pediatr Blood Cancer*, 2016. **63**(10): p. 1713-22.
42. Davies, J.M., et al., *Update of guidelines for the prevention and treatment of infection in patients with an absent or dysfunctional spleen*. *Clin Med (Lond)*, 2002. **2**(5): p. 440-3.
43. Engelhardt, M., et al., *[Prevention of infections and thromboses after splenectomy or because of functional loss of the spleen]*. *Dtsch Med Wochenschr*, 2009. **134**(17): p. 897-902.
44. American Academy of Pediatrics. *Committee on Infectious Diseases. Policy statement: recommendations for the prevention of pneumococcal infections, including the use of pneumococcal conjugate vaccine (Prevnar), pneumococcal polysaccharide vaccine, and antibiotic prophylaxis*. *Pediatrics*, 2000. **106**(2 Pt 1): p. 362-6.

45. RKI-SISa, *Wissenschaftliche Begründung der STIKO für die Aktualisierung der Meningokokken-Impfempfehlung*. Epidemiologisches Bulletin, 2015. **(37):393-410**.
46. Schellong, G., *Verhütung und Behandlung schwerer bakterieller Infektionen bei milzlosen Personen - Informationen und Empfehlungen für Ärzte und Patienten*. Eigenverlag, Münster, 2004.

Versionsnummer: 6.1

Erstveröffentlichung: 01/1997

Überarbeitung von: 08/2023

Nächste Überprüfung geplant: 08/2028

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit des Inhalts keine Verantwortung übernehmen. **Insbesondere bei Dosierungsangaben sind stets die Angaben der Hersteller zu beachten!**

Autorisiert für elektronische Publikation: AWMF online