



AWMF-Register Nr.	025/018	Klasse:	S1
--------------------------	----------------	----------------	-----------

Hereditäre Sphärozytose

(ICD10 D58.0)

Stefan Eber und Oliver Andres

1 Basisinformationen und Definition

Die hereditäre Sphärozytose (HS) (Synonyme: 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 % 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]. 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 Neumutationen in der mütterlichen Keimbahn 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, so dass 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). Bei der schweren Form (etwa 10 %) benötigen Patienten bis ins 2. Lebensjahr hinein wegen einer verzögert einsetzenden erythropoetischen Regeneration mehrfach Trans-

fusionen 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 4.–5. Lebensjahr eine deutliche Eisenüberladung. Neugeborene und sehr junge Säuglinge benötigen nicht so selten 1–2 Transfusionen. Auf eine früh, jedoch 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 (Epstein-Barr-Virus, 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	6,0–9,0	< 6,0
Retikulozyten (%)	1,5–6	≥ 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]

² Patienten benötigen in den ersten beiden Lebensjahren gehäuft, z. T. regelmäßige Transfusionen.

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 der Neugeborenenperiode

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 für einen gleichzeitigen M. Meulengracht oder eine andere Konjugationsdefizienz.

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 oberhalb der Norm (meist $> 35,0$ g/dl) und RDW > 15 %
- Retikulozytenzahl gering oder mäßig erhöht
- Sphärozyten im Blutaussstrich
- LDH und/oder indirektes Bilirubin erhöht
- Haptoglobin erniedrigt (ab dem Alter von 3–6 Monaten)
- leichte Erhöhung der osmotischen Fragilität

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.

3 Diagnostik

3.1 Nachweisdiagnostik

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 2), gefolgt von spezifischen Untersuchungen (Tabelle 3), die die Diagnose der Erkrankung sichern und teils obligatorisch vorhanden sein müssen.

Tabelle 2. Basisdiagnostik bei Verdacht auf hereditäre Sphärozytose und Bewertung diagnostischer Kriterien (außerhalb des Neugeborenenalters)

Parameter (obligate Bestimmung)	Spezifizierung	Bewertung (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 	(bedingt) obligatorisch ^{2,3} fakultativ
Hämolyseparameter	<ul style="list-style-type: none"> • Retikulozytenzahl erhöht • indirektes Bilirubin erhöht • LDH erhöht • Haptoglobin nicht nachweisbar (ab 3–6 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.

Tabelle 3. Weiterführende Diagnostik bei Verdacht auf hereditäre Sphärozytose

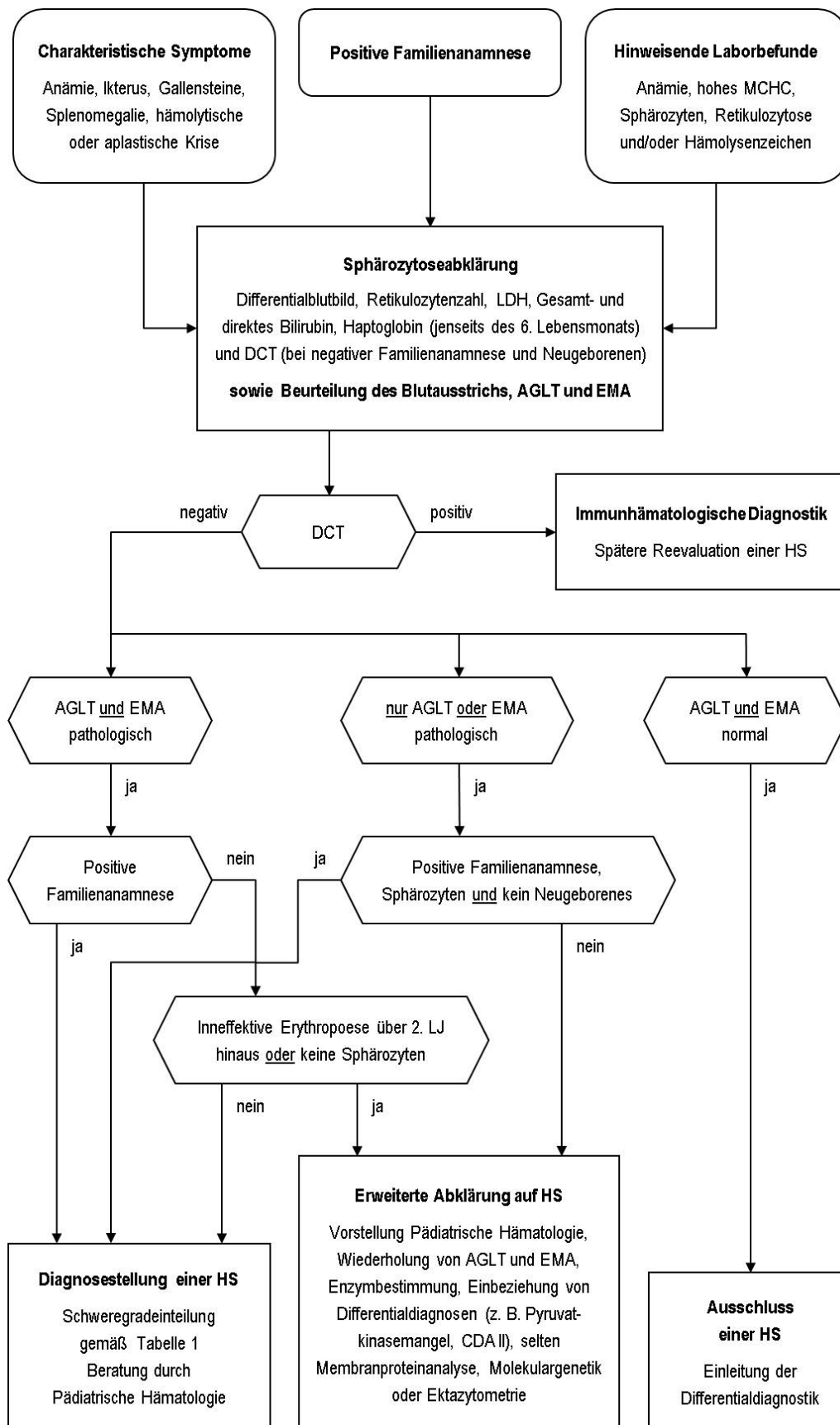
Parameter	Spezifizierung
Osmotische Fragilität	Acidified Glycerol Lysis Test (AGLT)
Durchflusszytometrie	Eosin-5'-Maleimid-Bindungstest (EMA-Test)
Membranproteinanalyse	SDS-PAGE

Die Quantifizierung von Subfraktionen oder die Bestimmung der Indizes von Erythrozyten und auch Retikulozyten, die mit verschiedenen hämatologischen Analysegeräten bestimmt oder errechnet werden können, vermögen zusätzlich auf eine HS hinzuweisen, z. B. Anteil an hyperchromen oder hypochromen Erythrozyten, prozentualer Anteil an mikrozytären oder hyperdensen Erythrozyten oder die Fraktion der immaturen Retikulozyten. Kombinationen aus diesen Parametern haben eine hohe Spezifität für die Diagnose einer HS (z. B. MCHC und hyperdense Zellen) [10-12]. Es darf aber nicht übersehen werden, dass viele dieser errechneten oder bestimmten Parameter in der Praxis kaum routinemäßig bestimmt werden und nicht mehr aussagen als ein von einer/einem erfahrenen Hämatologin/-en genau beurteilter Blutausstrich auf dicht wirkende Mikrosphärozyten oder der Nachweis vermehrter Kugelzellen. Dichte Zellen oder ein erhöhter Anteil an Kugelzellen werden bei der HS und der seltenen hereditären Xerozytose beobachtet. Daher reichen pathologisch veränderte Erythrozytenindizes in der Regel nicht aus, um die Diagnose einer HS zu stellen. Ein weiterer Nachteil ist, dass die o. g. Erythrozytenindizes z. T. erst nach Splenektomie eindeutig pathologisch verändert sind.

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 Membrandefekts eingesetzt [13]. Der Nachweis von Kugelzellen (Sphärozyten) im Blutausstrich ist unspezifisch, jedoch ein typischer Befund bei einer HS.

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

Abbildung 1. Stufenplan zur Diagnostik der hereditären Sphärozytose.



3.2 Spezifische Analyseverfahren

3.2.1 Osmotische Resistenz

Die Messung der osmotischen Fragilität (und damit indirekt auch der osmotischen Resistenz) der Erythrozyten durch Hämolyse nach Inkubation in verdünnten Kochsalzlösungen galt lange als Standard; sie wird zunehmend durch die Bestimmung der Hämolysezeit mit dem Acidified Glycerol Lysis Test (AGLT) ersetzt. Die Spezifität des AGLT liegt bei etwa 90 % [14], die Sensitivität wird mit etwa 95 % angegeben [9,13,15]. Das Testverfahren mit verdünnten Kochsalzlösungen muss innerhalb von möglichst vier Stunden verfügbar sein, der AGLT hingegen liefert auch nach Expressversand über Nacht (je nach Jahreszeit gekühlt) noch valide Ergebnisse. Eine genaue Bestimmung der osmotischen Fragilität (und eine Unterscheidung zwischen HS und der makrozytären Stomatozytose) ist prinzipiell mittels der osmotischen Gradientenektazytometrie möglich. Dieses Verfahren ist derzeit jedoch nur in Zürich (Klinik für Hämatologie, Universitätsspital Zürich, Schweiz) und bei Paris (Hôpital Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre, Frankreich) verfügbar. Da die Untersuchung nur in frischen, am Untersuchungsort abgenommenen Blutproben gemacht werden kann, bleibt die Ektazytometrie nur wenigen unklaren Ausnahmefällen vorbehalten.

3.2.2 Durchflusszytometrie

Die durchflusszytometrische Quantifizierung der Bande-3-Expression an der Erythrozytenoberfläche mittels des Eosin-5'-Maleimid-(EMA-)Tests wurde im Jahr 2000 eingeführt [16]. 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 % [13,16-18].

3.2.3 Membranprotein-Gelelektrophorese

Die biochemische Analyse der SDS-PAGE 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.

3.2.4 Molekulargenetische Analyse

Die molekulargenetische Analyse identifiziert den Patienten- bzw. familienspezifischen genetischen Defekt [4,19] (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 [19].

3.3 Kritische Bewertung der Testverfahren

Es gibt keinen einzelnen "beweisenden Test" für die HS. Keines der genannten Testverfahren alleine hat eine hinreichend hohe Spezifität und Sensitivität. Bei Familienangehörigen von Patienten mit HS, die eine hämolytische Anämie aufweisen, können eindeutig pathologisch veränderte Erythrozytenindizes (hohes MCHC ≥ 50 % der Fälle, hohe RDW, Nachweis von vermehrten Sphärozyten im Blutaussstrich) 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, nur biochemische Membranprotein-diagnostik) beruhen. Als Screening sollten mindestens zwei verschiedene Verfahren eingesetzt werden. Die Bestimmung der osmotischen Fragilität mittels hypotoner Salzlösungen ist nach modernem Qualitätsmanagement nicht standardisiert durchführbar. Diese Methode wird daher – außer an einzelnen spezialisierten Zentren – nicht mehr angeboten. Der AGLT ist ein wesentlich einfacherer Test für eine verminderte osmotische Resistenz [9]; vor allem bei Säuglingen ist die kleine Blutmenge (20 μ l EDTA-Blut) von Vorteil [20]. AGLT und EMA-Test zusammen erreichen eine Sensitivität von annähernd 100 % bei gleichzeitig hoher Spezifität [13]. Der hypertone Kryohämolyse-Test [21] kann auch bei anderen, selteneren hämolytischen Anämien ein anomales Ergebnis ergeben. Daher sollte ein pathologisches Ergebnis des Kryohämolyse-Tests durch eine zweite Untersuchung auf der Basis der osmotischen Fragilität oder Durchflusszytometrie bestätigt werden.

3.4 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.

3.4.1 Pyruvatkinasemangel und instabile Hämoglobine

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. Bei Patienten mit HS findet sich immer wieder eine im Verhältnis zur Retikulozytose leicht erniedrigte Pyruvatkinaseaktivität (eigene Beobachtung).

Die seltenen instabilen Hämoglobinvarianten, z. B. Hb Köln, können zu vermehrten Mikrosphärozyten im Blutaussstrich führen und daher mit einer HS verwechselt werden. Die Diagnose ist nur molekulargenetisch möglich.

3.4.2 Hereditäre Elliptozytose

Die hereditäre Elliptozytose ist häufig; nur 15 % der Betroffenen haben eine nennenswerte Hämolyse. 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.

3.4.3 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.

3.4.4 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 Stomatozytose ist sehr selten und durch den typischen Blutausschlag und das erhöhte MCV leicht von der HS abzugrenzen. Patienten mit der Stomatozytose werden zuweilen dennoch als Sphärozytose 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 sowohl bei der Stomatozytose als auch bei der Xerozytose die Hämolyse nicht beseitigt und mit einem hohen Thromboembolierisiko belastet ist [22]. Bei der Xerozytose persistiert die Hämolyse nach Splenektomie sogar nahezu unverändert. Untersuchungen haben gezeigt, dass die Stomatozytose und Sphärozytose auf demselben Gendefekt beruhen können (hereditäre Sphärozytose mit großer Kationenpermeabilitätsstörung und Stomatozytose, insbesondere Kryohydrozytose) [23].

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. Anamnestisch findet sich gehäuft ein intrauteriner Hydrops fetalis mit Aszites. Die Splenektomie ist nicht effektiv und aufgrund eines erhöhten Thromboembolierisikos sogar kontraindiziert.

3.4.5 Kongenitale dyserythropoetische Anämie Typ II (CDA II)

Obwohl auch hier einzelne Sphärozyten im Ausstrich nachweisbar sind, zeigt die CDA II eine ausgeprägte Poikilozytose, fast immer mit basophiler Tüpfelung. Die Retikulozytenzahl ist oft normal, immer aber im Verhältnis zur Anämie nicht adäquat erhöht. Im Zweifelsfall geschieht die eindeutige Abgrenzung durch Nachweis der Dyserythropoese mit etwa 25–30 % doppel- und mehrkernigen Erythroblasten im Knochenmarkaspirat. Der Bande-3-Shift in der

SDS-PAGE und die Sequenzierung des *SEC23B*-Gens sichern die Diagnose. Wichtig ist, dass AGLT und EMA-Test hier jeweils pathologisch ausfallen und so die eigentliche Diagnosestellung zu Gunsten einer HS verschleiern können.

3.4.6 Erworbene Erkrankungen

Im Neugeborenenalter müssen isoimmunhämolytische Anämien durch Blutgruppeninkompatibilität (DCT, Antikörperdeterminierung) von der HS abgegrenzt werden. Jenseits des Neugeborenenalters sind bei negativer Familienanamnese oder bei untypischem Verlauf autoimmunhämolytische Anämien durch den DCT mit Nachweis von IgG und/oder Komplementaktivierung abzuklären.

Weitere erworbene, seltene Differentialdiagnosen sind:

- Hämolytisch-urämisches Syndrom (HUS)
- Mikroangiopathische hämolytische Anämie
- Mechanische Hämolyse
- (Verzögerte) hämolytische Transfusionsreaktion
- Hämolyse toxischer oder infektiöser Genese

4 Therapeutische Optionen

4.1 Therapieansätze

Eine kausale Therapie des genetisch bedingten Defektes ist nur durch eine allogene Stammzelltransplantation denkbar. Da selbst sehr schwere Formen der HS durch eine Splenektomie effizient behandelt werden können, hat die allogene Stammzelltransplantation in der Nutzen- und Risikoabwägung aktuell keinen Stellenwert.

Eine symptomatische Therapie ist in der Regel nicht erforderlich. Ausnahmen sind Erythrozytentransfusionen in den ersten beiden Lebensjahren (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 [24]; Nachteil dieser Behandlung sind häufige hochdosierte 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 [25,26]. 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]. Der Wert regelmäßiger Ultraschalluntersuchungen zum Nachweis einer asymptomatischen Cholezystolithiasis ist nicht durch kontrollierte Studien gesichert.

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 möglicherweise durch die frühzeitige subkutane oder intravenöse Gabe eines Immunglobulinpräparats, die nahezu alle Anti-Parvovirus B19-Antikörper enthalten, vermieden werden [27]. 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 der/dem Pädiatrischen Hämatologen/-en 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 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. Obwohl das Risiko für die Entwicklung einer pulmonal-arteriellen Hypertonie bei Patienten mit HS widersprüchlich beschrieben und nicht durch kontrollierte Studien belegt ist [28-30], weist die deutliche Assoziation generell nach Splenektomie auf einen Vorteil der nahezu vollständigen Splenektomie gegenüber der totalen Splenektomie (s. a. Abschnitt 4.3.2) hin [31].

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 die deutsche Arbeitsgruppe um Stöhr und Eber [32] und die französische Arbeitsgruppe um Tchernia und Gauthier [33,34] 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 [35]. Transfusionsbedürftige hämolytische oder aplastische Krisen oder andere Komplikationen treten nach subtotaler Splenektomie nicht [32] oder nur sehr selten [33,34] 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) [32] deutlich niedriger als bei Belassung eines Teils eines Milzlappens (ca. 30 ml postoperatives Restvolumen, 3 Nachresektionen in 34 Fällen bzw. im längeren Beobachtungsintervall 21 totale Splenektomien in 79 Fällen) [33,34]. Höhere Nachresektionsraten beschrieben auch De Buys *et al.* [36] und Rice *et al.* [37] 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. Aufgrund der starken Variabilität der segmentalen Gefäßversorgung der Milz kann der präoperative 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. Derzeit liegen nur für die offene nahezu vollständige Milzresektion via Laparotomie veröffentlichte Daten vor [32-34].

Die Entscheidung zur nahezu vollständigen oder vollständigen Milzentfernung sollte nach sorgfältiger Abwägung der OP-Indikation (Tabelle 4), 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 4. Indikation zur nahezu vollständigen Splenektomie abhängig vom Schweregrad

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

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 Antibiotikaprophylaxe 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. Bei mittelschweren Formen und schweren Verläufen über dem 6. Lebensjahr ist über das OP-Verfahren individuell nach kritischer Abwägung der potentiellen Vor- und Nachteile oder Risiken (z. B. lebenslange Antibiotikaprophylaxe nach englischen Richtlinien) zu entscheiden [1,38]. 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 vor dem Schulalter 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]. Im Gegensatz dazu ist bei beiden Eltern mit jeweils autosomal-dominanter HS 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 [38-40] (hilfreiche Empfehlungen unter www.asplenie-net.org).

Pneumokokken: Vor geplanter Splenektomie muss der Pneumokokkenimpfstatus überprüft und ggf. eine Erst-/Boosterimpfung mit dem 13-valenten Konjugatimpfstoff durchgeführt werden. Bei Erstimpfung nach Splenektomie muss der 13-valente Konjugatimpfstoff verwendet werden; eine Boosterimpfung mit dem 23-valenten Polysaccharidimpfstoff ist zu empfehlen.

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

Meningokokken: mit Konjugatimpfstoffen gegen Serogruppe C, gefolgt von einer Boosterimpfung nach 6–12 Monaten mit einem quadrivalenten Meningokokken-Konjugatimpfstoff, z. B. Menveo® (zugelassen ab 2 Jahren) oder Nimenrix® (zugelassen ab 1 Jahr), zur Prophylaxe von invasiven Erkrankungen durch *Neisseria meningitidis* der Gruppen A, C, W135 und Y. Eine Impfung mit dem neuerdings verfügbaren Meningokokken B-Impfstoff (Bexsero®) wird von der STIKO für Patienten ohne Milzfunktion empfohlen [41].

Eine praxisbezogene Empfehlung zum Vorgehen nach Splenektomie wurde von Engelhard *et al.* zusammengestellt [39]. 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 5).

Tabelle 5. Dauer der Antibiotikaprophylaxe mit Penicillin nach Splenektomie¹

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.

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 altersentsprechend weitgehend normale Größe und dopplersonographisch normale Milzdurchblutung), nach Möglichkeit Nachweis einer Phagozytosefunktion durch Zählung der Pocked Red Cells [42] sowie nach abgeschlossener Impfungen gegen Pneumokokken, Meningokokken und ggf. *Haemophilus influenzae* verkürzt werden. 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)

Literatur

1. Bolton-Maggs PHB, Langer JC, Iolascon A, Tittensor P, King M-J (2012) Guidelines for the diagnosis and management of hereditary spherocytosis--2011 update. *Br J Haematol* 156 (1):37-49.
2. Gallagher PG (2005) Red cell membrane disorders. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*:13-18.
3. Lux SEt (2016) Anatomy of the red cell membrane skeleton: unanswered questions. *Blood* 127 (2):187-199.
4. Delaunay J (2007) The molecular basis of hereditary red cell membrane disorders. *Blood Rev* 21 (1):1-20.
5. Eber S, Lux SE (2004) Hereditary spherocytosis--defects in proteins that connect the membrane skeleton to the lipid bilayer. *Semin Hematol* 41 (2):118-141.
6. Miraglia del Giudice E, Nobili B, Francese M, D'Urso L, Iolascon A, Eber S, Perrotta S (2001) Clinical and molecular evaluation of non-dominant hereditary spherocytosis. *Br J Haematol* 112 (1):42-47.
7. Eber SW, Armbrust R, Schroter W (1990) Variable clinical severity of hereditary spherocytosis: relation to erythrocytic spectrin concentration, osmotic fragility, and autohemolysis. *J Pediatr* 117 (3):409-416.
8. Delhommeau F, Cynober T, Schischmanoff PO, Rohrlisch P, Delaunay J, Mohandas N, Tchernia G (2000) Natural history of hereditary spherocytosis during the first year of life. *Blood* 95 (2):393-397.
9. Eber SW, Pekrun A, Neufeldt A, Schröter W (1992) Prevalence of increased osmotic fragility of erythrocytes in German blood donors: screening using a modified glycerol lysis test. *Ann Hematol* 64 (2):88-92.
10. Brugnara C, Mohandas N (2013) Red cell indices in classification and treatment of anemias: from M.M. Wintrob's original 1934 classification to the third millennium. *Curr Opin Hematol* 20 (3):222-230.
11. Cynober T, Mohandas N, Tchernia G (1996) Red cell abnormalities in hereditary spherocytosis: relevance to diagnosis and understanding of the variable expression of clinical severity. *J Lab Clin Med* 128 (3):259-269.
12. Broséus J, Visomblain B, Guy J, Maynadie M, Girodon F (2010) Evaluation of mean spheroid corpuscular volume for predicting hereditary spherocytosis. *Int J Lab Hematol* 32 (5):519-523.
13. Bianchi P, Fermo E, Vercellati C, Marcello AP, Porretti L, Cortelezzi A, Barcellini W, Zanella A (2012) Diagnostic power of laboratory tests for hereditary spherocytosis: a

comparison study in 150 patients grouped according to molecular and clinical characteristics. *Haematologica* 97 (4):516-523.

14. Hoffmann JJ, Swaak-Lammers N, Breed WP, Strengers JL (1991) Diagnostic utility of the pre-incubated acidified glycerol lysis test in haemolytic and non-haemolytic anaemias. *Eur J Haematol* 47 (5):367-370.

15. Mariani M, Barcellini W, Vercellati C, Marcello AP, Fermo E, Pedotti P, Boschetti C, Zanella A (2008) Clinical and hematologic features of 300 patients affected by hereditary spherocytosis grouped according to the type of the membrane protein defect. *Haematologica* 93 (9):1310-1317.

16. King MJ, Behrens J, Rogers C, Flynn C, Greenwood D, Chambers K (2000) Rapid flow cytometric test for the diagnosis of membrane cytoskeleton-associated haemolytic anaemia. *Br J Haematol* 111 (3):924-933.

17. Stoya G, Gruhn B, Vogelsang H, Baumann E, Linss W (2006) Flow cytometry as a diagnostic tool for hereditary spherocytosis. *Acta Haematol* 116 (3):186-191.

18. Girodon F, Garcon L, Bergoin E, Largier M, Delaunay J, Feneant-Thibault M, Maynadie M, Couillaud G, Moreira S, Cynober T (2008) 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* 140 (4):468-470.

19. Gundel F, Eber S, Heep A (2011) A new ankyrin mutation (ANK1 EXON E9X) causing severe hereditary spherocytosis in the neonatal period. *Ann Hematol* 90 (2):231-232.

20. Andres O, Eber S, Speer CP (2015) Early postnatal diagnosis of hereditary spherocytosis by combining light microscopy, acidified glycerol lysis test and eosin-5'-maleimide binding assay. *Ann Hematol* 94 (12):1959-1964.

21. Kutter D, Coulon N, Stirn F, Thoma M, Janecki J (2002) Demonstration and quantification of "hyperchromic" erythrocytes by haematological analysers. Application to screening for hereditary and acquired spherocytosis. *Clin Lab* 48 (3-4):163-170.

22. Stewart GW, Amess JA, Eber SW, Kingswood C, Lane PA, Smith BD, Mentzer WC (1996) Thrombo-embolic disease after splenectomy for hereditary stomatocytosis. *Br J Haematol* 93 (2):303-310.

23. Bruce LJ, Robinson HC, Guizouarn H, Borgese F, Harrison P, King MJ, Goede JS, Coles SE, Gore DM, Lutz HU, Ficarella R, Layton DM, Iolascon A, Ellory JC, Stewart GW (2005) 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* 37 (11):1258-1263.

24. Tchernia G, Delhommeau F, Perrotta S, Cynober T, Bader-Meunier B, Nobili B, Rohrlach P, Salomon JL, Sagot-Bevenot S, del Giudice EM, Delaunay J, DeMattia D, Schischmanoff PO, Mohandas N, Iolascon A (2000) Recombinant erythropoietin therapy as an alternative to blood transfusions in infants with hereditary spherocytosis. *Hematol J* 1 (3):146-152.

25. Ballin A, Waisbourd-Zinman O, Saab H, Yacobovich J, Zoldan M, Barzilai-Birenbaum S, Yaniv I, Tamary H (2011) Steroid therapy may be effective in augmenting hemoglobin levels during hemolytic crises in children with hereditary spherocytosis. *Pediatr Blood Cancer* 57 (2):303-305.
26. Eber S, Andres O (2016) Anämien. *Monatsschr Kinderheilkd* 164 (1):59-72.
27. Bocchini JA, Brady MT, 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 (2012) Parvovirus B19. In: Pickering LK, Baker CJ, Kimberlin DW, Long SS (eds) *Red Book: 2012 Report of the Committee on Infectious Diseases*. 29 edn. American Academy of Pediatrics, Elk Grove Village, IL, USA, pp 539-541
28. Das A, Bansal D, Ahluwalia J, Das R, Rohit MK, Attri SV, Trehan A, Marwaha RK (2014) Risk factors for thromboembolism and pulmonary artery hypertension following splenectomy in children with hereditary spherocytosis. *Pediatr Blood Cancer* 61 (1):29-33.
29. Crary SE, Ramaciotti C, Buchanan GR (2011) Prevalence of pulmonary hypertension in hereditary spherocytosis. *Am J Hematol* 86 (12):E73-76.
30. Schilling RF, Gangnon RE, Traver MI (2008) Delayed adverse vascular events after splenectomy in hereditary spherocytosis. *J Thromb Haemost* 6 (8):1289-1295.
31. Kimmig LMM, Palevsky HI (2016) Review of the Association between Splenectomy and Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Ann Am Thorac Soc*.
32. Stoehr GA, Sobh JN, Luecken J, Heidemann K, Mittler U, Hilgers R, Eber SW (2006) Near-total splenectomy for hereditary spherocytosis: clinical prospects in relation to disease severity. *Br J Haematol* 132 (6):791-793.
33. Bader-Meunier B, Gauthier F, Archambaud F, Cynober T, Mielot F, Dommergues JP, Warszawski J, Mohandas N, Tchernia G (2001) Long-term evaluation of the beneficial effect of subtotal splenectomy for management of hereditary spherocytosis. *Blood* 97 (2):399-403.
34. Pincez T, Guitton C, Gauthier F, de Lambert G, Picard V, Feneant-Thibault M, Turhan A, Mohandas N, Tchernia G, Garcon L (2016) Long-term follow-up of subtotal splenectomy for hereditary spherocytosis: a single-center study. *Blood* 127 (12):1616-1618.
35. Stoehr GA, Luecken J, Zielen S, Eber SW, Borrow R, Rose MA (2008) Mode of splenectomy and immunogenicity of meningococcal vaccination in patients with hereditary spherocytosis. *Br J Surg* 95 (4):466-471.
36. de Buys Roessingh AS, de Lagausie P, Rohrlich P, Berrebi D, Aigrain Y (2002) Follow-up of partial splenectomy in children with hereditary spherocytosis. *J Pediatr Surg* 37 (10):1459-1463.
37. Rice HE, Oldham KT, Hillery CA, Skinner MA, O'Hara SM, Ware RE (2003) Clinical and hematologic benefits of partial splenectomy for congenital hemolytic anemias in children. *Ann Surg* 237 (2):281-288.

38. Davies JM, Barnes R, Milligan D (2002) Update of guidelines for the prevention and treatment of infection in patients with an absent or dysfunctional spleen. *Clin Med (Lond)* 2 (5):440-443.
39. Engelhardt M, Haas PS, Theilacker C, Eber SW, Schmugge M, Kern WV, Heimpel H (2009) [Prevention of infections and thromboses after splenectomy or because of functional loss of the spleen]. *Dtsch Med Wochenschr* 134 (17):897-902.
40. 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 (2000). *Pediatrics* 106 (2 Pt 1):362-366.
41. RKI SISa (2015) Wissenschaftliche Begründung der STIKO für die Aktualisierung der Meningokokken-Impfempfehlung. *Epidemiologisches Bulletin* (37):393-410.
42. Foster PN, Losowsky MS (1990) Hyposplenism. In: Bowdler AJ (ed) *The spleen - structure, function and clinical significance*. Chapman and Hall, London, pp 233-259.

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.

Erklärung über Interessenkonflikte

Die Erklärung zu potenziellen Interessenkonflikten wurde nach den Kriterien des AWMF-Formblattes eingeholt. Bei dieser Leitlinie hat keiner der beteiligten Experten oder Autoren einen Interessenskonflikt, insofern gab es auch keine Enthaltungen bei der Bewertung der Leitlinie. Die Angaben zu den Interessenkonflikten wurden von S. Eber bewertet. Die Bewertung der eigenen Angaben ist eine Selbstbewertung.

Mitglieder der Expertengruppe

H. Cario (GPOH), Ulm; R. Dickerhoff (GPOH), S. Holzhauer, Berlin (GPOH), G. Janssen, Düsseldorf (GPOH); G. Janka-Schaub, Hamburg (GPOH); E. Kohne, Ulm (GPOH); A. E. Kulozik (GPOH), J. Kunz, Heidelberg (GPOH); S. Lobitz, Berlin (GPOH); C. Niemeyer, Freiburg (GPOH); A. Pekrun, Bremen (GPOH); D. von Schweinitz, Kinderchirurg (GPOH), München; G. Stoehr, Viszeral- und Kinderchirurg (GPOH), Bad Pyrmont; B. Wörmann, Vertreter der DGHO, Hamburg.

Beratende wissenschaftliche medizinische Fachgesellschaften

Deutsche Gesellschaft für Kinderheilkunde und Jugendmedizin (DGKJ)

Der Leitlinie haben folgende wissenschaftliche medizinische Fachgesellschaften zugestimmt:

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO)

Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH)

Leitlinienkoordination

U. Creutzig, Hannover und Th. Lehrnbecher, Frankfurt.

Autoren

Stefan W. Eber¹ und Oliver Andres²

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

²Universitäts-Kinderklinik Würzburg
Zentrum für Seltene Erythrozyten- und Thrombozytendefekte
Leiter Erythrozytenlabor
Josef-Schneider-Straße 2
97080 Würzburg
E-Mail: andres_o@ukw.de

Fassungen

Erste Fassung: 2000

Zweite Fassung: 2006

Dritte Fassung: 2010

Vierte Fassung: 2016 (aktuell)

Nächste Aktualisierung geplant: 2021

Weitere Angaben

Adressaten der Leitlinie (Anwenderzielgruppe): Kinder- und Jugendmedizin

Versorgungssektor und Patientenzielgruppe: Pädiatrische Hämatologie

Entwicklungsstufe: 1

Erstellungsdatum:	01/1997
Überarbeitung von:	12/2016
Nächste Überprüfung geplant:	12/2021

Die "Leitlinien" der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften sind systematisch entwickelte Hilfen für Ärzte zur Entscheidungsfindung in spezifischen Situationen. Sie beruhen auf aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen und in der Praxis bewährten Verfahren und sorgen für mehr Sicherheit in der Medizin, sollen aber auch ökonomische Aspekte berücksichtigen. Die "Leitlinien" sind für Ärzte rechtlich nicht bindend und haben daher weder haftungsbegründende noch haftungsbefreiende Wirkung.

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!**

© Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie
Autorisiert für elektronische Publikation: AWMF online