

Prävention von Infektionen und Thrombosen nach Splenektomie oder bei Funktionsverlust der Milz

Prevention of infections and other complications after splenectomy

***M. Engelhardt^{1*}, P. S. Haas^{1*}, C. Theilacker⁴, S.W. Eber², M. Schmugge³,
W.V. Kern⁴, H. Heimpe⁵***

* contributed equally

¹ Medizinische Universitätsklinik, Innere Medizin I (Hämatologie und Onkologie), Freiburg

² Schwerpunktpraxis für Pädiatrische Hämatologie/Onkologie/Hämostaseologie und Kinderklinik der
Technischen Universität, München

³ Hämatologie, Kinderspital Zürich, Zürich

⁴ Medizinische Universitätsklinik, Sektion Klinische Infektiologie, Freiburg

⁵ Zentrum für innere Medizin, Abteilung für Innere Medizin III, Klinikum der, Universität Ulm

Korrespondenz:

Prof. Dr. Monika Engelhardt

Medizinische Universitätsklinik,

Abteilung Innere Medizin I, Hämatologie und Onkologie

Hugstetterstr. 55

79106 Freiburg

Tel: +49 761 270 3246

Fax +49 761 270 3318

e-mail: monika.engelhardt@uniklinik-freiburg.de

Zusammenfassung

Infektionen, insbesondere durch Kapsel-tragende Bakterien wie Pneumokokken, stellen für Patienten nach Splenektomie eine ernste und potentiell lebensbedrohliche Komplikation dar, die im internationalen Schrifttum als 'post-Splenektomie Sepsis' (PSS) oder 'overwhelming postsplenectomy infection' (OPSI) bezeichnet wird. Zu den Indikationen für eine Splenektomie zählen die traumatische Milzruptur und diverse hämatologische Erkrankungen. Als Erreger bei PSS finden sich am häufigsten Pneumokokken, seltener *Haemophilus influenzae*, Meningokokken und verschiedene andere Infektionserreger. Es existieren mehrere Strategien, um schweren Infekten nach Splenektomie und ebenso bei Funktionsverlust der Milz vorzubeugen: hierzu zählen Impfungen, die prophylaktische Antibiotikagabe (bei Kindern und Jugendlichen immer in den ersten 3 Jahren nach Splenektomie!), sofortige Antibiotikatherapie bei Infektionsverdacht, umfassende Aufklärung der betroffenen Patienten über die Risiken nach Splenektomie und ein als Dokument getragenes Patientenmerkblatt bzw. -karte, welche über die Splenektomie informiert. Wenn diese Maßnahmen berücksichtigt werden, ist das PSS-Risiko deutlich zu senken.

Overwhelming Post-Splenectomy Infection (OPSI or PSS), most frequently caused by encapsulated Gram-positive pathogens, is a life-threatening complication after splenectomy. Reasons for splenectomy include trauma, or malignant and non-malignant hematologic diseases. OPSI-inducing bacteria are mainly *Streptococcus pneumoniae* and less frequently *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitides* and Gram-negative bacilli. There exist very efficient - albeit often neglected - strategies, how to prevent infections in patients after splenectomy. These include vaccination, prophylactic antibiotics and prompt antibiotic treatment, if an infection is suspected. Patients need to know the nature and likelihood of PSS and they should seek immediate medical attention if they become ill or febrile. Each patient should carry at all times a letter or card documenting the splenectomy. With these measures and precautions, the PSS-risk can be significantly reduced or at best be completely avoided.

Schlüsselworte:

Splenektomie - splenectomy

Infektionen - infections

Impfung – vaccination

Antibiotikaprohylaxe – antibiotic prophylaxis

Einleitung

Die Milz spielt während des gesamten Lebens eine zentrale Rolle im Immunsystem [19,22]. Eine besonders wichtige Funktion kommt dabei der Phagozytose von kapseltragenden Bakterien zu. B-Gedächtniszellen, welche für die Langzeitimmunität gegen Infektionserreger verantwortlich sind, finden sich vorwiegend in der Milz [19,22]. Aufgrund dieser Funktionen ist es verständlich, dass der Verlust der Milzfunktion (Tabelle 1) relevante Folgen für die Immunabwehr hat. Menschen ohne Milz bzw. funktionsloser Milz sind durch schwere bakterielle Infektionen mit hoher Letalität gefährdet, die als 'Post-Splenektomie-Sepsis' [PSS] oder 'overwhelming postsplenectomy infection' (OPSI) bezeichnet werden [4,11]. Das lebenslange Risiko liegt nach operativer Milzentfernung bei 1-5% [3,12,20]. Bei Verlust der Milz(-funktion) im Rahmen anderer Erkrankungen, die ihrerseits mit erhöhter Infektanfälligkeit assoziiert sind (z.B. Sichelzellerkrankung, Thalassämie oder Hodgkin-Lymphom), kann die Inzidenz auch höher sein [3]. Die Letalität der PSS ist sehr hoch und beträgt etwa 60% bei Pneumokokken-PSS [3,12,20]. Eine Prävention ist in vielen Fällen durch gezielte Immunisierungen, Antibiotikaprophylaxe, unverzügliche Antibiotikagabe bei fieberhaften Allgemeininfektionen und umfassende Aufklärung der betroffenen Patienten möglich [8].

Ursachen für den Funktionsverlust der Milz

Splenektomie nach Traumen / iatrogen: Eine der häufigsten Ursachen für eine Splenektomie ist die traumatische Milzruptur oder Verletzung bei abdominellen Eingriffen oder Punktionen. In diesen Fällen ist es oft notwendig, das gesamte Organ zu resezieren, wenn eine lokale Blutstillung nicht gelingt. Aufgrund der inzwischen bekannten weitreichenden Folgen einer Splenektomie wird heutzutage eine organerhaltende Operationstechnik angestrebt.

Splenektomie als Therapie bei Erkrankungen: Bei einer Reihe vor allem hämatologischer Erkrankungen kann eine Splenektomie therapeutisch zum Einsatz kommen (Tabelle 1). Hier sind insbesondere refraktäre Thrombozytopenien, verschiedenen Anämie-Formen und malignen hämatologischen Erkrankungen, insbesondere bei begleitender Thrombozytopenie, zu nennen [1,4,9,10,14,34,39].

Angeborene Funktionsstörungen der Milz / funktionelle Asplenie: Neben den sekundären Funktionsverlusten der Milz, wie z.B. Operationen, gibt es sehr seltene Fälle von angeborenen A- und Hyposplenien (Tabelle 1). Diagnostisch wegweisend, aber nicht pathognomonisch, für die fehlende Milzfunktion sind Erythrozyten mit Howell-Jolly-Einschlusskörperchen im Blutaussstrich [15].

Zusammenfassung: *Es gibt verschiedene Ursachen, die bei Patienten zum Funktionsverlust der Milz führen. Hierbei sind seltene angeborene Milzdefekte von sekundären Splenektomien (z.B. durch Operationen) abzugrenzen. Darüber hinaus wird bei definierten malignen und nicht-malignen Erkrankungen eine Splenektomie als therapeutische Option genutzt.*

Post-Splenektomie-Sepsis (PSS)

PSS-Erregerspektrum: Pneumokokken und andere kapseltragende Bakterien: Nach Milzverlust ist insbesondere das Risiko für Infektionen durch Gram-positve Bakterien mit einer Polysaccharid-Kapsel erhöht. Zu mindestens 60-70% sind dafür Pneumokokken, seltener andere kapseltragende Bakterien verantwortlich (Tabelle 2) [17].

Infektionen durch andere Erreger: Neben den typischen PSS-Erregern gibt es eine Vielzahl von anderen Erregern, die bei Patienten nach Splenektomie auftreten können (Tabelle 2).

PSS-Risikofaktoren: Mehr als die Hälfte schwerer Infektionen treten im 1. Jahr und mehr als 80% innerhalb der ersten 3 Jahre nach Splenektomie auf [20]. Das Risiko für eine spätere Infektion bleibt jedoch auch nach Jahren erhöht (ca. 0,5 pro 1000 Lebensjahre) [7,11,13].

Das Risiko ist bei kleinen Kindern höher als bei Kindern im Schulalter; deswegen wird die Splenektomie bei angeborenen Erkrankungen, wenn irgend möglich, bis zum Schulalter verschoben. Weitere PSS-Risikofaktoren sind aber auch ein hohes Patientenalter zum Zeitpunkt der Splenektomie und die Ursache des Milzverlustes (Tabelle 3) [3, 20]. Patienten mit Thalassämie oder Sichelzellerkrankung zeigen ein deutlich höheres Risiko als solche mit hereditärer Sphärozytose [3]. Ein wichtiger Risikofaktor für eine PSS ist zudem eine bereits stattgehabte PSS [20].

Zusammenfassung: *Die Entwicklung einer Post-Splenektomie-Sepsis (PSS) stellt eine gefürchtete Komplikation bei Funktionsverlust der Milz dar. Als Erreger schwerster Infektionen werden am häufigsten Streptococcus pneumoniae, seltener auch verschiedene andere Erreger, gefunden. Das lebenslange PSS-Gesamtrisiko wird auf etwa 1-5% geschätzt. Es ist in den ersten 3 Jahren nach Splenektomie am höchsten, zudem bei Splenektomie infolge hämatologischer Grunderkrankungen, bei kleinen Kindern und fortgeschrittenem Patientenalter.*

PSS-Prävention durch Impfung

Die Impfung ist eine wichtige Säule in der PSS-Prävention (Tabelle 4). Für drei wichtige Erreger der PSS stehen Impfstoffe zur Verfügung. Bei *S. pneumoniae* ist dies ein 23-valenter Polysaccharid-Impfstoff (PSV-23) und ein 7-valenter Polysaccharid-Konjugatimpfstoff (PCV-7), bei Meningokokken 2-valente (MSV-AC) und 4-valente Polysaccharidimpfstoffe gegen die Serogruppen A, C, W135 und Y (MSV-ACWY) sowie ein monovalenter Konjugatimpfstoff gegen Serogruppe C-Erreger (MCV-C). Für *H. influenzae* Serotyp B gibt es ebenfalls einen Konjugatimpfstoff (HibCV). Bei all diesen Impfungen handelt es sich um Totimpfstoffe, die auch bei immunsupprimierten Patienten verabreicht werden können.

Pneumokokken-Impfung: Pneumokokken sind die bei weitem häufigste Ursache für eine PSS und auch häufigste Ursache für letal verlaufende Infektionen nach Splenektomie [12,33,36,40]. Bei Erwachsenen und Kindern ab 5 Jahre ist als Impfstoff ist der 23-valente Polysaccharid-Impfstoff PSV-23 geeignet und empfohlen.

Eine Impfung sollte möglichst 2 Wochen vor der Splenektomie erfolgt sein. Ohne vorherige Impfung ist ein Impfabstand von 1-2 Wochen nach Splenektomie sinnvoll [35,36]. Nach Steroidtherapie bzw. Chemotherapie wird ein Intervall von 1-3 Monaten empfohlen. Das Erreichen protektiver Impftiter bei

immunsupprimierten Patienten ist variabel [30]. Patientenalter und eine maligne hämatologische Grunderkrankung sind Risikofaktoren für ein Impfversagen nach PSV-23-Impfung. Auffrischimpfungen mit dem Polysaccharidimpfstoff bei Impfversagern führen in diesem Kollektiv in der Regel zu keiner Steigerung der Impftiter [5]. Bei Durchbruchinfektionen kann eine Boosterimpfung mit PCV-7 unternommen werden [27,28]. Eine Re-Immunsisierung (Auffrischimpfung) sollte alle 5-6 Jahre mit PSV-23 erfolgen (Tabelle 5), wobei bei Immunspression ein kürzerer Abstand von 3 Jahren aufgrund eines rasch abfallenden Antikörpertiters nötig sein kann [8].

Bei Kindern <5 Jahren sollte immer eine Erstimpfung (bei Kindern <2 Jahren die gesamte Grundimmunisierung) mit PCV-7 durchgeführt werden (Tabelle 5). Bei bisher nicht gegen Pneumokokken geimpften Kindern im Alter ≥ 2 Jahre wird einmal mit PCV-7, frühestens 2 Monate später mit PSV-23 geimpft [5,38]. Wie bei Erwachsenen sollte auch bei Kindern nach Möglichkeit mindestens 2 Wochen vor Splenektomie geimpft werden, ansonsten sollte die akute postoperative Phase abgewartet werden [16,42].

Impfung gegen *Haemophilus influenzae*: Die Kolonisierungsraten mit *H. influenzae* in der Allgemeinbevölkerung sind seit der Einführung des Kapsel-Konjugatimpfstoffs HibCV 1990 deutlich gefallen [23,32]. Auch ohne Impfung werden im Laufe des Lebens durch Erregerkontakt protektive Antikörpertiter erworben, die jedoch mit zunehmendem Alter wieder abfallen [24]. Sollte ein Kind ungeimpft sein, wird im Rahmen einer Splenektomie die umgehende (Nach-)Impfung gegen *H. influenzae* Typ B empfohlen. Bei Erwachsenen sind die Meinungen unterschiedlich. Eine Auffrischungsimpfung wird nicht empfohlen [16,42].

Meningokokken-Impfung: In Deutschland wird die Mehrzahl der Erkrankungen durch Erreger der Serogruppe B (ca. 65 %) und C (ca. 25%) verursacht. In Deutschland stehen die Polysaccharid-Impfstoffe MSV-AC bzw. MSV-ACWY sowie ein auch bei Asplenie gut immunogener Konjugatimpfstoff gegen Serogruppe C-Erreger (MCV-C) zur Verfügung [2]. In Deutschland ist die Meningokokken-Impfung (mit MCV-C) eine allgemein empfohlene Impfung; sie soll im 2. Lebensjahr erfolgen. Spätere Auffrischungen sind im Zusammenhang mit einem Aufenthalt in Endemiegebieten für Serogruppe C-Erkrankungen sowie in Gebiete mit hohem Risiko für die epidemische Meningokokken-Meningitis (West- und Zentralafrika bis Äthiopien, Naher Osten, Brasilien, seltener Indien, Nepal, Mongolei) empfohlen. Bei Säuglingen mit funktioneller oder anatomischer Asplenie wird abweichend hiervon eine frühere Auffrischung mit MCV-C und im 3. Lebensjahr mit dem 4-valenten Impfstoff MSV-ACWY empfohlen (Tabelle 5). Eine spätere Auffrischung mit dem Polysaccharid-Impfstoff soll bei besonderer Indikation (Gebiete mit erhöhter Gefährdung) nochmals erfolgen. Bei ungeimpften älteren Kindern und Erwachsenen wird im Falle einer Splenektomie die Impfung mit MCV-C, gefolgt von MSV-ACWY nach etwa 3-6 Monaten empfohlen (Tabelle 5).

Influenza-Impfung: Auch wenn es derzeit keine klare Impfempfehlung für Splenektomie-Patienten für Influenza-Impfungen gibt, sollte eine Impfung erfolgen. Die Gründe liegen in dem hohen Risiko für Superinfektionen. Zudem wird die Impfung für Menschen mit hohem Infektionsrisiko (z.B. durch berufliche Exposition), Menschen >60 Jahren und Tumorkranken generell empfohlen.

Sonstige Impfungen: Splenektomie stellt keine Kontraindikation für Routineimpfungen dar. Insofern sollten bei allen Patienten Auffrischimpfungen für Tetanus und Diphtherie gemäß STIKO-Empfehlungen durchgeführt werden.

Besondere Impfempfehlungen nach allogener und autologer Stammzelltransplantation: Die Impfantwort bei allogenen- und autologen-stammzelltransplantierten Patienten ist insbesondere in den ersten Monaten nach Transplantation deutlich eingeschränkt. Es wird deshalb empfohlen bei diesen Patienten erst ab 6 bis 12 Monaten nach Transplantation zu impfen. Während des Intervalls bis zur 1. Impfung sollte eine prophylaktische Antibiotikagabe erfolgen. Die Impftiter für Pneumokokken und *H. influenzae* lassen sich steigern, wenn sowohl Stammzellspender und -empfänger geimpft werden [25,26].

Bedeutung der Antibiotikaprophylaxe und der 'Stand-by-Therapie'

Aufgrund der unsicheren Datenlage bezüglich Indikation und Dauer einer Antibiotikaprophylaxe kann eine generelle Empfehlung zur Antibiotikaprophylaxe bei Erwachsenen nicht gegeben werden [31]. Zu erwägen ist eine Antibiotikaprophylaxe bei sehr hohem Risiko für eine PSS. Dies sind vor allem Patienten mit bereits stattgehabter PSS [20] und Patienten mit Asplenie, bei denen nicht von einem ausreichenden Schutz durch die Pneumokokken-Impfung ausgegangen werden kann (z.B. nach allogener Stammzelltransplantation, malignen hämatologischen Grunderkrankungen und/oder wiederholten Polychemotherapien). Bei diesen Hochrisikopatienten sollte eine Antibiotikaprophylaxe mit Amoxicillin (ca. 2x20mg/kg Körpergewicht) für 1-2 Jahre nach Splenektomie bzw. nach PSS durchgeführt werden (Tabelle 6).

Im Kindesalter wird generell eine mindestens 3-jährige Prophylaxe nach Splenektomie empfohlen. Kinder mit besonders hohem Risiko für PSS (z.B. Thalassaemia major) müssen die Prophylaxe lebenslang einhalten. Alle Kinder, die im Alter von <5 Jahren splenektomiert werden mussten, müssen für mindestens 5 Jahre die Prophylaxe erhalten. Bei Sichelzellerkrankung und funktioneller Asplenie scheint eine kontinuierliche Langzeitantibiotikaprophylaxe bis zum 5. Lebensjahr auszureichen. Gut geeignet für die Antibiotikaprophylaxe ist Penicillin V oder Amoxicillin (2x20mg/kg Körpergewicht); bei (nachgewiesener) Penicillinallergie stellt niedrig dosiertes Erythromycin (1x10mg/kg Körpergewicht) oder Levofloxacin eine Alternative dar (Tabelle 6).

Perioperative Antibiotikaprophylaxe: Die perioperative Antibiotikaprophylaxe bei Splenektomie kann nach allgemeingültigen Empfehlungen erfolgen.

Stand-by-Therapie: Allen Patienten sollte erklärt werden, dass in ihrer Situation eine frühzeitige Therapieeinleitung bei Verdacht auf eine bakterielle Infektion entscheidend ist und ggf. durch Selbstmedikation erfolgen muss. Jeder Patient sollte sich, auch nach Selbstmedikation, umgehend in ärztliche Behandlung begeben. Zur Stand-by-Therapie wird Amoxicillin-Clavulansäure (2x875/125mg), ein Cephalosporin der 3. Generation oder (bei Penicillinallergie) Makrolide (Azithromycin 1x500mg oder Clarithromycin 2x500mg) empfohlen. Eine adäquate, Initialtherapie bei noch nicht bekannten Erregern beim Hausarzt oder im Rahmen der Initialbehandlung im Krankenhaus stellt auch Ceftriaxon (1x2g i.v.) dar (Tabelle 6).

Malariaprophylaxe: Bei Reisen in Malaria-Endemiegebieten sollte eine ausführliche Aufklärung in einer reisemedizinischen Beratungsstelle erfolgen. Dabei muss auf die Möglichkeiten der Expositionsprophylaxe wie auch Chemoprophylaxe eingegangen werden, ggf. auch auf Optionen zur Malaria-Stand-by-Therapie.

Patientenausweis

Die nach wie vor hohe Letalität der PSS beruht teilweise auf einer zu späten und/oder inadäquaten antibiotischen Behandlung im Falle von Fieber und unspezifischen Allgemeinsymptomen (Abgeschlagenheit, Kopf- und Gliederschmerzen, Unwohlsein). Alle Patienten - oder bei Kindern diese und ihre Eltern - müssen deshalb ausführlich und wiederholt über das Risiko aufgeklärt werden und eine entsprechende Information ständig bei sich tragen, z.B. als Notfall-Ausweis (Abbildung 1) [8]. Dies wird nach vorliegenden Recherchen häufig wenig berücksichtigt [6, 18].

Zusammenfassung: Bei der Prävention der PSS kommen Impfungen und prophylaktischen Antibiotikagaben besondere Bedeutung zu. Wichtig ist die Immunisierung gegen Kapsel-tragende Erreger wie Pneumokokken, Haemophilus influenzae und Meningokokken. Zur Antibiotikaprophylaxe eignen sich insbesondere Amoxicillin, Makrolide oder Chinolone. Besonders in den ersten 2 Jahren nach Splenektomie, bei Kindern immer in den ersten 3 Jahren nach Splenektomie, nach durchgemachtem PSS-Infekt und anderen Risikofaktoren kann eine prophylaktische Antibiotikaeinnahme sinnvoll sein.

Thromboembolische Komplikationen nach Splenektomie

Mit einer Splenektomie steigt das Risiko für Thrombosen, besonders im Pfortadersystem (Tabelle 7) [29,37]. Das perioperative Risiko einer Thrombose ist jedem Chirurgen geläufig; weniger dagegen ist über das längerfristige Risiko bekannt. Die immer zu beobachtende (meist nach Monaten oder Jahren sich normalisierende) Thrombozytose ist allein kein Risikofaktor.

Das Thrombose-Risiko ist unmittelbar nach der Splenektomie am höchsten. Die Inzidenz der Pfortaderthrombose wird auf 2-5% in den ersten zwei Jahren geschätzt. Über den Stellenwert einer Prophylaxe mit ASS oder Heparin fehlen bislang noch valide Studien. Wenn eine Prophylaxe im Einzelfall, z.B. bei hohem generellen Thromboserisiko, exzessiv hohen und rasch steigenden Thrombozytenzahlen und hohem Milzgewicht durchgeführt werden soll, wird diese von vielen Zentren mit niedermolekularem Heparin postoperativ über Wochen oder Monate durchgeführt. Anschließend wird teilweise ASS 100mg/d für 1-Jahr gegeben, obwohl unbekannt ist, ob der Nutzen das Risiko gastrointestinaler Blutungen aufwiegt. Die Fortführung danach sollte in Abhängigkeit vom individuellen Risiko (z.B. maligne Erkrankungen, Alter, Thrombozytenzahl) erfolgen (Tabelle 7) [37].

Im Kindesalter sind thrombotische Komplikationen seltener als bei Erwachsenen. Da aber in nur wenigen Studien bei Kindern das Auftreten von Pfortaderthrombosen nach Splenektomie untersucht wurde, lehnt sich die Vorgehensweise an Daten aus der Erwachsenenmedizin an. Auch bei Kindern wird ASS für 3 Monate bis zu einem Jahr verabreicht. Andere Zentren behandeln bis die Thrombozyten-Zahl sich normalisiert [41].

Da Pfortaderthrombosen relativ spät symptomatisch werden, ist nach der Milzentfernung eine Überwachung der klinischen Symptomatik und ggf. gestützt durch Doppler-Ultraschall-Diagnostik und Bestimmung der D-Dimere, zu empfehlen.

Zusammenfassung: Thrombosen, insbesondere des Portalvenensystems, sind neben Infektionen eine weitere gefürchtete Komplikation nach Splenektomie. Prophylaktische Heparinisierung peri- bzw. postoperativ sowie die Gabe von Thrombozyten-Aggregationshemmern nach Splenektomie können - bei allerdings noch nicht durch Studien belegter Evidenz - sinnvolle Maßnahmen zur Vermeidung dieser Komplikation darstellen.

Konsequenzen für Klinik und Praxis:

- Umfassende Patienten-Aufklärung und -Information sind essentiell.
- Konsequente Schutzimpfungen, in erster Linie gegen Pneumokokken, aber auch gegen Haemophilus influenzae Typ B und gegen Meningokokken können das PSS-Risiko signifikant senken, jedoch nicht gänzlich eliminieren.
- Bei Kindern muss eine mindestens 3-jährige Dauerprophylaxe (am besten mit Penicillin) nach der Splenektomie erfolgen. Kinder, die im Alter von <5 Jahren wegen Milztrauma splenektomiert wurden oder Kinder mit Sichelzellerkrankung, erhalten die Antibiotikaprophylaxe vorzugsweise mit Amoxicillin mindestens bis zum Ende des 5. Lebensjahrs. Bei Erwachsenen ist eine antibiotische Dauerprophylaxe derzeit nicht generell empfohlen. Patienten nach durchgemachter PSS-Infektion haben ein besonders hohes Risiko für PSS-Rezidive und Impfversagen und es sollte für weitere 2 Jahre eine Antibiotikaprophylaxe durchgeführt werden. Das gleiche gilt für Patienten mit anderen Risikofaktoren (z.B. erwarteter unzureichender Impferfolg).
- Bei Auftreten von Symptomen, die auf eine Infektion hinweisen, sollte umgehend eine ärztliche Betreuung und frühe antibiotische Behandlung erfolgen; nötigenfalls im Rahmen einer Stand-by-Selbstmedikation.
- Thrombosen nach Splenektomie sind durch niedermolekulare Heparinprophylaxe prä- bzw. postoperativ, möglicherweise auch durch anschließende Gabe von ASS, vermeidbar.

Danksagung: Für die kritische Diskussion und wertvollen Kommentare danken wir Herrn Priv.-Doz. Dr. Peter Baier, Viszeralchirurgie Freiburg und Dr. Jürgen Heinz, Med 1 und dem anonymen Reviewer der Med 1, Hämatologie/Onkologie Freiburg für das Korrekturlesen.

Die Autoren erklären, dass sie keine finanziellen Verbindungen mit einer Firma haben, deren Produkte im Artikel erwähnt werden/eine Rolle spielen (oder einer Firma, die ein Konkurrenzprodukt vertreibt).

Literatur

- [1] Agre P, Asimos A, Casella JF, McMillan C. Inheritance pattern and clinical response to splenectomy as a reflection of erythrocyte spectrin deficiency in hereditary spherocytosis. *N Engl J Med* 1986;315:1579-1583
- [2] Balmer P, Falconer M, McDonald P et al. Immune response to meningococcal serogroup C conjugate vaccine in asplenic individuals. *Infect Immun* 2004;72:332-337
- [3] Bisharat N, Omari H, Lavi I, Raz R. Risk of infection and death among post-splenectomy patients. *J Infect* 2001;43:182-186
- [4] Bolton-Maggs PH, Stevens RF, Dodd NJ, Lamont G, Tittensor P, King MJ. General Haematology Task Force of the British Committee for Standards in Haematology. Guidelines for the diagnosis and management of hereditary spherocytosis. *Br J Haematol* 2004;126:455-474
- [5] Cherif H, Landgren O, Konradsen HB, Kalin M, Bjorkholm M. Poor antibody response to pneumococcal polysaccharide vaccination suggests increased susceptibility to pneumococcal infection in splenectomized patients with haematological diseases. *Vaccine* 2006;24:75-81
- [6] Corbett SM, Rebeck JA, Rogers FB et al. Time lapse and comorbidities influence patient knowledge and pursuit of medical care after traumatic splenectomy. *J Trauma* 2007;62:397-403
- [7] Cullingford GL, Watkins DN, Watts AD, Mallon DF. Severe late postsplenectomy infection. *Br J Surg* 1991;78:716-721
- [8] Cumbria & Lancashire Health Protection Unit NHS Splenectomy Guidelines June 2002: Guidance on the Prevention of Infections in Asplenic Patients or Patients with a Dysfunctional Spleen. <http://www.healthprotection.org.uk/>
- [9] Dickerhoff R, Mahlberg R. Sichelzellkrankheiten Leitlinie der DGHO: Sichelzellkrankheit. April 2005
- [10] Diem H, Heimpel H, Thomalla J. Leitlinie der DGHO: Anämie Anämien. November 2007
- [11] Eber SW, Langendörfer CM, Ditzig M et al. Frequency of very late fatal sepsis after splenectomy for hereditary spherocytosis: impact of insufficient antibody response to pneumococcal infection. *Ann Hematol* 1999;78:524-528
- [12] Ejstrup P, Kristensen B, Hansen JB, Madsen KM, Schonheyder HC, Sorensen HT. Risk and patterns of bacteraemia after splenectomy: a population-based study. *Scand J Infect Dis* 2000;32:521-525
- [13] Evans, D. I. Postsplenectomy sepsis 10 years or more after operation. *J Clin Pathol* 1985;38:309-311
- [14] George JN, Woolf SH, Raskob GE et al. Idiopathic thrombocytopenic purpura: a practice guideline developed by explicit methods for the American Society of Hematology. *Blood* 1996;88:3-40
- [15] Hansen K, Singer DB. Asplenic-hyposplenic overwhelming sepsis: postsplenectomy sepsis revisited. *Pediatr Dev Pathol* 2001;4:105-121
- [16] Heiniger U. Prävention schwerer Infektionen bei anatomischer oder funktioneller Asplenie BAG-Bulletin 2006;49:977-983. www.bag.admin.ch/dokumentation/publikationen
- [17] Holdsworth R, Irving AD, Cuschieri A. Postsplenectomy sepsis and its mortality rate: actual versus perceived risks. *Br J Surg* 1991;78:1031-1038
- [18] Kotsanas D, Al-Souffi MH, Waxman BP, King RW, Polkinghorne KR, Woolley IJ. Adherence to guidelines for prevention of postsplenectomy sepsis. Age and sex are risk factors: a five-year retrospective review. *ANZ J Surg*. 2006;76:542-547
- [19] Kruetzmann S, Rosado MM, Weber H et al. Human immunoglobulin M memory B cells controlling *Streptococcus pneumoniae* infections are generated in the spleen. *J Exp Med* 2003;197:939-945
- [20] Kyaw MH, Holmes EM, Toolis F et al. Evaluation of severe infection and survival after splenectomy. *Am J Med* 2006;110:276.e1-276e7
- [21] Kyaw M, Lynfield HR, Schaffner E et al. Effect of introduction of the pneumococcal conjugate vaccine on drug-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *N Engl J Med* 2006;354:1455-1463
- [22] Mamani-Matsuda M, Cosma A, Weller S et al. The human spleen is a major reservoir for long-lived vaccinia virus-specific memory B cells. *Blood* 2008;111:4653-4659
- [23] McVernon J, Howard AJ, Slack MP, Ramsay ME. Long-term impact of vaccination on *Haemophilus influenzae* type b (Hib) carriage in the United Kingdom. *Epidemiol Infect* 2004;132:765-767
- [24] McVernon J, Trotter CL, Slack MP, Ramsay ME. Trends in *Haemophilus influenzae* type b infections in adults in England and Wales: surveillance study. *BMJ* 2004;329:655-658
- [25] Molrine DC, Antin JH, Guinan EC et al. Donor immunization with pneumococcal conjugate vaccine and early protective antibody responses following allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood* 2003;101:831-836
- [26] Molrine DC, Guinan EC, Antin JH et al. Donor immunization with *Haemophilus influenzae* type b (HIB)-conjugate vaccine in allogeneic bone marrow transplantation. *Blood* 1996;87:3012-3018.
- [27] Musher DM, Ceasar H, Kojic EM et al. Administration of protein-conjugate pneumococcal vaccine to patients who have invasive disease after splenectomy despite their having received 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine. *J Infect Dis* 2005;191:1063-1067
- [28] Musher DM, Rueda AM, Nahm MH, Graviss EA, Rodriguez-Barradas MC. Initial and subsequent response to pneumococcal polysaccharide and protein-conjugate vaccines administered sequentially to adults who have recovered from pneumococcal pneumonia. *J Infect Dis* 2008;198:1019-1027

- [29] Pietrabissa A, Moretto C, Antonelli G, Morelli L, Marciano E, Mosca F. Thrombosis in the portal venous system after elective laparoscopic splenectomy. *Surg Endosc* 2004;18:1140-1143
- [30] Pirofski LA, Casadevall A. Use of licensed vaccines for active immunization of the immunocompromised host. *Clin Microbiol Rev* 1998;11:1-26
- [31] Riddington C, Owusu-Ofori S. Prophylactic antibiotics for preventing pneumococcal infection in children with sickle cell disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2002:CD003427.
- [32] Robbins J.B, Schneerson R. Evaluating the Haemophilus influenzae type b conjugate vaccine PRP-D. *N Engl J Med* 1990;323:1415-1416
- [33] Rutherford EJ, Livengood J, Higginbotham M et al. Efficacy and safety of pneumococcal revaccination after splenectomy for trauma. *J Trauma* 1995;39:448-452
- [34] Seymour JF, Cusack JD, Lerner SA, Pollock RE, Keating MJ. Case/control study of the role of splenectomy in chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 1997;15:52-60.
- [35] Shatz DV, Schinsky MF, Pais LB, Romero-Steiner S, Kirton OC, Carlone GM. Immune responses of splenectomized trauma patients to the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine at 1 versus 7 versus 14 days after splenectomy. *J Trauma* 1998;44:760-765
- [36] Shatz DV. Vaccination considerations in the asplenic patient. *Expert Rev Vaccines*. 2005;4:27-34
- [37] Stamou KM, Toutouzas KG, Kekis PB et al. Prospective study of the incidence and risk factors of postsplenectomy thrombosis of the portal, mesenteric, and splenic veins. *Arch Surg* 2006;141:663-669
- [38] Stoehr GA, Rose MA, Eber SW, Heidemann K, Schubert R, Zielen S. Immunogenicity of sequential pneumococcal vaccination in subjects splenectomised for hereditary spherocytosis. *Br J Haematol* 2006;132:788-790
- [39] Stoehr GA, Sobh JN, Luecken J et al. Near-total splenectomy for hereditary spherocytosis: clinical prospects in relation to disease severity. *Br J Haematol*. 2006;132:791-793
- [40] Sumaraju V, Smith LG, Smith SM. Infectious complications in asplenic hosts. *Infect Dis Clin North Am*. 2001;15:551-565
- [41] Soyer T. Portal vein thrombosis after splenectomy in pediatric hematologic disease: risk factors, clinical features, and outcome. *J Pediatr Surg* 2006;41:1899-902
- [42]. Weiss M, Bartmann P, Belohradsky BH, Eber SW, Schulte-Wissermann H. Infektionsprophylaxe bei Asplenie. In: Scholz H, Belohradsky BH, Heininger U, Kreth W, Roos R. *Handbuch: Infektionen bei Kindern u. Jugendlichen. (Mit Modifikationen). Dtsch Ges. pädiatr. Infektiol. 5. Aufl. (FuturaMed im Druck)*

Tabelle 1. Mögliche Ursachen einer funktionellen Asplenie / Hyposplenie und Indikationen für eine therapeutische Splenektomie

Funktionelle Asplenie, Hyposplenismus

- Angeboren (selten)
- Autoimmunerkrankungen
 - systemischer Lupus erythematodes
 - andere
- Chronische Hepatitis
- Hämatologische Erkrankungen
 - Sichelzellerkrankung
 - Lymphomerkrankungen (z.B. Hodgkin-Lymphom)
 - Amyloidose
 - andere
- Andere
 - Frühgeborene
 - Z.n. Knochenmark- / Stammzelltransplantation
 - Graft versus host disease
 - Milzbestrahlung
 - Milzvenenthrombose

Splenektomie bei:

- refraktärer Thrombozytopenie (z.B. bei ITP)
 - hämolytischer Anämie
 - β Thalassämien
 - Sichelzellerkrankung
 - maligne Erkrankungen (z.B. CLL, Haarzelleukämie, PLL)
 - Hypersplenismus
 - traumatische Milzruptur
 - iatrogene Milzverletzungen (z.B. intraabdominelle Eingriffe, Punktionen)
-

Tabelle 2. Ausgewählte Erreger der Post-Splenektomie-Sepsis (PSS) und -Infektion (PSS)

bekapselte Bakterien

- Streptococcus pneumoniae (> 50%)
- Haemophilus influenzae Typ B
- Neisseria meningitidis

andere Erreger (seltener)

- Escherichia coli
 - Salmonella spp.
 - Pseudomonas aeruginosa
 - Capnocytophaga canimorus (nach Hundebissen)
 - B-Streptokokken
 - A-Streptokokken
 - Enterokokken
 - Babesia
 - Malaria-Plasmodien
-

Tabelle 3. Relative PSS-Risiken in Abhängigkeit von Altersgruppe bzw. Splenektomie-Ursache

Alter (Jahre) bei Splenektomie	Relatives Risiko
bis 16	1
17-29	0.72
30-49	1.43
50-59	1.98
60-69	2.44
ab 70	2.60

Splenektomieursachen	Relatives Risiko
Traumen	1
iatrogen / nicht maligne	2.76
iatrogen / maligne	2.18
therapeutisch / nicht maligne	1.62
therapeutisch / maligne	4.07

adaptiert nach Kyaw MH. Am J Med 2006 [21]

Tabelle 4. Prophylaxe von Infektionskomplikationen bei Milzverlust und funktioneller Asplenie

-
- Impfung und ggf. Auffrischimpfung gegen
 - Pneumokokken
 - Haemophilus influenzae
 - Meningokokken
 - Influenza
 - Antibiotikaprophylaxe in ausgewählten Fällen
 - frühzeitige Antibiotikatherapie bei Fieber
 - umfassende Patienten-Aufklärung und Information aller mitbehandelnden Ärzte
 - Informationsmaterial
 - Splenektomie-Pass (Abbildung 1)
-

Tabelle 5. Impfplan (Pneumokokkenimpfung und Meningokokkenimpfung) bei Asplenie/Splenektomie.

Alter bei Impfbeginn	Grundimmunisierung	Auffrischimpfung	Auffrischimpfung
2-11 Monate	3 x PCV-7 (im Abstand von 6 Wochen)	1 x PCV-7 (Alter: ~15 Monate)	1 x PSV-23* (Alter ~24 Monate)
12-23 Monate	1 x PCV-7	1 x PCV-7 (3-6 Monate nach Erstimpfung)	1 x PSV-23* (3-6 Monate nach letzter PCV-7)
2-4 Jahre	1 x PCV-7		1 x PSV-23* (3-6 Monate nach letzter PCV-7)
≥5 Jahre	1 x PSV-23		1 x PSV-23* (5-6 Jahre nach letzter PSV-23)

*spätere Auffrischungen alle 5-6 Jahre.

Alter bei Impfbeginn	Grundimmunisierung	Auffrischimpfung	Auffrischimpfung
2-24 Monate	1 x MCV-C	1 x MCV-C (3-6 Monate nach Erstimpfung)	1 x MPV-ACWY* (Alter ~2-3 Jahre)
≥2 Jahre	1 x MCV-C		1 x MPV-ACWY* (3-6 Monate nach MCV-C)

* aufzufrischen auch oder vorzeitig bei Aufenthalten in entsprechenden Endemiegebieten, bei Langzeitaufhalten ggf. alle 3-5 Jahre

Tabelle 6. Antibiotikaprofylaxe und Stand-by-Antibiotikatherapie bei Asplenie/Splenektomie**Antibiotikaprofylaxe**

- bei Kindern immer für mind. 3 Jahre nach Splenektomie (je nach Erkrankung (z.B. Thalassämie auch lebenslang)
- bei Erwachsenen keine generelle Empfehlung (nur bei besonderem=hohem PSS-Risiko)
- Nach stattgehabter invasiver Pneumokokkeninfektion (PSS) für 1-2 Jahre
- bei zu erwartendem schlechten Pneumokokken-Impferfolg (z.B. Chemotherapie)
- geeignet: Amoxicillin p.o. 2x20mg/kg Körpergewicht/d; bei Penicillin-Allergie: Erythromycin 1x10mg/kg Körpergewicht/d

Stand-by-Therapie

- bei Fieber, Schüttelfrost, Krankheitsgefühl, ggf. durch den Patienten einzusetzen, umgehend ärztliche Betreuung und Überwachung notwendig
- geeignet: Amoxicillin/Clavulansäure (falls möglich Ceftriaxon i.v.); bei Penicillin-Allergie: Azithromycin oder Clarithromycin

Tabelle 7. Thrombosen nach Splenektomie

- Auftreten bei bis zu 5% der Patienten nach Splenektomie
- meist Pfortadersystem
- Risikofaktoren: Thrombozytenzahl > 650.000/µl; Milzgewicht >650g*
- Ggf. Prävention durch ASS
- Engmaschige Überwachung (z.B. Ultraschall) zur rechtzeitigen Diagnose einer Pfortaderthrombose (Symptomatik: abdominelle Schmerzen, Aszites, Anstieg Leberwerte)

* adaptiert nach Stamou KM et al. Arch Surg 2006 [37]

Abb. 1. Splenektomie-Pass

Wichtige Gesundheitsinformation
- immer mit sich führen und bei Bedarf vorzeigen-

Ich habe keine intakte Milz !

Es besteht daher ein deutlich erhöhtes Risiko
für bestimmte Infektionskrankheiten
(insbesondere durch Pneumokokken)

Name:	
Adresse:	
Behandelnder Arzt / Krankenhaus (Tel.-nummer):	
Impfungen:	Datum:
Pneumokokken	
Haemophilus influenzae	
Meningokokken	
Influenza	
Bemerkungen:	