

onkopedia

onkopedia leitlinien

Prävention von Infektionen und Thrombosen nach Sple- nektomie oder funktioneller Asplenie

Leitlinie

Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und
Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen

Herausgeber

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V.
Alexanderplatz 1
10178 Berlin

Geschäftsführender Vorsitzender: Prof. Dr. Gerhard Ehninger

Telefon: +49 (0)30 27 87 60 89 - 0
Telefax: +49 (0)30 27 87 60 89 - 18

info@dgho.de
www.dgho.de

Ansprechpartner

Prof. Dr. med. Bernhard Wörmann
Medizinischer Leiter

Quelle

www.dgho-onkopedia.de

Die Empfehlungen der DGHO für die Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen entbinden die verantwortliche Ärztin / den verantwortlichen Arzt nicht davon, notwendige Diagnostik, Indikationen, Kontraindikationen und Dosierungen im Einzelfall zu überprüfen! Die DGHO übernimmt für Empfehlungen keine Gewähr.

Inhaltsverzeichnis

1 Definition und Basisinformation	4
2 Ätiologie	5
3 Infektionsprävention	5
3.1 Impfungen	5
3.2 Antibiotikaprophylaxe	7
4 Weitere Maßnahmen zur Senkung der infektionsbedingten Sterblichkeit	8
4.1 Umgehende Behandlung bei Fieber und Infektionsverdacht.....	9
4.2 stand-by-Therapie.....	9
5 Thromboseprophylaxe	9
6 Kontrolluntersuchungen nach Milzverlust	10
7 Literatur	10
8 Anschriften der Verfasser	11
9 Definition und Basisinformationen	14
10 Diagnostik der Milzfunktion	16
11 Splenektomie und Hyposplenismus	19
12 PSS/OPSI	19
12.1 PSS/OPSI-Therapie	20
12.2 Prävention von PSS/OPSI.....	20
12.2.1 Subtotale Splenektomie	20
12.2.2 Schulung	20
12.2.3 Antibiotikaprophylaxe	22
12.2.4 Malariaprophylaxe	24
12.2.5 Infektionsprävention: Impfungen	24
13 Thrombosen	28
13.1 Thromboseprophylaxe	31
14 Kontrollen/Verlaufsuntersuchungen	32
15 Zusammenfassung und Ausblick	32
16 Literatur	33
17 Aktive Studien	39
18 Links	39
19 Anschriften der Verfasser	39
20 Offenlegung potentieller Interessenkonflikte	40

archive-20130124T212806

archive-20130124T212806

Prävention von Infektionen und Thrombosen nach Splenektomie oder funktioneller Asplenie

Stand: Juni 2009

Autoren: Monika Engelhardt, Peter S. Haas, Hermann Heimpel, Winfried V. Kern

Expertengruppe: S.W. Eber (München), M. Engelhardt (Freiburg), P. S. Haas (Freiburg), H. Heimpel (Ulm), W.V. Kern (Freiburg), M. Minkov, M. Schmutz (Zürich CH), C. Theilacker (Freiburg)

1 Definition und Basisinformation

Die Milz spielt während des gesamten Lebens eine zentrale Rolle im Immunsystem. Besonders wichtige Funktionen kommen dem Organ bei der Abwehr von gekapselten Mikroorganismen und Parasiten durch Phagozytose zu [8,11,13]. Außerdem finden sich die meisten B-Gedächtniszellen in der Milz, welche für die Langzeitimmunität gegen Erreger verantwortlich sind. Aufgrund dieser Funktionen ist es verständlich, dass der Verlust der Milzfunktion wichtige Folgen für die Immunabwehr des menschlichen Körpers hat. Menschen ohne Milz oder mit nicht funktionierender Milz sind vor allem durch schwere bakterielle Infektionen mit hoher Mortalität gefährdet, die als Postsplenektomiesepsis (PSS) oder 'Overwhelming-Postsplenectomy-Infection' (OPSI) bezeichnet werden. Ihre Prävalenz liegt nach Milzentfernung lebenslang bei 1-5%. Die Mortalität der PSS ist mit 30-60% sehr hoch, hat allerdings bei frühzeitiger Diagnose und sofortigem Einsatz bakterizider Antibiotika im vergangenen Jahrzehnt deutlich abgenommen [2,4,7,12].

Risikofaktoren für schwere Infektionen, insbesondere PSS, nach Milzverlust sind [2,23]:

- Milzverlust im frühen Kindesalter, d. h. bei Kindern mit noch unreifem Immunsystem, höheres Lebensalter, d. h. Personen über 60 Jahren, bei denen das Risiko auch nach Milzverlust im früheren Lebensalter wieder ansteigt, Milzentfernung bei Grunderkrankungen mit à priori erhöhter Infektanfälligkeit, z. B. beim Hodgkin Lymphom oder nach intensiver Chemotherapie, Zustand nach einer einmal überstandenen PSS oder anderen schweren Infektionen nach Milzentfernung.

Gleiche Infektionsrisiken bestehen auch bei anatomisch erhaltener, aber funktionsunfähiger Milz. Während die erhöhte Inzidenz lebensgefährlicher bakterieller und parasitärer Infektionen nach Milzverlust und Funktionsverlust der Milz

eindeutig belegt ist, ist das Risiko von Thrombosen des Venensystems im Bereich der unteren und oberen Hohlvene und der stromaufwärts liegenden großen Venen umstritten [16,20].) Eindeutig ist allerdings die erhöhte Inzidenz von Thrombosen im portalen Venensystem nach Splenektomie belegt, die im ersten Halbjahr nach der Milzentfernung am höchsten ist und dann zunehmend abnimmt. Einzelfälle von Pfortaderthrombosen werden allerdings auch Jahre nach Splenektomie beobachtet.

2 Ätiologie

Die häufigsten Ursachen sind:

- Splenektomie nach traumatischer Milzruptur, deren Risiko bei primär vergrößerter Milz besonders hoch ist. Entfernung der Milz bei großen operativen Eingriffen oder iatrogen bei abdominellen, auch laparoskopischen Eingriffen mit Verletzung des Organs.
- Elektive Splenektomie bei hämolytischen Anämien, schweren Formen der kongenitalen dyserythro-poetischen Anämie Typ II [6], den schweren Thalassämieformen, bei Sichel-zellkrankheit [5], bei der therapieresistenten idiopathischen thrombozytopenischen Purpura (ITP) [9], beim Hypersplenismus und bei chronischen myeloproliferativen Erkrankungen, insbesondere der primären Myelofibrose mit Riesenmilz.

Heute ist durch die Fortschritte der zytostatischen Chemotherapie die elektive Splenektomie bei malignen Erkrankungen, wie dem Hodgkin-Lymphom, der Haarzelleukämie und besonderen Formen anderer malignen Non-Hodgkin-Lymphome mit ausgeprägter Milzvergrößerung und Hypersplenismus selten geworden [18]. Ein erworbener Verlust der Milzfunktion bei Adoleszenten und Erwachsenen (funktionelle Asplenie) findet sich vor allem bei der auch in Deutschland jetzt häufiger gesehenen Sichel-zellkrankheit (hier bei etwa der Hälfte aller Patienten, unabhängig von der genetischen Konstellation, aber nicht bei klinisch asymptomatischen Heterozygoten) und nach intensiver Chemotherapie, insbesondere nach Stammzelltransplantation [21,22].

3 Infektionsprävention

3.1 Impfungen

Die primäre Infektionsprophylaxe, die insbesondere auf die besonders häufige und besonders gefährliche PSS durch Pneumokokken gerichtet ist, besteht in Impfungen sowie in bestimmten Fällen vor allem bei Kindern, einer Antibiotikaprophylaxe, die in erster Linie gegen Pneumokokken gerichtet ist. Die Impfungen sind bei Kindern jenseits des 6. Lebensjahrs, Adoleszenten und Erwachsenen identisch. Bei Notfalloperationen, z.B. nach Trauma, oder bei Patienten, die aus anderen Gründen vor Splenektomie oder vor der Neudiagnose einer funktionellen Asplenie keine Impfung bzw. Auffrischimpfung erhalten haben, sollten die Vakzinierungen nachgeholt werden. Für die funktionelle Asplenie liegen die meisten Erfahrungen aus den Sichelzellpatientenkohorten vor. Sie können auf die anderen genannten Formen der funktionellen Asplenie übertragen werden.

Pneumokokken: Pneumokokken sind die bei weitem häufigste Ursache für eine PSS und für letal verlaufende Infektionen nach Splenektomie. Die Impfung senkt die Inzidenz invasiver Pneumokokkeninfektionen nach Splenektomie oder bei funktioneller Asplenie, sie wird daher von der ständigen Impfkommision beim Robert-Koch-Institut (STIKO) wie auch vom schweizerischen Bundesamt für Gesundheit empfohlen. Bei Erwachsenen und Kindern ab 6 Jahre wird derzeit der 23-valente Polysaccharid-Impfstoff PSV-23 empfohlen. Eine Impfung sollte möglichst umgehend erfolgen, sobald die Indikation zu einer Splenektomie diskutiert wird, möglichst 2 Wochen vor der Splenektomie (Empfehlungsgrad A, [2,4,8]). Ist die Splenektomie ohne vorherige Impfung erfolgt, ist ein Impfabstand von nicht weniger als 10-14 Tagen nach Splenektomie sinnvoll [19]. Nach Steroidtherapie bzw. Chemotherapie wird ein Intervall von 1-3 Monaten empfohlen. In Analogie hierzu sollte nach Rituximab-Behandlung verfahren werden. Das Erreichen protektiver Impftiter ist vor allem bei immunsupprimierten Patienten variabel. Eine maligne hämatologische Grunderkrankung ist der wichtigste Risikofaktor für ein Impfversagen nach PSV-23-Impfung. Hier finden sich gehäuft Patienten mit schlechter Immunantwort auf die Pneumokokkenvakzine. Auffrischimpfungen mit dem Polysaccharidimpfstoff bei Impfversagern führen in diesem Kollektiv in der Regel zu keiner Steigerung der Impftiter. Bei Durchbruchinfektionen trotz Impfung ist unter Umständen eine Bestimmung des Pneumokokken-Serotyps und Bestimmung der Antikörper-Titer gegen diesen Serotyp (Erregerasservierung ist hierzu notwendig, Versand von Isolat und Serum, z.B. ins Referenzzentrum für Streptokokken, Aachen) zu erwägen (Empfehlungsgrad C, [8]); gegebenenfalls kann eine gezielte Boosterimpfung mit Konjugat-Impfstoff (derzeit als 7-valenter Impfstoff verfügbar, PCV-7) unternommen werden, ggf. muss eine Antibiotikaphylaxe diskutiert werden (siehe unten). Bei Sichelzellerkrankheit gibt es gute Evidenz für die lebenslange Auffrischimpfung mit Pneumokokkenvakzine im Fünfjahresabstand [22]. Eine Re-Immunsisierung (Auffrischimpfung) sollte daher grundsätzlich alle 5-6 Jahre mit PSV-23 erfolgen (Empfehlungsgrad B, [22]). Ein kürzerer Impfabstand von 3 Jahren wird für Patienten mit anhaltender immunsuppressiver Behandlung aufgrund eines rasch abfallenden Antikörpertiters diskutiert, jedoch nicht allgemein empfohlen.

Haemophilus influenzae: Die Kolonisierungsraten mit *H. influenzae* Typ B bei Kindern und in der Allgemeinbevölkerung sind seit der Einführung des Kapsel-Konjugatimpfstoffs HibCV 1990 deutlich gefallen. Die Bedeutung von invasiven *H. influenzae*-Infektionen als Komplikation nach Splenektomie ist daher derzeit unklar. Auch ohne Impfung werden im Laufe des Lebens durch Erregerkontakt protektive Antikörpertiter erworben, die jedoch mit zunehmendem Alter wieder abfallen. Sollte ein Kind ungeimpft sein, wird im Rahmen einer Splenektomie oder Neudiagnose einer funktionellen Asplenie die umgehende (Nach)-Impfung gegen *H. influenzae* Typ B empfohlen. Bei Erwachsenen sind die Meinungen unterschiedlich. Die STIKO empfiehlt die Impfung im Rahmen einer Splenektomie, das BAG empfiehlt sie nicht. Eine Auffrischimpfung wird nicht empfohlen (Empfehlungsgrad C, [8]). Problem ist inzwischen die Verfügbarkeit eines monovalenten HibCV-Impfstoffes in Deutschland. Meningokokken: Die Verteilung der Serotypen bei Meningokokken ist geographisch variabel. In Deutschland wird die Mehrzahl der Erkrankungen durch Erreger der Serogruppe B (ca. 65 %) und C (ca. 25%) verursacht, während andere Serogruppen sehr viel seltener beobachtet werden. Gegen die Serogruppe B konnte bisher (aufgrund identischer Polysaccharidstrukturen der B-Kapsel und menschlichen Nervenzellen) kein verwendbarer Impfstoff

entwickelt werden. 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. 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 Gebieten mit hohem Risiko für die epidemische Meningokokken-Meningitis (West- und Zentralafrika bis Äthiopien, Naher Osten, Brasilien, seltener Indien, Nepal, Mongolei) empfohlen. Bei ungeimpften älteren Kindern und Erwachsenen wird im Falle einer Splenektomie oder funktionellen Asplenie die Impfung mit MCV-C, gefolgt von MSV-ACWY nach etwa 3-6 Monaten empfohlen (Empfehlungsgrad A, [1,8]) Sie kann parallel zur Pneumokokkenimpfung erfolgen.

Influenza: 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, welche bei Influenza-Erkrankungen auftreten können und durch welche das Risiko für ein PSS deutlich erhöht ist. Zudem wird die Impfung für Menschen mit hohem Infektionsrisiko (z.B. durch berufliche Exposition), Menschen >60 Jahren und Tumorpatienten generell empfohlen (Empfehlungsgrad B, [4,8]).

Besondere Impfempfehlungen nach allogener und autologer Stammzelltransplantation: Die Impfantwort bei allogenen- und autolog-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 Haemophilus lassen sich im allogenen Setting für den Patienten steigern, wenn sowohl Stammzellspender und -empfänger geimpft werden (Empfehlungsgrad B, [14,15]).

3.2 Antibiotikaprophylaxe

Bei Kindern mit Sichelzellerkrankung (die alle eine funktionelle Asplenie aufweisen) kann die Anzahl invasiver Pneumokokkeninfektionen mittels Antibiotikaprophylaxe um 50-70% gesenkt werden. Vergleichbare Studien liegen bei splenektomierten erwachsenen Patienten nicht vor. Entsprechend reichen die internationalen Empfehlungen von keiner bis zur lebenslangen Antibiotikaprophylaxe. Nachteile einer Antibiotikaprophylaxe sind mangelnde Compliance und mögliche Resistenzentwicklung. Aufgrund der unsicheren Datenlage bezüglich Indikation und Dauer kann eine generelle Empfehlung zur Antibiotikaprophylaxe bei Erwachsenen nicht gegeben werden. Zu erwägen ist eine Antibiotikaprophylaxe bei sehr hohem Risiko für eine PSS. Dies sind vor allem Patienten mit bereits stattgehabter PSS, vor allem wenn es sich dabei um eine Durchbruchinfektion trotz Impfung handelt: diese haben ein >10-fach erhöhtes Risiko für ein PSS-Rezidiv innerhalb der nächsten ein bis zwei Jahre. Sofern nach solchen Durchbruchinfektionen trotz vorheriger Impfung keine gezielte Reimmunisierung mit Konjugat-Impfstoff möglich ist oder diese als nicht ausreichend wirksam betrachtet werden muss, sollte eine Antibiotikaprophylaxe durchgeführt werden (Empfehlungsgrad A, [8]). Patienten mit funktioneller Asplenie, bei denen nicht

von einem ausreichenden Schutz durch die Pneumokokken-Impfung ausgegangen werden kann oder die zunächst nicht geimpft werden können, zählen ebenfalls zur Gruppe der Risikopatienten bei denen die Antibiotikaphylaxe diskutiert werden sollte – beispielsweise Patienten nach Stammzelltransplantation (siehe unten), bei malignen hämatologischen Grunderkrankungen bzw. Patienten, die sich einer wiederholten Polychemotherapie unterziehen müssen (Empfehlungsgrad B, [8]). Gut geeignet für die Antibiotikaphylaxe ist Penicillin V oder Amoxicillin (2 x 10 mg/kg Körpergewicht); bei Penicillinallergie ist niedrig dosiertes Erythromycin (1x10mg/kg Körpergewicht) eine Alternative. Die Antibiotikaphylaxe sollte für das Intervall mit dem höchsten Risiko für eine PSS bzw. für ein PSS-Rezidiv, d.h. für 1-2 Jahre nach Splenektomie bzw. nach PSS, durchgeführt werden. Die Prophylaxe mit Amoxicillin ist in aller Regel auch gegen Haemophilus und Meningokokken wirksam. Perioperative Antibiotikaphylaxe: Die perioperative Antibiotikaphylaxe bei Splen-ektomie oder auch bei Folgeeingriffen kann nach allgemeingültigen Empfehlungen erfolgen, sofern Penicillinderivate oder Cephalosporine verwendet werden (Empfehlungsgrad B). Es besteht keine Indikation für eine verlängerte perioperative Prophylaxe. Malaria-prophylaxe: 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. (Empfehlungsgrad B, [8])

4 Weitere Maßnahmen zur Senkung der infektionsbedingten Sterblichkeit

Für die Verminderung der Letalität von Postsplenektomie-Infektionen ist die umgehende Behandlung mit geeigneten Antibiotika bei Verdacht auf eine bakterielle Infektion (insbesondere der Pneumokokken-Pneumonie und einer Meningokokken-Sepsis) – ggf. auch als vom Patienten initiierte stand-by-Therapie – von entscheidender Bedeutung (siehe unten). Erfahrungen aus mehreren Studien haben gezeigt, dass viele Patienten und behandelnde Ärzte nicht ausreichend über das Risiko von Infektionen nach Splenektomie oder bei funktionellem Milzverlust oder bei funktioneller Asplenie informiert sind [3,4,8,10]. Wichtige Maßnahmen sind daher auch:

- Die wiederholte Aufklärung der Patienten und der weiterbetreuenden Ärzte über das Postsplenektomie-Risiko, die Notwendigkeit von Impfprophylaxe, ggf. von Antibiotika-prophylaxe und umgehender empirischer Therapie bei Fieber und Infektionsverdacht sowie der Notwendigkeit einer speziellen Beratung vor Tropenreisen bzw. Reisen unter einfachen Bedingungen bzw. in Gebiete mit eingeschränkter medizinischer Versorgung (Empfehlungsgrad B, [8,10])
- Ständiges Mitführen entsprechender Warnhinweise in Deutsch und Englisch; entweder Eintragung im ständig mitzuführenden Impfpass oder durch einen speziellen Patienten-ausweis (Medical Alert Card) (Empfehlungsgrad B, [8])

4.1 Umgehende Behandlung bei Fieber und Infektionsverdacht

Bei Anzeichen einer möglichen bakteriellen Infektion wie plötzliches hohes Fieber und Abgeschlagenheit sollte umgehend (innerhalb von Stunden) mit einem geeigneten Antibiotikum die empirische Therapie begonnen werden (Empfehlungsgrad A, [4,8,17]). Ggf. muss bereits vor der Krankenhauseinweisung damit begonnen werden. Geeignet für die kalkulierte parenterale Initialtherapie beim Hausarzt oder im Rahmen der Initialbehandlung im Krankenhaus ist Ceftriaxon (1 x 2 g i.v.). Diagnostische Maßnahmen (wie z.B. Blutkulturen) sollten die Gabe von Antibiotika nicht verzögern. Geeignet ist auch Amoxicillin-Clavulansäure (Tagesdosis für Erwachsene, 3 x 12.5 mg/kg Körpergewicht) oder (bei Penicillinallergie), Cefaclor (Tagesdosis für Erwachsene, 3 x 1000 mg), Cefuroxim (Tagesdosis für Erwachsene, 2 x 500 mg) oder Makrolide (Tagesdosis für Erwachsene, Azithromycin 1 x 500 mg oder Clarithromycin 2 x 500 mg).

4.2 stand-by-Therapie

Alle Patienten sollten eingehend über ihr erhöhtes Infektionsrisiko aufgeklärt werden und wissen, dass trotz Impfung und ggf. Antibiotikaphylaxe eine PSS nicht in jedem Fall verhindert werden kann. Den Patienten sollte erklärt werden, dass in ihrer Situation eine frühzeitige Therapieeinleitung im Fall einer schweren Infektion besonders wichtig ist und ggf. als stand-by-Therapie (Selbstbehandlung) erfolgen muss. Die Versorgung mit einem entsprechenden Vorrat an Medikamenten unter Beachtung des Verfallsdatums ist hierfür notwendig; dies gilt ganz besonders auch für Aufenthalte in Gebieten mit eingeschränkter medizinischer Versorgung. Die stand-by-Therapie setzt eine korrekte Einschätzung der Lage bei Fieber voraus. Jeder Patient sollte sich, auch im Fall einer stand-by-Selbstmedikation, in jedem Fall umgehend in ärztliche Behandlung begeben.

5 Thromboseprophylaxe

Die Empfehlungen sind hier nicht eindeutig. Sie gelten nur für den Milzverlust, während bei funktioneller Asplenie ein erhöhtes Thromboserisiko nicht bekannt ist [8,16,20]. Perioperativ und postoperativ: Niedermolekulares Heparin entsprechend den chirurgischen Empfehlungen für abdominale Eingriffe. Fortführung bis zur vollständigen Mobilisation, mindestens für vier Wochen nach Splenektomie (Empfehlungsgrad B, [8]). Weiterbehandlung mit Acetylsalicylsäure: da eine Erhöhung von Thrombosen im arteriellen System nicht belegt ist, ebenso wenig wie die Wirkung von ASS bei Risikopatienten für portale Thrombosen, sind die Meinungen hier kontrovers. Die nach Splenektomie immer erhöhte Thrombozytenzahl ist kein eigener Risikofaktor. Pfortaderthrombosen sind häufiger bei sehr großen Milzen, in einer Arbeit bei Thrombozytose >600-1000 Tsd/ μ l [20]) und bei thrombophiler Diathese. Einige Übersichten empfehlen eine Behandlung mit ASS 100mg täglich für ein Jahr nach der Splenektomie (Empfehlungsgrad C, [8,20]), ohne dass dieses durch die bisherige Datenlage begründet wäre.

6 Kontrolluntersuchungen nach Milzverlust

Blutbildkontrollen sind für den Effekt der Splenektomie, nicht aber für das Risiko infektiöser und thromboembolischer Komplikationen, von Bedeutung. Da die Prognose von Pfortader-thrombosen durch sofortige Behandlung mit Heparin und später mit oralen Antikoagulantien verbessert wird, ist im ersten Jahr nach Splenektomie die Überwachung von Risikopatienten mittels Doppler-Ultraschall-Diagnostik und Bestimmung der D-Dimeren zu erwägen (Empfehlungsgrad C, [8,20]). Die Patienten und ihre betreuenden Ärzte sind auf die Symptome einer Pfortader-Thrombose aufmerksam zu machen, so dass eine sofortige Diagnostik bei frühen, meist unspezifischen Symptomen erfolgen kann.

7 Literatur

1. 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.
2. Bisharat N, Omari H, Lavi I, Raz R. Risk of infection and death among post-splenectomy patients. *J Infect* 2001;43:182-186.
3. 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.
4. 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/>
5. Dickerhoff R, Mahlberg R. Sichelzellkrankheiten. Leitlinie der DGHO: Sichelzellkrankheit. April 2005.
6. Diem H, Heimpel H, Thomalla J. Leitlinie der DGHO: Anämie Anämien. November 2007.
7. 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.
8. Engelhardt M, Haas PS, Theilacker C, Eber SW, Schmutz M, Kern WV, Heimpel H. Prävention von Infektionen und Thrombosen nach Splenektomie oder bei Funktionsverlust der Milz. *DMW* 2009;134 (in press).
9. 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.
10. 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.
11. Krutzmann 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.
12. Kyaw MH, Holmes EM, Toolis F et al. Evaluation of severe infection and survival after splenectomy. *Am J Med* 2006;110:276.e1-276.e7.

13. 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.
14. Molrine DC, Antin J H, 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.
15. 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.
16. 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.
17. Riddington C, Owusu-Ofori S. Prophylactic antibiotics for preventing pneumococcal infection in children with sickle cell disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2002:CD003427.
18. 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.
19. 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.
20. 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.
21. 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.
22. Standards for the clinical care of adults with sickle cell disease in the UK. *Sickle Cell Society* 2008.

8 Anschriften der Verfasser

Prof. Dr. Monika Engelhardt

Medizinische Universitätsklinik
 Abteilung Innere Medizin I Hämatologie und Onkologie
 Hugstetterstr. 55
 79106 Freiburg
 monika.engelhardt@uniklinik-freiburg.de

Dr. Peter S. Haas

Medizinische Universitätsklinik
 Abteilung Innere Medizin I Hämatologie und Onkologie
 Hugstetterstr. 55
 79106 Freiburg
 peter.haas@uniklinik-freiburg.de

Prof. Emeritus Dr. Hermann Heimpel

Zentrum für innere Medizin

Abteilung für Innere Medizin III Klinikum der Universität Ulm

Albert-Einstein-Allee 23

89081 Ulm

hermann.heimpel@uniklinik-ulm.de

Prof. Dr. Winfried V. Kern

Medizinische Universitätsklinik

Sektion Klinische Infektiologie

Abteilung Innere Medizin I Hämatologie und Onkologie

Hugstetterstr. 55

79106 Freiburg

winfried.kern@uniklinik-freiburg.de

Prävention von Infektionen und Thrombosen nach Splenektomie oder funktioneller Asplenie

Autoren: Monika Engelhardt, Stefan W. Eber, Ulrich Germing, Hermann Heimpel, Winfried Kern, Markus Schmugge

Koautoren früherer Versionen: Peter S. Haas, Milen Minkov, Christian Theilacker

Stand: Januar 2013

9 Definition und Basisinformationen

Die Milz spielt eine zentrale Rolle im Immunsystem. Besonders wichtige Funktionen kommen dem Organ bei der Abwehr invasiver Infektionen durch bekapselte Bakterien und Parasiten mittels Phagozytose zu [1,2]. Ein Hyposplenismus wird heute als eine erworbene Störung angesehen, die potentiell mit anderen Erkrankungen assoziiert ist und gelegentlich mit einer Verminderung der Milzgröße einhergeht. Asplenie verweist auf das Fehlen der Milz, eine Störung, die sehr selten kongenital auftritt, als häufiger eine Operationsfolge darstellt (Tabelle 1).

Menschen ohne Milz oder mit nicht funktionstüchtiger Milz sind vor allem durch schwere bakterielle Infektionen mit hoher Mortalität gefährdet, die als Post-splenektomiesepsis (PSS) oder Overwhelming-Postsplenectomy-Infection (OPSI) bezeichnet werden. Die aus meist retrospektiven Studien und mit heterogenen Studienpopulationen geschätzte Inzidenz beträgt 0.4-7.2 Fällen/1000 Patientennjahre [1,2]. Die Sterblichkeit der PSS ist mit 50-70% sehr hoch [1,2,3,4,5]. Nur bei frühzeitiger Diagnose und sofortigem Einsatz bakterizider Antibiotika ist sie zu senken [2,4,7,8]. Ein PSS-Risiko besteht wohl lebenslang [1,8]. Es wird vermutet, dass B-Zell-Defekte wie z.B. fehlende bzw. verminderte IgM 'memory' B-Zellen die Empfindlichkeit gegenüber Infektionen mitbedingen [9].

Risikofaktoren für schwere Infektionen sind Milzverlust im frühen Kindesalter, d.h. bei Kindern mit noch unreifem Immunsystem, höheres Lebensalter (Personen >60 Jahre), Milzentfernung bei Grunderkrankungen mit à priori erhöhter Infektanfälligkeit (z.B. Hodgkin-Lymphom oder nach intensiver Chemotherapie) und Zustand nach einer einmal überstandenen PSS oder anderen schweren Infektionen nach Milzentfernung [1,2,8,10]. Gleiche Infektionsrisiken bestehen auch bei anatomisch erhaltener, aber funktionsunfähiger Milz (Tabelle 1).

*Tabelle 1: Erkrankungen, die mit Hyposplenie oder Milzatrophy assoziiert sind und Erkrankungen, die zur Splenektomie führen**

<p>Kongenitale Formen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Normale oder frühgeborene Neugeborene • Isolierte kongenitale Hyposplenie • Ivemark's Syndrom • Autoimmun Polyendokrinopathie-Candidiasis-Ektodermales Dystrophie (APECED) Syndrom • Hypoparathyreoidismus Syndrom • Stormorken's Syndrom 	<p>Autoimmunerkrankungen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Systemischer Lupus erythematosus • Rheumatoide Arthritis • Glomerulonephritis • Wegner Granulomatose • Goodpasture Syndrom • Sjögren Syndrom • Nodale Polyarteritis • Thyroiditis • Sarkoidose
<p>Gastrointestinale Erkrankungen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zöliakie • Inflammatorische Darmerkrankungen • M. Whipple • Dermatitis herpetiformis • Intestinale Lymphangiektasie • Ideopathisch chronisch ulcerative Enteritis 	<p>Infektiöse Erkrankungen</p> <ul style="list-style-type: none"> • HIV / AIDS • Pneumokokken-Meningitis • Malaria
<p>Lebererkrankungen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Chronisch aktive Hepatitis • Primär biliäre Zirrhose • Hepatische Zirrhose und portale Hypertension • Alkohol-bedingte Lebererkrankung 	<p>Iatrogene Formen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kontakt / Einnahme von Methyldopa • Hochdosierte Steroidgabe • Total-parenterale Ernährung • Milzbestrahlung
<p>Hämatologisch und onkologische Erkrankungen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hämoglobin S Erkrankungen • Knochenmark-/Periphere Blutstammzelltransplantation • Chronische Graft versus host Erkrankung (GvHD) • Akute Leukämien / Lymphomerkrankungen • Chronisch myeloproliferative Neoplasien (MPN) 	<p>Veränderung der splenischen Zirkulation</p> <ul style="list-style-type: none"> • Milzarterienverschluß • Milzvenenthrombose
	<p>Verschiedenes</p> <ul style="list-style-type: none"> • Amyloidose

*Tabelle 1: Erkrankungen, die mit Hyposplenie oder Milzatrophy assoziiert sind und Erkrankungen, die zur Splenektomie führen**

Erkrankungen, die zur Splenektomie führen

- Hämolytische Anämien (v.a. hereditäre Sphärozytose)
- Sichelzellerkrankung
- β -Thalassämien
- Refraktärer Thrombozytopenie (z.B. bei ITP)
- Myeloproliferative Neoplasien (MPN) und andere lymphoproliferative (z.B. CLL, Haarzelleukämie, PLL)
- Autoimmun-hämolytische Anämien (AIHA)
- Hypersplenismus
- Traumatische Milzruptur
- Iatrogene Milzverletzungen (z.B. intraabdominelle Eingriffe), TTP (Thrombotisch Thrombozytopenische Purpura)

*Legende: *nach [1]*

Neben der erhöhten Inzidenz lebensgefährlicher bakterieller und parasitärer Infektionen ist das Risiko von Thrombosen des Venensystems im Bereich der unteren und oberen Hohlvene und der stromaufwärts liegenden großen Venen eine weitere potentiell auftretende Komplikation nach Splenektomie [8,11,12,13]. Dabei besteht ein erhöhtes vaskuläres Risiko für venöse und arterielle Thrombosen nach Splenektomie. Vaskuläre Komplikationen können mit einer verminderten Durchblutung bzw. einem Gefäßverschluss einhergehen und als in situ Thrombosen, Thromboembolien, Vasospasmen oder Arteriosklerosen auftreten. Das Risiko thromboembolischer Ereignisse und pulmonal arterieller Hypertension (PAH) variiert in Anhängigkeit von der zugrundeliegenden Erkrankung, weshalb eine Splenektomie durchgeführt wurde, und ob diese Erkrankung mit einer intravaskulären Hämolyse assoziiert ist. Thromboembolische Komplikationen werden dabei am häufigsten nach Splenektomie bei Thalassämie intermedia (TI) beobachtet, welche neben der ineffektiven Erythropoese eine chronische intravaskuläre Hämolyse zeigt. In einer großen Analyse an 8860 Patienten mit TI lag die Prävalenz thromboembolischer Ereignisse bei 4%, von denen fast alle (94%) diese Komplikation nach Splenektomie zeigten [14]. Die Rate thromboembolischer Komplikationen bei anderen hämatologischen Erkrankungen ist bisher nur unzureichend untersucht [11].

10 Diagnostik der Milzfunktion

In Hochschulkliniken ist die Häufigkeit der Splenektomie, die aus hämatologisch, immunologisch oder onkologischen Gründen durchgeführt wird, deutlich höher (54%) als Trauma-bedingte Splenektomien (16%) [15]. Die erhöhte Inzidenz von PSS/OPSI hat allerdings zu einer deutlich konservativeren Indikationsstellung der Splenektomie geführt, die heute seltener - auch nach Trauma - durchgeführt wird und wobei insbesondere nach Trauma versucht wird, ein Milz-erhaltendes operatives Vorgehen zu erreichen [1].

Während eine fehlende Milz mit bildgebenden Verfahren einfach dargestellt werden kann, ist die Einschätzung der Milzfunktion bei funktioneller Hyposplenie/Asplenie schwieriger. Radioisotopen-Verfahren vermögen die morphofunktionale Analyse der Milz durch Injektion, Aufnahme (Uptake) und Clearance von Partikelsubstanzen bzw. radiomarkierten Tracern. Aufgrund hoher Kosten, technischer Schwierigkeiten bzw. eingeschränkter Sensitivität wird diese Radioisotopenanalyse allerdings in der klinischen Praxis nur eingeschränkt eingesetzt [1].

Ein Hinweis auf eine eingeschränkte filtrative Funktion der Milz geben Howell-Jolly-Körperchen im peripheren Blutausstrich (persistierende Mikronuklei in Erythrozyten). Der Nachweis von Howell-Jolly-Körperchen stellt zwar eine hilfreiche Methode beim Nachweis einer Asplenie dar, wird aber bezüglich der Spezifität und Sensitivität kritisch diskutiert, besonders bei milden Formen der Hyposplenie [1,8].

Eine bessere Sensitivität stellen der Nachweis mit der Phasen-Interferenz-Mikroskopie sogenannter 'Pitted Red Blood Cells' oder „Pitted Erythrocytes“ dar (gestörte Membranarchitektur von Erythrozyten) [1]. Da die Auszählung bzw. der Nachweis dieser 'pitted erythrocytes' einen einfachen, wiederholt durchführbaren und quantitativen Test darstellt, der mit der Milzgröße korreliert, wird dieser Test als Goldstandard für eine Milzdysfunktion in Studien angesehen. Allerdings ist für den Nachweis eine besondere Ausstattung ('Nomarski Optics') notwendig, welches die Nachweismethode einschränkt [1].

Der akzidentielle Nachweis einer verkleinerten Milz bei der abdominalen Bildgebung sollte Kliniker grundsätzlich dazu verleiten, einen der möglichen Tests zur Quantifizierung einer Milzdysfunktion durchzuführen (Tabelle 2).

Tabelle 2: Klinische Besonderheiten der häufigsten mit Hyposplenie-assoziierten Erkrankungen*

	Diagnostische Methodik	Prävalenz der Hyposplenie (%)	Grad der Hyposplenie	Assoziation mit PSS/OPS	Zusätzliche Informationen
Sichelzellerkrankung	pitted erythrocytes	100	schwer	+++	Hyposplenie verschlechtert sich mit weiterer Hämoglobin F Konzentration
PBSZT/KMT od. GvHD	HJB, pitted erythrocytes	40;15	moderat bis schwer	+++	Hyposplenie vermehrt bei extensiver GvHD. Notwendig: AB-Prophylaxe

Tabelle 2: Klinische Besonderheiten der häufigsten mit Hyposplenie-assoziierten Erkrankungen*

Zölliakie	pitted erythrocytes	33-76	moderat bis schwer	+++	Hyposplenie reversibel Gluten-frei vermindert Konzentrat IgM-memor Zellen, sch Prognose b mit Milzatro
HIV/AIDS	pitted erythrocytes	36	moderat bis schwer	+++	Vermindert Konzentrat IgM-memor Zellen
Schwere alkoholische Lebererkrankung	pitted erythrocytes	37-100	moderat bis schwer	+++	Abstinenz v sert Milzfun
Inflammatorische Darmerkrankungen	pitted erythrocytes	35-45 (UC); 9-37 (CD)	mild bis moderat	++	Vermindert Konzentrat von IgM-me B-Zellen; schlechte Prognose b mit Milzatro
M. Whipple	pitted erythrocytes	47	mild	-	Thrombozy Thrombotis Ereignisse
Primäre Amyloidose	HJB	28	moderat	++	Schlechte Prognose b hypospleni Patienten
Systemischer Lupus erythematosus	HJB; pitted erythrocytes	7;5	mild bis moderat	++	Hyposplenie unabhängig Krankheits

Legende: - keine Evidenz, + schwache Evidenz, ++ moderate Evidenz, +++ starke Evidenz

HJB = Howell-Jolly-Körperchen, UC = Colitis ulcerosa, CD = M. Crohn

**nach [1]*

11 Splenektomie und Hyposplenismus

Die häufigsten Indikationen für eine Splenektomie sind ein Milztrauma, abdominelle solide Tumore mit Befall der Milz oder versorgender Gefäße und iatrogene Verletzung des Organs bei operativen Eingriffen [1-4].

Indikationen zur therapeutischen Splenektomie können hämolytische Anämien wie die Sphärozytose, schwere Formen der kongenitalen dyserythropoetischen Anämie Typ II, schwere Thalassämieformen, Sichelzellerkrankung, therapieresistente idiopathische thrombozytopenische Purpura (ITP), Hypersplenismus und chronisch myeloproliferative Neoplasien sein, wie primäre Myelofibrose mit Riesenmilz. Dagegen wird bei Lymphomen (Hodgkin- bzw. Non-Hodgkin-Lymphom bzw. Haarzelleukämie) mit ausgeprägter Milzvergrößerung und Hypersplenismus nur noch selten eine Splenektomie durchgeführt, bedingt durch die Fortschritte der zytostatischen Chemotherapien / onkologischen Systemtherapien [1,6].

Ein erworbener Verlust der Milzfunktion bei Adoleszenten und Erwachsenen (funktionelle Asplenie oder Hyposplenismus) findet sich vor allem bei der auch in Deutschland heute häufiger gesehenen Sichelzellerkrankung (hier bei etwa der Hälfte aller Patienten, unabhängig von der genetischen Konstellation, aber nicht bei klinisch asymptomatischen Heterozygoten), nach intensiver Chemotherapie, insbesondere nach Stammzelltransplantation [16,17]., chronischer GvHD, Zölliakie und HIV-Infektion Tabelle 1+2) [1].

12 PSS/OPSI

Asplenie und Hyposplenie sind wesentliche Risikofaktoren für eine ambulant erworbene fulminante schwere Sepsis. Die Erkrankung verläuft in der Frühphase in der Regel ohne erkennbaren Fokus. Weitere typische Erreger sind Meningokokken und nach Tierbissverletzungen *Capnocytophaga canimorsus*. Patienten mit funktioneller oder anatomischer Asplenie sind darüber hinaus für schwer verlaufende intraerythrozytäre Parasitosen, wie Babesiose und Malaria, gefährdet [1-7,8]. Eine Impfprävention ist möglich und obligat.

Sepsisrisiko und Prognose sind abhängig von der Grunderkrankung und am höchsten bei Thalassämia major (8% bzw. 5%), Sichelzellerkrankung (7% bzw. 5%) und Hodgkin-Lymphom (4% bzw. 2%). PSS/OPSI-Häufigkeit und -Sterblichkeit sind niedriger bei Sphärozytose (3% bzw. 1%), ITP (2% bzw. 1%) und traumabedingter Splenektomie (2% bzw. 1%) [1-7]. Anzumerken ist dabei allerdings, dass ein großer Teil der Daten in der Periode vor der Einführung der Anti-Pneumokokken-Konjugatimpfstoffe erhoben wurde. PSS/OPSI scheint besonders in den ersten Jahren nach Splenektomie aufzutreten, wurde jedoch auch 20-40

Jahre nach Splenektomie beschrieben [1]. Die Inzidenz auch anderer schwerer Infektionen mit Krankenhausaufnahme ist bei Asplenie-Patienten hoch und betrug in einer früheren Untersuchung 7 Fälle pro 100 Patientenjahre [18].

12.1 PSS/OPSI-Therapie

PSS/OPSI stellt einen medizinischen Notfall dar, der eine prompte Diagnose und sofortige Therapie verlangt, um die Mortalität zu vermindern. Der klinische Verlauf wird in Stunden und nicht in Tagen gemessen, die meisten Todesfälle werden bereits innerhalb der ersten 24h nach Auftreten erster PSS/OPSI-Symptome beobachtet [1].

Bei Asplenie-Patienten mit unklarem Fieber und Allgemeinsymptomen ist daher eine frühe empirische Antibiotikagabe essenziell. Gemäß erwartetem Erregerspektrum ist die Gabe eines Cephalosporins (Wirksamkeit gegenüber Pneumokokken und Meningokokken) empfohlen (Drittgenerations-Cephalosporin wie Cefotaxim oder Ceftriaxon), initial mit Gabe von Gentamicin (5-7mg/kg einmalig). Blutkulturen sind wichtig. Beschrieben und sinnvoll können auch PCR-Methoden sein, mit denen der simultane Nachweis aller 3 hauptsächlich OPSI-verursachenden verkapselten Bakterien gelingen kann [1,19].

12.2 Prävention von PSS/OPSI

12.2.1 Subtotale Splenektomie

Bisher veröffentlichte Ergebnisse zeigen gute Erfolge vor allem bei der hereditären Sphärozytose [20,21] sowie bei der Thalassämie, so dass das erstere Verfahren bei diesen Erkrankungen bevorzugt eingesetzt werden sollte. Bei Patienten mit schwerer Verlaufsform der hereditären Sphärozytose kann eine leichte Hämolyse mit Anämie persistieren. Fallberichte bei anderen hämolytischen Anämien (z.B. Pyruvat-Kinase Mangel) und ITP sind weniger positiv, sodass die nahezu vollständige Splenektomie nicht für andere Erkrankungen empfohlen werden kann.

12.2.2 Schulung

Bis zu 84% splenektomierter Individuen sind über das Risiko für schwere Infektionen nach Splenektomie unzureichend aufgeklärt [1-7,8,22]. Da für die Verminderung der Letalität von Postsplenektomie-Infektionen, die umgehende Behandlung mit einem geeigneten Antibiotikum bei Verdacht auf eine bakterielle Infektion von entscheidender Bedeutung ist, ist die Schulung dieser Patienten (und Ärzte) zur Senkung dieser infektiösen Komplikationen hochrelevant (Tabelle 3,4 und 5).

*Tabelle 3: PSS-Frequenz in Abhängigkeit von der Qualität des Patientenwissens**

Patientenwissen	n	PSS/OPSI - Frequenz (%)
-----------------	---	-------------------------

*Tabelle 3: PSS-Frequenz in Abhängigkeit von der Qualität des Patientenwissens**

Gut	2/142	1,4
Mäßig	3/96	3,1
Schlecht	13/79	16,5

*Legende: *p<0.01*

Tabelle erstellt nach [22]

Es sollte deshalb jeder Patient vom (weiter)betreuenden Arzt über das Risiko für lebensbedrohliche Infektionen und die Notwendigkeit einer umgehenden empirischen Antibiotikatherapie bei Fieber und Infektionsverdacht aufgeklärt werden [8]. Darüber hinaus sollten Betroffene einen Notfallausweis mit sich führen (Bezugsmöglichkeit für deutschsprachigen Asplenie-Pass unter www.asplenie-net.org). Allen Patienten sollte erklärt werden, dass im Fall einer schweren Infektion eine schnellst mögliche Antibiotikatherapie, ggf. im Rahmen einer Selbstbehandlung, lebensrettend sein kann (Tabelle 4). Geeignet für eine frühe präklinische Behandlung ist Amoxicillin-Clavulansäure (Tagesdosis für Erwachsene, 3x12,5 mg/kg KG; für Kinder 60 mg/kg) oder bei Penicillinallergie Oralcephalosporine oder (mit Einschränkung) Makrolide [1-7,8].

*Tabelle 4: Prä- und postoperative Maßnahmen, um Komplikationen nach Splenektomie zu verhindern**

Vor oder nach Splenektomie	Maßnahmen
Vor Splenektomie	
Patienteninformation bezüglich Risiken für PSS/OPSI	Ausführliches Arzt-Patienten-Gespräch, Splenektomiepass, ggf. Aushändigen von weiterem Informationsmaterial,
Impfungen	Impfungen gegen Pneumokokken, Meningokokken, Haemophilus influenzae Typ B, idealerweise wenigstens 14d vor geplanter Splenektomie (Kapitel 4.2.5 + Tabelle 6)

Tabelle 4: Prä- und postoperative Maßnahmen, um Komplikationen nach Splenektomie zu verhindern*

Erhöhung der Thrombozytenzahl	Thrombozytenzahl $>50 \times 10^9/L$ durch Steroide, IVIg od. Andere
Nach Splenektomie	
Antibiotikaprophylaxe	Postoperative AB-Prophylaxe (gegen Pneumokokken) bei noch nicht erfolgter Impfung
Thromboseprophylaxe	Frühe Mobilisation, gute Hydratation, frühe Initiierung prophylaktischer Antikoagulation bei Thromboserisiko
Beendigung anderer Therapien	Langsames Ausschleichen Steroide, Absetzen TPO-Ras bei z.B. ITP
Impfauffrischung	Wiederimpfung gegen Pneumokokken und Meningokokken gemäß aktualisierte Empfehlung und jährlicher Gripeschutz, Ausstellen Splenektomiepass falls nicht vorher erfolgt
Regelmäßige Verlaufskontrollen	Bei z.B. Splenektomie bei ITP: WV alle 3 Mon. im 1. Jahr und nicht weniger als 1x/Jahr danach, u.a. auch um Pat. an Vorsichtsmaßnahmen zu erinnern, Schwangerschaft erfordert Reevaluation + Splenektomiepass

*nach [1]

12.2.3 Antibiotikaprophylaxe

Die grundsätzliche Verwendung von Antibiotika zur Vermeidung von PSS/OPSI ist nicht Evidenz-basiert [1-7,8]. Die Effektivität ist unbekannt, und es existiert keine allgemeingültige Einigung, wie lange Antibiotika verwandt werden sollten, bei welchen Subgruppen diese relevant sind und inwieweit eine schlechte Compliance und Resistenzentwicklung den Effekt dieser einschränken. Zudem können Antibiotika zwar das Risiko vermindern, aber PSS/OPSI nicht komplett verhindern.

In älteren kontrollierten Studien aus den 80er Jahren wurden positive Effekte einer Penicillin-Prophylaxe bei Kindern mit Sichelzellerkrankheit gezeigt [23,24].

Auch in retrospektiven Studien bei splenektomierten Kindern hat man eine Reduktion von PSS/OPSI während der Behandlung mit Benzylpenicillin beobachtet [25,26]. Diese Daten sind kaum übertragbar auf die heutige Situation mit Kindern <5 Jahren, allerdings besteht keine Einigkeit der kanadischen, britischen und amerikanischen Leitlinien darüber, wann die prophylaktische Benzylpenicillingabe beendet wird [1].

Aufgrund der unsicheren Datenlage bezüglich Indikation und Dauer wird die Antibiotikaprophylaxe bei Erwachsenen nicht generell empfohlen. Sie ist allerdings bei Erwachsenen bei bereits stattgehabter PSS zu erwägen, da hier ein >10-fach erhöhtes Risiko für ein PSS-Rezidiv besteht [8], sowie bei Patienten mit gleichzeitig bestehender hämatologischer Erkrankung oder Immundefizienz, bei denen nicht von einem ausreichenden Schutz durch die Pneumokokken-Impfung ausgegangen werden kann oder die zunächst nicht geimpft werden können [8].

Empfohlen für die Antibiotikaprophylaxe wird Penicillin V (Erwachsene 2 × 1 Mio IE, Kinder 3 Monate-2 Jahre 2 × 125.000 IE, 3-10 Jahre 2 × 250.000 IE, 5 Jahre bis Pubertät 2 × 500.000 IE) oder Amoxicillin (2 × 10 mg/kg KG); bei Penicillinallergie ist niedrig dosiertes Erythromycin (1 × 10 mg/kg KG) eine Alternative (L1). Die Antibiotikaprophylaxe kann für das Intervall mit dem höchsten Risiko für eine PSS bzw. für ein PSS-Rezidiv, d.h. für 1 bis 2 Jahre nach Splenektomie bzw. nach PSS, durchgeführt werden [8].

Zur Antibiotikaprophylaxe nach subtotaler (nahezu vollständiger) Splenektomie ist die Datenlage unzureichend. Die Autoren finden regelmäßig auch nach subtotaler Splenektomie deutlich erhöhte 'pitted erythrocytes' für Wochen bis Monate und postulieren für diese frühe postoperative Periode eine gestörte Milzfunktion. Für diese Zeit sollte so verfahren werden wie bei totaler Splenektomie.

Tabelle 5: Antibiotikaprophylaxe und Stand-by-Antibiotikatherapie bei Asplenie/Splenektomie

Antibiotikaprophylaxe

- Bei Kindern immer für mind. 3 Jahre nach Splenektomie (je nach Erkrankung (z.B. Thalassämie auch lebenslang)
- Nach stattgehabter invasiver Pneumokokkeninfektion (PSS) für 1-2 Jahre
- Bei zu erwartendem schlechten Pneumokokken-Impferfolg (z.B. Chemotherapie)

Geeignet für Erwachsene: Penicillin V (Erwachsene 2 × 1 Mio IE pro Tag) oder Amoxicillin 2x10 mg/kg KF pro Tag, bei Penicillin-Allergie: Erythromycin 1x5mg/kg KG/d

Geeignet für Kinder: Penicillin V (3 Monate-2 Jahre 2 × 125.000 IE, 3-10 Jahre 2 × 250.000 IE, 5 Jahre bis Pubertät 2 × 500.000 IE) oder Amoxicillin p.o. 2x20mg/kg KG/d; bei Penicillin-Allergie: Erythromycin 1x10mg/kg KG/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

12.2.4 Malariaprophylaxe

Bei Reisen in Malaria-Endemiegebiete 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 [8].

12.2.5 Infektionsprävention: Impfungen

Die Impfungen sind bei Kindern jenseits des 6. Lebensjahrs, Jugendlichen und Erwachsenen identisch. Bei elektivem Eingriff sollte spätestens 2 Wochen vor Splenektomie (ansonsten 2 Wochen nach Splenektomie) geimpft werden. Bei laufender Chemotherapie, nach Rituximab-Behandlung oder bei hochdosierter Kortikosteroidgabe (≥ 20 mg Prednisolon oder Dosisequivalent für ≥ 4 Wochen) sollte ein Impfabstand von 1 bis 3 Monaten eingehalten werden. Für die funktionelle Asplenie liegen die meisten Erfahrungen aus den Sichelzellanämiepatientenkohorten vor [27]. Sie können auf die anderen genannten Formen der funktionellen Asplenie übertragen werden.

Pneumokokken: Die Impfung wird von der Ständigen Impfkommission beim Robert-Koch-Institut (STIKO) wie auch vom schweizerischen Bundesamt für Gesundheit (BAG) empfohlen. Bei Erwachsenen und Kindern ab 6 Jahren gilt der 23-valente Polysaccharid-Impfstoff PSV-23 als Standardimpfung [8]. Auffrischimpfungen können jedoch zu einem abnehmenden Impfansprechen führen

(„Hyporesponsiveness“), sofern nicht initial eine Konjugatimpfung verabreicht wurde.

Für eine optimale Impfantwort wird initial der 13-valente Pneumokokken-Konjugatimpfstoff (PCV-13) bevorzugt (soweit nicht bereits im Kindesalter wiederholt verabreicht) und nach frühestens 2 Monaten mit PSV-23 geboostert [28]. Der Schutz wird damit auf weitere Pneumokokken-Kapseltypen ausgeweitet [29,30]. Patienten, die als erste Impfung PPV-23 erhalten haben, werden mit einer Dosis PCV-13 frühestens nach 1 Jahr aufgefrischt (15). PCV-13 (Prevenar[®]) ist derzeit für Kinder bis 17 Jahre und für Erwachsene ab 50 Jahren zugelassen [31]. Das Erreichen protektiver Impftiter ist bei immunsupprimierten Patienten und insbesondere bei maligner hämatologischer Grunderkrankung unsicher [32].

Haemophilus influenzae: Die Kolonisierungsraten mit H. influenzae Typ b bei Kindern und in der Allgemeinbevölkerung sind seit der Einführung des Kapsel-Konjugatimpfstoffs 1990 deutlich gefallen. Die Bedeutung von invasiven H. influenzae-Infektionen als Komplikation nach Splenektomie ist daher derzeit unklar [33]. Auch ohne Impfung werden im Laufe des Lebens durch Erregerkontakt protektive Antikörpertiter erworben, die jedoch mit zunehmendem Alter wieder abfallen. Sollte ein Kind ungeimpft sein, wird im Rahmen einer Splenektomie oder der Neudiagnose einer funktionellen Asplenie die umgehende (Nach-)Impfung gegen H. influenzae Typ b empfohlen. Bei Erwachsenen sind die Meinungen unterschiedlich. Die STIKO empfiehlt die (einmalige) Impfung im Rahmen einer Splenektomie, das BAG empfiehlt sie nicht. Eine Auffrischimpfung wird nicht empfohlen [8]. Ein Problem ist die Verfügbarkeit eines monovalenten Konjugatimpfstoffs in Deutschland (der aber z.B. über Österreich erhältlich ist).

Meningokokken: In Deutschland wird die Mehrzahl der Erkrankungen durch Erreger der Serogruppe B (ca. 65%) und C (ca. 25%) verursacht. Gegen die Serogruppe B konnte bisher (aufgrund identischer Polysaccharidstrukturen der B-Kapsel und menschlichen Nervenzellen) kein verwendbarer Impfstoff entwickelt werden; neue Impfstoffe stehen kurz vor der Zulassung. In Deutschland und in der Schweiz stehen mono- und quadrivalente Konjugatimpfstoffe für die Serogruppe C (MCV-C) bzw. A, C, W und Y (MCV-ACWY) zur Verfügung. Polysaccharidimpfstoffe sollten bei Immundefizienten nicht mehr zum Einsatz kommen. Entsprechend wird bei Asplenie von der STIKO und der BAG eine Impfung mit MCV-ACWY empfohlen [30]. Bei Asplenie wird ein schlechteres Ansprechen auf eine einmalige Impfung mit Meningokokken-Konjugatimpfstoff beobachtet, weshalb vom BAG und in den US-amerikanischen Leitlinien (ACIP) eine zweimalige Impfung mit MCV-ACWY innerhalb von 2 Monaten empfohlen wird [34,35]. BAG und ACIP empfehlen eine Auffrischungsimpfung mit MCV-ACWY im Fünfjahresabstand [34]. Die STIKO nimmt hierzu in ihren Impfeempfehlungen keine Stellung. In Deutschland ist ein MCV-ACWY Impfstoff (Nimenrix[®]) ab dem 1. Lebensjahr zugelassen, für einen zweiten (Menveo[®]) wurde die Erweiterung der Zulassung ab dem 2. Lebensjahr erteilt (August 2012).

Influenza: Auch wenn es derzeit keine klare Impfeempfehlung für Splenektomie-Patienten für Influenza-Impfungen gibt, sollte eine jährliche Impfung erfolgen. Die Gründe liegen in dem hohen Risiko für Sekundärinfektionen durch Pneumokokken, die bei Influenza-Erkrankungen auftreten können [8].

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 3 bis 6 Monaten nach Transplantation zu impfen. Hierbei sollte PCV-13 verwendet werden. Während des Intervalls bis zur 1. Impfung und bei chronischer Graft-versus-Host-Disease (GvHD) sollte eine prophylaktische Antibiotikagabe erfolgen [16]. Die Impftiter für Pneumokokken und Haemophilus lassen sich steigern, wenn sowohl Stammzellspender und -empfänger geimpft werden [17,36].

Tabelle 6: Impfplan (Pneumokokkenimpfung und Meningokokkenimpfung) bei Asplenie/Splenektomie

Alter	Grundimmunisierung	1. Auffrischung	2. Auffrischung
Pneumokokken			
2 - 12 Mon.	3 x PCV-13 (Abstand 4 Wo)	PCV-13 (mit 12-18 Mo.)	PSV-23 * [#] (mit 24 Mon.)
1 - 6 J.	1x PCV-13	PCV-13 (nach 2-6 Mo.)	PSV-23 * [#] (nach 2-6 Mo.)
> 6 J. u. Erwachsene ^{§**}	1x PCV-13	PSV-23 (nach 2-6 Mo.)	PSV-23 [#] (nach 5 J.)

Legende: * frühestens ab 24 Mon.

[#] spätere einmalige Auffrischung nach 5 Jahre. Kinder erhalten maximal 2 Dosen

[§] PCV ist in Deutschland für Kinder < 5 Jahre und Erwachsene > 50 J. zugelassen; die Erstattungsfähigkeit über die GKV muss gegebenenfalls erfragt werden;

^{**} Nach Expertenmeinungen und aktuellen US-amerikanischen Empfehlungen. Patienten, die mit PSV vorgeimpft sind, erhalten 1x PCV in einem Mindestabstand von 12 Monaten, danach PSV-23 alle 5 Jahre

Meningokokken			
2-12 Mon.	2 x MCV-C (Abstand 2 Mon.)	MCV-ACWY + (nach 12 Mo.)	MCV-ACWY ^{+*} (nach 6-12 Mon.)
> 1 J. und Erwachsene	1x MCV-ACWY ⁺	1x MCV-ACWY ⁺ (nach 2 Mo.)	

Legende: ⁺ Zulassung beachten: Nimenrix[®] ab vollendetem 12. Lebensmonat; Menveo[®] ab vollendetem 24. Lebensmonat

* Spätere Auffrischung: alle 5 Jahre

Haemophilus			
--------------------	--	--	--

Tabelle 6: Impfplan (Pneumokokkenimpfung und Meningokokkenimpfung) bei Asplenie/Splenektomie

2 Mon. - 5 J.	Grundimmunisierung laut Impfplan der STIKO	
> 6 J.	Einmalige Impfung mit HiB-Konjugatimpfstoff (HiB-Mono)	
Influenza (Grippe)		
> 6 J.	Jährliche Gripeschutzimpfung	

Legende: **Abkürzungen**
 PCV-13: 13-valenter Pneumokokken-Konjugatimpfstoff (Prevenar-13®)
 PSV-23: 23-valenter Pneumokokken-Polysaccharidimpfstoff (Pneumovax®)
 MCV-C: Meningokokken-Konjugatimpfstoff Serotyp C (Meningitec®, NeisVac-C®, Menjugate®)
 MCV-ACWY: Meningokokken-Konjugatimpfstoff Serotyp A, C, W, Y (Menveo®, Nimenrix®)
 HiB: Haemophilus-influenzae Typ B-Konjugatimpfstoff (ACT-HiB (nur über Import)
 Details + Aktualisierungen unter www.asplenie-net.org

13 Thrombosen

Eine weitere potentiell auftretende Komplikation nach Splenektomie ist das Risiko von Thrombosen des Venensystems im Bereich der unteren und oberen Hohlvene und der stromaufwärts liegenden großen Venen [8,11-13]. Das Risiko thromboembolischer Ereignisse und PAH variiert in Anhängigkeit von der zur Splenektomie führenden Erkrankung, und ob diese Erkrankung mit einer intravaskulären Hämolyse assoziiert ist (Tabelle 7), die als thromboembolische Komplikationen am häufigsten nach Splenektomie bei Thalassämie intermedia (TI) beobachtet werden.

Tabelle 11: Fehlen intravasaler Hämolyse und Milzfunktion*

Pathophysiologischer Zustand	Beispiel	Risiko für vaskuläre Komplikationen
Keine Hämolyse oder Splenektomie	<ul style="list-style-type: none"> • Normalperson 	Normal

Tabelle 11: Fehlen intravasaler Hämolyse und Milzfunktion*

Hämolyse mit intakter Milz	<ul style="list-style-type: none"> • Hereditäre Spärozytose • Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase Mangel • β-Thalassämie • Andere chron. hämolyt. Anämien 	Normal oder vermindert
Splenektomie ohne Hämolyse	<ul style="list-style-type: none"> • Hereditäre Sphärozytose • Immun-Thrombopenische Purpura • Trauma 	Erhöht bis normal
Splenektomie und Hämolyse	<ul style="list-style-type: none"> • Thalassämie intermedia • Hgb E/β-Thalassämie • Sichelzellerkrankung • Hereditäre Stomatozytose • AIHA 	Deutlich erhöht

Legende: *nach [10]

In einer großen Analyse an 8860 Patienten mit TI lag die Prävalenz thromboembolischer Ereignisse bei 4%, die die meisten Patienten (94%) nach Splenektomie aufwiesen [13]. Die Rate thromboembolischer Komplikationen bei anderen hämatologischen Erkrankung ist bisher nur unzureichend untersucht (Tabelle 8) [11].

Tabelle 12: Zusammenfassung der Evidenzstärke vaskulärer Komplikationen nach Splenektomie bei verschiedenen hämatologischen Erkrankungen*

Medizinischer Zustand	Berichtete vaskuläre Komplikation	Evidenzstärke
Thalassämie	Arteriothrombose	<p>Große multizentrische Analysen [14,37]</p> <p>Individuelle Fallberichte od. kleinere Serien/Analysen [38,39,40,41]</p>

Tabelle 12: Zusammenfassung der Evidenzstärke vaskulärer Komplikationen nach Splenektomie bei verschiedenen hämatologischen Erkrankungen*

	DVT oder PE	Große multizentrische Analysen [14] Retrospektive Übersichtsarbeiten [42,43] Individuelle Fallberichte und kleinere Serien/Analysen [44,45]
	PAH	Querschnittsstudien [46,47]
Sichelzellerkrankung	Arteriothrombose	Große prospektive Kohorte (Schlaganfall) [48]
	DVT oder PE	Nationale Datenbankregister [49,50]
	PAH	Prospektive Kohorte [51]
Hereditäre Sphärozytose	Arteriothrombose	Querschnittsstudien [52,53] Individuelle Fallberichte [54]
	DVT oder PE	Querschnittsstudie [53] Individuelle Fallberichte [55,56]
	PAH	Fallkontrollstudien [57,58] Individuelle Fallberichte [56,59]
Hereditäre Stomatocytose	Arteriothrombose	Individuelle Fallberichte [60]
	DVT oder PE	Kleine Fallserien [61] Individuelle Fallberichte [60]

Tabelle 12: Zusammenfassung der Evidenzstärke vaskulärer Komplikationen nach Splenektomie bei verschiedenen hämatologischen Erkrankungen*

	PAH	Kleine Fallserien [61] Individuelle Fallberichte [60,62,63]
Andere Aspleniezustände	Arteriothrombose	Fall-Kontroll-Studie [64] Individuelle Fallberichte [65, 66, 67]
	DVT oder PE	Fall-Kontroll-Studie (Autopsie) [68] Bevölkerungsbasierte Prävalenzstudie [69] Individuelle Fallberichte [70,71,72,73]
	PAH	Fallkontrollstudien [74,75,76] Individuelle Fallberichte [77,78,79,80]

Legende: *nach [11]

13.1 Thromboseprophylaxe

Die Empfehlungen sind hier nicht eindeutig. Sie gelten nur für den Milzverlust, während bei funktioneller Asplenie ein erhöhtes Thromboserisiko nicht bekannt ist [8,11-13].

Perioperativ und postoperativ: Niedermolekulares Heparin entsprechend den Empfehlungen für abdominelle Eingriffe. Fortführung bis zur vollständigen Mobilisation, mindestens für 4 Wochen nach Splenektomie.

Weiterbehandlung mit Azetylsalizylsäure: Da eine Erhöhung von Thrombosen im arteriellen System nicht belegt ist, ebenso wenig wie die Wirkung von ASS bei Risikopatienten für portale Thrombosen, sind die Meinungen hier kontrovers. Die nach Splenektomie immer erhöhte Thrombozytenzahl ist kein eigener Risikofaktor. Pfortaderthrombosen sind häufiger bei sehr großen Milzen, in einer Arbeit bei Thrombozytose > 600-1000 Tsd/ μ l [81] und bei thrombophiler Diathese. Einige Übersichten empfehlen eine Behandlung mit ASS 100 mg täglich für 1 Jahr nach der Splenektomie [8,13], ohne dass dieses durch die bisherige Daten-

lage begründet wäre. Insbesondere bei Kindern ist die Gefahr thromboembolischer Komplikationen nach Splenektomie schlecht dokumentiert und wahrscheinlich deutlich seltener als bei Erwachsenen. Eventuell kann hier eine ASS-Therapie auf die Periode der postoperativ erhöhten Thrombozytenwerte beschränkt werden.

Da die Prognose von Pfortaderthrombosen durch sofortige Behandlung mit Heparin und später mit oralen Antikoagulanzen verbessert wird bzw. Thromboembolien nicht immer symptomatisch verlaufen müssen, ist im 1. Jahr nach Splenektomie die Überwachung von Risikopatienten mittels Doppler-Ultraschall-Diagnostik und Bestimmung der D-Dimere zu erwägen [8,13]. Die Patienten und ihre betreuenden Ärzte sind auf die Symptome einer Pfortaderthrombose aufmerksam zu machen, so dass eine sofortige Diagnostik bei frühen (allerdings meist unspezifischen Symptomen) erfolgen kann.

14 Kontrollen/Verlaufsuntersuchungen

Zukünftig erscheint relevant, dass thromboembolische Risiken nach Splenektomie bei Personen ohne weiterbestehende Hämolyse (z.B. hereditäre Sphärozytose, ITP und Trauma) besser bezüglich der Rolle der Milzfunktion und hinsichtlich vaskulärer Hämostase definiert wird [11]. Pulmonal arterielle Hypertonie (PAH) bei Personen mit reduzierter oder fehlender Milzfunktion, die unbehandelt bleibt, zeigt hohe Mortalitätsraten, kann aber auf neue Therapeutika (Kalziumantagonisten, Prostanoiden, Endothelin-Rezeptor-Antagonisten, Natriumoxide, Phosphodiesterasehemmer und operative Interventionen) ansprechen [82]. Größere Kenntnis über die Prävalenz, das Alter und relevante Risikofaktoren für PAH und anderer vaskulärer Komplikationen nach Splenektomie sollten zudem bei Patienten mit hereditärer Sphärozytose, ITP, AIHA und anderen Konditionen, bei denen eine Splenektomie vorteilhaft erwogen wird, untersucht werden. Wenn Risikofaktoren bzw. Biomarker für Thrombosen und PAH bzw. arterieller oder venöser Gefäßverschlüsse identifiziert wären, könnten Patienten zudem hinsichtlich des Monitorings und der Durchführung thromboembolischer Prophylaxen besser beraten werden und Evidenz-basierter einer kurzen oder dauerhaften Thromboseprophylaxe zugeführt werden [10]. Etliche Autoren empfehlen die kurzfristige oder länger-andauernde Thromboembolieprophylaxe insbesondere bei Thalassämie-Patienten [10, 72, 83-85], wenngleich prospektive Studien für den Nutzen dieses Vorgehens fehlen. Zukünftige Studien sind somit nötig, um die Risiken bezüglich thromboembolischer und vaskulärer Ereignisse bei begleitender Hämolyse, Splenektomie und deren Kombination zu evaluieren [11].

15 Zusammenfassung und Ausblick

Obwohl ein post-Splenektomie- und Hyposplenie-Status Patienten zu thromboembolischen Komplikationen prädisponieren kann, sind die hauptsächlich gefürchteten Risiken die der Immuninkompetenz bzw. des Auftretens schwerer Infektionen. Milz-erhaltende Operationstechniken werden deshalb gehäuft bei Notfall- und elektiven Splenektomien durchgeführt, trotzdem ist die Morbidität und Mortalität mit Milzdysfunktion bzw. Asplenie noch immer unannehmbar hoch.

Bei Erkrankungen, die mit einer gestörten Milzfunktion assoziiert sind, sollte deshalb die Milzfunktion getestet werden (Szintigraphie, pitted-Erythrozytenzählung bzw. Nachweis Howel-Jolly-Körperchen) und wenn die Milzfunktion nachweisbar gestört bzw. fehlend ist, Präventivmaßnahmen zur Verhinderung von PSS/OPSI getroffen werden [1,8]. Bei Kindern, bei denen eine Splenektomie vorgesehen ist, sollte diese, wenn elektiv durchführbar, bis zum Erreichen von 6-12 Jahren verschoben werden [1]. Während der Splenektomie aufgrund eines Traumas sollten Operateure soviel Milzgewebe wie möglich sparend operieren und dieses als Splenoseherde (Splenosis) belassen. Prophylaxen gegen kapselbildende Bakterien und Impfmaßnahmen sind zudem unumgänglich. Klinische und experimentelle Untersuchungen lassen vermuten, dass Konjugatimpfstoffe günstiger als die traditionelle PPV-23 bei jüngeren Kindern ist, bisher existieren jedoch noch zu wenig Daten, um deren generellen Einsatz zu empfehlen.

Patienten, deren Angehörige und praktizierende Ärzte sollten sich des lebenslangen PSS/OPSI-Risikos bei Aplenie/Hyposplenismus bewusst sein und dass die sofortige Antibiotikatherapie nicht nur bei Kindern und immunkompromittierten Patienten nötig ist, sondern auch bei Tierbissen und Auslandsreisen. Bei asplenischen oder hyposplenischen Patienten muss jede Fieberepisode/-erkrankung sofort und sehr sorgfältig untersucht und prompt behandelt werden [1,8].

16 Literatur

1. Di Sabatino A, Carsetti R, Corazza GR: Post-splenectomy and hyposplenic states. *Lancet* 378:86-97, 2011. PMID: 21474172
2. Ram S, Lewis LA, Rice PA: Infections of people with complement deficiencies and patients who have undergone splenectomy. *Clin Microbiol Rev* 23:740-780,2010. DOI: 10.1128/CMR.00048-09
3. Bisharat N, Omari H, Lavi I, Raz R: Risk of infection and death among post-splenectomy patients. *J Infect* 43:182-186, 2001. DOI: 10.1053/jinf.2001.0904
4. Thomsen RW, Schoonen WM, Farkas DK, et al.: Risk for hospital contact with infection in patients with splenectomy: a population-based cohort study. *Ann Intern Med* Oct. 151:546-555, 2009. PMID: 19841456
5. Kyaw MH, Holmes EM, Toolis F, et al.: Evaluation of severe infection and survival after splenectomy. *Am J Med* 119:e1-7, 2006. DOI: 10.1016/j.amjmed.2005.07.044
6. 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* 15:52-60, 1997. PMID: 8996124
7. Holdsworth RJ, Irving AD, Cuschieri A: Postsplenectomy sepsis and its mortality rate: actual versus perceived risks. *The British journal of surgery* 78:1031-1038, 1991. PMID: 1933181
8. Engelhardt M, Haas PS, Theilacker C, et al.: [Prevention of infections and thromboses after splenectomy or because of functional loss of the spleen]. *Dtsch Med Wochenschr* 134:897-902, 2009. DOI: 10.1055/s-0029-1220231
9. Krueztzmann S , Rosado MM , Weber H , Germing U , Tournilhac O , Peter HH , Berner R , Peters A , Boehm T , Plebani A , Quinti I ,

- Carsetti R : Human immunoglobulin M memory B cells controlling *Streptococcus pneumoniae* infections are generated in the spleen. *J Exp Med* 197:939-945, 2003. DOI: 10.1084/jem.20022020
10. de Montalembert M, Lenoir G: Antibiotic prevention of pneumococcal infections in asplenic hosts: admission of insufficiency. *Ann Hematol* 83:18-21, 2004. DOI: 10.1007/s00277-003-0779-x
 11. Crary SE , Buchanan GR : Vascular complications after splenectomy for hematologic disorders. *Blood* 114:2861-2868, 2009. DOI: 10.1182/blood-2009-04-210112
 12. Thomsen RW, Schoonen WM, Farkas DK, et al.: Risk of venous thromboembolism in splenectomized patients compared with the general population and appendectomized patients: a 10-year nationwide cohort study. *J Thromb Haemost* 8:1413-1416, 2010. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2010.03849.x
 13. 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. *Archives of surgery* 141:663-669, 2006. DOI: 10.1001/archsurg.141.7.663
 14. Taher A , Isma'eel H , Mehio G, Bignamini D, Kattamis A, Rachmilewitz EA, Cappellini MD: Prevalence of thromboembolic events among 8,860 patients with thalassaemia major and intermedia in the Mediterranean area and Iran. *Thromb Haemost* 96:488-491, 2006. DOI: 10.1160/TH06-05-0267
 15. Melles DC , de Marie S : Prevention of infections in hyposplenic and asplenic patients: an update. *Neth J Med* 62:45-52, 2004. PMID: 15127830
 16. Engelhard D, Akova M, Boeckh MJ, et al.: Bacterial infection prevention after hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 44:467-470, 2009. DOI: 10.1038/bmt.2009.257
 17. 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* 101:831-836, 2003. DOI: 10.1182/blood-2002-03-0832
 18. Schwartz PE , Sterioff S , Mucha P , Melton LJ 3rd , Offord KP : Post-splenectomy sepsis and mortality in adults. . *JAMA* 248:2279-2283, 1982. PMID: 7131680
 19. Price VE , Dutta S, Blanchette VS, Butchart S, Kirby M, Langer JC, Ford-Jones EL: The prevention and treatment of bacterial infections in children with asplenia or hyposplenia: practice considerations at the Hospital for Sick Children, Toronto. *Pediatr Blood Cancer* 46:597-603, 2006. DOI: 10.1002/psc.20477
 20. Bader - Meunier B, Gauthier F, Archambaud F et al.: Long-term evaluation of the beneficial effect of subtotal splenectomy for management of hereditary spherocytosis. *Blood* 97:399-403, 2001. DOI: 10.1182/blood.V97.2.399
 21. Stoehr GA, Sobh JN, Luecken J, et al.: Near-total splenectomy for hereditary spherocytosis: clinical prospects in relation to disease severity. *Br J Haematol* 132:791-793, 2006. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2005.05956.x
 22. El-Alfy MS, El-Sayed MH. Overwhelming postsplenectomy infection: is quality of patient knowledge enough for prevention? *Hematol J* 5:77-80, 2004. PMID: 14745434

23. John AB , Ramlal A , Jackson H , Maude GH , Sharma AW , Serjeant GR : Prevention of pneumococcal infection in children with homozygous sickle cell disease. *Br Med J (Clin Res Ed)* 288:1567-1570, 1984. PMID: 6426646
24. Gaston MH , Verter JI, Woods G, Pegelow C, Kelleher J, Presbury G, Zarkowsky H, Vichinsky E, Iyer R, Lobel JS, et al: Prophylaxis with oral penicillin in children with sickle cell anemia. A randomized trial. *N Engl J Med* 3 14:1593-1599, 1986. PMID: 3086721
25. Pedersen FK , Henrichsen J, Schiffman G: Antibody response to vaccination with pneumococcal capsular polysaccharides in splenectomized children. *Acta Paediatr Scand* 71:451-455, 1982. PMID: 7136661
26. Konradsen HB , Henrichsen J: Pneumococcal infections in splenectomized children are preventable. *Acta Paediatr Scand* 80:423-427, 1991. PMID: 2058391
27. Davies EG, Riddington C, Lottenberg R, Dower N: Pneumococcal vaccines for sickle cell disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;(1):CD003885. DOI: 10.1002/14651858.CD003885.pub2
28. Lazarus R, Clutterbuck E, Yu L-M, et al.: A randomized study comparing combined pneumococcal conjugate and polysaccharide vaccination schedules in adults. *Clin Infect Dis* 52:736-742, 2011. DOI: 10.1093/cid/cir003
29. STIKO: Stellungnahme zur Impfung Erwachsener gegen Pneumokokken. *Epidemiologisches Bulletin* 7:55-56, 2012. http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2012/Ausgaben/07_12.pdf?__blob=publicationFile
30. American Committee for Immunization Practices (ACIP): Recommendations for Pneumococcal Vaccine use among Immunocompromised Adults. ACIP Meeting 20.06.2012. <http://www.cdc.gov/vaccines/recs/acip/slides-jun12.htm#pcv>
31. STIKO: Hinweise zu Impfungen für Patienten mit Immundefizienz. *Epidemiologisches Bulletin* 10: 1-12, 2005. http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2005/Sonderausgaben/Sonderdruck_STIKO-Hinweise_Nov-2005.pdf?__blob=publicationFile
32. Cherif H, Landgren O, Konradsen HB, Kalin M, Björkholm M: Poor antibody response to pneumococcal polysaccharide vaccination suggests increased susceptibility to pneumococcal infection in splenectomized patients with hematological diseases. *Vaccine* 24:75-81, 2006. DOI: 10.1016/j.vaccine.2005.07.054
33. Mourtzoukou EG, Pappas G, Peppas G, Falagas ME: Vaccination of asplenic or hyposplenic adults. *The British Journal of Surgery* 95:273-280, 2008. DOI: 10.1002/bjs.6106
34. Committee on Infectious Diseases: Meningococcal conjugate vaccines policy update: booster dose recommendations. *Pediatrics* 128: 1213-1218, 2011. DOI: 10.1542/peds.2011-2380
35. Balmer P, Falconer M, McDonald P, et al.: Immune response to meningococcal serogroup C conjugate vaccine in asplenic individuals. *Infect Immun* 72:332-337, 2004. DOI: 10.1128/IAI.72.1.332-337.2004
36. Empfehlungen zur Impfung von Empfängerinnen und Empfängern von Blutstammzellen. Bundesamt für Gesundheit (BAG) und Eidgenössische Kommission für Impffragen (EK IF), Stand April 2012.
37. Borgna Pignatti C , Carnelli V , Caruso V , Dore F , De Mattia D , Di Palma A , Di Gregorio F , Romeo MA , Longhi R , Mangiagli A , Melevendi C , Pizzarelli G , Musumeci S : Thromboembolic events in beta thalassemia

- major: an Italian multicenter study. *Acta Haematol* 99:76-79, 1998. PMID: 9554453
38. Incorpora G , Di Gregorio F , Romeo MA, Pavone P, Trifiletti RR, Parano E: Focal neurological deficits in children with beta-thalassemia major. *Neuropediatrics* 30:45-48, 1999. DOI: 10.1055/s-2007-973457
 39. Sanefuji M , Ohga S , Kira R, Yoshiura T, Torisu H, Hara T: Moyamoya syndrome in a splenectomized patient with beta-thalassemia intermedia. *J Child Neurol* 21:75-77, 2006. PMID: 16551458
 40. Singh R , Venketasubramanian N: Recurrent cerebral infarction in beta thalassaemia major. *Cerebrovasc Dis* 17: 344-345, 2004. PMID: 15103184
 41. Brankovic-Sreckovic V , Milic Rasic V, Djordjevic V, Kuzmanovic M, Pavlovic S: Arterial ischemic stroke in a child with beta-thalassemia trait and methylenetetrahydrofolate reductase mutation. *J Child Neurol* 22: 208-210, 2007. PMID: 17621484
 42. Cappellini MD , Robbiolo L , Bottasso BM , Coppola R , Fiorelli G , Mannucci AP : Venous thromboembolism and hypercoagulability in splenectomized patients with thalassaemia intermedia. *Br J Haematol* 111:467-473, 2000. PMID: 11122086
 43. Moratelli S , De Sanctis V , Gemmati D , Serino ML , Mari R , Gamberini MR , Scapoli GL : Thrombotic risk in thalassemic patients. *J Pediatr Endocrinol Metab* 11 Suppl 3:915-921, 1998. PMID: 10091165
 44. Tso SC , Chan TK , Todd D: Venous thrombosis in haemoglobin H disease after splenectomy. *Aust N Z J Med* 12:635-638, 1982. PMID: 6962715
 45. Wijburg FA , van den Berg W, van Teunenbroek A, Weening RS : Thromboembolic complications after splenectomy in HbE-beta-thalassaemia. *Eur J Pediatr* 147: 444-445, 1988. PMID: 3396603
 46. Singer ST , Kuypers FA , Styles L, Vichinsky EP, Foote D, Rosenfeld H: Pulmonary hypertension in thalassemia: association with platelet activation and hypercoagulable state. *Am J Hematol* 81 :670-675, 2006. DOI: 10.1002/ajh.20640
 47. Phrommintikul A , Sukonthasarn A , Kanjanavanit R , Nawarawong W : Splenectomy : a strong risk factor for pulmonary hypertension in patients with thalassaemia. *Heart* 92: 1467-1472, 2006. DOI: 10.1136/hrt.2005.079970
 48. Ohene-Frempong K , Weiner SJ, Sleeper LA, Miller ST, Embury S, Moohr JW, Wethers DL, Pegelow CH, Gill FM: Cerebrovascular accidents in sickle cell disease: rates and risk factors. *Blood* 91:288-294. 1998 PMID: 9414296
 49. James AH , Jamison MG , Brancazio LR, Myers ER: Venous thromboembolism during pregnancy and the postpartum period: incidence, risk factors, and mortality. *Am J Obstet Gynecol* 194: 1311-1315, 2006. DOI: 10.1016/j.ajog.2005.11.008
 50. Stein PD , Beemath A, Meyers FA, Skaf E, Olson RE: Deep venous thrombosis and pulmonary embolism in hospitalized patients with sickle cell disease. *Am J Med* 119:897.e7-11, 2006. DOI: 10.1016/j.amjmed.2006.08.015
 51. Gladwin MT , Sachdev V , Jison ML, Shizukuda Y, Plehn JF, Minter K, Brown B, Coles WA, Nichols JS, Ernst I, Hunter LA, Blackwelder WC, Schechter AN, Rodgers GP, Castro O, Ognibene FP: Pulmonary hypertension as a risk factor for death in patients with sickle cell disease. *N Engl J Med* 350:886-895, 2004. PMID: 14985486

52. Schilling RF : Spherocytosis , splenectomy, strokes, and heart attacks. *Lancet* 350:1677-1678, 1997. PMID: 9400518
53. Schilling RF , Gangnon RE , Traver MI: Delayed adverse vascular events after splenectomy in hereditary spherocytosis. *J Thromb Haemost* 6(8):1289-95, 2008. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2008.03024.x
54. Bruguier A , Clement MC , Texier P, Ponsot G: Cerebral ischemic accident and hereditary spherocytosis]. *Arch Fr Pediatr* 40:653-654, 1983. PMID: 6651456
55. Hayag-Barin JE , Smith RE , Tucker FC Jr : Hereditary spherocytosis, thrombocytosis, and chronic pulmonary emboli: a case report and review of the literature. *Am J Hematol* 57:82-84, 1998. PMID: 9423823
56. Jardine DL , Laing AD : Delayed pulmonary hypertension following splenectomy for congenital spherocytosis. *Intern Med J* 34:214-216, 2004. DOI: 10.1111/j.1444-0903.2004.00580.x
57. Jaïs X, loos V , Jardim C, Sitbon O, Parent F, Hamid A, Fadel E, Dartevelle P, Simonneau G, Humbert M: Splenectomy and chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Thorax* 60: 1031-1034, 2005. DOI: 10.1136/thx.2004.038083
58. Hoepfer MM , Niedermeyer J , Hoffmeyer F, Flemming P, Fabel H: Pulmonary hypertension after splenectomy? *Ann Intern Med* 130:506-509, 1999. PMID: 10075618
59. Smedema JP , Louw VJ: Pulmonary arterial hypertension after splenectomy for hereditary spherocytosis. *Cardiovasc J Afr* 18:84-89, 2007. PMID: 17497044
60. Gallagher PG , Chang SH , Rettig MP , Neely JE , Hillery CA , Smith BD , Low PS : Altered erythrocyte endothelial adherence and membrane phospholipid asymmetry in hereditary hydrocytosis. *Blood* 101:4625-4627, 2003. DOI: 10.1182/blood-2001-12-0329
61. Stewart GW , Amess JA , Eber SW , Kingswood C , Lane PA , Smith BD , Mentzer WC : Thrombo-embolic disease after splenectomy for hereditary stomatocytosis. *Br J Haematol* 93:303-310, 1996. PMID: 8639421
62. Yoshimoto A , Fujimura M , Nakao S: Pulmonary hypertension after splenectomy in hereditary stomatocytosis. *Am J Med Sci* 330:195-197, 2005. PMID: 16234613
63. Murali B , Drain A , Sellar D , Dunning J , Vuylsteke A : Pulmonary thromboendarterectomy in a case of hereditary stomatocytosis. *Br J Anaesth* 91:739-741, 2003. DOI: 10.1093/bja/aeg237
64. Robinette CD , Fraumeni JF Jr: Splenectomy and subsequent mortality in veterans of the 1939-45 war. *Lancet* Jul 16;2(8029):127-129, 1977. PMID: 69206
65. Kim BJ , Park KW , Koh SB, Kim HK, Jung HL, Park MK, Lee DH: Stroke induced by splenectomy in hemoglobin Madrid: autopsy clues to the underlying mechanism. *Blood Coagul Fibrinolysis* 16:141-144, 2005. PMID: 15741802
66. Gyan E , Darre S , Jude B , Cambier N , Demory JL , Bauters F , Rose C : Acute priapism in a patient with unstable hemoglobin Perth and Factor V Leiden under effective oral anticoagulant therapy. *Hematol J* 2:210-211, 2001. PMID: 11920248
67. Ahn YS , Horstman LL , Jy W, Jimenez JJ, Bowen B: Vascular dementia in patients with immune thrombocytopenic purpura. *Thromb Res* 107:337-344. 2002. DOI: 10.1016/S0049-3848(02)00337-7

68. Pimpl W , Dapunt O , Kaindl H, Thalhamer J: Incidence of septic and thromboembolic-related deaths after splenectomy in adults. *Br J Surg* . 1989 May;76(5):517-21. PMID: 2736368
69. Linet MS , Nyrén O, Gridley G, Adami HO, Buckland JD, McLaughlin JK, Fraumeni JF Jr.: Causes of death among patients surviving at least one year following splenectomy. *Am J Surg* 172:320-323, 1996. PMID: 8873521
70. Tiede MP , Ahn ER , Jy W, Scagnelli T, Bidot CJ, Horstman LL, Jimenez JJ, Ahn YS: Life-threatening hypercoagulable state following splenectomy in ITP: successful management with aggressive antithrombotic therapy and danazol. *Clin Appl Thromb Hemost* 11:347-352, 2005. DOI: 10.1177/107602960501100316
71. Chou R , DeLoughery TG : Recurrent thromboembolic disease following splenectomy for pyruvate kinase deficiency. *Am J Hematol* 67:197-199, 2001. PMID: 11391719
72. Mohren M , Markmann I , Dworschak U, Franke A, Maas C, Mewes S, Weiss G, Jentsch-Ullrich K. Thromboembolic complications after splenectomy for hematologic diseases. *Am J Hematol* 76:143-147, 2004. PMID: 15164380
73. Delaitre B , Blezel E , Samama G , Barrat C , Gossot D , Bresler L , Meyer C , Heyd B , Collet D , Champault G : Laparoscopic splenectomy for idiopathic thrombocytopenic purpura. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 12:412-419, 2002. PMID: 12496547
74. Jaïs X , loos V , Jardim C , Sitbon O , Parent F , Hamid A , Fadel E , Darteville P , Simonneau G , Humbert M : Splenectomy and chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Thorax* 60:1031-1034, 2005. DOI: 10.1136/thx.2004.038083
75. Hoepfer MM , Niedermeyer J , Hoffmeyer F, Flemming P, Fabel H: Pulmonary hypertension after splenectomy? *Ann Intern Med* 130:506-509, 1999. PMID: 10075618
76. Bonderman D , Jakowitsch J , Adlbrecht C, Schemper M, Kyrle PA, Schönauer V, Exner M, Klepetko W, Kneussl MP, Maurer G, Lang I: Medical conditions increasing the risk of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Thromb Haemost* 93 :512-516, 2005. DOI: 10.1160/TH04-10-0657
77. Lode HN , Krings G , Schulze-Neick I , Dähmlow S , Schroeder U , Bonnet R , DaPalma J , Luck W , Strauss G , Berger F , Gaedicke G : Pulmonary hypertension in a case of Hb-Mainz hemolytic anemia. *J Pediatr Hematol Oncol* 29: 173-177, 2007. PMID: 17356397
78. Heller PG , Grinberg AR , Lencioni M, Molina MM, Roncoroni AJ: Pulmonary hypertension in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Chest* 102:642-643, 1992. PMID: 1643968
79. Rich S , Hart K : Familial pulmonary hypertension in association with an abnormal hemoglobin. Insights into the pathogenesis of primary pulmonary hypertension. *Chest* 99:1208-1210, 1991. PMID: 1708327
80. Marvin KS , Spellberg RD : Pulmonary hypertension secondary to thrombocytosis in a patient with myeloid metaplasia. *Chest* 103:642-644, 1993. PMID: 8432180
81. Stoehr GA, Sobh JN, Luecken J, et al.: Near-total splenectomy for hereditary spherocytosis: clinical prospects in relation to disease severity. *Br J Haematol* 132:791-793, 2006. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2005.05956.x

82. Raiesdana A , Loscalzo J. Pulmonary arterial hypertension . Ann Med 38:95-110, 2006. DOI: 10.1080/07853890600622143
83. Cappellini MD , Robbiolo L , Bottasso BM , Coppola R , Fiorelli G , Mannucci AP : Venous thromboembolism and hypercoagulability in splenectomized patients with thalassaemia intermedia. Br J Haematol 111:467-473, 2000. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2000.02376.x
84. Eldor A , Rachmilewitz EA : The hypercoagulable state in thalassemia. Blood 99:36-43, 2002. DOI: 10.1182/blood.V99.1.36
85. Cohen AR , Galanello R , Pennell DJ, Cunningham MJ, Vichinsky E. Thalassemia. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 14-34, 2004. DOI: 10.1182/asheducation-2004.1.14

17 Aktive Studien

siehe: ClinicalTrials.gov

18 Links

http://asplenie-net.org/leitlinie_splenektomie_2009/impfempfehlungen/

19 Anschriften der Verfasser

Prof. Dr. Monika Engelhardt

Klinik Innere Medizin I
Hämatologie, Onkologie & Stammzelltransplantation
Hugstetterstr. 55
79106 Freiburg
monika.engelhardt@uniklinik-freiburg.de

Prof. Dr. Stefan Eber

Kinder- u. Jugendarzt
Schwerpunktpraxis für Pädiatrische Hämatologie- Onkologie, Gerinnungsstörungen und Kinderklinik der Technischen Universität
Waldfriedhofstr. 73
81377 München
monika.engelhardt@uniklinik-freiburg.de

Prof. Dr. med. Ulrich Germing

Universitätsklinikum Düsseldorf
Klinik für Hämatologie, Onkologie und Klinische Immunologie
Moorenstr. 5
40225 Düsseldorf
germing@med.uni-duesseldorf.de

Prof. Dr. med. Hermann Heimpel

Zentrum für Innere Medizin
Universitätsklinikum Ulm
Albert-Einstein-Allee 23
89081 Ulm
hermann.heimpel@uniklinik-ulm.de

Prof. Dr. med. Winfried V. Kern

Klinik für Innere Medizin II
Zentrum für Infektiologie und Reisemedizin
Universitätsklinikum Freiburg
Hugstetter Str. 55
79106 Freiburg
winfried.kern@uniklinik-freiburg.de

PD Dr. Markus Schmutge

Pädiatrische Hämatologie/Onkologie
Universitäts-Kinderklinik Zürich
Steinwiesstr. 75
CH-8032 Zürich
markus.schmutge@kispi.uzh.ch

20 Offenlegung potentieller Interessenkonflikte

alle Autoren: keine

Danksagung : Die Impfpfehlungen wurden unter Mitarbeit von Herrn Prof. Ch. Berger, Co-Leiter Infektiologie, Kinderspital Zürich, verfasst.