

Asplenie und Hyposplenismus (früher: Prävention von Infektionen und Thrombosen nach Splenektomie 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.
Bauhofstr. 12
10117 Berlin

Geschäftsführende Vorsitzende: Prof. Dr. med. Claudia Baldus

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

info@dgho.de

www.dgho.de

Ansprechpartner

Prof. Dr. med. Bernhard Wörmann
Medizinischer Leiter

Quelle

www.onkopedia.com

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 Zusammenfassung	2
2 Grundlagen	2
2.1 Definition und Basisinformationen	2
2.2 Epidemiologie	2
2.3 Pathogenese	2
2.4 Weitere Risikofaktoren	2
4 Klinisches Bild	2
4.1 Splenektomie und Hyposplenismus	2
4.2 Postsplenektomie-Sepsis (PSS)	2
5 Diagnostik	2
5.1 Milzfunktion	2
6 Therapie	2
6.1 Postsplenektomie-Sepsis (PSS)	2
6.1.1 Management	2
6.1.2 Prävention von PSS	2
6.1.2.1 Subtotale Splenektomie	2
6.1.2.2 Schulung und Stand-By-Antibiotika-Notfalltherapie	2
6.1.2.3 Antibiotikaprophylaxe	2
6.1.2.4 Malariaprophylaxe	2
6.1.2.5 Infektionsprävention: Impfungen	2
6.1.2.6 Asplenie/Hyposplenismus im Kontext SARS-CoV-2-Pandemie	2
6.2 Thrombosen	2
6.2.1 Inzidenz	2
6.2.2 Thromboseprophylaxe	2
8 Kontrollen/Verlaufsuntersuchungen	2
9 Literatur	2
10 Aktive Studien	2
14 Links	2
16 Anschriften der Verfasser	2
17 Offenlegung potentieller Interessenkonflikte	2

Asplenie und Hyposplenismus (früher: Prävention von Infektionen und Thrombosen nach Splenektomie oder funktioneller Asplenie)

Stand: Mai 2020

Erstellung der Leitlinie:

- [Regelwerk](#)
- [Interessenkonflikte](#)

Autoren: Monika Engelhardt, Stefan Eber, Ulrich Germing, Markus Schmutz, Liner, Siegbert Rieg

Vorherige Autoren: Peter Haas, Hermann Heimpel, Winfried V. Kern, Milen Minkov, Christian Theilacker

1 Zusammenfassung

Postsplenektomie- und Hyposplenie-Status prädisponieren Patienten zu thromboembolischen Komplikationen und erhöhen das Risiko 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 hoch. Bei Erkrankungen, die mit einer gestörten Milzfunktion assoziiert sind, sollte deshalb die Milzfunktion getestet werden (Szintigraphie, „Pitted Erythrocytes“-Zählung bzw. Nachweis von Howell-Jolly-Körperchen), und bei nachweisbar gestörter oder fehlender Milzfunktion Präventivmaßnahmen zur Verhinderung einer Postsplenektomie-Sepsis (PSS) getroffen werden.

Bei Kindern, bei denen eine Splenektomie vorgesehen ist, sollte diese, wenn elektiv durchführbar, bis zum Erreichen des 6. Lebensjahrs verschoben werden. Während der Splenektomie aufgrund eines Traumas sollten Operateure möglichst Milzgewebe-sparend operieren und dieses als Splenoseherde (Splenosis) belassen. Prophylaxen gegen kapselbildende Bakterien und Impfmaßnahmen sind unumgänglich.

Patienten, deren Angehörige und die behandelnden Ärzte sollten sich des lebenslangen PSS-Risikos und der damit einhergehenden Erforderlichkeit von Präventionsmaßnahmen bei Asplenie/Hyposplenismus bewusst sein. Bei asplenischen oder hyposplenischen Patienten muss jede Fieberepisode/-erkrankung sofort und sehr sorgfältig untersucht und prompt behandelt werden.

2 Grundlagen

2.1 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- 4]. Eine Hyposplenie 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 selten kongenital auftritt, als häufiger eine Operationsfolge darstellt, siehe [Tabelle 1](#).

2.2 Epidemiologie

Menschen ohne Milz oder mit nicht funktionstüchtiger Milz sind durch schwere bakterielle Infektionen gefährdet. Die Inzidenz Krankenhaus-pflichtiger Infektionen beträgt gemäß populationsbezogener Daten aus Dänemark 77/1000 Patientenjahre [2] bzw. 97/1000 Patientenjahre laut einer prospektiven Kohortenstudie aus Deutschland [8]. Besonders schwere Infektionen werden als Postsplenektomie-Sepsis (PSS) oder Overwhelming-Postsplenectomy-Infection (OPSI) bezeichnet, deren Inzidenz studien- und populationsabhängig bei 1-11/1000 Patientenjahre angegeben wird [1, 2, 4, 6, 8]. Die PSS-Sterblichkeit liegt bei bis zu 50% [9]. Bei frühzeitiger Diagnose und sofortigem Einsatz bakterizider Antibiotika ist sie deutlich zu senken [4- 7][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 [4- 7][9]. Erkrankungen, die zur Splenektomie führen können, sind in [Tabelle 2](#) aufgeführt. Obwohl das PSS-Risiko nach Milzverlust lebenslang besteht, gelten die ersten 2-3 Jahre nach Splenektomie als vulnerable Phase, in der zwei Drittel aller PSS-Fälle auftreten [10, 11]. Gleiche Infektionsrisiken bestehen auch bei anatomisch erhaltener, aber funktionsunfähiger Milz, siehe [Tabelle 1](#).

Aus retrospektiven Kohortenstudien an 20.132 Splenektomie-Patienten wurden das standardisierte Inzidenz-Risiko (SIR) für eine Hospitalisierung aufgrund einer Sepsis untersucht, welches mit 5,7 erhöht vorlag. Dieses Risiko war - nach Indikation der Splenektomie - als SIR von 3,4 bei Traumapatienten geringer als bei hämatologischen Tumorerkrankungen mit 18 [4].

Eine Analyse aus Dänemark an 3.812 splenektomierten Patienten bestätigte dieses und zeigte das höchste Infektrisiko innerhalb 90 Tage nach Splenektomie und eine Risikoerhöhung von 4,6-fach, welche bei hämatologischen Erkrankungen am höchsten ausfiel [2].

Eine Datenanalyse von 3.274 asplenischen Patienten der "Victorian Spleen Registry" in Australien verzeichnete bei 492 (15%) mindestens eine Infektionsepisode und 47 schwere (die Intensivstation benötigende) PSS-Fälle (1,4%). Das PSS-Risiko war bei älteren Patienten und solchen mit medizinisch-bedingter Hyposplenie erhöht. Insgesamt war eine PSS aber eine weniger frequente Komplikation und ein fulminanter Verlauf, die Intensivstation benötigend, in der Minderheit der Patienten auftretend [6]. Adjustierte Kurz- und Langzeit-Mortalitätsrisiken splenektomierter Patienten gegenüber der Allgemeinbevölkerung haben die zugrundeliegende Splenektomie-Indikation als Hauptrisiko identifiziert und weniger die Splenektomie allein [9].

Tabelle 1: Hyposplenie-assoziierte Erkrankungen und solche, die zur Splenektomie führen [12]

Kongenitale Formen <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 	Autoimmunerkrankungen <ul style="list-style-type: none"> • Systemischer Lupus erythematosus • Rheumatoide Arthritis • Glomerulonephritis • Wegner Granulomatose • Goodpasture Syndrom • Sjögren Syndrom • Nodale Polyarteritis • Thyroiditis • Sarkoidose
Gastrointestinale Erkrankungen <ul style="list-style-type: none"> • Zöliakie • Inflammatorische Darmerkrankungen • M. Whipple • Dermatitis herpetiformis • Intestinale Lymphangiectasie • Ideopathisch chronisch ulcerative Enteritis 	Infektiöse Erkrankungen <ul style="list-style-type: none"> • HIV / AIDS • Pneumokokken-Meningitis • Malaria
Lebererkrankungen <ul style="list-style-type: none"> • Chronisch aktive Hepatitis • Primär biliäre Zirrhose • Hepatische Zirrhose und portale Hypertension • Alkohol-bedingte Lebererkrankung 	Iatrogene Formen <ul style="list-style-type: none"> • Kontakt / Einnahme von Methyldopa • Hochdosierte Steroidgabe • Total-parenterale Ernährung • Milzbestrahlung
Hämatologisch und onkologische Erkrankungen <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) 	Veränderung der splenischen Zirkulation <ul style="list-style-type: none"> • Milzarterienverschluss • Milzvenenthrombose
	Verschiedenes <ul style="list-style-type: none"> • Amyloidose

Tabelle 2: Erkrankungen, die zur Splenektomie führen können [12]

<ul style="list-style-type: none"> • Hämolytische Anämien (v.a. hereditäre Sphärozytose) • Sichelzellerkrankung • β-Thalassämien • Refraktäre 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)
--

2.3 Pathogenese

Mit fehlender Milzfunktion geht der Verlust von spezialisierten Makrophagen und B-Zellen der Marginalzone der Milz einher. Immunologische und hämatologische Konsequenzen sind unter anderem:

- Verminderte Elimination schwach-opsonierter bakterieller Antigene
- Eingeschränkte humorale Immunantwort auf Neoantigene durch verminderte IgM- und T-Lymphozyten-unabhängige Antikörper-Produktion
- Schwache Antikörper-Antwort gegenüber Polysaccharid-Antigenen (insbesondere kapselt-ragende Erreger)

- Quantitative und qualitative Einschränkungen in der klassischen und alternativen Komplement-Aktivierungskaskade und dadurch abgeschwächte Opsonierung
- Vermindertes Filtrieren partikulärer Antigene und alterierter/älterer Blutbestandteile [4- 7]

2.4 Weitere Risikofaktoren

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 [3, 7, 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, die zur Splenektomie geführt hat, und ob diese Erkrankung mit einer intravaskulären Hämolyse assoziiert ist. Thromboembolische Komplikationen werden am häufigsten nach Splenektomie bei Thalassaemia intermedia (TI) beobachtet, welche neben der ineffektiven Erythropoese eine chronische intravaskuläre Hämolyse zeigt. In einer Analyse an 8.860 Patienten mit Thalassaemia intermedia 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 weniger gut untersucht [15, 16].

4 Klinisches Bild

4.1 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, 2, 12][4- 7].

Indikationen zur therapeutischen Splenektomie können hämolytische Anämien, wie die Sphärozytose, schwere Formen der kongenitalen dyserythropoetischen Anämie Typ II, schwere Thalassämieformen, Sichelzellkrankheit, 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. Haarzellleukämie) mit ausgeprägter Milzvergrößerung und Hypersplenismus praktisch keine Splenektomie mehr durchgeführt, bedingt durch die Fortschritte der onkologischen Systemtherapie [12, 18].

Ein erworbener Verlust der Milzfunktion bei Adoleszenten und Erwachsenen (funktionelle Asplenie oder Hyposplenismus) findet sich vor allem bei der auch in Deutschland häufiger gesehenen Sichelzellkrankheit (bei etwa der Hälfte aller Patienten, unabhängig von der genetischen Konstellation, aber nicht bei klinisch asymptomatischen Heterozygoten), nach intensiver Chemotherapie, insbesondere nach Stammzelltransplantation, chronischer GvHD, Zölliakie und HIV-Infektion Tabelle 1 und 2) [1, 12][4- 7].

4.2 Postsplenektomie-Sepsis (PSS)

Die PSS beginnt häufig mit unspezifischen Beschwerden wie Malaise, Fieber, Schüttelfrost, gelegentlich begleitet von abdomineller Symptomatik. Ein primärer Fokus (wie Pneumonie oder Meningitis) mit hierauf hindeutenden Beschwerden ist initial oft nicht zu erkennen. Innerhalb 24 bis 48 Stunden kommt es bei PSS zur dramatischen Verschlechterung mit Therapie-refraktärer

Hypotonie, disseminierter intravasaler Gerinnung, respiratorischer Insuffizienz, Purpura fulminans, metabolischer Azidose und Koma.

Streptococcus pneumoniae ist mit Abstand der häufigste PSS-Erreger. In der Literatur werden zumeist >50% der PSS-Fälle *S. pneumoniae* zugeschrieben. Eine aktuelle Kohortenstudie konnte bei 42% der PSS-Patienten *S. pneumoniae* als Erreger identifizieren [19].

Neisseria meningitidis und *Haemophilus influenzae* waren lange Zeit wichtige PSS-Erreger. Mit der Verfügbarkeit des *H. influenzae* Typ B-Konjugatimpfstoffes hat die Bedeutung von *Haemophilus* im Kontext der Asplenie deutlich abgenommen.

Aktuelle Daten weisen darauf hin, dass andere Gram-negative, mitunter ebenfalls Kapsel-tragende Bakterien eine zunehmende Rolle spielen. Bei Patienten ohne funktionstüchtige Milz besteht darüber hinaus ein erhöhtes Risiko für schwere Infektionen nach Bissverletzungen durch Hunde oder Katzen (Erreger: *Capnocytophaga canimorsus*) und nach Zeckenstichen (*Babesia divergens*, *Anaplasma phagocytophilum*). Zudem wurden schwerere Malaria-Verläufe beschrieben [1, 12][4- 7].

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-Häufigkeit und -Sterblichkeit sind geringer bei Sphärozytose (3% bzw. 1%), ITP (2% bzw. 1%) und Trauma-bedingter Splenektomie (2% bzw. 1%) [1, 9, 12, 20][4- 7].

Eine Multizentrums-Kohortenstudie an je 52 Patienten mit schwerer Sepsis oder septischem Schock mit Aplenie vs. ohne zeigte bei PSS-Patienten häufiger die Historie einer Malignom-erkrankung (38% vs. 17%, $p=0,016$), einen niedrigeren BMI (24kg/m^2 vs. 28mg/m^2 , $p=0,004$) und Pneumokokken als häufigsten Infekterreger (42% vs. 12%; $p<0,001$), siehe [Tabelle 3](#) [19].

Tabelle 3: PSS-Erreger in einer aktuellen Multicenter-Kohortenstudie [19]

Erreger	Blutstrom-Infektion (n=52)	Alle Infektionen (n=52)
Gram-positive Erreger	37%	50%
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	31%	42%
<i>Staphylococcus aureus</i>	-	2%
<i>Streptococcus pyogenes</i>	-	-
andere <i>Streptokokken spp.</i>	4%	4%
andere Gram-positive Erreger	2%	2%
Gram-negative Erreger	8%	12%
<i>Escherichia coli</i>		6%
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	4%	4%
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2%	2%
andere Gram-negative Erreger	2%	-
Polymikrobielle Infektion	6%	12%
Keine Erregersicherung	50%	27%

5 Diagnostik

5.1 Milzfunktion

In Hochschulkliniken ist die Häufigkeit der Splenektomie, die aus hämatologisch, immunologisch oder onkologischen Gründen durchgeführt wird, höher (54%) als Trauma-bedingte Splenektomien (16%) [17]. Die erhöhte Inzidenz von PSS hat zur deutlich konservativeren Indikationsstellung der Splenektomie geführt, die heute seltener [18] - auch nach Trauma - durchgeführt wird und wobei insbesondere nach Trauma versucht wird, ein Milz-erhaltendes operatives Vorgehen zu erreichen [1, 12][4- 7].

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 und Clearance von Partikelsubstanzen bzw. radiomarkierten Tracern. Aufgrund Kosten, technischer Schwierigkeiten bzw. eingeschränkter Sensitivität wird diese Radioisotopenanalyse in der klinischen Praxis nur eingeschränkt eingesetzt [12].

Ein Hinweis auf eine eingeschränkte filtrative Funktion der Milz geben Howell-Jolly-Körperchen im peripheren Blutaussstrich (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 [7, 12].

Eine bessere Sensitivität stellen der Nachweis mit der Phasen-Interferenz-Mikroskopie sogenannter 'Pitted Red Blood Cells' oder 'Pitted Erythrocytes' dar (Proteinkonglomerate, die aufgrund der fehlenden Milzfunktion nicht aus der Erythrozytenmembran entfernt werden) [7, 12]. 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 Optik') notwendig, welches die Nachweismethode einschränkt [7, 12]. Die Untersuchung erfordert einige Erfahrung und wird an universitären Zentren angeboten (z.B.: Universitätskinderklinik Würzburg: <https://www.ukw.de/kinderklinik/zuweisende-kolleginnen-und-kollegen/erythrozytenlabor/>), Universitätskinderklinik Ulm (<https://www.uniklinik-ulm.de/kinder-und-jugendmedizin/labore/klinische-labore/spezielle-haematologie.html>), Kinderspital Zürich: <https://www.kispi.uzh.ch/de/zuweiser/labormedizin-zpl/labors/haematologie/Seiten/Auftragsformulare.aspx>).

Der akzidentielle Nachweis einer verkleinerten Milz bei der abdominalen Bildgebung sollte Kliniker grundsätzlich dazu verleiten, einen der möglichen Tests zur Quantifizierung einer Milzdysfunktion durchzuführen, siehe [Tabelle 4](#).

Tabelle 4: Besonderheiten der häufigsten mit Hyposplenie assoziierten Erkrankungen [7, 12]

Erkrankung	Prävalenz der Hyposplenie (%)	Grad der Hyposplenie	Assoziation mit PSS	Zusätzliche Information
Sichelzellerkrankung	100	Schwer	+++	Hyposplenie verschlechtert sich mit verminderter Hämoglobin F Konzentration
PBSZT/KMT od. GvHD	40;15	moderat bis schwer	+++	Hyposplenismus vermehrt bei extensiver GvHD; Notwendigkeit der AB-Prophylaxe
Zölliakie	33-76	moderat bis schwer	+++	Hyposplenismus reversibel nach Gluten-freier Diät; verminderte Konzentration von IgM-memory-B-Zellen, schlechte Prognose bei Pat. mit Milzatrophy
HIV/AIDS	36	moderat bis schwer	+++	Verminderte Konzentration von IgM-memory-B-Zellen
Schwere alkoholische Lebererkrankung	37-100	moderat bis schwer	+++	Abstinenz verbessert Milzfunktion
Inflammatorische Darmerkrankungen	35-45 (UC); 9-37 (CD)	mild bis moderat	++	Verminderte Konzentrationen von IgM-memory-B-Zellen; schlechte Prognose bei Pat. mit Milzatrophy
M. Whipple	47	Mild	-	Thrombozytose, Thrombotische Ereignisse
Primäre Amyloidose	28	moderat	++	Schlechte Prognose bei hyposplenischen Patienten
Systemischer Lupus erythematosus	7;5	mild bis moderat	++	Hyposplenismus unabhängig zur Krankheitsaktivität

Legende:

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

Nachweis bei allen Erkrankungen von: pitted erythrocytes bzw. HJB = Howell-Jolly-Körperchen,

UC = Colitis ulcerosa, CD = M. Crohn, PSS = Postsplenektomie-Sepsis;

6 Therapie

6.1 Postsplenektomie-Sepsis (PSS)

6.1.1 Management

PSS stellt einen medizinischen Notfall, der eine prompte Diagnose und sofortige Therapie verlangt, um die Mortalität zu vermindern, siehe auch Kapitel 4.2. Der klinische Verlauf wird in Stunden und nicht in Tagen gemessen, die meisten Todesfälle werden bereits innerhalb 24-48h nach Auftreten erster PSS-Symptome beobachtet [1, 2, 9, 12][4- 7].

Essentiell ist zunächst das Erkennen der Asplenie (anamnestische Angaben, Oberbauchnarbe, Bildgebung) sowie die Kenntnis der zur funktionellen Hyposplenie führenden Grunderkrankungen, siehe Tabelle 1. Generell sollte bei unklaren fulminanten Krankheitsverläufen eine PSS in Erwägung gezogen werden und ggf. frühzeitig eine Milz-Bildgebung und -Funktionsdiagnostik durchgeführt werden, siehe Tabelle 2 und Tabelle 3.

Darüber hinaus ist eine rasche und sorgfältige Erregerdiagnostik anzustreben mittels

- Blutkulturen, respiratorisches Material (Sputum, BAL), Liquor, Aszites, Pleurapunktat etc. zur Mikroskopie und Kultivierung
- Kulturelle Verfahren können durch spezifische PCR-Diagnostik (Pneumokokken, Meningokokken) komplementiert werden

- Bei Reiseanamnese Dicker Tropfen und Blutaussstrich zur Malaria-Abklärung, ebenso bei Zeckenstich-Anamnese (Nachweis Babesia intraerythrozytär, bei Anaplasma Morulae in neutrophilen Granulozyten)
- Aufgrund der hohen Erregerlast kann bei PSS auch eine Gram-Färbung des Buffy-Coats (leukozytenreiche Interphase nach Zentrifugation einer Blutprobe) mit anschließender Mikroskopie versucht werden.

Bei Asplenie-Patienten mit unklarem Fieber und Allgemeinsymptomen ist eine frühe empirische Antibiotikagabe essenziell. In der Prä-Hospitalphase bzw. falls keine rasche ärztliche Untersuchung stattfinden kann, sollte diese durch den Patienten als orale Behandlung im Sinne einer Stand-by-Notfalltherapie (siehe Kapitel 6.1.2.2.) eingenommen werden. Gemäß erwartetem Erregerspektrum ist in der Hospitalphase die Gabe eines Drittgenerations-Cephalosporins wie Cefotaxim oder Ceftriaxon (Wirksamkeit gegenüber Pneumokokken und Meningokokken) empfohlen, initial mit Gabe von Gentamicin (5-7 mg/kg einmalig).

6.1.2 Prävention von PSS

6.1.2.1 Subtotale Splenektomie

Bisher veröffentlichte Ergebnisse zeigen gute Erfolge vor allem bei der hereditären Sphärozytose [21] sowie bei der Thalassämie [14, 22], so dass das erstere Verfahren bei diesen Erkrankungen bevorzugt eingesetzt werden sollte. Wichtig ist, dass nur ein sehr kleiner und gut perfundierter Milzrest von ca. 10 ml bestehen bleibt [23, 24]. 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 wird.

6.1.2.2 Schulung und Stand-By-Antibiotika-Notfalltherapie

Bis zu 84% splenektomierter Individuen sind über das Risiko für schwere Infektionen nach Splenektomie unzureichend aufgeklärt [1, 2, 9, 12, 25][4- 7]. 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 der versorgenden Ärzte) zur Senkung dieser infektiösen Komplikationen relevant, siehe Tabelle 5.

Tabelle 5: PSS-Frequenz in Abhängigkeit von der Qualität des Patientenwissens [25]

Patientenwissen	n	PSS- Frequenz (%)
Gut	2 / 142	1,4
Mäßig	3 / 96	3,1
Schlecht	13 / 79	16,5 *

Legende:

* $p < 0.01$

Es sollte deshalb jeder Patient vom betreuenden Arzt über das Risiko für lebensbedrohliche Infektionen und die Notwendigkeit einer umgehenden empirischen Antibiotikatherapie bei Fieber und Infektionsverdacht aufgeklärt werden. Darüber hinaus sollten Betroffene einen Notfallausweis mit sich führen (Bezugsmöglichkeit für deutschsprachigen Asplenie-Notfallausweis: <https://asplenie-net.org/>). Allen Patienten sollte erklärt werden, dass im Fall einer schweren Infektion eine schnellst mögliche Antibiotikatherapie, ggf. im Rahmen einer Selbstbehandlung

(Stand-by-Antibiotika-Notfalltherapie), lebensrettend sein kann, siehe [Tabelle 6](#). Geeignet für eine frühe präklinische Behandlung sind Amoxicillin-Clavulansäure (Tagesdosis für Erwachsene, 3x12,5 mg/kg KG; für Kinder 3x25 mg/kg KG) oder bei Penicillinallergie Oralcephalosporine oder (mit Einschränkung) Makrolide [[1](#), [2](#), [9](#), [12](#)][[4- 7](#)].

Tabelle 6: Prä- und postoperative Maßnahmen, um Komplikationen nach Splenektomie zu verhindern [[12](#)]

Vor oder nach Splenektomie	Empfohlene Maßnahmen
Vor Splenektomie	
Patienteninformation bezüglich Risiken für PSS/OPSI	Ausführliches Arzt-Patienten-Gespräch, Asplenie-Notfallausweis, ggf. Aushängen von weiterem Informationsmaterial
Impfungen	Impfungen gegen Pneumokokken, Meningokokken, <i>Haemophilus influenzae</i> Typ B, idealerweise wenigstens 14d vor geplanter Splenektomie (siehe Kapitel 6.1.2.5 . + Tabelle 8)
Erhöhung der Thrombozytenzahl	Thrombozytenzahl $>50 \times 10^9/L$ durch Steroide, IVIg od. andere
Nach Splenektomie	
Antibiotikaprophylaxe	Postoperative Antibiotika-Prophylaxe (gegen Pneumokokken) bei noch nicht erfolgter Impfung
Stand-by-Antibiotika-Notfalltherapie („pill in the pocket“)	Wenn bei Auftreten von Fieber/Infektionsverdacht keine rasche ärztliche Untersuchung (innerhalb 2-3h) möglich, dann Beginn Amoxicillin-Clavulansäure 3x875/125mg/d p.o.
Thromboseprophylaxe	Frühe Mobilisation, gute Hydratation, frühe Initiierung prophylaktischer Antikoagulation bei Thromboserisiko
Beendigung anderer Therapien	Langsames Ausschleichen Steroide, Absetzen Thrombopoetin-Rezeptor-Agonisten=TPO-Ras bei z.B. ITP
Impfauffrischung	Wiederimpfung gegen Pneumokokken und Meningokokken gemäß der aktuellen Empfehlungen, und saisonale Influenza-Impfung, Ausstellen Asplenie-Notfallausweis 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

6.1.2.3 Antibiotikaprophylaxe

Die grundsätzliche Verwendung von Antibiotika zur Vermeidung von PSS ist nicht Evidenzbasiert [[4- 7](#)][[12](#)] Die Effektivität ist unbekannt, und es existiert kein Konsens, 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 nicht komplett verhindern [[7](#), [12](#)].

In einer Cochrane Studie von 2014 wird postuliert, dass Penicillin bis zum 5. Geburtstag bei Sichelzell-Patienten aufgrund der Autosplenektomie sinnvoll ist.²⁶ Dieses wurde von McCavit bestätigt [[27](#)]. Es gibt aber Unstimmigkeiten, ob man bei einem Kind, das noch nach dem 5. Geburtstag eine invasive Pneumokokkenkrankung hatte, Penicillin noch einige Jahre geben soll. In England und Frankreich wird die Prophylaxe von einigen Autoren bis zum 18. Lebensjahr empfohlen. Es ist bisher allgemeiner Konsens, dass Kinder <5 Jahren ein erhebliches Risiko einer PSS unabhängig von der Vorerkrankung haben. Allerdings besteht keine Einigkeit der kanadischen, britischen und amerikanischen Leitlinien darüber, wann die prophylaktische Penicillinegabe beendet werden soll.

Aufgrund der unsicheren Datenlage bezüglich Indikation und Dauer wird die Antibiotikaprophylaxe bei Erwachsenen nicht generell empfohlen. Sie ist allerdings bei Erwachsenen mit bereits stattgehabter PSS zu erwägen, da hier ein >10 -fach erhöhtes Risiko für ein PSS-Rezidiv besteht, sowie bei Patienten mit gleichzeitig bestehender hämatologischer Erkrankung oder Immundefi-

zienz, bei denen nicht von einem ausreichenden Schutz durch die Pneumokokken-Impfung ausgegangen werden kann oder die zunächst nicht geimpft werden können [28].

Empfohlen für die Antibiotikaphylaxe 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); bei Penicillinallergie ist niedrig dosiertes Erythromycin (1 × 10 mg/kg KG) eine Alternative. Die Antibiotikaphylaxe 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 [4, 5, 7, 12].

Zur Antibiotikaphylaxe 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, siehe [Tabelle 7](#).

Tabelle 7: Antibiotikaphylaxe und Stand-by-Antibiotika-Notfalltherapie bei Asplenie/Splenektomie

Antibiotikaphylaxe <ul style="list-style-type: none">• Bei Kindern immer für mind. 3 Jahre nach Splenektomie bzw. bis zum 5. Lebensjahr, bei unzureichender Impfung bzw. unsicherem Impfansprechen (z.B. im Rahmen Chemotherapie) nach individueller Abwägung ggf. länger (Rücksprache mit pädiatrischem Schwerpunktzentrum empfohlen)• Nach stattgehabter schwerer/invasiver Pneumokokkeninfektion oder Postsplenektomie-Sepsis (PSS) für 1-2 Jahre <p>Geeignet für Erwachsene: Penicillin V (Erwachsene 2×1 Mio IE pro Tag) oder Amoxicillin 2x10 mg/kg KG/d, bei Penicillin-Allergie: Roxithromycin 150mg/d od. Erythromycin 1x5mg/kg KG/d</p> <p>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); bei Penicillin-Allergie: Erythromycin 1x10mg/kg KG/d</p>
Stand-by-Antibiotika-Notfalltherapie <ul style="list-style-type: none">• Bei Fieber, Schüttelfrost, Krankheitsgefühl, ggf. durch den Patienten einzusetzen, umgehend ärztliche Betreuung und Überwachung notwendig <p>Geeignet: Amoxicillin/Clavulansäure 3x12,5 mg/kg KG/dp.o.; Kinder: Amoxicillin/Clavulansäure 3x25mg/kg,) bei Penicillin-Allergie: Cefpodoxim, Azithromycin oder Clarithromycin</p>

6.1.2.4 Malariaphylaxe

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 [7, 12].

6.1.2.5 Infektionsprävention: Impfungen

Für Anfang 2020 wurde die Veröffentlichung der Asplenie-Impfempfehlungen der RKI-Experten-Gruppe angekündigt, auf diese wird somit bezüglich weiterer Details verwiesen.

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 aktueller Chemotherapie oder unter immunsuppressiver Medikation sind Impfabstände einzuhalten (z.B. bei Einnahme von ≥ 10 mg Prednisolonäquivalent/Tag für > 2 Wochen: Abstand 2-4 Wochen; nach Rituximab-Gabe: Abstand mind. 6 Monate). Dezidierte Empfehlungen einer STIKO-initiierten Expertengruppe sind veröffentlicht [29]. Für die funktionelle Asplenie liegen die meisten Erfahrungen aus den Sichelzellpatienten-kohorten vor [30]. Sie können auf die anderen genannten Formen der funktionellen Asplenie übertragen werden.

Pneumokokken: Übereinstimmend wird von der Ständigen Impfkommission beim Robert-Koch-Institut (STIKO) wie auch vom schweizerischen Bundesamt für Gesundheit (BAG) und dem amerikanischen Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) die sequentielle Pneumokokken-Impfung empfohlen [31]. Für eine optimale Impfantwort wird initial der 13-valente Pneumokokken-Konjugatimpfstoff (PCV-13) appliziert (soweit nicht bereits im Kindesalter wiederholt verabreicht). Nach frühestens 2 Monaten wird durch Gabe des 23-valenten Polysaccharidimpfstoffs PSV-23 der Schutz auf weitere Pneumokokken-Kapseltypen ausgeweitet, siehe [Tabelle 8](#). Patienten, die als erste Impfung PSV-23 erhalten haben, werden mit einer Dosis PCV-13 frühestens nach 12 Monaten geimpft [5, 7][32- 34].

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 unklar.³⁴ 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 [31].

Meningokokken: Sowohl von der STIKO als auch der BAG wird eine Impfung mit MCV-ACWY empfohlen [31]. Aufgrund des schlechteren Ansprechens wird bei Asplenie von BAG und ACIP eine zweimalige Impfung mit MCV-ACWY innerhalb von 2 Monaten empfohlen wird [29][35- 37]. Zudem sollen im Fünfjahresabstand weitere Auffrischungen erfolgen. In Deutschland ist ein MCV-ACWY Impfstoff (Nimenrix®) ab dem Alter von 6 Wochen, ein zweiter (Menveo®) ab einem Alter von 2 Jahren zugelassen.

In Deutschland werden ca. 65% der invasiven Meningokokken-Erkrankungen durch Erreger der Serogruppe B verursacht. Die STIKO rät bei Asplenikern bislang zu einer individueller Risikoabschätzung. Die Autoren dieser Leitlinie empfehlen, wie auch das US-amerikanische ACIP, eine komplette Grundimmunisierung mit entweder Bexsero® (zweimalige Gabe) oder Trumenba® (dreimalige Gabe), siehe [Tabelle 8](#) [29][35- 37].

Influenza: Auch wenn es keine klare Impfempfehlung 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 [7, 38].

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. Ausführliche Empfehlungen zu Impfungen nach allogener und autologer Stammzelltransplantation bei Kindern und Jugendlichen bzw. Erwachsenen werden in Kürze veröffentlicht [39]. Grundsätzlich sollen nach Stammzelltransplantation erneute Grundimmunisierungen erfolgen. In Abwesenheit einer Graft-versus-Host-Disease (GvHD) können Totimpfstoffe ab 6 Monate nach Stammzelltransplantation verabreicht werden. Ausnahmen stellen der Pneumokokken-Konjugatimpfstoff PCV-13 und (falls saisonal bedingt) die Influenza-Impfung dar, die ab 3 Monate nach Stammzelltransplantation verabreicht werden können (dann Start einer PCV-13 Grundimmunisierung mit 3 Gaben, zudem zweimalige Influenza-Impfung im Abstand von 4 Wochen [zweimalige Influenza-Impfung nur im ersten Jahr nach Transplantation]). Lebendimpfstoffe können ab 24 Monate nach Stammzelltransplantation verabreicht werden. Während des Intervalls bis zur 1. Impfung und bei chronischer Graft-versus-Host-Disease (GvHD) sollte eine prophylaktische Antibiotikagabe erfolgen [40]. Die Impftiter für Pneumokokken und *Haemophilus influenzae* lassen sich steigern, wenn sowohl Stammzellspender und -empfänger geimpft werden [7, 31, 35, 41].

Tabelle 8: Impfplan bei Asplenie/Splenektomie gemäß STIKO-initiiertter Expertengruppe (deutsche Impfempfehlung)

Alter	Grundimmunisierung	Erste Auffrischungsimpfung	Weitere Auffrischungsimpfungen
Pneumokokken - sequentielle Impfung			
2 Mo - 5 J.	gemäß Impfkalender STIKO (3 x PCV-13)	PSV-23 (nach 6-12 Mon., frühestens ab Alter von 2 J.)	PSV-23 (alle 6 J.)*
≥6 J. u. Erwachsene**	1 x PCV -13	PSV-23 (nach 2-6 Mon.)	PSV-23 (alle 6 J.)*
Meningokokken-Serotypen ACWY			
2-11 Mon.	2 x MCV-ACWY ⁺ (Abstand 2 Mon.)	MCV-ACWY ⁺ (im Alter von 12 Mo.)	MCV-ACWY (alle 5 J.)
≥ 1 J. und Erwachsene	1x MCV-ACWY ⁺	MCV-ACWY ⁺ (nach 2 Mo.)	MCV-ACWY (alle 5 J.)
Meningokokken-Serotyp B*			
2 - 5 Mon.	3 x Men-B [‡] (Abstand 1 Mon.)	Men-B [‡] (nach 12 Mo.)	Men-B alle 5 J. erwägen
6 Mo. - 10 J.	2 x Men-B [‡] (Abstand 2 Mon.)	Men-B [‡] (Abstand 12Mo.)	Men-B alle 5 J. erwägen
≥10 J. u. Erwachsene	2 x Men-B (Abstand 2 Mon.)	Men-B (Abstand 4 Mo.) ^{‡‡}	Men-B alle 5 J. erwägen
Haemophilus influenzae			
2 Mon. - 5 J.	Grundimmunisierung laut Empfehlungen/Impfkalender der STIKO		
≥ 6 J.	Einmalige Impfung mit HiB-Konjugatimpfstoff (HiB-Mono)		
Influenza (Grippe)			
≥ 2 J.	Saisonale Influenza-Impfung mit tetravalentem Influenza-Totimpfstoff (bzw. von WHO/STIKO empfohlener Antigenkombination)		

Legende:

* Notwendigkeit von PCV-13 Wiederauffrischung derzeit noch unklar;

** Generell gilt, dass Patienten, die mit PSV-23 vorgeimpft sind, PCV-13 erst in einem Abstand von 12 Monaten erhalten sollen;

⁺ Zulassung beachten: Nimenrix[®] ab vollendeter 6. Lebenswoche; Menveo[®] ab vollendetem 24. Lebensmonat;

[‡] Zulassung beachten: Bexsero[®] ab Alter von 2 Monaten, Trumenba[®] ab 10J. einsetzbar;

^{‡‡} erforderlich nur für Trumenba[®] zu Komplettierung Grundimmunisierung

PCV-13: 13-valenter Pneumokokken-Konjugatimpfstoff (Prevenar-13[®]); PSV-23: 23-valenter Pneumokokken-Polysaccharidimpfstoff (Pneumovax[®]); MCV-C: Meningokokken-Konjugatimpfstoff Serotyp C (NeisVac-C[®], Menjugate[®]); MCV-ACWY: Meningokokken-Konjugatimpfstoff Serotyp A, C, W, Y (Menveo[®], Nimenrix[®]); Men-B: Meningokokken-Proteinimpfstoff Serotyp B (Bexsero[®], Trumenba[®]); HiB: Haemophilus-influenzae Typ B-Konjugatimpfstoff (ACT-HiB[®], Hiberix[®]).

Details und Aktualisierungen unter www.asplenie-net.org/

6.1.2.6 Asplenie/Hyposplenismus im Kontext SARS-CoV-2-Pandemie

Im Zusammenhang mit dem Auftreten des neuartigen Coronavirus (SARS-CoV-2) gilt nach derzeitigem Wissensstand (April 2020), dass mit fehlender Milz bzw. eingeschränkter Milzfunktion kein erhöhtes Risiko für eine Coronavirus-Infektion einhergeht. Darüber hinaus liegen bislang keine Berichte vor, dass es bei Asplenie/Hyposplenie zu schwereren Verläufen einer SARS-CoV-2-Infektion kommt. Die Impfempfehlungen bleiben unverändert bestehen. Auch das Vorgehen bei Erkrankungssymptomen sowie die Empfehlung zur Stand-by-Antibiotika-Notfalltherapie bleiben unverändert. Weitere Informationen finden sich in der Onkopedia Leitlinien [Coronavirus-Infektion \(COVID-19\) bei Patienten mit Blut- und Krebserkrankungen](#).

6.2 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 [3, 7, 13].

6.2.1 Inzidenz

Das venöse Thromboembolie (VTE)-Risiko wird nach Splenektomie als 3-fach erhöht gegenüber der Normalbevölkerung angegeben. Da VTE-Ereignisse mit Langzeitfolgen, wie pulmonaler Hypertonie und Mortalität verbunden sind, müssen splenektomierte Patienten somit genau bezüglich VTEs kontrolliert werden [3]. Das Risiko thromboembolischer Ereignisse und PAH variiert in Abhängigkeit von der zur Splenektomie führenden Erkrankung und ob diese Erkrankung mit einer intravaskulären Hämolyse assoziiert ist (Tabelle 9), die als thromboembolische Komplikationen am häufigsten nach Splenektomie bei Thalassämie intermedia (TI) beobachtet werden.

Tabelle 9: Fehlen intravasaler Hämolyse und Milzfunktion

Pathophysiologischer Zustand	Beispiel	Risiko für vaskuläre Komplikationen
Keine Hämolyse oder Splenektomie	<ul style="list-style-type: none">• Normalperson	Normal
Hämolyse mit intakter Milz	<ul style="list-style-type: none">• Hereditäre Sphärozytose• 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• Pyruvatkinase Mangel [42]	Deutlich erhöht

In einer großen Analyse an 8.860 Patienten mit TI lag die Prävalenz thromboembolischer Ereignisse bei 4%, die die meisten Patienten (94%) nach Splenektomie aufwiesen [43]. Die Rate thromboembolischer Komplikationen bei anderen hämatologischen Erkrankung ist weniger gut untersucht, siehe Tabelle 10 [3, 7, 13, 15].

Tabelle 10: Zusammenfassung der Evidenzstärke vaskulärer Komplikationen nach Splenektomie bei verschiedenen hämatologischen Erkrankungen [15]

Medizinischer Zustand	Berichtete vaskuläre Komplikation	Evidenzstärke
Thalassämie	Arteriothrombose	Große multizentrische Analysen Individuelle Fallberichte od. kleinere Serien/Analysen
	DVT oder PE	Große multizentrische Analysen Retrospektive Übersichtsarbeiten Individuelle Fallberichte und kleinere Serien/Analysen
	PAH	Querschnittsstudien
Sichelzellerkrankung	Arteriothrombose	Große prospektive Kohorte (Schlaganfall)
	DVT oder PE	Nationale Datenbankregister
	PAH	Prospektive Kohorte
Hereditäre Sphärozytose	Arteriothrombose	Querschnittsstudien Individuelle Fallberichte
	DVT oder PE	Querschnittsstudie Individuelle Fallberichte
	PAH	Fallkontrollstudien Individuelle Fallberichte
Hereditäre Stomatozytose	Arteriothrombose	Individuelle Fallberichte
	DVT oder PE	Kleine Fallserien Individuelle Fallberichte
	PAH	Kleine Fallserien Individuelle Fallberichte
Andere Aspleniezustände	Arteriothrombose	Fall-Kontroll-Studie Individuelle Fallberichte
	DVT oder PE	Fall-Kontroll-Studie (Autopsie) Bevölkerungsbasierte Prävalenzstudie Individuelle Fallberichte
	PAH	Fallkontrollstudien Individuelle Fallberichte

6.2.2 Thromboseprophylaxe

Die Empfehlungen sind nicht eindeutig. Sie gelten nur für den Milzverlust, während bei funktionseller Asplenie ein erhöhtes Thromboserisiko weniger gut bekannt ist [3, 7, 13]. Pfortaderthrombosen treten häufiger bei Patienten mit myeloproliferativen Neoplasien und Zirrhose auf. Eine thromboembolische Prophylaxe wird - außer einer perioperativen nieder-molekularen Heparin-gabe - nicht generell empfohlen. Bei Entwicklung einer signifikanten Thrombozytose wird von einigen Autoren eine kürzere Plättchenaggregationshemmung empfohlen. Bei Thrombosen der Pfortader oder V.cava-System ist z.B. eine Warfarin-Antikoagulation für 3-6 Monate notwendig [1].

Perioperativ und postoperativ: Niedermolekulares Heparin entsprechend den Empfehlungen für abdominelle Eingriffe. Fortführung bis zur vollständigen Mobilisation.

Weiterbehandlung mit Azetylsalizylsäure, Warfarin bzw. niedermolekularem Heparin: 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 kontrovers. Die nach Splenektomie oft erhöhte Thrombozytenzahl ist kein eigener Risikofaktor. Pfortaderthrombosen sind häufiger bei sehr großen Milzen, in einer Arbeit bei Thrombozytose >600-1000 Tsd/μl [23] und bei thrombophiler Diathese. Einige Übersichten empfehlen eine Behand-

lung mit ASS 100 mg oder Warfarin täglich für bis zu einem Jahr nach Splenektomie, um eine geringe Thromboserate zu erreichen [44]. Insbesondere bei Kindern ist die Gefahr thromboembolischer Komplikationen nach Splenektomie schlecht dokumentiert und wahrscheinlich deutlich seltener als bei Erwachsenen.

Eine retrospektive Studie von 297 splektomierten Patienten, die 40mg Enoxaparin 12h nach operativen Eingriff bis zur Entlassung erhielten (n=98) gegenüber solchen, bei denen eine verlängerte Enoxaparingabe 2-4 Wochen nach der Entlassung noch fortgesetzt wurde (n=116), zeigte thromboembolische Komplikationen bei 7.7%, inklusive 5.4% mit portal-splenischer mesenterischer Venenthrombose (PSMVT), 1.7% Lungenarterienembolien und 0.7% tiefe Beinvenenthrombosen. Eine längere Operationszeit (405 vs. 273 Minuten, p=0.03) war unabhängig mit PSMVT verbunden; allerdings eine Postsplenektomie-auftretende Thrombozytose nicht signifikant mit Thrombosen (p=0.41) assoziiert. Die Gesamt-Thromboserate war deutlich geringer bei verlängerter gegenüber kürzerer Thromboprophylaxe (3.4% vs. 10.5%, p=0.02), so dass eine solche bei Risikopatienten von den Autoren propagiert wird, bis randomisierte Studien zusätzliche Risikofaktoren und optimale Prophylaxis-Strategien darlegen [13].

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 [3, 7, 13]. Patienten und ihre betreuenden Ärzte sind auf die Symptome einer Pfortaderthrombose aufmerksam zu machen, so dass eine sofortige Diagnostik bei frühen (meist unspezifischen Symptomen) erfolgen kann.

8 Kontrollen/Verlaufsuntersuchungen

Zukünftig erscheint relevant, dass thromboembolische Risiken nach Splenektomie bei Personen ohne weiterbestehende Hämolysen (z.B. hereditäre Sphärozytose, ITP und Trauma) besser bezüglich der Rolle der Milzfunktion und hinsichtlich vaskulärer Hämostase definiert wird [15]. 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 [45]. 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, können Patienten zudem hinsichtlich des Monitorings und der Durchführung thromboembolischer Prophylaxen besser beraten werden und Evidenz-basierter einer kurzen oder dauerhaften Thromboseprophylaxe zugeführt werden [3, 7, 13]. Etliche Autoren empfehlen die kurzfristige oder länger-andauernde Thromboembolieprophylaxe insbesondere bei Thalassämie-Patienten [14, 46, 47].

9 Literatur

1. Buzelé R, Barbier L, Sauvanet A, Fantin B: Medical complications following splenectomy. J Visc Surg 153:277–286, 2016. DOI:10.1016/j.jviscsurg.2016.04.013
2. 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 151:546–555, 2009. PMID:19841456
3. 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
4. Edgren G, Almqvist R, Hartman M, Utter GH: Splenectomy and the risk of sepsis: a population-based cohort study. *Ann Surg* 260:1081-1087, 2014. DOI:10.1097/SLA.0000000000000439
 5. Kanhutu K, Jones P, Cheng AC, et al.: Spleen Australia guidelines for the prevention of sepsis in patients with asplenia and hyposplenism in Australia and New Zealand. *Intern Med J* 47:848-855, 2017. DOI:10.1111/imj.13348
 6. Chong J, Jones P, Spelman D, Leder K, Cheng AC: Overwhelming post-splenectomy sepsis in patients with asplenia and hyposplenism: a retrospective cohort study. *Epidemiol Infect* 145:397-400, 2017. DOI:10.1017/S0950268816002405
 7. 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
 8. Rieg S, Bechet L, Naujoks K, et al.: A Single-Center Prospective Cohort Study on Post-splenectomy Sepsis and its Prevention. *Open Forum Infect Dis*;7:ofaa050. eCollection 2020. DOI:10.1093/ofid/ofaa050
 9. Yong M, Thomsen RW, Schoonen WM, et al.: Mortality risk in splenectomised patients: a Danish population-based cohort study. *Eur J Intern Med* 21:12-16, 2010. DOI:10.1016/j.ejim.2009.10.003
 10. Holdsworth RJ, Irving AD, Cuschieri A: Postsplenectomy sepsis and its mortality rate: actual versus perceived risks. *Br J Surg* 78:1031-1038, 1991. DOI:10.1002/bjs.1800780904
 11. Beytout J, Tournilhac O, Laurichesse H: [Asplenia and hyposplenism]. *Presse Medicale Paris Fr* 32(28 Suppl):S5-9, 2003. PMID:14631637
 12. Di Sabatino A, Carsetti R, Corazza GR: Post-splenectomy and hyposplenic states. *Lancet* 378:86-97, 2011. PMID:21474172
 13. Rottenstreich A, Kleinstern G, Spectre G, et al.: Thromboembolic Events Following Splenectomy: Risk Factors, Prevention, Management and Outcomes. *World J Surg* 42:675-681, 2018. DOI:10.1007/s00268-017-4185-2
 14. Taher A, Isma'eel H, Mehio G, et al. 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. Crary SE, Buchanan GR: Vascular complications after splenectomy for hematologic disorders. *Blood*. 2009;114(14):2861-2868, 2009. DOI:10.1182/blood-2009-04-210112
 16. Englum BR, Rothman J, Leonard S, et al.: Hematologic outcomes after total splenectomy and partial splenectomy for congenital hemolytic anemia. *J Pediatr Surg* 51:122-127, 2016. DOI:10.1016/j.jpedsurg.2015.10.028
 17. Kyaw MH, Holmes EM, Toolis F, et al.: Evaluation of severe infection and survival after splenectomy. *Am J Med* 119:276.e1-7, 2006. DOI:10.1016/j.amjmed.2005.07.044
 18. Chaturvedi S, Arnold DM, McCrae KR: Splenectomy for immune thrombocytopenia: down but not out. *Blood* 131:1172-1182, 2018. DOI:10.1182/blood-2017-09-742353
 19. Theilacker C, Ludewig K, Serr A, et al.: Overwhelming Postsplenectomy Infection: A Prospective Multicenter Cohort Study. *Clin Infect Dis* 62:871-878, 2016. DOI:10.1093/cid/civ1195
 20. Yorkgitis BK: Primary Care of the Blunt Splenic Injured Adult. *Am J Med* 130:365.e1-365.e5, 2017. DOI:10.1016/j.amjmed.2016.10.010

21. Tracy ET, Rice HE: Partial splenectomy for hereditary spherocytosis. *Pediatr Clin North Am* 55:503–519, 2008. DOI:10.1016/j.pcl.2008.02.001
22. Rachmilewitz EA, Giardina PJ: How I treat thalassemia. *Blood* 118:3479–3488, 2011. DOI:10.1182/blood-2010-08-300335
23. 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
24. Wörmann B, Eber SW, Gassmann W, et al.: Leitlinie Hereditäre Sphärozytose. Onkopedia. Oktober 2019. https://www.onkopedia.com/resolve-link?uid=25f3d2898fdf4777ad1b82a24b77ce6e&path=onkopedia%2Fde%2Fonkopedia%2Fguidelines%2Fsphaerozytose-hereditaer-kugelzellenanaemie&document_type=guideline&language=de&guideline_topics=65&area=onkopedia
25. 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
26. Hirst C, Owusu-Ofori S: Prophylactic antibiotics for preventing pneumococcal infection in children with sickle cell disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;(11):CD003427, 2014. DOI:10.1002/14651858.CD003427.pub3
27. McCavit TL, Gilbert M, Buchanan GR: Prophylactic penicillin after 5 years of age in patients with sickle cell disease: a survey of sickle cell disease experts. *Pediatr Blood Cancer* 60:935–939, 2013. DOI:10.1002/pbc.24395
28. Krueztzmann 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* 197:939–945, 2003. DOI:10.1084/jem.20022020
29. Wagner N, Assmus F, Arendt G, et al.: Impfen bei Immundefizienz. *Bundesgesundheitsbl* 62:494–515, 2019. DOI:10.1007/s00103-019-02905-1
30. Davies EG, Riddington C, Lottenberg R, Dower N: Pneumococcal vaccines for sickle cell disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(1):CD003885, 2004. DOI:10.1002/14651858.CD003885.pub2
31. Ständige Impfkommission: Empfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) am Robert Koch-Institut. 2019; https://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/STIKO/Empfehlungen/Impfempfehlungen_node.html;jsessionid=E516822374D83A15BEBBA293C12A56DF.internal072
32. Rubin LG, Schaffner W: Clinical practice. Care of the asplenic patient. *N Engl J Med* 371:349–356, 2014. DOI:10.1056/NEJMcp1314291
33. Kim HS, Krieger G, Aronson MD: Improving the preventive care of asplenic patients. *Am J Med* 125:454–456, 2012. DOI:10.1016/j.amjmed.2011.11.009
34. Mourtzoukou EG, Pappas G, Peppas G, Falagas ME. Vaccination of asplenic or hyposplenic adults. *Br J Surg* 95:273–280, 2008. DOI:10.1002/bjs.6106
35. Prävention schwerer Infektionen bei anatomischer oder funktioneller Asplenie Empfehlungen der Schweizerischen Gesellschaft für Infektiologie (SGINF), der Eidgenössischen Kommission für Impffragen (EKIF)1 und des Bundesamtes für Gesundheit (BAG) Stand 2015.
36. COMMITTEE ON INFECTIOUS DISEASES. Recommendations for Serogroup B Meningococcal Vaccine for Persons 10 Years and Older. *Pediatrics*. 2016;138(3) e20161890. DOI:10.1542/peds.2016-1890

37. Kempe A, Allison MA, MacNeil JR, et al.: Adoption of Serogroup B Meningococcal Vaccine Recommendations. *Pediatrics* 142(3):e20180344, 2018. DOI:10.1542/peds.2018-0344
38. Engelhardt M, Mertelsmann R, Duyster J. Das Blaue Buch. Springer; 2020.
39. Stiko-Expertengruppe. STIKO-Expertengruppe-Anwendungshinweise Papier III: Impfen bei hämatologischen und onkologischen Grundkrankheiten, solider Organtransplantation, Stammzelltransplantation und Asplenie. https://www.rki.de/de/content/infekt/epidbull/archiv/2019/ausgaben/34_19
40. Medical Advisory Committee of the Immune Deficiency Foundation, Shearer WT, Fleisher TA, et al. Recommendations for live viral and bacterial vaccines in immunodeficient patients and their close contacts. *J Allergy Clin Immunol* 133:961–966, 2014. DOI:10.1016/j.jaci.2013.11.043
41. Empfehlungen zur Impfung von Empfängerinnen und Empfängern von Blut-Stammzellen. Bundesamt für Gesundheit (BAG) und Eidgenössische Kommission für Impffragen (EKIF). 2012;
42. Grace RF, Bianchi P, van Beers EJ, et al.: Clinical spectrum of pyruvate kinase deficiency: data from the Pyruvate Kinase Deficiency Natural History Study. *Blood* 131:2183–2192, 2018. DOI:10.1182/blood-2017-10-810796
43. 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 Chic Ill* 141:663–669, 2006. DOI:10.1001/archsurg.141.7.663
44. Bai D-S, Xia B-L, Zhang C, et al.: Warfarin versus aspirin prevents portal vein thrombosis after laparoscopic splenectomy and azygoportal disconnection: A randomized clinical trial. *Int J Surg* 64:16-23, 2019. DOI:10.1016/j.ijso.2019.02.018
45. Kim D, George MP: Pulmonary Hypertension. *Med Clin North Am* 103:413–423, 2019. DOI:10.1016/j.mcna.2018.12.002
46. Taher AT, Weatherall DJ, Cappellini MD: Thalassaemia. *Lancet* 391:155–167, 2018. DOI:10.1016/S0140-6736(17)31822-6
47. Taher AT, Cappellini MD. How I manage medical complications of β -thalassemia in adults. *Blood* 132:1781–1791, 2018. DOI:10.1182/blood-2018-06-818187

10 Aktive Studien

siehe: ClinicalTrials.gov

14 Links

https://www.rki.de/SharedDocs/FAQ/Impfen/AllgFr_Grunderkrankungen/FAQ01.html

https://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/STIKO/Empfehlungen/STIKO_Weitere/Tabelle_Immundefizienz.html

<https://asplenie-net.org/> (mit Link zur Anforderung eines Asplenie-Notfallausweises)

16 Anschriften der Verfasser

Prof. Dr. med. Stefan Eber

Schwerpunktpraxis Pädiatrische
Hämatologie/Onkologie und
Kinderklinik der TU München
Waldfriedhofstr. 738
81377 München
stefan.eber@kinderhaematologie.de

Prof. Dr. med. Monika Engelhardt

Universitätsklinik Freiburg
Medizinische Klinik I
Hämatologie/Onkologie
Hugstetterstr. 55
79106 Freiburg
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. Siegbert Rieg

Universitätsklinikum Freiburg
Klinik für Innere Medizin II
Department Innere Medizin
Hugstetter Straße 55
79106 Freiburg im Breisgau
siegbert.rieg@uniklinik-freiburg.de

Prof. Dr. Markus Schmugge Liner

Universitäts-Kinderspital Zurich
Lenggstr. 30
CH-8008 Zurich
markus.schmugge@kispi.uzh.ch

17 Offenlegung potentieller Interessenkonflikte

nach den [Regeln der tragenden Fachgesellschaften](#).