

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

Patienten mit anatomischer oder funktioneller Asplenie haben ein erhöhtes Risiko, an einer fulminant verlaufenden, lebensbedrohlichen Infektion durch bestimmte Bakterien (vor allem Pneumokokken) oder Protozoen zu erkranken. Das Risiko ist in den ersten zwei Jahren nach Ausfall der Milz am höchsten, besteht aber lebenslang. Untersuchungen zeigen, dass Patienten mit Asplenie über ihr Risiko ungenügend informiert sind. Zu den Präventionsmassnahmen gehören die Aufklärung der Patienten, Impfungen gegen Pneumokokken, Meningokokken und Influenza sowie eine Notfallantibiotikatherapie bzw. für bestimmte Patientengruppen eine Antibiotikaphylaxe und eine besonders gewissenhafte Malariaphylaxe in Risikogebieten.

EINFÜHRUNG

Patienten mit anatomischer (angeborener oder erworbener) oder funktioneller Asplenie haben ein lebenslang erhöhtes Risiko, bei Infektionen durch eine Reihe bekapselter oder intrazellulär lebender Bakterien und Protozoen einen schweren Krankheitsverlauf durchzumachen [1, 2]. Diese Infektionen können sich unter dem Bild der «*overwhelming postsplenectomy infection*» (OSPI) manifestieren, welches innert Stunden zur irreversiblen Sepsis mit Multiorganversagen und zum Tod führen kann. Der fulminante Verlauf, die hohe Morbidität und die Letalität solcher Infektionen unterstreichen die Wichtigkeit der Prävention [3]. Verschiedene nationale und internationale Erhebungen haben gezeigt, dass Kenntnisse über die empfohlenen Präventionsmassnahmen bei Ärzten und Patienten ungenügend verankert sind [4–6]. Dieser Beitrag formuliert Empfehlungen zu Präventionsmassnahmen bei Patienten mit anatomischer oder funktioneller Asplenie und ersetzt die generell und insbesondere in Bezug auf die

Impfempfehlungen überarbeitete Vorversion von 2006.

SCHWERE INFEKTIONEN BEI ASPLENIE

Die Funktion der Milz bei der Infektabwehr

Die erhöhte Infektionsanfälligkeit bei Asplenie ergibt sich aus der Funktion der Milz bei der Infektionsabwehr, der Filtration und Phagozytose von Bakterien aus der Blutbahn und der Produktion opsonisierender Antikörper und Komponenten des alternativen Komplementsystems [7]. Diese Aufgaben können durch andere Organe des retikuloendothelialen Systems nur unvollständig kompensiert werden. Nach Splenektomie und Erkrankungen mit funktioneller Asplenie (z. B. Status nach Bestrahlung der Milz) besteht deshalb lebenslang eine erhöhte Infektanfälligkeit. Demgegenüber scheint nach subtotaler Splenektomie die Funktion der Milz erhalten zu bleiben [8, 9]. Experimentelle Arbeiten zur Reimplantation von Milzgewebe zeigten eine Korrelation zwischen Infektionsrisiko und der Menge des Milzgewebes sowie einer intakten Gefässversorgung [10, 11]. Die Schutzwirkung nach ektopischer Autotransplantation der Milz scheint unzuverlässig zu sein [12].

Infektionsrisiko

Das Risiko einer lebensbedrohlichen Infektion bei anatomischer oder funktioneller Asplenie, fortan nur noch Asplenie genannt, wird durch die fehlende oder reduzierte Funktion der Milz bestimmt. Nach Splenektomie können Grundkrankheiten oder deren Therapie, wie zum Beispiel Hämoglobinopathien, hämatologische Neoplasien, Chemotherapie oder Steroidtherapie, welche bei nicht-traumatischer Splenektomie häufig vorhanden sind, entscheidend zum Infektionsrisiko beitragen.

Die Inzidenz einer lebensbedrohlichen Infektion bei Asplenie wird auf 0,23 %–0,42 % pro Jahr (etwa ein Fall pro 300–500 Patientenjahre) geschätzt. Das lebenslange Risiko beträgt 5 %. Das Infektionsrisiko ist in den ersten 2 bis 3 Jahren nach Eintreten der Asplenie/Splenektomie am höchsten: Etwa 30 % der Infektionen treten im ersten Jahr und etwa 50 % in den ersten zwei Jahren auf. Das erhöhte Infektionsrisiko bleibt aber lebenslang bestehen. Die Letalität einer «*overwhelming postsplenectomy infection*» beträgt etwa 50 % [2].

Infektionsrisiko und Letalität variieren nach Grundkrankheit. Das relative Risiko ist am niedrigsten nach traumatischer Splenektomie oder Splenektomie wegen idiopathischer, thrombozytopenischer Purpura. Am höchsten ist es bei funktioneller Asplenie wie Thalassämie, Sichelzellanämie (homozygote Sichelzellanämie und Compound-Hämoglobinopathien wie HbS/C, und HbS/Thalassämie, nicht aber bei klinisch asymptomatischen heterozygoten Formen), bei einer lymphoproliferativen Erkrankung [2] in den ersten 6–12 Monaten nach Stammzelltransplantation [13, 14], bei chronischer Graft-versus-Host-Erkrankung (GvHD) und bei komplizierter Zöliakie oder assoziiert mit anderen Autoimmunerkrankungen [13, 15–17]. Die Letalität ist zudem bei Kindern höher als bei Erwachsenen [2].

Infektionserreger

Infektionen bei Asplenie können grundsätzlich durch eine breite Pa-

¹ Mitglieder der federführenden gemeinsamen Arbeitsgruppe: C. Berger, H. Furrer, C. Hauser, C.-A. Siegrist

lette von Bakterien, Viren, Pilzen und Protozoen verursacht werden [7]. Lebensbedrohliche Infektionen werden jedoch mit Abstand am häufigsten, in bis zu 90 % der Fälle, in Zusammenhang mit *Streptococcus pneumoniae* beobachtet. Die Rolle anderer bekapselter Bakterien ist demgegenüber eher gering. Das erhöhte Infektionsrisiko durch *Neisseria meningitidis* ist nicht unumstritten [14], wird aber in Analogie zu den Pneumokokken abgeleitet. Infektionen durch *Haemophilus influenzae* Typ b sind seit Einführung der Routineimpfung für Kinder unter 5 Jahren sehr selten geworden. Das bakterielle Keimspektrum schliesst daneben auch Streptokokken der Gruppe B, *Staphylococcus aureus*, *Salmonella species* und *Escherichia coli* mit ein. Die Literatur enthält zahlreiche Fallbeschreibungen von lebensgefährlichen invasiven Infektionen mit *Capnocytophaga canimorsus* nach Biss-/Kratzverletzungen durch Hunde und Katzen. Auch eine Malaria kann bei Asplenie schwerer und protrahierter verlaufen.

Klinische Präsentation

Eine *overwhelming postsplenectomy infection* (OPSI) kann sich initial mit unspezifischen Symptomen wie leichtem Fieber, Muskelschmerzen und Pharyngitis präsentieren. Innert Stunden entwickelt sich ein lebensbedrohliches Krankheitsbild mit Multiorganversagen. Fieber ist beim asplenischen Patienten deshalb immer als Warnzeichen für eine mögliche fulminant verlaufende bakterielle Infektion zu interpretieren. Auch gastrointestinale Beschwerden können Ausdruck einer beginnenden Sepsis sein [18]. Die laborchemischen Entzündungsparameter (z. B. CRP) sind anfänglich wegen des raschen Verlaufs normal oder kaum erhöht und verleiten dadurch eventuell zu falscher Sicherheit. Splenektomierte Patienten sind häufig ungenügend über die Auswirkungen einer fehlenden Milz und das damit verbundene Infektionsrisiko informiert, was zu einer entscheidenden Verzögerung einer Arztkonsultation und der Diagnose einer OPSI führen kann. Bei anamnestischen Angaben über invasive Pneumokokkeninfektionen, Lymphomkrankung, Magen- und Pankreastumore, Magenoperationen oder posttraumatische Abdomi-

naloperationen sowie bei klinischen Hinweisen (abdominale Narben, Howell-Jolly-Einschlusskörper in den Erythrozyten) sollte nach einer Asplenie gesucht werden.

PRÄVENTIONSMASSNAHMEN

Prinzipien

Die Präventionsmassnahmen gegen schwere Infektionen bei Asplenie basieren auf

- wiederholter Patienteneinweisung;
- Antibiotika als Prophylaxe oder als Notfalltherapie bei Warnzeichen einer Infektion;
- spezifischer Antibiotikaprophylaxe und präventiver Therapie bei Biss- und Kratzverletzungen durch ein Tier;
- Impfungen gegen Pneumokokken, Meningokokken und der jährlichen Grippeimpfung.

Keine dieser Präventionsmassnahmen garantiert eine absolute Schutzwirkung und Sicherheit vor schweren Infektionen. Es ist entscheidend, dass die Patienten über das Infektionsrisiko, die Frühzeichen einer Infektion und das Verhalten bei Fieber, Reisen und nach Biss-/Kratzverletzungen durch Tiere wiederholt informiert werden.

Patienteninformation

Jeder asplenische Patient und dessen Angehörige müssen über das lebenslang erhöhte Risiko einer schweren, lebensbedrohlichen Infektion informiert sein. Folgende Verhaltensregeln sollen während medizinischen Konsultationen wiederholt vermittelt werden:

- Bei Fieber oder «grippalen Symptomen» muss so rasch wie möglich ein Arzt beigezogen werden. Ist dies nicht innerhalb einer Stunde möglich, soll der Patient eine Notfallantibiotikatherapie beginnen (siehe unten) und so rasch wie möglich einen Arzt aufsuchen.
- Bei Biss-/Kratzverletzungen durch Tiere muss immer rasch ein Arzt aufgesucht werden.
- Bei Reisen in Malariagebiete sind prophylaktische Massnahmen besonders gewissenhaft zu befolgen.
- Dem asplenischen Patienten oder seinen Sorgeberechtigten muss bekannt sein, dass Impfungen notwendig und evtl. zu wiederholen

sind. Alle Impfungen sollten im Impfausweis dokumentiert sein.

Diese Empfehlungen sind im Patienteninformationsblatt respektive einem Asplenie-Ausweis (siehe Anhang) zusammengefasst.

Antibiotikaprophylaxe und Notfalltherapie

In einer Zeit zunehmender Antibiotikaresistenz gilt es, Antibiotika zur Prophylaxe oder Therapie immer unter Berücksichtigung der lokalen Antibiotikaresistenzlage zu wählen. Die Dosierung muss an individuelle pharmakokinetische Situationen (Alter, Niereninsuffizienz usw.) angepasst werden. Faktoren wie Allergien und Compliance müssen berücksichtigt werden. Bei anamnestischen Angaben der Patienten über das Vorliegen einer Antibiotikaunverträglichkeit soll sorgfältig geprüft werden, ob eine Allergie vorliegt oder ob es sich um eine andere Art einer unerwünschten Arzneimittelwirkung handelt. Im Zweifelsfall empfiehlt sich eine allergologische Abklärung.

Antibiotika-Dauerprophylaxe

Die Wirksamkeit einer antibiotischen Langzeitprophylaxe wurde nur für Kinder mit Sichelzellanämie in einer kontrollierten Studie belegt [19]. Ähnliche Studien für Asplenie anderer Ursache bei Kindern und Erwachsenen fehlen. Eine Langzeitprophylaxe ist dennoch für alle Kinder mit vollständiger Splenektomie oder funktioneller Asplenie empfohlen (Tabelle 1). Diese sollte mindestens während der ersten 5 Lebensjahre und während der ersten 3 Jahre nach Splenektomie durchgeführt werden. Eine Verlängerung der Prophylaxe bis zur Adoleszenz kann individuell abgewogen werden.

Bei mangelhafter Compliance mit der Prophylaxe oder bei einer dokumentierten Penicillinallergie ist die Notfalltherapie (siehe unten) aufgrund der heutigen Antibiotikaresistenzlage der Pneumokokken vorzuziehen.

Für Erwachsene gibt es keine analoge Empfehlung einer Dauerantibiotikaprophylaxe [20]. Die perioperative Antibiotikaprophylaxe im Rahmen der Splenektomie oder anderer Eingriffe bei Asplenie richtet sich nach

Tabelle 1
Antibiotika-Dauerprophylaxe bei Asplenie

Kinder: Start sofort ab Splenektomie*		
Alter 0–5 Jahre:	Penicillin	2 x 125 mg/Tag po (= 2 x 200 000 I.E.) oder
	Amoxicillin	1 x 20 mg/kg KG/Tag po
Alter >5 Jahre:	Penicillin	2 x 250 mg/Tag po (= 2 x 400 000 I.E.) oder
	Amoxicillin	1 x 20 mg/kg KG/Tag po
Erwachsene:	grundsätzlich keine Dauerprophylaxe	

* Für die Dauer der Langzeitprophylaxe existieren keine Studien. Es muss individuell entschieden werden, ob die Dauerprophylaxe vor der Adoleszenz beendet werden soll. Mindestens in den ersten 5 Lebensjahren und während der ersten 3 Jahre nach Splenektomie soll eine Dauerprophylaxe durchgeführt werden. Bei dokumentierter Penicillinallergie soll anstatt einer Dauerprophylaxe eine Notfalltherapie verschrieben werden.

Tabelle 2
Notfall-Antibiotikatherapie bei Asplenie

Kinder:	Amoxicillin/Clavulansäure (50–)80 mg/kg KG in 2–3 Dosen/Tag po	
Erwachsene:	Amoxicillin/Clavulansäure (Tbl. à 875/125mg): initial 1 x 2 Tbl, dann 8h später 3 x 1 Tbl/Tag po oder Amoxicillin (Tbl. à 1000mg): initial 1 x 2 Tbl, dann 8h später 3 x 1 Tbl/Tag po	

Alternativen bei Penicillinallergie

Kinder:		
– Milde Penicillinallergie (nicht IgE-vermittelt)	Cefprozil	3 x 30 mg/kg KG/Tag po
– Schwere Penicillinallergie (Typ 1, Soforttyp)	Clarithromycin	2 x 7,5 mg/kg KG/Tag po oder
	Clindamycin	3 x 10 mg/kg KG/Tag po
Erwachsene:	Moxifloxacin	1 x 400 mg/Tag po

den lokalen Empfehlungen. Es besteht keine Indikation für eine verlängerte perioperative Prophylaxe.

Notfall-Antibiotikatherapie

Asplenische Kinder und Erwachsene sollen über eine Antibiotikareserve zur Notfalltherapie verfügen. Diese ist bei Fieber oder «grippalen» Symptomen und nach Biss-/Kratzverletzungen durch Tiere als Notfallselftherapie einzunehmen, falls nicht innerhalb einer Stunde ärztlicher Rat eingeholt werden kann (Tabelle 2). Die Selbsttherapie soll erst nach ärztlicher Konsultation abgesetzt werden.

IMPFUNGEN

Spezifisch empfohlene Impfungen

In der Schweiz sind bei Patienten mit Asplenie offiziell die Impfungen gegen *Streptococcus pneumoniae* (Pneumokokken) und *Neisseria meningitidis* (Meningokokken) empfohlen (Tabellen 3a und 3b) [21, 22]. Neu im Vergleich zu der Richtlinie von 2006 erachten EKIF, SGINF und BAG den 13-valenten Pneumokokken-Konjugatimpfstoff (PCV13) aktuell als die beste Wahl zur Prävention invasi-

ver Pneumokokkenkrankungen (IPE) bei allen Personen unabhängig von deren Alter (≥ 2 Monate). Der 23-valente Polysaccharidimpfstoff (PPV23) wird zurzeit nicht mehr empfohlen.

Für Meningokokken stehen drei konjugierte Polysaccharidimpfstoffe gegen die Gruppe C (MCV-C, Zulassung ab dem Alter von 2 Monaten) sowie ein je quadrivalenter konjugierter Impfstoff gegen die Gruppen A, C, W135 und Y (MCV-ACWY, ab dem Alter von 2 Jahren) und ein quadrivalenter nicht-konjugierter Impfstoff (MPV-ACWY, ab dem Alter von 2 Jahren) zur Verfügung. Bei Asplenie wird sowohl zur Primovakzination als auch zur Auffrischimpfung nur die Verwendung von Konjugatimpfstoffen empfohlen. Polysaccharidimpfstoffe werden wegen der fehlenden Induktion eines immunologischen Gedächtnisses und des Risikos einer Hyporesponsiveness nicht mehr empfohlen [22]. Aufgrund der bisher vorhandenen Daten zur Impfsicherheit von MCV-ACWY und der verminderten Wirkung von MPV-ACWY bei Kindern unter 2 Jahren und bei Aspleniern gilt die Empfehlung, MCV-ACWY ab dem Alter von 12 Monaten bei Personen mit erhöh-

tem Risiko zu verwenden («off-label use») [22].

Aspleniern soll zudem die jährliche Grippeimpfung verabreicht werden, da eine Influenzainfektion das Risiko einer bakteriellen Sekundärinfektion mit Pneumokokken und Meningokokken erhöht. Nach Möglichkeit ist ein Abstand von mindestens einem Monat zwischen Grippeimpfung und Pneumokokkenimpfung einzuhalten [21, 23].

Die Impfung gegen *Haemophilus influenzae* Typ b wird bei asplenischen Erwachsenen nicht empfohlen, da das Infektionsrisiko aufgrund der derzeitigen Epidemiologie als sehr gering eingeschätzt wird [24].

Impfschemata

Anzahl und Intervalle der verabreichten Dosen richten sich nach den geltenden Empfehlungen [25]. Sie sind für die Pneumokokken- und Meningokokkenimpfung in den Tabellen 3a und 3b zusammengefasst.

Wirksamkeit und Verträglichkeit der Impfungen bei Asplenie

Die Vorteile von konjugierten Pneumokokkenimpfstoffen (PCV7 respektive 13) gegenüber PPV23 bei Personen mit Risikofaktoren für ei-

Tabelle 3a
Impfschema für die Pneumokokkenimpfung bei Asplenie [21]

Alter bei Impfbeginn	Primovakzination PCV13		Auffrischung PCV13	
	Dosen	Intervall (Wochen)	Dosen	Zeitpunkt (Alter)
2–6 Monate ¹⁾	3	4–8	1	12 Monate
7–11 Monate	2	4	1	12 Mo, mind. 8 Wo nach 2. Dosis
12–23 Monate	1		1	mind. 8 Wo nach 1. Dosis
≥ 2 Jahre und Erwachsene ^{2) 3)}	1		x ⁴⁾	

¹⁾ Säuglinge <6 Monate mit Asplenie müssen für einen optimalen Schutz 3 Dosen als Primovakzination erhalten (im Alter von 2, 4, 6 Monaten) + 1 Auffrischung im Alter von 12 Monaten (4-Dosen-Impfschema). Es ist wichtig, dieses Impfschema einzuhalten, um einen rechtzeitigen und während des 2. Lebensjahres anhaltenden Schutz zu erreichen.

²⁾ Wer mit PCV7 grundimmunisiert wurde, soll einmalig PCV13 nach einem Intervall von mindestens 8 Wochen zur Erweiterung der Serotypenabdeckung erhalten.

³⁾ Bei bereits PPV23-Geimpften soll einmalig PCV13 frühestens 1 Jahr nach letzter PPV23-Impfung verabreicht werden.

⁴⁾ Bedarf für weitere Auffrischungen unklar; eine Anpassung der Empfehlung erfolgt, sobald entsprechende Daten vorliegen.

Tabelle 3b
Impfschema für die Meningokokkenimpfung bei Asplenie [22]

Alter bei Impfbeginn	Impfungen
2–11 Monate	3 Dosen MCV-C, dann 2 Dosen MCV-ACWY im Abstand von 4–8 Wochen ab dem Alter von 12 Monaten und 4–8 Wochen nach der letzten Dosis MCV-C, dann Auffrischungen alle 5 Jahre mit 1 Dosis MCV-ACWY
≥ 12 Monate	2 Dosen mit MCV-ACWY im Abstand von 4–8 Wochen; Auffrischungen alle 5 Jahre mit 1 Dosis MCV-ACWY

Alle bereits mit MPV-ACWY geimpften Aspleniker sollen mit einer Dosis MCV-ACWY frühestens 1 Jahr nach der letzten MPV-Impfung nachgeimpft werden.

MCV-C= Meningokokken-Konjugatimpfstoffe gegen Serogruppe C; MCV-ACWY= Quadrivalenter Meningokokken-Konjugatimpfstoff gegen Serogruppen A, C, W135, Y.

ne invasive Pneumokokkenkrankung (IPE) sind:

- Unbestrittene hohe Wirksamkeit bei Kleinkindern [26, 27] und spezifischen Risikogruppen (HIV+) [28].
- Ebenbürtige oder bessere Immunogenität (Induktion von häufig höheren Antikörpertitern, insbesondere bei den Risikopatienten mit einer verminderten Immunantwort auf Polysaccharide).
- Induktion einer Immunantwort und eines immunologischen Gedächtnisses für eine nachfolgende Exposition oder gegebenenfalls notwendige Boosterdosis, im Gegensatz zur durch PPV23 ausgelösten Hyporesponsiveness.
- Reduktion der Kolonisation des Nasopharynx mit Impferotypen.
- Ebenbürtige oder geringere Häufigkeit unerwünschter Impferscheinungen von PCV13 im Vergleich zu PPV23 [21].

Die Meningokokkenimpfstoffe MCV-C, MCV-ACWY und MPV-ACWY zeigen eine gute Immunogenität bei

erwachsenen Patienten mit Asplenie [29–31]. Wie beim Pneumokokken-Konjugatimpfstoff bestehen auch beim konjugierten Meningokokkenimpfstoff Vorteile gegenüber dem entsprechenden Polysaccharidimpfstoff bezüglich der Induktion eines immunologischen Gedächtnisses, keiner Induktion einer Hyporesponsiveness und der reduzierten Kolonisation des Nasopharynx [32, 33].

Zeitpunkt der Impfung in Bezug zur Splenektomie

Falls möglich sollte die Primovakzination gegen Pneumokokken und Meningokokken mindestens 2 Wochen vor Splenektomie abgeschlossen sein [34] (Tabelle 4). Falls die Impfungen erst nach Splenektomie stattfinden können, sollte wegen der postoperativen katabolen Phase einige Tage gewartet werden. Der Vorteil eines Intervalls von zwei Wochen nach Splenektomie für höhere Antikörpertiter ist kontrovers [35–37]. Diese Praxis birgt das Risiko, die Impfung zu versäumen. Bei Patienten ohne zusätzliche Immunsuppression

wird daher dringend empfohlen, die Impfungen noch vor Spitalaustritt zu beginnen, wenn nicht ein anderer Faktor, wie zum Beispiel eine immunsuppressive Therapie, dagegen spricht. Verabreichte Impfungen und Impfplan sollen schriftlich dokumentiert und dem nachbetreuenden Arzt übermittelt werden.

Unter Immunsuppression ist die Impfantwort vermindert. Deshalb sollte bei Patienten mit systemischer, langdauernder (> 2 Wochen) und hochdosierter Steroidtherapie (≥ 2 mg/kg/Tag Prednison für Kinder bis 10 kg KG bzw. ≥ 20 mg Prednison/Tag für Personen ab 10 kg KG) oder bei Lymphompatienten mit Chemo- oder Steroidtherapie die zeitliche Abfolge der Impfungen unter Berücksichtigung der voraussichtlichen Dauer der Immunsuppression individuell geplant werden. Grundsätzlich sollte mit der Impfung 3 Monate nach Sistieren einer Chemotherapie und mindestens 1 Monat nach Sistieren einer Steroidtherapie zugewartet werden. Bei Patienten, welche aufgrund ihrer Grundkrankheit oder deren Therapien, wie beispielsweise repetitive Anwen-

Tabelle 4

Zeitpunkt der Impfung vor/nach Splenektomie

1. Splenektomie ohne Immunsuppression oder mit chronischer (zeitlich nicht limitierter) Immunsuppression:
 - falls möglich, mindestens 2 Wochen vor Splenektomie; sonst:
 - nach postoperativer (kataboler) Phase, jedoch vor Spitalaustritt
2. Splenektomie unter zeitlich limitierter Immunsuppression (Kortikosteroidtherapie, Chemotherapie):
 - mit 1. Dosis warten bis 1 Monat nach Sistieren einer Steroidtherapie und bis 3 Monate nach einer Chemotherapie
3. Splenektomie mit zeitlich unlimitierter schwerer Immunsuppression:
 - alternative Präventionsmassnahmen evaluieren wie Antibiotikaprophylaxe, Verabreichung von parenteralen Immunglobulinen, vgl. Text

Tabelle 5

Indikationen für weitere Auffrischimpfungen gegen Pneumokokken bei Asplenie

Indikation

Kinder ab dem Alter von 24 Monaten und Erwachsene mit Pneumokokkeninfektion trotz altersgerecht durchgeführten Pneumokokkenimpfungen mit PCV13

Vorgehen

- Bestimmung serotypspezifischer Polysaccharidantikörper(*) 4 Wochen nach Verabreichung von PCV13 (bei Patienten mit invasiver Pneumokokkeninfektion, sobald rekonvaleszent, 1 Dosis PCV13 verabreichen).
- Bei einer Antikörperantwort im positiven Bereich (Titer für die Mehrheit der bestimmten Typen > 1 µg/ml) sind nach aktuellem Stand der Empfehlungen keine weiteren Nachimpfungen vorgesehen.
- Bei einer Antikörperantwort im negativen oder niedrigen Bereich kann die Verabreichung von 1–2 Dosen PCV13 erwogen werden, jeweils gefolgt von einer Antikörpertiterbestimmung nach 4 Wochen. Falls kein signifikanter Titeranstieg erfolgt, sind weitere Impfdosen nicht sinnvoll. Die Infektionsprävention stützt sich in diesen Fällen auf die Antibiotikaprophylaxe respektive Notfalltherapie und je nach Grundkrankheit auf die regelmässige Verabreichung von parenteralen Immunglobulinen.

Bemerkungen

*Bei der Bestimmung von Serumantikörpern gegen Pneumokokkenpolysaccharide ist auf die Wahl des Tests zu achten. Kommerzielle Tests, welche Antikörper gegen einen Pool von Kapselserotypen messen, sind zur Abwägung einer Pneumokokkennachimpfung nicht geeignet. Dazu müssen serotyp-spezifische Antikörpertiter bestimmt werden. Solche spezifische Analysen werden in der Schweiz durch das Laboratoire de Vaccinologie, Hôpitaux Universitaires de Genève (HUG), durchgeführt.

derung von Biologicals, welche die Antikörperbildung oder die Th17-CD4 Antwort verhindern, keine Aussicht auf eine jemals erfolversprechende Impfung haben, ist eine Rücksprache mit Spezialisten empfohlen. In **speziellen Einzelfällen** mit möglichem, aber unsicherem Ansprechen erlaubt die Bestimmung der Antikörperantwort auf die Pneumokokken-Impfung, diejenigen Patienten zu ermitteln, welche auf die Impfung keine oder eine nur ungenügende Antikörperantwort gegen Pneumokokken entwickeln. Ihnen können alternative präventive Strategien wie zusätzliche Impfungen mit PCV13, verlängerte Antibiotikaprophylaxe oder die Verabreichung von parenteralen Immunglobulinen angeboten werden.

Nachholimpfungen/Auffrischimpfungen gegen Pneumokokken mit PCV13 und Indikationen für die Bestimmung von Serum-Antikörpertitern

Beruhend auf der Beobachtung, dass 5 Jahre nach der ersten PPV23-Impfung die Antikörpertiter auf den

Ausgangswert gesunken sind [38, 39], wird bei allen bereits PPV23-geimpften Asplenikern einmalig eine Nachimpfung mit PCV13 empfohlen. Gegenüber der letzten PPV23-Impfung ist wegen der von PPV23 ausgelösten Hyporesponsiveness ein Mindestintervall von einem Jahr einzuhalten, damit eine optimale Immunantwort durch PCV13 gewährleistet werden kann [40].

Wer mit PCV7 grundimmunisiert wurde, soll einmalig PCV13 zur Erweiterung der Serotypenabdeckung erhalten.

Nach einmaliger PCV13-Impfung wird eine PCV13-Auffrischimpfung bei über 5-Jährigen vorläufig aufgrund noch ausstehender Daten zurzeit nicht empfohlen.

Im Falle des Auftretens einer Pneumokokkeninfektion bei PCV13-Geimpften sollen individuell serotyp-spezifische Antikörpertiter bestimmt werden, um Seroprotektion und die Notwendigkeit einer allfälligen Auffrischimpfung mit PCV13 zu klären (Tabelle 5) [21].

Nachholimpfung/weitere Auffrischimpfungen gegen Meningokokken mit MCV-ACWY

Bei allen bereits mit MPV-ACWY geimpften Asplenikern wird eine Nachimpfung mit dem konjugierten Impfstoff MCV-ACWY empfohlen. Gegenüber der letzten MPV-Impfung ist wegen der von MPV-ACWY ausgelösten Hyporesponsiveness ein Mindestintervall von einem Jahr einzuhalten, damit eine optimale Immunantwort durch MCV-ACWY gewährleistet werden kann [32, 33, 40]. Die Aufrechterhaltung des Schutzes kann nicht durch eine Serologie bestimmt werden; die anschliessenden Auffrischimpfungen werden alle 5 Jahre mit MCV-ACWY durchgeführt.

Kostenübernahme der Pneumokokken- und Meningokokkenimpfung

Die für Risikogruppen empfohlenen Impfungen werden durch die obligatorische Krankenpflegeversicherung übernommen. Diese Vergütung erfolgt nur für jene Altersgruppen, für

die der Impfstoff von Swissmedic zugelassen ist [41]; bei «Off-Label»-Verwendung werden die Kosten nicht übernommen. Zurzeit, in 2015, ist die Pneumokokkenimpfung mit PCV13 bis zum Alter von 5 Jahren zugelassen und die Impfung mit MCV-ACWY erst ab dem Alter von 2 Jahren. Die Kosten der Impfung mit PCV13 und MCV-ACWY nach dem Alter von 5 Jahren respektive vor dem Alter von 2 Jahren werden dementsprechend nicht von der obligatorischen Krankenpflegeversicherung übernommen. ■

Autoren

Bundesamt für Gesundheit (BAG)
Eidgenössische Kommission für Impf-
fragen (EKIF)
Schweizerische Gesellschaft für Infekti-
ologie (SGINF)
Schweizerische Gesellschaft für Pädiatrie
(SGP)
Schweizerische Gesellschaft für Hämato-
logie (SGH)

Weitere Informationen

Dr. med. Christoph Hauser
Universitätsklinik für Infektiologie
Inselspital, PKT 2B, 3010 Bern
Telefon: +41 (0)31 632 86 96
E-Mail: christoph.hauser@insel.ch

Literatur

1. Aavitsland P, Froholm LO, Hoiby EA, Lystad A. Risk of pneumococcal disease in individuals without a spleen. *Lancet* 1994; 344: 1504.
2. Bisharat N, Omari H, Lavi I, Raz R. Risk of infection and death among post-splenectomy patients. *J Infect* 2001; 43: 182–6.
3. El-Alfy MS, El-Sayed MH. Overwhelming postsplenectomy infection: is quality of patient knowledge enough for prevention? *Hematol J* 2004; 5: 77–80.
4. Omlin AG, Muhlemann K, Fey MF, Pabst T. Pneumococcal vaccination in splenectomised cancer patients. *Eur J Cancer* 2005; 41: 1731–4.
5. Hasse B, Moll C, Oehy K, Rothlin M, Krause M. Anti-infectious prophylaxis after splenectomy: current practice in an eastern region of Switzerland. *Swiss Med Wkly* 2005; 135: 291–6.
6. Waghorn DJ. Overwhelming infection in asplenic patients: current best practice preventive measures are not being followed. *J Clin Pathol* 2001; 54: 214–8.
7. Chesney JA. Clinical management of infections in immunocompromised infants and children. *Asplenia*. Philadelphia, Lipincott Williams and Wilkins, 2001: S. 307–24.
8. Hansen K, Singer DB. Asplenic-hyposplenic overwhelming sepsis: postsplenectomy sepsis revisited. *Pediatr Dev Pathol* 2001; 4: 105–21.

9. Resende V, Petroianu A. Functions of the splenic remnant after subtotal splenectomy for treatment of severe splenic injuries. *Am J Surg* 2003; 185: 311–5.
10. Iinuma H, Okinaga K, Sato S, Tomioka M, Matsumoto K. Optimal site and amount of splenic tissue for auto-transplantation. *J Surg Res* 1992; 53: 109–16.
11. Horton J, Ogden ME, Williams S, Coln D. The importance of splenic blood flow in clearing pneumococcal organisms. *Ann Surg* 1982; 195: 172–6.
12. Alvarez FE, Greco RS. Regeneration of the spleen after ectopic implantation and partial splenectomy. *Arch Surg* 1980; 115: 772–5.
13. Molrine DC, Antin JH, Guinan EC, et al. Donor immunization with pneumococcal conjugate vaccine and early protective antibody responses following allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood* 2003; 101: 831–6.
14. Loggie BW, Hinchey EJ. Does splenectomy predispose to meningococcal sepsis? An experimental study and clinical review. *J Pediatr Surg* 1986; 21: 326–30.
15. Di SA, Carsetti R, Corazza GR. Post-splenectomy and hyposplenic states. *Lancet* 2011; 378: 86–97.
16. Engelhard D, Akova M, Boeckh MJ, et al. Bacterial infection prevention after hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2009; 44: 467–70.
17. Di SA, Brunetti L, Carnevale MG, Giuffrida P, Corazza GR. Is it worth investigating splenic function in patients with celiac disease? *World J Gastroenterol* 2013; 19: 2313–8.
18. Brigden ML, Pattullo AL. Prevention and management of overwhelming postsplenectomy infection—an update. *Crit Care Med* 1999; 27: 836–42.
19. Gaston MH, Verter JI, Woods G, et al. Prophylaxis with oral penicillin in children with sickle cell anemia. A randomized trial. *N Engl J Med* 1986; 314: 1593–9.
20. Makris M, Greaves M, Winfield DA, Preston FE, Lilleyman JS. Long-term management after splenectomy. Life-long penicillin unproved in trials. *BMJ* 1994; 308: 131–2.
21. Bundesamt für Gesundheit (BAG) und Eidgenössische Kommission für Impf-
fragen (EKIF). Pneumokokkenimpfung: Empfehlungen zur Verhinderung von invasiven Pneumokokkenerkrankungen bei Risikogruppen. *BAG Bulletin* 2014; 8: 129–41.
22. Bundesamt für Gesundheit (BAG) und Eidgenössische Kommission für Impf-
fragen (EKIF). Impfpfehlungen gegen Meningokokken für Personen mit einem erhöhten Risiko für eine invasive Infektion oder Exposition: Anwendung eines quadrivalenten Konjugatimpfstoffs auch bei Auffrisch-
impfungen. *BAG Bulletin* 2015; 10:

23. Frenck RW, Jr., Gurtman A, Rubino J, et al. Randomized, controlled trial of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine administered concomitantly with an influenza vaccine in healthy adults. *Clin Vaccine Immunol* 2012; 19: 1296–303.
24. Collins S, Ramsay M, Campbell H, Slack MP, Ladhani SN. Invasive Haemophilus influenzae type b disease in England and Wales: who is at risk after 2 decades of routine childhood vaccination? *Clin Infect Dis* 2013; 57: 1715–21.
25. Bundesamt für Gesundheit (BAG) und Eidgenössische Kommission für Impf-
fragen (EKIF). Schweizerischer Impfplan 2015. Richtlinien und Empfehlungen. Bern: Bundesamt für Gesundheit 2015.
26. Hansen J, Black S, Shinefield H, et al. Effectiveness of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children younger than 5 years of age for prevention of pneumonia: updated analysis using World Health Organization standardized interpretation of chest radiographs. *Pediatr Infect Dis J* 2006; 25: 779–81.
27. Kieninger DM, Kueper K, Steul K, et al. Safety, tolerability, and immunologic noninferiority of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine compared to a 7-valent pneumococcal conjugate vaccine given with routine pediatric vaccinations in Germany. *Vaccine* 2010; 28: 4192–203.
28. French N, Gordon SB, Mwalukomo T, et al. A trial of a 7-valent pneumococcal conjugate vaccine in HIV-infected adults. *N Engl J Med* 2010; 362: 812–22.
29. Ruben FL, Hankins WA, Zeigler Z, et al. Antibody responses to meningococcal polysaccharide vaccine in adults without a spleen. *Am J Med* 1984; 76: 115–21.
30. Balmer P, Falconer M, McDonald P, et al. Immune response to meningococcal serogroup C conjugate vaccine in asplenic individuals. *Infection and Immunity* 2004; 72: 332–7.
31. Stamboulian D, Lopardo G, Lopez P, et al. Safety and immunogenicity of an investigational quadrivalent meningococcal CRM(197) conjugate vaccine, MenACWY-CRM, compared with licensed vaccines in adults in Latin America. *Int J Infect Dis* 2010. 14: e868–e875
32. MacDonald NE, Halperin SA, Law BJ, Forrest B, Danzig LE, Granoff DM. Induction of immunologic memory by conjugated vs plain meningococcal C polysaccharide vaccine in toddlers: a randomized controlled trial. *JAMA* 1998; 280: 1685–9.
33. Richmond P, Kaczmarek E, Borrow R, et al. Meningococcal C polysaccharide vaccine induces immunologic hyporesponsiveness in adults that is overcome by meningococcal C conjugate vaccine. *J Infect Dis* 2000; 181: 761–4.
34. Siebert JN, Posfay-Barbe KM, Habre W, Siegrist CA. Influence of anes-

- thesia on immune responses and its effect on vaccination in children: review of evidence. *Paediatr Anaesth* 2007; 17: 410–20.
35. Konradsen HB, Rasmussen C, Ejstrup P, Hansen JB. Antibody levels against *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* type b in a population of splenectomized individuals with varying vaccination status. *Epidemiol Infect* 1997; 119: 167–74.
 36. 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: 760–5.
 37. Caplan ES, Boltansky H, Snyder MJ, et al. Response of traumatized splenectomized patients to immediate vaccination with polyvalent pneumococcal vaccine. *J Trauma* 1983; 23: 801–5.
 38. Musher DM, Groover JE, Rowland JM, et al. Antibody to capsular polysaccharides of *Streptococcus pneumoniae*: prevalence, persistence, and response to revaccination. *Clin Infect Dis* 1993;17: 66–73.
 39. Mufson MA, Hughey DF, Turner CE, Schiffman G. Revaccination with pneumococcal vaccine of elderly persons 6 years after primary vaccination. *Vaccine* 1991; 9: 403–7.
 40. Musher DM, Rueda AM, Nahm MH, Graviss EA, Rodriguez-Barradas MC. Initial and subsequent response to pneumococcal polysaccharide and protein-conjugate vaccines administered sequentially to adults who have recovered from pneumococcal pneumonia. *J Infect Dis* 2008; 198: 1019–27.
 41. Eidgenössisches Departement des Inneren. Verordnung über Leistungen in der obligatorischen Krankenpflegeversicherung (Krankenpflege-Leistungsverordnung, KLV). Januar 2015.

ANHANG

Merkblatt für Patienten nach Milzentfernung

Liebe Patientin
Lieber Patient

Ihnen wurde durch eine Operation die Milz entfernt. Auch ohne Milz können Sie ein ganz normales Leben führen. Das Fehlen der Milz erhöht aber lebenslang das Risiko, an einer Infektion durch bestimmte Infektionserreger (z. B. Pneumokokken) schwer zu erkranken. Es ist deshalb wichtig, dass Sie folgende Verhaltensregeln beachten :

1. Informieren Sie Ihre Ärztin/Ihren Arzt bei einer Konsultation darüber, dass bei Ihnen die Milz entfernt wurde.
2. Lassen Sie sich von Ihrer Ärztin/Ihrem Arzt ein Antibiotikum als Notfalltherapie verschreiben. Dieses Antibiotikum sollten Sie immer verfügbar haben und in den unter Punkt 3 beschriebenen Situationen einnehmen.
3. Suchen Sie bei Auftreten von Fieber, Fiebergefühl oder wenn Sie von einem Tier gebissen/gekratzt wurden, so rasch wie möglich Ihre Hausärztin/Ihren Hausarzt auf (bei Abwesenheit deren Vertretung oder eine Notfallstation). Sollte innerhalb einer Stunde keine Ärztin/kein Arzt erreichbar sein, beginnen Sie mit der Antibiotikatherapie (s. Punkt 2). Suchen Sie trotzdem so rasch wie möglich eine Ärztin/einen Arzt auf.
4. Versichern Sie sich, dass Sie die empfohlenen Impfungen gegen Pneumokokken und Meningokokken (bei Meningokokkenimpfung: Auffrischimpfung alle 5 Jahre) erhalten haben und diese im Impfausweis eingetragen sind. Zusätzlich sollten Sie jeden Herbst eine Grippeimpfung erhalten, weil die Grippe eine schwere Infektion durch Bakterien wie Pneumokokken begünstigen kann.
5. Melden Sie sich vor einer Tropenreise bei Ihrer Hausärztin/Ihrem Hausarzt oder bei einer reisemedizinischen Beratungsstelle.