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.

Alexanderplatz 1
10178 Berlin

Geschäftsführender Vorsitzender: Prof. Dr. med. Carsten Bokemeyer

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

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

info@dgho.de

www.dgho.de

Ansprechpartner

Prof. Dr. med. Bernhard Wörmann
Medizinischer Leiter

Quelle

www.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 Definition und Basisinformationen	2
2 Diagnostik der Milzfunktion.....	4
3 Splenektomie und Hyposplenismus.....	5
4 PSS/OPSI	6
4.1 PSS/OPSI-Therapie	6
4.2 Prävention von PSS/OPSI.....	7
4.2.1 Subtotale Splenektomie.....	7
4.2.2 Schulung	7
4.2.3 Antibiotikaprophylaxe	8
4.2.4 Malariaprophylaxe	9
4.2.5 Infektionsprävention: Impfungen	9
5 Thrombosen	12
5.1 Thromboseprophylaxe	13
6 Kontrollen/Verlaufsuntersuchungen.....	14
7 Zusammenfassung und Ausblick.....	14
8 Literatur.....	15
9 Aktive Studien	21
10 Links	22
11 Anschriften der Verfasser.....	22
12 Offenlegung potentieller Interessenkonflikte	23

Prävention von Infektionen und Thrombosen nach Splenektomie oder funktioneller Asplenie

Stand: Januar 2013

Autoren: Monika Engelhardt, Stefan Eber, Ulrich Germing, Hermann Heimpelt, Winfried V. Kern, Markus Schmugge

Autoren früherer Versionen: Peter Haas, Milen Minkov, Christian Theilacker

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, 2]. Ein Hyposplenismus wird heute als eine erworbene Störung angesehen, die potentiell mit anderen Erkrankungen assoziiert ist und gelegentlich mit einer Verminderung der Milzgröße einhergeht. Asplenie verweist auf das Fehlen der Milz, eine Störung, die sehr selten kongenital auftritt, als häufiger eine Operationsfolge darstellt (Tabelle 1).

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

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

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

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	Autoimmunerkrankungen <ul style="list-style-type: none">• Systemischer Lupus erythematosus• Rheumatoide Arthritis• Glomerulonephritis• Wegner Granulomatose
--	---

<ul style="list-style-type: none"> • Hypoparathyreoidismus Syndrom • Stormorken's Syndrom 	<ul style="list-style-type: none"> • 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 Methyl-dopa • 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
Erkrankungen, die zur Splenektomie führen <ul style="list-style-type: none"> • Hämolytische Anämien (v.a. hereditäre Sphärozytose) • Sichelzellerkrankung • β-Thalassämien • Refraktärer Thrombozytopenie (z.B. bei ITP) • Myeloproliferative Neoplasien (MPN) und andere lymphoproliferative (z.B. CLL, Haarzellleukämie, PLL) • Autoimmun-hämolytische Anämien (AIHA) • Hypersplenismus • Traumatische Milzruptur • Iatrogene Milzverletzungen (z.B. intraabdominelle Eingriffe), TTP (Thrombotisch Thrombozytopenische Purpura) 	

Neben der erhöhten Inzidenz lebensgefährlicher bakterieller und parasitärer Infektionen ist das Risiko von Thrombosen des Venensystems im Bereich der unteren und oberen Hohlvene und der stromaufwärts liegenden großen Venen eine weitere potentiell auftretende Komplikation nach Splenektomie [8, 11, 12, 13]. Dabei besteht ein erhöhtes vaskuläres Risiko für venöse und arterielle Thrombosen nach Splenektomie. Vaskuläre Komplikationen können mit einer verminderten Durchblutung bzw. einem Gefäßverschluss einhergehen und als in situ Thrombosen, Thromboembolien, Vasospasmen oder Arteriosklerosen auftreten. Das Risiko thromboembolischer Ereignisse und pulmonal arterieller Hypertension (PAH) variiert in Anhängigkeit von der zugrundeliegenden Erkrankung, weshalb eine Splenektomie durchgeführt wurde, und ob diese Erkrankung mit einer intravaskulären Hämolyse assoziiert ist. Thromboembolische Komplikationen werden dabei am häufigsten nach Splenektomie bei Thalassämie interme-

dia (TI) beobachtet, welche neben der ineffektiven Erythropoese eine chronische intravaskuläre Hämolyse zeigt. In einer großen Analyse an 8860 Patienten mit TI lag die Prävalenz thromboembolischer Ereignisse bei 4%, von denen fast alle (94%) diese Komplikation nach Splenektomie zeigten [14]. Die Rate thromboembolischer Komplikationen bei anderen hämatologischen Erkrankungen ist bisher nur unzureichend untersucht [11].

2 Diagnostik der Milzfunktion

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

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

Ein Hinweis auf eine eingeschränkte filtrative Funktion der Milz geben Howell-Jolly-Körperchen im peripheren 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 [1, 8].

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

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

Tabelle 2: Klinische Besonderheiten der häufigsten mit Hyposplenie-assoziierten Erkrankungen [1]

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

Legende:

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

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

3 Splenektomie und Hyposplenismus

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

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

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

4 PSS/OPSI

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

Sepsisrisiko und Prognose sind abhängig von der Grunderkrankung und am höchsten bei Thalassämia major (8% bzw. 5%), Sichelzellerkrankung (7% bzw. 5%) und Hodgkin-Lymphom (4% bzw. 2%). PSS/OPSI-Häufigkeit und -Sterblichkeit sind niedriger bei Sphärozytose (3% bzw. 1%), ITP (2% bzw. 1%) und traumabedingter Splenektomie (2% bzw. 1%) [1-7]. Anzumerken ist dabei allerdings, dass ein großer Teil der Daten in der Periode vor der Einführung der Anti-Pneumokokken-Konjugatimpfstoffe erhoben wurde. PSS/OPSI scheint besonders in den ersten Jahren nach Splenektomie aufzutreten, wurde jedoch auch 20-40 Jahre nach Splenektomie beschrieben [1]. Die Inzidenz auch anderer schwerer Infektionen mit Krankenhausaufnahme ist bei Asplenie-Patienten hoch und betrug in einer früheren Untersuchung 7 Fälle pro 100 Patientenjahre [18].

4.1 PSS/OPSI-Therapie

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

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

4.2 Prävention von PSS/OPSI

4.2.1 Subtotale Splenektomie

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

4.2.2 Schulung

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

Tabelle 3: PSS-Frequenz in Abhängigkeit von der Qualität des Patientenwissens [22]

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

Tabelle 4: Prä- und postoperative Maßnahmen, um Komplikationen nach Splenektomie zu verhindern [1]

Vor oder nach Splenektomie	Maßnahmen
Vor Splenektomie	
Patienteninformation bezüglich Risiken für PSS/OPSI	Ausführliches Arzt-Patienten-Gespräch, Splenektomiepass, ggf. Aushändigen von weiterem Informationsmaterial,
Impfungen	Impfungen gegen Pneumokokken, Meningokokken, Haemophilus influenzae Typ B, idealerweise wenigstens 14d vor geplanter Splenektomie (Kapitel 4.2.5 + Tabelle 6)
Erhöhung der Thrombozytenzahl	Thrombozytenzahl $>50 \times 10^9/L$ durch Steroide, IVIg od. Andere
Nach Splenektomie	
Antibiotikaprophylaxe	Postoperative AB-Prophylaxe (gegen Pneumokokken) bei noch nicht erfolgter Impfung
Thromboseprophylaxe	Frühe Mobilisation, gute Hydratation, frühe Initiierung prophylaktischer Antikoagulation bei Thromboserisiko
Beendigung anderer Therapien	Langsames Ausschleichen Steroide, Absetzen TPO-Ras bei z.B. ITP
Impfauffrischung	Wiederimpfung gegen Pneumokokken und Meningokokken gemäß aktualisierte Empfehlung und jährlicher Gripeschutz, Ausstellen Splenektomiepass falls nicht vorher erfolgt
Regelmäßige Verlaufskontrollen	Bei z.B. Splenektomie bei ITP: WV alle 3 Mon. im 1. Jahr und nicht weniger als 1x/Jahr danach, u.a. auch um Pat. an Vorsichtsmaßnahmen zu erinnern, Schwangerschaft erfordert Reevaluation + Splenektomiepass

4.2.3 Antibiotikaprophylaxe

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

In älteren kontrollierten Studien aus den 80er Jahren wurden positive Effekte einer Penicillin-Prophylaxe bei Kindern mit Sichelzellerkrankung gezeigt [23, 24]. Auch in retrospektiven Studien bei splenektomierten Kindern hat man eine Reduktion von PSS/OPSI während der Behandlung mit Benzylpenicillin beobachtet [25, 26]. Diese Daten sind kaum übertragbar auf die heutige Situation mit Kindern <5 Jahren, allerdings besteht keine Einigkeit der kanadischen, britischen und amerikanischen Leitlinien darüber, wann die prophylaktische Benzylpenicillingabe beendet wird [1].

Aufgrund der unsicheren Datenlage bezüglich Indikation und Dauer wird die Antibiotikaprophylaxe bei Erwachsenen nicht generell empfohlen. Sie ist allerdings bei Erwachsenen bei bereits stattgehabter PSS zu erwägen, da hier ein >10 -fach erhöhtes Risiko für ein PSS-Rezidiv besteht [8], sowie bei Patienten mit gleichzeitig bestehender hämatologischer Erkrankung oder Immundefizienz, bei denen

nicht von einem ausreichenden Schutz durch die Pneumokokken-Impfung ausgegangen werden kann oder die zunächst nicht geimpft werden können [8].

Empfohlen für die 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) oder Amoxicillin (2 × 10 mg/kg KG); bei Penicillinallergie ist niedrig dosiertes Erythromycin (1 × 10 mg/kg KG) eine Alternative (L1). 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 [8].

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.

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

Antibiotikaphylaxe

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

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

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

Stand-by-Therapie

- Bei Fieber, Schüttelfrost, Krankheitsgefühl, ggf. durch den Patienten einzusetzen, umgehend ärztliche Betreuung und Überwachung notwendig

Geeignet: Amoxicillin/Clavulansäure (falls möglich Ceftriaxon i.v.); bei Penicillin-Allergie: Azithromycin oder Clarithromycin

4.2.4 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 [8].

4.2.5 Infektionsprävention: Impfungen

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

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

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

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

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

Influenza: Auch wenn es derzeit keine klare 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 [8].

Besondere Impfempfehlungen nach allogener und autologer Stammzelltransplantation: Die Impfantwort bei allogenen und autologen Stammzelltransplantationen ist insbesondere in den ersten Monaten nach Transplantation deutlich eingeschränkt. Es wird deshalb empfohlen, bei diesen Patienten erst ab 3 bis 6 Monaten nach Transplantation zu impfen. Hierbei sollte PCV-13 verwandt werden. Während des Intervalls bis zur 1. Impfung und bei chronischer Graft-versus-Host-Disease (GvHD) sollte eine prophylaktische Antibiotikagabe erfolgen [16]. Die Impftiter für Pneumokokken und Haemophilus lassen sich steigern, wenn sowohl Stammzellspender und -empfänger geimpft werden [17, 36].

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

Alter	Grundimmunisierung	1. Auffrischung	2. Auffrischung
Pneumokokken			
2 - 12 Mon.	3 x PCV-13 (Abstand 4 Wo)	PCV-13 (mit 12-18 Mo.)	PSV-23 * # (mit 24 Mo.)
1 - 6 J.	1x PCV-13	PCV-13 (nach 2-6 Mo.)	PSV-23 * # (nach 2-6 Mo.)
> 6 J. u. Erwachsene ^{\$**}	1x PCV-13	PSV-23 (nach 2-6 Mo.)	PSV-23 # (nach 5 J.)
<p>* frühestens ab 24 Mon. # spätere einmalige Auffrischung nach 5 Jahre. Kinder erhalten maximal 2 Dosen \$ PCV ist in Deutschland für Kinder < 5 Jahre und Erwachsene > 50 J. zugelassen; die Erstattungsfähigkeit über die GKV muss gegebenenfalls erfragt werden; ** Nach Expertenmeinungen und aktuellen US-amerikanischen Empfehlungen. Patienten, die mit PSV vorgeimpft sind, erhalten 1x PCV in einem Mindestabstand von 12 Monaten, danach PSV-23 alle 5 Jahre</p>			
Meningokokken			
2-12 Mon.	2 x MCV-C (Abstand 2 Mon.)	MCV-ACWY + (nach 12 Mo.)	MCV-ACWY + * (nach 6-12 Mon.)
≥ 1 J. und Erwachsene	1x MCV-ACWY +	1x MCV-ACWY + (nach 2 Mo.)	
<p>+ Zulassung beachten: Nimenrix® ab vollendetem 12. Lebensmonat; Menveo® ab vollendetem 24. Lebensmonat * Spätere Auffrischung: alle 5 Jahre</p>			
Haemophilus			
2 Mon. - 5 J.	Grundimmunisierung laut Impfplan der STIKO		
≥ 6 J.	Einmalige Impfung mit HiB-Konjugatimpfstoff (HiB-Mono)		
Influenza (Grippe)			
≥ 6 J.	Jährliche Gripeschutzimpfung		

Legende:

PCV-13: 13-valenter Pneumokokken-Konjugatimpfstoff (Prevenar-13®)

PSV-23: 23-valenter Pneumokokken-Polysaccharidimpfstoff (Pneumovax®)

MCV-C: Meningokokken-Konjugatimpfstoff Serotyp C (Meningitec®, NeisVac-C®, Menjugate®)

MCV-ACWY: Meningokokken-Konjugatimpfstoff Serotyp A, C, W, Y (Menveo®, Nimenrix®)

HiB: Haemophilus-influenzae Typ B-Konjugatimpfstoff (ACT-HiB (nur über Import)

Details + Aktualisierungen unter www.asplenie-net.org

5 Thrombosen

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

Tabelle 7: Fehlen intravasaler Hämolyse und Milzfunktion [10]

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 	Deutlich erhöht

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

Tabelle 8: Zusammenfassung der Evidenzstärke vaskulärer Komplikationen nach Splenektomie bei verschiedenen hämatologischen Erkrankungen [11]

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

Medizinischer Zustand	Berichtete vaskuläre Komplikation	Evidenzstärke
	DVT oder PE	Große multizentrische Analysen [14] Retrospektive Übersichtsarbeiten [42, 43] Individuelle Fallberichte und kleinere Serien/Analysen [44, 45]
	PAH	Querschnittsstudien [46, 47]
Sichelzellerkrankung	Arteriothrombose	Große prospektive Kohorte (Schlaganfall) [48]
	DVT oder PE	Nationale Datenbankregister [49, 50]
	PAH	Prospektive Kohorte [51]
Hereditäre Sphärozytose	Arteriothrombose	Querschnittsstudien [52, 53] Individuelle Fallberichte [54]
	DVT oder PE	Querschnittsstudie [53] Individuelle Fallberichte [55, 56]
	PAH	Fallkontrollstudien [57, 58] Individuelle Fallberichte [56, 59]
Hereditäre Stomatozytose	Arteriothrombose	Individuelle Fallberichte [60]
	DVT oder PE	Kleine Fallserien [61] Individuelle Fallberichte [60]
	PAH	Kleine Fallserien [61] Individuelle Fallberichte [60, 62, 63]
Andere Aspleniezustände	Arteriothrombose	Fall-Kontroll-Studie [64] Individuelle Fallberichte [65, 66, 67]
	DVT oder PE	Fall-Kontroll-Studie (Autopsie) [68] Bevölkerungsbasierte Prävalenzstudie [69] Individuelle Fallberichte [70, 71, 72, 73]
	PAH	Fallkontrollstudien [74, 75, 76] Individuelle Fallberichte [77, 78, 79, 80]

5.1 Thromboseprophylaxe

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

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

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

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

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

6 Kontrollen/Verlaufsuntersuchungen

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

7 Zusammenfassung und Ausblick

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

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

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

8 Literatur

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

9. Kruetzmann S, Rosado MM, Weber H, Germing U, Tournilhac O, Peter HH, Berner R, Peters A, Boehm T, Plebani A, Quinti I, Carsetti R: Human immunoglobulin M memory B cells controlling *Streptococcus pneumoniae* infections are generated in the spleen. *J Exp Med* 197:939-945, 2003. DOI: [10.1084/jem.20022020](https://doi.org/10.1084/jem.20022020)
10. de Montalembert M, Lenoir G: Antibiotic prevention of pneumococcal infections in asplenic hosts: admission of insufficiency. *Ann Hematol* 83:18-21, 2004. DOI: [10.1007/s00277-003-0779-x](https://doi.org/10.1007/s00277-003-0779-x)
11. Crary SE, Buchanan GR: Vascular complications after splenectomy for hematologic disorders. *Blood* 114:2861-2868, 2009. DOI: [10.1182/blood-2009-04-210112](https://doi.org/10.1182/blood-2009-04-210112)
12. Thomsen RW, Schoonen WM, Farkas DK, et al.: Risk of venous thromboembolism in splenectomized patients compared with the general population and appendectomized patients: a 10-year nationwide cohort study. *J Thromb Haemost* 8:1413-1416, 2010. DOI: [10.1111/j.1538-7836.2010.03849.x](https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2010.03849.x)
13. Stamou KM, Toutouzas KG, Kekis PB, et al.: Prospective study of the incidence and risk factors of postsplenectomy thrombosis of the portal, mesenteric, and splenic veins. *Archives of surgery* 141:663-669, 2006. DOI: [10.1001/archsurg.141.7.663](https://doi.org/10.1001/archsurg.141.7.663)
14. Taher A, Isma'eel H, Mehio G, Bignamini D, Kattamis A, Rachmilewitz EA, Cappellini MD: Prevalence of thromboembolic events among 8,860 patients with thalassaemia major and intermedia in the Mediterranean area and Iran. *Thromb Haemost* 96:488-491, 2006. DOI: [10.1160/TH06-05-0267](https://doi.org/10.1160/TH06-05-0267)
15. Melles DC, de Marie S: Prevention of infections in hyposplenic and asplenic patients: an update. *Neth J Med* 62:45-52, 2004. PMID: [15127830](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15127830/)
16. Engelhard D, Akova M, Boeckh MJ, et al.: Bacterial infection prevention after hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 44:467-470, 2009. DOI: [10.1038/bmt.2009.257](https://doi.org/10.1038/bmt.2009.257)
17. Molrine DC, Antin JH, Guinan EC, et al.: Donor immunization with pneumococcal conjugate vaccine and early protective antibody responses following allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood* 101:831-836, 2003. DOI: [10.1182/blood-2002-03-0832](https://doi.org/10.1182/blood-2002-03-0832)
18. Schwartz PE, Sterioff S, Mucha P, Melton LJ 3rd, Offord KP: Postsplenectomy sepsis and mortality in adults. *JAMA* 248:2279-2283, 1982. PMID: [7131680](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7131680/)
19. Price VE, Dutta S, Blanchette VS, Butchart S, Kirby M, Langer JC, Ford-Jones EL: The prevention and treatment of bacterial infections in children with asplenia or hyposplenia: practice considerations at the Hospital for Sick Children, Toronto. *Pediatr Blood Cancer* 46:597-603, 2006. DOI: [10.1002/pbc.20477](https://doi.org/10.1002/pbc.20477)
20. Bader - Meunier B, Gauthier F, Archambaud F et al.: Long-term evaluation of the beneficial effect of subtotal splenectomy for management of hereditary spherocytosis. *Blood* 97:399-403, 2001. DOI: [10.1182/blood.V97.2.399](https://doi.org/10.1182/blood.V97.2.399)

21. Stoehr GA, Sobh JN, Luecken J, et al.: Near-total splenectomy for hereditary spherocytosis: clinical prospects in relation to disease severity. *Br J Haematol* 132:791-793, 2006. DOI: [10.1111/j.1365-2141.2005.05956.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2005.05956.x)
22. El-Alfy MS, El-Sayed MH. Overwhelming postsplenectomy infection: is quality of patient knowledge enough for prevention? *Hematol J* 5:77-80, 2004. PMID: [14745434](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14745434/)
23. John AB, Ramlal A, Jackson H, Maude GH, Sharma AW, Serjeant GR: Prevention of pneumococcal infection in children with homozygous sickle cell disease. *Br Med J (Clin Res Ed)* 288:1567-1570, 1984. PMID: [6426646](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6426646/)
24. Gaston MH, Verter JI, Woods G, Pegelow C, Kelleher J, Presbury G, Zarkowsky H, Vichinsky E, Iyer R, Lobel JS, et al: Prophylaxis with oral penicillin in children with sickle cell anemia. A randomized trial. *N Engl J Med* 314:1593-1599, 1986. PMID: [3086721](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3086721/)
25. Pedersen FK, Henrichsen J, Schiffman G: Antibody response to vaccination with pneumococcal capsular polysaccharides in splenectomized children. *Acta Paediatr Scand* 71:451-455, 1982. PMID: [7136661](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7136661/)
26. Konradsen HB, Henrichsen J: Pneumococcal infections in splenectomized children are preventable. *Acta Paediatr Scand* 80:423-427, 1991. PMID: [2058391](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2058391/)
27. Davies EG, Riddington C, Lottenberg R, Dower N: Pneumococcal vaccines for sickle cell disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;(1):CD003885. DOI: [10.1002/14651858.CD003885.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD003885.pub2)
28. Lazarus R, Clutterbuck E, Yu L-M, et al.: A randomized study comparing combined pneumococcal conjugate and polysaccharide vaccination schedules in adults. *Clin Infect Dis* 52:736-742, 2011. DOI: [10.1093/cid/cir003](https://doi.org/10.1093/cid/cir003)
29. STIKO: Stellungnahme zur Impfung Erwachsener gegen Pneumokokken. *Epidemiologisches Bulletin* 7:55-56, 2012. http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2012/Ausgaben/07_12.pdf?__blob=publicationFile
30. American Committee for Immunization Practices (ACIP): Recommendations for Pneumococcal Vaccine use among Immunocompromised Adults. ACIP Meeting 20.06.2012. <http://www.cdc.gov/vaccines/recs/acip/slides-jun12.htm#pcv>
31. STIKO: Hinweise zu Impfungen für Patienten mit Immundefizienz. *Epidemiologisches Bulletin* 10: 1-12, 2005. http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2005/Sonderausgaben/Sonderdruck_STIKO-Hinweise_Nov-2005.pdf?__blob=publicationFile
32. Cherif H, Landgren O, Konradsen HB, Kalin M, Björkholm M: Poor antibody response to pneumococcal polysaccharide vaccination suggests increased susceptibility to pneumococcal infection in splenectomized patients with hematological diseases. *Vaccine* 24:75-81, 2006. DOI: [10.1016/j.vaccine.2005.07.054](https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2005.07.054)
33. Mourtzoukou EG, Pappas G, Peppas G, Falagas ME: Vaccination of asplenic or hyposplenic adults. *The British Journal of Surgery* 95:273-280, 2008. DOI: [10.1002/bjs.6106](https://doi.org/10.1002/bjs.6106)

34. Committee on Infectious Diseases: Meningococcal conjugate vaccines policy update: booster dose recommendations. *Pediatrics* 128: 1213-1218, 2011. DOI: [10.1542/peds.2011-2380](https://doi.org/10.1542/peds.2011-2380)
35. Balmer P, Falconer M, McDonald P, et al.: Immune response to meningococcal serogroup C conjugate vaccine in asplenic individuals. *Infect Immun* 72:332-337, 2004. DOI: [10.1128/IAI.72.1.332-337.2004](https://doi.org/10.1128/IAI.72.1.332-337.2004)
36. Empfehlungen zur Impfung von Empfängerinnen und Empfängern von Blutstammzellen. Bundesamt für Gesundheit (BAG) und Eidgenössische Kommission für Impffragen (EK IF), Stand April 2012.
37. Borgna Pignatti C, Carnelli V, Caruso V, Dore F, De Mattia D, Di Palma A, Di Gregorio F, Romeo MA, Longhi R, Mangiagli A, Melevendi C, Pizzarelli G, Musumeci S: Thromboembolic events in beta thalassemia major: an Italian multicenter study. *Acta Haematol* 99:76-79, 1998. PMID: [9554453](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9554453/)
38. Incorpora G, Di Gregorio F, Romeo MA, Pavone P, Trifiletti RR, Parano E: Focal neurological deficits in children with beta-thalassemia major. *Neuropediatrics* 30:45-48, 1999. DOI: [10.1055/s-2007-973457](https://doi.org/10.1055/s-2007-973457)
39. Sanefuji M, Ohga S, Kira R, Yoshiura T, Torisu H, Hara T: Moyamoya syndrome in a splenectomized patient with beta-thalassemia intermedia. *J Child Neurol* 21:75-77, 2006. PMID: [16551458](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16551458/)
40. Singh R, Venketasubramanian N: Recurrent cerebral infarction in beta thalassaemia major. *Cerebrovasc Dis* 17:344-345, 2004. PMID: [15103184](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15103184/)
41. Brankovic-Sreckovic V, Milic Rasic V, Djordjevic V, Kuzmanovic M, Pavlovic S: Arterial ischemic stroke in a child with beta-thalassemia trait and methylentetrahydrofolate reductase mutation. *J Child Neurol* 22:208-210, 2007. PMID: [17621484](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17621484/)
42. Cappellini MD, Robbiolo L, Bottasso BM, Coppola R, Fiorelli G, Mannucci AP: Venous thromboembolism and hypercoagulability in splenectomized patients with thalassaemia intermedia. *Br J Haematol* 111:467-473, 2000. PMID: [11122086](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11122086/)
43. Moratelli S, De Sanctis V, Gemmati D, Serino ML, Mari R, Gamberini MR, Scapoli GL: Thrombotic risk in thalassemic patients. *J Pediatr Endocrinol Metab* 11 Suppl 3:915-921, 1998. PMID: [10091165](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10091165/)
44. Tso SC, Chan TK, Todd D: Venous thrombosis in haemoglobin H disease after splenectomy. *Aust N Z J Med* 12:635-638, 1982. PMID: [6962715](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6962715/)
45. Wijburg FA, van den Berg W, van Teunenbroek A, Weening RS: Thromboembolic complications after splenectomy in HbE-beta-thalassaemia. *Eur J Pediatr* 147:444-445, 1988. PMID: [3396603](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3396603/)
46. Singer ST, Kuypers FA, Styles L, Vichinsky EP, Foote D, Rosenfeld H: Pulmonary hypertension in thalassemia: association with platelet activation and hypercoagulable state. *Am J Hematol* 81:670-675, 2006. DOI: [10.1002/ajh.20640](https://doi.org/10.1002/ajh.20640)
47. Phrommintikul A, Sukonthasarn A, Kanjanavanit R, Nawarawong W: Splenectomy: a strong risk factor for pulmonary hypertension in patients

- with thalassaemia. *Heart* 92:1467-1472, 2006. DOI: [10.1136/hrt.2005.079970](https://doi.org/10.1136/hrt.2005.079970)
48. Ohene-Frempong K, Weiner SJ, Sleeper LA, Miller ST, Embury S, Moohr JW, Wethers DL, Pegelow CH, Gill FM: Cerebrovascular accidents in sickle cell disease: rates and risk factors. *Blood* 91:288-294, 1998 PMID: [9414296](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9414296/)
 49. James AH, Jamison MG, Brancazio LR, Myers ER: Venous thromboembolism during pregnancy and the postpartum period: incidence, risk factors, and mortality. *Am J Obstet Gynecol* 194:1311-1315, 2006. DOI: [10.1016/j.ajog.2005.11.008](https://doi.org/10.1016/j.ajog.2005.11.008)
 50. Stein PD, Beemath A, Meyers FA, Skaf E, Olson RE: Deep venous thrombosis and pulmonary embolism in hospitalized patients with sickle cell disease. *Am J Med* 119:897.e7-11, 2006. DOI: [10.1016/j.amjmed.2006.08.015](https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2006.08.015)
 51. Gladwin MT, Sachdev V, Jison ML, Shizukuda Y, Plehn JF, Minter K, Brown B, Coles WA, Nichols JS, Ernst I, Hunter LA, Blackwelder WC, Schechter AN, Rodgers GP, Castro O, Ognibene FP: Pulmonary hypertension as a risk factor for death in patients with sickle cell disease. *N Engl J Med* 350:886-895, 2004. PMID: [14985486](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14985486/)
 52. Schilling RF: Spherocytosis, splenectomy, strokes, and heart attacks. *Lancet* 350:1677-1678, 1997. PMID: [9400518](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9400518/)
 53. Schilling RF, Gangnon RE, Traver MI: Delayed adverse vascular events after splenectomy in hereditary spherocytosis. *J Thromb Haemost* 6(8):1289-95, 2008. DOI: [10.1111/j.1538-7836.2008.03024.x](https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2008.03024.x)
 54. Bruguier A, Clement MC, Texier P, Ponsot G: Cerebral ischemic accident and hereditary spherocytosis]. *Arch Fr Pediatr* 40:653-654, 1983. PMID: [6651456](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6651456/)
 55. Hayag-Barin JE, Smith RE, Tucker FC Jr: Hereditary spherocytosis, thrombocytosis, and chronic pulmonary emboli: a case report and review of the literature. *Am J Hematol* 57:82-84, 1998. PMID: [9423823](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9423823/)
 56. Jardine DL, Laing AD: Delayed pulmonary hypertension following splenectomy for congenital spherocytosis. *Intern Med J* 34:214-216, 2004. DOI: [10.1111/j.1444-0903.2004.00580.x](https://doi.org/10.1111/j.1444-0903.2004.00580.x)
 57. Jaïs X, loos V, Jardim C, Sitbon O, Parent F, Hamid A, Fadel E, Darteville P, Simonneau G, Humbert M: Splenectomy and chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Thorax* 60: 1031-1034, 2005. DOI: [10.1136/thx.2004.038083](https://doi.org/10.1136/thx.2004.038083)
 58. Hoeper MM, Niedermeyer J, Hoffmeyer F, Flemming P, Fabel H: Pulmonary hypertension after splenectomy? *Ann Intern Med* 130:506-509, 1999. PMID: [10075618](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10075618/)
 59. Smedema JP, Louw VJ: Pulmonary arterial hypertension after splenectomy for hereditary spherocytosis. *Cardiovasc J Afr* 18:84-89, 2007. PMID: [17497044](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17497044/)
 60. Gallagher PG, Chang SH, Rettig MP, Neely JE, Hillery CA, Smith BD, Low PS: Altered erythrocyte endothelial adherence and membrane phospholipid

- asymmetry in hereditary hydrocytosis. *Blood* 101:4625-4627, 2003. DOI: [10.1182/blood-2001-12-0329](https://doi.org/10.1182/blood-2001-12-0329)
61. Stewart GW, Amess JA, Eber SW, Kingswood C, Lane PA, Smith BD, Mentzer WC: Thrombo-embolic disease after splenectomy for hereditary stomatocytosis. *Br J Haematol* 93:303-310, 1996. PMID: [8639421](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8639421/)
 62. Yoshimoto A, Fujimura M, Nakao S: Pulmonary hypertension after splenectomy in hereditary stomatocytosis. *Am J Med Sci* 330:195-197, 2005. PMID: [16234613](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16234613/)
 63. Murali B, Drain A, Seller D, Dunning J, Vuylsteke A: Pulmonary thromboendarterectomy in a case of hereditary stomatocytosis. *Br J Anaesth* 91:739-741, 2003. DOI: [10.1093/bja/aeg237](https://doi.org/10.1093/bja/aeg237)
 64. Robinette CD, Fraumeni JF Jr: Splenectomy and subsequent mortality in veterans of the 1939-45 war. *Lancet* Jul 16;2(8029):127-129, 1977. PMID: [69206](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/69206/)
 65. Kim BJ, Park KW, Koh SB, Kim HK, Jung HL, Park MK, Lee DH: Stroke induced by splenectomy in hemoglobin Madrid: autopsy clues to the underlying mechanism. *Blood Coagul Fibrinolysis* 16:141-144, 2005. PMID: [15741802](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15741802/)
 66. Gyan E, Darre S, Jude B, Cambier N, Demory JL, Bauters F, Rose C: Acute priapism in a patient with unstable hemoglobin Perth and Factor V Leiden under effective oral anticoagulant therapy. *Hematol J* 2:210-211, 2001. PMID: [11920248](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11920248/)
 67. Ahn YS, Horstman LL, Jy W, Jimenez JJ, Bowen B: Vascular dementia in patients with immune thrombocytopenic purpura. *Thromb Res* 107:337-344, 2002. DOI: [10.1016/S0049-3848\(02\)00337-7](https://doi.org/10.1016/S0049-3848(02)00337-7)
 68. Pimpl W, Dapunt O, Kaendl H, Thalhamer J: Incidence of septic and thromboembolic-related deaths after splenectomy in adults. *Br J Surg*. 1989 May; 76(5):517-21. PMID: [2736368](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2736368/)
 69. Linet MS, Nyrén O, Gridley G, Adami HO, Buckland JD, McLaughlin JK, Fraumeni JF Jr.: Causes of death among patients surviving at least one year following splenectomy. *Am J Surg* 172:320-323, 1996. PMID: [8873521](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8873521/)
 70. Tiede MP, Ahn ER, Jy W, Scagnelli T, Bidot CJ, Horstman LL, Jimenez JJ, Ahn YS: Life-threatening hypercoagulable state following splenectomy in ITP: successful management with aggressive antithrombotic therapy and danazol. *Clin Appl Thromb Hemost* 11:347-352, 2005. DOI: [10.1177/107602960501100316](https://doi.org/10.1177/107602960501100316)
 71. Chou R, DeLoughery TG: Recurrent thromboembolic disease following splenectomy for pyruvate kinase deficiency. *Am J Hematol* 67:197-199, 2001. PMID: [11391719](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11391719/)
 72. Mohren M, Markmann I, Dworschak U, Franke A, Maas C, Mewes S, Weiss G, Jentsch-Ullrich K. Thromboembolic complications after splenectomy for hematologic diseases. *Am J Hematol* 76:143-147, 2004. PMID: [15164380](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15164380/)
 73. Delaitre B, Blezel E, Samama G, Barrat C, Gossot D, Bresler L, Meyer C, Heyd B, Collet D, Champault G: Laparoscopic splenectomy for idiopathic

- thrombocytopenic purpura. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 12:412-419, 2002. [PMID: 12496547](#)
74. Jaïs X, Ioss V, Jardim C, Sitbon O, Parent F, Hamid A, Fadel E, Darteville P, Simonneau G, Humbert M: Splenectomy and chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Thorax* 60:1031-1034, 2005. [DOI: 10.1136/thx.2004.038083](#)
 75. Hoeper MM, Niedermeyer J, Hoffmeyer F, Flemming P, Fabel H: Pulmonary hypertension after splenectomy? *Ann Intern Med* 130:506-509, 1999. [PMID: 10075618](#)
 76. Bonderman D, Jakowitsch J, Adlbrecht C, Schemper M, Kyrle PA, Schönauer V, Exner M, Klepetko W, Kneussl MP, Maurer G, Lang I: Medical conditions increasing the risk of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Thromb Haemost* 93:512-516, 2005. [DOI: 10.1160/TH04-10-0657](#)
 77. Lode HN, Krings G, Schulze-Neick I, Dähmow S, Schroeder U, Bonnet R, DaPalma J, Luck W, Strauss G, Berger F, Gaedicke G: Pulmonary hypertension in a case of Hb-Mainz hemolytic anemia. *J Pediatr Hematol Oncol* 29:173-177, 2007. [PMID: 17356397](#)
 78. Heller PG, Grinberg AR, Lencioni M, Molina MM, Roncoroni AJ: Pulmonary hypertension in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Chest* 102:642-643, 1992. [PMID: 1643968](#)
 79. Rich S, Hart K: Familial pulmonary hypertension in association with an abnormal hemoglobin. Insights into the pathogenesis of primary pulmonary hypertension. *Chest* 99:1208-1210, 1991. [PMID: 1708327](#)
 80. Marvin KS, Spellberg RD: Pulmonary hypertension secondary to thrombocytosis in a patient with myeloid metaplasia. *Chest* 103:642-644, 1993. [PMID: 8432180](#)
 81. Stoehr GA, Sobh JN, Luecken J, et al.: Near-total splenectomy for hereditary spherocytosis: clinical prospects in relation to disease severity. *Br J Haematol* 132:791-793, 2006. [DOI: 10.1111/j.1365-2141.2005.05956.x](#)
 82. Raiesdana A, Loscalzo J. Pulmonary arterial hypertension. *Ann Med* 38:95-110, 2006. [DOI: 10.1080/07853890600622143](#)
 83. Cappellini MD, Robbiolo L, Bottasso BM, Coppola R, Fiorelli G, Mannucci AP: Venous thromboembolism and hypercoagulability in splenectomized patients with thalassaemia intermedia. *Br J Haematol* 111:467-473, 2000. [DOI: 10.1111/j.1365-2141.2000.02376.x](#)
 84. Eldor A, Rachmilewitz EA: The hypercoagulable state in thalassemia. *Blood* 99:36-43, 2002. [DOI: 10.1182/blood.V99.1.36](#)
 85. Cohen AR, Galanello R, Pennell DJ, Cunningham MJ, Vichinsky E. Thalassemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 14-34, 2004. [DOI: 10.1182/asheducation-2004.1.14](#)

9 Aktive Studien

siehe: ClinicalTrials.gov

10 Links

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

11 Anschriften der Verfasser

Prof. Dr. med. Monika Engelhardt

Universitätsklinik Freiburg
Medizinische Klinik I
Hämatologie/Onkologie
Hugstetterstr. 55
79106 Freiburg
Tel: 0761 270-32460
Fax: 0761 270-3318
monika.engelhardt@uniklinik-freiburg.de

Prof. Dr. med. Stefan Eber

Schwerpunktpraxis Pädiatrische
Hämatologie/Onkologie und
Kinderklinik der TU München
Waldfriedhofstr. 738
81377 München
Tel: 089 7140975
Fax: 089 74160384
praxis@kid-z.de

Prof. Dr. med. Ulrich Germing

Universitätsklinikum Düsseldorf
Klinik für Hämatologie, Onkologie und
klinische Immunologie
Moorenstr. 5
40225 Düsseldorf
Tel: 0211 811-7720
Fax: 0211 811-8853
germing@med.uni-duesseldorf.de

Prof. em. Dr. med. Hermann Heimpelt

Prof. Dr. med. Winfried V. Kern

Universitätsklinikum Freiburg
Abt. Innere Medizin Hämatologie u. Onkologie
Section Klinische Infektiologie
Hugstetter Str. 55
79106 Freiburg
kern@medizin.ukl.uni-freiburg.de

PD Dr. Markus Schmugge

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

12 Offenlegung potentieller Interessenkonflikte

nach den Regeln der DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie und den Empfehlungen der AWMF (Version vom 23. April 2010) sowie internationalen Empfehlungen

alle Autoren: keine

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