

Urs Karrer¹

Infektionen bei Asplenie

Bei der Infektionsabwehr wirkt die Milz als hoch aktiver phagozytischer Filter für im Blut zirkulierende Erreger. Zudem hat sie eine entscheidende Rolle bei der Produktion opsonisierender Proteine, welche diese Phagozytosefunktion massiv verbessern. Bei Asplenie kommt es zu einer gestörten Clearance diverser Erreger aus der Blutbahn, was eine rasch progrediente Sepsis (OPSI = overwhelming post-splenectomy infection) zur Folge haben kann. Klassische OPSI-Erreger sind bekapselte Bakterien, insbesondere Pneumokokken, Haemophilus influenzae und Meningokokken. Gefährlich für Patienten ohne Milz sind auch Bissverletzungen (Sepsis durch Capnocytophaga canimorsus) sowie Infektionen mit Erregern, die in Blutzellen replizieren (Malaria, Babesiose, Anaplasma oder Neorickettsia).

Häufigkeit und Risiko von Infektionen bei Asplenie

Das Risiko für schwere Infektionen, die zu einer Hospitalisation führen, ist bei splenektomierten Patienten mit 7,7 Infektionen pro 100 Patientenjahre fast 4-mal höher als in der Allgemeinbevölkerung (2,0 Infektionen pro 100 Patientenjahre) [1]. Werden die ersten 90 Tage nach Operation vernachlässigt, haben splenektomierte Patienten im ersten Jahr nach Splenektomie im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung ein relatives Risiko von 4,6 für eine Infektion mit Hospitalisation und von 13,5 für eine Bakteriämie. Danach sinkt das relative Risiko auf Werte von 2,0-2,5. Auch im Vergleich zu Patienten nach Appendektomie haben Splenektomierte ein 2- bis 3-fach erhöhtes Risiko für eine hospitalisationsbedürftige Infektion und ein 2- bis 5-fach erhöhtes Risiko für eine Bakteriämie. Auch wenn das Risiko mit der Zeitdauer nach Splenektomie ab-

falls deutlich höher als bei Menschen mit intakter Milz [2]. Splenektomierte Patienten erleiden also 2–5-mal häufiger eine Sepsis und sterben in dieser Situation ca. 5-mal häufiger als Patienten mit intakter Milz. Sowohl Inzidenz als auch Mortalität von Infektionen werden zudem stark beeinflusst von den Grundkrankheiten, die zur Splenektomie geführt haben. Das Infektionsrisiko ist bei Splenektomie wegen Trauma am niedrigsten und bei Splenektomie wegen hämatologischer Neoplasie am höchsten. Ausserdem wird die Infektionsinzidenz bei Splenektomie durch das Alter beeinflusst: Kleinkinder haben ein deutlich höheres Risiko als Schulkinder und junge Erwachsene. Ab 40 bis 50 Jahren steigt die Inzidenz wieder an und erreicht bei über 70-Jährigen mit 14 schweren Infektionen pro 100 Patientenjahre die höchsten Werte [3].

Klinische Präsentation einer Sepsis bei Asplenie

Bei bakteriellen Infektionen entwickeln Patienten ohne Milz im Schnitt rascher ein höheres Fieber als Patienten mit Milz. Deshalb sollte Fieber bei Asplenie immer als mögliches Zeichen einer schweren bakteriellen Infektion gedeutet werden, solange keine andere hinreichende Erklärung vorliegt. Aufgrund der beeinträchtigten Phagozytose kommt es im Verlauf zu rascher, systemischer mikrobieller Vermehrung mit hohem Fieber, Schüttelfrost, Hypotonie, respiratorischem Versagen und Gerinnungsaktivierung in unterschiedlicher Kombination und Ausprägung. 20% der Patienten mit OPSI (Overwhelming Post-Splenectomy Infection) entwickeln eine Purpura ful-

minans, und 70% der Sepsis-bedingten Todesfälle ereignen sich bereits innert 24 Stunden ab Symptombeginn [3].

Mikrobiologie: Erregerspektrum bei Asplenie

Wegen der verminderten Produktion opsonisierender Antikörper gegen Polysaccharid-Antigene und anderer opsonisierender Proteine sowie der reduzierten Phagozytose-Aktivität sind bei Asplenie schwere Infektionen durch Bakterien mit Virulenz-vermittelnder Kapsel besonders gehäuft. Dazu gehören sicher Pneumokokken und Haemophilus influenzae Typ B (Hib), während die Rolle von Meningokokken unklar ist. In neueren Fallserien sind Hib und Meningokokken kaum mehr vertreten. Erstere wegen der stark reduzierten Erregerzirkulation durch flächendeckende Impfung, und bei Meningokokken wird die Assoziation mit Asplenie inzwischen angezweifelt [3]. Auch das Risiko für andere bakterielle Infektionen durch klassische Sepsiserreger wie Staphylokokken oder Enterobacteriaceae ist bei Splenektomierten höher als bei Personen mit intakter Milz, insbesondere bei gleichzeitiger Bakteriämie. In einer kürzlich publizierten deutschen Multizenter-Kohortenstudie waren 42% der OPSI durch Pneumokokken bedingt, in der Vergleichsgruppe nur 12%. Andere bakterielle Sepsiserreger wie S. aureus, Enterobacteriaceae oder Pseudomonas kamen bei Patienten mit Asplenie in ähnlicher Verteilung vor wie bei der Vergleichsgruppe, es bestand jedoch häufiger eine Bakteriämie (31% vs 6%) [4].

Andere Erreger, die bei Asplenie häufiger sind und/oder zu schwereren Verläufen führen, sind Salmonellen, Capnocytophaga canimorsus und Bordetella holmesii. Schwere Salmonelleninfektionen wurden vor allem bei Kindern mit Hyposplenie durch Sichelzellanämie beschrieben und kommen somit in Europa sehr selten vor. Auch eine Sepsis durch Bordetella holmesii, eine schwierig zu identifizierende Bordetella-Spezies, hat eine klare Assoziation mit Asplenie (60–85% der Fälle), ist aber ebenfalls äusserst selten. Hingegen kann es nach Hundebissen, direktem Kontakt mit Hundespeichel sowie seltener nach Katzenbissen bei Asplenie zu einer fulminanten Sepsis durch C.

Patienten mit Asplenie sollten über die Gefahr bei Bissverletzungen speziell informiert werden.

nimmt, bleibt lebenslang ein erhöhtes Risiko bestehen. In einer anderen populationsbasierten Studie aus Schweden mit >20000 splenektomierten Patienten wird das Infektionsrisiko ähnlich eingestuft: Die standardisierte Sepsis-Inzidenz lag bei 5,7 (95% Konfidenzintervall: 5,6–6,0) und die standardisierte Sepsis-Mortalität war mit 5–12 eben-

¹ Kantonsspital Winterthur, Medizinische Poliklinik, Innere Medizin und Infektiologie, Winterthur

canimorsus kommen, die sich vor allem durch eine schwere Gerinnungsstörung auszeichnet [3]. Dieses Risiko ist so relevant, dass Patienten mit Asplenie über die Gefahr bei Bissverletzungen speziell informiert werden sollten.

Auch Zecken können Erreger übertragen, die erst bei Asplenie und/oder Immunsuppression schwerwiegende Erkrankungen verursachen. Gemeinsam ist diesen Erregern neben dem Vektor, dass sie in Blutzellen replizieren und somit bei fehlender Milz bedeutend schlechter eliminiert werden können. Dazu gehören die in Monozyten/Makrophagen respektive Granulozyten replizierenden Bakterien *Candidatus Neoehrlichia mikurensis* und *Anaplasma phagocytophilum* sowie die intraerythrozytär replizierenden Protozoen Babesien [3]. Alle drei Erreger wurden in Ixodes-Zecken in der Schweiz gefunden mit einer Trägerrate von 0,8% für Babesien, 1,4% für Anaplasmen und sogar 6,2% für Neoehrlichien (notabene alle häufiger als die FSME) [5]. In der Schweiz erworbene Babesiosen und Anaplasmosen wurden dennoch kaum je beschrieben, hingegen kommt die Neoehrlichiose in der Schweiz durchaus vor (mindestens fünf dokumentierte Fälle im Kanton Zürich seit 2010). Sie manifestiert sich nicht als OPSI, sondern als prolongiertes Fieber, allgemeines Krankheitsgefühl und führt oft zu thromboembolischen Ereignissen. Fast alle bisher betroffenen Patienten waren immunsupprimiert insbesondere mit Rituximab, und 8/11 Patienten einer kürzlichen Fallserie waren auch splenektomiert [6]. Alle diese Erreger müssen bei klinischem Verdacht sehr gezielt gesucht werden, da die Diagnose nur mittels PCR gestellt werden kann, Kultur- oder serologische Tests sind nicht verfügbar oder unzuverlässig. Therapie der Wahl wäre Doxycyclin über 10 bis 14 Tage.

Ausserdem haben Patienten ohne Milz ein erhöhtes Risiko für eine schwere Malaria durch *Plasmodium falciparum*. Auch hier ist die Elimination der befallenen Erythrozyten vermindert, was eine höhere Parasitämie mit dem Risiko des ZNS-Befalls zur Folge hat.

Diagnose und Management einer Sepsis bei Asplenie

Aufgrund des Risikos eines fulminan-

ten Verlaufes einer bakteriellen Infektion bei Asplenie stützt sich das Management stark auf den frühzeitigen Einsatz einer (parenteralen) antibiotischen Therapie. In der Schweiz decken Amoxicillin/Clavulansäure oder Ceftriaxon die allermeisten OPSI-Erreger zuverlässig ab. Vorgängig sollten Blutkulturen abgenommen werden, eine weiterführende Erregerdiagnostik ist meist nicht möglich, da der Therapiebeginn keinesfalls verzögert werden darf. Eine stationäre Überwachung in den ersten 24 bis 48 Stunden sollte grosszügig erfolgen, bei beginnender Sepsis auch auf der Intensivstation, um eine optimale Kreislauf- und Organunterstützung zu gewährleisten. Bei klinischer Stabilisierung, fehlender Bestätigung des initialen Sepsisverdachts und negativen Kulturen sollte die Behandlung ebenso rasch deeskaliert werden.

Präventionsmassnahmen bei Patienten mit Asplenie [7]

Neben den anderweitig abgehandelten Impfungen insbesondere gegen Pneumokokken ist die wichtigste Präventionsmassnahme die genaue, wiederholte Information des Patienten mit Asplenie und seiner Angehörigen über das erhöhte Infektionsrisiko und die empfohlenen Präventions- und Sofortmassnahmen bei Anzeichen für eine Infektion. Im Anhang zum BAG-Bulletin vom 02. März 2015 findet sich ein entsprechendes Merkblatt für Patienten [7]. Im Gegensatz zu Kindern wird bei Erwachsenen mit Asplenie keine antibiotische Langzeitprophylaxe empfohlen. Hingegen sollte bei Fieber und «gripalen» Symptomen oder bei Bissverletzungen innert einer Stunde ein Arzt konsultiert werden. Ist dies nicht möglich, sollte der Patient selbständig eine

Infektionen en cas d'asplénie

En plus de son rôle hématologique, la rate est chargée de fonctions importantes dans la défense contre les infections innées ou acquises. Elle agit comme filtre phagocytaire très actif pour les agents pathogènes libres ou liés aux cellules dans la circulation sanguine et elle joue un rôle déterminant dans la production des protéines opsonisantes qui améliorent substantiellement l'efficacité de cette fonction de phagocytose. En cas d'asplénie anatomique ou fonctionnelle, l'élimination de différents agents pathogènes de la circulation sanguine est alors perturbée, ce qui peut entraîner une septicémie foudroyante (en anglais: overwhelming post-splenectomy infection, OPSI). Les agents pathogènes classiques de l'OPSI sont des bactéries encapsulées, en particulier des pneumocoques et des *haemophilus influenzae* et, le cas échéant, des méningocoques. De plus les morsures de chien ou de chat sont très dangereuses pour les patients privés de rate avec des risques de septicémie très grave due au *capnocytophaga canimorsus*. Par ailleurs est également concernée l'élimination des agents pathogènes susceptibles de se répliquer dans les cellules sanguines, ce qui peut entraîner une malaria sévère ou des infections rares telles que la babésiose, l'anaplasmoose et la néoehrlichiose.

orale antibiotische Frühtherapie mit Antibiotika beginnen, die er immer bei sich tragen und bis zur möglichst zeitnahen Arztkonsultation weiter einnehmen sollte. Dazu eignen sich Amoxicillin/Clavulansäure (2g Startdosis, danach 3x1g / Tag) oder Moxifloxacin 400mg / Tag bei Penicillinallergie.

Bei Reisen in Malaria-Endemiegebiete ist neben einem optimalen Mückenschutz auch eine medikamentöse Malariaphylaxe angezeigt, auch wenn formal nur eine Stand-by-Medikation empfohlen wäre. Diese BAG-Empfehlungen sind in der Schweiz zu wenig bekannt und werden weiterhin ungenügend umgesetzt.

Korrespondenz
Urs.Karrer@ksw.ch

Referenzen

1. Thomsen et al., Risk for hospital contact with infection in patients with splenectomy. *Ann Intern Med.* 2009;151:546-555
2. Edgren et al., Splenectomy and the risk of sepsis. A population based cohort study. *Ann Surg.* 2014;260:1081-1087
3. JR Gilsdorf, Infections in asplenic patients. In Mandell, Douglas and Bennett's Principles and practice of infectious diseases. 8th edition 2015, pages 3465-3474
4. Theilacker et al., Overwhelming postsplenectomy infection: A prospective multicenter cohort study. *Clin Infect Dis.* 2016;62(7):871-878
5. Oechslin et al., Prevalence of tick-borne pathogens in questing Ixodes ricinus ticks in urban and suburban areas of Switzerland. *Parasit Vectors.* 2017;10(1):558-564
6. Grankvist et al., Infections with the tick-borne bacterium «*Candidatus Neoehrlichia mikurensis*» mimic noninfectious conditions in patients with B cell malignancies or autoimmune diseases. *Clin Infect Dis.* 2014;58(12):1716-1722
7. Prävention schwerer Infektionen bei anatomischer oder funktioneller Asplenie. BAG-Bulletin 2015;10:155-162