

Livshotande infektion hos splenektomerade kan förebyggas

Men för det krävs bättre rutiner för vaccination, utbildning och antibiotikaprofylax

INGRID UHNOO, docent, överläkare, programchef
ingrid.uhnoo@smi.se

TIIA LEPP, läkare, epidemiolog; båda vaccinenheten, Smittskyddsinstitutet, Solna

»Betydelsen av prompt behandling av febrila infektioner hos splenektomerade ... kan inte nog betonas.«

OPSI (overwhelming post-splenectomy infection) är ett livshotande tillstånd som förekommer hos patienter som saknar mjälte eller har en icke-fungerande mjälte. Det är väl känt att dessa patienter har kraftigt ökad risk för fulminant sepsis med kapselförsedda bakterier, särskilt *Streptococcus pneumoniae*. Incidensen av OPSI har estimerats till 0,23–0,42 procent per år med en livstidsrisk på 5 procent [1, 2]. Risken hos splenektomerade patienter uppskattas vara mer än 50–600 gånger högre än i normalpopulationen [3, 4]. OPSI har i regel ett mycket snabbt förlopp; hela sjukdomsprocessen från debut av de första symtomen till död går ofta på mindre än 24 timmar, som i det fall som refereras i detta nummer av Läkartidningen. Mortalitetshänsynen rapporteras vara 50–80 procent trots antibiotika- och intensivvårdsbehandling [5, 6].

Betydelsen av prompt behandling av febrila infektioner hos splenektomerade och adekvat information till patient och anhöriga om risken för OPSI kan inte nog betonas. Efter införande av profylaktiska åtgärder, framför allt vaccination mot kapselförsedda bakterier i samband med splenektomi, har incidensen av OPSI sjunkit [7, 8], men tillståndet fortsätter att inträffa.

Mjälten har en kritisk roll i infektionsförsvaret

Den ökade infektionskänsligheten efter splenektomi visar på mjälstens essentiella betydelse i infektionsförsvaret. Mjälten är kroppens största lymfoida organ med en unik mikrocirkulation och en rad immunologiska funktioner, tex immunreglering, immunclearance (opsonisering, produktion av specifika antikroppar, komplement och opsoniner), fagocytos och immunövervakning (leverans av antigeninformation, B- och T-cellstrafficking) [9].

Mjälten fungerar som ett fagocytiskt filter och avlägsnar bla blodburna bakterier via spleniska makrofager; den producerar också antikroppar. En del bakterier känns igen direkt av makrofager, medan andra behöver opsoniseras, dvs bakterieytan täcks av komplement och mjältderiverade opsoniserande proteiner (tuftsin och properdin), som i sin tur interagerar med receptorer på fagocyter. Opsoniserade bakterier rensas effektivt bort av mjälten, däremot inte bakterier som inte är effektivt opsoniserade. IgM är en nödvändig faktor för att underlätta fagocytos direkt eller indirekt och produceras av minnes-B-celler av IgM-typ, en unik cellpopulation i marginalzonen av mjälten.

Splenektomerade patienter har lägre halter av IgM, tuftsin och properdin och därmed nedsatt förmåga att fagocytera IgG-opsoniserade partiklar. Vid en infektion leder denna brist till en ohämmad bakterietillväxt, som snabbt kan orsaka OPSI och progrediera till irreversibel chock.

Funktionell aspleni eller hypospleni ger också risk

Förutom anatomisk aspleni (kongenital eller kirurgisk) finns

det flera medicinska tillstånd som är associerade med funktionell aspleni och hypospleni, tex autoimmuna sjukdomar (tex idiopatisk trombocytopen purpura, celiaki), hematologiska sjukdomar (tex sfärocytos, sicklecellanemi, thalassemia major) och maligna sjukdomar (tex lymfoproliferativa tillstånd som Hodgkins sjukdom, non-Hodgkin-lymfom, kronisk lymfatisk leukemi) [10].

En betydande patientgrupp är också patienter som genomgått allogen benmärgstransplantation, särskilt de som utvecklar kronisk transplantat kontra värd-sjukdom (GVHD, graft versus host disease), där funktionell hypospleni är en vanlig komplikation [11, 12]. Fynd av Howell–Jolly-kroppar i perifert blod kan med relativt stor sensitivitet identifiera patienter med en grad av hypospleni som innebär risk för OPSI [13]. Patienter med aspleni på grund av underliggande sjukdomar löper högre risk för livshotande infektioner än patienter som splenektomerats på grund av trauma.

Cirka 500 splenektomier varje år i Sverige

Splenektomi sker mer frekvent (10–30 procent) till följd av hematologiska, immunologiska eller onkologiska sjukdomar än efter trauma, men siffrorna varierar i olika studiematerial [4, 14]. Medvetenhet om OPSI har föranlett implementering av en mer konservativ kirurgisk strategi. Bevarande av mjältfunktionen i största möjliga utsträckning är ett mål, som uppnås med hemostatiska åtgärder, embolisering, partiell splenektomi och autotransplantation. Hos patienter med thalassemia major som genomgått partiell splenektomi var risken för OPSI lägre än om hela mjälten tagits bort [15]. Hos barn försöker

■ sammanfattat

OPSI (overwhelming post-splenectomy infection) är en fulminant livshotande infektion som förekommer hos splenektomerade patienter och patienter med funktionell aspleni eller hypospleni. **Infektionen orsakas** huvudsakligen av kapselförsedda bakterier, framför allt pneumokocker, framför allt pneumokocker. **Prevention** av OPSI vilar på tre hörnpelare: utbildning av patient och anhöriga, vaccination och antibiotikaprofylax.

Alla patienter med aspleni/hypospleni bör erbjudas vaccination mot pneumokocker, Haemophilus influenzae typ b och meningokocker. Vaccinmuleringen ska vara anpassad efter ålder, immunfunktion och tidigare genomgångna vaccinationer. **Rutiner** för uppföljning av revaccination mot pneumokocker bör förbättras. **Uppdaterade** nationella riktlinjer för infektionsprofylax till patienter med anatomisk och funktionell aspleni behövs.



Figur 1. *Streptococcus pneumoniae* (pneumokocker), som är bland de vanligaste luftvägsbakterierna, bildar karakteristiska kedjor som ett resultat av sin tillväxt. Bilden är tagen med ett atomkraftsmikroskop.

Foto: Smittskyddsinstitutets pressarkiv

man skjuta upp splenektomin till högre åldrar, om möjligt till efter 5 års ålder.

I Sverige har under de senaste 5 åren omkring 500 splenektomier registrerats per år, enligt statistik från Socialstyrelsen (Socialstyrelsens statistikdatabas).

Risken störst under de första 2 åren – men kvarstår livet ut
De viktigaste riskfaktorerna för OPSI är ålder vid splenektomi, orsak till splenektomi och tidsintervall från splenektomi. En litteraturgenomgång under tidsperioden 1952–1987 inkluderande 12 514 patienter, varav 5 902 med tillräckligt dokumenterade rapporter, visade att incidensen av infektion var högre hos barn än hos vuxna, 4,4 procent versus 0,9 procent, liksom incidensen av död efter splenektomi, 2,2 procent versus 0,8 procent [6]. Det finns inga kontrollerade studier som utvärderat effekten av preventionsåtgärder, men data talar för att incidensen minskar med insatta åtgärder [7]. Ju yngre patienten är vid tiden för operation, desto kortare är intervallet till OPSI. Attackfrekvensen av OPSI är starkt relaterad till orsaken till splenektomin och är lågfrekvent vid trauma (1,5 procent), intermediär vid sfärocytos och idiopatisk trombocytopen purpura (2,4–3,5 procent) och hög vid Hodgkins sjukdom och talassemia (7,1 procent) [5].

Risken för OPSI är störst under de 2 första åren efter splenektomin, då över 50 procent av infektioner inträffar, men risken kvarstår hela livet [6]. Fall av OPSI 20–40 år efter splenektomi finns beskrivna, och i en retrospektiv långtidsstudie visades att den kumulativa prevalensen av infektion som krävde sjukhusbesök ökade progressivt från 17 procent efter 1 år till 33 procent efter 10 år [4, 16].

Kapselförsedda bakterier främsta orsaken

OPSI orsakas framför allt av kapselförsedda bakterier som *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* typ b (Hib) och *Neisseria meningitidis*. Pneumokocker är den enskilt viktigaste orsaken (involverade i 50–90 procent av fallen) (Figur 1) [4–6, 17]. Risken för invasiv pneumokocksjukdom är 15–25 gånger högre än i normalpopulationen.

Hib är den näst vanliga patogenen som orsakar OPSI, men få fall finns dokumenterade. Majoriteten av infektioner inträffar

hos barn yngre än 15 år, 86 procent i en översikt [6], medan vuxna i regel har naturligt förvärvat immunitet. Användning av konjugerade Hib-vacciner i allmänna barnvaccinationsprogram har dramatiskt minskat incidensen av Hib-infektioner hos barn. Icke-typbara *H influenzae* och andra stammar än typ b (serotyp a och c–f) har inte varit implicerade i OPSI.

Neisseria meningitidis är ovanlig i OPSI-sammanhang, även om det var den patogen som först uppmärksammades ge livshotande infektioner hos splenektomerade barn år 1952 [18]. Vid en litteraturgenomgång 1986 visades att endast 13 fall av meningokocksepsis hos splenektomerade hade dokumenterats under en 30-årsperiod [19]. Den svåra sjukdomsbild som ses vid meningokocksepsis motiverar dock vaccination.

Andra mer ovanliga bakterier som associerats med OPSI är *Capnocytophaga canimorsus* som finns hos katter och hundar och som vid exponering, t ex bitt, har rapporterats ge allvarliga infektioner hos splenektomerade individer. Infektioner med *Salmonella*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas* och andra gramnegativa bakterier har i enstaka fall rapporterats ge sepsis.

Den aspleniska individen är också mer mottaglig för allvarliga infektioner med vissa intra-erytrocytära parasiter, t ex babesios [20]. Det är värt att påpeka att det enda fall av babesios som rapporterats i Sverige inträffade hos en splenektomerad man [21]. För malaria saknas tillförlitliga data om hur det kliniska förloppet hos människa påverkas av splenektomi, men det finns anekdotiska fall beskrivna av allvarlig malaria-sjukdom och död [22].

Svårt följa OPSI hos splenektomerade i Sverige

I Sverige är invasiva infektioner orsakade av pneumokocker, Hib och meningokocker anmälningspliktiga enligt smittskyddslagen. En anmälan innehåller dock ingen information om riskfaktorer eller medicinska riskgrupper, och ofta saknas uppgifter om vaccinationsstatus.

För fall med invasiv pneumokocksjukdom samlar Smittskyddsinstitutet sedan ett antal år in kliniska uppgifter via ett särskilt frågeformulär. Endast en mycket preliminär sammanställning av adekvata enkätsvar finns för en 2-årsperiod (2007–2009) från 2 025 vuxna patienter.

Av dessa patienter var 20 (ungefär 1 procent) splenektomerade, men för 336 patienter saknades uppgift om splenektomi. Medelåldern för de 20 patienterna var 68 år (39–88 år). Dödlig utgång inom 30 dagar inträffade hos 3 splenektomerade patienter i åldern 67, 78 och 88 år, alla med okänt vaccinationsstatus. För 10 av patienterna fanns uppgift om att de var pneumokockvaccinerade, medan det för övriga saknades uppgift. Av patienter yngre än 65 år angav 4 av 6 att de var vaccinerade, vilket tyder på att rekommendationen att pneumokockvaccinera splenektomerade patienter delvis efterföljs. För Hib var det bara 1 patient (68 år) som angav sig vara vaccinerad och 3 som inte var vaccinerade (39, 56 och 65 år), medan det för resten saknades uppgift. Uppgift om eventuell meningokockvaccination saknades.

Snabb behandling vid febril sjukdom hos splenektomerade

Det kritiska är att tidigt identifiera patienter som kan riskera att få en fulminant infektion och omedelbart remittera dessa till sjukhus, påbörja intravenös antibiotikabehandling (initialt t ex cefotaxim) och vid minsta försämring initiera övervakning och behandling på intensivvårdsavdelning [2, 9, 23]. Diagnostik inkluderande odlingar från blod, urin och sputum bör inte fördröja empirisk antibiotikabehandling med bredspektrumpreparat. Blododlingar blir ofta snabbt positiva på grund av hög nivå av bakteriemi i blodet. Trots alla insatta be-

■ fakta 1. Profylaktiska åtgärder

Profylaktiska åtgärder mot allvarliga infektioner hos patienter med anatomisk eller funktionell aspleni

- Utbildning och information till patient och anhöriga
- Vaccination mot infektioner

- orsakade av kapselförsedda bakterier
- Årlig säsongsinfluensavaccination
- Antibiotikaprofylax
- Reseråd om malaria-profylax

handlingsåtgärder är mortaliteten fortfarande mycket hög vid OPSI.

Det viktiga är att ha en hög misstänksamhet vid febersjukdom hos en splenektomerad patient eller hos patienter med kronisk sjukdom förenad med hyposplenism så att antibiotikabehandling kan sättas in så snabbt som möjligt.

Tre hörnpelare för prevention

För att minska risken för OPSI hos patienter med anatomisk och funktionell aspleni rekommenderas profylaktiska åtgärder (Fakta 1). Preventionen av infektioner vilar på tre hörnpelare: utbildning av patienten om infektionsrisker, vaccination och profylax med antibiotika.

Patient, anhöriga och sjukvårdspersonal behöver utbildning

Essentiellt är att informera patient och anhöriga om risken för allvarliga infektioner och vikten av prompt behandling av infektioner (4, 24, 25). Patienten ska ges rådet att akut uppsöka sjukvården vid febril sjukdom. Information till patienten bör ges både skriftligt och muntligt. Viktigt att påpeka är också att vaccination och antibiotikaprofylax inte ger 100-procentigt skydd [26, 27]. Patienten bör också upplysas om risk med djurbett och fästingöverförda infektioner och få råd om vikten av malariaprofylax vid resor.

Sjukvårdspersonal bör utbildas om risken för fulminanta infektioner hos splenektomerade personer och vikten av snabb behandling.

Vaccinationsprofylax kan minska risk för allvarlig infektion

Det finns konsensus om att patienter med anatomisk eller funktionell aspleni bör vaccineras för att minska risken för allvarliga bakterieinfektioner. På senare år har nya, mer immunogena vacciner introducerats, och mot de tre vanligaste kapselförsedda bakterietyperna (*Streptococcus pneumoniae*, Hib och *Neisseria meningitidis*) som orsakar OPSI finns effektiva och säkra vacciner (Fakta 2).

Generellt rekommenderas vaccination minst 2 veckor före eller 2 veckor efter splenektomi [28, 29]. För vissa patientgrupper med funktionell aspleni bör tidpunkten för vaccination anpassas efter immunosuppressiv behandling och ges minst 2 veckor före start eller minst 3–6 månader efter avslutad behandling eller till dess tillräcklig återhämtning av immunfunktionen uppnåtts.

23-valent polysackaridvaccin. Det 23-valenta pneumokockvaccinet (PPV23) innehåller kapselpolysackarider från 23 serotyper som svarar för omkring 90 procent av allvarliga pneumokockinfektioner, och det ges i 1 dos. Polysackaridvaccin inducerar ett T-cellsberoende svar, vilket innebär att inget immunologiskt minne utvecklas efter vaccination. PPV23 har dålig immunogenitet hos barn under 2 år och är inte indicerat i denna åldersgrupp. Skyddseffekten mot invasiv pneumokocksjukdom hos äldre vuxna har uppskattats till 50–70 procent, medan ingen säker skyddseffekt mot pneumo-

ni har visats [30]. Immunsvaret efter PPV23-vaccination av aspleniska patienter är tillfredsställande, men suboptimalt hos dem med nedsatt immunförsvar [28, 31].

Hur länge skyddande antikroppsnivåer efter en dos PPV23 kvarstår är oklart och varierar beroende på individens ålder och immunstatus [32–34]. Frågan om revaccination och med vilket intervall är omdiskuterad, både avseende säkerhet och effekt [30, 35, 36]. Till detta kommer farhågor om induktion av immuntolerans (hyporespons) efter upprepade doser av PPV23, vilket dock tycks vara beroende av intervallet mellan revaccinationer [37–42].

Konjugerade polysackaridvacciner. Det första konjugatvaccinet mot pneumokocker (PCV) godkändes för barn år 2000 och var 7-valent, men det har nu ersatts med 10- och 13-valenta vacciner. Konjugeringen av ett protein till polysackariden innebär att ett T-cellsberoende svar induceras, varför PCV är mer immunogent än PPV23 och inducerar ett effektivt immunsvaret och B-cellsminne också hos barn yngre än 2 år. PCV ger över 90-procentigt skydd mot invasiv pneumokockinfektion orsakad av de serotyper som ingår i vaccinet [43, 44]. PCV-vaccinerna, till skillnad från PPV23, minskar bärarskap av pneumokocker i näsan och ger även visst skydd mot pneumoni och akut mediaotit hos barn. Ett adekvat immunsvaret efter vaccination med PCV7 har dokumenterats hos aspleniska barn [45]. Kombinerad användning av ett konjugatvaccin och PPV23, för att bredda täckningen av serotyper, har visats ge ett bra immunsvaret hos olika grupper av individer över 2 års ålder med ökad risk för svår pneumokockinfektion [46–50].

Ny vuxenindikation för PCV13. PCV13 blev år 2011 också godkänt för förebyggande av invasiv pneumokocksjukdom hos vuxna i åldern 50 år och äldre. I registreringsstudierna visades det funktionella immunsvaret efter vaccination med 1 dos PCV13 vara jämförbart med och för majoriteten av gemensamma serotyper bättre än det efter vaccination med PPV23 [51]. I samtliga studier visades att bäst immunsvaret fås om PCV13 ges före PPV23, vilket är samstämmigt med vad som tidigare visats för PCV7 [52]. En fördel med PCV13 är att vaccinet till skillnad från PPV23 inducerar ett immunologiskt

■ fakta 2. Vacciner

Tillgängliga vacciner för profylax mot infektioner med kapselförsedda bakterier

- Pneumokocker:**
Pneumovax. 23-valent polysackaridvaccin (serotyp 1–5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F och 33F) (indicerat från 2 års ålder)
- Prevenar 13.** 13-valent konjugerat pneumokockvaccin (serotyp 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F och 23F) (indicerat för barn i åldern 6 veckor till 5 år samt vuxna i åldern 50 år och äldre)
- Synflorix.** 10-valent konjugerat pneumokockvaccin (serotyp 1, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F och 23F) (indicerat till barn i åldern 6 veckor till 5 år)

- Haemophilus influenzae typ b (Hib):**
Act-HIB. Konjugerat Hib-vaccin (tetanustoxoid) eller kombinationsvacciner inkluderande Hib till barn (indicerat till barn i åldern 2 månader till 5 år)
- Meningokocker:**
NeisVac C. Konjugerat meningokockgrupp C-vaccin (indicerat från 2 månaders ålder)
- Menveo.** Konjugerat meningokockgrupp A-, C-, W135- och Y-vaccin (indicerat från 2 års ålder)
- Nimenrix.** Konjugerat meningokockgrupp A-, C-, W135- och Y-vaccin (indicerat från 1 års ålder)

■ fakta 3. Nationella rekommendationer för revaccination

Nationella rekommendationer i olika länder för revaccination med PPV 23 av patienter med anatomisk och funktionell aspleni

Sverige: 5–10 år efter primär vaccination för vuxna och inom 3 till 5 år för barn

Finland: 5 år efter den första dosen

Norge: Behovet av revaccination ska värderas beroende på antikroppsnivåer i serum 3 år (splenektomerade på grund av hematologiska sjukdomar) eller 5 år (splenektomerade av andra orsaker) efter den första dosen

Danmark: Mätning av anti-

kroppsnivåer i serum 5 år efter den första dosen rekommenderas inför ställningstagande till förnyelsedosen

Storbritannien: Vart 5:e år

USA: Minst 5 år efter den första dosen. Det anges att evidens saknas om både nytta och säkerhet för att ge fler PPV23-doser än 2

Kanada: 5 år senare för dem som var äldre än 10 år vid första vaccinationen och 3 år senare för dem som var 10 år eller yngre

Australien: 2 revaccinationer: den första 5 år efter dos 1 och den andra antingen 5 år efter dos 2 eller vid 65 års ålder

minne och att det inte är behäftat med risk för hyporespons [53]. Täckningsgraden för serotyper är dock lägre, 54 procent för PCV13 mot 76 procent för PPV23, baserat på data för invasiv infektion i Sverige år 2011.

PCV13:s plats i profylaxen mot invasiva pneumokockinfektioner hos äldre vuxna och personer i riskgrupper har ännu inte definierats i Sverige. För vissa grupper av immunosupprimerade patienter, t ex stamcellstransplanterade, rekommenderas dock redan i dag PCV13 för primärimmunisering följt av PPV23 [54, 55].

Hib-vaccin. Vaccination mot invasiva infektioner orsakade av *Haemophilus influenzae* typ b har ingått i det nationella barnvaccinationsprogrammet i Sverige sedan 1992 och ges i form av kombinationsvacciner vid 3, 5 och 12 månaders ålder. Efter grundimmuniseringen mot Hib finns, enligt dagens kunskapsläge, inget behov av förnyelsedoser [56]. Vaccination av splenektomerade barn och vuxna med konjugerat Hib-vaccin har visats ge ett gott immunsvår som kvarstår minst 3 år [57, 58].

Meningokockvacciner. Ett konjugerat vaccin mot sjukdom orsakad av *Neisseria meningitidis* serogrupp C (Men C) finns godkänt sedan 2001. Vaccinet ges i 2 doser till barn yngre än 1 år och i 1 dos till övriga åldrar. Det finns ingen dokumentation om eventuellt behov av revaccination. En studie av 130 splenektomerade barn och vuxna visade att nivån av funktionella antikroppar efter en dos Men C-vaccin var signifikant lägre i studiegruppen än i en kontrollgrupp med intakt mjälte, men totalt uppnådde 80 procent skyddande antikroppsnivå [59].

Två konjugerade tetravalenta meningokockvacciner har nyligen godkänts för skydd mot invasiva infektioner orsakade av *Neisseria meningitidis* grupp A, C, W-135 och Y [60, 61]. Vaccinerna ges i 1 dos, det ena (Nimenrix) från 1 års ålder och det andra (Menveo) från 2 års ålder. Durationen av skydd och behov av påfyllnadsdos har inte undersökts.

Nationella rekommendationer för vaccination

Eftersom pneumokocker svarar för majoriteten av OPSI-fallen, är vaccination med PPV23 en etablerad åtgärd. Det finns dock ingen global konsensus om behovet av revaccination och optimalt intervall (Fakta 3). Evidensbaserad dokumentation

för att ge mer än 2 doser av PPV23 saknas, men i vissa länder rekommenderas revaccination vart 5:e år [62]. Majoriteten av länder rekommenderar också vaccination mot infektioner orsakade av Hib och meningokocker till aspleniska patienter, liksom årlig influensavaccination [8].

I Sverige rekommenderas PPV23 till definierade riskgrupper, inkluderande patienter med nedsatt immunförsvar på grund av anatomisk eller funktionell aspleni och äldre personer över 65 år (Socialstyrelsens allmänna råd; SOSFS 1994:26). För vuxna rekommenderas en förnyelsedos 5–10 år efter primär vaccination och för barn inom 3 till 5 år. Det anges att framtida studier får utvisa eventuellt behov av ytterligare förnyelsedoser.

År 2009 infördes vaccination mot invasiv pneumokocksjukdom med PCV7 i barnvaccinationsprogrammet i Sverige, och ersattes år 2010 med PCV10 eller PCV13. I vaccinationsprogrammet riktat till riskgrupper rekommenderar Socialstyrelsen PPV23 till personer över 2 år, men till tidigare o vaccinerade barn i åldern 2–5 år rekommenderas PCV10 eller PCV13, följt minst 8 veckor senare av 1 dos PPV23.

Det finns inga officiella svenska rekommendationer om användning av PCV13 till vuxna med aspleni. I Infektionsläkarföreningens vårdprogram rekommenderas PPV23 till immunkompetenta personer inklusive splenektomerade utan immunosuppression, i väntan på ytterligare dokumentation om PCV13 [63].

Vårdplaneringsgruppen för pediatrik hematologi har i år utvecklat uppdaterade rekommendationer vid splenektomi och aspleni hos barn. Rekommendationerna är sammanställda men ännu inte publicerade [Anders Åhlin, Stockholm, pers medd; 2012]. Vaccinationer som rekommenderas inkluderar Hib-vaccin, PCV13 (följt av 1 dos PPV23 till barn över 2 år) och meningokocker (Men C eller tetravalent meningokockvaccin), med vaccin och doseringsschema anpassat efter ålder och tidigare givna vaccinationer. Revaccination med PPV23 rekommenderas vart 3:e till 5:e år, medan data inväntas vad gäller påfyllnadsdos för Hib-vaccin och meningokockvaccin. Årlig influensavaccination rekommenderas.

Antibiotikaprofylax är kontroversiell

Användning av profylaktiska antibiotika för att förhindra OPSI är kontroversiell. Det finns inget evidensbaserat stöd i litteraturen för profylaktisk antibiotikabehandling, förutom för barn med sicklecellanemi [64, 65]. De flesta länder rekommenderar antibiotikaprofylax till aspleniska barn yngre än 5 år, ibland upp till en ålder av 16 år.

I Sverige rekommenderar Vårdplaneringsgruppen för pediatrik hematologi penicillin i 2-dos under de första 2 åren efter en splenektomi och till alla småbarn upp till 5 års ålder. Efter 5 års ålder tillråds individualiserad behandling, alternativt att fortsätta profylaxen till 15–20 års ålder. I övrigt saknas etablerade nationella riktlinjer för antibiotikaprofylax vid aspleni.

Följsamheten till rekommendationerna är inte optimal

Det finns flera internationella undersökningar som utvärderat hur väl befintliga riktlinjer för preventiva åtgärder vid splenektomi efterföljs [24, 66–68]. I en stor brittisk studie var det bara 366 (13 procent) av 2 770 splenektomerade patienter som hade vaccinerats mot pneumokocker inom 12 månader, och 1 479 (53 procent) hade vaccinerats inom 5 år [69]. I en retrospektiv studie av 77 patienter som genomgått OPSI visades att bara 31 procent av patienterna hade blivit vaccinerade och att mycket få hade fått råd om antibiotikaprofylax eller andra försiktighetsåtgärder [4]. I en interkontinental register-

»Önskvärt är också att ett nationellt kvalitetsregister för splenektomerade patienter upprättas...«

studie av 134 splenektomerade barn med idiopatisk trombocytopen purpura vaccinerades 83 procent mot pneumokocker, 51 procent mot Hib och 49 procent mot meningokocker före splenektomi [70].

I en nylig enkätstudie i Nederländerna innefattande 130 aspleniska patienter fann man att 46 procent inte var medvetna om de ökade infektionsriskerna eller de möjliga preventiva åtgärderna [71]. Vaccinationstäckningen var 88 procent för pneumokocker, men bara 32 procent för Hib och 27 procent för meningokocker. Endast 22 procent av patienterna hade fått alla tre rekommenderade vacciner.

Trots att risken för allvarliga infektioner hos splenektomerade patienter har varit känd i nästan 60 år, får inte alla patienter adekvat information eller interventioner för att reducera risken för OPSI. Förbättringsförslag i ovan refererade studier för att öka följsamheten till riktlinjerna inkluderade tillgång till checklistor, informationsmaterial och kvalitetsregister för splenektomerade. I många publikationer påtalades också att patienten bör uppmanas att bära en ID-handling med information om sin aspleni.

Nationella riktlinjer för infektionsprofylax behövs

Det fall av letal OPSI hos en ung man som beskrivs i detta nummer av Läkartidningen motiverar fortsatta ansträngningar att uppmärksamma och öka medvetenheten om riskerna med infektion hos aspleniska patienter och att optimera preventionsstrategierna, inkluderande uppföljning med revaccination. Enligt vår mening bör alla vuxna och barn med anatomisk eller funktionell aspleni erbjudas vaccination mot pneumokocker, Hib och meningokocker med vaccinformulering och doseringsschema anpassat efter ålder, immunfunktion och tidigare genomgångna vaccinationer. Rutinerna för revaccination mot pneumokocker behöver förbättras.

Antibiotikaprofylax till barn yngre än 5 år bör följa de riktlinjer som utvecklats av Vårdplaneringsgruppen för pedia-

trisk hematologi. Självbehandling med penicillin V är en tänkbar strategi för aspleniska personer som inte har snabb tillgång till läkare och sjukhus, men kräver noggrann patientinformation.

Essentiellt är även utbildning av patienter och anhöriga, vilka bör få både muntliga och skriftliga råd om infektionsrisker och försiktighetsåtgärder för att minska risken för livshotande infektioner. Optimalt vore också att patienten förses med en ID-handling om sin aspleni. Den medicinska journalen bör tydligt märkas och informera om patientens aspleni/hypospleni.

I Sverige saknas uppdaterade nationella riktlinjer för handläggning av patienter med anatomisk eller funktionell aspleni som inkluderar de senaste tillskotten av konjugerade vacciner och definierar optimal tidpunkt för revaccination. Det är viktigt att sådana riktlinjer utvecklas och att de uppdateras regelbundet när nya vacciner och ny kunskap blir tillgängliga. Vaccinationsrekommendationer behöver anpassas efter patientens immunkompetens, där immunsupprimerade patienter bör hanteras som en separat grupp.

Önskvärt är också att ett nationellt kvalitetsregister för splenektomerade patienter upprättas, vilket skulle möjliggöra systematisk och långsiktig uppföljning och utvärdering av effekten av insatta profylaxåtgärder.

Det finns behov av ytterligare forskning avseende optimal vaccinationsstrategi hos aspleniska patienter vad gäller duration av vaccininducerat immunsvär och skyddseffekt samt indikation för påfyllnadsdos. Värdet av att mäta antikropps nivåer för att bestämma tidpunkt för revaccination behöver utvärderas. I framtiden förväntas nya vacciner utvecklas, tex proteinbaserade pneumokockvacciner som täcker in alla serotyper [72] och ett vaccin mot grupp B-meningokocker [73], vilket ytterligare skulle kunna förstärka vår profylaxarsenal mot OPSI.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

Kommentera denna artikel på Lakartidningen.se

REFERENSER

- Bisharat N, Omari H, Lavi I, et al. Risk of infection and death among post-splenectomy patients. *J Infect.* 2001;43:182-6.
- Waghorn DJ. Overwhelming infection in asplenic patients: current best practice preventive measures are not being followed. *J Clin Pathol.* 2001;54:214-8.
- Holdsworth RJ, Irving AD, Cuschieri A. Postsplenectomy sepsis and its mortality rate: Actual versus perceived risks. *Br J Surg.* 1991;78:1031-8.
- Konradsen HB, Henriksen J. Pneumococcal infections in splenectomized children are preventable. *Acta Paediatr Scand.* 1991;80:423-7.
- DiSabatino A, Carsetti R, Corazza GR. Post-splenectomy and hyposplenic states. *Lancet.* 2011;378:86-97.
- William BM, Thawani N, Sae-Tia S, et al. Hyposplenism: a comprehensive review. Part II: Clinical manifestations, diagnosis and management. *Hematology.* 2007;12(2):89-98.
- Schwartz PE, Sterioff S, Mucha P, et al. Postsplenectomy sepsis and mortality in adults. *JAMA.* 1982;248:2279-83.
- Price VE, Dutta S, Blanchette VS, et al. The prevention and treatment of bacterial infections in children with asplenia of hyposplenia: practice considerations at the Hospital for Sick Children, Toronto. *Pediatr Blood Cancer.* 2006;46:597-603.
- Bridgen ML, Pattullo A, Brown G. Pneumococcal vaccine administration associated with splenectomy: the need for improved education, documentation, and the use of a practical checklist. *Am J Hematol.* 2000;65:25-9.
- Shatz D, Schinsky MF, Pais LB, et al. 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(5):760-5.
- Musher DM, Manoff SB, Liss C, et al. Safety and antibody response, including persistence for 5 years, after primary vaccination or revaccination with pneumococcal polysaccharide vaccine in middle-aged and older adults. *J Infect Dis.* 2010;201:516-24.
- O'Brien KL, Hochman M, Goldblatt D. Combined schedules of pneumococcal conjugate and polysaccharide vaccines: is hyporesponsiveness an issue? *Lancet Infect Dis.* 2007;7(9):597-606.
- Hammit LL, Bulkow LR, Singleton RJ, et al. Repeat revaccination with 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine among adults aged 55-74 years living in Alaska: no evidence of hyporesponsiveness. *Vaccine.* 2011;29:2287-95.
- Pilishvili T, Lexau C, Farley MM, et al. Sustained reductions in invasive pneumococcal disease in the era of conjugate vaccine. *J Infect Dis.* 2010;201:32-41.
- Vernacchio L, Neufeld EJ, MacDonald K, et al. Combined schedule of 7-valent pneumococcal conjugate vaccine followed by 23-valent pneumococcal vaccine in children and young adults with sickle-cell disease. *J Pediatr.* 1998;133:275-8.
- Läkemedelsmonografi: Prevenar
- Information från Läkemedelsverket. 2012;23:70-1.
- Meerveld-Eggink A, de Weerd O, van Velzen-Blad H, et al. Response to conjugate pneumococcal and Haemophilus influenzae type b vaccines in asplenic patients. *Vaccine.* 2011;29:675-80.
- Davies JM, Lewis M, Wimperis J, et al. Review of guidelines for the prevention and treatment of infection in patients with absent or dysfunctional spleen: prepared on behalf of the British committee for standards in haematology by a working party of the Haemato-Oncology Task Force. *Br J Haematol.* 2011;155:308-17.
- Pebody RG, Hippisley-Cox J, Harcourt S, et al. Uptake of pneumococcal polysaccharide vaccine in at-risk populations in England and Wales 1999-2005. *Epidemiol Infect.* 2008;136:360-9.
- Meerweld-Eggink A, de Weerd O, Rijkers GT, et al. Vaccination coverage and awareness of infectious risks in patients with an absent or dysfunctional spleen in the Netherlands. *Vaccine.* 2008;26:6975-9.