

Voorkómen van levensbedreigende infecties bij personen zonder (functionele) milt

Auteurs J.T. van Dissel en F.P. Kroon

Trefwoorden splenectomie; functionele asplenie; infecties; vaccinaties; antibiotica.

Samenvatting

Personen met een afwezige of niet langer functionele milt hebben een verhoogd risico op ernstige, in korte tijd levensbedreigend verlopende infecties. De meeste van deze infecties worden veroorzaakt door micro-organismen waartegen de afweer berust op een combinatie van snelle klaring uit de bloedbaan en humorale immuniteit. Het betreft gekapselde bacteriën zoals *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae type b*, en *Neisseria*

meningitidis. Preventieve maatregelen berusten allereerst op herkenning van de patiënt met een (functionele) asplenie en bestaan uit voorlichting over het infectierisico, het op peil brengen en houden van enkele vaccinaties en antimicrobiële profylaxe of instructies over gebruik van antibiotica 'on demand'.

(Ned Tijdschr Hematol 2004;1(3):91-97)

Inleiding

Elk jaar worden in Nederland ruim duizend splenectomieën verricht, na trauma of wegens hematologisch of oncologisch lijden. Bij een gering aantal individuen is de milt vanaf de geboorte afwezig, of wel aanwezig maar door een onderliggend lijden niet functioneel. Personen zonder (functionele) milt hebben een sterk verhoogd risico op ernstig verlopende infecties (ook aangeduid met 'Overwhelming Postsplenectomy Sepsis' (OPS)).¹ De incidentie van dergelijke infecties wordt geschat op 0,2 tot 0,5 per 100 patiënten zonder milt per jaar.^{1,2} De kans om tijdens het leven een in korte tijd levensbedreigende infectie te ontwikkelen zou voor een persoon zonder milt circa 5% bedragen.² De mortaliteit van een fulminante infectie na verwijdering van de milt is hoog en bedraagt 50 tot 70 % van de gevallen.^{1,2} De meeste patiënten overlijden binnen 24 tot 48 uur na de eerste symptomen.

De meerderheid van postsplenectomie-infecties treedt op in de eerste jaren na verwijdering van de milt.³⁻⁵ Ofschoon bij kinderen het interval tussen splenectomie en postsplenectomie-infectie meestal kort is (enkele jaren), zijn levensbedreigende infecties beschreven tot meer dan 60 jaar na splenectomie.^{5,9} In een recent onderzoek uit Engeland wordt een gemid-

deld interval opgegeven van 10 tot 20 jaar.⁹ In feite gaat het dus om een levenslang verhoogd risico, dat vooral hoog is bij personen met een aangeboren of verworven functionele asplenie in combinatie met onderliggend, hematologisch lijden (zoals sikkelcelziekte, thalassemie, ziekte van Hodgkin, na beenmergtransplantatie en gebruik van immuunsuppressiva). Ook bij patiënten met een inflammatoire darmziekte, of levercirrose kan echter een functionele asplenie ontstaan. Soms blijkt de milt totaal geatrofieerd.

Alvorens in te gaan op de noodzaak van specifieke vaccinaties en snelle toediening van antibiotica bij elke miltloze patiënt met hoge koorts, vooral indien deze voorafgegaan wordt door een koude rilling, wordt kort de rol van de milt bij infecties, de belangrijkste microbiële verwekkers van postsplenectomie-infectie en enkele algemene maatregelen bij splenectomie besproken.

Milt en de afweer tegen infecties met gekapselde bacteriën

De milt heeft een belangrijke functie bij de afweer tegen infecties.^{1,2} De milt filtert kleine deeltjes, waaronder micro-organismen, uit het bloed. In dit

Tabel 1. Medische condities geassocieerd met (functionele) asplenie.

| | |
|--------------------|--|
| Aangeboren | Geïsoleerde congenitale anomalie Congenitale cyanotische hartziekten |
| Gastro-intestinaal | Coeliakie met of zonder dermatitis herpetiformis* Inflammatoire darmziekten (vooral colitis ulcerosa) |
| Leverziekten | Cirroze met of zonder portale hypertensie* Chronisch actieve hepatitis |
| Chirurgisch | Splenectomie (na ruptuur, ITP, ziekte van Hodgkin, sferocytose etcetera)* |
| Hematologisch | Sikkelcelziekte* Andere hemoglobinoopathiën (zoals thalassemie) Primaire thrombocythemie |
| Auto-immuun | Vasculitis (miltinfarct)* Systemische lupus erythematosus of discoïde lupus erythematosus* Reumatoïde artritis |
| Infiltrerend | Amyloïdose Sarcoïdose |
| Vasculair | Miltarterieocclusie Miltvenetrombose Arteria coeliaca trombose |
| Andere | 'Graft-versus-host' reactie Beenmergtransplantatie* Hoge dosis steroiden Miltbestraling (Ziekte van Hodgkin)* |

* Één van de meer gebruikelijke oorzaken van functionele hyposplenisme.
ITP=idiopathische trombo(cyto)penische purpura.

opzicht is de milt bijzonder, omdat ze in tegenstelling tot de lever, ook micro-organismen die niet bedekt zijn met antistoffen, door sequestratie uit de bloedbaan kan verwijderen. Daarnaast is de milt een belangrijke plaats voor de aanmaak van factoren van het complementsysteem en nieuwe antistoffen, en verzorgt in het bijzonder de vroege antistofvorming (Immunoglobuline M (IgM)) tegen kapselpolysaccharideantigenen. Belangrijke micro-organismen met een kapsel zijn *Streptococcus pneumoniae* (pneumokokken), *Haemophilus influenzae* type b (Hib), en *Neisseria meningitidis* (meningokokken). Gekapselde bacteriën worden door afweercellen pas optimaal herkend als ze met antistoffen beladen zijn.

Postsplenectomie-infecties

Ernstige infecties na verwijdering van de milt worden veroorzaakt door gekapselde micro-organismen, zoals de pneumokokken, *Haemophilus influenzae* en meningokokken.^{1,2} De pneumokok is de belangrijkste verwekker van postsplenectomie-infecties en zou tot wel 90% van de episoden veroorzaken.⁹ Bij kinderen speelde, met name vóór het invoeren van Hib-vaccinatie, ook de *Haemophilus influenzae* type b een rol. De afweer tegen deze pathogenen berust op een combinatie van snelle klaring uit de bloedbaan en vroege antistofvorming. In enkele speciale situaties veroorzaken andere micro-organismen ernstige infecties: bijvoorbeeld de *Escherichia coli* bij pasge-

borenen met congenitale asplenie in de eerste zes levensmaanden, Plasmodium-species na een muggenbeet in endemische malariagebieden, *Babesia* na een tekenbeet in endemische gebieden in de VS en de *Capnocytophaga canimorsus* infectie na een penetrerende honden-, paarden- of kattenbeet.

De eerste symptomen van de infectie die zich in korte tijd tot fulminante septicaemia ontwikkelen, zijn niet specifiek en lijken verraderlijk veel op 'griep'. Soms begint de infectie met een klassieke koude rilling, zelden is er een evidente infectiefocus of 'porte d'entree'. Het beloop is steeds snel progressief en gaat in enkele uren over in een septische shock met hypotensie, anurie, verminderd bewustzijn, en multi-organafalen. Niet zelden worden in een bloeduitstrijkje, afgenomen bij opname van de patiënt, achteraf bacteriën in de neutrofiële granulocyten waargenomen als teken van een massale bacteriëmie.

Herkenning van de patiënt zonder functionele milt

Asplenie betreft meestal een verworven conditie, zoals na operatieve verwijdering van de milt. De meeste patiënten die een splenectomie hebben ondergaan, zijn hiervan op de hoogte en bovendien herkenbaar door het operatielitteken. Overigens, tegenwoordig wordt een belangrijk deel van de splenectomieën verricht met behulp van laparoscopie. Daardoor is de relatie met het operatielitteken minder vanzelfsprekend. In het verleden werd bij de ziekte van Hodgkin een stageringslaparotomie verricht, waarbij de milt verwijderd werd. Ook bij oncologische chirurgie wordt incidenteel de milt verwijderd. Dergelijke patiënten dienen als zodanig geregistreerd te zijn in het patiëntenregistratiesysteem bij huisarts en specialist. In de praktijk blijkt dit minder vanzelfsprekend dan verwacht. Bij een recent onderzoek uitgevoerd in North Essex, UK, bleek dat slechts 60% van de geënquêteerde huisartsen op de hoogte was hoeveel patiënten in hun praktijk een splenectomie hadden ondergaan.¹⁰ Het aantal patiënten met een splenectomie varieerde van 0 tot ruim 20 per huisartsenpraktijk.

Naast asplenie als gevolg van een operatieve verwijdering kan een milt atrofiëren en niet langer functioneel zijn door een onderliggende ziekte (zie Tabel 1, op pagina 92). Herkenning van een patiënt met een niet langer functionele milt is minder gemakkelijk, al kan onderzoek van een uitstrijkje van het perifere bloed uitkomst bieden. Door sequestratie beïnvloedt de milt de celsamenstelling van het bloed.

Wanneer bij personen met normale celaantallen in het perifere bloed een miltextripatie wordt verricht, stijgt het aantal erythrocyten matig en het aantal leukocyten en trombocyten sterk. Ook circuleren erythrocyten met Howell-Jolly-lichaampjes (resten van kernmateriaal) in de bloedbaan, van belang als 'verklikker' van een afwezige of niet langer functionele milt. Bij patiënten met Howell-Jolly-lichaampjes in een uitstrijkje van perifere bloed, zal echografisch en eventueel nucleair geneeskundig onderzoek duidelijk maken of de milt totaal afwezig is, of niet langer functioneel. Van belang hierbij is dat een patiënt zonder 'functionele' milt wat het infectierisico betreft vergelijkbaar is met een patiënt na miltverwijdering.

Maatregelen bij een patiënt met asplenie

De maatregelen bij een patiënt zonder (functionele) milt bestaan uit voorlichting over het infectierisico, vaccinaties en antimicrobiële profylaxe (zie Tabel 2). Het moge duidelijk zijn dat de voorschriften voor vaccinatie en antibiotische profylaxe bij een patiënt zonder (functionele) milt noodzakelijkerwijs arbitrair zijn. Met uitzondering van een klein onderzoek bij kinderen met sikkelcelanemie zijn er geen gecontroleerde onderzoeken naar de effectiviteit van vaccinaties en antibiotische profylaxe uitgevoerd.¹¹ Echter, eventuele nadelen van de preventieve maatregelen vallen in het niet tegenover de in de meerderheid van de gevallen letaalverlopende postsplenectomie-infecties en de toch aanzienlijke kans dat een miltloze patiënt gedurende zijn leven met een levensbedreigende infectieperiode geconfronteerd wordt.

Voorlichting

Uit onderzoek blijkt dat ruim de helft van de patiënten met een (functionele) asplenie zich niet bewust is van het verhoogde risico op een ernstige, fulminant verlopende infectie.¹² Toch is voorlichting één van de weinige maatregelen waarvan het positieve effect is aangetoond. Elke patiënt dient een 'Medical Alert'-armband of -ketting te dragen en moet op de hoogte zijn van het potentiële zeer ernstige verloop van infecties, en de noodzaak (tenminste telefonisch) contact te zoeken bij elke acute koortsepisode, vooral na een koude rilling. De huisarts instrueert de patiënt over gebruik van antibioticaprofylaxe en antibioticagebruik 'on demand'.

Bij honden- of kattenbeten dient de patiënt zijn huisarts te consulteren om na te laten gaan of chirurgische 'nettoyage' en een preventieve antimicrobiële therapie

Tabel 2. Checklist bij patiënt met (functionele) asplenie.

Identificatie

Herken patiënten zonder (functionele) milt, door screening van een patiëntregistratiesysteem.

Voorlichting

Informeer over:

1. Risico en de weinig specifieke symptomen van potentieel ernstige infecties;
2. Noodzaak bij koortsepisoden contact op te nemen;
3. Antimicrobiële profylaxe en gebruik van antibiotica 'on demand';
4. Noodzaak contact te zoeken bij honden- en kattenbeten;
5. Reizen naar meningokokken- of malaria-endemische gebieden;
6. Nut van een 'Medic-Alert'-armband of -ketting;
7. Het belang dat de patiënt zijn/haar conditie vermeldt voor invasieve ingrepen en bij ziekenhuisopnames.

Vaccinatie (geef vaccinaties bij voorkeur 14 dagen vóór splenectomie)

Pneumokokken

Kinderen <2 jaar: tweemaal conjugaatpneumokokkenvaccin (Prevenar®), gevolgd door Pneumovax® in derde levensjaar. Herhaal vaccinatie elke 3 jaar (tot leeftijd >10 jaar)

Kinderen >10 jaar en volwassenen: Pneumovax®, herhaal vaccinatie elke 5 jaar.

Haemophilus influenzae

Eénmaal *Haemophilus influenzae* type b conjugaatvaccin (Act-Hib®), tenzij regulier gevaccineerd.

Meningokokken

Eénmaal meningokokkenvaccin (NeisVac-C®), tenzij regulier gevaccineerd.

Influenza

Adviseer jaarlijkse vaccinatie tegen influenza.

Documenteer vaccinatiestatus in uw patiëntregistratiesysteem!

Antibiotische profylaxe (minimaal 2 jaar na splenectomie, bij kinderen tot 12e levensjaar)

Kinderen <5 jaar feneticilline 125 mg 2 maal daags.

Kinderen 5-14 jaar: feneticilline 250 mg 2 maal daags.

Adolescenten >14 jaar en volwassenen: feneticilline 500 mg 2 maal daags.

Alternatief bij allergie voor feneticilline: macrolide (bijvoorbeeld claritromycine).

Instrueer over antibioticagebruik 'on demand': co-amoxiclav 500/125 mg 4 maal daags.

(gericht tegen *Capnocytophaga canimorsus*, bijvoorbeeld co-amoxiclav 500/125 mg 4 maal daags, gedurende 5 dagen) nodig is. Bij vakantie- of werkbezoek aan een meningokokken-, malaria- of *Babesia*-endemisch gebied moet advies van een specialist met ervaring in reizigersgeneeskunde gezocht worden.

Immunisatie

Het doel van de vaccinaties is om antistoffen op te wekken tegen veelvoorkomende, gekapselde micro-organismen. Immers, geopsoniseerde bacteriën zullen efficiënt uit het bloed van de miltloze patiënt

verwijderd worden door macrofagen in de lever. Vaccinaties worden bij voorkeur twee weken voor een splenectomie toegediend, of direct zodra de (functionele) asplenie vastgesteld is. Na chemotherapie, radiotherapie en/of beenmergtransplantatie worden vaccinaties zes maanden uitgesteld en krijgt de patiënt zolang antimicrobiële profylaxe. De volgende vaccinaties worden toegediend:

1. Pneumokokken. Het 23-valente pneumokokkenvaccin (Pneumovax®) heeft bewezen effectiviteit tegen ernstige postsplenectomie-infecties.¹³⁻¹⁵ Echter, zelfs onder verder ideale omstandigheden

Aanwijzingen voor de praktijk I

1. Personen zonder milt hebben een verhoogd risico op ernstige, in korte tijd levensbedreigend verlopende infecties;
2. De meest voorkomende verwekker van infecties bij personen zonder milt is *Streptococcus pneumoniae*.

is de bescherming beperkt, omdat niet alle pneumokokkenserotypen (slechts 23 van de circa 90) in het vaccin vertegenwoordigd zijn en niet bij alle personen een adequate antistofvorming tegen alle 23 vaccincomponenten optreedt. Dit laatste geldt in het bijzonder voor patiënten met een hematologische maligniteit. Dit mag echter nooit reden zijn om vaccinaties dan maar achterwege te laten. Vaccinatie met het polysaccharidevaccin wekt geen antistoffen op bij kinderen jonger dan 2 jaar. Zij krijgen daarom tweemaal Prevenar®, het nieuwe conjugaatpneumokokkenvaccin. Na het tweede levensjaar wordt dit gevolgd door Pneumovax®. Theoretisch en op basis van dierexperimenteel onderzoek zou ook voor volwassenen na splenectomie een gecombineerde vaccinatie met Prevenar® en Pneumo 23® superieur kunnen zijn aan vaccinatie met Pneumo 23® alléén. Er zijn echter nog geen klinische onderzoeken die een dergelijke aanbeveling ondersteunen. Aangenomen wordt dat vaccinatie met Pneumovax® 5 jaar beschermende antistofvorming geeft: de vaccinatie wordt elke vijf jaar herhaald. Bij kinderen tussen de 2 en 10 jaar wordt ook wel elke 3 jaar gevaccineerd.

2. **Haemophilus influenzae type b.** Kinderen, die eerder met Hib gevaccineerd zijn, en volwassenen, kunnen volstaan met éénmaal een boost met het reguliere Act-Hib® conjugaatvaccin.
3. **Meningokokken.** Eén vaccinatie met het conjugaatmeningokokkentype-C-vaccin (NeisVac-C®) is geïndiceerd voor alle volwassenen en kinderen die niet eerder gevaccineerd zijn. Op indicatie (bijvoorbeeld een reis naar meningokokken-A/C-endemische gebieden, zoals sub-Sahara Afrika, Nepal, India) kan het (circa 3 jaar werkzame) A/C/W135Y-polysaccharidevaccin worden toegediend (Mencevax®, met een artsenverklaring te verkrijgen).
4. **Influenza.** Een jaarlijkse vaccinatie tegen influenza wordt aangeraden, omdat influenza door

beschadiging van trilhaarepitheel van de luchtwegen, een 'porte d'entree' creëert voor een invasieve pneumokokkeninfectie.

Antibiotische profylaxe

Profylaxe is gericht tegen de belangrijkste verwekker van een fulminant verlopende infectie na splenectomie, de pneumokok, en wordt de eerste twee jaar na splenectomie gegeven in de periode dat anders de meeste infecties zouden optreden. Een belangrijke overweging hierbij is dat vaccinatie zelfs onder ideale omstandigheden slechts beperkte bescherming biedt. Antimicrobiële profylaxe moet bij alle patiënten met (functionele) asplenie overwogen worden, maar is in ieder geval voor de volgende categorieën van belang:

1. Kinderen jonger dan 2 jaar;
2. Kinderen, minimaal in de eerste twee jaar na verwijdering van de milt en bij voorkeur tot in hun adolescentie (tenminste de leeftijd van 12 jaar);
3. Volwassenen gedurende minimaal twee jaar na verwijdering van de milt;
4. Bij actief onderliggend hematologisch lijden (ernstige hemolyse, ziekte van Hodgkin, hypogammaglobulinemie, prednisongebruik, chemotherapie etcetera);
5. Bij ernstig, actief onderliggend lijden, zoals gecompliceerde diabetes mellitus, levercirrose, gebruik van immuunsuppressiva, anti-TNF- en prednisontherapie bij inflammatoire darmziekten;
6. De eerste zes maanden na chemotherapie en/of radiotherapie en na beenmergtransplantatie tot vaccinaties plaatsgevonden hebben.

Antibiotica 'on demand'

Elke patiënt, en ouders/verzorgers van kinderen, wordt geïnformeerd over antibioticumgebruik 'on demand'. Dit houdt in dat de patiënt een antibioticum gaat gebruiken bij eerste tekenen van infectie

Aanwijzingen voor de praktijk II

Preventieve maatregelen bij patiënten zonder milt:

1. Herkenning van de patiënt met een (functionele) asplenie;
2. Voorlichting over het infectierisico;
3. Vaccinaties (tegen pneumokokken, *Haemophilus influenzae* en meningokokken);
4. Antimicrobiële profylaxe of instructies over gebruik van antibiotica 'on demand'.

(bijvoorbeeld koorts na koude rilling of rillerigheid). De patiënt heeft een antibioticum (bijvoorbeeld co-amoxiclav 500/125 mg) thuis op voorraad en altijd één dosis 'op zak'. Het 'on demand' gebruik zal de patiënt altijd zo spoedig mogelijk aan de eigen huisarts te melden.

Specifieke situaties

Ook bij kleine honden- of kattenbeten kan *Capnocytophaga canimorsus* in de huid komen en in korte tijd een ernstig verloopende sepsis veroorzaken. Bij penetrerende beten dient een chirurgische 'nettoyage' uitgevoerd te worden en neemt de patiënt preventief vijf dagen co-amoxiclav 500/125 mg 4 maal daags per os. Als alternatief kan gekozen worden voor clindamycine met ciprofloxacin, of doxycycline.

Vaccinaties gegeven, hoe verder?

Is het herhalen van pneumokokkenvaccinatie en het snel toedienen van antibiotica bij koorts om een 'overwhelming postsplenectomy sepsis' syndroom te voorkomen, levenslang nodig? Zoals eerder aangegeven betreft het infectierisico een levenslang verhoogd risico, ook al treden de meeste postsplenectomie-infecties bij kinderen in de eerste twee jaren na verwijdering van de milt op.

De maatregelen zoals hierboven beschreven, blijven dus levenslang van kracht.^{16,17} Praktisch houdt dit in dat vaccinatie met Pneumovax® elke 5 jaar herhaald wordt. Bij een ernstig onderliggend lijden (bijvoorbeeld hypogammaglobulinemie, vasculitis waarvoor immuunsuppressieve medicatie) krijgt de patiënt levenslang antibiotische profylaxe met feneticilline (als alternatief claritromycine). Tot slot

dient elke patiënt zonder (functionele) milt bij eerste tekenen van een mogelijk invasieve bacteriële infectie (zoals een koude rilling of rillerigheid gevolgd door koorts) snel antibiotica te krijgen, de eerste gift bij voorkeur middels het gebruik van antibiotica 'on demand'.

Conclusie

Personen zonder milt hebben een levenslang verhoogd risico op ernstige, in korte tijd dodelijk verloopende infecties. Meestal wordt dan een *Streptococcus pneumoniae* als oorzaak geïdentificeerd, soms ook *Haemophilus influenzae* type b, *Neisseria meningitidis* of een ander micro-organisme. Preventieve maatregelen berusten op documentatie van de patiënt met een (functionele) asplenie en bestaan uit voorlichting over het infectierisico, het op pijn brengen én houden van enkele vaccinaties en antimicrobiële profylaxe, of instructies over gebruik van antibiotica 'on demand'.

Referenties

1. Brigden ML, Pattullo AL. Prevention and management of overwhelming postsplenectomy infection – an update. *Crit Care Med* 1999;27:836-42.
2. Lynch AM, Kapila R. Overwhelming postsplenectomy infection. *Infect Dis Clin North Am* 1996;10:693-707.
3. Horan M, Colebatch JH. Relation between splenectomy and subsequent infection: a clinical study. *Arch Dis Child* 1962;37:398-414.
4. Holdsworth RJ, Irving AD, Cuschieri A. Postsplenectomy sepsis and its mortality rate: actual versus perceived risks. *Br J Surg* 1991;78:1031-8.

5. Styr B. Infection associated with asplenic: risks, mechanisms, and prevention. *Am J Med* 1990;88 (5N):33N-42N.
6. Green JB, Shackford SR, Sise MJ, Fridlund P. Late septic complications in adults following splenectomy for trauma. A prospective analysis in 144 patients. *J Trauma* 1986;26:999-1004.
7. Cullingford GL, Watkins DN, Watts ADJ, Mallon DF. Severe late postplenectomy infection. *Br J Surg* 1991;78:716-21.
8. Naslund E, Jansson O, Askergren J. Pneumococcal infection several years after trauma. *Eur J Surg* 1993;159:309-10.
9. Waghorn DJ. Overwhelming infection in asplenic patients: current best practice preventive measures are not being followed. *J Clin Pathol* 2001;54:214-8.
10. Cummins A, Millership S. Local review of the provision of prophylaxis and advice to patients without functioning spleens. *Commun Dis Public Health* 2001;4:144-5.
11. 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)* 1984;288:1567-70.
12. Hegarty PK, Tan B, O'Sullivan R, Cronin CC, Brady MP. Prevention of postsplenectomy sepsis: how much do patients know? *Hematol J* 2000;1:357-9.
13. Shapiro ED, Clemens JD. A controlled evaluation of protective efficacy of pneumococcal vaccine for patients at high-risk of serious pneumococcal infections. *Ann Intern Med* 1984;101:325-30.
14. Shapiro ED, Berg AT, Austrian R, Schroeder D, Parcells V, Margolis A, et al. The protective efficacy of polyvalent pneumococcal polysaccharide vaccine. *N Engl J Med* 1991;325:1453-60.
15. Butler JC, Breiman RF, Campbell JF, Lipman HB, Broome CV, Facklam RR. Pneumococcal polysaccharide vaccine efficacy. An evaluation of current recommendations. *JAMA* 1993;270:1826-31.
16. Sumaraju V, Smith LG, Smith SM. Infectious complications in asplenic hosts. *Infect Dis Clin North Am* 2001;15:551-65, x.
17. Guidelines for the prevention and treatment of infection in patients with an absent or dysfunctional spleen. Working Party of the British Committee for Standards in Haematology Clinical Haematology Task Force. *BMJ* 1996;312:430-4.

Tekst bewerkt naar Van Dissel JT, Kroon FP. Voorkómen van levensbedreigende infecties bij personen zonder (functionele) milt. In: Boerhaave Cursus, Vorderingen en Praktijk 2002:143-151.

Ontvangen 30 september 2003, geaccepteerd 25 mei 2004.

Correspondentieadres

Prof. dr. J.T. van Dissel, internist-infectioloog
Dr. F.P. Kroon, internist-infectioloog

Leids Universitair Medisch Centrum
Afdeling Infectieziekten, C5-P
Postbus 9600
2300 RC Leiden
Tel: 071-5262613
E-mail: j.t.van_dissel@lumc.nl

Correspondentie graag richten aan de eerste auteur.

Belangenconflict: geen gemeld.
Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Verkorte samenvatting van de productkenmerken MabThera®

Samenstelling: MabThera bevat als werkzaam bestanddeel rituximab, een chimerisch muis/humaan monoclonaal antilichaam dat specifiek bindt aan CD20, voorkomend op pre-B en volwassen B-cellen. MabThera wordt geleverd in flacons met concentraat voor oplossing voor infusie met 100 mg rituximab in 10 ml, of 500 mg rituximab in 50 ml (10 mg/ml). Instele infusiesnelheid bedraagt 50 mg/uur (eerste infusie) of 100 mg/uur en kan stapsgewijs worden verhoogd tot een maximum van 400 mg/uur. Herbehandeling is mogelijk. **Indicaties:** Stadium III/IV folliculair lymfoom, chemoresistent of tweede of volgend recidief. In combinatie met CHOP (R-CHOP): CD20 positief diffuus prolyfelijk B-cel NHL. **Contra-indicaties:** Overgevoeligheid voor een van de bestanddelen van het product of voor muriene eiwitten. **Doosering en wijze van toediening:** Premedicatie in de vorm van een pijnstiller, een antihistaminicum en eventueel een corticosteroid moet voorafgaand aan iedere infusie worden toegediend. Monotherapie: 375 mg/m² toegediend door middel van een i.v. infusie eenmaal per week gedurende 4 weken. R-CHOP: 375 mg/m² op dag 1 van elke kuur, gedurende 8 kuren na toediening van het corticosteroid. Toediening moet plaatsvinden in een ziekenhuisafdeling waar volledige reanimatiefaciliteiten direct beschikbaar zijn. **Waarschuwingen:** Patiënten met een hoge tumorlast of met $\geq 25 \times 10^9/l$ circulerende tumorcellen hebben een hoger risico op een ernstig 'cytokine release syndrome' en dienen nauwgezet gevolgd te worden tijdens de eerste infusie. Ernstig 'cytokine release syndrome' treedt op binnen 1 à 2 uur na het begin van de eerste infusie en kan samengaan met tumorlysis-syndroom. Anafylactische en andere overgevoelheidsreacties kunnen optreden binnen minuten na het begin van de infusie. Hypotensie kan optreden tijdens de infusie. Patiënten met een cardiale aandoening en/of cardiotoxische chemotherapie in de anamnese dienen nauwgezet gevolgd te worden. Voorzichtigheid dient te worden betracht bij patiënten met een laag aantal neutrofielen en/of bloedplaatjes. De veiligheid en effectiviteit bij kinderen is niet vastgesteld. Vrouwen in de vruchtbare leeftijd dienen effectieve contraceptie toe te passen tijdens en 12 maanden na de therapie. Niet toedienen aan vrouwen die borstvoeding geven. **Bijwerkingen:** Infusiegerelateerde bijwerkingen bestaande uit o.a. koorts, rillingen, rigor, bronchospasmen, hypotensie, misselijkheid, angio-oedeem, urticaria/exantheem, vermoeidheid, hoofdpijn, keelontsteking, rhinitis, braken en tumorpijn zijn voornamelijk waargenomen tijdens de eerste infusie. Hematologische bijwerkingen zijn gewoonlijk matig en reversibel. Er is een toegenomen incidentie van graad 3-4 bijwerkingen bij patiënten met een hoge tumorlast. Bij patiënten met ernstige infusiegerelateerde bijwerkingen en patiënten met toxische epidermale necrolyse is fatale afloop zelden, respectievelijk zeer zelden gemeld. R-CHOP geeft in vergelijking met CHOP een verhoging ($\geq 2\%$) in graad 3-4 (acute) bronchitis, Herpes Zoster, sinusitis, dyspnoe, rillingen, hypertensie en boezemfibrilleren. **Afleverstatus:** U.R. (04/2004)

Referenties

- 1) McLaughlin, P. et al. *J Clin Oncol*. 16 (August 1998) pp 2829
- 2) Davis, T. et al. *J Clin Oncol*. 18 (September 2000) pp 3135
- 3) Coiffier, B. et al. *NEJM*, 346 (24 January 2002) pp 235

Uitgebreide informatie is op verzoek beschikbaar. Roche Nederland B.V.
Postbus 44, 3440 AA Woerden, Telefoon: 0348 - 438062, E-mail: info@roche.nl www.roche.nl

Targeted Tumour Kill in NHL


