

Toelichting op het herziene Nederlandse preventiebeleid voor volwassenen met een (functionele) asplenie

Explanation of the updated Dutch prevention policy for adults with (functional) asplenia

drs. I. Schreuder¹, dr. A.J.J. Lammers², namens de Werkgroep Infectiepreventie bij (functionele) asplenie*

Dit artikel is een bewerking van Schreuder I, et al. Ned Tijdschr Geneeskd 2019;163:D3595, en Schreuder I, et al. PIL 2019;(2):29-33.

SAMENVATTING

De milt heeft een belangrijke functie bij de afweer tegen infecties. Van asplenie is sprake bij (1) patiënten met een (partieel) verwijderde milt na operatie of na embolisatie (naar schatting 1.000 gevallen per jaar in Nederland), (2) patiënten met een congenitale asplenie en (3) een heterogene groep patiënten met comorbiditeit als oorzaak voor (functionele) asplenie. Aspleniepatiënten lopen een verhoogd risico op invasieve infecties met gekapselde bacteriën. Dit zijn in het bijzonder pneumokokken, en bijvoorbeeld ook *Haemophilus influenzae* type b en meningokokken. Tot wel 90% van de postsplenectomie-infecties wordt veroorzaakt door pneumokokken. Bij personen met een (functionele) asplenie wordt een aantal preventiemaatregelen aanbevolen, waaronder vaccinaties, antibioticagebruik en patiëntenvoorlichting. Het Nederlandse beleid was niet eenduidig en behoefde herziening. Daarom is de richtlijn voor personen met (functionele) asplenie in 2019 herzien, waarbij een aantal aanbevelingen is gewijzigd, waaronder met betrekking tot vaccinatie en antibioticagebruik. Het doel hiervan was meer uniformiteit in het preventiebeleid bij aspleniepatiënten.

(TIJDSCHR INFECT 2020;15(1):26-30)

SUMMARY

The spleen has an important function in the defense mechanism of infections. Asplenia exists in (1) patients with a (partial) splenectomy after surgery or due to embolization, (2) patients with a congenital asplenia and (3) a heterogeneous group of patients with comorbidity resulting in asplenia. Patients have an increased risk of serious post-splenectomy infections caused by capsulated bacteria such as pneumococcus, *Haemophilus influenzae* type b and meningococcus. Of these, the pneumococcus causes up to 90% of the post-splenectomy infections. A number of prevention strategies are recommended for asplenic patients to prevent these serious infections, including vaccination, the use of antibiotics and extensive counseling. The prevention strategies, in particular against pneumococcal diseases, were not unambiguous and needed revision. The Dutch guideline on prevention policies for these patients were therefore revised, which included adjustments in the recommendations on vaccination and antibiotic use. The aim was to achieve more uniformity in the prevention strategies of asplenic patients.

¹beleidsadviseur, Centrum Infectieziektebestrijding, RIVM, Bilthoven, ²internist-infectioloog, afdeling Interne Geneeskunde, Isala, Zwolle.

Correspondentie graag richten aan: mw. drs. I. Schreuder, RIVM, LCI, Antonie van Leeuwenhoeklaan 9, 3721 MA Bilthoven, tel.: 030 274 70 00, e-mailadres: imke.schreuder@rivm.nl

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Trefwoorden: asplenie, immuunsuppressie, infectieziekten, OPSI, preventiebeleid, richtlijn, splenectomie, vaccinatie.

Keywords: asplenia, guideline, immune suppression, infectious diseases, OPSI, prevention policy, splenectomy, vaccination.

ONTVANGEN 2 SEPTEMBER 2019, GEACCEPTTEERD 4 DECEMBER 2019.

TABEL 1. Overzicht van de wijzigingen in de aanbevelingen voor volwassenen met een (functionele) asplenie.

Onderwerp	Aanbevelingen
Vaccinaties	<ul style="list-style-type: none"> • Herhaal vaccinatie met PPV23 elke 5 jaar in plaats van ten minste eenmalig na 5 jaar. • Het interval tussen het PCV- en PPV-vaccin is aangepast van 1 maand naar 2 maanden. • MenC-vaccinatie is vervangen door MenACWY-vaccinatie. • Voor MenACWY bij personen jonger dan 24 jaar wordt actief een inhaalvaccinatie aangeboden en revaccinatie 3-5 jaar na de primaire vaccinatie. • MenB-vaccinatie is toegevoegd. • Eenmalige revaccinatie 2 jaar na de primaire vaccinatie wordt aangeboden aan eventuele andere personen met een extra verhoogd risico op een invasieve Hib-infectie. De indicatie hiervoor wordt gesteld door de behandelend arts.
Antibiotica	<ul style="list-style-type: none"> • Bij volwassenen met asplenie is het advies om dagelijks antibioticaprofylaxe te gebruiken gedurende 2 jaar na splenectomie. Met goede redenen kan hiervan worden afgeweken, zoals bij personen met een laag risico op OPSI (bijvoorbeeld personen met een partiële splenectomie of functionele asplenie). Bij hen kan worden overwogen antibioticaprofylaxe de eerste 2 jaar achterwege te laten en direct te starten met 'on demand'-gebruik. • Aan patiënten met een verhoogd risico op OPSI wordt extra aandacht besteed.

Hib=Haemophilus influenzae type b, OPSI='overwhelming postsplenectomy infections'.

INLEIDING

Asplenie of functionele asplenie betreft de afwezigheid van een functionerende milt. De oorzaak kan aangeboren zijn (dit is zeldzaam), maar het disfunctioneren kan ook worden veroorzaakt door onderliggend lijden als gevolg van sikkelcelanemie, ernstige inflammatoire darmziekten of coeliakie, een hematologische aandoening of na stamceltransplantatie.¹ Ook na chirurgisch ingrijpen of na embolisatie kan de milt verminderd functioneel zijn. Jaarlijks worden in Nederland ongeveer 1.000 splenectomieën verricht.

De milt heeft een belangrijke functie bij de afweer tegen infecties. In de marginale zone van de milt vindt efficiënte filtering plaats van de bloedcirculatie in de arteriolenetwerken tussen de gebieden met macrofagen. Daarnaast heeft de milt een functie bij de humorale immuunrespons, vooral bij de vroege antistofvorming (IgM) tegen polysaccharide-antigenen, een essentieel bestanddeel van het bacteriële kapsel. Gekapselde bacteriën als *Streptococcus pneumoniae* (pneumokokken), *Haemophilus influenzae* type b (Hib) en *Neisseria meningitidis* (meningokokken) worden alleen optimaal gefagocytiseerd als ze met antistoffen en complementcomponenten beladen zijn (opsonisatie).^{2,3} Na splenectomie vallen deze functies weg, waardoor patiënten een verhoogd risico lopen op een ernstiger beloop bij infecties van de bloedbaan door deze bacteriën. Deze ernstig verlopende infecties met gekapselde bacteriën (de zogenoemde 'overwhelming postsplenectomy infections': OPSI) worden in 90% van de gevallen veroorzaakt door pneumokokken. Een leeftijd van boven 50 jaar en asplenie door maligniteiten lijken het grootste risico op OPSI te geven. De mortaliteit is hoog (50-70%), waarbij 68% van de patiënten binnen 24 uur

komt te overlijden en 80% binnen 48 uur.⁴ Meer dan de helft van OPSI lijkt op te treden in de eerste 2 jaar na splenectomie, hoewel het risico levenslang verhoogd blijft. OPSI begint vaak met aspecifieke griepachtige symptomen, die zich in enkele uren tot dagen kunnen ontwikkelen tot een fulminante sepsis met meningitis en multi-organafalen met een meestal onomkeerbaar beloop ondanks antibiotica-behandeling.⁵

Hoewel aan aspleniepatiënten vooral een grotere vatbaarheid voor gekapselde bacteriën wordt toegekend, lopen zij ook een verhoogd risico op andere infecties, zoals malaria en babesiosis (een parasitaire infectie overgebracht door teken, vooral endemisch in de bosrijke gebieden in de Verenigde Staten) en *Capnocytophaga canimorsus*-infecties na een honden- of kattenbeet.

WIJZIGINGEN EN ADVIEZEN

De belangrijkste wijzigingen in het preventiebeleid beschreven in de LCI-richtlijn Asplenie (voor zowel kinderen als volwassenen) ten opzichte van het vorige beleid staan samengevat in *Tabel 1*. Dit artikel gaat met name in op de achtergrond en uitvoering van het preventiebeleid bij volwassenen. Voor adviezen voor kinderen wordt verwezen naar de LCI-richtlijn.⁶ Om OPSI te voorkomen wordt een aantal preventieve maatregelen aanbevolen: vaccinatie, antibiotica en voorlichting. Deze maatregelen worden hieronder besproken.

VACCINATIE

Hoewel vooral gericht tegen invasieve pneumokokkeninfecties, zijn vaccinaties (zie *Tabel 2* op pagina 28) ook gericht tegen andere gekapselde bacteriën. Voor pneumokokken zijn

TABEL 2. Overzicht van de vaccinatieadviezen bij volwassenen (16 jaar of ouder) met (functionele) asplenie.^a

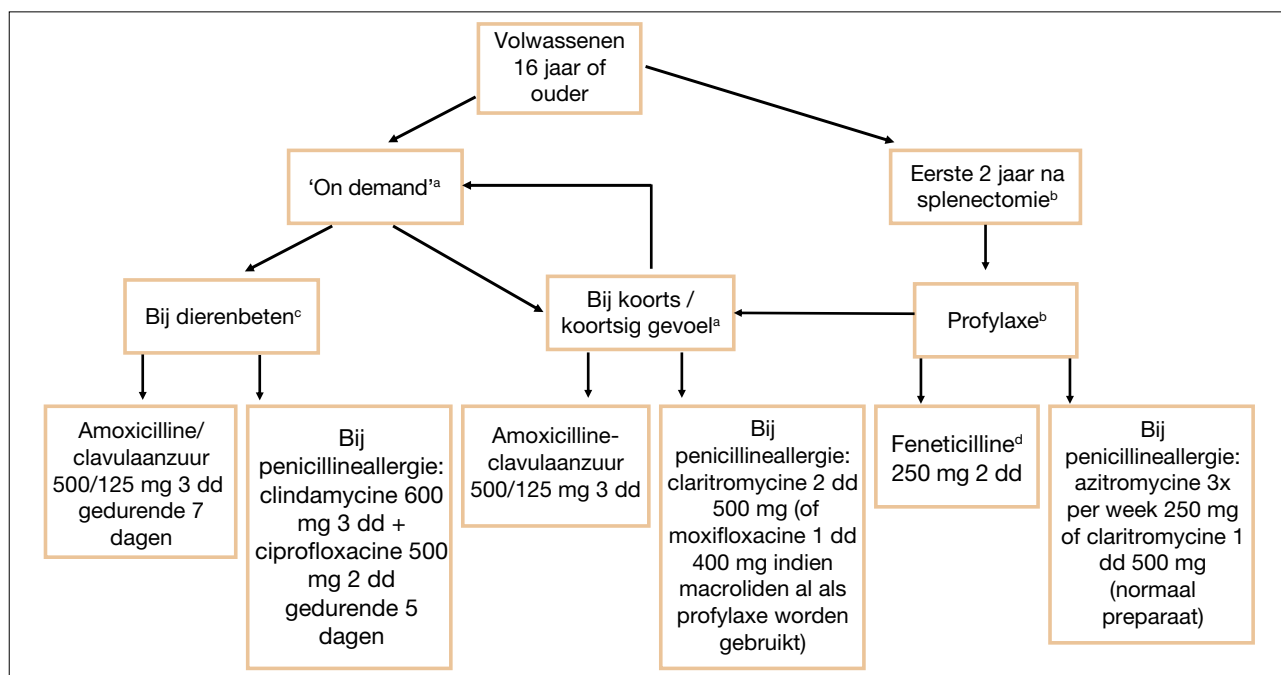
Vaccinatie	Advies	Opmerkingen
PCV13	eenmaal (inhalen)	<ul style="list-style-type: none"> • PCV10-vaccinatie is in 2011 opgenomen in RVP; PCV moet worden gegeven voor PPV. • Indien niet/onvolledig PCV-gevaccineerd: eenmalig vaccineren met hoogstvalente PCV-vaccin. • Indien in de toekomst een hogervalent conjugaatvaccin beschikbaar komt, deze vervangen zodat altijd het hoogstvalente vaccin wordt gegeven.
PPV23	eenmaal (minimaal 2 maanden na PCV13), daarna elke 5 jaar herhalen	<ul style="list-style-type: none"> • Personen die al eerder gevaccineerd zijn met PPV23 kunnen bij een revaccinatie eerst worden gevaccineerd met PCV13, minimaal 2 maanden later gevolgd door PPV23 (mits 5 jaar na vorige PPV23-vaccinatie). • Indien de tijd te kort is om zowel PCV als PPV toe te dienen voor een reis of voor de splenectomie of anderszins, dient toch eerst PCV13 te worden gegeven en pas na minimaal 2 maanden PPV23.
Hib	eenmaal (inhalen)	<ul style="list-style-type: none"> • Hib-vaccinatie is in 1993 opgenomen in het RVP. • Indien ooit volledig gevaccineerd: geen aanvullende vaccinaties nodig. • Indien niet/onvolledig gevaccineerd: eenmaal inhalen zo spoedig mogelijk na diagnose.
MenACWY	eenmaal (inhalen) patiënt jonger dan 24 jaar: eenmalig revaccinatie na 3-5 jaar	<ul style="list-style-type: none"> • MenACWY-vaccinatie is in 2018 opgenomen in het RVP, het voormalige monovalente NeisVacC-vaccin in 2002. • Indien aan volwassenen (ouder dan 24 jaar) in het verleden MenACWY-vaccin of het monovalente vaccin NeisVacC is gegeven, dan is het niet nodig om een actieve inhaalvaccinatie met MenACWY te geven. • Indien jonger dan 24 jaar en wel in het verleden gevaccineerd met MenACWY of het monovalente vaccin NeisVacC, dan eenmalig revaccinatie na 3-5 jaar.
MenB	2 doses	<ul style="list-style-type: none"> • Vaccinatie is niet opgenomen in het huidige RVP. • Bij diagnose/indien beschikbaar: Bexsero®: 2 doses, zo spoedig mogelijk na diagnose (bij gebruik van Trumenba® 2+1 schema, zo spoedig mogelijk na diagnose, gevolgd door 1-2 maanden later en booster na 6 maanden).
Influenza	jaarlijks	Risicogroepen jaarlijks vanuit het NPG. ⁹

^aIndien mogelijk wordt vaccinatie voorafgaand aan de splenectomie geadviseerd. Advies op maat en individuele risico-inschatting heeft altijd prioriteit boven de vaccinatieadviezen.
Hib=Haemophilus influenzae type b, NPG=Nationale programma grieppreventie, RVP=Rijksvaccinatieprogramma.

2 typen vaccins beschikbaar: (1) polysaccharidevaccins (PPV23, bescherming tegen 23 serotypen) en (2) conjugaatvaccins (PCV10 en PCV13, bescherming tegen respectievelijk 10 en 13 serotypen). PCV10 is sinds 2011 opgenomen in het Rijksvaccinatieprogramma (RVP). PPV23 is niet in het RVP opgenomen. Conjugaatvaccins induceren een van T-cellen afhankelijke immuunrespons die immunologisch geheugen induceert met een langdurige antistofrespons.⁷ Polysaccharidevaccins geven geen immunologisch geheugen, waardoor periodieke herhalingsvaccinaties nodig zijn voor optimale bescherming. De antistoftiters na revaccinatie met PPV23 zijn na 5-10 jaar aantoonbaar substantieel gezakt; daarom wordt 5-jaarlijkse revaccinatie met PPV23 aangeraden.⁸ Dit is een van de grootste wijzigingen van de herziene richtlijn: iedere 5 jaar revaccineren met PPV23 als aanvulling op PCV13 voor een zo breed mogelijke bescherming tegen de verschillende serotypen.

Tevens hebben patiënten een indicatie voor Hib-vaccinatie (sinds 1993 in het RVP) en meningokokkenvaccinatie (MenACWY, sinds 2018 in het RVP; MenB, niet in het RVP en nu

opgenomen in de vaccinatieaanbevelingen). Ten slotte wordt vanuit het Nationale programma grieppreventie jaarlijkse vaccinatie tegen influenza-infectie door de huisarts geadviseerd ter preventie van secundaire bacteriële infecties.⁹ Alle aanbevolen vaccinaties zijn geïnactiveerde vaccins die over het algemeen intramusculair worden toegediend en waarvan toediening veilig is. Ook bij mensen die anticoagulantia gebruiken en goed zijn ingesteld, kunnen vaccins tot 1 ml intramusculair worden toegediend.¹⁰ Omdat de milt zelf ook een rol heeft bij antistofvorming, wordt geadviseerd om, indien mogelijk, minimaal 2 weken voor splenectomie het vaccinatieschema voltooid te hebben. Indien dit niet mogelijk is, wordt geadviseerd minimaal 2 weken na de splenectomie te wachten met toediening. Onderzoek toont aan dat, ondanks (partiële) miltverwijdering, toch een redelijke antistofrespons optreedt na vaccinatie.¹¹ Ook bij patiënten die immuunsuppressieve medicatie gebruiken, kan de vaccinatierespons verminderd zijn. Een groot deel van deze patiënten ontwikkelt na vaccinatie echter toch beschermende antilichamen.^{12,13}



FIGUUR 1. Stroomdiagram met adviezen voor antibioticagebruik bij volwassenen (16 jaar of ouder) met (functionele) asplenie.

^a'On demand'-gebruik: bij koorts/koortsig gevoel direct (binnen 1 uur) starten met antibiotica. Patiënten moeten dus altijd een gift bij zich hebben om direct te starten. ^bBij patiënten met een hoog risico op OPSI, zoals splenectomie vanwege een hematologische maligniteit, langdurig gebruik van immuunsuppressieve medicatie, of een eerder doorgemaakte OPSI, moet mogelijk de duur van de antibioticaprofylaxe worden verlengd in overleg met de behandelaar. ^cBeten van honden of katten (dierenbeten). ^dAlternatief voor feneticilline is fenoxymethylpenicilline (dosering is gelijk).

OPSI='overwhelming postsplenectomy infections'.

ANTIBIOTICA

Omdat alleen vaccinatie geen volledige bescherming biedt tegen OPSI, wordt naast vaccinatie ook antibioticaprofylaxe geadviseerd (zie *Figuur 1*). Van oudsher werd aanbevolen gedurende de eerste 2 jaar na splenectomie continu antibioticaprofylaxe te gebruiken. Nieuw in deze richtlijn is dat bij goed instrueerbare patiëntengroepen, zonder extra verhoogd risico op OPSI, kan worden overwogen om geen continue antibioticaprofylaxe te starten en in plaats daarvan direct over te gaan op 'on demand'-gebruik. Bij volwassenen met een hoger risico op OPSI (bijvoorbeeld na een hematologische maligniteit, langdurig gebruik van immuunsuppressiva of een eerder doorgemaakte OPSI) blijft het advies staan om de eerste 2 jaar na splenectomie continu antibioticaprofylaxe te gebruiken. De eerste voorkeur in Nederland is feneticilline. Naast het gebruik van antibioticaprofylaxe wordt geadviseerd om 'on demand'-antibiotica voor te schrijven ('voor op het nachtkastje'), om in te nemen bij koorts of een rillerig gevoel. Ten slotte wordt antibiotica geadviseerd na een honden- of kattenbeet, vanwege het risico op een *C. canimorsus*-infectie door een bacterie die in de orofarynx van 16-25% van de honden en 18% van de katten voorkomt.

VOORLICHTING

Patiënten voorlichten is een effectieve strategie bij de preventie van OPSI, zodat patiënten doordrongen worden van het risico op OPSI. Hierbij is het van belang dat patiënten zelf alert zijn op tijdig (re)vaccineren, bij koorts altijd direct starten met 'on demand'-antibiotica en zich tevens direct melden bij een arts. Ten slotte is het belangrijk dat patiënten worden voorgelicht over andere infectierisico's, zoals malaria en babesiosis.

CONCLUSIE

Na splenectomie bestaat een verhoogd risico op het krijgen van OPSI met gekapselde bacteriën. Patiënten zonder (functionele) milt dienen optimaal te worden beschermd door vaccinatie, adequaat antibioticagebruik en voorlichting. Een aantal aanbevelingen is gewijzigd. Het is voor behandelend specialisten en huisartsen van belang op de hoogte te zijn van deze wijzigingen, vanwege hun verantwoordelijkheid om de preventiemaatregelen praktisch vorm te geven en patiënten goed te instrueren.

*LEDEN WERKGROEP: prof. dr. E.A.M. Sanders, drs. I. Schreuder, drs. E.A.M. Slok-Raijmakers, dr. C. Vermont, dr. J.G. Wildenbeest, dr. G. Berbers, prof. dr. F.P. Kroon, dr. A.J.J. Lammers, dr. Q. de Mast, dr. E.J.G. Peters en prof. dr. G. Rijkers.

REFERENTIES

1. William BM, Thawani N, Sae-Tia S, et al. Hyposplenism: a comprehensive review. Part II: clinical manifestations, diagnosis, and management. *Hematology* 2007;12:89-98.
2. Bronte V, Pittet MJ. The spleen in local and systemic regulation of immunity. *Immunity* 2013;39:806-18.
3. Ram S, Lewis LA, Rice PA. Infections of people with complement deficiencies and patients who have undergone splenectomy. *Clin Microbiol Rev* 2010;23:740-80.
4. Kyaw MH, Holmes EM, Toolis F, et al. Evaluation of severe infection and survival after splenectomy. *Am J Med* 2006;119:276 e1-7.
5. Okabayashi T, Hanazaki K. Overwhelming postsplenectomy infection syndrome in adults - a clinically preventable disease. *World J Gastroenterol* 2008;14:176-9.
6. LCI-richtlijn Asplenie. Te raadplegen via: <https://lci.rivm.nl/richtlijnen/asplenie>.
7. Rappuoli R, De Gregorio E. A sweet T cell response. *Nat Med* 2011;17:1551-2.
8. Musher DM, Manoff SB, McFetridge RD, et al. Antibody persistence ten years after first and second doses of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine, and immunogenicity and safety of second and third doses in older adults. *Hum Vaccin* 2011;7:919-28.
9. SNPG. Post splenectomie. Beschikbaar via: <https://www.snpng.nl/article/specifieke-medische-aandoeningenomstandigheden-en-vaccinatie/post-splenectomie/>.
10. Landelijk Coördinatiecentrum Reizigersadviesing. Stollingsstoornissen. Beschikbaar via: https://s3.eu-central-1.amazonaws.com/storage.topsite.nl/fnt.nl/uploads/docs/Notities-en-richtlijnen/Vaccinatie_protocol_stollingsstoornissen_Feb_2015.pdf.
11. Shatz DV, Romero-Steiner S, Elie CM, et al. Antibody responses in postsplenectomy trauma patients receiving the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine at 14 versus 28 days postoperatively. *J Trauma* 2002;53:1037-42.
12. Mori S, Ueki Y, Akeda Y, et al. Pneumococcal polysaccharide vaccination in rheumatoid arthritis patients receiving tocilizumab therapy. *Ann Rheum Dis* 2013;72:1362-6.
13. Fiorino G, Peyrin-Biroulet L, Naccarato P, et al. Effects of immunosuppression on immune response to pneumococcal vaccine in inflammatory bowel disease: a prospective study. *Inflamm Bowel Dis* 2012;18:1042-7.