



Rijksinstituut voor Volksgezondheid
en Milieu
*Ministerie van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport*

Richtlijn voor preventie van infecties bij mensen met (functionele) hypo- en asplenie

Februari 2012

Landelijke Coördinatie Infectieziektebestrijding
RIVM - Centrum Infectieziektebestrijding
Postbus 1, Interne postbak 13
3720 BA Bilthoven

T 030 274 7000
F 030 274 4455

ICI@rivm.nl

Inhoudsopgave

SAMENVATTING LANDELIJKE RICHTLIJN (FUNCTIONELE) ASPLENIE	1
ACHTERGRONDEN EN ONDERBOUWING LANDELIJKE RICHTLIJN (FUNCTIONELE) ASPLENIE.....	1
1. Inleiding.....	1
2. Functies van de milt en risico's van (functionele) asplenie.....	2
3. Risicogroepen en herkenning van patiënt zonder (functionele) milt	3
4. Morbiditeit en mortaliteit van infecties bij (functionele) asplenie.....	5
5. Vóórkomen van invasieve infecties in Nederland.....	6
6. Preventie van en maatregelen bij infectie	7
6.1 Vaccinaties	7
6.2 Antibioticaprofylaxe.....	8
6.3 (Extra) antibiotica bij eerste tekenen van een infectie	9
6.4 Honden- en/of kattenbeten.....	9
6.5 Maatregelen bij reizen.....	9
6.6 Werkgerelateerde aspecten	10
7. Bekendheid van benodigde maatregelen bij (functionele) asplenie en naleving van de advisering.....	11
Referenties.....	12

Leden werkgroep Landelijke richtlijn (functionele) asplenie

Mw. drs. N.A.T. van der Maas, arts-epidemioloog, Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, Centrum Infectieziektebestrijding, Bilthoven, auteur

Hr. dr. N.G. Hartwig, kinderarts-infectioloog, Erasmus MC-Sophia, afdeling Kindergeneeskunde, Rotterdam

Hr. dr. F.P. Kroon, internist-infectioloog, Leids Universitair Medisch Centrum, afdeling Infectieziekten

Mw. dr. A.J.J. Lammers, arts in opleiding tot internist, Academisch Medisch Centrum Amsterdam, afdeling Interne Geneeskunde

Mw. dr. A. Meerveld-Eggink, arts in opleiding tot internist, Sint Antonius Ziekenhuis, afdeling Interne Geneeskunde, Nieuwegein

Hr. dr. E.J.G. Peters, internist-infectioloog, VU Medisch Centrum, afdeling Interne Geneeskunde, voorheen Universitair Medisch Centrum Utrecht, afdeling Interne Geneeskunde en Infectieziekten

Hr. dr. G. Rijkers, medisch immunoloog, Sint Antonius Ziekenhuis, afdeling Medische Microbiologie en Immunologie, Nieuwegein, en Universitair Medisch Centrum Utrecht, afdeling Heelkunde

Mw. prof. dr. E.A.M. Sanders, kinderarts-immunoloog, Universitair Medisch Centrum Utrecht, afdeling Kindergeneeskunde

Hr. prof. dr. P. Speelman, internist-infectioloog, Academisch Medisch Centrum Amsterdam, afdeling Interne Geneeskunde

De richtlijn is gelezen en van commentaar voorzien door:

- internist-infectiologen van: Erasmus MC, VU-Amsterdam, Radboud Nijmegen, UMC-Maastricht, UMC-Groningen, UMC-Utrecht, Medisch Centrum Haaglanden
 - SWAB
 - LCR
 - NHG
 - Ned. Ver. Kindergeneeskunde
 - NVMM
-

SAMENVATTING LANDELIJKE RICHTLIJN (FUNCTIONELE) ASPLENIE¹

De belangrijkste groepen patiënten

Personen bij wie een splenectomie is verricht, een milt afwezig is vanaf de geboorte (congenitale asplenie) of bij wie door onderliggend lijden of specifieke behandelingen sprake is van een functionele asplenie.

Risico's bij (functionele) asplenie

De filterfunctie van de milt is afwezig. De lever neemt deze functie gedeeltelijk over, maar kan alleen filteren indien micro-organismen zijn beladen met antistoffen (opsonisatie). Om antistofvorming te bevorderen is vaccinatie nodig. Personen met een (functionele) asplenie lopen een verhoogd risico op ernstige infecties met mogelijk dodelijke afloop, door de volgende verwekkers:

- alle gekapselde bacteriën, vooral pneumokokken, *Haemophilus influenzae* type b en mogelijk meningokokken;
- infecties na honden- en kattenbeten;
- malaria;
- babesiosis, een parasitaire infectie overgebracht door tekenbeten, vooral in de endemische gebieden in het oosten van de Verenigde Staten van Amerika.

Preventie (A. vaccinaties, B. antibioticaprofylaxe) van en maatregelen (C. antibiotica bij koorts en infectie) bij een infectie

Zowel vaccinatie als antibioticaprofylaxe zijn belangrijke aspecten van de infectiepreventie bij asplenie en dienen beide te worden uitgevoerd.

A. Vaccinaties

Zie tabel 1 en 2 voor specificaties van vaccinaties bij kinderen en volwassenen.

Vaccinaties bij electieve (geplande) splenectomie:

- Indien mogelijk het volledige vaccinatieschema afronden minimaal 2 weken vóór de ingreep; eventueel kan de toediening van pneumokokken-polysaccharidevaccin (PPV) plaatsvinden minimaal 2 weken na de ingreep. Influenzavaccinatie wordt jaarlijks gegeven tijdens de daarvoor gebruikelijke periode.
- Vaccinatie met geconjugeerde vaccins heeft de voorkeur boven vaccinatie met polysaccharidevaccins. Indien beide vaccins worden geadviseerd, starten met het conjugaatvaccin.
- Indien vaccineren vóór de ingreep niet mogelijk is, dan pas minimaal 2 weken na de ingreep starten.
- Bij het gebruik van immuunonderdrukkende medicatie of bij immuno-incompetenten dient overlegd te worden met een deskundige.
- Voor mensen die in het verleden splenectomie hebben gehad en nog niet zijn gevaccineerd: alsnog toedienen.
- Voor mensen die in het verleden al vaccinaties hebben gehad voor deze indicatie: alsnog ontbrekende vaccinaties inhalen.
- Er kunnen meerdere vaccinaties tegelijkertijd gegeven worden, mits in verschillende ledematen c.q. spiergroepen.
- De vaccinaties worden intramusculair toegediend. Bij mensen met stollingsstoornissen of mensen die antistolling gebruiken, dient (diep) subcutaan gevaccineerd te worden.

B. Antibioticaprofylaxe

¹ Voor achtergronden en onderbouwing van deze richtlijn wordt verwezen naar *Achtergronden en onderbouwing landelijke richtlijn (functionele) asplenie*, pagina 7 en verder.

Zie tabel 1 en 2 voor specificaties van antibiotische profylaxe bij kinderen en volwassenen.

- Volwassenen gebruiken dagelijks antibiotische profylaxe gedurende 2 jaar na de miltextirpatie.
- Kinderen gebruiken dagelijks antibiotische profylaxe tot leeftijd van 12-16 jaar, maar minimaal gedurende 2 jaar.
- Bij patiënten met verminderde afweer dient overleg met een deskundig specialist gevoerd te worden over continuering profylaxe.
- Patiënten met een doorgemaakte OPSI ('Overwhelming Postsplenectomy Infection', in het Nederlands ook wel aangeduid als Post Splenectomie Sepsis, PSS), dienen bij voorkeur dagelijks antibiotica te blijven gebruiken.

C. Antibiotica bij koorts en infectie, ongeacht het wel of niet gebruiken van antibiotische profylaxe

- Zie tabel 1 en 2 voor specificaties van antibiotische therapie bij kinderen en volwassenen.
- Direct (< 1 uur) starten met antibiotica; mensen moeten dus altijd 1 gift bij zich hebben om direct te starten (= *ondemandgebruik*).
- Altijd zo snel mogelijk contact opnemen met een arts voor klinische beoordeling. De arts kan, indien nodig, andere antibiotica voorschrijven.

Honden- en/of kattenbeten

Zie tabel 1 en 2 voor specificaties van antibiotica na beten bij kinderen en volwassenen.

- Wond direct reinigen en zo snel mogelijk door de arts laten beoordelen.
- Direct starten met antibiotica.

Maatregelen bij reizen

- Voor gedetailleerde reisadvisering verwijzing naar deskundige persoon of instantie, aangesloten bij de Landelijke Coördinatiecentrum Reizigersadviesing (LCR).
- Bij reizen naar malariagebieden nauwgezet maatregelen opvolgen om muggensteken te voorkomen. Zorgvuldige toepassing van malariaprofylaxe is belangrijk.
- Alertheid op tekenbeten bij reizen, in het bijzonder naar bosrijke gebieden in het oosten van de Verenigde Staten van Amerika.

Diagnostiek van (functionele) asplenie

Diagnostiek naar functionele asplenie is lastig. De aanwezigheid van howell-jollylichaampjes suggereert asplenie. De afwezigheid hiervan sluit asplenie echter niet uit. Bij twijfel verdient het aanbeveling de patiënt te beschermen door middel van vaccinatie en andere maatregelen te nemen, die eerder in deze samenvatting zijn besproken.

Informatie en voorlichting

Alle patiënten met (functionele) asplenie dienen goed op de hoogte te zijn van de risico's die ze lopen. Het dragen van een medisch paspoort, medic alert of SOS-plaatje en vaccinatiebewijs kan helpen bij adequate behandeling.

Tabel 1. Overzichtstabel preventieve maatregelen voor hypo-/asplenie bij kinderen

	Leeftijd bij diagnose	2-6 mnd	7-11 mnd	12-23 mnd	2-5 jaar	6-16 jaar	Opmerkingen
Vaccinaties	PCV ^{a,b}	4-maal ^{c,d}	3-maal ^{d,e}	2-maal ^{d,f}	2-maal ^{g,h}	1-maal ^h (inhalen)	
	PPV-23 ^l	-	-	-	1-maal bij 24 mnd. Dan na 3 jaar herhalen, vervolgens na 5 jaar	ledere 5 jaar herhalen	
	Hib	4-maal ^{c,d}	3-maal ^{d,e}	1-maal ^d	1-maal (inhalen)	1-maal (inhalen)	
	Men ACWY ^l	3-maal + booster in 2 ^e levensjaar	2-maal + booster in 2 ^e levensjaar	1-maal	1-maal	1-maal (inhalen)	
	Influenza ^k		Jaarlijks	Jaarlijks	Jaarlijks	Jaarlijks	
Antibiotica	Profylaxe	Feneticilline; 10-20mg/kg/dg, in 2 doses	Feneticilline; 10-20mg/kg/dg, in 2 doses	Feneticilline; 2dd 125mg = 2dd 5 ml	Feneticilline; 2dd 125mg = 2dd 5 ml	Feneticilline; 5-10 jaar: 2dd250 mg(10ml)	Vanaf splenectomie tot aan 12 ^e -16 ^e levensjaar. <i>Bij overgevoeligheid:</i> azitromycine 10mg/kg 3x/wk of claritromycine 7,5 mg/kg 1dd
	Therapeutisch bij koorts ondanks profylaxe ^l	Amoxicilline/Clavulaanzuur; 50/12.5 mg/kg/dg, in 3 doses	Amoxicilline/Clavulaanzuur; 50/12.5 mg/kg/dg, in 3 doses	Amoxicilline/Clavulaanzuur; 50/12.5 mg/kg/dg, in 3 doses	Amoxicilline/Clavulaanzuur; 50/12.5 mg/kg/dg, in 3 doses	Amoxicilline/Clavulaanzuur; 50/12.5 mg/kg/dg, in 3 doses. Maximum 3 dd 500/125 mg.	<i>Bij overgevoeligheid:</i> azitromycine 10mg/kg 3-5dg (max 500mg per dag) of claritromycine 15 mg/kg in 2 doses. Indien macroliden worden gebruikt als profylaxe: overleg met kinderinfectioloog of microbioloog.
	Bij dierenbeten	Amoxicilline/Clavulaanzuur; 50/12.5 mg/kg/dg, in 3 doses	Amoxicilline/Clavulaanzuur; 50/12.5 mg/kg/dg, in 3 doses	Amoxicilline/Clavulaanzuur; 50/12.5 mg/kg/dg, in 3 doses	Amoxicilline/Clavulaanzuur; 50/12.5 mg/kg/dg, in 3 doses	Amoxicilline/Clavulaanzuur; 50/12.5 mg/kg/dg, in 3 doses. Maximum 3 dd 500/125 mg.	<i>Bij overgevoeligheid:</i> indien macroliden worden gebruikt als profylaxe: overleg met kinderinfectioloog of microbioloog.

Hib = *H. influenzae* groep b

Men ACWY = meningokokken groep ACWY

PCV = pneumokokken-conjugaatvaccin

PPV-23 = 23-valent pneumokokken-polysaccharidevaccin

RVP = Rijksvaccinatieprogramma

^a = het conjugaatvaccin dat bescherming biedt tegen de meeste serotypen heeft de voorkeur.

^b = van 2006-2010 hebben zuigelingen binnen het RVP PCV-7 gekregen. Vanaf april 2011 wordt overgegaan op PCV-10. Er is echter ook PCV-13 geregistreerd. Indien een kind gevaccineerd is met PCV-7 of PCV-10 en het blijkt een (functionele) asplenie te hebben, dan wordt aanbevolen alsnog te vaccineren met PCV-13. Indien dit bekend is vóór de leeftijd van 2 mnd, starten met PCV-13. Indien de asplenie bekend wordt tijdens de RVP-vaccinatieserie, deze gewoon afmaken en vervolgens alsnog 2 doses PCV13 toedienen, gevolgd door PPV-23 met een interval van minimaal 2 mnd. Volgens de bijsluiter tekst zijn gegevens over veiligheid en immunogeniteit nog niet beschikbaar voor kinderen met een groot risico voor pneumokokkeninfecties zoals miltlozen. Er wordt in de praktijk vanuit gegaan dat dit geen probleem is.

^c = op leeftijd van 2, 3, 4 en 11 mnd

^d = via het RVP

^e = op dag 0, na 1 maand en na 6 mnd

^f = met interval van 2 mnd

^g = met interval van 1 mnd

^h = bij voorkeur 2 mnd vóór PPV-23

ⁱ = indien beschikbaar kan een meervalent vaccin worden gegeven

^j = Vanwege de veranderde epidemiologie is Men C vaccinatie vervangen door Men ACWY (september 2017)

^k = Influenzavaccin is niet geregistreerd < 6 maanden, richtlijnen rond *offlabelgebruik* hanteren; een eerste influenzavaccinatie bij kinderen < 6 jaar dient 1-malig na 1 maand herhaald te worden. De jaren daarop volstaat 1 griepvaccinatie.

^l = dit gebruik kan bij jonge kinderen moeilijk zijn, omdat zij onvoldoende in staat zijn klachten goed te vertalen naar hun ouders.

Tabel 2. Overzichtstabel preventieve maatregelen voor hypo-/asplenie bij volwassenen

Volwassenen		Opmerkingen	
Vaccinaties	PCV-13 ^{a,b}	1-maal (inhalen) ^c	Bij voorkeur 2 maanden vóór PPV-23.
	PPV-23 ^a	1-maal; in ieder geval ook 1-malig na 5 jaar herhalen	Bij voorkeur 2 maanden na PCV-13. ^c
	Hib	1-maal (inhalen)	
	Men ACWY ^d	1-maal (inhalen)	
	Influenza	Jaarlijks	
Antibiotica	Profylaxe	Feneticilline, 2dd 250 mg of 1dd 500 mg ^e	Eerste 2 jaar na splenectomie. <i>Bij overgevoeligheid:</i> azitromycine 3x/wk 250mg of claritromycine 1 dd 500mg
	<i>On demand</i>	Amoxicilline/clavulaanzuur, 3dd 500/125 mg	<i>Bij overgevoeligheid:</i> claritromycine 2 dd 500mg of moxifloxacin 1 dd 400mg indien macroliden al profylactisch worden gebruikt.
	Bij dierenbeten	Amoxicilline/clavulaanzuur, 3dd 500/125 mg gedurende 7 dg	<i>Bij overgevoeligheid:</i> clindamycine 600 mg 3 dd + ciprofloxacine 500 mg 2 dd gedurende 5 dg

RVP = Rijksvaccinatie programma

PPV-23 = 23-valent pneumokokken-polysaccharidevaccin

PCV-13 = 13-valent pneumokokken-conjugaatvaccin

Hib = *H. influenzae* groep B

Men ACWY = meningokokken groep ACWY

^a = indien beschikbaar kan een meervalent vaccin worden gegeven.

^b = niet geregistreerd voor volwassenen, richtlijnen rond *offlabelgebruik* hanteren.

^c = personen, die reeds eerder gevaccineerd zijn met PPV-23 kunnen bij een revaccinatie eerst gevaccineerd worden met PCV-13, 2 maanden later gevolgd door PPV-23. Indien de tijd voor een reis te kort is om zowel PCV als PPV toe te dienen met een interval van 2 mnd, dient eerst PCV te worden gegeven, 2 mnd later gevolgd door PPV.

^d = Vanwege de veranderde epidemiologie is Men C vaccinatie vervangen door Men ACWY (september 2017)

^e = eventueel kunnen Penidural-injecties worden overwogen.

ACHTERGRONDEN EN ONDERBOUWING LANDELIJKE RICHTLIJN (FUNCTIONELE) ASPLENIE

1. Inleiding

Elk jaar worden in Nederland ongeveer 1000 splenectomieën verricht (data Prismant). Daarnaast is zeer zelden de milt afwezig vanaf de geboorte. Bij anderen is door onderliggend lijden sprake van een functionele asplenie. Personen zonder (functionele) milt hebben een sterk verhoogd risico op ernstig verlopende infecties, vaak aangeduid met 'Overwhelming Postsplenectomy Infection' (OPSI, in het Nederlands ook wel aangeduid als Post Splenectomie Sepsis, PSS). [1] De incidentie van dit beeld wordt geschat op 2-5 per 1000 patiënten zonder (functionele) milt per jaar. De mortaliteit van OPSI is hoog en bedraagt 50-70% van de gevallen. [1,2] Een meerderheid van de infecties lijkt op te treden in de eerste 2 jaar na miltexcisie. [3-6] Echter, een Engels onderzoek toonde een gemiddeld interval tussen de asplenie en het optreden van de infecties van 10 tot 20 jaar. [7] Soms treedt OPSI op meer dan 60 jaar na de splenectomie. [5]

In Nederland is geen landelijke richtlijn voor infectiepreventie bij mensen met (functionele) asplenie beschikbaar. Wel zijn er diverse adviezen, die regionaal gebruikt worden en onderling verschillen. Doel van de landelijke richtlijn is de diverse adviezen te bundelen en te komen tot een uniform beleid bij mensen met (functionele) asplenie, hoewel gesteld moet worden dat harde bewijzen voor de adviezen veelal ontbreken en er vooral sprake is van *expert opinion*. Doel van deze landelijke richtlijn is een betere implementatie van de adviezen en dus betere bescherming van mensen met (functionele) asplenie of hyposplenie. De behandelend specialist blijft de aangewezen persoon om de adviezen van deze richtlijn praktisch vorm te geven bij de individuele patiënt. Andere artsen, zoals de huisarts, geven mede uitvoering aan dit beleid.

2. Functies van de milt en risico's van (functionele) asplenie

De milt heeft een belangrijke functie bij de afweer tegen infecties. [1,2] Door het bijzondere vasculaire bed met een trage bloedstroom kan de milt kleine deeltjes, waaronder micro-organismen, uit het bloed filteren. Deze micro-organismen hoeven hiervoor niet bedekt te zijn met antistoffen. Daarnaast is de milt een belangrijke plaats voor de aanmaak van factoren van het complementsysteem en nieuwe antistoffen. Met name verzorgt de milt hierbij de vroege antistofvorming (immunoglobuline M, IgM) tegen kapsel-polysaccharideantigenen. [8,9] Onderzoek toont aan dat kinderen en volwassenen na splenectomie lagere IgM-titers hebben. [10] Belangrijke micro-organismen met een kapsel zijn *Streptococcus pneumoniae* (pneumokokken), *Haemophilus influenzae* type b (Hib) en *Neisseria meningitidis* (meningokokken). De afweer tegen een bacteriëmie met deze pathogenen berust op een snelle klaring uit de bloedbaan door specifieke marginalezonemacrofagen van de milt en vroege antistofvorming tegen het polysaccharidekapsel. Buiten de milt worden gekapselde bacteriën pas optimaal door afweercellen herkend als ze met antistoffen beladen zijn (geopsoniseerd). [11] Bij (functionele) asplenie kan de lever de taak van de milt gedeeltelijk overnemen. De lever filtert echter alleen die micro-organismen uit het bloed die beladen zijn met antistoffen. Hoge antistoftiters tegen gekapselde bacteriën zijn daarom cruciaal bij een patiënt met (functionele) asplenie.

De pneumokok is de belangrijkste verwekker van postsplenectomie-infecties en zou tot wel 90% van alle infecties veroorzaken. [7] In speciale situaties kunnen ook andere micro-organismen ernstige infecties veroorzaken. Zo kan een infectie met *Escherichia coli* bij pasgeborenen met congenitale asplenie fulminant verlopen. [12] Dit geldt ook voor een malaria-infectie met *Plasmodium*-species na een muggensteek in endemische malariagebieden [13-16], babesiosis na een tekenbeet, vooral in endemische gebieden in de VS [17], en *Capnocytophaga canimorsus*-infectie na een honden- of kattenbeet. [18-20] Hoewel de start van de infectie vaak aspecifiek is (grieperig, koorts), is het beloop steeds snel progressief en kan binnen enkele uren uitmonden in een septische shock, multiorgaanfalen en overlijden. [12]

3. Risicogroepen en herkenning van patiënt zonder (functionele) milt

Er zijn drie groepen patiënten met (functionele) asplenie.

Als **eerste** groep onderscheiden we de patiënten bij wie de milt operatief verwijderd is. Dit kan nodig zijn na een trauma, in verband met een cyste of maligniteit of in het kader van een aantal hematologische aandoeningen. In geval van operatieve miltverwijdering wordt de ernst van de gevolgen van deze verwijdering bepaald door de volgende factoren:

- De leeftijd waarop de splenectomie heeft plaatsgevonden. Bij miltverwijdering op jongvolwassen leeftijd is de kans op problemen kleiner dan bij kinderen en ouderen. Jongvolwassenen hebben reeds verworven immuniteit en geen verminderd functioneren van hun afweer als gevolg van immaturiteit of ouderdom.
- De reden voor splenectomie. Bij splenectomie vanwege een ziekte, zoals een hematologische aandoening, is de kans op infectieuze complicaties beduidend groter dan bij splenectomie na een trauma. [4,12]
- De volledigheid van de splenectomie. Indien nog een deel van de milt *in situ* blijft, is er mogelijk resterende immunocompetentie van dit deel te verwachten.
- Tijdsverloop na splenectomie. De kans op infecties is het grootst binnen 2 jaar na de operatie, maar blijft levenslang verhoogd. [3-5]

Een recente inventarisatie onder een selectie van Nederlandse ziekenhuizen maakt duidelijk dat een miltextirpatie in 36% electief gebeurt en in 21% het gevolg is van trauma. Bij 34% was er sprake van iatrogene schade en in ruim 7% werd *durante operatione* besloten de milt te verwijderen. [21]

De **tweede**, kleine, groep bestaat uit mensen, die worden geboren zonder milt (congenitale asplenie).

Een **derde**, grotere, maar zeer diverse groep patiënten heeft vanwege onderliggend lijden of specifieke behandelingen een functionele asplenie. Hieronder vallen onder andere mensen met sikkelcelziekte en andere hemolytische anemieën met extreme bloedaanmaak en mensen met een chronische darmontsteking. Een recent artikel toonde aan dat in 2007 in Nederland de prevalentie van afwijkingen in de hielprik wijzend op hemoglobinoopathie 0,35‰ betrof. Hierbij was bij 41 kinderen (2,2:10.000) sprake van sikkelcelziekte. [22] Mensen met hiv en langdurig lage CD4-cellen kunnen functionele hyposplenie hebben. Daarnaast kunnen mensen met een vergevorderde hivinfectie ook een functionele hypogammaglobulinemie hebben. Dit onderstreept het belang van maatregelen om bij hen infecties te voorkomen. Zie tabel 3 voor een overzicht van ziektebeelden die gepaard kunnen gaan met functionele asplenie.

Tabel 3. Aandoeningen met risico op functionele asplenie [11]

Cardiaal	<ul style="list-style-type: none"> • Congenitale cyanotische hartziekten
Gastro-intestinaal	<ul style="list-style-type: none"> • Coeliakie met of zonder dermatitis herpetiformis* • Inflammatoire darmziekten (vooral colitis ulcerosa)
Leverziekten	<ul style="list-style-type: none"> • Cirrose met of zonder portale hypertensie* • Chronische actieve hepatitis
Hematologisch	<ul style="list-style-type: none"> • Sikkelcelziekte* • Andere hemolytische anemieën met extreme bloedaanmaak • Primaire thrombocythemie
Auto-immuun	<ul style="list-style-type: none"> • Vasculitis (miltinfarct)* • Systemische lupus erythematosus of discoïde lupus erythematosus*

	<ul style="list-style-type: none"> • Reumatoïde artritis
Infiltrerend	<ul style="list-style-type: none"> • Amyloïdose • Sarcoïdose
Vasculair	<ul style="list-style-type: none"> • Miltarterieocclusie • Miltvenetrombose • Arteria coeliaca trombose
Overig	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Graft versus host</i>-reactie • Stamceltransplantatie* • Hoge dosis steroiden • Miltbestraling (Ziekte van Hodgkin)* • Hivinfectie met laag aantal CD4-cellen

* = Eén van de meer gebruikelijke oorzaken van functionele asplenie

De aanbevelingen in deze richtlijn gelden niet zonder meer voor alle patiënten met één van de aandoeningen van tabel 3, aangezien het niet altijd duidelijk is of er daadwerkelijk sprake is van functionele asplenie. De werkgroep is van mening dat bij patiënten met sikkelcelanemie, na een miltinfarct of na bestraling van de milt, de kans op functionele asplenie zo groot is dat huidige aanbevelingen voor deze groepen wel van toepassing zijn. Voor andere onderliggende ziekten die een functionele asplenie kunnen veroorzaken, zoals bijvoorbeeld andere hemolytische anemieën met extreme bloedaanmaak, inflammatoire darmziekten en coeliakie, is het minder goed mogelijk om de mate van hyposplenie in te schatten; derhalve adviseren wij nog niet om alle patiëntengroepen met een potentiële hyposplenie standaard te vaccineren en antibiotica te geven, maar dit per geval te evalueren. De behandelend specialist speelt hierbij, samen met een deskundig internist-infectioloog, een belangrijke rol. Onderzoek om de patiënten met één van de aandoeningen die verband houden met functionele asplenie, beter te kunnen indelen in groepen met een hoger versus lager risico op OPSI, is belangrijk om de behandeling zo adequaat mogelijk te kunnen toepassen.

Bij operatieve verwijdering kan een litteken een aanknopingspunt zijn voor het herkennen van een patiënt met (functionele) asplenie. Tegenwoordig worden echter steeds meer extirpaties laparoscopisch uitgevoerd. De milt verwijdert normaal erythrocyten met resten van kernmateriaal uit het bloed, in een bloeditstrijkje herkenbaar als erythrocyten met howell-jollylichaampjes.

Bij mensen met een functionele asplenie kan een uitstrijkje van het perifere bloed met aanwezige howell-jollylichaampjes een aanwijzing zijn voor functionele asplenie. [11] De afwezigheid van howell-jollylichaampjes sluit een functionele asplenie echter niet uit. Door sequestratie beïnvloedt de milt ook de celsamenstelling van het bloed. Bij splenectomie is er een matige stijging van het aantal erythrocyten en een sterke toename van het aantal trombo- en leukocyten, maar dit kan tijdelijk zijn. Met beeldvorming door middel van miltechografie is niet vast te stellen of iemand een al dan niet goed functionerende milt heeft. Miltscintigrafie (gouden standaard) biedt deze mogelijkheid wel, maar is zeer invasief. In specifieke gevallen kan dit echter wel uitkomst bieden.

4. Morbiditeit en mortaliteit van infecties bij (functionele) asplenie

Een persoon met (functionele) asplenie heeft ongeveer 5% kans om op enig moment in het leven een levensbedreigende infectie te ontwikkelen. [2] De mortaliteit is hierbij hoog en bedraagt 50-70% van de gevallen. [1,2] Recent onderzoek onder ruim 1600 splenectomiepatiënten in Schotland toonde een incidentie van een eerste ernstige infectie van 7.0 per 100 persoonsjaren. Bij herhaling van de infecties ontstond 61% van de tweede en 84% van de derde infecties binnen 6 maanden na de eerste infectie. Personen ouder dan 50 jaar en patiënten die splenectomie ondergingen vanwege (hematologische) maligniteiten, liepen het grootste risico. 50%-80% van de morbiditeit en mortaliteit van alle splenectomiepatiënten vond plaats binnen 1-3 jaar na splenectomie. [6] Homozygote sikkelcelziekte resulteert in een functionele asplenie in de eerste levensjaren. De mortaliteit van sikkelcelziekte bij kinderen en jongvolwassenen is hoog en bedraagt 5 per 1000 persoonsjaren, waarbij pneumokokkeninfecties verantwoordelijk zijn voor één derde van de sterfgevallen bij deze kinderen. [23] Van bovenstaande onderzoeken is niet goed bekend of de geïncludeerde personen profylactisch antibiotica gebruikten. Bovendien zijn deze onderzoeken uitgevoerd in de tijd waarin nog niet structureel werd gevaccineerd. Om de invloed van vaccinaties op deze uitkomsten te kunnen inschatten, is nader onderzoek noodzakelijk.

5. Vóórkomen van invasieve infecties in Nederland

Vaccinaties tegen *Haemophilus influenzae* type b, meningokokken serotype C en tegen *Streptococcus pneumoniae* zijn in het RVP ingevoerd in respectievelijk 1993, 2002 en 2006. Hierna is er een duidelijke daling zichtbaar van infecties veroorzaakt door de serotypen van deze bacteriën waartegen gevaccineerd wordt, ook onder niet-gevaccineerden. Ernstige infecties met deze bacteriën komen echter nog steeds voor, zowel van de serotypen, waartegen gevaccineerd wordt als van niet-vaccinserotypen. Van pneumokokken zijn immers meer dan 90 serotypen bekend, van meningokokken dekken we alleen serotype C en niet de andere belangrijke typen als B, Y en W135. Ook *Haemophilus influenzae* kent 6 kapselwitte. Van alle infecties is de pneumokok veruit de belangrijkste verwekker. Aangezien al deze verwekkers dus nog steeds circuleren, is bescherming van kwetsbare personen, zoals patiënten met (functionele) asplenie, hiertegen belangrijk.

6. Preventie van en maatregelen bij infectie

6.1 Vaccinaties

Met uitzondering van een klein onderzoek bij kinderen met sikkelcelziekte [24], waarbij een positief effect werd gevonden van vaccinatie en antibiotica, zijn er geen gecontroleerde onderzoeken naar de effectiviteit van vaccinaties en antibiotische profylaxe bij patiënten met (functionele) asplenie uitgevoerd. Er zijn wel gegevens over immunogeniciteit beschikbaar. [25,26,27] Ook is er volop literatuur beschikbaar over het effect van vaccinaties bij gezonde kinderen en volwassenen. Deze gegevens zijn mogelijk extrapoleerbaar naar patiënten met (functionele) asplenie.

Zoals al genoemd hebben patiënten met (functionele) asplenie een verhoogde kans op infecties met gekapselde bacteriën. Tegen dit type micro-organismen bestaan 2 soorten vaccins. Polysaccharidevaccins zijn in staat om B-lymfocyten van individuen ouder dan 2 jaar in geringe mate te stimuleren zonder de tussenkomst van T-helpercellen. Vanaf 5 jaar is de aanmaak van anti-polysaccharide-antistoffen goed, maar deze is pas optimaal bij jonge, gezonde volwassenen. Na een vaccinatie met polysaccharideantigenen wordt echter geen immunologisch geheugen opgebouwd, waardoor voor een langdurige bescherming periodieke herhalingsvaccinaties nodig zijn om de antistoftiters op peil te houden. [28] Hoge circulerende titers lijken essentieel voor bescherming. Er zijn echter geen onderzoeken die het effect op antistoftiters van meer dan één keer een herhalingsvaccinatie na 5 jaar aantonen. Mogelijk kan herhaalde booster met pneumokokken-polysaccharidevaccins een demping van de immuunrespons geven, met mogelijk consequenties voor de bescherming. Nader onderzoek hiernaar is nodig om de klinische implicaties te kunnen schatten. [29] Indien de polysaccharideantigenen worden gekoppeld aan een dragereiwit, de zogenaamde conjugaatvaccins, profiteert de immuunrespons wel van de hulp van T-cellen (T-celafhankelijk). Hierdoor worden niet alleen plasmacellen gevormd maar ook nieuwe *memory cells*, die een immunologisch geheugen vormen. Dit leidt tot een boosterrespons bij een herhaalde vaccinatie. Deze conjugaatvaccins zijn vanaf de leeftijd van enkele weken immunogeen en geven goede antistoftiters na herhaalde vaccinaties. [30-33]

De Amerikaanse Vereniging van Kinderartsen (AAP) adviseerde al in 1985 over maatregelen om infecties te voorkomen bij kinderen met (functionele) asplenie. Rond de eeuwwisseling verscheen een revisie, waarbij geadviseerd werd alle kinderen met (functionele) asplenie primair te vaccineren met één of meerdere doses van het 7-valent pneumokokken-conjugaatvaccin (PCV7, geregistreerd in 2000), gevolgd door een pneumokokken-polysaccharidevaccin (PPV23) zodra het kind 2 jaar is om bredere bescherming tegen 23 serotypen te bewerkstelligen. [34]

De Britse Vereniging van Haematologen kwam in 1996 met een advies, dat in 2002 opnieuw kritisch is geëvalueerd. Zij adviseren alle patiënten met (functionele) asplenie te vaccineren met pneumokokkenvaccin, meningokokken C-conjugaatvaccin, vaccinatie tegen *Haemophilus influenzae type b* en jaarlijkse vaccinatie tegen influenza, vooral geadviseerd om secundaire bacteriële infecties na influenza te voorkomen. De vereniging doet geen uitspraak over het type pneumokokkenvaccin. [35]

In 2008 is ook voor Australië en Nieuw Zeeland de richtlijn om infecties bij patiënten met (functionele) asplenie te voorkomen, herzien. Hierbij wordt vaccinatie tegen pneumokokken, meningokokken en *Haemophilus influenzae type b* geadviseerd. Bij volwassenen wordt genoemd dat een pneumokokken-conjugaatvaccin mogelijk nuttig is bij de bescherming, maar het gebruik hiervan is niet als advies opgenomen. [36]

Bovenstaande adviezen zijn vooral gebaseerd op *expert opinion*, omdat er, zoals al genoemd, geen gecontroleerde onderzoeken zijn naar de effectiviteit van vaccinaties en antibiotische profylaxe bij patiënten met (functionele) asplenie.

Smets et al. hebben kinderen met (functionele) asplenie 3 jaar na PPV23 geboosterd met ofwel conjugaat- of polysaccharidevaccin. De respons was beter in de groep die PCV7

ontving in vergelijking met de PPV23-groep. [37] Stoehr et al. laten zien dat functionele antistoftiters bereikt worden na toediening van PCV7, gevolgd door PPV23 bij patiënten met splenectomie vanwege hereditaire sferocytose. Partiële resectie van de milt had hierop geen invloed. [26]

De meeste informatie over vaccineren bij (functionele) asplenie gaat over vaccinatie tegen pneumokokken. Ook infecties met meningokokken en *Haemophilus influenzae* type b geven echter een groter risico bij een niet-functionele milt. Recent Nederlands onderzoek toonde aan dat infecties met deze micro-organismen inderdaad voorkomen bij mensen zonder milt, maar dat slechts 1/3 van de patiënten met (functionele) asplenie hier daadwerkelijk tegen is gevaccineerd. [21,38]

Gezien de functie van de milt bij antistofvorming is het belangrijk om, indien mogelijk, alle vaccinaties te geven voorafgaand aan een splenectomie. Hierbij is het verstandig het vaccinatieschema minimaal 2 weken vóór splenectomie voltooid te hebben. Indien vaccinatie vóór splenectomie niet mogelijk of verstandig is, kan ook worden gevaccineerd na verwijdering van de milt. Breukels et al. hebben in muizen aangetoond dat goede antistofrespons optreedt bij vaccinatie met PCV7 na splenectomie, met name na 2 doses. Toevoeging van PPV23 gaf geen verbetering van het effect, maar wel bredere dekking. [39] Ook bij vaccineren na splenectomie wordt een interval van 2 weken geadviseerd. [40] Voor- en nadelen van vaccinatie voorafgaand aan of volgend op een splenectomie moeten goed worden afgewogen. Indien immuunmodulerende medicatie wordt gebruikt, kan de immuunrespons op vaccinatie mogelijk minder goed verlopen. [41,42] Als aannemelijk is dat deze medicatie snel na de splenectomie is afgebouwd dan wel gestopt, kan het verstandig zijn de vaccinaties uit te stellen en daardoor mogelijk de immuunrespons te verbeteren. Belangrijk is dan wel dat de antibiotische profylaxe optimaal is.

Momenteel zijn ook 10- en 13-valent pneumokokken-conjugaatvaccins ontwikkeld. Het 10-valente vaccin is geregistreerd in 2009 en wordt vanaf 2011 opgenomen in het Rijksvaccinatieprogramma (RVP). Het 13-valente vaccin is geregistreerd in 2010 en heeft de meest brede dekking, waardoor het bij patiënten met (functionele) asplenie mogelijk de meeste gezondheidswinst oplevert. Het op grote schaal vaccineren met conjugaatvaccins induceert echter een verschuiving in invasieve serotypen, waarbij niet-vaccinaserotypen vaker zullen voorkomen. [43] Het advies blijft dan ook om na conjugaatvaccins alsnog een 23-valent polysaccharidevaccin te geven vanaf de leeftijd van 2 jaar voor de meest optimale dekking.

Naast de al langer bestaande conjugaatvaccins tegen meningokokken serogroep C is er in 2010 ook een conjugaatvaccin tegen meningokokken groep A, C, W135 en Y geregistreerd voor personen vanaf 11 jaar. Dit vaccin biedt een bredere dekking tegen meningokokkeninfecties.

6.2 Antibioticaprofylaxe

John et al. onderzochten de preventie van pneumokokkeninfectie door middel van pneumokokken-polysaccharidevaccinatie en antibiotische profylaxe bij kinderen met sikkelcelziekte. [24] Hieruit bleek dat antibiotische profylaxe een effectieve maatregel was om OPSI te voorkomen bij deze groep. Onderzoek toonde aan dat veel morbiditeit en mortaliteit kan worden voorkómen door vanaf de geboorte te starten met zowel antibioticaprofylaxe als vaccinatie tegen pneumokokken, Hib en meningokokken. [44] Aangezien vaccinaties geen volledige bescherming bieden, adviseert de AAP ook altijd antibiotische profylaxe. [34] Dit zelfde wordt ook aanbevolen door de Engelse hematologen en is terug te vinden in de richtlijn voor Australië en Nieuw Zeeland. [35,36] Ook deze adviezen berusten vooral op *expert opinion*, omdat gegevens van gecontroleerde onderzoeken ontbreken.

Nederlands onderzoek toonde aan dat slechts 15% van de onderzochte patiënten met (functionele) asplenie profylactisch antibiotica gebruikte. [21] 50% van de OPSI treedt op binnen 2 jaar na splenectomie. [3-5] Daarom wordt aanbevolen om volwassenen minimaal gedurende die 2 jaar dagelijks antibiotische profylaxe te geven; daarna alleen *on demand*. Voor kinderen geldt dat de kwaliteit en kwantiteit van de immuunstatus afhankelijk is van de leeftijd waarop de milt wordt verwijderd. Daarom wordt bij kinderen geadviseerd de dagelijkse antibiotische profylaxe vanaf het moment van de diagnose '(functionele) asplenie' te continueren tot hun 12^{de} -16^{de} jaar, maar ten minste gedurende 2 jaar. Indien patiënten immuunonderdrukkende medicatie gebruiken, kan continuering van deze profylaxe na het verstrijken van de aanbevolen termijn verstandig zijn. Patiënten die een OPSI hebben doorgemaakt, wordt aanbevolen dagelijks profylaxe te blijven gebruiken vanwege een bewezen verhoogd risico. [6]

6.3 (Extra) antibiotica bij eerste tekenen van een infectie

Een persoon met (functionele) asplenie heeft ongeveer 5% kans om op enig moment in het leven een levensbedreigende infectie te ontwikkelen. [2] De mortaliteit is hierbij, zoals eerder reeds vermeld, zeer hoog en bedraagt 50-70% van de gevallen. [1,2] Zoals hierboven al wordt gesteld, lopen patiënten met (functionele) asplenie de eerste 2 jaar na splenectomie het meeste risico op een infectie. [3-5] Patiënten met (functionele) asplenie (of hun ouders indien het een kind betreft) moeten goed op de hoogte zijn van dit risico. Nederlands onderzoek in 2006-2007 toonde aan dat ruim 40% van de onderzochte patiënten met (functionele) asplenie onvoldoende op de hoogte was van de risico's, die hun aandoening met zich mee brengt. [25]

Daarom dienen alle patiënten met (functionele) asplenie bij de eerste tekenen van infectie direct (< 1 uur) te starten met antibiotica, die zij continu op voorraad hebben en waarvan zij de eerste gift bij zich moeten hebben. Bij koorts moeten zij zich altijd bij een arts melden voor klinische beoordeling. De antibiotica zullen vaak voor niets worden geslikt maar hier geldt absoluut het adagium *better safe than sorry*. Een OPSI verloopt alarmerend snel door de exponentiële vermeerdering van bacteriën in het bloed die niet worden weggevangen door de milt. De afloop is vaak dodelijk binnen een paar uur. Vaccinaties alleen beschermen onvoldoende. Het snel therapeutisch gebruiken van antibiotica bij koorts, terwijl al profylaxe wordt gebruikt, kan bij jonge kinderen moeilijk zijn, omdat zij onvoldoende in staat zijn klachten goed te vertalen naar hun ouders.

6.4 Honden- en/of kattenbeten

Een infectie na een dierenbeet kan veroorzaakt worden door de gemengde aerobe en anaerobe flora op de huid van de gebetene en in de bek van het dier. [45] In het bijzonder spelen stafylokokken, streptokokken, pasteurella en capnocytophaga een rol. Bij mensen met (functionele) asplenie is het laatste micro-organisme belangrijk. *Capnocytophaga canimorsus* is een micro-organisme dat in de orofarynx van honden (16-25%) en katten (18%) wordt aangetroffen. [45,46] Een infectie ontstaat 2-3 dagen na besmetting. De klinische presentatie is heterogeen, maar soms verloopt een infectie fulminant. Bij asplenie is de mortaliteit van bacteriëmie hoog (25%). [19,47] Het is sterk aan te raden om mensen met (functionele) asplenie altijd profylactisch gedurende één week antibiotica te geven na een honden- of kattenbeet, om deze ernstige infecties te voorkomen. [19,20,44,45] Patiënten moeten ook hierover goed worden voorgelicht.

6.5 Maatregelen bij reizen

Vooraf voor mensen met (functionele) asplenie die op reis willen, is het verstandig om ruim voor vertrek deskundig advies in te winnen bij een persoon of instantie, aangesloten bij de Landelijke Coördinatiecentrum Reizigersadviesing (LCR). Op dat moment kan bepaald worden of de vaccinatiestatus adequaat is en welke antibiotica profylactisch en/of therapeutisch kunnen worden gebruikt. Speciale aandacht verdient malariaprofylaxe, bescherming tegen babesiosis, vooral in de endemische gebieden in de USA, en infectiepreventie van honden- en kattenbeten (zie boven). Al deze infecties kunnen bij

(functionele) asplenie veel heftiger verlopen dan bij gezonde personen. [13-20,45,46] Zie voor meer informatie ook de LCR-richtlijn *Afweerstoornissen door (functionele) asplenie*.

6.6 Werkgerelateerde aspecten

Chronische aandoeningen, zoals reumatoïde artritis en chronisch inflammatoire darmziekten, of specifieke medische behandelingen kunnen leiden tot functionele asplenie. Bij (gedeeltelijke) arbeidsongeschiktheid ligt ten gevolge van een strenger WIA-beleid de nadruk op behoud van werk; daarnaast zullen werknemers langer moeten blijven doorwerken. Arboprofessionals zullen opmerkzaam moeten zijn wanneer werknemers een aandoening hebben of een behandeling ondergaan die geassocieerd is met hypo- of asplenie. In geval van arbeidsomstandigheden met een verhoogd risico op ernstige infecties moeten deze werknemers hierover worden voorgelicht. Een preventief consult bij de bedrijfsarts moet plaatsvinden om te bezien of er inderdaad een verhoogd risico speelt. Mede aan de hand van de RI&E (Risico-inventarisatie en –evaluatie) dient de bedrijfsarts de noodzaak tot PMO (periodiek medisch onderzoek) en indicatie voor vaccinatie (met name pneumokokken- en influenzavaccinatie) af te wegen; dit in afstemming met de behandelend arts en/of internist-infectioloog. Daarnaast moet de werknemer toegang hebben tot medische zorg in geval van onbeschermde blootstelling en dient aan personen die beroepsmatig reizen een medisch paspoort te worden meegegeven.

Een mogelijk risico is aanwezig binnen branches of beroepen met:

- verhoogde blootstelling aan kapselvormende bacteriën: kinderopvang, basisscholen, gezondheids- en ouderenzorg;
- beroepsmatig risico op honden- of kattenbeten: veterinaire sector, dierenverzorgers;
- beroepsmatig reizen naar malariagebieden of naar bosrijke gebieden in het oosten van de Verenigde Staten van Amerika in verband met babesiosis: zakenreizigers, expatriates.

7. Bekendheid van benodigde maatregelen bij (functionele) asplenie en naleving van de advisering

In 2006-2008 zijn in Nederland twee regionale onderzoeken gedaan naar de bekendheid van infectiepreventieve maatregelen bij asplenie en de naleving hiervan. [21,25] Deze onderzoeken lieten zien dat ongeveer de helft van de onderzochte patiënten met (functionele) asplenie niet (goed) op de hoogte was van de gevaren die zij lopen en de maatregelen die hiertegen genomen zouden kunnen worden. Vaccinatie tegen pneumokokken was redelijk op peil ($\pm 80\%$), maar slechts bij 64% waren er beschermende titers te meten tegen de drie polysacchariden (PPS 3, PPS 4 en PPS 9V). Tegen meningokokken C en *Haemophilus influenzae* type b was slechts één derde van de patiënten gevaccineerd. Alarmerend is dat meer dan 70% van de onderzochte patiënten geen enkele vorm van antibiotica gerelateerd aan de (functionele) asplenie gebruikte, profylactisch of *on demand*. [21]

Voorlichting over de risico's van asplenie is belangrijk om OPSI te voorkomen. El-Alfi et al. toonden aan dat bij goed voorgelichte patiënt OPSI statistisch significant minder vaak voorkwam (1,4% tegen 16,5%, $p < 0,001$). [48] Het geven van deze voorlichting is een taak van alle behandelende specialisten en de huisarts. Het dragen van een SOS-plaatje, medic alert, medisch paspoort en vaccinatiebewijs is belangrijk om adequate behandeling bij reizen et cetera te bevorderen.

Brede landelijke bekendheid van deze richtlijn, bijvoorbeeld door het maken van een patiënteninformatiefolder, kan helpen bij een goede implementatie.

Onderzoek naar de implementatie van deze richtlijn en de effecten van de voorgestelde maatregelen is belangrijk om de advisering over infectiepreventie bij mensen met (functionele) asplenie verder te verbeteren.

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. Holsworth RJ, Irving AD, Cuschieri A. Postsplenectomy sepsis and its mortality rate: actual versus perceived risks. *Br J Surg* 1991;78:1031-8.
5. Styrt B. Infection associated with asplenie: risks, mechanisms, and prevention. *Am J Med* 1990;88(5N):33N-42N.
6. Kyaw MH, Holmes EM, Toolis F, Wayne B, Chalmers J, Jones IG, Campbell H. Evaluation of Severe Infection and Survival After Splenectomy. *The American Journal of Medicine* 2006;119:276.e1-276.e7.
7. Waghorn DJ. Overwhelming infection in asplenic patients: current best practice preventive measures are not being followed. *J Clin Pathol* 2001;54:214-8.
8. Benner R, Hijmans W, Haayman JJ. The bone marrow: the major source of serum immunoglobulins but still a neglected site of antibody formation. *Clin Exp Immunol* 1981; 46:1-8.
9. Timens W, Leemans R. Splenic autotransplantation and the immune system: adequate testing required for evaluation of effect. *Ann Surg.* 1992;215:256-60.
10. Schumacher MJ. Serum immunoglobulin and transferring levels after childhood splenectomy. *Arch Dis Child* 1970; 45:114-117.
11. Dissel van JT, Kroon FP. Voorkómen van levensbedreigende infecties bij personen zonder (functionele) milt. *Ned Tijdschr Hemat* 2004;3:91-7.
12. Cullingford GL, Watkins DN, Watts AD, Mallon DF. Severe late postsplenectomy infection. *Br J Surg* 1991;78:716-21.
13. Watson DAR. Pretravel Health Advice for Asplenic Individuals. *J Trav Med* 2003;10:117-21.
14. Chotivanich K, Udomsangpetch R, McGready R, et al. Central role of the spleen in malaria parasite clearance. *J Infect Dis* 2002;85:1538-41.
15. Bach O, Baier M, Pullwitt A, et al. Falciparum malaria after splenectomy: a prospective controlled study of 33 previously splenectomized Malawian adults. *Transactions of the Royal Tropical Medicine and Hygiene* 2005;99:861-7.
16. Toovey S, Jamieson A. Pretravel health advice for asplenic individuals. *J Travel Med* 2003;10(6):362-3.
17. Gorenflot A, Moubri K, Precigout E, Carcy B, Schetters TP. Human babesiosis. *Ann Trop Med Parasitol.* 1998;92:489-501.
18. Kleijnen-Grebien B, Stals FS, Boorsma S, Schelven van R. Fatale afloop van een sepsis met *Capnocytophaga canimorsus* na een triviale hondenbeet. *Ned Tijdschr Geneesk* 2008;152:1882-5.
19. Kullberg BJ, Westendorp RGJ, Wout van 't JW, et al. Purpura fulminans and symmetrical peripheral gangrene caused by *Capnocytophaga canimorsus* septicemia- a complication of a dog bite. *Medicine* 1991;70:287-292.
20. Dépres-Brummer P, Buijs J, Engelenburg KC van, Oosten HR. *Capnocytophaga canimorsus* sepsis presenting as an acute abdomen in an asplenic patient. *Neth J Med.*2001;59:213-7.
21. Lammers AJJ, Veninga D, Lombarts MJMH, Hoekstra JBL, Speelman P. Management of postsplenectomy patients in the Netherlands. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2010;29:399-405.
22. Peters M, Appel IM, Cnossen MH, Breuning-Boers JM, Heijboer H. Sikkelcelziekte in de hielprikscreening. I. Opgespoorde kinderen in het eerste jaar. *Ned Tijdschr Geneesk.* 2009;153:854-7.

23. Leikin SL, Gallagher D, Kinney TR, Sloane D, Klug P, Rida W. Mortality in children and adolescents with sickle cell disease. Cooperative Study of Sickle Cell Disease. *Pediatrics* 1989;84:500-8.
24. John AB, Ramlal A, Jackson H, Maud GH, Sharma AW, Serjeant GR. Prevention of pneumococcal infection in children with homozygous sickle cell disease. *Br Med J* 1984;288:1567-70.
25. Meerveld-Eggink A, Weerd de O, Velzen-Blad van H, Biesma DH, Rijkers GT. Response to conjugate pneumococcal and *Haemophilus influenzae type b* vaccines in asplenic patients. *Vaccine* 2011;29:675-80.
26. Stoehr GA, Rose MA, Eber SW, Heideman K, Schubert R, Zielen S. Immunogenicity of sequential pneumococcal vaccination in subjects splenectomised for hereditary spherocytosis. *British Journal of Haematology* 2005;132:788-790.
27. Musher DM, Ceasar H, Kojic EM, Musher BL, Gathe JC, Romero-Steiner S, White C. Administration of Protein-Conjugate Pneumococcal Vaccine to Patients Who Have Invasive Disease after Splenectomy Despite Their Having Received 23-Valent Pneumococcal Polysaccharide Vaccine. *JID* 2005;191:1063-67.
28. Butler JC, Breiman RF, Campbell JF, Lipman HB, Broome CV, Facklam RR. Pneumococcal Polysaccharide Vaccine Efficacy. *JAMA* October 20, 1993-Vol270, No. 15:1826-31.
29. O'Brien KL, Hochman M, Goldblatt D. Combined schedules of pneumococcal conjugate and polysaccharide vaccines: is hyporesponsiveness an issue? *Lancet Infect Dis* 2007;7:597-606.
30. Bolan G, Broome CV, Facklam RR, Plikaytis BD, Fraser DW, Schlech WF. Pneumococcal Vaccine Efficacy in Selected Populations in the United States. *Annals of Internal Medicine* 1986;104:1-6.
31. Rümke HC, Poolman JT. Geconjugeerde vaccines tegen *Haemophilus influenzae type b*. *Ned Tijdschr Geneesk* 1991;135:4-7.
32. Abraham-van Parijs B. Review of pneumococcal conjugate vaccine in adults: implications on clinical development. *Vaccine* 2004;22:1362-71.
33. Snape MD, Pollard AJ. Meningococcal poly-saccharide-protein conjugate vaccines. *Lancet Infect Dis* 2005;5:21-30.
34. Committee on Infectious Diseases. Policy Statement: Recommendations for the Prevention of Pneumococcal Infections, Including the Use of Pneumococcal Conjugate vaccine (Prevnar), Pneumococcal Polysaccharide Vaccine, and Antibiotic Prophylaxis. *Pediatrics* 2000;106:362-366.
35. Davies JM, Barnes R, Milligan D. Update of guidelines for the prevention and treatment of infection in patients with an absent or dysfunctional spleen. *Clinical Medicine* 2002;2:440-443.
36. Spelman D, et al. on behalf of the Australasian Society for Infectious Diseases. Guidelines for the prevention of sepsis in asplenic and hyposplenic patients. *Internal Medicine Journal* 2008;38:349-356.
37. Smets F, Bourgois A, Vermeylen C, Brichard B, Slacmuylders P, Leyman S, Sokal E. Randomised revaccination with pneumococcal polysaccharide or conjugate vaccine in asplenic children previously vaccinated with polysaccharide vaccine. *Vaccine* 2007;25:5278-5282.
38. Meerveld-Eggink A, Weerd de O, Rijkers GT, Velzen-Blad van H, Biesma DH. Vaccination coverage and awareness of infectious risks in patients with an absent or dysfunctional spleen in the Netherlands. *Vaccine* 2008;26:6975-79.
39. Breukels MA, Zandvoort A, Dobbels van den GPJM, Muijsenberg van den A, Lodewijk ME, Beurret M, et al. Pneumococcal Conjugate Vaccines Overcome Splenic Dependancy of Antibody Response to Pneumococcal Polysaccharides. *Infection and Immunity* Dec 2001:7583-7587.
40. Shatz DV, Schinsky MF, Pais LB, Romero-Steiner S 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;44:760-6.

41. Ambrosino DM. Impaired polysaccharide responses in immunodeficient patients: relevance to bone marrow transplant patients. *Bone Marrow Transplant.* 1991;7 Suppl 3:48-51.
42. Zielen S, Bühring I, Strnad N, et al. Immunogenicity and tolerance of a 7-valent pneumococcal conjugate vaccine in nonresponders to the 23-valent pneumococcal vaccine. *Infect Immun.* 2000;68:1435-40.
43. Rodenburg GD, de Greeff SC, Jansen AG, de Melker HE, Schouls LM, Hak E et al. Effects of pneumococcal conjugate vaccine 2 years after its introduction, the Netherlands. *Emerg Infect Dis.* 2010;16:816-23.
44. Gaston MH, Verter JI, Woods G, Pegelow C, Kelleher J, Presbury G, et al. Prophylaxis with oral penicillin in children with sickle cell anemia. A randomized trial. *N Engl J Med.* 1986;314:1593-9.
45. Talan DA, Citron DM, Abrahamian FM, Moran GJ, Goldstein EJ. Bacteriologic analysis of infected dog and cat bites. Emergency Medicine Animal Bite Infection Study Group. *N Engl J Med* 1999;340:85-92.
46. Deshmukh PM, Camp CJ, Rose FB, Narayanan S. Capnocytophaga canimorsus sepsis with purpura fulminans and symmetrical gangrene following a dog bite in a shelter employee. *Am J Med Sci.* 2004;327:369-72.
47. Pers C, Gahrn-Hansen B, Frederiksen W. Capnocytophaga canimorsus septicemia in Denmark, 1982-1995: review of 39 cases. *Clin Infect Dis.* 1996;23:71-5.
48. El-Alfy MS, El-Sayed MH. Overwhelming postsplenectomy infection: is quality of patient knowledge enough for prevention? *The Hematology Journal* 2004;5:77-80.

Wijzigingen

In oktober 2012 toegevoegd: als opmerking bij tabel 1: Volgens de bijsluiter tekst van PPV-23 zijn gegevens over veiligheid en immunogeniteit nog niet beschikbaar voor kinderen met een groot risico voor pneumokokkeninfecties zoals miltlozen. Er wordt in de praktijk vanuit gegaan dat dit geen probleem is.

In oktober 2013 is de richtlijn goedgekeurd door de Gezondheidsraad.

September 2017: Vooruitlopend op de algehele herziening van de richtlijn asplenie is, vanwege de veranderde epidemiologie, Men C-vaccinatie vervangen door Men ACWY in de richtlijn.