

- ➔ **Vaccinatie:**
 - ➔ Welke vaccinaties allemaal?
 - ➔ Wanneer te geven?
 - ➔ Wanneer en hoeveel keer te herhalen?

- ➔ **AB:**
 - ➔ Welk AB?
 - ➔ Hoe lang?

- ➔ **Welk beleid bij koorts?**

AANDOENINGEN DIE KUNNEN GEPAARD GAAN MET (FUNCTIONELE) HYPO-ASPLENIE

➔ **Asplenie**

- ➔ >> splenectomie
- ➔ < congenitaal (Ivemark syndroom)

➔ **Hyposplenie/functionele asplenie**

- ➔ >> Verworven
- ➔ Hemoglobinopathieën
- ➔ Geassocieerd met verschillende andere ziektes!
 - ➔ Pathogenese vaak niet gekend
 - ➔ Soms gepaard met miltatrofie

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 • Sarcoidose
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

COELIAKIE EN HYPOSPLENIE??

Is it worth investigating splenic function in patients with celiac disease?

There is a number of critical issues that remain to be elucidated to define the optimal management of hyposplenic celiac patients and to clarify the pathogenic mechanisms underlying spleen hypofunction^[61,62]. We propose that splenic function is determined in patients with pre-malignant and malignant complications, concomitant autoimmune disorders, old age at diagnosis, previous history of major infections/sepsis or thromboembolism, mesenteric lymph node cavitation and/or spleen atrophy (Table 3). As

Coeliakie en hyposplenie bij volwassenen

- **19% bij ongecompliceerde coeliakie**
- **59% bij geassocieerde auto-immuunziekte**
- **80% bij premaligne/maligne complicaties**

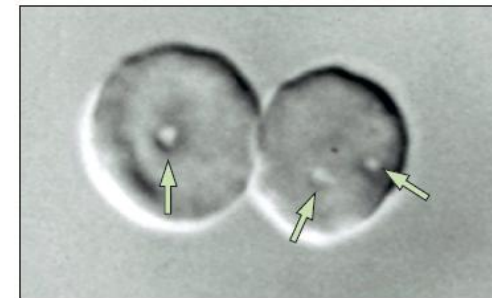
HOE KAN JE MATE VAN HYPO/ ASPLENIE INSCHATTEN?

Diagnose (functionele) hypo/asplenie

➔ Morfologische veranderingen RBC

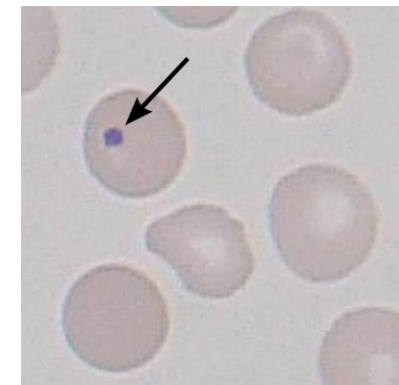
➔ “pitted” RBC

- ➔ No < 4%
- ➔ +: Gouden standaard in veel studies
- ➔ -: specifieke uitrusting nodig (Nomarski optics)



➔ Howell Jolly lichaampjes

- ➔ +: geen specifieke uitrusting nodig
- ➔ -: inaccurate test



➔ Miltscan

- ➔ Te99m labeled sulphur colloid scintiscan
- ➔ Te99m labeled heat damaged RBC clearance

➔ IgM memory B cellen?

WAAROM DIE OMKAPSELDE BACTERIËN?

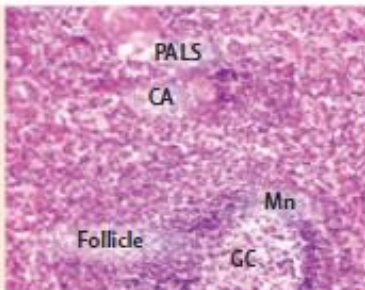
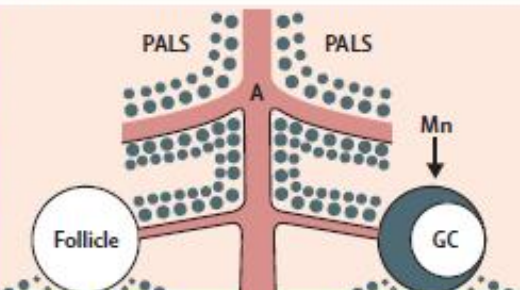
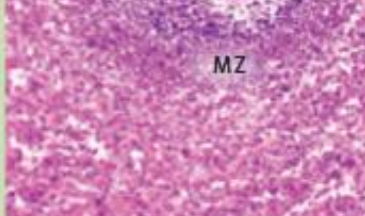

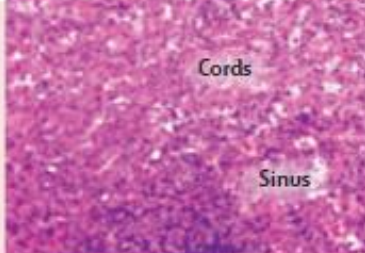
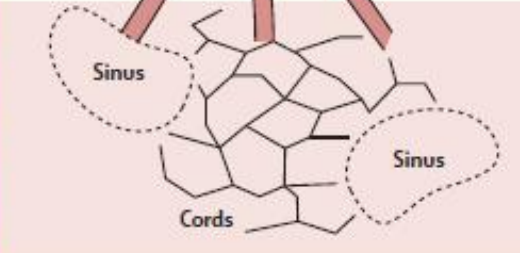




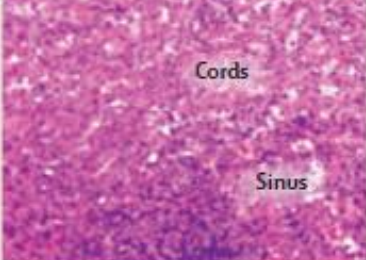
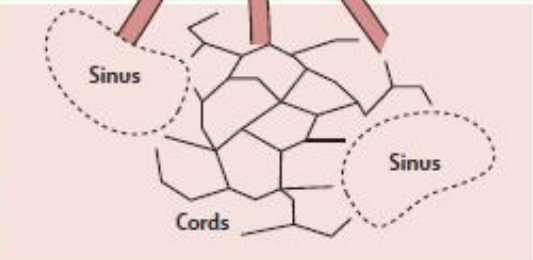
Compartment	Histology	Structure	Function	Cell
White pulp			Adaptive response (antigen specific) consequent to interaction between antigen-presenting cells (dendritic cells or marginal zone B lymphocytes) and B lymphocytes or T lymphocytes	PALS (T-cell dependent) Small CD4 ⁺ T lymphocytes Dendritic cells B lymphocytes Macrophages Plasma cells Follicle (B-cell dependent) B lymphocytes or plasma cells Dendritic cells
Marginal zone			Innate response (first-line defence, non-antigen specific) characterised by IgM-memory B-lymphocyte production of natural antibodies	Resident B lymphocytes Macrophages In transit CD4 ⁺ T lymphocytes CD27 ⁺ memory B lymphocytes Dendritic cells
Red pulp			Innate response characterised by activation of macrophages in cords Adaptive response characterised by plasma-cell migration from the white pulp after antigen-specific differentiation in follicles Blood filter (pitting, culling)	Cords of Billroth CD8 ⁺ T lymphocytes Fibroblasts Macrophages Natural killer cells Sinusoids CD8 ⁺ endothelial cells

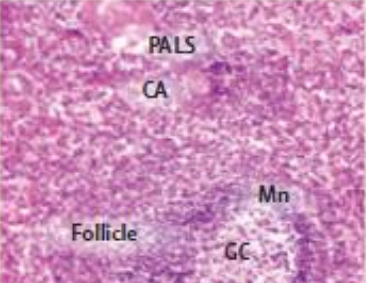
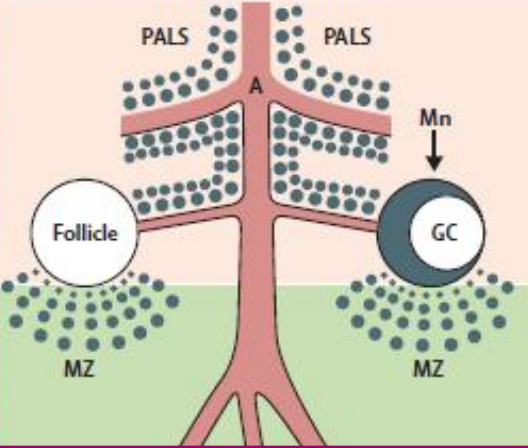


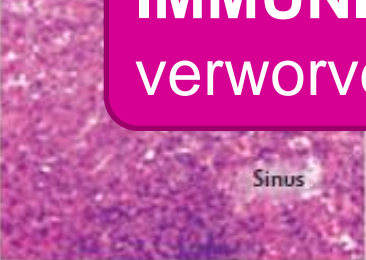

Figure 1: Structure, function, and cell populations of the three functional compartments of the spleen

The histology panel shows a haematoxylin and eosin-stained section of normal spleen. CA=central arteriola. GC=germinal centre. Mn=mantle zone. MZ=marginal zone. PALS=periarteriolar lymphoid sheath. The structure panel provides a schematic representation of the spleen. The function panel lists a concise description of the roles of each compartment of the spleen. The last panel provides a description of the different cells within each compartment.

Compartment	Histology	Structure	Function	Cell
White pulp			Adaptive response (antigen specific) consequent to interaction between	PALS (T-cell dependent) Small CD4 ⁺ T lymphocytes
Marginal zone			non-antigen specific) characterised by IgM-memory B-lymphocyte production of natural antibodies	B lymphocytes Macrophages In transit CD4 ⁺ T lymphocytes CD27 ⁺ memory B lymphocytes Dendritic cells
Red pulp			Innate response characterised by activation of macrophages in cords Adaptive response characterised by plasma-cell migration from the white pulp after antigen-specific differentiation in follicles Blood filter (pitting, culling)	Cords of Billroth CD8 ⁺ T lymphocytes Fibroblasts Macrophages Natural killer cells Sinusoids CD8 ⁺ endothelial cells

FILTER: verwijderen oude/beschadigde cellen, celpartikels en micro organismen

Figure 1: Structure, function, and cell populations of the three functional compartments of the spleen
 The histology panel shows a haematoxylin and eosin-stained section of normal spleen. CA=central arteriola. GC=germinal centre. Mn=mantle zone. MZ=marginal zone. PALS=periarteriolar lymphoid sheath. The structure panel provides a schematic representation of the spleen. The function panel lists a concise description of the roles of each compartment of the spleen. The last panel provides a description of the different cells within each compartment.

Compartment	Histology	Structure	Function	Cell
White pulp			Adaptive response (antigen specific) consequent to interaction between antigen-presenting cells (dendritic cells or marginal zone B lymphocytes) and B lymphocytes or T lymphocytes	PALS (T-cell dependent) Small CD4 ⁺ T lymphocytes Dendritic cells B lymphocytes Macrophages Plasma cells Follicle (B-cell dependent) B lymphocytes or plasma cells Dendritic cells
Marginal zone			Innate response (first-line defence, non-antigen specific) characterised by IgM-memory B-lymphocyte production of natural antibodies	Resident B lymphocytes Macrophages In transit CD4 ⁺ T lymphocytes CD4 ⁺ memory B lymphocytes
Red pulp			plasma-cell migration from the white pulp after antigen-specific differentiation in follicles Blood filter (pitting, culling)	Natural killer cells Sinusoids CD8 ⁺ endothelial cells

IMMUNITAIR: brug tss aangeboren en verworven immuniteit

Figure 1: Structure, function, and cell populations of the three functional compartments of the spleen
 The histology panel shows a haematoxylin and eosin-stained section of normal spleen. CA=central arteriola. GC=germinal centre. Mn=mantle zone. MZ=marginal zone. PALS=periarteriolar lymphoid sheath. The structure panel provides a schematic representation of the spleen. The function panel lists a concise description of the roles of each compartment of the spleen. The last panel provides a description of the different cells within each compartment.

ENKEL OMKAPSELDE BACTERIËN?

Niet alleen omkapselde bacteriën!

- ➔ **>> Omkapselde bacterien**
 - ➔ > 50% S pneumoniae
 - ➔ H influenzae type b
 - ➔ N meningitidis
- ➔ **Andere bacterien**
 - ➔ E coli, Salmonella, Klebsiella
 - ➔ C. canimorsus
- ➔ **Parasieten**
 - ➔ Plasmodium sp
 - ➔ Babesia

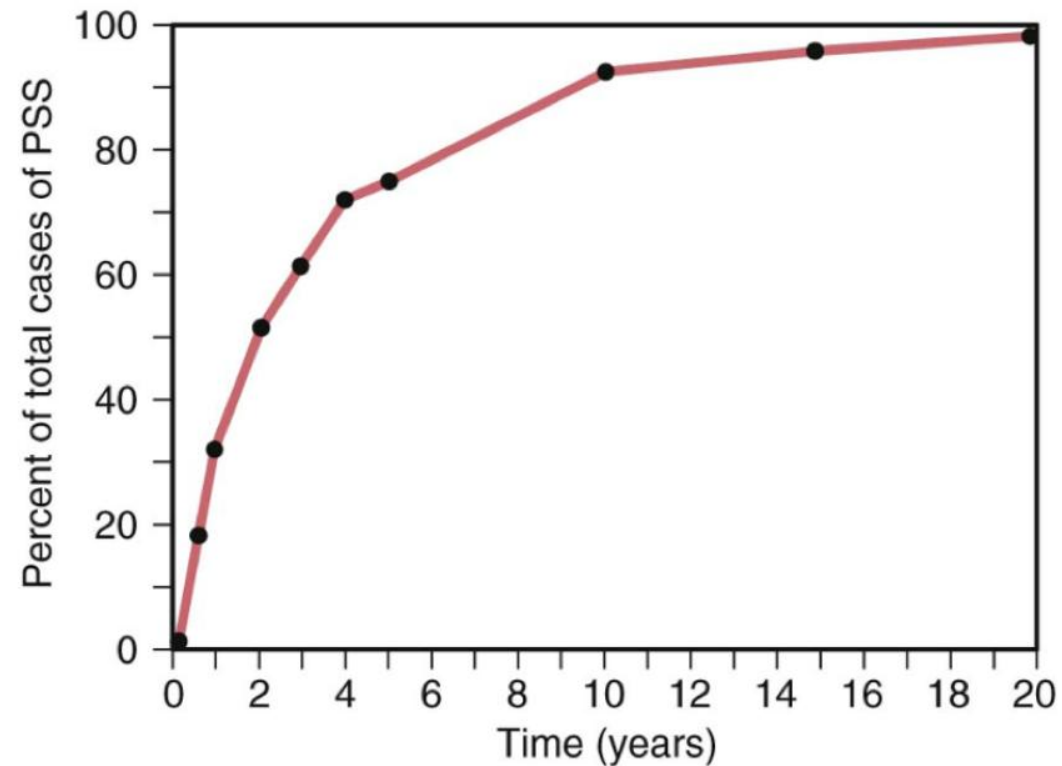
HOE HOOG IS HET INFECTIERISICO? TIMING VAN INFECTIE NA SPLENECTOMIE?

- ➔ **OPSI: Overwhelming Post Splenectomy Infection**
- ➔ **PSS: Post Splenectomy Sepsis**
- ➔ **Termen gebruikt ook voor infecties bij functionele asplenie en hyposplenie**

Infectierisico postsplenectomie en bij functionele a-/hyposplenie

- **Incidentie PSS 2-5/1000 patiënten /jaar**
- **Na splenectomie: afhankelijk van**
 - LT splenectomie: > kinderen en ouderen, < jongvolwassene
 - Reden splenectomie: > hematologische aandoening, < trauma
 - Volledigheid splenectomie: >totale splenectomie, < partiele splenectomie
 - Tijdsverloop na splenectomie: > binnen 2j na splenectomie, echter levenslang verhoogd!

Timing PPS post-splenectomie



Verloop PSS

- ➔ **FULMINANT! Over enkele uren**
- ➔ **Beginss: koorts, rillen, myalgie, braken, diarree, hoofdpijn – over enkele uren tot septische shock**
- ➔ **Mortaliteit PSS: 50-70%! (Styrt 1990, Holdsworth 1991), meestal binnen de eerste 24u**

WELKE MAATREGELEN BIJ HYPO/ASPLENIE?

Infectie en a-/hyposplenie

- ➔ **Hoge incidentie aan PSS!**
 - ➔ **Snel en fulminant verloop!**
 - ➔ **Hoge mortaliteit!**
- ➔ **Belang van preventie!**

Vaccinatie

Antibiotica

Educatie!

Miltsparende chirurgische technieken?
Partiele splenectomie?

MAATREGEL 1: VACCINATIE

● man, vrouw en kind



Universitair Ziekenhuis Gent



	US 2010/14	UK 2013	Can 2013	Duitsl 2014	Nederl 2012	Belgie 2011/12
PCV	+	+	+	+	+	+ 3+1!
PPV23	+	+	+	+	+	+
MenC	+	+			+	+
MenACWY	+	+	+	+	(+)	
MenB		+				
Hib	+	+	+	+	+	+
Influenza					+	+

	US 2010/14	UK 2013	Can 2013	Duitsl 2014	Nederl 2012	Belgie 2011/12
PCV	+	+	+	+	+	+ 3+1!
PPV23						
MenC		+			+	+
MenACWY	+	+	+	+	(+)	
MenB						
Hib						
Influenza					+	+

**≡: zo breed mogelijk vaccineren
3+1 schema PCV!**

**≠: * influenzavaccinatie
* extra Hib/PCV13 vaccinatie
* booster(s) PPV23/ MenACWY**

Timing vaccinatie

- ➔ **Splenectomie**
 - ➔ 4-6w, maximaal 2w voor chirurgie

 - ➔ 2w na chirurgie

- ➔ **PPV 23 8w na PCV**

Vaccinatie en a-/hyposplenie: wat is gekend uit studies?

- ➔ **Imunogeniciteit bij (functionele) asplenie**
 - ➔ PCV+ PPV23 -Hib - MenC
 - ➔ Globaal wel lagere functionele AL
 - ➔ Immunologisch geheugen na vaccinatie? Nood aan hervaccinatie?
 - ➔ PPV23: betere immuunrespons indien 14d na splenectomie vs onmiddellijk na splenectomie
- ➔ **Doeltreffendheid PCV:**
 - ➔ Daling PSS > 90% bij kinderen met sikkelcelanemie
- ➔ **Bij herhaalde dosissen PPV23 kan immunotolerantie/hyporespons optreden** (O'Brien 2007)

MAATREGEL 2: ANTIBIOTICA

Antibiotica bij hypo-/asplenie

- **Profylaxe**
- **Bij koorts**
- **Bij dierenbeten**

	AB profylaxe
VS	Tot LT 5j, minimaal 1j post-splenectomie Levenslang indien PPS doorgemaakt
UK	Tot LT 16j, minimaal 2j post-splenectomie Levenslang indien PPS doorgemaakt of IC
Canada	Tot LT 5 jaar, minimaal 1j post-splenectomie
Duitsland	
Nederland 2012	Tot LT 12-16j, minimaal 2j post-splenectomie, blijvend indien OPSI doorgemaakt Bij koorts/dierenbeten: amoxiclav PO
België 2011/12	Tem LT 5j, minimaal 1-2j post-splenectomie

Welke AB? Vb 1: Canada

Antibiotic prophylaxis recommendations for children with asplenia or hyposplenia

Age	Oral prophylaxis*	Comments
Birth to three months	Amoxicillin/clavulanate 10 mg/kg/dose two times per day, with penicillin VK 125 mg two times per day OR amoxicillin 10 mg/kg/dose two times per day being an alternative if not tolerated	<i>Escherichia coli</i> , <i>Klebsiella</i> are of concern in this age group
>3 months to five years	Penicillin VK 125 mg per dose two times per day OR amoxicillin 10 mg/kg/dose two times per day	Liquid amoxicillin may be better tolerated than liquid penicillin because it tastes better
>5 years	Penicillin V 250 mg or 300 mg per dose two times per day OR amoxicillin 250 mg per dose two times per day	For penicillin, 250 mg is a convenient dose for suspension but tablets are only available as 300 mg

*For penicillin anaphylaxis, refer the patient for allergy testing and administer erythromycin pending results

Bij sepsis: ceftriaxone IV (+/vancomycin)

Welke AB? Vb 2: Nederland

	Leeftijd bij diagnose	2-6 mnd	7-11 mnd	12-23 mnd	2-5 jaar	6-16 jaar	Opmerkingen
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 ¹	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.

OPM: peni V = feneticilline = fenoxymethylpenicilline
 250 mg van peni V = 400,000 units penicilline

Profylactische AB bij hypo/asplenie: wat is gekend uit studies?

- ➔ **2 CT over efficaciteit van profylactische benzylpenicilline bij kinderen met sikkelcelanemie: 84% reductie PPS** (John BMJ 1984, Gaston NEJM1984)
- ➔ **Retrospectieve studies bij kinderen post-splenectomie: Daling incidentie PSS 47%, daling mortaliteit 88%** (Jugenburg 1999) (Pedersen 1982, Konradsen 1991)
- ➔ **Felletta 1995: PROPS II studie bij kinderen met sikkelcelanemie:**
 - ➔ Stop vs verderzetten peni profylaxe na de leeftijd van 5 jaar
 - ➔ Lager infectierisico na de leeftijd van 5 jaar, geen verschil in beide groepen

Antibioticaprofylaxe: bedenkingen

- ➔ **Nadelen AB profylaxe**
 - ➔ Resistentie, therapietrouw, bijwerkingen
- ➔ **Studies over effect van AB profylaxe:**
 - ➔ ook tegelijk introductie PPV23 vaccinatie!
- ➔ **AB profylaxe in tijdens van (geconjugerd) pneumococcenvaccinatie?**
 - ➔ PCV bij sikkelcelanemie: daling PSS met 90% (Halasa CID 2007)
- ➔ **Welke subgroepen te behandelen?**
 - ➔ Cfr partiele splenectomie?

Antibiotica in geval van infectie

➔ Koorts: urgentie!

- ➔ Ss infectie: koorts, rillen, myalgie, braken, diarree, hoofdpijn
- ➔ van zodra tekenen van infectie met koorts zo snel mogelijk (binnen het uur) starten met AB
- ➔ IV/PO?

➔ Dierenbeet: urgentie!

- ➔ Zo snel mogelijk AB starten!
- ➔ Amoxiclav PO

BETTER SAFE
THAN SORRY

MAATREGEL 3: EDUCATIE

Waarom is educatie belangrijk??

- ➔ **Zowel artsen als patienten niet goed op de hoogte van infectierisico/maatregelen!**
 - ➔ 84% van postsplenectomiepatienten niet op de hoogte van verhoogd infectierisico (Bridgen 2000)
 - ➔ slechts 1/3 vd patienten met (functionele) asplenie gevaccineerd tov Pc, Hib en Men (Meerveld 2013)
 - ➔ 15% patienten profylactische AB

- ➔ **Reductie van infectieuze complicaties door goede informering** (El-Alfy 2004)

Educatie patient + arts

- ➔ **Vaccinatie:**
 - ➔ Optimale vaccinatie, ook jaarlijks influenza
- ➔ **Antibiotica**
 - ➔ Bij tekenen van infectie (koorts, grieperig gevoel), ook na dierenbeten onmiddellijk medische hulp zoeken/ AB starten
- ➔ **Risico's geassocieerd met reizen**
 - ➔ Malariaprofylaxe! Muggenmaatregelen!
 - ➔ Voorkomen tekenbeten bij reizen Oost-VS
 - ➔ Optimale vaccinatie
- ➔ **Alarmpas patiënt**
- ➔ **Richtlijnen voor artsen**

ANTIBIOTICA EN VACCINATIE BIJ A- EN HYPOSPLENIE:

TAKE HOME

Conclusies (1)

- ➔ **Hoog infectierisico! Snel en fulminant verloop met hoge mortaliteit!**
- ➔ **Hoogste infectierisico eerste 2 jaar postsplenectomie, maar levenslang verhoogd**
- ➔ **Koorts en dierenbeten: Urgentie!**
- ➔ **Preventieve maatregelen: vaccinatie, AB, miltsparende chirurgie, maatregelen op reis (malaria!)**
- ➔ **Belang van educatie en richtlijnen**

Conclusies (2)

➔ Vaccinatie:

- ➔ Brede en volledige vaccinatie!
- ➔ Nog vraagtekens over booster(s)

➔ Antibiotica:

- ➔ 1-2j postsplenectomie
- ➔ Hoe lang erna?
- ➔ Indien PSSI doorgemaakt: levenslang
- ➔ Wat bij hyposplenie? Partiele splenectomie?

Bedlectuur

- ➔ **LCI richtlijn voor preventie van infecties bij mensen met (functionele) hypo- en asplenie Feb 2012**
- ➔ **Post-splenectomy and hyposplenic states. Di Sabatino et al. Lancet 2011**
- ➔ **A review of guidance on immunization in persons with defective or deficient splenic function. Kuchar et al. BJH 2015**
- ➔ **Preventing and treating infections in children with asplenia or hyposplenia. Salvadori et al. Paediatr Child Health 2014**

??????????

??????????

??????????

Petra.schelstraete@ugent.be

