

Verminderde afweer

RISICOGROEPEN EN GEVOLGEN VOOR DE HUISARTSENPRAKTIJK

Wim Opstelten, J.W.J. (Hans) Bijlsma, Luc B.S. Gelinck, C.M.J. (Lian) Hielkema, Theo J.M. Verheij en Willem van Eden

Door gebruik van medicatie, comorbiditeit, leeftijd of een combinatie hiervan hebben steeds meer patiënten een verminderde weerstand tegen infecties.

Dit kan leiden tot een verhoogd risico op al dan niet opportunistische infecties, complicaties van infecties en moeilere diagnostiek van infecties.

Op geleide van klinische parameters kan de huisarts een verminderde weerstand classificeren als 'klinisch irrelevant', 'beperkt relevant' of 'potentieel ernstig'.

Tocilizumab onderdrukt de vorming van CRP, waardoor bepaling hiervan onbetrouwbaar is als infectieparameter.

Bij vermoeden van een infectie bij een patiënt met een ernstige immuunsuppressie zal het vaak aangewezen zijn met spoed te overleggen met de tweede lijn over nadere diagnostiek en de noodzaak, soort en toedieningswijze van antimicrobiële middelen.

Bij patiënten met een verminderde weerstand kunnen aanpassing van het antibiotische beleid en profylactische maatregelen, zoals vaccinatie, geïndiceerd zijn.

Patiënten met een al dan niet functionele asplenie dienen bij koorts direct te beginnen met een antibioticum in afwachting van beoordeling door een arts.

Nederlands Huisartsen Genootschap, Utrecht.

Dr. W. Opstelten, huisarts; C.M.J. Hielkema, BA, medisch informatiespecialist.

Universitair Medisch Centrum Utrecht, Utrecht.

Afd. Reumatologie en klinische immunologie:

prof.dr. J.W.J. Bijlsma, reumatoloog.

Afd. Julius Centrum voor Gezondheidswetenschappen en

Eerstelijns Geneeskunde: prof.dr. Th.J.M. Verheij, huisarts.

Medisch Centrum Haaglanden - Bronovo, afd. Interne geneeskunde, Den Haag.

Dr. L.B.S. Gelinck, internist-infectioloog.

Universiteit Utrecht, hoofdafdeling Infectieziekten en Immunologie, Utrecht.

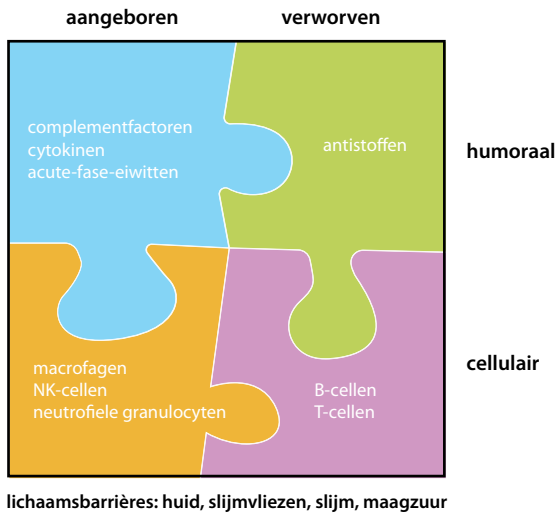
Prof.dr. W. van Eden, immunoloog en arts-microbioloog.

Contactpersoon: dr. W. Opstelten (w.opstelten@nhg.org).

Een verminderde afweer tegen infecties vormt een steeds groter probleem in de klinische praktijk.¹ Door vergrijzing van onze bevolking, de daarmee samenhangende toename van multimorbiditeit en de toepassing van immuunsuppressieve behandelingen zullen steeds meer patiënten, al dan niet tijdelijk, een vergroot risico hebben op infecties en de mogelijke complicaties daarvan.

De gevolgen van een verminderde afweer zijn divers: een verhoogd risico op het optreden van opportunistische infecties en complicaties, veranderde symptomen van een infectie met daardoor moeilere diagnostiek, en de noodzaak van snellere of intensievere behandeling met antimicrobiële middelen. Ook kunnen er gevolgen zijn op preventief gebied, zoals profylaxe met antibiotica en vaccinatie. Het is voor de behandelend arts echter niet altijd duidelijk welke patiënten een verminderde weerstand hebben, welke consequenties daaraan verbonden moeten worden en hoeveel haast daarbij geboden is.

In dit artikel bespreken wij de achtergronden van een verminderde weerstand en geven wij een indeling van patiënten naar ernst van hun verminderde afweer. De



FIGUUR De verschillende componenten van de afweer grijpen als puzzelstukjes in elkaar. CRP is een voorbeeld van een acute-fase-eiwit, TNF- α is een voorbeeld van een cytokine. NK-cellen = 'natural killer'-cellen.

consequenties van een verminderde weerstand belichten we met voorbeelden vanuit het perspectief van de huisartsenpraktijk.

AFWEER TEGEN INFECTIES

Om een infectie te bewerkstelligen moet een micro-organisme een aantal natuurlijke lichaamsbarrières overwinnen, zoals de huid, de slijmvliezen, slijm of maagzuur. Deze kunnen de hechting van het micro-organisme voorkomen of een directe antimicrobiële werking hebben. Daarna volgt de confrontatie met 2 andere afweersystemen: de aangeboren (natuurlijke) en de verworven (adaptieve) immuniteit.

Het aangeboren immuunsysteem reageert snel, maar is minder specifiek voor de ziekteverwekker. Het verworven immuunsysteem is trager, maar past zich aan het pathogeen aan en reageert sneller en beter bij herhaalde blootstelling aan het pathogeen. Beide vormen van afweer bevatten zowel humorale als cellulaire componenten.

De cellen van het aangeboren systeem zijn de neutrofiële granulocyten, monocyt/macrofagen (fagocyten) en 'natural killer'-cellen; complementfactoren en eiwitten, zoals cytokinen en lysozym, vormen de humorale componenten. Cytokinen reguleren de ontwikkeling en het gedrag van immuuncellen. Een belangrijk cytokine is TNF- α , dat het immuunsysteem activeert en de adhesie en activatie van leukocyten stimuleert.

De cellen van het verworven systeem zijn de antigeen-specifieke B- en T-cellen, terwijl de humorale componenten de antistoffen (immuuglobulinen) zijn. Er is geen scherpe scheiding tussen de verschillende genoemde onderdelen van de afweer, die als puzzelstukjes in elkaar grijpen (figuur).

OORZAKEN VAN VERMINDERDE AFWEER

Bij een primaire immunodeficiëntie is de oorzaak van de verminderde afweer gelegen in een genetisch defect. Patiënten met een secundaire immunodeficiëntie daarentegen hebben deze immunodeficiëntie verworven, bijvoorbeeld door een ziekte of als effect of bijwerking van een geneesmiddel, zoals een glucocorticoïd, TNF- α -blokker of ander biological.^{2,3} Zo werd in een recente meta-analyse aangetoond dat gebruik van biologicals, in de gebruikelijke of een hoge dosering, gerelateerd is aan een statistisch significant verhoogd risico op ernstige infecties vergeleken met conventionele 'disease-modifying antirheumatic drugs' (DMARD's), zoals methotrexaat; de oddsratio (OR) was respectievelijk 1,31 (95%-BI: 1,09-1,58) en 1,90 (95%-BI: 1,50-2,39).³ Bij een lage dosering van biologicals werd echter geen verhoogd risico ten opzichte van DMARD's waargenomen (OR: 0,93; 95%-BI: 0,65-1,33).³

De aard van de immunodeficiëntie bepaalt de soort infectie waarop de patiënt een verhoogd risico loopt. Een defect in antistoffen, complement of fagocyten geeft een verhoogd risico op pusvormende bacteriën, zoals stafylokokken. Een gestoorde T-celfunctie kan leiden tot een breed scala aan al dan niet opportunistische infecties, waaronder reactivatie van bijvoorbeeld herpesvirussen. Tabel 1 geeft hiervan een overzicht.⁴

De laboratoriumdiagnostiek van een verminderde afweer vindt doorgaans plaats in de tweede lijn. In de huisartsenpraktijk zal de mate van immuunsuppressie meestal worden ingeschat op geleide van klinische parameters als medicatie, comorbiditeit en leeftijd.

WEERSTAND IS MULTIFACTORIEEL BEPAALD

Het vermogen tot afweer tegen infecties wordt uiteindelijk bepaald door een samenspel van factoren. Daarbij gelden niet alleen de condities die in tabel 1 worden genoemd, maar spelen bijvoorbeeld ook leeftijd, zwangerschap en bepaalde medicatie een rol.⁵⁻⁷ Zo lopen kinderen jonger dan 3 maanden en 75-plussers, door hun respectievelijk onrijpe of verouderende immuunsysteem, een verhoogd risico op infecties. Bij hen zal daarom eerder worden overgegaan tot nader onderzoek of het voorschrijven van antimicrobiële middelen, vooral wanneer zij ook andere immuunsuppressieve condities hebben.

Stress en slaapgebrek kunnen een geringe en klinisch weinig relevante immunodeficiëntie geven, die zich bij

TABEL 1 Indeling van afweerstoornissen en consequenties hiervan in de vorm van risico op infectieziekten⁴

afweerstoornis	verhoogd risico op
aspecifieke afweer defect in natuurlijke lichaamsbarrières, zoals huid, slijmvliezen of maagzuur humorale afweer primaire of secundaire hypo- of agammaglobulinemie bij bijvoorbeeld CLL, ziekte van Kahler, nefrotisch syndroom of gebruik van rituximab in laatste 6 maanden cellulaire afweer transplantatiepatiënten patiënten die behandeld worden met immuunsuppressiva in het kader van bijvoorbeeld auto-immuunziekten of auto-inflammatoire of inflammatoire aandoeningen hiv-infectie met CD4-T-lymfocyten < 500/mm ³ hematologische maligniteit, zoals lymfoom overige condities die samengaan met bepaalde verhoogde infectierisico's hoge leeftijd diabetes mellitus zwangerschap maligniteit complementstoornis functionele asplenie en splenectomie granulocytendisfunctie	stafylokokkeninfecties (huid) gastro-enteritis (zuurremming) infectie met gekapselde bacteriën (pneumokokken, <i>Haemophilus influenzae</i> type b, meningokokken) infectie met enterovirussen, <i>Giardia lamblia</i> of <i>Campylobacter</i> infectie met of reactivatie van herpesvirussen, zoals VZV, CMV, HSV infectie met andere intracellulaire micro-organismen (mycobacteriën, <i>Listeria</i> , <i>Salmonella</i> , <i>Legionella</i>) infectie met opportunistische gisten of schimmels, zoals cryptokokken, <i>Histoplasma</i> , <i>Pneumocystis</i> of <i>Penicillium</i> infectie met parasieten, zoals <i>Leishmania</i> , <i>Strongyloides</i> , <i>Toxoplasma</i> of <i>Cryptosporidium</i> ernstige sepsis met onder andere pneumokokken (al dan niet functionele asplenie) ernstige sepsis met meningokokken (complementstoornis of al dan niet functionele asplenie) ernstige sepsis met stafylokokken, <i>Pseudomonas</i> of schimmels (granulocytendisfunctie)

CLL = chronische lymfatische leukemie; VZV = varicella-zostervirus; CMV = cytomegalovirus; HSV = herpes-simplexvirus.

voorbeeld kan uiteten als een koortslip door reactivatie van het herpes-simplexvirus. Ook medicatie die niet direct als weerstandverlagend wordt aangemerkt, kan van invloed zijn. Agranulocytose is een potentiële bijwerking van bijvoorbeeld anti-epileptica, zoals carbamazepine en fenytoïne, en van het thyreostaticum carbimazol, vooral gedurende de eerste 2 maanden van het gebruik.⁸ Van maagzuurremmers is aangetoond dat gebruik hiervan het risico op gastro-intestinale infecties vergroot door de zuurremming.⁹

Uiteraard kunnen ook niet-immunologische condities van invloed zijn op de weerstand. Meestal gaat het daarbij niet zozeer om een verhoogde vatbaarheid voor infecties, maar vooral om een toegenomen risico op ernstige gevolgen van een eventuele infectie. Voor een COPD-exacerbatie bij een patiënt met een slechte geforceerde expiratoire 1-secondevolume (FEV₁), dat wil zeggen: < 30% van de voorspelde waarde, zullen antibiotica bijvoorbeeld eerder geïndiceerd zijn dan bij een patiënt wiens longfunctie nauwelijks is verminderd.¹⁰

Ook anatomische afwijkingen kunnen dwingen tot snelle antimicrobiële behandeling. Een middenoorontsteking bij kinderen met het syndroom van Down of met palato-

schisis zal daarom eerder antibiotisch worden behandeld dan bij kinderen met een niet-afwijkende anatomie van het kno-gebied.¹¹

Hartklepgebreken of de aanwezigheid van een kunstgewricht kunnen eveneens een reden zijn voor aanpassing van het antibiotische beleid.¹² Bij deze condities is het belangrijk om adequate kweken af te nemen alvorens met antibiotica te beginnen.

LITERATUURONDERZOEK

Het is in de praktijk niet altijd duidelijk bij welke patiënten de behandelend arts alert dient te zijn op een verminderde weerstand tegen infecties. In Nederland bestaat daarover geen gepubliceerde consensus. We begonnen ons literatuuronderzoek daarom met een verkennende zoekactie in PubMed. Daarna zochten we met filters naar reviews, systematische reviews, richtlijnen en eerste lijnsaspecten, en vervolgens specifiek naar medicatie.

Deze zoekactie leverde echter weinig direct bruikbare artikelen op, zodat we verder zochten met de optie 'vergelijkbare artikelen' ('similar articles') van gevonden sleutelpublicaties. Onze complete zoekstrategie staat in het supplement op www.ntvg.nl/A9752.

TABEL 2 Conditie van immuunsuppressie gerubriceerd naar klinische relevantie

ernst immuunsuppressie	consequenties voor de praktijk*
<p>condities zonder klinisch relevante immuunsuppressie</p> <p>hiv-infectie met CD4-T-lymfocyten > 500/mm³</p> <p>multiple sclerose, wanneer daarvoor geen immuunsuppressieve of immuunmodulerende middelen worden gebruikt en wanneer er geen relaps is</p> <p>auto-immuunziekte, zoals SLE, IBD en reumatoïde artritis, wanneer daarvoor geen immuunsuppressieve of immuunmodulerende middelen worden gebruikt</p> <p>wanneer ontvangst van beenmergtransplantaat > 2 jaar geleden is en patiënt geen immuunsuppressieve therapie of 'graft-versus-host'-reactie heeft</p> <p>wanneer laatste chemotherapie > 3 maanden geleden is en de maligniteit in remissie is</p> <p>gebruik van glucocorticoiden, wanneer:</p> <p>dagelijks prednisolon < 7,5 mg of equivalent</p> <p>langdurig om de dag gebruik van kortwerkende preparaten</p> <p>onderhoudsdosering in fysiologische dosis</p> <p>per inhalator toegediend</p> <p>op huid, in oren of ogen aangebracht</p> <p>geïnjecteerd in gewricht, slijmbeurs of pees</p> <p>een maand verstreken is sinds dagelijkse toediening van prednisolon > 7,5 mg of equivalent gedurende > 2 weken; bij gebruik van dagelijks of om de dag prednisolon > 7,5 mg of equivalent gedurende < 2 weken wordt wachttijd van 2 weken aangehouden voordat een verzwakt levend vaccin wordt toegediend</p> <p>lokaal aangebrachte immuunsuppressiva, zoals pimecrolimus en tacrolimus</p>	<p>diagnostisch</p> <p>biochemische (CRP), hematologische (leukocytentelling en -differentiatie) en immunologische infectieparameters (antistoffen) zijn bruikbaar zonder aanpassing van referentiewaarden</p> <p>therapeutisch</p> <p>geen reden om af te wijken van gebruikelijke indicaties voor antimicrobiële behandeling of aanpassing van middel of duur van behandeling</p> <p>preventief</p> <p>indicatie voor jaarlijkse influenzavaccinatie</p> <p>toediening van levende vaccins niet gecontra-indiceerd</p> <p>indien mogelijk, vaccinaties tijdens behandelvrije perioden</p>
<p>condities met beperkte, klinisch relevante immuunsuppressie</p> <p>al dan niet adequaat behandelde hiv-infectie</p> <p>onbehandelde hiv-infectie met CD4-T-lymfocyten \geq 200/mm³</p> <p>multiple sclerose:</p> <p>tot 6 weken na relaps</p> <p>tijdens immuunsuppressieve behandeling tot en met een maand na stoppen van deze behandeling</p> <p>andere chronische morbiditeit, zoals:</p> <p>chronische nierziekte†</p> <p>chronische leverziekte, zoals hepatitis C-infectie</p> <p>diabetes mellitus type 1 of 2, ongeacht aard van behandeling</p> <p>complementdeficiëntie</p> <p>gebruik van glucocorticoiden, wanneer dagelijks prednisolon 7,5-20 mg of equivalent</p>	<p>diagnostisch</p> <p>biochemische (CRP), hematologische (leukocytentelling en -differentiatie) en immunologische infectieparameters (antistoffen) zijn bruikbaar zonder aanpassing van referentiewaarden</p> <p>therapeutisch</p> <p>mogelijk reden om antibiotica sneller voor te schrijven en langduriger te geven‡</p> <p>preventief</p> <p>indicatie voor jaarlijkse influenzavaccinatie met (in Nederland gebruikelijk) geïnactiveerd virus</p> <p>toediening van levende vaccins kan gecontra-indiceerd zijn§</p>

INDELING NAAR ERNST

De klinische betekenis van een verminderde afweer tegen infecties wordt bepaald door de oorzaak en de ernst van de afweerstoornis. Omdat deze echter sterk variëren, is een allesomvattende indeling, die bij voorkeur gebaseerd is op de pathogenese, onmogelijk. In internationale consensus is daarom gekozen voor een praktische indeling, die gebaseerd is op multidisciplinaire discussies en ervaringen. Klinisch experimenteel onderzoek naar de gevolgen van immuunsuppressie is

vooral beperkt tot trials waarin immuungecompromitteerde patiënten worden gevaccineerd met een verzwakt levend vaccin.¹³

Op basis van de klinische relevantie onderscheiden we 3 groepen: (a) condities met, al dan niet lokaal, geringe, maar klinisch niet-relevante immuunsuppressie; (b) condities met beperkte, klinisch relevante immuunsuppressie; en (c) condities met potentieel ernstige, klinisch relevante immuunsuppressie (tabel 2). Met deze indeling volgen we de 'CDC health information for international travel', die is uitgegeven door de Ameri-

TABEL 2 Vervolg**ernst immuunsuppressie****consequenties voor de praktijk*****condities met potentieel ernstige, klinisch relevante immuunsuppressie**

onbehandelde hiv-infectie met CD4-T-lymfocyten < 200/mm³
aandoening niet gerelateerd aan hiv-infectie, zoals:
actieve leukemie of lymfoom
gemetastaseerde maligniteit
aplastische anemie
'graft-versus-host'-reactie
congenitale immuundeficiëntie
al dan niet functionele asplenie
na ontvangst van transplantaat, wanneer:
< 2 jaar geleden beenmerg of solide orgaan is ontvangen en/of
patiënt nog steeds immuunsuppressieve medicatie gebruikt
gebruik van de volgende medicatie:
glucocorticoiden (dagelijks prednisolon > 2 mg/kg of equivalent, of dagelijks prednisolon
> 20 mg of equivalent bij gewicht > 10 kg gedurende ≥ 2 weken)
alkylerende middelen, zoals cyclofosfamide
antimetabolieten, zoals azathioprine
transplantatiegerelateerde systemisch toegediende middelen, zoals cyclosporine,
tacrolimus en sirolimus
oncologische chemotherapeutische middelen||
methotrexaat
biologicals, zoals TNF- α -blokkers

diagnostisch
koorts en – vooral bij chemotherapie – leukocytose kunnen
ontbreken bij infectie
CRP-bepaling betrouwbaar, behalve bij gebruik van
tocilizumab
antistofvorming kan verstoord zijn
therapeutisch
overleg bij vermoeden van infectie laagdrempelig met tweede
lijn over noodzaak, soort en toedieningswijze van antibiotica
bij al dan niet functionele asplenie dient patiënt over
antibiotica (amoxicilline/clavulaanzuur) te beschikken om
binnen 1 uur na aanvang van koorts in te nemen
preventief
indicatie voor jaarlijkse influenzavaccinatie met (in Nederland
gebruikelijk) geïnactiveerd virus en – in ieder geval bij al dan
niet functionele asplenie – voor pneumokokkenvaccinatie
toediening van levende vaccins is in principe gecontra-
indiceerd§
bij al dan niet functionele asplenie is antibiotische profylaxe
geïndiceerd na iedere bijtword, ongeacht plaats en diepte

SLE = systemische lupus erythematoses; IBD = inflammatoire darmziekten.

* De consequenties voor de praktijk worden niet alleen bepaald door de genoemde condities, maar ook door andere factoren zoals leeftijd, zwangerschap en medicatie, bijvoorbeeld anti-epileptica en carbimazol.

† Geschatte glomerulaire filtratiesnelheid: < 30 ml/min per 1,73 m².

‡ Zie hiervoor ziektespecifieke richtlijnen, zoals de NHG-standaarden (www.nhg.org/richtlijnen-praktijk).

§ Zie voor een gedetailleerd overzicht de 'CDC health information for international travel' (<http://wwwnc.cdc.gov/travel/page/yellowbook-home-2014>).

|| Tamoxifen wordt niet gerekend tot de oncologische chemotherapeutische middelen.

kaanse Centers for Disease Control and Prevention.¹⁴ Deze uitgave wordt iedere 2 jaar geactualiseerd en is vooral relevant voor reizigers, omdat immuunsuppressie kan interfereren met de veiligheid en effectiviteit van vaccinaties. Deze indeling lijkt in principe ook voor Nederland bruikbaar.

GROEP I: GERINGE, KLINISCH IRRELEVANTE IMMUUNSUPPRESSIE

Voor de eerste groep patiënten is het te voeren diagnostische en therapeutische beleid niet anders dan voor immunocompetente patiënten. Biochemische (CRP-waarde), hematologische (leukocytentelling en -differentiatie) en immunologische infectieparameters (antistofbepaling) zijn zonder aanpassing van de referentiewaarden bruikbaar om de aanwezigheid en ernst van een eventuele infectie te bepalen.

De verminderde afweer is geen reden af te wijken van de gebruikelijke indicaties voor antimicrobiële therapie. Wel zullen de meeste patiënten in deze groep momenteel een indicatie hebben voor de jaarlijkse vaccinatie met het geïnactiveerde influenzavaccin.¹⁵ Ook levende vaccins, zoals het bof-mazelen-rode hond(BMR)-vaccin, kunnen zonder bezwaar toegediend worden.¹⁴ Gezien de minimale resorptie van lokaal aangebrachte middelen, zoals glucocorticoiden en pimecrolimus, is het onwaarschijnlijk dat interacties optreden met vaccins; bij patiënten met uitgebreide aandoeningen wordt echter aanbevolen om vaccins alleen tijdens de behandelvrije perioden toe te dienen.⁸

Voor de groep patiënten met een geringe, maar klinisch niet-relevante immuunsuppressie stellen we bij gebruik van glucocorticoiden een bovengrens voor de dagelijkse

- Een verminderde weerstand kan leiden tot een verhoogd risico op al dan niet opportunistische infecties, complicaties van infecties en moeilijkere diagnostiek van infecties.
- De huisarts kan een verminderde weerstand classificeren als 'klinisch irrelevant', 'beperkt relevant' of 'potentieel ernstig' op basis van klinische parameters.
- Voor patiënten met een klinisch irrelevante verminderde afweer is het diagnostische en therapeutische beleid niet anders dan voor immuuncompetente patiënten; wel is jaarlijkse vaccinatie met een geïnactiveerd influenzavaccin geïndiceerd.
- Patiënten met een beperkte, klinisch relevante immuunsuppressie, bijvoorbeeld door diabetes mellitus of een chronische nier- of leverziekte, moeten bij een infectie sneller en zo nodig uitgebreider behandeld worden met antibiotica.
- Bij patiënten die tocilizumab gebruiken is de CRP-waarde onbetrouwbaar als diagnosticum; dit geldt niet voor gebruik van andere biologicals of glucocorticoïden.
- Bij vermoeden van een infectie bij een patiënt met een ernstige immuunsuppressie moet vaak met spoed worden overlegd met de tweede lijn over nadere diagnostiek en eventuele antimicrobiële behandeling.
- Bij koorts dienen patiënten met een al dan niet functionele asplenie direct te beginnen met een antibioticum in afwachting van beoordeling door een arts.

dosis prednisolon van 7,5 mg of equivalent. Dit wijkt af van de grens van 20 mg die in de VS wordt gehanteerd.¹⁴ Onderzoek laat immers zien dat al bij dagelijks gebruik van 5 mg het risico op een ernstige infectie kan verdubbelen, afhankelijk van de duur van dit gebruik.^{2,16} Bovendien lijkt de waarde van 7,5 mg beter aan te sluiten bij de huidige Nederlandse praktijk.

GROEP II: BEPERKTE, KLINISCH RELEVANTE IMMUNOSUPPRESSIE

Voor patiënten met een beperkte, klinisch relevante immuunsuppressie wisselen de consequenties. Deze zijn mede afhankelijk van de aard, duur, stabiliteit en eerder opgetreden complicaties van de onderliggende aandoening en van eventuele comorbiditeit. Bij patiënten met een chronische lever- of nierziekte kan de diagnostische waarde van een CRP-bepaling door verminderde productie (bij leverziekte) of verminderde uitscheiding (bij nierziekte) minder betrouwbaar zijn, maar in de praktijk zijn deze geringe afwijkingen zelden van klinisch belang.^{17,18}

Op therapeutisch gebied zijn er wel consequenties. Zo is aangetoond dat patiënten met diabetes mellitus, zowel

type 1 als type 2, een verhoogd risico hebben op infecties van de lage luchtwegen, urinewegen, huid en slijmvliezen.¹⁹ Daarom wordt bijvoorbeeld geadviseerd om bij diabetespatiënten met een urineweginfectie de urine in de regel te laten kweken en de reguliere antibiotische behandeling te verlengen tot minstens 7 dagen.²⁰ Ook een luchtweginfectie zal bij diabetespatiënten sneller antibiotisch worden behandeld dan bij patiënten zonder diabetes.²¹ Voor patiënten met een chronische nierziekte, dat wil zeggen: met een klaring < 30 ml/min per 1,73 m² volgens internationale criteria,²² en voor patiënten met een chronische leverziekte gelden dezelfde aanbevelingen, hoewel deze niet altijd geëxpliciteerd zijn in de richtlijnen.

GROEP III: ERNSTIGE, KLINISCH RELEVANTE IMMUNOSUPPRESSIE

Vrijwel alle patiënten met een potentieel ernstige, klinisch relevante immuunsuppressie in de huisartsenpraktijk zullen ook onder behandeling of controle zijn in de tweede lijn. Bij intercurrente klachten zullen zij echter vaak de huisarts consulteren. De huisarts dient zich dan te realiseren dat deze patiënten niet alleen een grotere vatbaarheid voor al dan niet opportunistische infecties kunnen hebben, zoals bij een door chemotherapie veroorzaakte neutropenie, maar ook dat een infectie zich bij hen anders kan manifesteren.

Zo remt chemotherapie de vorming van granulocyten en is een granulocytentelling maatgevend voor de mate van immuunsuppressie. Bij behandeling met bijvoorbeeld biologicals is er meestal echter een beperkte correlatie tussen het aantal granulocyten en het risico op infecties en lijkt vooral de functie van de granulocyten te worden beïnvloed. Glucocorticoïden en TNF- α -blokkers dempen de koorts.

De CRP-waarde is onbetrouwbaar als diagnosticum bij patiënten die tocilizumab gebruiken.²³ Deze interleukine-6-receptorblokker belemmert namelijk de vorming van CRP. Bij gebruik van andere biologicals of glucocorticoïden blijft de diagnostische waarde van CRP wel betrouwbaar. Desalniettemin zal het vaak aangewezen zijn om bij vermoeden van een infectie bij een patiënt met een ernstige immuunsuppressie met spoed te overleggen met de tweede lijn over nadere diagnostiek en de noodzaak, soort en toedieningswijze van antimicrobiële middelen.

AFWEZIGE MILTFUNCTIE

Bijzondere aandacht verdienen patiënten bij wie een splenectomie is verricht, een milt congenitaal afwezig is of sprake is van een functionele asplenie door onderliggend lijden of specifieke behandelingen, zoals bij sikkelcelziekte, of na miltbestraling of een -infarct. Bij hen is de filterfunctie van de milt afwezig, waardoor zij een verhoogd risico

hebben op sterfte als gevolg van bacteriëmie door gekapselde bacteriën, vooral pneumokokken, *Haemophilus influenzae* type b en mogelijk ook meningokokken.

De lever neemt de filterfunctie gedeeltelijk over, maar kan alleen filteren als micro-organismen zijn beladen met antistoffen (opsonisatie). Om antistofvorming te bevorderen is vaccinatie nodig en daarom worden pneumokokken- en influenzavaccinatie geadviseerd.^{15,24} Bovendien hebben deze patiënten een verhoogd risico op een ernstig beloop van infecties na honden- of kattenbeten. Antibiotische profylaxe is daarom geïndiceerd na iedere bijt-wond, ongeacht de plaats of diepte.²⁵

Omdat bacteriëmie bij patiënten met al dan niet functionele asplenie snel fataal kan zijn – binnen 60 min – dient de patiënt altijd over antibiotica (amoxicilline/clavulaanzuur) te beschikken om bij koorts binnen 1 uur een eerste gift te nemen in afwachting van beoordeling door een arts.²⁴

PROACTIEF HANDELEN

Wanneer het moment van weerstandsvermindering voorspelbaar is, zoals bij toediening van immuunsuppressieve medicatie of bestraling, kan daarop geanticipeerd worden door bijvoorbeeld doelgericht vaccinaties aan te bieden. Immers, ten tijde van een verminderde weerstand zijn niet alleen verzwakte levende vaccins gecontra-indiceerd, maar kunnen ook andere vaccins een minder goede bescherming genereren.

TOT SLOT

Steeds meer patiënten hebben een verlaagde weerstand, waardoor zij vatbaarder zijn voor infecties en een verhoogd risico hebben op de complicaties daarvan. Het is van belang dat artsen een relevante immuunsuppressie tijdig signaleren. Zorgvuldige afstemming van het beleid is dan geïndiceerd. Hierbij moet enerzijds worden gezorgd voor adequate antimicrobiële bescherming, maar anderzijds worden gewaakt voor het onnodig voorschrijven van antimicrobiële middelen. Dit laatste kan immers bijdragen aan de ontwikkeling van bijzonder resistente micro-organismen, die vooral voor immuun-gecompromitteerde patiënten een groot gevaar vormen.

Drs. R.E. Klinkenberg, internist in opleiding, Leids Universitair Medisch Centrum, droeg bij aan de totstandkoming van dit artikel.

Belangenconflict en financiële ondersteuning: ICMJE-formulieren zijn online beschikbaar bij dit artikel.


Aanvaard op 20 april 2016

Citeer als: Ned Tijdschr Geneeskd. 2016;160:A9752

 **KIJK OOK OP WWW.NTVG.NL/A9752**

LITERATUUR

- 1 Zoekresultaat 'verminderde weerstand infecties'. Volksgezondheidszorg.info. www.volksgezondheidszorg.info/search/site/verminderde%20weerstand%20infecties, geraadpleegd op 25 juli 2015.
- 2 Dixon WG, Abrahamowicz M, Beauchamp M-E, et al. Immediate and delayed impact of oral glucocorticoid therapy on risk of serious infection in older patients with rheumatoid arthritis: a nested case-control analysis. *Ann Rheum Dis*. 2012;71:1128-33.
- 3 Singh JA, Cameron C, Noorbaloochi S, et al. Risk of serious infection in biological treatment of patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2015;386:258-65.
- 4 Gelinck LB, Roukens AH, Kroon FP, Visser LG. Praktische adviezen voor reizigers met een afweerstoornis. *Ned Tijdschr Geneeskd*. 2008;152:1725-9.
- 5 Müller L, Pawelec G. Aging and immunity - impact of behavioral intervention. *Brain Behav Immun*. 2014;39:8-22.
- 6 Faas MM, Kunnen A, Dekker DC, et al. Porphyromonas Gingivalis and E-coli induce different cytokine production patterns in pregnant women. *PLoS One*. 2014;9:e86355.
- 7 Munoz-Suano A, Hamilton AB, Betz AG. Gimme shelter: the immune system during pregnancy. *Immunol Rev*. 2011;241:20-38.
- 8 Farmacotherapeutisch Kompas.
- 9 Leonard J, Marshall JK, Moayyedi P. Systematic review of the risk of enteric infection in patients taking acid suppression. *Am J Gastroenterol*. 2007;102:2047-56.
- 10 NHG-Werkgroep Astma bij volwassenen en COPD. NHG-Standaard COPD (Derde herziening). *Huisarts Wet*. 2015;58:198-211.
- 11 Damoiseaux RA, Venekamp RP, Eekhof JA, et al. NHG-Standaard Otitis media acuta bij kinderen (Derde herziening). *Huisarts Wet*. 2014;57:648.
- 12 Klomp MA, Opstelten W. Farmacotherapeutische richtlijn Endocarditisprofylaxe. Utrecht: NHG; 2009.
- 13 Mullane KM, Winston DJ, Wertheim MS, et al. Safety and immunogenicity of heat-treated zoster vaccine (ZVHT) in immunocompromised adults. *J Infect Dis*. 2013;208:1375-85.
- 14 Kotton CN, Freedman DO. Immunocompromised travelers. In: CDC Health Information for International Travel. Chap 8. Advising travelers with specific needs. Oxford: Oxford University Press; 2014.
- 15 Griepvaccinatie: herziening van de indicatiestelling. *Publicatienr*. 2007/09. Den Haag: Gezondheidsraad; 2007.
- 16 Buttgerit F, da Silva JA, Boers M, et al. Standardised nomenclature for glucocorticoid dosages and glucocorticoid treatment regimens: current questions and tentative answers in rheumatology. *Ann Rheum Dis*. 2002;61:718-22.

- 
- 17 Lin KH, Wang FL, Wu MS, et al. Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection in patients with liver cirrhosis: a systematic review and meta-analysis. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2014;80:72-8.
 - 18 Lu XL, Xiao ZH, Yang MY, Zhu YM. Diagnostic value of serum procalcitonin in patients with chronic renal insufficiency: a systematic review and meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant.* 2013;28:122-9.
 - 19 Muller LM, Gorter KJ, Hak E, et al. Toegenomen risico op infecties bij patiënten met diabetes mellitus type 1 of 2. *Ned Tijdschr Geneeskd.* 2006;150:549-53.
 - 20 Van Pinxteren B, Knottnerus BJ, Geerlings SE, et al. NHG-Standaard Urineweginfecties (derde herziening). *Huisarts Wet.* 2013;56:270-80.
 - 21 Verheij TJ, Hopstaken RM, Prins JM, et al. NHG-Standaard Acut hoesten (Eerste herziening). *Huisarts Wet.* 2011;54:68-92.
 - 22 Kidney Disease; Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl.* 2013;3:1-150.
 - 23 Bari SF, Khan A, Lawson T. C reactive protein may not be reliable as a marker of severe bacterial infection in patients receiving tocilizumab. *BMJ Case Rep.* 2013;2013. pii: bcr2013010423.
 - 24 Richtlijn voor preventie van infecties bij mensen met (functionele) hypo- en asplenie. Bilthoven: LCI; 2012.
 - 25 Wielink G, Koning S, Oosterhout RM, et al. NHG-Standaard Bacteriële huidinfecties (Eerste herziening). *Huisarts Wet.* 2007;50:426-44.