

CASE REPORT

Cryoglobulinemia complicated by diffuse alveolar haemorrhage

J.E.M. Schilders¹, A.J.B.W. Brouwers², H.C.T. van Zaanen¹

Departments of Internal Medicine, Division of ¹Haematology and ²Intensive Care, Sint Franciscus Gasthuis Rotterdam

Correspondence

H.C.T. van Zaanen – e-mail: h.vanzaanen@sfg.nl

Keywords – Alveolar haemorrhage, cryoglobulinemia, vasculitis

Abstract

Objective: This case report describes a 58-year old man with respiratory insufficiency caused by a systemic immune complex vasculitis. A brief review of the literature is given.

Patient/Subject: A 58-year old man presented with respiratory insufficiency caused by a systemic immune-complex vasculitis. His symptoms were haemoptysis due to alveolar haemorrhage, a leukocytoclastic vasculitis of the skin and glomerulonephritis. He was diagnosed with cryoglobulinemia and was successfully treated with prednisone and rituximab.

Conclusion: Cryoglobulinemia should be considered in small vessel vasculitis. Diffuse alveolar haemorrhage is a rare complication of type 2 cryoglobulinemia.

Introduction

Immunoglobulin M (IgM) associated disorders, such as cold agglutinin disease, cryoglobulinemia and peripheral neuropathy, are caused by autoreactivity of IgM paraproteins. Waldenström macroglobulinemia or signs of lymphoma are usually absent and the M-protein is low.

Cold agglutinin disease is characterized by antibodies directed against the I/i antigens on erythrocytes. This can be induced by viral infections (i.e. EBV, CMV) or *Mycoplasma pneumoniae*, for example. Clinical features consist of acrocyanosis and haemolytic anemia.

Cryoglobulinemia is defined as presence of one or more immunoglobulins in the serum that precipitate at temperatures below 37°C and dissolve again on rewarming.

Cryoglobulinemia is usually classified into three types according to Brouet's classification. Type 1 is characterized by the presence of a monoclonal immunoglobulin which can be seen in lymphoproliferative disorders such as chronic lymphatic leukaemia, multiple myeloma or non-Hodgkin lymphoma. Type 2 has a monoclonal component (mostly IgM) and polyclonal immunoglobulin which can lead to immune-complex vasculitis. Type 3 has polyclonal immunoglobulins of different isotypes. Types 2 and 3 are also called mixed type cryoglobulinemia.¹ There is a wide range of

symptoms. Patients can be asymptomatic, but they can also have a hyperviscosity syndrome and on rare occasions present with multi organ failure. Criteria for the classification of cryoglobulinemia patients are based on serologic, pathologic and clinical findings. 70% of cases classify as a mixed type cryoglobulinemia (type 2), which has a strong association with the hepatitis C virus (HCV) infection. We present a patient with hepatitis C negative mixed type cryoglobulinemia with alveolar haemorrhage caused by vasculitis.

Case report

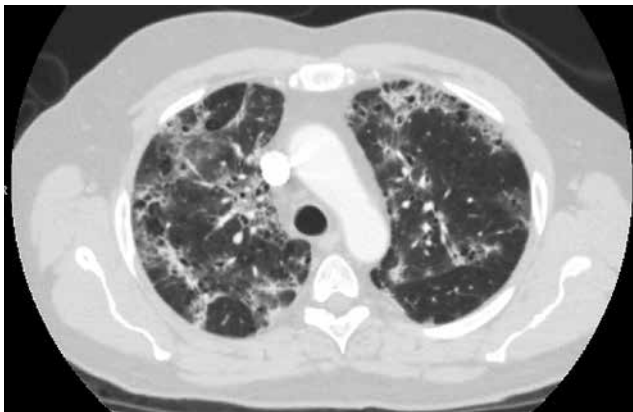
A 58-year old male was admitted with erythematous lesions on his lower extremities and decreased renal function. Skin biopsy showed a leukocytoclastic vasculitis, immunofluorescence was not performed. On the ward the patient's renal function declined with creatinine levels increasing from 92 to 170 µmol/L (normal 70-106 µmol/L). Over 40% dysmorphic erythrocytes, proteinuria and hyaline casts were present in the urine, suggesting glomerulonephritis. Unfortunately, renal biopsy was inconclusive since it did not contain enough glomeruli. C-reactive protein was 14 mg/L, haemoglobin 5.5 mmol/L, thrombocytes 174 x10⁹/L and leukocytes 15.1x10⁹/L with a normal differentiation. Liver enzymes were normal. Before admission to the ward he was treated with clarithromycin for a presumed pulmonary infection that showed on his chest X ray (*figure 1*). All cultures remained negative.

A few days after admission the patient developed progressive hypoxemia and haemoptysis and was admitted to the Intensive Care for intubation and mechanical ventilation. CT scan of the lungs showed bilateral thickening of interlobular septa with cysts and ground-glass opacification (*figure 2*). Bronchoalveolar lavage showed red blood cells, 67% T-lymphocytes, 6% granulocytes and 14% alveolar macrophages. Because of the haemorrhage a biopsy was not performed. All tests for auto-immune diseases (ANA, ENA, ANCA, anti-GBM and anti-CCP) were negative except for a positive IgM rheumatoid factor. Decreased levels of C3 (0.59 gr/L), C4 (<0.1 gr/L) and

Figure 1. Chest X-ray before admission showing diffuse pulmonary lesions.



Figure 2. CT scan on admission showing bilateral thickening of interlobular septa with cysts and ground-glass opacification. This could be due to alveolar haemorrhage.



an elevated C1q-binding test of 93% (normal <8%) suggested an immune complex disease. The viral serology including hepatitis B, C, EBV, CMV and HIV were also negative. Because of a suspected seronegative granulomatosis with polyangiitis he was started on prednisone 1dd 60mg, cyclophosphamide 1dd 100mg for a total of ten days (1.5mg/kg adjusted for acute kidney injury) and plasmapheresis, with poor result. Decreased levels IgG (0.6 g/L) and IgA (0.6 g/L) were found with a slightly increased IgM (2.33 g/L), however, this test was performed after initial treatment. Morphology of the bone marrow biopsy showed no abnormalities. Immunological examination showed 1% plasma cells and 15% monoclonal B-lymphocytes with an increased kappa/lambda ratio of 47 (normal <4.9).

The level of free light chains kappa in the serum was elevated (109 mg/L), the ratio of kappa/lambda free light chains was also increased (ratio 23, normal 0.26-1.65) and cryoglobulins were present. Hepatitis C RNA could not be detected.

We concluded that clinical and laboratory findings suggested a hepatitis C virus negative mixed cryoglobulinemia (type 2) with multi organ involvement including diffuse alveolar haemorrhage, which led to respiratory failure, leukocytoclastic vasculitis of the skin and glomerulonephritis caused by an immune complex vasculitis.

The patient was treated with prednisone 1mg/kg daily and rituximab 375 mg/m², a monoclonal antibody against CD20 on B-lymphocytes, initially weekly for four weeks and later every three months for a total of two years according to the Non Hodgkin Lymphoma protocol. After several weeks of treatment his clinical condition improved. Chest X-rays improved significantly and normalized over time. Currently, 17 months later, he is no longer on steroids and is doing well. Kappa/lambda ratios, IgM, complement levels etc. normalized and cryoglobulins can not be detected anymore.

Discussion

Our patient was diagnosed with cryoglobulinemia after initial treatment with prednisone, cyclophosphamide and plasmapheresis for presumed granulomatosis with polyangiitis. We found decreased levels of IgG and IgA plus a slightly increased IgM with cryo-activity. It is possible that IgM levels were even higher prior to this treatment. Free light chains kappa in the serum were elevated and a low concentration of monoclonal B-lymphocytes in the bone marrow was found. CT scan did not show lymphadenopathy or organomegaly and an underlying malignancy could not be detected despite a population of monoclonal B-cell lymphocytes in the bone marrow. Our patient had several minor and major criteria to support the diagnosis of cryoglobulinemia, including a positive IgM rheumatoid factor, an activated immune system, detection of cryoglobulins and a monoclonal B-lymphocyte population.

There are three subtypes of cryoglobulinemia.^{1,2} Type 1 is characterized by the presence of a monoclonal immunoglobulin which can be seen with lymphoproliferative disorders such as multiple myeloma, NHL or chronic lymphatic leukemia. Patients with type 1 cryoglobulinemia are typically asymptomatic but can have a hyperviscosity syndrome. Type 2 has a monoclonal component, mostly IgM, and polyclonal immunoglobulins, type 3 has polyclonal immunoglobulins of different isotypes. Type 2 and 3 (mixed types) are associated with different infectious, immunological or malignant disorders. Mixed type cryoglobulinemia is rare and the prevalence is unknown. The M:F sex ratio of type 2 is 1:3.7 with an onset normally between the fourth and sixth decade. In 70-100% of cases hepatitis C virus antibodies are

present, HCV RNA is usually positive.^{3,4} In the Netherlands, however, this association is much lower than in other countries.⁵

Pathophysiology

Chronic stimulation of the immune system by lymphoproliferative disorders, infections or autoimmune diseases cause clonal expansion of B cells which can create cryoglobulins. This can lead to vascular occlusion and hyperviscosity syndrome which is frequently observed in type 1 cryoglobulinemia.⁶ In mixed cryoglobulinemias immune complex mediated vasculitis is more often observed, mainly affecting arterioles, capillaries and venules. Very rarely this involves alveoli.^{6,7} Mixed type cryoglobulinemia is related to the hepatitis C virus. The HCV E1/E2 glycoprotein is able to bind to CD81 on the B-lymphocyte which leads to proliferation of B-lymphocytes.⁸ The pathophysiology in hepatitis C virus negative patients remains unclear.

Clinical manifestations and diagnosis

In over 50% of cases clinical features are mild and slowly progressive, but in over 30% of cases patients have severe vasculitis with involvement of multiple organs. In a series of over 200 patients, the most common symptoms were found to be purpura, arthralgias and neuropathies. 70% of patients have hepatitis while glomerulonephritis is present in about 30%. Alveolar vasculitis has been described in about 3% of cases, so it is very rare.^{3,6,7}

To assess for cryoglobulins, blood should be drawn into tubes that are placed directly into warm water (37 °C), after this the serum is separated by centrifugation at the same temperature. To see if precipitation occurs, the serum is kept at 4 °C for a maximum of three days. Criteria for the classification and diagnosis of cryoglobulinemia are based on serologic, pathologic and clinical findings. The presence of cryoglobulins in the serum together with major criteria like activation of the immune system, purpura and leukocytoclastic vasculitis confirm the diagnosis. Minor criteria include a positive IgM rheumatoid factor, positive screening for HCV/HBV, a clonal B-cell population in the bone marrow, chronic hepatitis, glomerulonephritis, peripheral neuropathy and skin ulcers. Based on previous major and minor criteria in our patient, the diagnosis of mixed cryoglobulinemia was made. Although this patient had monoclonal B-lymphocytes in the bone marrow without a HCV infection, he did not fulfil the criteria for multiple myeloma, CLL, Waldenströms macroglobulinemia or NHL and he did not have symptoms of hyperviscosity. Immune complex mediated vasculitis, as seen in this patient, is typically more frequent in type 2 cryoglobulinemia. Together with the other results we concluded that this patient had a type 2 cryoglobulinemia without evidence of HCV infection.

There are no standardized diagnostic or classification criteria for cryoglobulinemic vasculitis with diffuse alveolar haemorrhage. To start with the more common disorders like infections, malignancies and chronic heart failure should be ruled out. In patients with pulmonary abnormalities, clues that can lead to the diagnosis of cryoglobulinemia, are typically skin purpura, glomerulonephritis, unexplained low C4 levels, monoclonal gammopathy and neuropathy.

Prognosis and treatment

Treatment depends on the clinical features; patients who are asymptomatic do not need any treatment. Early manifestations may respond to low doses of corticosteroids. In patients with an active Hepatitis C infection, antiviral therapy is indicated with PEG interferon-alpha and ribavirin.⁹ HCV serology alone is not sufficient, HCV RNA is necessary to confirm an HCV infection and to start treatment. More severe symptoms like vasculitis need to be treated with high doses of corticosteroids, immunosuppressive drugs or even plasmapheresis when patients suffer from the hyperviscosity syndrome. Rituximab plays an important role in treating B-cell NHL and has also proved to be effective in treating mixed cryoglobulinemia.^{10,11} Malignancy is a late complication of cryoglobulinemia and occurs in 10-15% of patients; B-cell NHL is most common but also hepatocellular carcinoma and papillary thyroid carcinoma can occur.^{2,3} Due to complications like liver cirrhosis, renal failure and malignancies, the survival rates of patients with this condition are significantly low.³

The role of rituximab for treatment in the long term is uncertain, but given the analogy with low grade NHL, in this patient, we will continue rituximab every three months for two years, according to low grade NHL protocol.

In summary, the diagnosis of cryoglobulinemia should be considered in small vessel vasculitis. Diffuse alveolar haemorrhage due to vasculitis caused by cryoglobulinemia is very rare. Rituximab is effective in the treatment of (mixed) type 2 cryoglobulinemia. Follow up of patients with cryoglobulinemia is required because of an increased risk of malignancies.

Acknowledgment

The authors have no competing interests.

References

1. Brouet JC, Clauvel JP, Danon F et al. Biological and clinical significance of cryoglobulins. A report of 86 cases. *Am J Med.* 1974;57:775-88.
2. Ferri C, Zignego AL, Pileri SA. Cryoglobulins. *J Clin Pathol.* 2002;55:4-13.
3. Ferri C, Sebastiani M, Giuggioli D, et al. Mixed cryoglobulinemia: demographic, clinical, and serological features and survival in 231 patients. *Semin Arthritis Rheum.* 2004;33:355-74.
4. Abel G, Zhang QX, Agnello V. Hepatitis C virus infection in type II mixed cryoglobulinemia. *Arthritis Rheum.* 1993;36:1341-9.

5. Cohen Tervaert JW, Van Paassen P, Damoiseaux J. Type II cryoglobulinemia is not associated with hepatitis C infection: the Dutch experience. *Ann NY Acad Sci.* 2007;1107:251-8.
6. Ramos-Casals M, Stone JH, Cid MC, et al. The cryoglobulinaemias. *Lancet.* 2012;379:348-60.
7. Amital H, Rubinow A, Naparstek Y. Alveolar hemorrhage in cryoglobulinemia – an indicator of poor prognosis. *Clinical and Experimental Rheumatology.* 2005;23:616-20.
8. Pileri P, Uematsu Y, Campagnoli S et al. Binding of hepatitis C virus to CD81. *1998;282:938-41.*
9. Misiani R, Bellavita P, Fenili D, et al. Interferon alfa-2a therapy in cryoglobulinemia associated with hepatitis C virus. *N Engl J Med.* 1994;330:751-6.
10. Terrier B, Launay D, Kaplanski G et al. Safety and efficacy of rituximab in nonviral cryoglobulinemia vasculitis: data from the French Autoimmunity and Rituximab registry. *Arthritis Care Res.* 2010;62:1787-95.
11. Ferri C, Cacoub P, Mazzaro C, et al. Treatment with rituximab in patients with mixed cryoglobulinemia syndrome: Results of multicenter cohort study and review of the literature. *Autoimmun Rev.* 2011;11:48-55.

Verkorte productinformatie ECALTA (september 2012). De volledige productinformatie (SPC van 23 augustus 2012) is op aanvraag verkrijgbaar. **Samenstelling:** ECALTA bevat 100 mg anidulafungin per injectieflacon, overeenkomend met een 3,33 mg/ml oplossing na reconstitutie met water voor injecties. De verdunde oplossing bevat 0,77 mg/ml anidulafungin. **Indicaties:** Behandeling van invasieve candidiasis bij volwassen niet-neutropenische patiënten. ECALTA is hoofdzakelijk onderzocht bij patiënten met candidemie en slechts bij een beperkt aantal patiënten met diepgelegen Candida infecties of met abscessvorming. **Farmacotherapeutische groep:** Antimycotica voor systemisch gebruik, andere antimycotica voor systemisch gebruik, ATC-code: J02 AX 06. **Dosering:** De behandeling met ECALTA moet worden uitgevoerd door een arts die ervaring heeft met de behandeling van invasieve schimmelinfecties. De eenmalige aanvangsdosis van 200 mg dient op dag 1 te worden toegediend, daarna gevolgd door dagelijks 100 mg. Er zijn onvoldoende gegevens beschikbaar om een behandeling van langer dan 35 dagen met de 100 mg dosis te onderbouwen. De veiligheid en werkzaamheid van ECALTA bij kinderen jonger dan 18 jaar zijn niet vastgesteld. Op basis van de momenteel beschikbare gegevens kan geen doseringsadvies worden gedaan. Het wordt aanbevolen om ECALTA toe te dienen met een infusiesnelheid die niet hoger is dan 1,1 mg/minuut (overeenkomend met 1,4 ml/minuut wanneer gereconstitueerd en verdund conform instructies). ECALTA mag niet worden toegediend als een bolusinjectie. **Contra-indicaties:** Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de hulpstoffen; overgevoeligheid voor andere geneesmiddelen uit de groep van echinocandinen. **Waarschuwingen en voorzorgen:** De werkzaamheid van ECALTA bij neutropenische patiënten met candidemie en bij patiënten met diepgelegen Candida infecties of intra-abdominaal abces en peritonitis is niet vastgesteld. De klinische werkzaamheid is hoofdzakelijk beoordeeld bij niet-neutropenische patiënten met *C. albicans* infecties en bij een kleiner aantal patiënten met niet-*albicans* infecties, voornamelijk *C. glabrata*, *C. parapsilosis* en *C. tropicalis*. Patiënten met Candida-endocarditis, -osteomyelitis of -meningitis en bekende *C. krusei* infectie zijn niet onderzocht. Verhoogde waarden van leverenzymen zijn waargenomen bij gezonde personen en patiënten die met anidulafungin werden behandeld. Bij een aantal patiënten met een ernstige onderliggende medische aandoening die gelijktijdig meerdere geneesmiddelen kregen naast anidulafungin, zijn klinisch significante leverafwijkingen opgetreden. Gevallen van significante leverstoornis, hepatitis en leverfalen kwamen soms voor tijdens klinische onderzoeken. Bij patiënten met verhoogde leverenzymen tijdens behandeling met anidulafungin dient te worden gecontroleerd op tekenen van verslechterende leverfunctie en dient het risico/voordeel van voortzetting van behandeling met anidulafungin geëvalueerd te worden. Anafylactische reacties, waaronder shock, zijn gemeld bij het gebruik van anidulafungin. Indien deze reacties voorkomen, dient de behandeling met anidulafungin te worden stopgezet en dient passende behandeling te worden gegeven. Infusiegerelateerde bijwerkingen zijn gemeld bij het gebruik van anidulafungin, waaronder uitslag, urticaria, blozen, pruritus, dyspneu, bronchospasmen en hypotensie. Infusiegerelateerde bijwerkingen komen weinig voor wanneer de snelheid waarmee anidulafungin wordt geïnfundueerd niet hoger is dan 1,1 mg/minuut. In een onderzoek bij ratten is verergering van infusie-gerelateerde reacties door gelijktijdige behandeling met anesthesica waargenomen waarvan de klinische relevantie onbekend is. Men dient voorzichtig te zijn bij het gelijktijdig toedienen van anidulafungin en anesthesica. Patiënten met een zeldzame erfelijke fructose-intolerantie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken. **Bijwerkingen:** Bijwerkingen in klinische studies waren meestal licht tot matig en leidden zelden tot stopzetting van de behandeling. De meest gerapporteerde, vaak voorkomende bijwerkingen ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$) zijn: coagulopathie, convulsies, hoofdpijn, diarree, braken, misselijkheid, verhoogd creatininegehalte in het bloed, uitslag, pruritus, hypokaliëmie, flushing, verhoogde alanine-aminotransferase, verhoogde alkalische fosfatase in het bloed, verhoogde aspartaat-aminotransferase, verhoogd bilirubine in het bloed, verhoogde gamma-glutamyltransferase. Soms ($\geq 1/1000$, $< 1/100$) zijn waargenomen: pijn in de bovenbuik, urticaria, hyperglykemie, hypertensie, opvliegers, pijn op de infusieplaats, cholestaese. Bijwerkingen uit spontane meldingen met frequentie niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald) zijn: anafylactische shock, anafylactische reactie (zie "Waarschuwingen en voorzorgen"), hypotensie, bronchospasmen, dyspneu. **Afleveringsstatus:** UR. **Verpakking en Registratienummer:** ECALTA, 100 mg poeder voor oplossing voor intraveneuze infusie: EU/1/07/416/002 (1 injectieflacon met 100 mg poeder). **Vergoeding en prijzen:** ECALTA wordt vergoed volgens de Beleidsregel dure geneesmiddelen in ziekenhuizen*. Voor prijzen wordt verwezen naar de Z-index tax. **Voor medische informatie over dit product belt u met 0800-MEDINFO (6334636).** **Registratiehouder:** Pfizer Limited, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ, Verenigd Koninkrijk. **Neem voor correspondentie en inlichtingen contact op met de lokale vertegenwoordiger: Pfizer BV, Postbus 37, 2900 AA Capelle a/d IJssel.**

1. Reboli AC et al.; Anidulafungin Study Group. Anidulafungin versus fluconazole for invasive candidiasis. *New England Journal of Medicine* 2007;356(24):2472-82*. 2. Glöckner et al. Treatment of invasive candidiasis with echinocandines. *Mycoses* 2009 pag 476-486. 3. Ecalt Sept 2011 Summary of Product Characteristics. 4. www.cvc.nl. 5. Taxe April 2012, WMG-geneesmiddelen Z-Index, 13e jaargang nr. 8. 6. Stichting Werkgroep Antibiotica-beleed (SWAB), Optimaliseren van het antibiotica-beleed in Nederland XL, SWAB-richtlijnen voor de behandeling van invasieve schimmelinfecties, September 2008. 7. Joseph J.M et al.; Anidulafungin: a drug evaluation of a new echinocandin; Expert opinion Informa health care 2008; 2339-2348.

*In deze studie werd anidulafungin-IV vergeleken met fluconazol-IV bij 245 patiënten met invasieve candidiasis. Het primaire eindpunt was globale respons (microbiologisch en klinisch) aan het eind van de IV-behandelingsperiode.



Verkorte productinformatie Mycamine® 50 mg/100 mg (januari 2013)

Samenstelling: Mycamine® 50 mg/100 mg poeder voor oplossing voor infusie (in natriumvorm). De toe te dienen hoeveelheid na reconstitutie is 10 mg/ml en 20 mg/ml, resp. (in natriumvorm). **Farmacotherapeutische groep:** Overige antimycotica voor systemisch gebruik, ATC-code: J02AX05. **Therapeutische indicaties:** *Volwassenen, adolescenten > 16 jaar en ouderen:* Behandeling van invasieve candidiasis; Behandeling van oesofageale candidiasis bij patiënten voor wie intraveneuze therapie geschikt is; Prophylaxe van Candida infectie bij patiënten die allogeene hematopoïetische stamceltransplantatie ondergaan of van wie wordt verwacht dat ze aan neutropenie lijden gedurende 10 dagen of langer. *Kinderen (inclusief neonaten) en adolescenten < 16 jaar:* Behandeling van invasieve candidiasis; Prophylaxe van Candida infectie bij patiënten die allogeene hematopoïetische stamceltransplantatie ondergaan of van wie wordt verwacht dat ze aan neutropenie lijden gedurende 10 dagen of langer. Bij de beslissing Mycamine te gebruiken dient rekening gehouden te worden met het potentiële risico voor de ontwikkeling van levertuoren. Mycamine dient daarom uitsluitend te worden gebruikt als andere antifungale middelen niet in aanmerking komen. **Dosering en wijze van toediening:** Behandeling van invasieve candidiasis: 100 mg/dag, 2 mg/kg/dag bij een lichaamsgewicht < 40 kg. Als de patiënt in onvoldoende mate reageert, bv. indien de kweken positief blijven of de klinische toestand niet verbetert, dan mag de dosis worden verhoogd tot 200 mg/dag bij patiënten met een lichaamsgewicht > 40 kg of tot 4 mg/kg/dag bij patiënten met een lichaamsgewicht ≤ 40 kg. Prophylaxe van Candida infectie: 50 mg/dag, 1 mg/kg/dag bij een lichaamsgewicht < 40 kg. Behandeling van oesofageale candidiasis: 150 mg/dag, 3 mg/kg/dag bij een lichaamsgewicht < 40 kg. **Contra-indicaties:** Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel, voor andere echinocandinen of voor één van de hulpstoffen. **Waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik:** De ontwikkeling van foc of veranderde hepatocytten (FAH) en hepatocellulaire tumoren werd bij ratten waargenomen na een behandelingsperiode van 3 maanden of langer. De leverfunctie dient zorgvuldig te worden gecontroleerd tijdens behandeling met micafungine. Om het risico op adaptieve regeneratie en mogelijk daaropvolgende levertuormorfing te minimaliseren, wordt vroegtijdig staken aanbevolen indien significante en persistente verhoging van ALT/AST optreedt. De micafungine behandeling dient uitgevoerd te worden na een zorgvuldige risico/voordelen bepaling, met name bij patiënten met ernstige leverfunctiestoornissen of chronische leverziekten die preneoplastische aandoeningen vertegenwoordigen, of bij het tegelijkertijd ondergaan van een behandeling met hepatotoxische en/of genotoxische eigenschappen. Er zijn onvoldoende gegevens beschikbaar over de farmacokinetiek van micafungine bij patiënten met ernstige leverfunctiestoornis. Er kunnen anafylactische/anafylactische reacties optreden, waarna de infusie met micafungine moet worden stopgezet en de juiste behandeling moet worden ingesteld. Exfoliatieve huidreacties zijn gemeld; als patiënten uitslag ontwikkelen, dienen zij nauwkeurig geobserveerd te worden. De therapie dient gestopt te worden als de laesies verergeren. In zeldzame gevallen is er hemolyse gerapporteerd. In dit geval dient nauwlettend te worden gevolgd of er geen verslechtering optreedt en dient een risico/baten analyse gedaan te worden van voortzetting van de therapie. Patiënten dienen nauwlettend te worden gecontroleerd op verslechtering van de nierfunctie. Patiënten met zeldzame galactose intolerantie, Lapp lactasedeficiëntie of galactosegalactose malabsorptie dienen dit middel niet te gebruiken. **Interacties:** Patiënten die Mycamine in combinatie met sirolimus, nifedipine of itraconazol ontvangen, dienen te worden gecontroleerd op toxiciteit van sirolimus, nifedipine of itraconazol. Gelijktijdige toediening van micafungine met amfetorine B-desoxycholeaat is alleen toegestaan wanneer de voordelen duidelijk opwegen tegen de risico's, met een scherpe controle op mogelijke toxiciteit van amfetorine B-desoxycholeaat. **Bijwerkingen:** De volgende bijwerkingen deden zich vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$) voor: leukopenie, neutropenie, anemie, hypokaliëmie, hypomagnesiëmie, hypocalciëmie, hoofdpijn, febitis, misselijkheid, braken, diarree, buikpijn, verhoogd bloedalkaline-fosfatase, verhoogd aspartaataminotransferase, verhoogd alanineaminotransferase, verhoogd bilirubine in het bloed (inclusief hyperbilirubinemie), afwijkende leverfunctietest, uitslag, pyrexie, koude rillingen. Naast bovengenoemde bijwerkingen zijn bij kinderen tevens vaak thrombocytopenie, tachycardie, hypertensie, hypotensie, hyperbilirubinemie, hepatomegalie, acuut nierfalen en verhoogd bloeddurem gemeld. In de volledige SPC tekst worden de soms, zelden voorkomende bijwerkingen en bijwerkingen die niet met de beschikbare gegevens kunnen worden bepaald gemeld. **Afleveringsstatus:** UR. **Overige productinformatie:** Astellas Pharma B.V. Sylviusweg 62, 2333 BE Leiden, PO Box 344, 2300 AH Leiden, phone: +31(0)71 545 57 45, fax: +31(0)71 545 58 00.

Referenties: 1. Sinds 2002; aantal patiëntendagen berekend over aantal verkochte Kg (Bron: IMS 12/02- 09/12/ gemiddelde dagdosering gedurende 14 aanbevolen behandeling (bron: SmPC). Verondersteld te behandelduur is 14 dagen. 2. SmPC Mycamine 25042008. 13-MYC-003

