

Inhoudsopgave

Vaccinatie en afweerstoornissen	2
1. Aanleiding en achtergrond	2
2. Afweerstoornis door medicatie	2
3. Wanneer zorgen immuunsuppressiva voor immuunsuppressie?	3
4. Hoe lang houdt de immuunsuppressie aan?	4
5. Vaccineren bij immuunsuppressie: doen of uitstellen?	4
6. Geïnactiveerde vaccins tijdens immuunsuppressie	4
6.1 DKT-vaccinatie tijdens de zwangerschap	5
7. Levend verzwakte vaccins en immuunsuppressie	6
7.1 De moeder gebruikte tijdens de zwangerschap biologicals en heeft die over gedragen op haar kind	6
8. Afweerstoornis bij hematologische aandoeningen	7
9. Hiv-infectie	7
10. Aangeboren immuundeficiënties	7
11. Tabel 1. Veel gebruikte medicatie die de afweer onderdrukken	8
12. Referenties	10

Vaccinatie en afweerstoornissen.

1. Aanleiding en achtergrond.

In Nederland hebben veel mensen een afweerstoornis, niet alleen volwassenen, maar ook kinderen en adolescenten (1). Het betreft meestal mensen met verworven afweerstoornissen die kunnen optreden bij gebruik van immuunsuppressiva. Mensen krijgen immuunsuppressieve medicatie ter behandeling van verschillende auto-immuunziekten, waaronder de chronisch inflammatoire aandoeningen reumatoïde artritis (RA), systemische lupus erythematoses (SLE), de ziekte van Crohn en colitis ulcerosa (samen ook wel inflammatoire bowel disease, IBD genoemd) of psoriasis. Echter, niet alle medicatie die mensen krijgen tegen dit soort aandoeningen is immuunsuppressief. Maatwerk is dus van belang. Minder frequent hebben mensen aangeboren immuundeficiënties of afweerstoornissen die ontstaan door gebruik van medicatie na orgaan- of stamceltransplantatie, tijdens chemotherapie, als gevolg van maligne hematologische aandoeningen of door onbehandelde hiv-infectie.

In Nederland leven ongeveer 1 miljoen mensen met een auto-immuunziekte (2). Hoeveel mensen daarvoor behandeld worden met immuunsuppressiva is onbekend. Wel weten we dat minstens 40.000 mensen (mannen en vrouwen) behandeld worden met TNF α -blokkers, ook wel 'biologicals' genoemd. Zoals de naam zegt, remmen deze middelen TNF- α , wat een cytokine is, die het optreden van een ontstekingsreactie bevordert. Andere biologicals zijn interleukine-remmers, B-cel remmers en T-celremmers.

Het aantal mensen dat TNF α -blokkers gebruikt neemt elk jaar met ongeveer 4.000 mensen toe. Deze middelen worden ook in toenemende mate gegeven aan zwangere vrouwen (3, 4).

Mensen die immuunsuppressiva gebruiken hebben een hoger risico op het oplopen van bepaalde infecties met soms een gecompliceerder beloop hiervan. Daarom zijn mensen die immuunsuppressiva gebruiken gebaat bij vaccinatie. Helaas gaat het onderdrukken van de afweer met immuunsuppressiva vaak gepaard met een verminderde respons op vaccinatie, waardoor de bescherming van de vaccinatie mogelijk minder goed is.

Deze handreiking geeft een beknopt overzicht van de implicaties voor vaccinaties vanuit het RVP bij verschillende afweerstoornissen. De [LCI handleiding vaccinatie bij chronisch inflammatoire aandoeningen](#) geeft uitgebreide informatie over dit onderwerp. Veel informatie uit dit stuk is ook beschreven in de protocollen van de Landelijke Coördinatie Reizigersadvisering.

2. Afweerstoornis door medicatie

Om te beoordelen of bepaalde medicatie een afweer onderdrukkend effect heeft, is het belangrijk om de volgende dingen te doen:

1. Vraag na:
 - welke medicatie wordt gebruikt en voor welke aandoening wordt het middel gegeven
 - wanneer is/wordt gestart of gestopt met de medicijnen
 - wat de dosering is/was

2. Zoek in het [Farmacotherapeutisch Kompas](#) bij *Eigenschappen* of er iets over de werking van het middel is beschreven en bij *Interacties* wat het effect op vaccinatie is. Kijk ook in het [kinderformularium](#) als de afweerstoornis bij het kind zelf aanwezig is.
3. Kijk welke informatie er in de bijsluiter van het geneesmiddel (SPC-tekst) staat.
4. Lees wat de [LCI handleiding vaccinatie bij chronisch inflammatoire aandoeningen](#) zegt over dit geneesmiddel.

Met opmerkingen [NvdM1]: Link naar website maken: <https://www.kinderformularium.nl/>

Overleg bij vragen of twijfel met een medisch adviseur.

[Tabel 1](#) geeft een overzicht van veel gebruikte immuunsuppressiva. De lijst is niet volledig. Er komen regelmatig nieuwe middelen op de markt en/of middelen krijgen een nieuwe indicatie. Neem dus altijd een goede anamnese af en volg zo veel mogelijk het stappenplan dat hierboven is beschreven.

Met opmerkingen [NvdM2]: graag zo maken dat als iemand hierop klikt, ze gelijk doorgaan naar Tabel 1.

3. Wanneer zorgen immuunsuppressiva voor immuunsuppressie?

Niet alle gebruik van immuunsuppressiva leidt direct tot immuunsuppressie en dus tot een verminderde respons na vaccinatie. De mate van immuunsuppressie wordt bepaald door verschillende factoren:

- De manier van toedienen.
 - De klasse van immuunsuppressiva.
 - Hoe lang het immuunsuppressivum wordt gegeven.
 - Of er één immuunsuppressivum of een combinatie van middelen wordt gebruikt.
 - Of het een 1^{ste} vaccinatie betreft of een booster dosis.
- Inhalatie en uitwendig gebruik van immuunsuppressiva zorgen niet voor substantiële systemische immuunsuppressie.
- Hoge doseringen en combinatie therapie geven meer immuunsuppressie dan lage dosering en monotherapie.
- Sommige doseringen van corticosteroïden hebben, met name bij kortdurend gebruik, geen immuunsuppressief effect. Bij volwassenen heeft prednison i.h.a. geen immuunsuppressief effect bij <10 mg/dg (of equivalent hiervan voor ander corticosteroïd) korter dan 2 weken. Voor kinderen <10 kg is de grens <0,5 mg/kg korter dan 2 weken. Als bij volwassenen de cumulatieve dosering <700 mg prednison is, is er ook geen immuunsuppressief effect. Voor kinderen hangt een cumulatieve dosering samen met het lichaamsgewicht, maar is niet goed bekend.
- Immuunsuppressie is sterker bij een 1^{ste} vaccinatie dan bij een booster dosis, omdat er bij een booster dosis al immunologisch geheugen is opgebouwd.

Met opmerkingen [NvdM3]: Volwassenen bij elkaar. Zie H4

Overleg hierover bij twijfel met de behandelend arts.

4. Hoe lang houdt de immuunsuppressie aan?

Immuunsuppressiva worden afgebroken met een bepaalde halfwaardetijd. De duur van de immuunsuppressie is echter langer dan je op grond van deze halfwaardetijd mag verwachten, omdat de immuuncellen ook tijd nodig hebben om hun functie te herstellen.

- ➔ Voor volwassenen geldt dat bij dosering prednison > 10mg/dg langer dan 2 weken of >700mg in totaal het immuunsuppressieve effect aanhoudt tot 1 maand na de laatste inname.
- ➔ Voor kinderen <10 kg geldt dat bij dosering prednison >0,5 mg/kg langer dan 2 weken het immuunsuppressieve effect aanhoudt tot 1 maand na de laatste inname.
- ➔ Voor de meeste andere immuunsuppressiva geldt dat het immuunsuppressieve effect tot 3 maanden na het stoppen van de therapie aan kan houden (1). Bij sommige middelen, zoals rituximab en leflunomide houdt dit effect nog langer aan.

5. Vaccineren bij immuunsuppressie: doen of uitstellen?

De beslissing om te vaccineren is een afweging tussen enerzijds het risico op en de ernst van de infectieziekte en anderzijds de te verwachten effectiviteit en bijwerkingen van het vaccin. Die verschillen per persoon en per situatie. Ook de duur van het gebruik van immuunsuppressiva speelt een rol.

- ➔ Beoordeel of de vaccinatie uitgesteld kan worden, bijvoorbeeld omdat de immuunsuppressiva slechts kort gebruikt worden.
- ➔ Vaccineer bij voorkeur vóór start van immuunsuppressieve therapie.
 - Hierbij geldt voor geïnactiveerde vaccins een termijn van minimaal 2 weken vóór start van immuunsuppressiva i.v.m. de benodigde opbouw van de vaccinatie respons.
 - Bij levend verzwakte vaccins is de termijn 4 weken voorafgaand aan de start van de immuunsuppressie.
- ➔ Levend verzwakte vaccins zijn gecontra-indiceerd tijdens gebruik van immuunsuppressiva vanwege veiligheidsrisico voor patiënten, tenzij in overleg met een klinisch expert.
- ➔ Geïnactiveerde vaccins kunnen veilig gegeven worden bij mensen met een afweerstoornis, maar het effect kan verminderd zijn.
- ➔ Er zijn tot op heden geen aanwijzingen dat toediening van een geïnactiveerd vaccin een opvlamming van de auto-immuunziekte geeft (1, 5-8).

6. Geïnactiveerde vaccins tijdens immuunsuppressie

Alle RVP-vaccins zijn geïnactiveerde vaccins, behalve de BMR-vaccinatie. Bij toediening van geïnactiveerde vaccins onder immuunsuppressie kan de immunrespons na vaccinatie verminderd zijn, waardoor er minder antistoffen en B- en T-cel geheugencellen worden aangemaakt en het vaccin mogelijk minder effectief is (1).

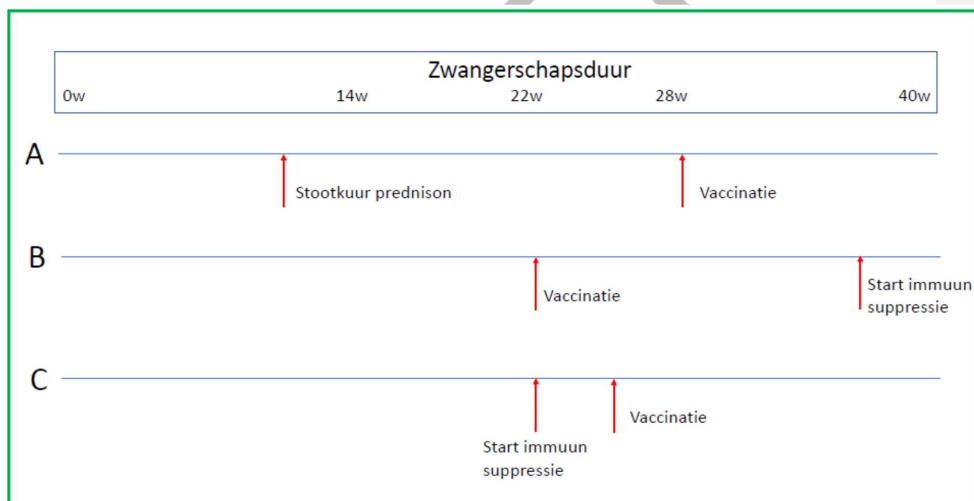
6.1 DKT-vaccinatie tijdens de zwangerschap.

De 22wekenprik is ook een geïnactiveerd, zogenaamd 'dood' vaccin en kan veilig gegeven worden bij zwangere vrouwen die immuunsuppressiva gebruiken, zoals ook is beschreven in de hoofdstukken over **contra-indicaties en maternale kinkhoestvaccinatie van de richtlijn uitvoering RVP**. Door de verminderde immuunrespons na de 22wekenprik kunnen er mogelijk minder antistoffen naar het kind worden overgedragen. Deze lagere concentratie antistoffen beschermt het kind wel na de geboorte, maar mogelijk niet tot de leeftijd van 3 maanden (9). Daarom krijgen deze kinderen ook de eerste (extra) DKTP-Hib-HepB vaccinatie tussen 6 en 9 weken (aangepast schema).

Met opmerkingen [NvdM4]: Graag link naar richtlijn maken

Bij twijfel of een kind van een moeder die tijdens de zwangerschap de 22wekenprik heeft gehad maar ook immuunsuppressiva heeft gebruikt een standaard of een aangepast RVP schema moet krijgen, is het belangrijk het volgende te weten:

1. Wanneer en hoe lang heeft de vrouw het immuunsuppressivum gebruikt?
2. Wanneer is de vrouw gevaccineerd?
3. Is het aan te nemen dat de immuunsuppressie de antistof respons op de vaccinatie heeft geremd?
4. Is het aan te nemen dat hierdoor minder overdracht van antistoffen naar het kind heeft plaats gevonden?



Zo zal de zwangere vrouw van voorbeeld A uit bovenstaande figuur een normale immuunrespons en dus normale overdracht van antistoffen naar haar kind hebben. Dit geldt ook voor de zwangere vrouw in voorbeeld B. Immers als je minimaal 2 weken voor de start van gebruik van immuunsuppressiva vaccineert met het geïnactiveerde DKT vaccin, zal er een normale vaccinatierespons ontstaan en zal de moeder de antistoffen dus ook kunnen doorgeven aan haar kind. De immuunsuppressie beïnvloedt de overdracht via de placenta niet. Deze kinderen kunnen dus een standaard schema volgen.

Het kind van de zwangere vrouw uit voorbeeld C zal waarschijnlijk wel minder antistoffen krijgen. Dit kind krijgt daarom een aangepast schema.

Samengevat geldt voor de 22wekenprik:

Immuunsuppressiva vooraf en tijdens de zwangerschap kunnen onderdrukking van de afweerreactie veroorzaken, niet van het transplacentair transport. Als die antistofrespons op gang is, zullen immuunsuppressiva dit transport niet afremmen.

Dus voor de bepaling van de primaire DKTP-serie voor zuigelingen na maternale DKT vaccinatie geldt:

- 22wekenprik minimaal 2 weken vóór start immuunsuppressiva: normale antistof vorming. Advies: 3-5-11 DKTP-schema.
- 22wekenprik binnen 1 maand ná stoppen van prednisonkuur >10mg/dg langer dan 2 weken of >700mg bij moeder: immuunsuppressief effect van prednison. Advies: 2-3-5-11 DKTP-schema.
- 22wekenprik minimaal 1 maand ná stoppen van prednisonkuur >10mg/dg langer dan 2 weken of >700mg bij moeder: immuunsuppressief effect van prednison verdwenen. Advies: 3-5-11 DKTP-schema.
- 22wekenprik binnen 3 maand* ná stoppen van andere immuunsuppressiva dan corticosteroiden: immuunsuppressief effect. Advies: 2-3-5-11 DKTP-schema.
- 22wekenprik minimaal 3 maand* ná stoppen van andere immuunsuppressiva dan corticosteroiden: immuunsuppressief effect meestal verdwenen. Advies: 3-5-11 DKTP-schema.

*: Bij sommige middelen, zoals rituximab en leflunomide houdt dit effect nog langer aan.

Bij onzekerheid over het effect van de immuunsuppressieve middelen op de maternale vaccinatie indiceert de jeugdarts een 2-3-5-11 DKTP-schema voor de zuigeling.

7. Levend verzwakte vaccins en immuunsuppressie.

Op dit moment is binnen het RVP alleen het BMR-vaccin een levend verzwakt vaccin. Afhankelijk van de ernst van de immunestoornis zijn levend verzwakte vaccins gecontra-indiceerd zijn vanwege mogelijke problemen met de veiligheid en de effectiviteit (10). Zie ook het hoofdstuk over **contra-indicaties van de richtlijn uitvoering RVP.**

Mogelijk zal het levend verzwakte rotavirus-vaccin in de komende jaren aan het RVP worden toegevoegd. Verder komen kinderen, die geboren zijn in een land met een tuberculose incidentie >50 per 100000, in aanmerking voor BCG-vaccinatie, ook een levend verzwakt vaccin. BCG zal in de toekomst op de leeftijd van 2-3 maanden worden toegediend.

Bij kinderen met een afweerstoornis, zal het kind in overleg met de behandelend kinderarts geen BMR-vaccinatie krijgen of zal deze worden uitgesteld. Ditzelfde geldt voor een eventuele BCG- of rotavirus-vaccinatie.

7.1 De moeder gebruikte tijdens de zwangerschap biologicals en heeft die over gedragen op haar kind

Sommige biologicals die tijdens de zwangerschap worden gebruikt, kunnen via de placenta worden overgedragen op het kind. Er is nog veel onduidelijkheid over de effecten van de verschillende biologicals op het zich ontwikkelend immuunsysteem van de zuigelingen. Wel is bekend dat specifieke biologicals tot 12 maanden lang bij zuigelingen kunnen circuleren. Momenteel is er in samenwerking met de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde (NVK) een richtlijn in voorbereiding over het gebruik van TNF α -blokkers (*biologicals*) in de zwangerschap en de gevolgen voor het beleid rond vaccinatie van de pasgeborenen.

Met opmerkingen [NvdM5]: Graag link naar de richtlijn maken

- ➔ Zonder spiegelbepaling zijn levend verzwakte vaccins voor kinderen van moeders, die deze middelen tijdens de zwangerschap hebben gebruikt, de eerste maanden na de bevalling gecontra-indiceerd. Denk hierbij aan een vervroegde BMR, rotavirusvaccinatie en BCG vaccinatie. Overleg zo nodig met de behandelend specialist van de moeder of met de kinderarts, die tevens de taak van coördinator RVP binnen het ziekenhuis heeft.
- ➔ De overige vaccinaties in het 1e jaar volgens het Rijksvaccinatieprogrammaschema zijn allemaal geïnactiveerde vaccins en kunnen zonder gevaar gegeven worden. Soms kan een kinderarts aangeven dat een extra DKTP-Hib-HepB en/of Pneumokokken vaccinatie bij een kind van een moeder, die tijdens de zwangerschap biologicals heeft gebruikt, wenselijk is om de immuunrespons bij het kind te verbeteren. Meestal heeft de kinderarts dan een titer bepaling na de primaire serie gedaan. Het gaat vooral om pneumokokken en Hib conjugaatvaccinatie die het meest gevoelig lijken.
- ➔ Het 1e levend verzwakte vaccin dat volgens het huidige RVP-schema wordt gegeven is het BMR-vaccin. Deze wordt pas op de leeftijd van 14 maanden gegeven. Het is zeer onwaarschijnlijk dat er dan nog biologicals bij het kind circuleren of functionele beperkingen van het immuunsysteem aanwezig zijn. De BMR kan dus gewoon worden gegeven.

Met opmerkingen [NvdM6]: Toegevoegd nav casus Rendelien

8. Afweerstoornis bij hematologische aandoeningen

Bij maligne hematologische ziektes zoals lymfomen, leukemie, de ziekte van Kahler, kan de afweer gestoord zijn, ook zonder gebruik van medicatie. Overleg met de behandelend arts over de mate van immuunsuppressie.

9. Hiv-infectie

Bij een hiv-infectie kan de mate van afweerstoornis worden ingeschat aan de hand van het aantal CD4 cellen. Met de huidige medicatie hebben veel patiënten een zogenaamde “undetectable viral load” en een normaal CD4 aantal ($\geq 500/\text{mm}^3$). In dat geval hebben zij een vrijwel normale afweer. Vaccinatie leidt dan in de meeste gevallen tot voldoende respons en antistoffen en ook de BMR vaccinatie kan veilig gegeven worden. Overleg zo nodig met de behandelend arts.

10. Aangeboren immuundeficiënties

Bij aangeboren immuundeficiënties kan er bijvoorbeeld een stoornis zijn in de aanmaak van antistoffen (bv immuunglobuline-deficiëntie), een stoornis in de functie van cellen van het immuunsysteem (bv T-cellen) of een deficiëntie van complement factoren. Overleg met een behandelend arts over vaccinatie.

11. Tabel 1. Veel gebruikte medicatie die de afweer onderdrukken

De lijst is niet volledig. Er komen regelmatig nieuwe middelen en/of indicaties bij. Voor meer informatie lees de [LCI handleiding vaccinatie bij chronisch inflammatoire aandoeningen](#).

groep	Voorbeelden; generiek + specialité	Voorbeelden van indicaties	opmerkingen
corticosteroiden	budesonide; Budenofalk®, Cortiment®, Entocort®, Jorveza® dexamethasone; Oradexon® hydrocortisone; Plenadren®, Solu-Cortef® prednison triamcinolone; Kenakort®, Trispan®	Divers, oa inflammatoire aandoeningen, allergische reacties, long- en huidaandoeningen	Geen effect op de systemische afweer: - injecties (bv in een gewricht) - uitwendig gebruik - inhalatie, neusspray - suppletie therapie (bijnierschorsinsufficiëntie) - kortdurende stootkuur - budesonide
antimetabolieten	azathioprine; Azafalk®, Imuran® methotrexate; Ebetrex®, Emthexate®, Injexate® mycofenolzuur; Myfortic®	IBD, RA, psoriasis, orgaantransplantatie	
TNF-α blokkers	adalimumab; Amgevita®, Hulio®, Humira®, Hyrimoz®, Idacio®, Imraldi® certolizumab; Cimzia® etanercept; Benepali®, Enbrel®, Erelzi® golimumab; Simponi® infliximab; Flixabi®, Inflectra®, Remicade®, Remsima®, Zessly®	IBD, RA, psoriasis	
calcineurine remmers	ciclosporine; Ciqorin®, Neoral®, Sandimmune® tacrolimus; Adport®, Advagraf®, Dailiport®, Envarsus®, Modigraf®, Prograf®	Eczeem, psoriasis, colitis ulcerosa	
complement remmers	eculizumab; Soliris®	Paroxismale nachtelijke hemogloburie	verhoogde kans op meningokokken infecties-vaccinatie MenACWY en B geïndiceerd
interleukineremmers	anakinra; Kineret® basiliximab; Simulect®	Z v Crohn, psoriasis, jicht, RA, niertransplantatie	

	canakinumab; Ilaris® secukinumab; Cosentyx® tocilizumab; RoActemra® ustekinumab; Stelara®		
B en T cel remmers	abatacept; Orencia® belimumab; Benlysta® rituximab; MabThera®, Rixathon®, Truxima® sirolimus; Rapamune®	RA, SLE, orgaantransplantatie, maligniteiten	

CONCEPT

12. Referenties.

1. bestrijding-RIVM Lci. Landelijke adviezen voor vaccinatie bij chronische inflammatoire aandoeningen Bilthoven2020 [Available from: https://lci.rivm.nl/sites/default/files/2020-02/Chronisch%20inflammatoire%20aandoeningen_0.pdf].
2. Hoefnagel J, Sonder G, Visser L. Afweeronderdrukter beperkt vaccinatieopties. Medisch Contact. 2016;25.
3. Mahadevan U, Cucchiara S, Hyams JS, Steinwurz F, Nuti F, Travis SP, et al. The London Position Statement of the World Congress of Gastroenterology on Biological Therapy for IBD with the European Crohn's and Colitis Organisation: pregnancy and pediatrics. Am J Gastroenterol. 2011;106(2):214-23; quiz 24.
4. Gotestam Skorpen C, Hoeltzenbein M, Tincani A, Fischer-Betz R, Elefant E, Chambers C, et al. The EULAR points to consider for use of antirheumatic drugs before pregnancy, and during pregnancy and lactation. Ann Rheum Dis. 2016;75(5):795-810.
5. Heijstek MW, Scherpenisse M, Groot N, Tacke C, Schepp RM, Buisman AM, et al. Immunogenicity and safety of the bivalent HPV vaccine in female patients with juvenile idiopathic arthritis: a prospective controlled observational cohort study. Ann Rheum Dis. 2014;73(8):1500-7.
6. Heijstek MW, Kamphuis S, Armbrust W, Swart J, Gorter S, de Vries LD, et al. Effects of the live attenuated measles-mumps-rubella booster vaccination on disease activity in patients with juvenile idiopathic arthritis: a randomized trial. JAMA. 2013;309(23):2449-56.
7. Toussiot E, Bereau M. Vaccination and Induction of Autoimmune Diseases. Inflamm Allergy Drug Targets. 2015;14(2):94-8.
8. Buhler S, Eperon G, Ribi C, Kyburz D, van Gompel F, Visser LG, et al. Vaccination recommendations for adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. Swiss Med Wkly. 2015;145:w14159.
9. Gezondheidsraad. Vaccinatieschema zuigelingen na maternale kinkhoestvaccinatie. Den Haag: Gezondheidsraad; 2018. Report No.: 2018/27.
10. Croce E, Hatz C, Jonker EF, Visser LG, Jaeger VK, Buhler S. Safety of live vaccinations on immunosuppressive therapy in patients with immune-mediated inflammatory diseases, solid organ transplantation or after bone-marrow transplantation - A systematic review of randomized trials, observational studies and case reports. Vaccine. 2017;35(9):1216-26.

Gewijzigde veldcode