



## 12. Immuniteit

- 12.1. Vaccins
- 12.2. Immunoglobulinen
- 12.3. Immunomodulatoren
- 12.4. Allergie

### 12.1. Vaccins

**Tabel 12a. Basisvaccinatieschema bij zuigelingen, kinderen en adolescenten (Hoge Gezondheidsraad, Advies 9606, 2021) en de gratis verstrekte vaccins (de Gemeenschappen) (situatie op 1 januari 2024)**

Leeftijd	Advies HGR	Vaccins gratis aangeboden door de Vlaamse Gemeenschap	Vaccins gratis aangeboden door de Federatie Wallonië-Brussel
8 weken	polio, difterie, tetanus, kinkhoest, Hib, hepatitis B: 1 dosis	Hexyon® (Imovax Polio®)	Vaxelis®
	pneumokok: 1 dosis	Prevenar 13®	Prevenar 13®
	rotavirus: 1 dosis	/	/
12 weken	polio, difterie, tetanus, kinkhoest, Hib, hepatitis B: 2 dosis	Hexyon®	Vaxelis®
	rotavirus: 2 dosis	/	/
16 weken	polio, difterie, tetanus, kinkhoest, Hib, hepatitis B: 3 dosis	Hexyon® (Imovax Polio®)	Vaxelis®
	pneumokok: 2 dosis	Prevenar 13®	Prevenar 13®
	eventueel rotavirus 3 dosis, afhankelijk van het gebruikte vaccin	/	/
12 maanden	mazelen, bof, rubella: 1 dosis	M.M.R. VaxPro®	M.M.R. VaxPro®
	pneumokok: 3 dosis	Prevenar 13®	Prevenar 13®
13 à 15 maanden	polio, difterie, tetanus, kinkhoest, Hib, hepatitis B: 4 dosis	Hexyon® (Imovax Polio®)	Vaxelis®
	meningokok ACWY	Nimenrix®	Nimenrix®
5 à 6 jaar	polio, difterie, tetanus, kinkhoest: herhalingsinenting	Infanrix-IPV® (1 leerjaar) (Imovax Polio®)	Infanrix-IPV® (3 kleuterklas)
7 à 9 jaar/10 à 11 jaar	mazelen, bof, rubella: 2	M.M.R. VaxPro® (4 leerjaar)	M.M.R. VaxPro® (2 leerjaar)



	dosis		
11 à 13 jaar	meisjes en jongens: humaan papillomavirus (2 doses)	Gardasil 9® (meisjes en jongens, 1 jaar secundair)	Gardasil 9® (meisjes en jongens, 2 jaar secundair)
15 à 16 jaar	difterie, tetanus, kinkhoest (gereduceerde hoeveelheid difterie-anatoxine en <i>Bordetella pertussis</i> -antigenen)	Boostrix® (3 jaar secundair)	Boostrix® (4 jaar secundair)
	meningokok ACWY	/	/

Vaccins online bestellen via Vaccinnet ([www.vaccinnet.be](http://www.vaccinnet.be)). Bij problemen: e-mail naar [vaccinnet@vlaanderen.be](mailto:vaccinnet@vlaanderen.be). Registratie van elke vaccinatie in Vaccinnet is verplicht. Een aantal vaccins worden ook gratis aangeboden voor inhaalvaccinaties bij kinderen en adolescenten: meer details via [website Vlaamse Gemeenschap](http://website.VlaamseGemeenschap.be).

Vaccins online bestellen via <https://www.e-vax.be>; bij problemen: e-mail naar [support@e-vax.be](mailto:support@e-vax.be). Registratie van elke vaccinatie op e-vax.be wordt sterk aangemoedigd. Een aantal vaccins worden ook gratis aangeboden voor inhaalvaccinaties bij kinderen en adolescenten. Meer details via [website Franse Gemeenschap](http://website.FranseGemeenschap.be).

Eén extra dosis van het pediatrisch hepatitis B-vaccin binnen de 12 uur na de geboorte bij kinderen van een HBs-antigeen positieve moeder (zie 12.1.1.7).

Imovax Polio® (vaccin tegen polio alleen): enkel voor primovaccinatie van kinderen die niet met het in het basisvaccinatieschema aanbevolen combinatievaccin gevaccineerd kunnen worden. Imovax Polio® wordt in de Federatie Wallonië-Brussel sinds 1 september 2023 enkel gratis aangeboden in de ONE raadplegingen.

Nimenrix® (vaccin tegen meningokokken ACWY) vervangt Neisvac-C® (vaccin tegen meningokok C) sinds 1 juli 2023 in de Vlaamse Gemeenschap, sinds 1 september 2023 in de Federatie Wallonië-Brussel. De kinderen worden op de leeftijd van 13 à 15 maanden dus niet alleen gevaccineerd tegen meningokokken van serogroep C, maar ook tegen meningokokken van serogroepen A, W en Y (zie 12.1.2.5). De HGR beveelt ook één dosis van een geconjugeerd vaccin tegen meningokokken ACWY aan op de leeftijd van 15 à 16 jaar (op hetzelfde ogenblik als de herhalingsinenting tegen difterie-tetanus-kinkhoest): deze dosis wordt niet gratis aangeboden door de Gemeenschappen. (situatie op 01/01/2024).

De Hoge Gezondheidsraad beveelt aan om de 2 dosis van het vaccin tegen mazelen, bof, rubella toe te dienen op de leeftijd van 7 à 9 jaar (zie 12.1.3.1). In de **Federatie Wallonië-Brussel** wordt sinds het schooljaar 2020-2021 de 2 dosis toegediend op de leeftijd van 7 à 8 jaar (2 leerjaar) in plaats van op de leeftijd van 11 à 12 jaar (6 leerjaar), met een overgangsperiode tot 2024 [meer info: "[dossier sur la phase de transition vaccination RRO2 \(pdf\)](#)" en [brief aan de ouders](#)]. In de **Vlaamse Gemeenschap** wordt vanaf het schooljaar 2023-2024 de 2 dosis toegediend in het 4 leerjaar in plaats van het 5 leerjaar. Dit betekent dat gedurende 1 schooljaar (2023-2024) beide groepen een dosis zullen aangeboden krijgen (situatie op 01/01/2024).

Enkel voor jongeren die niet als zuigeling werden gevaccineerd tegen hepatitis B, wordt het vaccin Engerix-B 20® ter beschikking gesteld door de Gemeenschappen; het schema bestaat uit 2 doses (zie 12.1.1.7).

**Tabel 12b. Vaccinaties bij volwassenen: vaccins gratis aangeboden door de gemeenschappen (situatie op 1 januari 2024)**

	Vlaamse Gemeenschap: vaccins en doelgroepen	Federatie Wallonië-Brussel: vaccins en doelgroepen
difterie, tetanus, kinkhoest (gereduceerde hoeveelheid difterie-anatoxine en <i>Bordetella pertussis</i> -antigenen)	Boostrix® <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zwangere vrouwen (tussen week 24 en 32) en cocoonvaccinatie</li> <li>• Personen die werken met kleine kinderen</li> </ul>	Boostrix® <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zwangere vrouwen (tussen week 24 en 32)</li> <li>• Herhalingsinenting tot de leeftijd van 20 jaar</li> <li>• Inhaalvaccinatie van</li> </ul>



	<ul style="list-style-type: none"> <li>Alle indicaties voor primovaccinatie of herhalingsvaccinatie om de 10 jaar tegen difterie, tetanus en kinkhoest bij adolescenten en volwassenen</li> </ul>	studenten niet-universitair hoger onderwijs
polio	Imovax Polio® Asielzoekers en personen die uit landen komen waar polio circuleert, zie <i>Wanda voor artsen (Polio)</i>	/
influenzavaccin	Vaxigrip Tetra® Bewoners van erkende zorginstellingen (bv. Woonzorgcentra)	/
mazelen, bof, rubella	M.M.R. VaxPro® - Inhaalvaccinatie van personen geboren na 1970 die geen twee dosissen kregen	M.M.R. VaxPro® <ul style="list-style-type: none"> <li>Inhaalvaccinatie van personen tot de leeftijd van 20 jaar die geen twee doses kregen</li> <li>Inhaalvaccinatie van studenten niet-universitair hoger onderwijs</li> </ul>

Vaccins online bestellen via Vaccinnet ([www.vaccinnet.be](http://www.vaccinnet.be)). Bij problemen: e-mail naar [vaccinnet@vlaanderen.be](mailto:vaccinnet@vlaanderen.be). Registratie van elke vaccinatie in Vaccinnet is verplicht. Meer details over de vaccins die gratis verstrekt worden door de Vlaamse Gemeenschap, zie *website Vlaamse gemeenschap*.

Vaccins liefst online bestellen via <https://www.e-vax.be>; bij problemen: e-mail naar [support@e-vax.be](mailto:support@e-vax.be). Meer details over de vaccins die gratis verstrekt worden door de Franse Gemeenschap, zie *website Franse Gemeenschap*.

## Plaatsbepaling

- Vaccins worden toegediend voor actieve immunisatie.
  - Het contact met het antigeen uit het vaccin leidt meestal tot een humoraal immuunantwoord (meting door antilichaambepaling) en een cellulair immuunantwoord (moeilijk te meten).
  - Het toegediende antigeen is een levende, verzwakte ziekteverwekker (virus of bacterie), een geïnactiveerd (dood) organisme of bestanddelen ervan (bv. antigeenextracten), een biosynthetisch bekomen antigeen of een geïnactiveerd exotoxine (anatoxine). In bepaalde COVID-19-vaccins coderen mRNA-strengen voor het antigeen of wordt de gensequentie voor het antigeen toegediend via een vector.
  - Adjuvantia worden soms toegevoegd om het immuunantwoord te verhogen.
- Graad van bescherming
  - De duur van de immuniteit en dus van bescherming na toediening van een vaccin is wisselend.
  - De graad van bescherming kan slechts ten dele geëvalueerd worden door het bepalen van de antilichaamtiter; de klinische significantie van de antilichaamtiter is niet altijd duidelijk.
- Basisvaccinaties en het basisvaccinatieschema
  - De Belgische Hoge Gezondheidsraad (HGR) beveelt een aantal basisvaccinaties aan, op basis van medische en epidemiologische argumenten: zie *Advies 9606, 2021. Tabel 12a*. toont het basisvaccinatieschema bij zuigelingen, kinderen en adolescenten. Dit betekent niet noodzakelijk dat deze vaccinaties opgenomen zijn in de vaccinatieprogramma's van de gemeenschappen. De vaccins



die gratis worden aangeboden door de gemeenschappen worden eveneens vermeld in *Tabel 12a.*

- Wanneer er geen (volledige) vaccinatie uitgevoerd was, zijn meestal inhaalvaccinaties mogelijk en wenselijk; zie de fiche "Inhaalvaccinatie" van de Hoge Gezondheidsraad: *Advies 9111 (2013)*.
- De Wereldgezondheidsorganisatie beoogt wereldwijd de eradicatie van polio en een sterke daling van het aantal baarmoederhalskankers en hepatitisinfecties, evenals de stop van de endemische verspreiding van mazelen en rubella (bv. in Europa). Vaccinatie tegen polio (verplicht in België), tegen mazelen en rubella, tegen hepatitis B en tegen humaan papillomavirus (HPV) is een van de sleutelstrategieën om deze doelen te bereiken. Dit vereist een jarenlange hoge vaccinatiegraad in de bevolking. Terwijl het poliovirus nog slechts in een beperkt aantal landen circuleert, is de circulatie van mazelen- en rubellavirussen nog veel wijder verspreid.
- Verplichte vaccinaties in België: de enige wettelijk verplichte vaccinatie bij kinderen is de primovaccinatie tegen polio. Verder zijn er twee inentingen die door de werkgever verplicht kunnen worden bij werknemers in specifieke hoogrisico-sectoren: het vaccin tegen tetanus en het vaccin tegen hepatitis B.
- Terugbetaling en verdeling van vaccins
  - RIZIV-terugbetaling: voor een aantal vaccins is er terugbetaling voorzien door het RIZIV, soms enkel bij bepaalde groepen (klik op het symbool **b**<sup>1</sup> voor de terugbetalingsmodaliteiten).
  - Vaccins verstrekt via de gemeenschappen
    - De vaccins voor de basisvaccinatie van zuigelingen, kinderen en adolescenten (*zie Tabel 12a. in 12.1.*) worden gratis verstrekt door de Vlaamse Gemeenschap en de Federatie Wallonië-Brussel, met uitzondering van het rotavirusvaccin. Een aantal vaccins worden ook gratis aangeboden voor inhaalvaccinaties bij kinderen en adolescenten. Meer details over de vaccins die gratis verstrekt worden door de gemeenschappen en de doelgroepen is te vinden via *website Vlaamse gemeenschap* en *website Franse Gemeenschap*.
    - Een aantal vaccins wordt via dezelfde kanalen gratis verstrekt voor bepaalde doelgroepen van volwassenen: *zie Tabel 12b. in 12.1.*
  - Terugbetaling in kader van reizen: de vaccins gebruikt in het kader van reisgeneeskunde worden niet terugbetaald, tenzij het vaccin tegen rabiës.
  - Een aantal vaccins wordt bij risicoberoepen volledig terugbetaald via het Federaal agentschap voor beroepsrisico's. Details zijn terug te vinden via de *website van Fedris*.
  - Het vaccin tegen gele koorts mag enkel toegediend worden door artsen verbonden aan een erkend centrum (*zie Wanda voor artsen (Travel clinics / yellow fever vaccination centres)*).
- Er zijn een aantal instanties in België die op hun website adviezen en nuttige informatie over vaccinaties geven.
  - De Hoge Gezondheidsraad (HGR): [www.health.belgium.be/nl/vaccinatie](http://www.health.belgium.be/nl/vaccinatie). De HGR geeft aanbevelingen over vaccinatie, op basis van medische en epidemiologische argumenten. De HGR houdt geen rekening met de kostprijs van vaccinatie en doet dus geen kosten-baten-afweging. Bij de vaccins worden in het Repertorium de adviezen van de HGR verkort weergegeven. Het BCFI geeft in zijn plaatsbepaling aanvullingen omtrent kracht van bewijs, de te verwachten winst in bepaalde groepen of de risico-batenverhouding.
  - Het Instituut voor Tropische Geneeskunde, met o.a. de richtlijnen in verband met reizigersvaccinatie: *Wanda voor artsen* (informatie enkel in het Engels) en *Wanda voor reizigers* (informatie in Nederlands, Frans en Engels).
  - Het departement "Zorg" van Vlaanderen: voor de vaccinatoren: *Infectieziekten en vaccinaties &gt; Vaccinaties* en [www.vaccinnet.be](http://www.vaccinnet.be); voor het publiek: [www.laatjevaccineren.be](http://www.laatjevaccineren.be)
  - Het vaccinatieprogramma van de Federatie Wallonië-Brussel: voor de vaccinatoren <https://www.e-vax.be>; voor het publiek [www.vaccination-info.be](http://www.vaccination-info.be)

## Contra-indicaties

- Antecedenten van ernstige allergische of pseudo-allergische reacties op één van de bestanddelen (*zie*



rubriek “Bijzondere voorzorgen”).

- Voor de **levende verzwakte vaccins** ook:
  - Zwangerschap (tenzij risico van infectie met nadelige gevolgen voor moeder en kind, zie rubriek “Zwangerschap en borstvoeding” in 12.1.)
  - Immunodeficiëntie en immunosuppressie (zie rubriek “Bijzondere voorzorgen” in 12.1.).

## Ongewenste effecten

- Frequent: koorts en erytheem of verharding op de injectieplaats, wat enkele dagen kan aanhouden.
- Zelden: allergische reacties tot anafylaxie.

## Zwangerschap en borstvoeding

- **Zwangerschap**
  - **Niet-levende vaccins** kunnen tijdens de zwangerschap worden toegediend. Er is geen klinisch bewijs van teratogeniteit of embryotoxiciteit.
  - **Levende vaccins** worden **best niet toegediend tijdens de zwangerschap**, behalve als de infectie een duidelijk risico inhoudt voor moeder en kind (bv. vaccinatie tegen gele koorts in hoogrisicogebieden). **Een vrouw wordt ook best niet zwanger in de maand die volgt op de toediening van een levend verzwakt vaccin.** Dit is een voorzichtigheidsadvies: er is geen klinisch bewijs van teratogeniteit of embryotoxiciteit bij vaccineren met een levend vaccin vlak vóór of tijdens de zwangerschap.
  - Wanneer een biologisch geneesmiddel (TNF-remmer, interleukine-inhibitor...) werd voortgezet na de 22 zwangerschapsweek, moet bij de zuigeling de vaccinatie met een levend verzwakt vaccin worden uitgesteld tot na de leeftijd van 6 maanden [*HGR Advies 9158 (2019)* en *Folia maart 2021*]. Voor infliximab wordt een termijn van 12 maanden na de geboorte aanbevolen, tenzij de serumspiegel van infliximab bij de zuigeling niet detecteerbaar is.
  - Een aantal vaccinaties worden door de Hoge Gezondheidsraad expliciet aanbevolen tijdens de zwangerschap (*Advies HGR 8754, 2020*):
    - influenzavaccinatie, ongeacht het zwangerschapstrimester (zie 12.1.1.5.);
    - kinkhoestvaccinatie voor alle zwangere vrouwen tijdens elke zwangerschap tussen week 24 en week 32 van de zwangerschap (zie 12.1.2.3.);
    - vaccinatie tegen COVID-19, ongeacht het zwangerschapstrimester, met gebruik van een mRNA-vaccin (zie *Advies HGR 9622, 2021*, en 12.1.1.16.);
    - tetanus-primovaccinatie indien geen eerdere vaccinatie (zie 12.1.2.1.).
- **Borstvoeding**
  - **Niet-levende vaccins** kunnen tijdens de periode van borstvoeding worden toegediend.
  - **Levende verzwakte vaccins**
    - Wanneer de moeder geen of onvoldoende antistoffen tegen rubella heeft, kan zij gevaccineerd worden met het **vaccin tegen bof-mazelen-rubella** tijdens de periode van borstvoeding (ook dadelijk na de bevalling). Heel zelden zijn milde symptomen van rubella gerapporteerd bij de zuigeling na vaccinatie van de moeder.
    - Vaccinatie met het **gele koorts-vaccin** wordt tijdens de periode van borstvoeding best **vermeden** of borstvoeding wordt best onderbroken tot 2 weken na de toediening van het vaccin, zeker bij zuigelingen jonger dan 9 maanden. Bij reizen naar een endemisch gebied moet een individuele afweging worden gemaakt (zie 12.1.1.13.).
    - Let op: het wordt afgeraden om moeders die borstvoeding geven aan een kind met verminderde afweer, te vaccineren met een levend verzwakt vaccin.

## Interacties

- Verschillende vaccins mogen gelijktijdig toegediend worden, maar bij voorkeur op verschillende injectieplaatsen (om monitoring van lokale reacties toe te laten). Levende vaccins moeten ofwel op hetzelfde moment (maar in een ander lidmaat) ofwel met een interval van minstens 4 weken toegediend



worden, dit in verband met mogelijke negatieve interferentie op de immuunrespons. Volgens experts worden gele-koortsvaccin en bof-mazelen-rubella-vaccin bij voorkeur met een interval van minimum 4 weken toegediend (indien niet haalbaar mogen ze toch gelijktijdig - maar in een ander lidmaat - toegediend worden).

- Wanneer in de laatste drie maanden immunoglobulinen toegediend werden, kan de vaccinatie met levende verzwakte vaccins minder doeltreffend zijn, en kan het wenselijk zijn een vaccinatie uit te stellen.

## Bijzondere voorzorgen

- De meeste vaccins en eventuele oplosvloeistoffen moeten bewaard worden bij een temperatuur tussen +2 en +8 °C en in het donker. Bepaalde COVID-vaccins moeten bevroren bewaard blijven, met strikte eisen over hoe te transporteren en te ontdooien. Niet optimale bewaring kan de immunogeniteit verminderen. De tijd tussen reconstitutie en toediening zo kort mogelijk houden.
- In geval van acute ziekte of koorts (> 38,5° C) wordt vaccinatie meestal uitgesteld, ook al is er geen bewijs van extra risico of verminderde werkzaamheid.
- **Allergie en vaccinaties**
  - Een atopische constitutie op zich is geen contra-indicatie voor vaccinatie.
  - **Enkel een voorgeschiedenis van anafylactische reactie bij een vorige toediening van het vaccin of op een bepaalde component van het vaccin is een contra-indicatie voor vaccinatie.**
  - Veiligheidshalve houdt men patiënten 15 minuten onder toezicht na een ambulante vaccinatie. Personen met verhoogd risico maar zonder voorgeschiedenis van anafylaxie, worden best gevaccineerd in ziekenhuismilieu.
  - Voor informatie over preventie en aanpak van anafylactische shock bij de vaccinatie van kinderen en volwassenen, zie “Behandeling van anafylactische reacties” in *Inl.7.3., Folia april 2013* en *Folia april 2014* en het advies van de Hoge Gezondheidsraad “Preventie en aanpak van anafylactische shock bij vaccinatie van kinderen” (*HGR 8802, 2012*).
  - De vaccins bereid uit virussen gekweekt op cellen van kippenembryo's kunnen **kippenei-eiwitten** bevatten: dit wordt vermeld bij de betreffende specialiteiten in het Repertorium (gele-koortsvaccin, influenzavaccins). Personen allergisch aan eieren kunnen evenwel veilig worden gevaccineerd met het influenzavaccin omdat de hoeveelheden eiwit in de vaccins zeer klein zijn. Bij personen bij wie vroeger anafylactische reacties op eieren zijn opgetreden, raadt men wel aan het vaccin toe te dienen in het ziekenhuis. Voor het gele-koortsvaccin is ziekenhuisvaccinatie aangeraden bij bewezen ei-allergie. Vaccins bereid via kweek op culturen van fibroblasten van kippen (bv. de vaccins tegen mazelen-bof-rubella) bevatten verwaarloosbare hoeveelheden eiwit die niet leiden tot anafylactische reacties; daarom wordt bij deze vaccins de aanwezigheid van kippenei-eiwit niet vermeld.
  - Vele vaccins bevatten **sporen van antibiotica** (gentamicine, kanamycine, neomycine, polymyxine B of streptomycine). Sommige vaccins bevatten ook gelatine of gist, of latex in de naaldbeschermer of stamper. Deze kunnen allergische reacties uitlokken. Hun aanwezigheid wordt vermeld bij de betreffende specialiteiten in het Repertorium.
  - **Additieven zoals adjuvantia en aluminium** kunnen soms hevige lokale reacties uitlokken, maar dit zijn geen allergische reacties. Hun aanwezigheid wordt vermeld bij de betreffende specialiteiten in het Repertorium.
- **Immunodeficiëntie of immunosuppressie en vaccinatie**
  - Zie advies van de Hoge Gezondheidsraad (*Advies 9158, 2019*). De aandachtspunten uit het Advies werden besproken in Folia maart 2021. De beslissing om deze patiënten te vaccineren en alle modaliteiten errond behoren vaak tot het domein van de specialist.
  - Immunosuppressiva (o.a. corticosteroiden in hoge dosis) kunnen leiden tot een verminderd immuunantwoord.
  - Bij voorkeur en indien mogelijk vaccinaties uitvoeren vóór de start van de immunosuppressie: levende verzwakte vaccins minstens 4 weken ervoor; niet-levende vaccins minstens 2 weken ervoor.
  - Levende verzwakte vaccins



- Vaccinatie met levende verzwakte vaccins is gecontra-indiceerd bij patiënten met immunodeficiëntie of immunosuppressie (o.a. hypo- of agammaglobulinemie, leukemie of lymfoom; behandeling met immunosuppressiva, corticosteroïden in hoge doses ( $\geq 10$  mg prednison of equivalent) gedurende  $\geq 14$  dagen, antitumorale middelen of uitgebreide radiotherapie; niet-gecontroleerde HIV-besmetting): er is een risico van replicatie van het vaccinvirus, met risico van invasieve infectie.
- Na stoppen van immuunsuppressieve geneesmiddelen mogen levende verzwakte vaccins niet dadelijk toegediend worden: er moet meerdere weken tot maanden gewacht worden, afhankelijk van de halfwaardetijd van het geneesmiddel en van de duur van het immuunsuppressief effect: zie *Advies HGR* voor details.
- Niet-levende vaccins: vaccinatie met niet-levende vaccins is veilig maar het immuunantwoord kan verminderd zijn.
- Er is geen enkel bewijs dat vaccinaties een trigger zijn voor het verslechteren van chronische immuungemedieerde aandoeningen of het uitlokken van exacerbaties. Uit voorzichtigheid wordt aanbevolen om, indien mogelijk, niet te vaccineren in de acute fase van een exacerbatie van een chronische immuungemedieerde aandoening.
- Er bestaat geen bewijs van een oorzakelijk verband tussen vaccinatie en het ontstaan van multiple sclerose. De huidige gegevens tonen evenmin een effect van vaccinatie op het optreden van een nieuwe opstoot.
- Na uitgebreid wetenschappelijk onderzoek zijn er geen argumenten voor een oorzakelijk verband tussen vaccinatie en autisme.

## Toediening en posologie

- Het basisvaccinatieschema bij zuigelingen, kinderen en adolescenten wordt vermeld in *Tabel 12a*.
- Wanneer er geen (volledige) vaccinatie uitgevoerd was, zijn meestal inhaalvaccinaties mogelijk en wenselijk; zie de fiche "Inhaalvaccinatie" van de Hoge Gezondheidsraad: *Advies 9111 (2013)*.
- Een niet-afgewerkt vaccinatieschema dient in principe niet te worden herstart. Het schema kan worden voortgezet vanaf het punt waar men met de vaccinatierreeks gestopt is, ongeacht de tijd die verstreken is sinds de laatst toegediende dosis.
- Om een voldoende immuunrespons te krijgen op het vaccin is het belangrijk de aangegeven intervallen en de minimumleeftijd te respecteren.
- Toedieningsweg
  - De injecteerbare vaccins worden in principe intramusculair toegediend; sommige vaccins kunnen ook subcutaan toegediend worden; het vaccin tegen tuberculose wordt intradermaal gegeven en ook voor het vaccin tegen rabiës bestaat er een schema voor intradermale toediening. De vaccins die aluminium of sommige andere adjuvantia bevatten, mogen in principe niet subcutaan toegediend worden.
  - Bij patiënten met bloedingsrisico (bv. hemofilie of behandeling met anticoagulantia) wordt intramusculaire toediening vaak vermeden (risico van hematomen), en kunnen sommige vaccins daarom subcutaan toegediend worden. Het risico van hematomen is evenwel klein en men neemt aan dat bij deze patiënten intramusculaire vaccinatie toch mag uitgevoerd worden, op voorwaarde dat een dunne naald (gauge  $\geq 23$  of diameter  $\leq 0,6$  mm) gebruikt wordt en dat er minstens 1 minuut druk wordt uitgeoefend op de injectieplaats (zonder te masseren).
  - Intravasculaire toediening moet ten stelligste vermeden worden.
- Toedieningsplaats
  - Intramusculaire injectie gebeurt bij kinderen jonger dan één jaar bij voorkeur ter hoogte van de anterolaterale zijde van de dij. Bij kinderen ouder dan één jaar, bij adolescenten en bij volwassenen gebeurt deze bij voorkeur in de bovenarm (*musculus deltoideus*).
  - Subcutane injectie gebeurt bij kinderen jonger dan één jaar gewoonlijk in de dij. Bij kinderen ouder dan één jaar, bij adolescenten en bij volwassenen gebeurt dit bij voorkeur in de dorsale zijde van de



bovenarm, met name ter hoogte van de triceps-regio.

### 12.1.1. Antivirale vaccins

Antivirale vaccins bevatten levende (verzwakte) virussen, geïnactiveerde virussen, antigeenextracten van virussen, biogenetisch bekomen antigenen of de genetische code voor de aanmaak van het antigen.

#### 12.1.1.1. Vaccin tegen poliomyelitis

Het beschikbare vaccin is een injecteerbaar, geïnactiveerd vaccin met antigenen van de 3 poliovirustypes (types 1, 2 en 3).

Er zijn ook gecombineerde vaccins met de antigenen van de 3 poliovirustypes: zie 12.1.3.4., 12.1.3.5., 12.1.3.6. en 12.1.3.7.

#### Plaatsbepaling

- Voor algemene informatie over vaccins (o.a. over de basisvaccinaties), zie 12.1.
- Vaccinatie tegen polio vóór de leeftijd van 18 maanden is de enige verplichte vaccinatie in België. Met de systematische vaccinatie tegen polio wordt de eradicatie van polio beoogd.
- Bij immigranten en vluchtelingen uit risicogebieden en bij reizigers naar risicogebieden is poliovaccinatie in sommige gevallen aangewezen (zie rubriek "Toediening en dosering").
- Verdeling (gemeenschappen) [situatie op 01/01/2024].
  - Imovax Polio® wordt in de Vlaamse Gemeenschap gratis ter beschikking gesteld voor primovaccinatie van kinderen die niet met het in het basisvaccinatieschema aanbevolen combinatievaccin gevaccineerd kunnen worden: zie tabel 12a. Imovax Polio® wordt in de Federatie Wallonië-Brussel sinds 1 september 2023 enkel gratis aangeboden in de ONE raadgevingen.
  - In de Vlaamse gemeenschap wordt Imovax Polio® ook gratis ter beschikking gesteld voor asielzoekers en personen die uit landen komen waar polio circuleert (zie tabel 12b).

#### Advies Hoge Gezondheidsraad

- Vaccinatie tegen polio is opgenomen in het basisvaccinatieschema (zie Tabel 12a. in 12.1.).

#### Indicaties (synthese van de SKP)

- Imovax Polio®: actieve immunisatie tegen polio bij zuigelingen, kinderen en volwassenen (primovaccinatie en herhalingsinëntingen).
- Voor de specifieke indicaties en leeftijdsgrenzen van de gecombineerde vaccins met een polio-component, zie
  - 12.1.3.4.
  - 12.1.3.5.
  - 12.1.3.6.
  - 12.1.3.7.

#### Contra-indicaties

- Zie 12.1.

#### Zwangerschap en borstvoeding

- **Zwangerschap:** niet-levende vaccins kunnen tijdens de zwangerschap worden toegediend. Er is geen klinisch bewijs van teratogeniteit of embryotoxiciteit.
- **Borstvoeding:** niet-levende vaccins kunnen tijdens de periode van borstvoeding worden toegediend.

#### Ongewenste effecten

- Zie 12.1.
- Zelden uitgesproken zwelling van het hele lidmaat, vooral bij toediening van de herhalingsinënting met





het vaccin difterie-tetanus-kinkhoest-polio op de leeftijd van 5 à 7 jaar [zie *Folia juli 2012*].

## Interacties en bijzondere voorzorgen

- Zie 12.1.

## Toediening en posologie

- Zie 12.1.
- Primovaccinatie van kinderen vóór de leeftijd van 5 maanden
  - Primovaccinatie van kinderen (met gebruik van het hexavalente vaccin, vanaf de leeftijd van 8 weken, 4 doses in totaal) zie *Tabel 12a. in 12.1.*
  - Primovaccinatie van kinderen met het vaccin tegen polio alleen (vanaf de leeftijd van 8 weken, drie doses in totaal): de eerste twee doses met 8 weken interval in het eerste levensjaar; de derde dosis in het tweede levensjaar (vóór de leeftijd van 18 maanden), minstens 6 maanden na de tweede dosis.
  - Een herhalingsinenting op de leeftijd van 5 à 7 jaar is aangewezen.
- Primovaccinatie van kinderen vanaf de leeftijd van 5 maanden: een inhaalvaccinatieschema moet worden toegepast: zie Advies HGR inhaalvaccinatie (*Advies 9111, 2013*).
- Poliovaccinatie bij adolescenten en volwassenen die recent emigreerden uit risicogebieden of reizigers naar risicogebieden:
  - Voor details in verband met reizigers naar risicogebieden (Afrika, Azië): zie *Wanda voor artsen (Polio)*.
  - Indien ooit volledig werd gevaccineerd, geeft een eenmalige extra dosis (eventueel met een gecombineerd vaccin), vanaf de leeftijd van 16 jaar en minstens 10 jaar na de laatste dosis, levenslange bescherming.
  - Indien geen basisvaccinatie gebeurde of bij onbekende vaccinatiestatus moet het volledige schema worden uitgevoerd: 2 inentingen met een interval van 8 weken, gevolgd door een derde inenting 6 maanden later.
  - Bij onvolledige basisvaccinatie: bijkomende dosis/doses zodat in totaal 3 doses werden toegediend (onafhankelijk van het moment waarop de eerste dosis/doses werd(en) toegediend).

### 12.1.1.2. Vaccin tegen mazelen

Vaccin met levende verzwakte virussen.

Het monovalente vaccin tegen mazelen is in België niet meer gecommmercialiseerd.

Het gecombineerde vaccin tegen mazelen, bof en rubella wordt besproken in 12.1.3.1. en 12.1.3.2.

## Plaatsbepaling

- Voor algemene informatie over vaccins (o.a. over de basisvaccinaties), zie 12.1.
- Met de systematische vaccinatie tegen mazelen van zuigelingen en kinderen wordt de eliminatie van mazelen beoogd.
- De vaccinatie tegen mazelen heeft tot doel de preventie van de ernstige verwickelingen van mazelen: encefalitis (1 geval op 1.000) of bacteriële superinfecties (otitis, pneumonie).
- Twee doses van het vaccin geven bij > 95% van de gevaccineerden langdurige (waarschijnlijk levenslange) bescherming tegen mazelen.
- Om mazelenepidemieën te voorkomen is een zeer hoge vaccinatiegraad (> 95% van de bevolking) nodig; dit is enkel te bereiken met een basisvaccinatie met 2 doses.
- Voor de primovaccinatie van kinderen is de eerste dosis voorzien op de leeftijd van 12 maanden. Soms worden kinderen reeds tussen 6 en 12 maanden “voorlopig” gevaccineerd: in geval van een mazelenepidemie bij kinderen die in een instelling leven of een verhoogd risico lopen van besmetting (bv. reis in een land waar mazelen frequent voorkomen) of van complicaties (bv. kinderen met mucoviscidose, cardiale aandoeningen). Bij deze kinderen moet vanaf de leeftijd van 12 maanden nog een volledige inenting gebeuren (zie rubriek “Toediening en dosering”).
- Bij volwassenen geboren na 1970 die nooit mazelen doorgemaakt hebben en er niet (volledig) tegen



gevaccineerd zijn, is vaccinatie tegen mazelen aanbevolen [*Advies HGR 9111 – Inhaalvaccinatie*]. Omdat vóór 1970 mazelen endemisch was in België, worden personen geboren vóór 1970 als immuun beschouwd.

- Post-expositie profylaxe: bij personen die niet of onvolledig gevaccineerd zijn tegen mazelen en die in contact komen met een besmette persoon, kan vaccinatie binnen de 72 uur gedeeltelijke bescherming bieden.
- Voor de plaatsbepaling van het gecombineerd vaccin tegen bof-mazelen-rubella, zie 12.1.3.1.
- Voor de plaatsbepaling van het gecombineerd vaccin tegen bof-mazelen-rubella-varicella, zie 12.1.3.2.
- Het virus in het vaccin is niet overdraagbaar. Wel wordt aanbevolen om tijdelijk contact met een immuungecompromitteerde patiënt te vermijden wanneer de gevaccineerde een post-vaccinale huiduitslag vertoont [*Hoge Gezondheidsraad, Advies 9158 (2019) IC-patiënten en vaccinatie*].
- Reizen (zie *Folia mei 2019* en Wanda voor artsen *Measles, mumps, rubella*):
  - Zeker in geval van reizen naar risicogebieden, is het belangrijk de mazelen-vaccinatiestatus na te kijken en te vervolledigen.
  - Kinderen die reizen naar een land met hoog risico [zie Wanda voor artsen *Measles vaccination – early administration*]:
    - kinderen jonger dan 12 maanden: vervroegde vaccinatie wordt aanbevolen (met nadien de gewone volledige basisvaccinatie);
    - kinderen vanaf 12 maanden oud: er wordt aangeraden om de tweede dosis toe te dienen vóór de reis, ook al is dat vroeger dan wat voorzien is volgens het basisvaccinatieschema.

### **Advies Hoge Gezondheidsraad**

- Vaccinatie tegen mazelen is opgenomen in het basisvaccinatieschema (zie *Tabel 12a. in 12.1.*).

### **Indicaties (synthese van de SKP)**

- Zie 12.1.3.1. en 12.1.3.2.

### **Contra-indicaties, ongewenste effecten, zwangerschap, borstvoeding, interacties en voorzorgen**

- Zie 12.1.3.1.

### **Toediening en posologie**

- Zie 12.1.3.1.

#### **12.1.1.3. Vaccin tegen bof**

Vaccin met levende verzwakte virussen.

Het monovalente vaccin tegen bof is in België niet meer gecommmercialiseerd.

Het gecombineerde vaccin tegen mazelen, bof en rubella wordt besproken in 12.1.3.1. et 12.1.3.2.

### **Plaatsbepaling**

- Voor algemene informatie over vaccins (o.a. over de basisvaccinaties), zie 12.1..
- De vaccinatie tegen bof heeft tot doel verwikkelingen tegen te gaan zoals pancreatitis, meningitis, doofheid (mogelijk definitief), postpubertaire orchitis (met geringe kans op blijvende steriliteit) en ontsteking van de ovaria.
- De bofcomponent in het vaccin tegen bof-mazelen-rubella is de minst doeltreffende van de drie componenten. De affiniteit van de opgewekte antistoffen is niet voor alle bofstammen even groot, en de bescherming neemt wat af met de jaren. Volgens sommige gegevens wordt na volledige basisvaccinatie slechts bij 80 à 90% van de gevaccineerden adequate immuniteit tegen bof opgewekt. Een hoge vaccinatiegraad (90 à 92%) met twee inentingen is nodig om circulatie van bof binnen een populatie met frequente onderlinge contacten tegen te gaan.



- Vaccinatie na contact met het natuurlijke bofvirus geeft geen bijkomende bescherming.
- Voor de plaatsbepaling van het gecombineerd vaccin tegen bof-mazelen-rubella, zie 12.1.3.1.
- Voor de plaatsbepaling van het gecombineerd vaccin tegen bof-mazelen-rubella-varicella, zie 12.1.3.2.
- Het virus in het vaccin is niet overdraagbaar.

### **Advies Hoge Gezondheidsraad**

- Vaccinatie tegen bof is opgenomen in het basisvaccinatieschema (zie Tabel 12a. in 12.1.).

### **Indicaties (synthese van de SKP)**

- Zie 12.1.3.1. en 12.1.3.2.

### **Contra-indicaties, ongewenste effecten, zwangerschap, borstvoeding, interacties en voorzorgen**

- Zie 12.1.3.1.

### **Toediening en posologie**

- Zie 12.1.3.1.

#### **12.1.1.4. Vaccin tegen rubella**

Vaccin met levende verzwakte virussen.

Het monovalente vaccin tegen rubella is in België niet meer gecommmercialiseerd.

Het gecombineerde vaccin tegen mazelen, bof en rubella wordt besproken in 12.1.3.1.

Het gecombineerde vaccin tegen mazelen, bof, rubella en varicella wordt besproken in 12.1.3.2.

### **Plaatsbepaling**

- Voor algemene informatie over vaccins (o.a. over de basisvaccinaties), zie 12.1..
- Met de systematische vaccinatie tegen rubella van zuigelingen en kinderen wordt de eliminatie van rubella beoogd.
- De vaccinatie tegen rubella heeft tot doel de preventie van de congenitale afwijkingen en de vertraagde ontwikkeling bij kinderen in geval van besmetting van de moeder tijdens de eerste drie maanden van de zwangerschap (congenitaal rubellasyndroom).
- Systematische titerbepaling (IgG) voor rubella is enkel zinvol bij vrouwen die zwanger kunnen worden. Bij vrouwen met zwangerschapswens die niet gevaccineerd zijn en geen antistoffen tegen rubella hebben, wordt vaccinatie aanbevolen [*Advies HGR 9111 – Inhaalvaccinatie*]. Vaccinatie tegen rubella is ook aanbevolen onmiddellijk na de bevalling bij vrouwen die geen rubella-antilichamen hebben; ook wanneer de vrouw borstvoeding geeft, kan gevaccineerd worden (tenzij het een zuigeling met verminderde afweer betreft).
- Bij 98 tot 100% van de gevaccineerde kinderen wordt na de volledige basisvaccinatie, seroconversie verkregen.
- Voor de plaatsbepaling van het gecombineerd vaccin tegen bof-mazelen-rubella, zie 12.1.3.1.
- Voor de plaatsbepaling van het gecombineerd vaccin tegen bof-mazelen-rubella-varicella, zie 12.1.3.2.
- Het virus in het vaccin is niet overdraagbaar.

### **Advies Hoge Gezondheidsraad**

- Vaccinatie tegen rubella is opgenomen in het basisvaccinatieschema (zie Tabel 12a. in 12.1.).
- Vaccinatie is aanbevolen bij volwassenen bij wie de vaccinatie niet op kinderleeftijd werd uitgevoerd, zeker bij vrouwen in de vruchtbare periode die geen rubella-antilichamen hebben. De anamnese van een mogelijk vroeger doorgemaakte rubella volstaat niet [*Advies HGR 9111 – Inhaalvaccinatie*].



## Indicaties (synthese van de SKP)

- Zie 12.1.3.1. en 12.1.3.2.

## Contra-indicaties, ongewenste effecten, zwangerschap, borstvoeding, interacties en voorzorgen

- Zie 12.1.3.1.

## Toediening en posologie

- Zie 12.1.3.1.

### 12.1.1.5. Vaccin tegen influenza

Voor het seizoen 2023-2024 zijn volgende tetravalente influenzavaccins (d.w.z. met twee influenza A-componenten en twee influenza B-componenten) beschikbaar:

- de “standaardgedoseerde” vaccins  $\alpha$ -RIX-Tetra<sup>®</sup>, Vaxigrip Tetra<sup>®</sup> en Inluvac Tetra<sup>®</sup> (met 15  $\mu$ g antigeen per influenzastam);
- het “hooggedoseerd” vaccin Efluelda<sup>®</sup> (met 60  $\mu$ g antigeen per influenzastam).

Het zijn allemaal “geïnactiveerde” injecteerbare vaccins.

De vaccins tegen influenza bevatten de twee membranaire glycoproteïnen van de influenza A- en influenza B-virussen: hemagglutinine (H) en neuraminidase (N). Bij de mens bestaan voor influenza A drie belangrijke subtypes van het H-antigeen (H<sub>1</sub>, H<sub>2</sub> en H<sub>3</sub>) en twee subtypes van het N-antigeen (N<sub>1</sub> en N<sub>2</sub>). De wijzigingen van de H- en/of N-antigenen zijn radicaal (*shift*) of, wat vaker voorkomt, mineur (*drift*).

De samenstelling van de vaccins wordt jaarlijks aangepast volgens de voorschriften van de Wereldgezondheidsorganisatie. Elk jaar verschijnt in de Folia van augustus de lijst van de vaccins, aangepast aan het volgende winterseizoen.

## Plaatsbepaling

- Voor algemene informatie over vaccins (o.a. over de basisvaccinaties), zie 12.1.
- Voor een bespreking van de influenzavaccins en de middelen tegen influenza, zie de jaarlijkse bijdrage in de Folia van augustus of september.
- De Hoge Gezondheidsraad (HGR) beveelt de systematische vaccinatie van een aantal prioritaire doelgroepen sterk aan. Het gaat vooral om personen met verhoogd risico van complicaties: bv. personen met onderliggend lijden, immuungecompromitteerde personen, zwangere vrouwen, personen vanaf 65 jaar: zie rubrieken “Advies Hoge Gezondheidsraad” en “Zwangerschap en borstvoeding”. Gezondheidsinstanties bakenen risicogroepen vooral af op basis van consensus, waarbij pragmatische elementen dikwijls een belangrijke rol spelen.
- De huidig beschikbare influenzavaccins bieden gedeeltelijke bescherming tegen het risico van influenzabesmetting (bv. in een meta-analyse daling van het risico bij ouderen van 6% naar 2,4%). Hun globaal effect is bescheiden, zeker in de seizoenen waarin er onvolledige matching is tussen de vaccinvirussen en de circulerende virussen. Hun impact op morbiditeit en mortaliteit blijft door de beperkte kwaliteit van de studiegegevens onduidelijk. [Zie Folia augustus 2020 en WOREL-aanbeveling “Preventie van influenza in de huisartspraktijk”, 2018].
- Het hooggedoseerde vaccin is volgens de SKP slechts te gebruiken vanaf de leeftijd van 60 jaar. De studiegegevens tonen voor het hooggedoseerde vaccin een beperkte winst in termen van optreden van symptomatische influenza ten opzichte van een standaardgedoseerd vaccin. Of deze winst zich vertaalt in een daling van het risico van ernstige influenzacomplicaties is op dit ogenblik onzeker wegens te weinig degelijke en overtuigende studies. Het hooggedoseerde vaccin geeft meer ongewenste effecten en is duurder dan de standaardgedoseerde vaccins (voor patiënt en maatschappij). [Zie Folia maart 2022 en Folia augustus 2022].
- De Hoge Gezondheidsraad geeft in haar advies geen voorkeur aan een bepaald influenzavaccin.



- Er wordt algemeen aangenomen dat een goede hand-, nies- en hoesthygiëne belangrijk zijn om verspreiding van het influenzavirus te beperken, maar de onderbouwing hiervan is zeer beperkt. De onderbouwing voor het dragen van mondmaskers is niet eenduidig.
- Terugbetaling (RIZIV) en verdeling (gemeenschappen) [situatie op 01/01/2024]
  - De standaardgedoseerde vaccins worden terugbetaald (categorie b) voor onder andere de groepen met hoog risico van complicaties bij wie de HGR vaccinatie sterk aanbeveelt, en voor gezonde 50- tot 65-jarigen bij wie de HGR vaccinatie op individuele basis aanbeveelt (klik op **b**<sup>1</sup> ter hoogte van de specialiteit).
  - Het hooggedoseerde vaccin wordt enkel terugbetaald (categorie b) als het wordt voorgeschreven door een arts en ofwel gebruikt wordt bij personen  $\geq 65$  jaar die verblijven in de residentiële zorg (bv. woonzorgcentra, centra voor herstelverblijf) of in een andere vorm van instelling ofwel gebruikt wordt bij personen  $\geq 75$  jaar die niet in een (zorg)instelling verblijven (klik op **b**<sup>1</sup> ter hoogte van de specialiteit).
  - Voor de standaardgedoseerde vaccins volstaat de vermelding “derdebetalersregeling van toepassing” om terugbetaling te verkrijgen.
  - In de Vlaamse Gemeenschap wordt influenzavaccinatie gratis aangeboden voor bewoners van erkende zorginstellingen (zie *Tabel 12b*).
- Wanneer de arts op het voorschrift “Influenzavaccin” vermeldt in plaats van een specialiteitsnaam, mag de apotheker één van de drie standaardgedoseerde vaccins ( $\alpha$ -RIX-Tetra<sup>®</sup>, Vaxigrip Tetra<sup>®</sup>, Influvac Tetra<sup>®</sup>) afleveren; dit geldt niet voor het hooggedoseerde vaccin (Efluelda<sup>®</sup>) [communicatie met RIZIV]. Zoals voor de vorige seizoenen mag de apotheker ook voor het seizoen 2023-2024 zelf een voorschrift opmaken voor een influenzavaccin.
- Oseltamivir en baloxavir, die slechts een zeer beperkte plaats hebben in de preventie en behandeling van influenza (zie 11.4.2.), wijzigen de aanbevelingen inzake vaccinatie niet.

## Advies Hoge Gezondheidsraad

- Advies HGR seizoen 2023-2024: *Advies 9767 (juni 2023)*.
- De Hoge Gezondheidsraad beveelt vaccinatie tegen influenza sterk aan bij volgende doelgroepen (zelfde prioriteit voor de 3 groepen):
  - Groep 1: personen met risico van complicaties bij influenza (“hoogrisicopersonen”), d.w.z.
    - patiënten vanaf de leeftijd van 6 maanden met
      - een chronische aandoening (ook indien gestabiliseerd) van longen (inclusief ernstig astma), hart (uitgezonderd hypertensie), lever of nieren
      - een metabole aandoening (inclusief diabetes)
      - een neuromusculaire aandoening
      - immuniteitsstoornissen (natuurlijk of geïnduceerd)
      - BMI  $\geq 40$  [n.v.d.r.: vroeger: BMI  $> 35$ ]
    - personen vanaf 65 jaar;
    - personen die in een instelling verblijven;
    - zwangere vrouwen ongeacht de fase van de zwangerschap [zie daarover ook *Folia augustus 2018*];
    - kinderen tussen 6 maanden en 18 jaar onder chronische behandeling met acetylsalicylzuur.
  - Groep 2: personen werkzaam in de gezondheidssector, binnen en buiten zorginstellingen [zie ook *Folia augustus 2017*]. Zie blz 10 van het Advies van de HGR voor een omschrijving van deze groep.
  - Groep 3: personen die onder hetzelfde dak wonen (cocoovaccinatiestrategie) als
    - de risicopersonen van groep 1;
    - kinderen jonger dan 6 maanden waarvan de moeder geen griepvaccin heeft gekregen tijdens de zwangerschap [n.v.d.r.: vroeger: *kinderen jonger dan 6 maanden*].
- De HGR beveelt systematische vaccinatie van gezonde volwassenen tussen 18 en 65 jaar niet aan. De



HGR verwijst daarbij naar de *aanbeveling van ebpracticenet "Preventie van influenza in de huisartspraktijk. Herziening."* (2018). De HGR beveelt aan om personen tussen 50 en 65 jaar die niet behoren tot bovenvermelde doelgroepen enkel te vaccineren "op individuele basis", met bijzondere aandacht voor de aanwezigheid van factoren zoals roken, excessief drinken en/of overgewicht (BMI  $\geq$  25).

## Indicaties (synthese van de SKP)

- Standaardgedoseerde influenzavaccins: actieve immunisatie tegen griep veroorzaakt door het influenzavirus bij volwassenen en kinderen vanaf 6 maanden.
- Hooggedoseerd influenzavaccin: actieve immunisatie tegen griep veroorzaakt door het influenzavirus bij personen  $\geq$  60 jaar.

## Contra-indicaties

- *Zie 12.1.*

## Ongewenste effecten

- Koorts, hoofdpijn, myalgieën.
- Allergische reacties zoals urticaria, rash.
- Pijn, erytheem of verharding op de injectieplaats, wat enkele dagen kan aanhouden.
- Met het hooggedoseerde vaccin zijn lokale en systemische (spierpijn, malaise, hoofdpijn) effecten iets frequenter dan met de standaardgedoseerde vaccins.

## Zwangerschap en borstvoeding

- **Zwangerschap:**
  - *Zie 12.1. en Folia november 2013, Folia augustus 2018 en Folia augustus 2021.*
  - Influenzavaccinatie wordt door de Hoge Gezondheidsraad expliciet aanbevolen voor alle vrouwen die tijdens de griepperiode zwanger zijn.
  - De beschikbare gegevens tonen geen risico's van de vaccinatie (in eender welk trimester) voor het ongeboren kind.
  - De grootte van de gezondheidswinst van vaccinatie bij gezonde zwangere vrouwen staat niet vast, maar het risico op influenzacomplicaties bij de zwangere vrouw zou groter zijn dan buiten het kader van zwangerschap. Wanneer de vrouw tijdens de zwangerschap gevaccineerd is, wordt de baby geboren met antistoffen tegen influenza, wat voor een gedeeltelijke bescherming zorgt in de eerste levensmaanden.
- **Borstvoeding:** niet-levende vaccins kunnen tijdens de periode van borstvoeding worden toegediend.

## Interacties en bijzondere voorzorgen

- *Zie 12.1.*

## Toediening en posologie

- *Zie 12.1.*
- De HGR raadt aan om te vaccineren vanaf midden oktober.
- Influenzavaccins worden bij voorkeur intramusculair toegediend. Efluelda® kan eventueel subcutaan worden toegediend. Voor Inluvac Tetra® en Vaxigrip Tetra® is volgens de SKP's subcutane toediening te overwegen bij patiënten met bloedingsrisico (bv. hemofilie of behandeling met anticoagulantia). Het risico van hematomen is evenwel klein en men neemt aan dat bij deze patiënten intramusculaire vaccinatie toch mag uitgevoerd worden, op voorwaarde dat een dunne naald (gauge  $\geq$  23 of diameter  $\leq$  0,6 mm) gebruikt wordt en dat er minstens 1 minuut druk wordt uitgeoefend op de injectieplaats (zonder te masseren).
- Bij kinderen jonger dan 6 maanden is vaccinatie tegen influenza niet aangewezen gezien het geringe immuunantwoord. Zij kunnen deels beschermd worden door de moeder tijdens de zwangerschap te



vaccineren (zie rubriek “Zwangerschap en borstvoeding”).

- Eén dosis volstaat. Alleen bij kinderen jonger dan 9 jaar die nooit tevoren werden gevaccineerd en bij wie vaccinatie gewenst is (zie rubriek “Plaatsbepaling”), worden twee injecties, met een interval van minstens één maand, aanbevolen (tweede injectie bij voorkeur vóór december).
- De “standaardgedoseerde” vaccins ( $\alpha$ -RIX-Tetra®, Vaxigrip Tetra® en Influvac Tetra®) kunnen alle drie gebruikt worden vanaf de leeftijd van 6 maanden (SKP). Het hooggedoseerde vaccin (Efluelda®) kan enkel gebruikt worden vanaf de leeftijd van 60 jaar (SKP).

### 12.1.1.5.1. Vaccins winter 2023-2024

Zie Folia september 2023.

### 12.1.1.6. Vaccin tegen hepatitis A

Het vaccin tegen hepatitis A bevat geïnactiveerd virus.

Een gecombineerd vaccin tegen hepatitis A en hepatitis B wordt besproken in 12.1.3.8.

#### Plaatsbepaling

- Voor algemene informatie over vaccins (o.a. over de basisvaccinaties), zie 12.1.
- De Hoge Gezondheidsraad beveelt vaccinatie tegen hepatitis A aan bij een aantal risicogroepen, bijvoorbeeld bepaalde reizigers (zie verder), personen die beroepshalve in contact komen met afvalwater of feces en mannen die seks hebben met mannen [zie rubriek “Advies Hoge Gezondheidsraad”].
- Post-expositie profylaxe: vaccinatie binnen de 2 weken na contact met een index-patiënt kan bescherming bieden. Voor de aanbevelingen in Vlaanderen, zie *Richtlijn Infectieziektebestrijding Vlaanderen – hepatitis A*; voor de aanbevelingen in Brussel en Wallonië, zie *fiche MATRA*. Het vaccin wekt zeer vlug antilichamen op en de incubatietijd van hepatitis A is vrij lang. Voor deze indicatie is de hoeveelheid hepatitis A-antigeen in het gecombineerd vaccin te laag.
- De immuniteit na toediening van twee doses van het monovalente vaccin, houdt minstens 25 jaar aan. Na het toedienen van de eerste dosis van het monovalent vaccin, is er reeds een tijdelijke bescherming (nagenoeg 100% gedurende 1 jaar).
- Hepatitis A-infectie geeft levenslange immuniteit, en bij aanwezigheid van hepatitis A-antilichamen is vaccinatie overbodig. Bij personen opgegroeid in endemische landen en bij personen geboren vóór 1950 kan het nuttig zijn de antilichamen te bepalen alvorens te vaccineren [*Wanda voor artsen (Hepatitis A)*].
- Voor de plaatsbepaling van het gecombineerd vaccin tegen hepatitis A+hepatitis B, zie 12.1.3.8.
- Reizen: vaccinatie wordt sterk aanbevolen bij reizen naar risicogebieden [zie rubriek “Toediening en dosering”, zie Folia mei 2019 en *Wanda voor artsen (Hepatitis A)*].
- Terugbetaling [situatie op 01/01/2024]
  - Het vaccin tegen hepatitis A wordt door het Federaal Agentschap voor Beroepsrisico's terugbetaald voor bepaalde beroepsgroepen met verhoogd infectierisico (zie *website Fedris*).

#### Advies Hoge Gezondheidsraad

- De Hoge Gezondheidsraad beveelt vaccinatie aan bij volgende groepen (Advies 8815, 2013, volwassenen, klik *hier*).
  - Reizigers naar endemische gebieden.
  - Mannen die seks hebben met mannen (MSM).
  - Kandidaten voor een levertransplantatie.
  - Patiënten met chronisch leverlijden (waaronder hepatitis B- en C-patiënten).
  - Hemofiliepatiënten.
  - Personen in contact met een hepatitis A-patiënt.
  - Personeel en residenten van instellingen voor mensen met verstandelijke beperking.
  - Kinderen en adolescenten van immigranten die naar hun land van herkomst gaan indien hepatitis A daar endemisch is [zie Folia april 2009].



- Personen werkzaam in de voedselketen.
- Personen die in nauw contact komen met een recent geadopteerd kind afkomstig uit een land waar hepatitis A endemisch is.

### Indicaties (synthese van de SKP)

- Actieve immunisatie tegen hepatitis A:
  - vanaf leeftijd van 1 jaar tot en met 15 jaar (Havrix Junior®)
  - vanaf leeftijd van 1 jaar tot en met 17 jaar (Vaqta Junior®)
  - vanaf leeftijd van 16 jaar (Avaxim®, Havrix®)
  - vanaf leeftijd van 18 jaar (Vaqta®).

### Contra-indicaties

- *Zie 12.1.*

### Ongewenste effecten

- *Zie 12.1.*

### Zwangerschap en borstvoeding

- **Zwangerschap:** niet-levende vaccins kunnen tijdens de zwangerschap worden toegediend. Er is geen klinisch bewijs van teratogeniteit of embryotoxiciteit.
- **Borstvoeding:** niet-levende vaccins kunnen tijdens de periode van borstvoeding worden toegediend.

### Interacties en bijzondere voorzorgen

- *Zie 12.1.*

### Toediening en posologie

- *Zie 12.1.*
- Twee injecties, met een interval van 6 à 12 maanden (Havrix®), 6 à 18 maanden (Vaqta®) of 6 à 36 maanden (Avaxim®). Een niet-afgewerkt schema wordt voortgezet vanaf het punt waar men met de vaccinatierreeks gestopt is (*zie 12.1.*).
- Reizen: de eerste injectie van het vaccin tegen hepatitis A wordt in principe gegeven minstens twee weken vóór het vertrek, maar vaccinatie juist vóór vertrek, met nadien afwerken van het schema, blijft zinvol.
- De vaccins tegen hepatitis A worden bij voorkeur intramusculair toegediend. Subcutane toediening is te overwegen bij patiënten met bloedingsrisico (bv. hemofilie of behandeling met anticoagulantia). Het risico van hematomen is evenwel klein en men neemt aan dat bij deze patiënten intramusculaire vaccinatie toch mag uitgevoerd worden, op voorwaarde dat een dunne naald (gauge  $\geq 23$  of diameter  $\leq 0,6$  mm) gebruikt wordt en dat er minstens 1 minuut druk wordt uitgeoefend op de injectieplaats (zonder te masseren).

#### 12.1.1.7. Vaccin tegen hepatitis B

Dit vaccin bevat biogenetisch bekomen hepatitis B-oppervlakte-antigeen (HBs-antigeen). Een gecombineerd vaccin tegen hepatitis A en hepatitis B wordt besproken in 12.1.3.8.

#### Plaatsbepaling

- Voor algemene informatie over vaccins (o.a. over de basisvaccinaties), *zie 12.1.*
- Vaccinatie tegen hepatitis B is sinds 1999 opgenomen in het basisvaccinatieschema. Bij kinderen en adolescenten die correct zijn gevaccineerd, antwoordt meer dan 95% op het vaccin, en wordt controle van de antilichaamtiter of een herhalingsinenting niet aanbevolen. Levenslange bescherming wordt aangenomen.





#### • **Volwassenen**

- Bij de meeste volwassenen neemt men aan dat er een levenslange bescherming is tegen ziekte en chronisch dragerschap na een volledige en correct uitgevoerde vaccinatie.
- Bij bepaalde hoogrisicogroepen (bv. immuungedeprimeerden, gezondheidswerkers, patiënten met ernstig nierlijden, zeker bij chronische nierdialyse) is *1 à 3 maanden na volledige primovaccinatie* controle van de antilichaamtiter (anti-HBs) te overwegen. Voor de verdere aanpak van personen met antilichaamtiter < 10 IE/liter is specialistisch advies aangewezen.
- Wanneer *lang na volledig en correct uitgevoerde primovaccinatie* (bv. bij starten van een risicoberoep of opleiding in de gezondheidszorg) een antilichaamtiter < 10 IE/liter wordt vastgesteld, wordt één dosis van het vaccin gegeven en wordt na 1 à 3 maanden de antilichaamtiter (anti-HBs) bepaald. Bij stijging van de titer  $\geq$  10 IE/liter wordt de persoon als levenslang beschermd beschouwd en dient verder niets te gebeuren (de titer wordt goed gedocumenteerd). Bij blijvende titer < 10 IE/liter wordt hervaccinatie aanbevolen (*zie rubriek "Toediening en dosering"*), na uitsluiten van chronische infectie (HBsAg-dragerschap).
- Voor de plaatsbepaling van het gecombineerd vaccin tegen hepatitis A + hepatitis B, *zie 12.1.3.8*.
- Terugbetaling (RIZIV) en verdeling (gemeenschappen) [situatie op 01/01/2024].
  - De vaccins tegen hepatitis B worden terugbetaald (categorie b) door het RIZIV voor bepaalde leeftijdscategorieën en risicogroepen (klik op **b** ter hoogte van de specialiteit), en door het Federaal Agentschap voor Beroepsrisico's voor bepaalde beroepsgroepen met verhoogd infectierisico (*zie Website Fedris*).
  - Engerix-B 20<sup>®</sup> wordt gratis ter beschikking gesteld door de gemeenschappen voor jongeren die niet als zuigeling werden gevaccineerd tegen hepatitis B: *zie Tabel 12a*).
- Reizen: vaccinatie wordt aanbevolen bij reizigers naar risicogebieden en reizigers met risicogedrag [*zie Folia mei 2019* en Wanda voor artsen (*hepatitis B*)].

### **Advies Hoge Gezondheidsraad**

- De Hoge Gezondheidsraad (HGR) beveelt vaccinatie tegen hepatitis B aan voor zuigelingen en kinderen in het kader van het basisvaccinatieschema: *zie Tabel 12a. in 12.1*.
- De HGR beveelt hepatitis B-vaccinatie aan bij volwassenen uit een aantal risicogroepen: *zie Advies 8816,2013*. Het gaat om
  - bepaalde categorieën van patiënten (o.a. hemofliepatiënten en hemodialysepatiënten)
  - bepaalde categorieën van werknemers o.a. medisch en paramedisch personeel (*zie Website Fedris*)
  - reizigers met bepaalde bestemmingen (*zie rubriek "Plaatsbepaling"*)
  - bepaalde risicogroepen: mannen die seks hebben met mannen (MSM), prostitué(e)s, druggebruikers, patiënten met een diagnose van seksueel overdraagbare infectie, mensen met veelvuldige seksuele partners, personen met chronisch leverlijden (niet door hepatitis B), personen met type 1- of type 2-diabetes.

### **Indicaties (synthese van de SKP)**

- Actieve immunisatie tegen hepatitis B
  - vanaf de geboorte tot en met leeftijd van 15 jaar (Engerix B Junior<sup>®</sup>)
  - vanaf leeftijd van 16 jaar (Engerix B<sup>®</sup>; HBvaxpro 10 µg<sup>®</sup>)
  - vanaf leeftijd van 15 jaar bij personen met nierinsufficiëntie (Fendrix<sup>®</sup>)
  - bij volwassen predialyse- en dialyse patiënten (HBvaxpro 40 µg<sup>®</sup>)
  - bij volwassenen (PreHevbri<sup>®</sup>).

### **Contra-indicaties**

- *Zie 12.1.*



## Zwangerschap en borstvoeding

- **Zwangerschap:** niet-levende vaccins kunnen tijdens de zwangerschap worden toegediend. Er is geen klinisch bewijs van teratogeniteit of embryotoxiciteit.
- **Borstvoeding:** niet-levende vaccins kunnen tijdens de periode van borstvoeding worden toegediend.

## Ongewenste effecten

- Lokale reacties (vaak).
- Algemene symptomen zoals koorts (zelden); apneu bij premature kinderen (zelden).

## Interacties en bijzondere voorzorgen

- *Zie 12.1.*

## Toediening en posologie

- *Zie 12.1.*
- Primovaccinatie van kinderen: *zie Tabel 12a. in 12.1.*
- Bij pasgeborenen van een HBs-antigeen-positieve moeder wordt binnen de 12 uur na de geboorte een pediatrische dosis van het vaccin toegediend alsook (op een andere plaats) hepatitis B-immunoglobulinen (*zie 12.2.2.*); op de leeftijd van 8 weken wordt het klassieke schema van de primovaccinatie van zuigelingen gestart.
- Primovaccinatie indien niet gevaccineerd als zuigeling:
  - kinderen tot 15 jaar: 3 doses van de pediatrische vorm (schema 0-1-6 maanden);
  - alternatief schema bij jonge adolescenten (10 à 15 jaar): 2 doses van het vaccin voor volwassenen (schema 0-6 maanden);
  - volwassenen: 3 doses van het vaccin voor volwassenen (schema 0-1-6 maanden).
- Bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie gebruikt men hogere doses HBs-antigeen (Hbvaxpro® 40 µg: schema 0-1-6 maanden; Engerix-B® 2 x 20 µg: schema 0-1-2-6 maanden) of gebruikt men het vaccin Fendrix® (20 µg: schema 0-1-2-6 maanden).
- Hervaccinatie van hoogrisicogroepen (bv. immuungedeprimeerden, patiënten met ernstig nierlijden) met antilichaamtiter < 10 IE/liter na volledig uitgevoerde primovaccinatie: specialistisch advies.
- Vaccinatieschema's bij de beroepsgroepen die in aanmerking komen voor vaccinatie: *zie aanbevelingen Fonds voor Beroepsziekten (Fedris).*
- De vaccins tegen hepatitis B worden bij voorkeur intramusculair toegediend. Voor Engerix-B® en Hbvaxpro® is subcutane toediening te overwegen bij patiënten met bloedingsrisico (bv. hemofilie of behandeling met anticoagulantia). Het risico van hematomen is evenwel klein en men neemt aan dat bij deze patiënten intramusculaire vaccinatie toch mag uitgevoerd worden, op voorwaarde dat een dunne naald (gauge ≥ 23 of diameter ≤ 0,6 mm) gebruikt wordt en dat er minstens 1 minuut druk wordt uitgeoefend op de injectieplaats (zonder te masseren).

### 12.1.1.8. Vaccin tegen rabiës

Vaccin met geïnactiveerd virus.

#### Plaatsbepaling

- Voor algemene informatie over vaccins (o.a. over de basisvaccinaties), *zie 12.1.*
- Bij een verdachte beet of krabletsel is snelle en langdurige wondzorg met veel zeep en grondig uitspoelen essentieel.
- Symptomatische rabiës is steeds dodelijk.
- Preventieve vaccinatie tegen rabiës ("**Rabiës PrEP**") is een "priming" van de afweer. Preventieve vaccinatie wordt enkel aanbevolen bij bepaalde reizigers (*zie verder*) en bij specifieke beroepsgroepen [*zie rubriek "Advies Hoge Gezondheidsraad"*].



- Bij een potentieel risico (verdachte beet of krabletsel) moet altijd een “post-expositie profylaxe” (“**Rabiës PEP**”) gegeven worden. Bij een persoon met een normale immuniteit die tevoren reeds preventief werd gevaccineerd, is het aantal vaccindoses lager dan wanneer niet tevoren preventief gevaccineerd is, en zijn rabiës-specifieke immunoglobulinen niet nodig (zie *Wanda voor artsen (Post-exposure prophylaxis against rabies)*).
- Het Instituut voor Tropische Geneeskunde (ITG) is het expertisecentrum rabiës voor België, en is bevoegd voor de “post-expositie profylaxe” tegen rabiës (“Rabiës PEP”) bij personen die mogelijk werden blootgesteld aan het rabiësvirus, bv. na een verdachte dierenbeet op reis. Voor meer informatie, zie *Wanda voor artsen (Post-exposure prophylaxis against rabies)*.
- Reizen: preventieve vaccinatie wordt aanbevolen bij bepaalde reizen naar hoogrisicogebieden, met nood voor post-expositie profylaxe bij een potentieel risico van rabiës [zie *Folia mei 2019* en *Wanda voor artsen (Rabies en Rabies vaccination: risk score for pre-exposure vaccination for travellers)*].
- Terugbetaling (RIZIV) [situatie op 01/01/2024].
  - Het vaccin tegen rabiës wordt terugbetaald (categorie b).

### Advies Hoge Gezondheidsraad

- Voor het advies van de HGR (Advies 9499, 2019), klik *hier*.
- Preventieve vaccinatie wordt aanbevolen bij mensen die door hun beroep blootgesteld worden aan het virus (bv. boswachters, personen die in aanraking komen met vleermuizen, laboranten die in aanraking komen met het virus), en bij sommige reizigers naar risicogebieden.

### Indicaties (synthese van de SKP)

- Actieve immunisatie tegen rabiës (elke leeftijd).

### Contra-indicaties

- *Zie 12.1.*
- Daar symptomatische rabiës steeds een dodelijke ziekte is, bestaat er geen enkele contra-indicatie voor een anti-rabiës profylaxe bij blootstelling met hoog risico of voor post-expositie profylaxe bij een zuigeling, een zwangere vrouw of een persoon met een immunodepressie.

### Ongewenste effecten

- Lokale reacties zoals erytheem, pijn, oedeem en verharding ter hoogte van de injectieplaats.
- Koorts, hoofdpijn.

### Zwangerschap en borstvoeding

- **Zwangerschap:** niet-levende vaccins kunnen tijdens de zwangerschap worden toegediend. Er is geen klinisch bewijs van teratogeniteit of embryotoxiciteit.
- **Borstvoeding:** niet-levende vaccins kunnen tijdens de periode van borstvoeding worden toegediend.

### Interacties en bijzondere voorzorgen

- *Zie 12.1.*

### Toediening en posologie

- *Zie 12.1.*
- Preventief vaccinatieschema (“Rabiës PrEP”): twee i.m. injecties met een interval van minstens 7 dagen (3 doses bij immuunsuppressie). Voor details, zie *Wanda voor artsen (Rabies)*.
- Schema “Post-expositie profylaxe” (“Rabiës PEP”): zie *Wanda voor artsen (Post-exposure prophylaxis against rabies)*.



### 12.1.1.9. Vaccin tegen varicella

De vaccins tegen varicella bevatten levende verzwakte virussen.

Het gecombineerde vaccin tegen mazelen, bof, rubella en varicella wordt besproken in 12.1.3.2.

#### Plaatsbepaling

- Voor algemene informatie over vaccins (o.a. over de basisvaccinaties), zie 12.1.
- Varicella (windpokken) is voor het overgrote deel van de kinderen een onschuldige zelflimiterende infectie. Bijgevolg zit vaccinatie tegen varicella niet in de basisvaccinatiekalender. De Hoge Gezondheidsraad (HGR) raadt systematische vaccinatie van kinderen niet aan. De HGR beveelt vaccinatie wel aan bij bepaalde risicogroepen van kinderen, adolescenten en volwassenen (zie rubriek “Advies Hoge Gezondheidsraad”). Zie *Folia april 2018* voor een bespreking van het Advies van de HGR.
- Post-expositie vaccinatie: vaccinatie laat toe om bij meer dan 90% van de vatbare personen varicella te voorkomen als het binnen de 3 dagen na het contact met een geïnfecteerde persoon wordt toegediend (*Advies HGR 9212, 2017*).
- Voor de plaatsbepaling van het gecombineerde vaccin bof-mazelen-rubella-varicella, zie 12.1.3.2.
- Het virus in het vaccin is niet overdraagbaar. Wel wordt aanbevolen om tijdelijk contact met een immuungecompromitteerde patiënt te vermijden wanneer de persoon na vaccinatie een post-vaccinale huiduitslag vertoont [*Hoge Gezondheidsraad, Advies 9158 (2019)*].
- Terugbetaling (RIZIV) [situatie op 01/11/2023].
  - Eén van de varicellavaccins (Varilrix®) wordt terugbetaald onder bepaalde voorwaarden (categorie b, klik op **b**<sup>1</sup> ter hoogte van de specialiteit).

#### Advies Hoge Gezondheidsraad

- Zie *Advies HGR 9212, april 2017*.
- Systematische vaccinatie van kinderen tegen varicella wordt niet aanbevolen, maar vaccinatie kan op individuele basis overwogen worden. Vaccinatie tegen varicella wordt wel aanbevolen bij volgende risicogroepen:
  - niet-immune vrouwen met zwangerschapswens (ter bescherming van het ongeboren kind);
  - adolescenten en jongvolwassenen zonder antecedenten van varicella;
  - niet-immune gezondheidswerkers en andere niet-immune personen die frequent in contact komen met immuungedepriimeerden of jonge kinderen;
  - kinderen, adolescenten of volwassenen die nog geen varicella hebben doorgemaakt en bij wie een immuunsuppressieve behandeling of orgaantransplantatie is gepland (vaccinatie minstens 4 weken vóór starten van de immuunsuppressieve behandeling of transplantatie).
- Bij personen > 17 jaar wordt meting van de antilichamen aanbevolen vooraleer te vaccineren tegen varicella.

#### Indicaties (synthese van de SKP)

- Actieve immunisatie tegen varicella vanaf de leeftijd van 12 maanden (vanaf 9 maanden in speciale omstandigheden, bv. in het geval van een uitbraak).
- Post-expositie vaccinatie (binnen de 3 dagen, eventueel binnen de 5 dagen) na blootstelling aan het varicella-zostervirus.

#### Contra-indicaties

- Zie 12.1.
- Voor de levende verzwakte vaccins ook:
  - Zwangerschap (tenzij risico van infectie met nadelige gevolgen voor moeder en kind, zie rubriek “Zwangerschap en borstvoeding” in 12.1.);
  - Immunodeficiëntie en immunosuppressie (zie *Advies HGR 9158, 2019*) en rubriek “Bijzondere



voorzorgen" in 12.1).

## Ongewenste effecten

- Reacties op de injectieplaats (pijn, erytheem of verharding).
- Varicella-achtige huiduitslag.
- Koorts.

## Zwangerschap en borstvoeding

- **Zwangerschap:**
  - **Levende vaccins** worden **best niet toegediend tijdens de zwangerschap**, behalve als de infectie een duidelijk risico inhoudt voor moeder en kind. **Een vrouw wordt ook best niet zwanger in de maand die volgt op de toediening van een levend verzwakt vaccin.** Dit is een voorzichtigheidsadvies: er is geen klinisch bewijs van teratogeniteit of embryotoxiciteit bij vaccineren vlak vóór of tijdens de zwangerschap.
- **Borstvoeding:**
  - De beperkte gegevens wijzen niet op negatieve gevolgen bij de zuigeling wanneer de moeder werd gevaccineerd tijdens de periode van borstvoeding.
  - Let op: het wordt afgeraden om moeders die borstvoeding geven aan een kind met verminderde afweer, te vaccineren met een levend verzwakt vaccin.

## Interacties

- *Zie 12.1.*

## Bijzondere voorzorgen

- *Zie 12.1.*
- Bij adolescenten en volwassenen wordt meting van de antistoffen aanbevolen vooraleer tot vaccinatie tegen varicella over te gaan.
- In geval van geplande immuunsuppressieve behandeling de vaccinatie met levende vaccins uitvoeren minstens 4 weken voor de start van de immuunsuppressieve behandeling [*zie 12.1. rubriek "Bijzondere voorzorgen" en Folia maart 2021*].

## Toediening en posologie

- *Zie 12.1.*
- Het vaccin tegen varicella is niet uitwisselbaar met de vaccins tegen zona.
- Vaccinatieschema: twee injecties met 4 à 6 weken interval (i.m. of s.c.).
- Bij personen met bloedingsrisico beveelt de SKP subcutane toediening aan. Het risico van hematomen is evenwel klein en men neemt aan dat bij deze patiënten intramusculaire vaccinatie toch mag uitgevoerd worden, op voorwaarde dat een dunne naald (gauge  $\geq 23$  of diameter  $\leq 0,6$  mm) gebruikt wordt en dat er minstens 1 minuut druk wordt uitgeoefend op de injectieplaats (zonder te masseren).

### 12.1.1.10. Vaccin tegen zona

Het vaccin tegen zona (herpes zoster, gordelroos) is een recombinant vaccin en bevat biogenetisch bekomen varicellazostervirus-oppervlakte-antigeen (glycoproteïne E).

Het zonavaccin met levende verzwakte virussen is niet meer gecommercialiseerd sinds december 2022.

## Plaatsbepaling

- Voor algemene informatie over vaccins (o.a. over de basisvaccinaties), *zie 12.1.*
- **Over het recombinante zonavaccin** (*zie Folia november 2022*).
  - Bescherming tegen postherpetische neuralgie (PHN, frequenter en meer invaliderend met toenemende leeftijd) is het belangrijkste doel van vaccinatie tegen zona. Met het recombinant vaccin



moeten veel personen worden gevaccineerd om één geval van PHN te voorkómen: 334 mensen ouder dan 50 jaar of 261 mensen ouder dan 70 jaar (over een periode van 4 jaar).

- Patiënten met immuundepressie en patiënten voorafgaand aan een immuunsuppressieve behandeling zijn een belangrijke doelgroep voor vaccinatie. De ervaring in deze populaties is echter nog beperkt, en robuuste gegevens over concrete winst in het voorkomen van ernstige vormen van zona ontbreken nog. Zoals voor elk niet-levend vaccin, kan de werkzaamheid bij immuungedeprimeerden verminderd zijn.
- Het recombinant vaccin biedt waarschijnlijk (op basis van indirecte vergelijkingen) hogere en langduriger bescherming dan het levend verzwakt vaccin (dat vroeger beschikbaar was), ook in de oudere populatie. Daarenboven kan het gebruikt worden bij patiënten met immuundepressie, in tegenstelling tot het levend vaccin.
- De exacte beschermingsduur van het recombinant vaccin is nog niet gekend, zeker niet voor PHN en bij immuungecompromitteerden. De bescherming tegen herpes zoster en tegen PHN blijft gedurende minstens 4 jaar na vaccinatie hoog (voor herpes zoster gegevens over bescherming > 80% tot 7 jaar na vaccinatie). De immuunrespons persisteert tot minstens 10 jaar na de vaccinatie. Bij gezonde 60-plussers bestaat de kans dat bij vaccinatie op (te) jonge leeftijd de bescherming verdwenen is op het ogenblik dat deze het meest noodzakelijk is.
- De kostprijs voor de maatschappij van een vaccinatie (2 doses) is hoog. Het *KCE* stelt dat de vaccinatiestrategie zoals voorgesteld door de HGR, op dit ogenblik niet kosten-effectief is (te duur in vergelijking met de te verwachten gezondheidswinst).
- Terugbetaling (RIZIV) [situatie op 01/01/2024].
  - Het recombinante zonavaccin zona wordt terugbetaald onder bepaalde voorwaarden (categorie b, klik op b<sup>1</sup> ter hoogte van de specialiteit).

### Advies Hoge Gezondheidsraad

- Zie *Advies HGR 9684, september 2022*.
- De HGR beveelt vaccinatie met het recombinante zonavaccin aan bij alle personen vanaf 60 jaar en immuungedeprimeerden, met inbegrip van patiënten  $\geq 16$  jaar onder immuunsuppressieve behandeling [zie *Folia november 2022* en rubriek "Plaatsbepaling"].

### Indicaties (synthese van de SKP)

- Niet-levend vaccin: actieve immunisatie tegen herpes zoster en postherpetische neuralgie bij volwassenen  $\geq 50$  jaar, en bij volwassenen  $\geq 18$  jaar met een verhoogd risico van herpes zoster.

### Contra-indicaties

- Zie 12.1.

### Ongewenste effecten

- Frequent: reacties op de injectieplaats (pijn, erytheem, zwelling; koorts, vermoeidheid, hoofdpijn, maag-darmklachten, myalgie).
- Zelden: overgevoelighedsreacties (bv. huiduitslag, urticaria, angio-oedeem).

### Zwangerschap en borstvoeding

- **Zwangerschap:** niet-levende vaccins kunnen kan tijdens de zwangerschap worden toegediend. Er is geen klinisch bewijs van teratogeniteit of embryotoxiciteit.
- **Borstvoeding:** niet-levende vaccins kunnen tijdens de periode van borstvoeding worden toegediend.

### Interacties

- Zie 12.1.



## Bijzondere voorzorgen

- *Zie 12.1.*

## Toediening en posologie

- *Zie 12.1.*
- Het vaccin tegen zona is niet uitwisselbaar met de vaccins tegen varicella.
- Recombinant vaccin: twee i.m. injecties met een interval van minstens 2 maanden. Bij personen met voorziene immuundeficiëntie kan het interval tussen de 2 doses worden verkort tot 1 à 2 maanden. De noodzaak van een herhalingsinenting staat niet vast.

### 12.1.1.11. Vaccin tegen rotavirus

Er zijn twee levend verzwakte vaccins tegen rotavirusinfecties beschikbaar: een op basis van één serotype (humaan), een ander op basis van vijf serotypes (humaan-bovien). Deze vaccins worden oraal toegediend.

## Plaatsbepaling

- Voor algemene informatie over vaccins (o.a. over de basisvaccinaties), *zie 12.1.*
- De vaccinatie is doeltreffend gebleken ter preventie van ernstige vormen van gastro-enteritis door rotavirus en ter vermindering van het aantal ziekenhuisopnamen. Het beschermend effect bij risicokinderen (prematuren, kinderen met laag geboortegewicht, kinderen met aangeboren afwijkingen) lijkt in een studie lager dan bij niet-risicokinderen.
- In landen zoals België is het risico van complicaties van rotavirusinfecties zeer laag.
- Intestinale invaginatie is een zeldzaam maar ernstig ongewenst effect na rotavirusvaccinatie. Er zijn geen specifieke risicofactoren voor invaginatie bekend.
- Er zijn op dit ogenblik geen argumenten i.v.m. werkzaamheid om het ene vaccin te verkiezen boven het andere; naar aantal doses is er wel een verschil [*zie rubriek "Dosering"*].
- Het virus in het vaccin is overdraagbaar. Een immuungecompromitteerde patiënt moet contact met stoelgang van een gevaccineerde zuigeling vermijden tot 4 weken na de vaccinatie van de zuigeling [*Hoge Gezondheidsraad, Advies 9158 (2019)*].
- Terugbetaling (RIZIV) en verdeling (gemeenschappen) [situatie op 01/01/2024].
  - De rotavirusvaccins worden terugbetaald bij kinderen jonger dan 6 maanden (Rotarix®) of jonger dan 32 weken (Rotateq®) (categorie b, klik op **b**<sup>1</sup> ter hoogte van de specialiteit). Wanneer de arts op het voorschrift "1ste dosis" of "2de dosis" (of "3de dosis, voor Rotateq®) vermeldt, mag de apotheker de "derdebetalersregeling" toepassen voor zover is geverifieerd dat het kind jonger is dan 6 maanden (Rotarix®) of 32 weken (Rotateq®).
  - De vaccins worden niet gratis ter beschikking gesteld door de gemeenschappen.

## Advies Hoge Gezondheidsraad

- Vaccinatie tegen rotavirus is opgenomen in het basisvaccinatieschema (*Tabel 12a. in 12.1.*).
- De HGR beveelt vaccinatie tegen rotavirus aan bij alle zuigelingen (*zie Advies 9606, juni 2021, Basisvaccinatieschema en Advies 8812, 2013*). De volledige vaccinatie moet vóór de leeftijd van zes maanden afgerond zijn.

## Indicaties (synthese van de SKP)

- Actieve immunisatie tegen gastro-enteritis door rotavirusinfectie bij zuigelingen van 6 tot 24 weken (Rotarix®), bij zuigelingen van 6 tot 32 weken (liefst tussen 6 en 22 weken, Rotateq®).

## Contra-indicaties

- *Zie 12.1.*
- Immunodeficiëntie en immunosuppressie (*zie Advies HGR 9158, 2019*) en rubriek "Bijzondere voorzorgen" in



#### 12.1.

- Antecedenten van intestinale invaginatie.
- Vaccinatie mag niet meer gebeuren na de leeftijd van 6 maanden (Rotarix®) of 32 weken (Rotateq®).

### Ongewenste effecten

- Frequent: prikkelbaarheid, diarree.
- Soms: buikpijn, flatulentie; dermatitis.
- Zeer zelden: intestinale invaginatie, vooral binnen de eerste weken na eerste vaccinatie [zie *Folia oktober 2017*].

### Zwangerschap en borstvoeding

- Gebruik tijdens de zwangerschap of de periode van borstvoeding is niet van toepassing.
- Wanneer een biologisch geneesmiddel (TNF-remmer, interleukine-inhibitor...) werd voortgezet na de 22ste zwangerschapsweek, moet bij de zuigeling de vaccinatie met een levend verzwakt vaccin worden uitgesteld tot na de leeftijd van 6 maanden. Dit betekent dus dat het rotavirusvaccin in dat geval niet kan gegeven worden [*HGR Advies 9158 (2019)* en *Folia maart 2021*].

### Interacties

- Zie 12.1.

### Bijzondere voorzorgen

- Zie 12.1.
- De vaccinatie wordt best uitgesteld bij diarree of braken.
- Bij onmiddellijke regurgitatie kan een nieuwe dosis worden gegeven.
- In geval van geplande immuunsuppressieve behandeling bij de baby of gebruik van biologische geneesmiddelen (bv. TNF-remmer, interleukine-inhibitor) door de moeder tijdens de zwangerschap moet overleg gebeuren alvorens te vaccineren [zie ook 12.1. rubriek “Bijzondere voorzorgen” en *Folia maart 2021*].

### Toediening en posologie

- Zie 12.1.
- De vaccins tegen rotavirus worden oraal toegediend, vóór de leeftijd van 6 maanden (Rotarix®) of 32 weken (Rotateq®).
- Primovaccinatie van kinderen: zie *Tabel 12a. in 12.1.*
  - Rotarix®: 2 doses met een interval van minstens 4 weken
  - Rotateq®: 3 doses met intervallen van minstens 4 weken
- Voor het volledige vaccinatieschema moet telkens hetzelfde rotavirusvaccin worden gebruikt.

#### 12.1.1.12. Vaccin tegen humaan papillomavirus (HPV)

Het gaat om subunit-vaccins bestaande uit de recombinante L1-eiwitten van verschillende types van het humane papillomavirus (HPV):

#### Plaatsbepaling

- Voor algemene informatie over vaccins (o.a. over de basisvaccinaties), zie 12.1..
- Zie *Folia april 2018* (over het advies van de HGR, 2017) en *Folia juli 2019* (over de uitbreiding van de gratis vaccinatie naar jongens) en *Folia augustus 2022* (evaluatie HPV9 5 jaar na commercialisering).
- De oncogene HPV-types en de HPV-types verantwoordelijk voor genitale wratten worden overgedragen via seksueel contact (zelden ook via verticale transmissie moeder-pasgeborene). Om optimale bescherming te bekomen, dient gevaccineerd te worden vooraleer de persoon seksueel actief is.
- Samenstelling
  - HPV2 en HPV9 zijn gericht tegen de oncogene HPV-types 16 en 18, die verantwoordelijk worden





geacht voor 75% van de gevallen van baarmoederhalskanker. HPV9 bevat componenten tegen 5 extra oncogene HPV-types (31, 33, 45, 52 en 58) die verantwoordelijk worden geacht voor een bijkomende 15% van de gevallen van baarmoederhalskanker. De oncogene HPV-types komen ook tussen in andere, veel zeldzamere HPV-gerelateerde kankers.

- HPV9 bevat ook componenten tegen de HPV-types 6 en 11, die verantwoordelijk worden geacht voor minstens 90% van de gevallen van anogenitale wratten.
- De grootste gezondheidswinst van HPV-vaccinatie is te verwachten bij vrouwen, met name door de preventie van baarmoederhalskanker. Bij de jongens is de grootste winst te verwachten bij de jongens die later homoseksuele contacten zullen hebben. Door veralgemeende vaccinatie van zowel meisjes als jongens wordt verwacht dat de groepsimmunitet zal toenemen [*zie Folia juli 2019*].
- Observationele gegevens over HPV2 en HPV4 (niet meer in België beschikbaar, bevatte types 6,11,16 en 18) tonen meerdere jaren na starten van een HPV-vaccinatieprogramma bij meisjes, bescherming tegen premaligne letsels en anogenitale wratten, ook bij niet-gevaccineerden, wat wijst op groepsimmunitet. Ook tonen de eerste observationele langetermijngegevens voor HPV2 en HPV4 een sterke daling van de incidentie van baarmoederhalskanker bij gevaccineerden, zeker wanneer op jonge leeftijd werd gevaccineerd. HPV9 biedt, door de aanwezigheid van meer oncogene HPV-types dan HPV2 en HPV4, in theorie een bredere bescherming tegen HPV-gerelateerde kankers. Hard bewijs voor een meerwaarde van HPV9 op dat vlak ontbreekt op dit ogenblik.
- Er blijven vragen over de exacte beschermingsduur. De immuunrespons persisteert tot minstens 10 jaar na de laatste vaccindosis, een langere bescherming is verwacht. Er blijft onduidelijkheid over de mogelijkheid van kruisbescherming tegen HPV-types niet aanwezig in het vaccin, en over de kans van verschuiving van types. Het blijft dan ook cruciaal om de impact van HPV-vaccinatie op populatieniveau te monitoren.
- Deze monitoring is ook noodzakelijk om te bepalen wat in de toekomst de plaats wordt van baarmoederhalskankerscreening in de gevaccineerde generaties. Op dit ogenblik blijft regelmatige cervixscreening (cervixuitstrijkje) ook na vaccinatie aanbevolen [*zie richtlijn "Cervixkankerscreening" van Domus Medica*].
- Vaccinatie van meisjes en jongens tegen humaan papillomavirus is opgenomen in het basisvaccinatieschema (*zie Tabel 12a. in 12.1.*).
- Terugbetaling (RIZIV) en verdeling (gemeenschappen) [situatie op 01/01/2024]
  - Gardasil 9<sup>®</sup> wordt terugbetaald door het RIZIV bij jonge meisjes en jongens (minstens 12 jaar en jonger dan 19 jaar bij de start van het vaccinatieschema) (categorie b, klik op **b**<sup>1</sup> ter hoogte van de specialiteit). Cervarix<sup>®</sup> wordt enkel terugbetaald bij de jonge meisjes (categorie b, klik op **b**<sup>1</sup> ter hoogte van de specialiteit).
  - Gardasil 9<sup>®</sup> wordt gratis aangeboden door de gemeenschappen in het kader van de basisvaccinatie: *zie Tabel 12a. in 12.1.*

## Advies Hoge Gezondheidsraad

- *Zie Advies HGR 9181 (2017).*
- Systematische vaccinatie wordt aangeraden voor meisjes en jongens van 9 à 14 jaar.
- Bij vrouwen en mannen van 15 tot en met 26 jaar kan vaccinatie op individuele basis worden aangeboden. Indien ze reeds seksueel actief zijn, moet verduidelijkt worden dat het vaccin niet beschermt tegen reeds verworven HPV-virustypes.
- Mannen die seks hebben met mannen moet aangeraden worden zich te laten vaccineren, dit tot de leeftijd van 26 jaar.
- Ook bij patiënten na transplantatie en patiënten met HIV wordt vaccinatie aangeraden.

## Indicaties (synthese van de SKP)

- HPV2 en HPV9: preventie van premaligne anogenitale laesies, baarmoederhals-, vulva- en vaginakanker



en anale kanker veroorzaakt door bepaalde oncogene HPV-types, vanaf de leeftijd van 9 jaar.

- HPV9: ook preventie van genitale wratten, vanaf de leeftijd van 9 jaar.

## Contra-indicaties

- *Zie 12.1.*

## Ongewenste effecten

- Pijn, erytheem of verharding op de injectieplaats, wat enkele dagen kan aanhouden.
- Koorts.

## Zwangerschap en borstvoeding

- **Zwangerschap:** niet-levende vaccins kunnen tijdens de zwangerschap worden toegediend. Er is geen klinisch bewijs van teratogeniteit of embryotoxiciteit.
- **Borstvoeding:** niet-levende vaccins kunnen tijdens de periode van borstvoeding worden toegediend.

## Interacties

- *Zie 12.1.*

## Toediening en posologie

- *Zie 12.1.*
- Meisjes en jongens van 9 tot 13 à 14 jaar: 2 intramusculaire injecties met een interval van 5 à 13 maanden. Als inhaalschema bij 15- tot en met 18-jarigen kan optioneel eveneens een schema met 2 doses (in plaats van met 3 doses) worden toegepast [*Advies HGR 9606, 2021* (niet in SKP)].
- Andere personen: 3 intramusculaire injecties: schema 0 – 2 - 6 maand voor HPV9, en schema 0 – 1 - 6 maand voor HPV2.
- Of herhalingsinenting nodig zal zijn, is nog onbekend.

### 12.1.1.13. Vaccin tegen gele koorts

Vaccin met levende verzwakte virussen.

## Plaatsbepaling

- Voor algemene informatie over vaccins (o.a. over de basisvaccinaties), *zie 12.1.*
- Reizen: vaccinatie is aangewezen bij reizen naar bepaalde gebieden in Afrika en Latijns-Amerika waar gele koorts endemisch is [*zie Wanda voor artsen (Yellow fever)*].
- Bewijs van vaccinatie is in sommige landen vereist om toegang te krijgen tot het land.
  - Het certificaat van vaccinatie tegen gele koorts is sinds 2016 levenslang geldig;
  - Aangezien het niet zeker is of iedereen effectief levenslang beschermd is na een eenmalige vaccinatie, wordt bij bepaalde personen een of meerdere herhalingsinentingen aanbevolen: *zie Wanda voor artsen (Yellow fever)* voor de specifieke aanbevelingen.
- Deze inenting mag enkel gebeuren door artsen verbonden aan erkende centra (*zie Wanda voor artsen (Travel clinics/yellow fever vaccination centres)*).
- Het virus in het vaccin is niet overdraagbaar.

## Indicaties (synthese van de SKP)

- Actieve immunisatie tegen gele koorts (vanaf de leeftijd van 9 maanden, zeer uitzonderlijk vanaf de leeftijd van 6 maanden).

## Contra-indicaties

- *Zie 12.1.*
- Zwangerschap, behalve als de infectie een duidelijk risico inhoudt voor moeder en kind, *zie rubriek*



“Zwangerschap en borstvoeding”.

- Immunodeficiëntie en immunosuppressie (zie *Advies HGR 9158, 2019*) en rubriek “Bijzondere voorzorgen” in 12.1).
- Kinderen jonger dan 6 maanden.
- Functiestoornis van de thymus, o.a. myasthenia gravis.

## Ongewenste effecten

- Een soms pijnlijk erytheem of verharding op de injectieplaats, wat enkele dagen kan aanhouden.
- Griepig syndroom (myalgieën, soms met lichte koorts en hoofdpijn) 5 à 10 dagen na de inenting: frequent (10 à 30%).
- Allergische reacties: zeer zeldzaam.
- Uitzonderlijk (circa 0,5/100.000) levensbedreigende ongewenste effecten (yellow fever associated visceral disease (YEL-AVD) en yellow fever associated neurological disease (YEL-AND)), met symptomen gelijkend op gele koorts of neurologische symptomen. Ze werden bijna uitsluitend gezien bij een eerste vaccinatie. Het risico is 3 tot 4 keer hoger bij personen ouder dan 60 jaar.

## Zwangerschap en borstvoeding

- **Zwangerschap:**
  - Levende vaccins worden best niet toegediend tijdens de zwangerschap, behalve als de infectie een duidelijk risico inhoudt voor moeder en kind. Inderdaad, vaccinatie tegen gele koorts kan in bepaalde omstandigheden gebeuren: zie *Wanda voor artsen (Yellow fever)*. Een vrouw wordt ook best niet zwanger in de maand die volgt op de toediening van een levend verzwakt vaccin. Dit is een voorzichtigheidsadvies: er is geen klinisch bewijs van teratogeniteit of embryotoxiciteit bij vaccineren vlak vóór of tijdens de zwangerschap.
  - Wanneer een biologisch geneesmiddel (TNF-remmer, interleukine-inhibitor...) werd voortgezet na de 22 zwangerschapsweek, moet bij de zuigeling de vaccinatie met een levend verzwakt vaccin worden uitgesteld tot na de leeftijd van 6 maanden [*HGR Advies 9158 (2019)* en *Folia maart 2021*]. Voor infliximab wordt een termijn van 12 maanden na de geboorte aanbevolen, tenzij de serumspiegel van infliximab bij de zuigeling niet detecteerbaar is.
- **Borstvoeding:**
  - **vaccinatie met het gele koorts-vaccin wordt tijdens de periode van borstvoeding best vermeden, of borstvoeding wordt best onderbroken tot 2 weken na de toediening van het vaccin, zeker bij zuigelingen jonger dan 9 maanden.** Dit wegens risico van overdracht van de virusstam van het vaccin aan de zuigeling door borstvoeding, met risico van neurologische ongewenste effecten bij de zuigeling. Bij het reizen naar een endemisch gebied moet een individuele afweging worden gemaakt. Zie ook *Wanda voor artsen (Yellow fever)*.

## Interacties

- *Zie 12.1.*
- Het gele-koortsvaccin en het bof-mazelen-rubella-vaccin worden bij voorkeur niet gelijktijdig, maar met een interval van minimum 4 weken toegediend. Indien niet haalbaar kunnen ze op het zelfde ogenblik maar in een ander lidmaat toegediend worden.

## Bijzondere voorzorgen

- *Zie 12.1.*
- In geval van geplande immuunsuppressieve behandeling de vaccinatie met levende vaccins uitvoeren minstens 4 weken voor de start van de immuunsuppressieve behandeling [*zie 12.1. rubriek “Bijzondere voorzorgen” en Folia maart 2021*].



## Toediening en posologie

- *Zie 12.1.*
- Eén subcutane injectie. Een herhalingsinenting is bij bepaalde personen aangewezen (voor details, zie *Wanda for doctors (Yellow fever)*).
- Kinderen kunnen worden gevaccineerd vanaf de leeftijd van 9 maanden, zeer uitzonderlijk vanaf 6 maanden.

### 12.1.1.14. Vaccin tegen tekenencefalitis

Vaccin met geïnactiveerd virus. Het flavivirus verantwoordelijk voor tekenencefalitis (*tick-borne encephalitis* of TBE, synoniem *Frühsommer Meningo-Enzephalitis* of FSME) wordt overgedragen door sommige teken.

#### Plaatsbepaling

- Voor algemene informatie over vaccins (o.a. over de basisvaccinaties), *zie 12.1.*
- Reizen: vaccinatie tegen tekenencefalitis is te overwegen bij een reis met buitenactiviteiten naar bosrijke streken waar de infectie voorkomt (bepaalde bosrijke gebieden in Europa tot het Verre Oosten. De algemene preventieve maatregelen tegen tekenbeten (bedekkende kledij, repellents) zijn belangrijk. [*Zie Folia mei 2019* en *Wanda voor artsen (Tick-borne encephalitis, Tick-borne encephalitis vaccination, Tick-borne encephalitis - map of Europe, Tick-borne encephalitis - map of Asia)*].
- Vaccinatie tegen meningo-encefalitis door flavivirus beschermt niet tegen de ziekte van Lyme die ook wordt overgebracht door teken, maar die veroorzaakt wordt door *Borrelia burgdorferi* waartegen geen vaccin bestaat [i.v.m. ziekte van Lyme, *zie Folia mei 2019*].

#### Advies Hoge Gezondheidsraad

- Voor het advies van de HGR (Advies 9435, 2019), klik *hier*.
- Voor de Belgische situatie: er wordt geen systematische vaccinatie aanbevolen, ook niet voor professionele (bv. boswachters, plantsoendienstpersoneel) of recreatieve risicogroepen.
- Voor reizen met veel buitenactiviteiten naar hoogrisicogebieden in het buitenland is vaccinatie te overwegen (*zie rubriek "Plaatsbepaling"*).

#### Indicaties (synthese van de SKP)

- Actieve immunisatie tegen tekenencefalitis (TBE) bij kinderen van 1 tot 15 jaar (Junior) of vanaf de leeftijd van 16 jaar.

#### Contra-indicaties

- *Zie 12.1.*

#### Ongewenste effecten

- *Zie 12.1.*

#### Zwangerschap en borstvoeding

- **Zwangerschap:** niet-levende vaccins kunnen tijdens de zwangerschap worden toegediend. Er is geen klinisch bewijs van teratogeniteit of embryotoxiciteit.
- **Borstvoeding:** niet-levende vaccins kunnen tijdens de periode van borstvoeding worden toegediend.

#### Interacties en bijzondere voorzorgen

- *Zie 12.1.*

## Toediening en posologie

- *Zie 12.1.*
- Vaccinatieschema: 2 injecties met een interval van 1 à 3 maanden (of van 14 dagen bij onvoldoende tijd),



gevolgd door een derde injectie 5 à 12 maanden na de tweede injectie. Minstens 2 injecties voor vertrek. Bij meer dan 95 % van de gevaccineerden wordt een voldoende immuunantwoord bekomen.

- Herhalingsinectingen kunnen na 3 jaar en vervolgens om de 5 à 10 jaar gebeuren (bij personen ouder dan 60 jaar is een herhalingsinecting aangewezen om de 3 jaar).
- Bij kinderen tussen 1 en 16 jaar oud wordt het “Junior” vaccin of een halve dosis van het volwassen vaccin gebruikt. Het vaccin mag niet worden toegediend aan kinderen jonger dan 1 jaar.

### 12.1.1.15. Vaccin tegen Japanse encefalitis

Vaccin met geïnactiveerd virus. Het flavivirus verantwoordelijk voor Japanse encefalitis wordt overgedragen door bepaalde muggen.

#### Plaatsbepaling

- Voor algemene informatie over vaccins (o.a. over de basisvaccinaties), zie 12.1.
- Reizen: bij een verblijf van 4 weken of langer per jaar in endemische gebieden, is vaccinatie aanbevolen [zie *Folia mei 2019* en Wanda voor artsen: *Japanese encephalitis* en *Japanese encephalitis vaccination*]. Preventieve maatregelen tegen muggenbeten zijn aanbevolen vanaf zonsondergang.

#### Indicaties (synthese van de SKP)

- Actieve immunisatie tegen Japanse encefalitis, vanaf de leeftijd van 2 maanden.

#### Contra-indicaties

- Zie 12.1.

#### Ongewenste effecten

- Zie 12.1.

#### Zwangerschap en borstvoeding

- **Zwangerschap:** niet-levende vaccins kunnen tijdens de zwangerschap worden toegediend. Er is geen klinisch bewijs van teratogeniteit of embryotoxiciteit.
- **Borstvoeding:** niet-levende vaccins kunnen tijdens de periode van borstvoeding worden toegediend.

#### Interacties en bijzondere voorzorgen

- Zie 12.1.

#### Toediening en posologie

- Zie 12.1.
- Vaccinatieschema (personen > 3 jaar): 2 injecties met een interval van 4 weken. Bij volwassenen tussen 18 en 65 jaar kan het interval tussen de 2 doses verkort worden tot 7 dagen.
- Een herhalingsinecting gebeurt na 12 à 24 maanden.
- Jonge kinderen (2 maanden tot 3 jaar oud) krijgen een halve dosis van het vaccin.
- Met een dergelijk schema houdt de bescherming minimaal 10 jaar aan.
- Of bijkomende herhalingsinectingen nodig zijn, is niet gekend.

### 12.1.1.16. Vaccin tegen COVID-19

Voor de herfst-winter 2023 – 2024 is enkel een mRNA-vaccin beschikbaar gericht tegen de Omicron XBB.1.5-subvariant van het SARS-CoV-2-virus: Comirnaty Omicron XBB.1.5.® (XBB.1.5.-Pfizer-vaccin). De mRNA-vaccins bevatten chemisch gemodificeerde mRNA-strengen die coderen voor het spike-eiwit van het SARS-CoV-2-virus. Het mRNA is ingekapseld in lipiden-nanopartikels.

Tevoren waren andere (monovalente en bivalente) mRNA-vaccins beschikbaar, alsook vectorvaccins (met als vector niet-replicerende adenovirussen waarin de gensequentie werd ingebracht die codeert voor het spike-eiwit van het



SARS-CoV-2-virus) en subunit-eiwitvaccins (met het recombinant spike-eiwit). Deze waren gericht tegen het originele SARS-CoV-2-virus of tegen eerdere Omicron-subvarianten.

## Plaatsbepaling

- Voor algemene informatie over vaccins (o.a. over de basisvaccinaties), zie 12.1.
- Met de eerste mRNA-vaccins en vectorvaccins tegen COVID-19 werden in de studies die geleid hebben tot hun vergunning een goede immuunrespons en een hoge bescherming tegen symptomatische COVID-19 gezien. De studies werden uitgevoerd in de periode dat de alfa-variant domineerde. Voor informatie over deze studies verwijzen we naar de Folia-artikels die verschenen tussen januari 2021 en april 2022.
- Het XBB.1.5-Pfizer-vaccin is niet onderzocht in klinische studies. Dit vaccin is vergund op basis van de (klinische) gegevens die verzameld werden met de vroeger beschikbare monovalente en bivalente Pfizer-vaccins, en op basis van een goede in-vitro immuunrespons tegen de Omicron XBB.1.5-subvariant en verwante stammen.
- Recente observationele studies tonen dat een herhalingsinenting bijkomend beschermt tegen ernstige ziekte (hospitalisatie, overlijden) in de eerste maanden na de vaccinatie, en dit zonder nieuwe veiligheidssignalen (gegevens tot ten laatste april 2023). De bescherming tegen infectie (en dus besmettelijkheid) neemt snel af, maar de bescherming tegen ernstige ziekte houdt langer aan (zeker tot 6 maanden na de vaccinatie). Voor details, zie *Folia augustus 2023*. Ook voor het XBB.1.5-Pfizer-vaccin zullen degelijke studies ons moeten informeren over de veiligheid en real-life bescherming tegen de huidig circulerende Omicron-subvarianten. Dit in een situatie dat de immuniteit bij de bevolking (door vaccinatie en/of natuurlijk verworven) hoog is.
- Personen met immuundeficiëntie behoren tot de prioritaire doelgroepen voor vaccinatie, maar het immuunantwoord kan verminderd zijn.
- Ook zwangere vrouwen worden bij de prioritaire doelgroepen gerekend wegens verhoogd risico van ernstig verloop van COVID-19 en van perinatale problemen (zie rubriek “Zwangerschap en borstvoeding” en *Folia maart 2023*).

## Advies Hoge Gezondheidsraad

- Voor de aanbevelingen van de Hoge Gezondheidsraad over de vaccinatie tegen COVID-19 voor de herfst-winter 2023-2024: zie *HGR, Advies 9766 (22/06/23)*, besproken in *Folia augustus 2023*.
- *Aanbeveling voor systematisch een herhalingsinenting*
  - **Groep 1:** personen met verhoogd risico van ernstige COVID-19 (hospitalisatie, opname op een intensieve-zorgenafdeling, overlijden):
    - personen vanaf 65 jaar;
    - personen die in een instelling verblijven;
    - zwangere vrouwen, ongeacht de fase van de zwangerschap;
    - personen met BMI  $\geq 40$  kg/m<sup>2</sup>;
    - patiënten vanaf de leeftijd van 18 jaar met minstens één comorbiditeit (chronische aandoening, ook indien gestabiliseerd):
      - longaandoeningen (inclusief ernstig astma)
      - hartaandoeningen (met inbegrip van hypertensie met cardiale complicaties)
      - leveraandoeningen
      - nieraandoeningen
      - metabole aandoening (inclusief diabetes)
      - neurologische of mentale aandoening (bv. dementie, ernstige depressie)
      - bepaalde zeldzame aandoeningen (met inbegrip van Down-syndroom met geassocieerde comorbiditeiten of immunologische stoornissen)
    - patiënten vanaf de leeftijd van 18 jaar met immuniteitsstoornissen (natuurlijk of geïnduceerd);
      - Voor kinderen en adolescenten < 18 jaar moet een specifieke focus gelegd worden op immuungedepriemeerde patiënten en kinderen/adolescenten met ernstige chronische ziekten



of met bepaalde zeldzame aandoeningen (met inbegrip van Down-syndroom met geassocieerde comorbiditeiten of immuundepressie).

- **Groep 2:** personen werkzaam in de gezondheidssector, binnen en buiten zorginstellingen.
- **Groep 3:** personen die onder hetzelfde dak wonen (cocoonvaccinatiestrategie) als (zeer) ernstig immuungedeprimeerde personen.
- **Aanbeveling voor een herhalingsinenting op individuele basis:** bij personen van 18 tot 65 jaar die niet behoren tot een van de 3 bovenvermelde groepen, maar die roken, fysiek inactief zijn, of overmatig alcohol drinken of middelen misbruiken, wordt aanbevolen om te vaccineren op individuele basis, na overleg met de arts.
- **Geen systematische herhalingsinenting:** bij gezonde kinderen, adolescenten en personen jonger dan 65 jaar (niet behorend tot een van de bovenvermelde groepen) wordt routinematige vaccinatie tegen COVID-19 niet aanbevolen, dit in de huidige context van Omicron-circulatie en de hoge immuniteit in de bevolking ten opzichte van COVID-19.

### Indicaties (synthese van de SKP)

- XBB.1.5-Pfizer-vaccin: actieve immunisatie ter preventie van COVID-19 veroorzaakt door het SARS-CoV-2-virus bij kinderen van 6 maanden tot 4 jaar (3 µg per dosis), kinderen 5 jaar tot en met 11 jaar (10 µg per dosis), en kinderen vanaf 12 jaar, adolescenten en volwassenen (30 µg per dosis).

### Contra-indicaties

- Antecedenten van ernstige allergische of pseudo-allergische reacties op één van de bestanddelen (*zie rubriek "Bijzondere voorzorgen" in 12.1.*), met vooral aandacht voor PEG voor de mRNA-vaccins [*zie Folia mei 2021* voor de allergieën die bijkomende voorzorgsmaatregelen vereisen alvorens de COVID-19 vaccins toe te dienen].

### Ongewenste effecten

- *Zie 12.1.*
- Vermoede ongewenste effecten met de COVID-19 vaccins kunnen gemeld worden via een specifiek online meldingsformulier: zie [www.eenbijwerkingmelden.be](http://www.eenbijwerkingmelden.be) (website FAGG).
- Lokale reacties, vooral pijn ter hoogte van de injectieplaats (hoofdzakelijk mild tot matig), binnen de 2 dagen na de vaccinatie, en kortdurend: zeer frequent (tot > 80%).
- Systemische reacties (vermoeidheid, hoofdpijn, koorts, spier- en gewrichtspijn, rillingen), binnen de 2 dagen na de vaccinatie, en kortdurend: frequent.
- Allergische reacties: zelden. Met de mRNA-vaccins wordt de incidentie van anafylactische reacties geschat op 1 tot 10 per miljoen 1 doses.
- mRNA-vaccins: ook: zeer zelden myocarditis (meestal optredend binnen de 2 à 4 dagen na de vaccinatie, vaker na de 2 dosis, en frequenter bij jongens en mannen van 12 tot 29 jaar oud) en pericarditis (minder gedocumenteerd dan myocarditis, met meer variatie, onder andere qua leeftijd en geslacht): *zie Folia september 2022*; vertraagde lokale reacties, met roodheid en zwelling, en optredend ongeveer een week na de vaccinatie, zijn gerapporteerd.

### Zwangerschap en borstvoeding

- *Zie 12.1.*
- **Zwangerschap**
  - **Vaccinatie tegen COVID-19 wordt aanbevolen bij zwangere vrouwen:** er zijn immers aanwijzingen dat zwangere vrouwen een hoger risico hebben van ernstig verloop van COVID-19 dan niet-zwangere vrouwen, zeker in het 3de trimester. Het absolute risico van een ernstig verloop blijft gering. Er zijn ook aanwijzingen dat een COVID-19 infectie in de zwangerschap een hoger risico geeft op pre-eclampsie, en er is een hoger risico op vroeggeboorte en laag geboortegewicht bij COVID-19 infectie in het derde trimester.



- De HGR beveelt de vaccinatie van zwangere vrouwen sterk aan, met gebruik van een mRNA-vaccin. De aanwezigheid van co-morbiditeit zoals verhoogde BMI vóór de zwangerschap, hypertensie of diabetes, of de aanwezigheid van een hoog blootstellingsrisico aan het SARS-COV-2-virus is een bijkomend argument om de vaccinatie van de zwangere vrouw aan te bevelen [zie *Folia mei 2021*].
- Wereldwijd zijn grote aantallen zwangere vrouwen gevaccineerd met mRNA-vaccins tegen COVID-19. **Er zijn geen aanwijzingen van nadelige effecten (bv. spontane abortus, misvormingen) door de vaccinatie bij de moeder, het ongeboren kind of de zuigeling.** Zie ook *Folia maart 2023*.
- **Borstvoeding:** vaccinatie kan gebeuren. Er zijn geen aanwijzingen van nadelige effecten bij kinderen die borstvoeding krijgen.

## Interacties

- Zie 12.1.
- Er zijn geen gegevens over het gelijktijdig toedienen van vaccins uit het *basisvaccinatieschema* en het COVID-19 vaccin. De HGR stelt dat andere vaccins gelijktijdig kunnen toegediend worden, al wordt benadrukt dat steeds voorrang moet gegeven worden aan de vaccins uit het *basisvaccinatieschema*.

## Bijzondere voorzorgen

- Zie 12.1.
- Bij patiënten met bloedingsrisico (bv. hemofilie of behandeling met anticoagulantia) is individuele afweging noodzakelijk. Om het risico van hematomen te beperken, is het aangewezen om bij deze patiënten een dunne naald (gauge  $\geq 23$  of diameter  $\leq 0,6$  mm) te gebruiken en minstens 1 minuut druk uit te oefenen op de injectieplaats (zonder te masseren).
- Voor de eisen voor bewaring, zie de SKP's.

## Toediening en posologie

- XBB.1.5.-Pfizer-vaccin (SKP)
- **Kinderen vanaf de leeftijd van 5 jaar, adolescenten en volwassenen:** 1 injectie intramusculair, onafhankelijk of eerder werd gevaccineerd tegen COVID-19. Het vaccin moet minstens 3 maand na de meest recente dosis van een COVID-vaccin gegeven worden (SKP, de HGR raadt 6 maanden aan).
- **Kinderen 6 maand tot en met 4 jaar:**
  - Indien geen volledige primovaccinatie in het verleden of geen antecedenten van infectie met het SARS-CoV-2-virus: 3 intramusculaire injecties, met een interval van 3 weken tussen de 1 en de 2 dosis, en een interval van minstens 8 weken tussen de 2 en de 3 dosis.
  - Wanneer eerder volledige primovaccinatie of antecedenten van infectie met het SARS-CoV-2-virus: 1 injectie intramusculair. Het vaccin moet minstens 3 maand na de meest recente dosis van een COVID-vaccin gegeven worden (SKP, de HGR raadt 6 maanden aan).
- Bij sterk immuungedeprimeerde personen kan een bijkomende dosis overwogen worden (SKP).

### 12.1.1.17. Vaccin tegen dengue

Vaccin met levend verzwakt denguevirus (serotypen 1,2,3 en 4).

Het virus verantwoordelijk voor dengue (knokkelkoorts) wordt overgedragen door Aedes-muggen, die vooral overdag steken.

## Plaatsbepaling

- Voor algemene informatie over vaccins (o.a. over de basisvaccinaties), zie 12.1.
- De werkzaamheid van het dengue-vaccin werd onderzocht bij kinderen en adolescenten in endemische gebieden. Bij deze populaties beschermt het vaccin tegen dengue-koorts en hospitalisatie door dengue. Bescherming is niet volledig en afhankelijk van het serotype. De bescherming vermindert in de loop van de tijd. Evidentie over bescherming bij volwassenen komt uit immunogeniciteitsstudies [zie *Folia maart 2023* en *Folia juni 2023*].





- Er blijven een aantal onzekerheden, onder andere over de real-life bescherming bij reizigers uit niet-endemische gebieden en over de exacte beschermingsduur tegen de verschillende dengueserotypes. De Hoge Gezondheidsraad beveelt vaccinatie tegen dengue enkel aan wanneer de persoon in het verleden een dengue-infectie heeft doorgemaakt (zie rubriek “Advies Hoge Gezondheidsraad”). Anamnese en risico van eerdere blootstelling bieden enig houvast in de beslissing om de reiziger te vaccineren, maar het gebrek aan een betrouwbare serologische test is een nadeel.
- Reizen: het Instituut voor Tropische Geneeskunde nam de aanbevelingen van de Hoge Gezondheidsraad [zie rubriek “Advies Hoge Gezondheidsraad] op in haar reisadviezen: *Wanda voor artsen > Dengue*). De muggenwerende maatregelen blijven ook voor gevaccineerden belangrijk (zie *wanda voor reizigers > muggenwerende maatregelen*) en *wanda voor reizigers > insectenwerende middelen (repellents)*).

### Advies Hoge Gezondheidsraad

- De HGR beveelt vaccinatie tegen dengue aan bij wie langer dan 4 weken of frequent reist naar hoogrisicogebieden, maar enkel voor degenen die in het verleden al dengue hebben doorgemaakt: *Advies 9739 (april 2023)*. Deze doelgroep is gekozen omdat het risico van ernstig verloopende dengue groter is bij een secundaire infectie. Daarenboven is de werkzaamheid van het vaccin minder goed bij personen die nog niet in contact kwamen met dengue en ook de veiligheid is minder duidelijk. Het vaccinatieschema moet vóór vertrek worden afgewerkt.

### Indicaties (synthese van de SKP)

- Actieve immunisatie ter preventie van dengue bij personen vanaf de leeftijd van 4 jaar.

### Contra-indicaties

- *Zie 12.1.*
- Zwangerschap (zie rubriek “Zwangerschap en borstvoeding”).
- Immunodeficiëntie en immunosuppressie (zie *Advies HGR 9158, 2019* en rubriek “Bijzondere voorzorgen” in 12.1.).

### Ongewenste effecten

- *Zie 12.1.*
- Vooral lokale reacties ter hoogte van de injectieplaats.
- Hoofdpijn, spierpijn, algemeen onwel zijn en zwaktegevoel; koorts.

### Zwangerschap en borstvoeding

- Zwangerschap: levende vaccins worden best niet toegediend tijdens de zwangerschap, behalve als er een risico is van infectie met nadelige gevolgen voor moeder en kind. **Een vrouw wordt ook best niet zwanger in de maand die volgt op de toediening van een levend verzwakt vaccin.** De gegevens met het dengue-vaccin tijdens de zwangerschap zijn beperkt. In de SKP is zwangerschap een contra-indicatie.
- Borstvoeding: Gegevens met het dengue-vaccin tijdens de periode van borstvoeding ontbreken. In de SKP is borstvoeding een contra-indicatie. Let op: het wordt afgeraden om moeders die borstvoeding geven aan een kind met verminderde afweer, te vaccineren met een levend verzwakt vaccin.

### Interacties

- *Zie 12.1.*

### Bijzondere voorzorgen

- *Zie 12.1.*

### Toediening en posologie

- *Zie 12.1.*



- Vaccinatieschema: 2 subcutane injecties met een interval van 3 maanden. Het vaccinatieschema moet vóór vertrek worden afgewerkt. De nood voor een herhalingsinenting staat op dit ogenblik niet vast.

### 12.1.1.18. Vaccin tegen respiratoir syncytieel virus (RSV)

Recombinant vaccin op basis van het oppervlakte-eiwit glycoproteïne F, gestabiliseerd in de prefusie-conformatie. Arexvy® bevat glycoproteïne F van RSV-virus subtype A en een adjuvans. Abrysvo® bevat glycoproteïne F van RSV-virus subtype A en subtype B.

#### Plaatsbepaling

- Voor algemene informatie over vaccins (o.a. over de basisvaccinaties), zie 12.1.
- **Vaccinatie van volwassenen > 60 jaar (Arexvy® / Abrysvo®)**
  - Zie ook “Nieuwigheden geneesmiddelen” in *Folia augustus 2023*, *Folia oktober 2023* (discussie van het Advies van de Hoge Gezondheidsraad) en *Folia januari 2024* (Tweede RSV-vaccin: werkzaamheid en veiligheid bij 60-plussers).
  - Zowel voor Arexvy® als voor Abrysvo® is in een gerandomiseerde placebo-gecontroleerde studie over 1 RSV-seizoen een statistisch significante werkzaamheid aangetoond voor de preventie van RSV-gerelateerde aandoeningen bij ouderen boven de 60 jaar. Voor Arexvy® bedroeg de bescherming tegen RSV-gerelateerde lage-luchtwegaandoeningen 82%, met een absolute risicoreductie van 0,264% en een Number Needed to Vaccinate (NNV) van 378. Voor Abrysvo® bedroeg de bescherming tegen RSV-gerelateerde lage-luchtwegaandoeningen met minstens 2 symptomen 67%, met een absolute risicoreductie van 0,167% en een NNV van 598. Bescherming van Abrysvo® tegen RSV-gerelateerde lage-luchtwegaandoeningen met minstens 3 symptomen bedroeg 86%, met een absolute risicoreductie van 0,015% en een NNV van 1.086.
  - Gegevens over bescherming bij de personen met het hoogste risico van ernstige RSV-ziekte (kwetsbare ouderen, immuungedeprimeerden, personen die in een zorgcentrum leven) ontbreken of zijn zeer schaars.
  - De beschikbare gegevens laten geen uitspraak toe over het effect van vaccinatie op hospitalisatie of overlijden. Het veiligheidsprofiel moet beter worden gedefinieerd.
  - Er kan geen uitspraak gedaan worden over eventuele verschillen in werkzaamheid of veiligheid tussen de 2 RSV-vaccins.
- **Vaccinatie van zwangere vrouwen ter bescherming van de zuigeling (Abrysvo®)**
  - Zie *Folia januari 2024* (Passieve bescherming tegen RSV van zuigelingen door vaccinatie van de moeder).
  - In een gerandomiseerde, placebogecontroleerde studie leidde vaccinatie van de moeder tijdens de zwangerschap tot een daling van het aantal symptomatische RSV-infecties bij de zuigeling tijdens de eerste 180 dagen na de geboorte, met een bescherming van 51% (alle infecties) tot 69% (ernstige infecties). De absolute risicoreducties bedroegen 1,7% resp. 1,2% en de *Numbers Needed to Vaccinate* (NNV) 58 resp. 81.
  - De studie laat geen uitspraak toe over het effect op RSV-gerelateerde mortaliteit of opname op een intensieve zorgafdeling bij de zuigelingen. Gegevens over de werkzaamheid en veiligheid van RSV-vaccinatie bij immuungecompromiteerde vrouwen en bij vrouwen met een hoogrisicozwangerschap (bv. met hoog risico van preterme geboorte) ontbreken.
  - Er moeten meer gegevens worden verzameld over de veiligheid van RSV-vaccinatie bij zwangere vrouwen, met aandacht voor de incidentie van premature geboorte.
- De studies met de RSV-vaccins, zowel bij ouderen als bij zwangere vrouwen, zijn uitgevoerd tijdens de COVID-pandemie, met een lage circulatie van het RSV-virus. De gevonden incidentiecijfers liggen lager dan gebruikelijk en de *Numbers Needed to Vaccinate* hoog. Het is op dit ogenblik onduidelijk wat de bescherming van het vaccin is onder omstandigheden met een normale incidentie van RSV-infecties.
- Verdere follow-up is noodzakelijk (en is lopende) om de duur van de bescherming en de nood voor een herhalingsinenting te bepalen.



- **Terugbetaling (RIZIV)**
  - De RSV-vaccins worden niet terugbetaald (situatie op 15/01/2024).

## Advies Hoge Gezondheidsraad

- **Vaccinatie van volwassenen > 60 jaar**
  - Zie Advies 9725 (september 2023) (bespreking in Folia oktober 2023).
  - De Hoge Gezondheidsraad stelt dat RSV-vaccinatie op individuele basis kan aangeboden worden aan patiënten > 60 jaar met minstens één risicofactor voor ernstige RSV-ziekte. Dus: geen advies tot systematische vaccinatie van deze doelgroep. Risicofactoren voor ernstige RSV, zoals gedefinieerd in het Advies van de HGR:
    - chronische luchtwegaandoeningen (COPD, astma, bronchiëctasieën, interstitiële longziekten, chronisch ademhalingsfalen);
    - chronisch hartfalen;
    - chronische nierziekte;
    - diabetes;
    - obesitas;
    - immuundeficiëntie (zoals bij patiënten met solide kanker of hematologische maligniteiten, gebruik van immunosuppressieve geneesmiddelen, solide orgaantransplantatie, allogene celtransplantatie);
    - verblijf in een zorginstelling.
- **Vaccinatie van zwangere vrouwen ter bescherming van de zuigeling**
  - Zie Advies 9760 (december 2023).
  - Voor het RSV-seizoen 2023-2024 “steunt de HGR de individuele toediening van het vaccin bij elke zwangere vrouw die naar verwachting vóór eind maart 2024 zal bevallen”.

## Indicaties (synthese van de SKP)

- Arexvy®:
  - Actieve immunisatie van volwassenen  $\geq$  60 jaar ter preventie van aandoeningen van de lage luchtwegen door RSV.
- Abrysvo®:
  - Actieve immunisatie van volwassenen  $\geq$  60 jaar ter preventie van aandoeningen van de lage luchtwegen door RSV.
  - Passieve bescherming van zuigelingen tot en met 6 maand oud tegen RSV-gerelateerde lage-luchtwegaandoeningen door vaccinatie van de moeder tijdens de zwangerschap (tussen week 24 en 36 van de zwangerschap).

## Contra-indicaties

- Zie 12.1.

## Ongewenste effecten

- Zie 12.1.
- Vooral lokale reacties ter hoogte van de injectieplaats: meest frequent: pijn; minder frequent: erytheem, zwelling.
- Systemische reacties binnen de dagen na vaccinatie: vooral moeheid. Ook: hoofdpijn, spierpijn, gewrichtspijn, koorts.

## Zwangerschap en borstvoeding

- Arexvy®: gebruik tijdens de zwangerschap of de periode van borstvoeding is niet van toepassing.
- Abrysvo®:
  - Vaccinatie kan gebeuren tussen week 24 en 36 van de zwangerschap (zie ook rubriek “Toediening en



posologie”).

- Er moeten meer gegevens worden verzameld over de veiligheid van de RSV-vaccinatie bij zwangere vrouwen. Hoewel statistisch gezien niet significant was de frequentie van onder andere premature geboorte toch in het nadeel van het RSV-vaccin, en dit blijft een bezorgdheid. Voor meer details, zie Folia januari 2024.

## Interacties

- Zie 12.1.
- De SKP van Abrysvo® beveelt een interval van minstens 2 weken aan tussen toediening van het RSV-vaccin en toediening van het vaccin tegen kinkhoest (zie ook rubriek “Toediening en dosering”).
- De RSV-vaccins kunnen gelijktijdig worden toegediend met het influenzavaccin.

## Bijzondere voorzorgen

- Zie 12.1.

## Toediening en posologie

- Zie 12.1.
- **Vaccinatieschema volwassenen > 60 jaar (Arexvy® / Abrysvo®):**
  - 1 injectie, intramusculair (bij voorkeur in de musculus deltoideus).
  - De nood voor een herhalingsinenting staat op dit ogenblik niet vast.
- **Vaccinatieschema zwangere vrouwen (Abrysvo®):**
  - 1 injectie intramusculair (musculus deltoideus) tussen week 24 en 36 van de zwangerschap. Rekening houdend met het interval van minstens 2 weken tussen toediening van het kinkhoestvaccin en toediening van het RSV-vaccin beveelt de Hoge Gezondheidsraad de RSV-vaccinatie aan in de loop van de zwangerschapsweken 28 tot 36.
  - De noodzaak van een herhalingsinenting is niet vastgesteld.

### 12.1.2. Antibacteriële vaccins

#### 12.1.2.1. Vaccin tegen tetanus

Vaccin met geïnactiveerd tetanus-anatoxine. Het vaccin is enkel in combinatievaccins beschikbaar (zie 12.1.3).

**Tabel 12c. Vaccinatie tegen tetanus bij wonden (bron: Hoge Gezondheidsraad)**

Vaccinatiestatus	Oppervlakkige en schone wonde	Wonde met risico van tetanus	
Geen of onzekere vaccinatie	Volledige primovaccinatie	Volledige primovaccinatie + specifieke immunoglobulinen	
Onvolledige primovaccinatie	Vaccinatieschema afwerken	Vaccinatieschema afwerken + specifieke immunoglobulinen	
Volledige primovaccinatie			
- Laatste vaccinatie < 5 jaar	—	—	
- Laatste vaccinatie > 5 jaar en < 10 jaar	—	1 dosis van het vaccin	
- Laatste vaccinatie > 10 jaar en < 20 jaar	1 dosis van het vaccin	1 dosis van het vaccin + specifieke	



		immunoglobulinen	
- Laatste vaccinatie > 20 jaar	2 doses van het vaccin met 6 maanden interval	2 doses van het vaccin met 6 maanden interval + specifieke immunoglobulinen	

Kneus- of verbrijzelingswonden, bijtonden, prikonden door houtsplinters of doornen, wonden bevuild met aarde of dierlijke uitwerpselen, wonden die meer dan 6 uur werden verwaarloosd

Vaccin tegen tetanus-difterie-kinkhoest: 2 injecties met een maand interval, gevolgd door een derde injectie 6 tot 12 maanden later

Specifieke immunoglobulinen: zie 12.2.4.

## Plaatsbepaling

- Voor algemene informatie over vaccins (o.a. over de basisvaccinaties), zie 12.1.
- De vaccinatie beschermt tegen tetanus, een aandoening die potentieel zeer ernstig verloopt, en veroorzaakt wordt door het tetanustoxine geproduceerd door *Clostridium tetani*. Regelmatige herhalingsineringen zijn nodig om blijvend te beschermen.
- Bij wonden met risico van tetanus (kneus- of verbrijzelingswonden, bijtonden, prikonden door houtsplinters of doornen, wonden bevuild met aarde of dierlijke uitwerpselen, wonden die meer dan 6 uur werden verwaarloosd) zijn, in functie van de vaccinatiestatus, bijkomende vaccindoses (en eventueel specifieke immunoglobulines) aangewezen: zie Tabel 12c.

## Advies Hoge Gezondheidsraad

- Vaccinatie tegen tetanus is opgenomen in het basisvaccinatieschema (zie Tabel 12a. in 12.1.).
- Een herhalingsinering wordt in principe om de 10 jaar toegediend (zie Tabel 12b. in 12.1.).
- De vaccinatie tegen tetanus bij wonden wordt samengevat in Tabel 12c. in 12.1.2.1.
- Tijdens de zwangerschap tetanus-primovaccinatie indien geen bewijs van eerdere vaccinatie (HGR, Advies 8754, 2020).

## Indicaties (synthese van de SKP)

- Actieve immunisatie ter preventie van tetanus, als primovaccinatie of herhalingsinering (afhankelijk van het vaccin).
- Voor de specifieke indicaties en leeftijdsgrenzen van de gecombineerde vaccins met een tetanus-component, zie
  - 12.1.3.3.
  - 12.1.3.4.
  - 12.1.3.5.
  - 12.1.3.6.
  - 12.1.3.7.

## Contra-indicaties

- Zie 12.1.

## Ongewenste effecten

- Lokale reacties zoals roodheid, pijn en zwelling, en opzetting van de lymfeklieren: vooral bij mensen die reeds meerdere herhalingsineringen gekregen hebben; frequenter en meer uitgesproken naarmate het interval tussen herhalingsineringen korter is.
- Zelden uitgesproken zwelling van het hele lidmaat, vooral bij toediening van de herhalingsinering met het vaccin difterie-tetanus-kinkhoest-polio op de leeftijd van 5 à 7 jaar [zie Folia juli 2012].
- Koorts.



## Zwangerschap en borstvoeding

- **Zwangerschap:** niet-levende vaccins kunnen tijdens de zwangerschap worden toegediend. Er is geen klinisch bewijs van teratogeniteit of embryotoxiciteit. De HGR beveelt tetanus-primovaccinatie tijdens de zwangerschap expliciet aan indien geen bewijs van eerdere vaccinatie.
- **Borstvoeding:** niet-levende vaccins kunnen tijdens de periode van borstvoeding worden toegediend.

## Interacties en bijzondere voorzorgen

- *Zie 12.1.*

## Toediening en posologie

- *Zie 12.1.*
- Primovaccinatie en herhalingsinenting van zuigelingen en kinderen: *zie Tabel 12a. in 12.1.*
- Primovaccinatie tegen tetanus vanaf de leeftijd van 13 jaar:
  - 2 injecties met een interval van 4 à 6 weken, gevolgd door een derde injectie 6 tot 12 maand later.
  - Een trivalent vaccin difterie-tetanus-kinkhoest met gereduceerde hoeveelheden difterie-anatoxine en *Bordetella pertussis*-antigenen wordt gebruikt: *zie 12.1.3.3.*
- Zwangeren zonder bewijs van eerdere vaccinatie: 2 inentingen tijdens de zwangerschap en een herhalingsinenting post partum.
- Herhalingsinenting tegen tetanus vanaf de leeftijd van 13 jaar:
  - In principe om de 10 jaar.
  - Indien de basisvaccinatie correct is gebeurd en de laatste vaccinatie minder dan 20 jaar voordien is uitgevoerd, volstaat voor de herhalingsinenting één dosis.
  - Indien de laatste vaccinatie meer dan 20 jaar geleden werd uitgevoerd, worden twee injecties met een interval van 6 maanden aanbevolen.
  - Bij twijfel over de basisvaccinatie wordt het schema voor primovaccinatie gebruikt (zie hoger).
  - Herhalingsinentingen dienen te gebeuren met een trivalent vaccin difterie-tetanus-kinkhoest met gereduceerde hoeveelheden difterie-anatoxine en *Bordetella pertussis*-antigenen: *zie 12.1.3.3.*
- Inhaalvaccinatie (partieel of volledig): *zie HGR, Advies 9111 (2013).*
- De immunisatie tegen tetanus bij wonden wordt samengevat in *Tabel 12c.*

### 12.1.2.2. Vaccin tegen difterie

Vaccin met geïnactiveerd difterie-anatoxine. Het vaccin is enkel in combinatievaccins beschikbaar (*zie 12.1.3.*).

## Plaatsbepaling

- Voor algemene informatie over vaccins (o.a. over de basisvaccinaties), *zie 12.1.*
- Bij kinderen jonger dan 13 jaar worden bij voorkeur vaccins gebruikt met een niet-gereduceerde hoeveelheid antigenen, zeker voor primovaccinatie. **Vanaf de leeftijd van 13 jaar gebruikt men, om het risico van algemene reacties te verminderen, een difterievaccin met gereduceerde hoeveelheid difterie-anatoxine (< 30 IE).**

## Advies Hoge Gezondheidsraad

- Vaccinatie tegen difterie is opgenomen in het basisvaccinatieschema (*zie Tabel 12a. in 12.1.*).
- Een herhalingsinenting wordt in principe om de 10 jaar toegediend.

## Indicaties (synthese van de SKP)

- Actieve immunisatie ter preventie van difterie, als primovaccinatie of herhalingsinenting (afhankelijk van het vaccin).
- Voor de specifieke indicaties en leeftijdsgrenzen van de gecombineerde vaccins met een difterie-component, zie



- 12.1.3.3.
- 12.1.3.4.
- 12.1.3.5.
- 12.1.3.6.
- 12.1.3.7.

## Contra-indicaties

- Zie 12.1.

## Ongewenste effecten

- Een soms pijnlijk erytheem of verharding op de injectieplaats, wat enkele dagen kan aanhouden.
- Zelden uitgesproken zwelling van het hele lidmaat, vooral bij toediening van de herhalingsinenting met het vaccin difterie-tetanus-kinkhoest-polio op de leeftijd van 5 à 7 jaar [zie *Folia juli 2012*].
- Soms koorts en malaise. Bij het jonge kind zijn algemene reacties met het vaccin tegen difterie zeldzaam.

## Zwangerschap en borstvoeding

- **Zwangerschap:** niet-levende vaccins kunnen tijdens de zwangerschap worden toegediend. Er is geen klinisch bewijs van teratogeniteit of embryotoxiciteit.
- **Borstvoeding:** niet-levende vaccins kunnen tijdens de periode van borstvoeding worden toegediend.

## Interacties

- Zie 12.1.

## Toediening en posologie

- Zie 12.1.
- Primovaccinatie en herhalingsinenting van zuigelingen en kinderen: zie *Tabel 12a. in 12.1.*
- Een herhalingsinenting wordt in principe om de 10 jaar toegediend. Herhalingsinentingen vanaf de leeftijd van 13 jaar dienen te gebeuren met een trivalent vaccin difterie-tetanus-kinkhoest met gereduceerde hoeveelheden difterie-anatoxine en *Bordetella pertussis*-antigenen: zie 12.1.3.3.
- Inhaalvaccinatie (partieel of volledig): zie HGR, *Advies 9111 (2013)*.

### 12.1.2.3. Vaccin tegen kinkhoest

Enkel het vaccin op basis van gezuiverde antigenen (het zogenaamde “acellulaire kinkhoestvaccin”) is beschikbaar, en dit enkel in combinatievaccins (zie 12.1.3.).

## Plaatsbepaling

- Voor algemene informatie over vaccins (o.a. over de basisvaccinaties), zie 12.1.
- Kinkhoest (pertussis) is vooral bij zuigelingen jonger dan 6 maanden gevaarlijk. Daarom is primovaccinatie in de basisvaccinatieschema's voorzien op zeer jonge leeftijd (eerste dosis op 8 weken, ook bij prematuur geboren kinderen).
- Vaccinatie tijdens de zwangerschap en cocoon-vaccinatie
  - Om de jonge zuigeling ook in de eerste levensmaanden te beschermen beveelt de Hoge Gezondheidsraad (HGR) vaccinatie tegen kinkhoest tijdens de zwangerschap aan. Dit bij elke zwangerschap en bij voorkeur tussen week 24 en 32 (maar kan vanaf de 16de week tot aan het einde van de zwangerschap). Observatiele studies wijzen op bescherming van de jonge zuigeling tegen laboratorium-bevestigde kinkhoest (rond 80% bescherming) en ernstige kinkhoest (combinatie van hospitalisatie en overlijden; rond 60% bescherming) [zie *Folia december 2022*].
  - Als de moeder niet werd gevaccineerd tijdens de zwangerschap beveelt de HGR aan om haar kort na de bevalling te vaccineren, net als de andere personen in de naaste omgeving van de pasgeborene (cocoon-vaccinatie). Dit omdat adolescenten en volwassenen een belangrijke bron van infectie



vormen met *Bordetella pertussis* voor kinderen die (nog) niet volledig werden gevaccineerd.

- Vaccinatie van de moeder tijdens de zwangerschap lijkt de jonge zuigeling beter te beschermen dan cocoon-vaccinatie, en is gemakkelijker te organiseren [zie *Folia december 2022*].
- Als adolescenten en volwassenen kinkhoest doormaken, is dit meestal asymptomatisch of met lichte symptomen. Antibiotische behandeling verkort het ziekteverloop niet maar vermindert wel overdracht van de infectie (zie *BAPCOC 11.5.2.12*).
- Bij volwassenen en adolescenten vanaf 13 jaar wordt een vaccin gebruikt met gereduceerde hoeveelheid *Bordetella pertussis*-antigenen.

### Advies Hoge Gezondheidsraad

- Vaccinatie tegen kinkhoest is opgenomen in het basisvaccinatieschema (zie *Tabel 12a. in 12.1*). Voor het advies van de HGR (Advies 9110, 2014), klik *hier*.
- Vaccinatie van volwassenen ter bescherming van de jonge zuigeling (*Advies 8754, 2020*):
  - herhalingsinenting bij de zwangere vrouw tijdens elke zwangerschap (tussen week 24 en 32, maar kan vanaf de 16de week tot aan het einde van de zwangerschap);
  - indien geen herhalingsinenting tijdens de zwangerschap: onmiddellijk postpartum vaccinatie van de moeder en eenmalige herhalingsinenting bij volwassenen die met de zuigeling in contact komen ("cocoonvaccinatie").

### Indicaties (synthese van de SKP)

- Actieve immunisatie ter preventie van kinkhoest, als primovaccinatie of herhalingsinenting (afhankelijk van het vaccin).
- Vaccinatie tijdens de zwangerschap: preventie van kinkhoest bij de zuigeling.
- Voor de specifieke indicaties en leeftijdsgrenzen van de gecombineerde vaccins met een kinkhoest-component, zie
  - 12.1.3.3.
  - 12.1.3.4.
  - 12.1.3.5.
  - 12.1.3.7.

### Contra-indicaties

- Zie 12.1.

### Ongewenste effecten

- Pijn, erytheem of verharding op de injectieplaats, wat enkele dagen kan aanhouden.
- Zelden uitgesproken zwelling van het hele lidmaat, vooral bij toediening van de herhalingsinenting met het vaccin difterie-tetanus-kinkhoest-polio op de leeftijd van 5 à 7 jaar [zie *Folia juli 2012*].
- Koorts, prikkelbaarheid.
- Hoge koorts, hypotone episodes, convulsies (met of zonder koorts) (zelden).

### Zwangerschap en borstvoeding

- **Zwangerschap:** niet-levende vaccins kunnen tijdens de zwangerschap worden toegediend. Er is geen klinisch bewijs van teratogeniteit of embryotoxiciteit. De Hoge Gezondheidsraad beveelt kinkhoestvaccinatie aan voor alle zwangere vrouwen tijdens elke zwangerschap tussen week 24 en week 32 van de zwangerschap: zie rubrieken "Plaatsbepaling" en "Advies Hoge Gezondheidsraad".
- **Borstvoeding:** niet-levende vaccins kunnen tijdens de periode van borstvoeding worden toegediend.

### Interacties

- Zie 12.1.





## Bijzondere voorzorgen

- Zie 12.1.
- De risico's en baten moeten goed afgewogen worden indien bij een vroegere vaccinatie tegen kinkhoest binnen de 48 uur na vaccinatie hoge koorts, hypotonie of aanhoudend huilen of binnen de 3 dagen na vaccinatie convulsies (met of zonder koorts) zijn opgetreden.

## Toediening en posologie

- Primovaccinatie en herhalingsinenting van zuigelingen en kinderen: zie Tabel 12a. in 12.1.
- Herhalingsinenting van adolescenten en volwassenen: één dosis van het vaccin met gereduceerde hoeveelheid *Bordetella pertussis*-antigenen (in combinatie met het vaccin tegen tetanus en difterie, zie 12.1.3.3.).
- Inhaalvaccinatie (partieel of volledig): zie HGR, Advies 9111 (2013).

### 12.1.2.4. Vaccin tegen *Haemophilus influenzae* type b

Vaccin met een capsulair polysacharide van *Haemophilus influenzae* type b (Hib), geconjugeerd aan een eiwit. Het monovalente vaccin is niet meer beschikbaar in België. Er zijn wel gecombineerde vaccins beschikbaar die Hib bevatten (zie 12.1.3.7.).

## Plaatsbepaling

- Voor algemene informatie over vaccins (o.a. over de basisvaccinaties), zie 12.1.
- Vaccinatie heeft als doel de preventie van invasieve infecties door *Haemophilus influenzae* type b, vooral meningitis en epiglottitis.
- De ernstige vormen van infectie treden meestal vóór de leeftijd van 18 maanden op. Daarom is primovaccinatie in de basisvaccinatieschema's voorzien op zeer jonge leeftijd (eerste dosis op 8 weken). Na de leeftijd van 2 jaar beveelt de Hoge Gezondheidsraad vaccinatie tegen Hib alleen nog aan voor kinderen met risico van invasieve infecties (asplenie, immunodeficiëntie). Vanaf de leeftijd van 5 jaar heeft vaccinatie tegen Hib geen zin meer, tenzij bij bepaalde immuungedeprimeerde patiënten en patiënten met asplenie [zie Advies HGR, Advies 9158 (2019)]. Wanneer het monovalent vaccin (Act Hib®) moet gebruikt worden, en niet het hexavalent vaccin, kan dit ingevoerd worden vanuit het buitenland (zie Int.2.2.15.).
- Het vaccin beschermt niet tegen infecties van de luchtwegen door niet-ingekapselde *Haemophilus influenzae*.

## Advies Hoge Gezondheidsraad

- Vaccinatie tegen *Haemophilus influenzae* type b is opgenomen in het basisvaccinatieschema (zie Tabel 12a. in 12.1.).

## Indicaties (synthese van de SKP)

- Actieve immunisatie ter preventie van invasieve infecties door Hib, als primovaccinatie of herhalingsinenting (zie ook 12.1.3.7.).

## Contra-indicaties

- Zie 12.1.

## Ongewenste effecten

- Pijn, erytheem of verharding op de injectieplaats, wat enkele dagen kan aanhouden.
- Koorts, rash, prikkelbaarheid, slaperigheid, langdurig huilen: zelden.

## Zwangerschap en borstvoeding

- **Zwangerschap:** niet-levende vaccins kunnen tijdens de zwangerschap worden toegediend. Er is geen



klinisch bewijs van teratogeniteit of embryotoxiciteit.

- **Borstvoeding:** niet-levende vaccins kunnen tijdens de periode van borstvoeding worden toegediend.

## Interacties

- Zie 12.1.

## Bijzondere voorzorgen

- Ook bij een gevaccineerd kind moet bij vermoeden van ernstige infectie door *Haemophilus influenzae* type b, onmiddellijk een antibiotische behandeling ingesteld worden.

## Toediening en posologie

- Zie 12.1.
- Primovaccinatie bij zuigelingen: zie Tabel 12a. in 12.1.
- Primovaccinatie na de leeftijd van 12 maanden: één dosis volstaat bij immunocompetente personen.

### 12.1.2.5. Vaccin tegen meningokokkeninfecties

Er zijn in België drie soorten meningokokkenvaccins:

#### Plaatsbepaling

- Voor algemene informatie over vaccins (o.a. over de basisvaccinaties), zie 12.1.
- De incidentie van invasieve meningokokkenziekte is laag, maar morbiditeit en mortaliteit zijn belangrijk. Het risico van meningokokkeninfectie bestaat op elke leeftijd, maar is het grootst bij jonge kinderen en bij adolescenten.
- In tegenstelling tot andere meningokokkentypes kan voor **meningokokken B** geen geconjugeerd polysaccharidevaccin ontwikkeld worden, wat een nadeel is voor de immunogeniciteit van de vaccins tegen meningokok B.
- **Vaccins tegen meningokokken van serogroep B**
  - De vaccins tegen meningokokken van serogroep B induceren geen effect op orofaryngeaal dragerschap, en dus geen effect op transmissie en geen groepsimmunitet.
  - Er is een vaccin dat kan gebruikt worden vanaf de leeftijd van 2 maanden (Bexsero®) en een vaccin dat kan gebruikt worden vanaf de leeftijd van 10 jaar (Trumenba®).
    - Bexsero® beschermt de gevaccineerde zuigeling partieel tegen invasieve meningokokken B-infectie. De bescherming houdt waarschijnlijk 2 jaar aan [zie Folia augustus 2023].
    - Trumenba®, het andere vaccin tegen meningokokken B, is enkel te gebruiken vanaf de leeftijd van 10 jaar [zie Recente informatie [zie Recente informatie in Folia oktober 2019].
    - Er zijn geen vergelijkende studies tussen Bexsero® en Trumenba®.
  - De onduidelijkheid over de grootte van de werkzaamheid en de beschermingsduur van de vaccinatie tegen deze zeer ernstige maar zeldzame infectie veroorzaakt een blijvend dilemma, waarbij ook de kosten-effectiviteitsaspecten wegen: zie Folia augustus 2023.
  - Vaccinatie tegen meningokokken B is niet opgenomen in het basisvaccinatieschema van de Hoge Gezondheidsraad (zie rubriek "Advies Hoge Gezondheidsraad").
- **Geconjugeerde vaccins tegen meningokokken van serogroep C**
  - De vaccins tegen meningokokken van serogroep C induceren ook bij zeer jonge kinderen een goede immunorespons, en induceren groepsimmunitet.
  - De exacte beschermingsduur is niet bekend, maar er zijn signalen van gedaalde immuniteit tegen de adolescentie.
- **Geconjugeerde vaccins tegen meningokokken ACWY**
  - De vaccins tegen meningokokken ACWY induceren een goede immunorespons.
  - De exacte beschermingsduur is niet gekend. De hoeveelheid antistoffen en de bescherming tegen invasieve ziekte nemen vanaf 3 à 5 jaar na vaccinatie af, zeker als kinderen al jong zijn gevaccineerd.



- Bij toediening op de leeftijd van 11 jaar of ouder is voor Nimenrix® gedurende 10 jaar een persisterende immuunrespons vastgesteld.
- Vaccinatie tegen meningokokken ACWY is opgenomen in het basisvaccinatieschema van de Hoge Gezondheidsraad (zie rubriek “Advies Hoge Gezondheidsraad”).
  - **Vaccinatie van contacten van een index-patiënt** met invasieve meningokokkenziekte (post-expositievaccinatie, bv. in scholen of sportclubs):
    - Voor de organisatie/implementatie van post-expositie vaccinatie wordt best advies gevraagd bij de diensten infectieziektebestrijding van de Gemeenschappen: *Vlaamse Gemeenschap*; *Fédération Wallonie-Bruxelles (région Wallone (AVIQ), Bruxelles Capitale)*.
    - Voor de aanbevelingen over antibacteriële profylaxe en eventuele vaccinatie van contacten: *website Vlaamse Gemeenschap* en *website Fédération Wallonie-Bruxelles (AVIQ)*.
  - **Reizen** [zie *Folia mei 2019* en *Wanda voor artsen (Meningococcal disease)*]:
    - Meningokokkenmeningitis is in de gordel ten zuiden van de Sahara endemisch. Vaccinatie tegen meningokokken ACWY is aangewezen bij reizigers die tijdens het droge seizoen (van eind december tot eind juni) in de landen van de subsaharische meningitisgordel reizen, en er in nauw contact komen met de plaatselijke bevolking (bv. reizen met openbaar vervoer), of er gedurende meer dan 4 weken verblijven, of bij mensen met een dysfunctionele milt (bv. bij sikkelcelanemie).
    - Vaccinatie tegen meningokokken ACWY wordt geëist door de autoriteiten in Saoedi-Arabië voor pelgrims naar Mekka (vanaf leeftijd van 2 jaar).
  - **Terugbetaling (RIZIV) en verdeling (gemeenschappen)** [situatie op 01/01/2024].
    - De vaccins tegen meningokokken worden niet terugbetaald.
    - Nimenrix® (vaccin tegen meningokokken ACWY) wordt gratis aangeboden door de Gemeenschappen in het kader van de basisvaccinatie: zie *Tabel 12a*.

## Advies Hoge Gezondheidsraad

- De Hoge Gezondheidsraad beveelt in haar advies van juli 2019 (*Advies 9485*, met discussie in *Folia oktober 2019*) aan om het vaccin tegen meningokokken van serogroep C te vervangen door het vaccin tegen meningokokken A,C,W en Y en ook op de leeftijd van 15-16 jaar een dosis van het vaccin tegen meningokokken A,C,W en Y toe te dienen. Vooral bijkomende bescherming tegen serogroepen W en Y wordt beoogd.
- De Hoge Gezondheidsraad raadt systematische vaccinatie met het vaccin tegen meningokokken van serogroep B niet aan (*HGR, Advies 9485, 2019*). De HGR stelt dat de vaccinatie “op individuele basis” te overwegen is bij kinderen van 2 maanden tot 5 jaar en bij adolescenten tussen 15 en 19 jaar. Argumenten tegen systematische vaccinatie van zuigelingen zijn de lage kosten-efficiëntie (duur vaccin en zeldzame ziekte) en het feit dat er geen groepsimmunitet wordt opgewekt. Het vaccin wordt wel aangeraden bij risicogroepen (personen met asplenie en bepaalde andere vormen van immunodeficiëntie).

## Indicaties (synthese van de SKP)

- **Vaccins tegen meningokokken serogroep B:** actieve immunisatie ter preventie van invasieve meningokokkenziekte veroorzaakt door *Neisseria meningitidis* groep B bij volwassenen, adolescenten en kinderen vanaf 2 maanden (Bexsero®) of vanaf 10 jaar oud (Trumenba®).
- **Vaccins tegen meningokokken serogroep C:** actieve immunisatie ter preventie van invasieve meningokokkenziekte veroorzaakt door *Neisseria meningitidis* groep C bij volwassenen, adolescenten en kinderen vanaf 2 maanden.
- **Vaccins tegen meningokokken serogroep A, C, W en Y:** actieve immunisatie ter preventie van invasieve meningokokkenziekte veroorzaakt door *Neisseria meningitidis* groepen A, C, W en Y bij volwassenen, adolescenten en kinderen vanaf 6 weken (Nimenrix®) of vanaf 2 jaar oud (Menveo®).

## Contra-indicaties

- *Zie 12.1.*



## Ongewenste effecten

- Pijn, erytheem of verharding op de injectieplaats: zeer frequent.
- Koorts, hoofdpijn, myalgie, rash, slaperigheid en prikkelbaarheid, diarree, nausea: frequent. De incidentie van koorts neemt toe wanneer bij jonge kinderen Bexsero® tegelijkertijd met andere vaccins wordt toegediend.

## Zwangerschap en borstvoeding

- **Zwangerschap:** niet-levende vaccins kunnen tijdens de zwangerschap worden toegediend. Er is geen klinisch bewijs van teratogeniteit of embryotoxiciteit.
- **Borstvoeding:** niet-levende vaccins kunnen tijdens de periode van borstvoeding worden toegediend.

## Interacties

- Zie 12.1.

## Bijzondere voorzorgen

- Ook bij een gevaccineerd kind moet bij vermoeden van ernstige infectie door meningokokken, onmiddellijk een antibiotische behandeling ingesteld worden.
- Ook bij een gevaccineerde persoon dient, in geval van contact met een patiënt met meningokokkeninfectie, antibioticaprofylaxe te worden overwogen. Hierover wordt best advies gevraagd bij de bevoegde diensten infectieziektebestrijding. Zie *website Vlaamse Gemeenschap*. Voor de Federatie Wallonië-Brussel, zie *website Région wallonne (AVIQ)* en *website Bruxelles Capitale*.

## Toediening en posologie

- Zie 12.1.
- Vaccin tegen meningokokken C: primovaccinatie bij kinderen: zie *Tabel 12a. in 12.1.*
- Vaccin tegen meningokokken ACWY:
  - In verband met de leeftijd vanaf wanneer het vaccin mag gebruikt worden, zijn er verschillen volgens de SKP's: Nimenrix® vanaf de leeftijd van 6 weken; Menveo® vanaf 2 jaar.
  - Primovaccinatie bij kinderen volgens Advies HGR (ter vervanging van monovalent vaccin tegen meningokok C): 1 dosis op de leeftijd van 15 maanden; herhalingsinenting op de leeftijd van 15 à 16 jaar.
  - In kader van reizen (zie Wanda voor artsen (*Meningococcal disease*):
    - Kinderen vanaf 1 jaar en volwassenen: 1 injectie, minstens 10 dagen vóór het vertrek (in sommige gevallen van immuundepressie worden 2 doses aanbevolen).
    - Kinderen jonger dan 1 jaar:
      - kind 6 weken tot 6 maanden: 2 inentingen met een interval van 2 maanden;
      - kind 6 maanden tot 1 jaar: 1 inenting;
      - wanneer gevaccineerd werd vóór de leeftijd van 1 jaar, moet op de leeftijd van 1 jaar een booster worden gegeven, tenminste 2 maanden na de laatste dosis;
    - Bij blijvende blootstelling wordt een herhalingsinenting aanbevolen.
  - Indien eerder een vaccin tegen meningokok serogroep C alleen werd toegediend, mag het vaccin tegen meningokokken ACWY pas na een interval van ten minste twee weken toegediend worden.
- Vaccin tegen meningokokken B (niet opgenomen in het basisvaccinatieschema).
  - In verband met de leeftijd vanaf wanneer het vaccin mag gebruikt worden, zijn er verschillen volgens de SKP's: Bexsero® vanaf de leeftijd van 2 maanden; Trumenba® vanaf de leeftijd van 10 jaar.
  - Zuigelingen < 1 jaar (voorkeurschema van de HGR): 1 dosis op 8 weken, 2 dosis op 16 weken, gevolgd door een herhalingsinenting op de leeftijd van 11 à 14 maanden. Wanneer tegelijkertijd toegediend met een vaccin van het basisvaccinatieschema kan preventief toediening van paracetamol overwogen worden.



- Adolescenten (15-19 jaar) en risicogroepen: twee injecties met minstens 1 maand interval (Bexsero®) of een interval van 6 maand (Trumenba®); bij personen uit de risicogroepen is een herhalingsinenting te overwegen.

### 12.1.2.6. Vaccin tegen pneumokokkeninfecties

Er zijn twee soorten vaccins tegen pneumokokkeninfecties beschikbaar:

- een niet-geconjugerd polysaccharidevaccin tegen 23 types pneumokokken (PPV23),
- geconjugerde polysaccharidevaccins tegen 13 (PCV13), 15 (PCV15) of 20 (PCV20) types pneumokokken. PCV10 is niet meer beschikbaar sinds januari 2022.

#### Plaatsbepaling

- *Zie 12.1.*
- De immuunrespons op niet-geconjugerde pneumokokkenvaccins is meestal minder dan op de geconjugerde vaccins, met waarschijnlijk ook minder bescherming.
- Volwassenen [*zie Folia november 2022*]
  - Volwassenen met verhoogd risico van ernstig verlopende pneumokokkeninfecties (o.a. patiënten met immunodepressie) zijn de prioritaire doelgroep voor vaccinatie. Bij andere doelgroepen met veel lager risico, zoals de gezonde 65-plussers, dienen de winst, de risico's en de kostprijs te worden afgewogen, maar hiervoor zijn niet altijd alle elementen beschikbaar.
  - Gegevens uit degelijke klinische studies over de bescherming van volwassenen met verhoogd risico van ernstig verlopende pneumokokkeninfecties en patiënten met belangrijke comorbiditeit ontbreken nog steeds voor alle pneumokokkenvaccins.
  - Bij ouderen zonder belangrijke comorbiditeit werd met PPV23 en PCV13 in sommige studies partiële bescherming gezien tegen invasieve pneumokokkeninfecties (o.a. bacteriëmie). Met PCV13 werd ook partiële bescherming gezien tegen *community-acquired* pneumonie (CAP) voor de serotypes die in het vaccin aanwezig zijn.
  - Er zijn geen studies met klinische eindpunten met PCV15 en PCV20. PCV15 is ten opzichte van de gemeenschappelijke serotypes even immunogeen als PCV13. PCV20 is ten opzichte van de gemeenschappelijke serotypes even immunogeen als PCV13 et PPV23, behalve voor serotype 8: de immuunrespons op serotype 8 (*predominant in België in 2021*) was lager met PCV20 dan met PPV23 en behaalde nipt niet de grens van "non-inferioriteit".
- Kinderen [*zie Folia maart 2023 en Folia april 2024*]
  - Vaccinatie van zuigelingen en kinderen met het geconjugerd polysaccharidevaccin PCV13 biedt een gedeeltelijke bescherming tegen invasieve pneumokokkeninfecties (bv. bacteriëmie, meningitis); de bescherming tegen middenoorontsteking en pneumonie is minder zeker.
  - De drie geconjugerde polysaccharidevaccins (PCV13, PCV15 en PCV20) zijn vergund bij zuigelingen, kinderen en adolescenten.
    - De immuunrespons van PCV15 was ten opzichte van de immuunrespons van PCV13 niet-inferieur voor de gemeenschappelijke serotypes (alhoewel globaal de immuunrespons numeriek iets lager was voor PCV15 dan PCV13) en superieur voor de twee bijkomende serotypes in PCV15.
    - De immuunrespons van PCV20 ten opzichte van PCV13 was lager voor de gemeenschappelijke serotypes en superieur voor de bijkomende subtypes. De lagere immuunrespons voor de gemeenschappelijke subtypes zou een impact kunnen hebben op de beschermingsduur. Er is voor PCV20 (schema 3+1) bij de zuigelingen één inenting meer nodig dan voor PCV13 en PCV15 (schema 2+1). De baten-risicoverhouding van PCV20 met het gangbare 2+1 schema werd door EMA als ongunstig beoordeeld (onvoldoende werkzaamheid). [*Zie Folia april 2024*]
    - Gegevens over klinische bescherming door PCV15 en PCV20 ontbreken spijtig genoeg.
- Continu opvolgen van de evolutie van de epidemiologie en de circulerende serotypes, zowel bij zuigelingen en kinderen, als bij volwassenen, is zeer belangrijk. Er is immers beschreven dat grootschalige en langdurige toepassing van deze vaccins kan leiden tot een verschuiving naar serotypes



die niet in het vaccin zijn opgenomen. Door een stijging van het aantal invasieve pneumokokkeninfecties door serotype 19A bij jonge kinderen werd in 2019 voor het basisvaccinatieschema overgeschakeld van PCV10 naar PCV13 [zie *Folia augustus 2019*], en werd in 2021 het vaccinatieschema aangepast bij de kinderen met verhoogd risico van invasieve pneumokokkeninfecties (zie rubriek “Advies Hoge Gezondheidsraad”).

- Terugbetaling (RIZIV) en verdeling (gemeenschappen) [situatie op 01/04/2024]
  - Prevenar 20® (PCV20, tevoren Apexxnar®) wordt onder bepaalde voorwaarden terugbetaald bij volwassenen uit een aantal risicogroepen (klik op ter hoogte van de specialiteit). De vermelding “derdebetalersregeling van toepassing” op het voorschrift volstaat om terugbetaling te verkrijgen. De andere vaccins tegen pneumokokken worden niet terugbetaald.
  - Prevenar 13 (PCV13) wordt gratis aangeboden door de gemeenschappen in het kader van de basisvaccinatie: zie *Tabel 12a*.

## Advies Hoge Gezondheidsraad

- Volwassenen
  - HGR, *Advies 9674, september 2022*
  - Vaccinatie tegen pneumokokken wordt aanbevolen bij:
    - volwassenen met verhoogd risico van pneumokokkeninfecties (16-85 jaar): patiënten met immunodepressie, met anatomische of functionele asplenie, met sikkelcelanemie of hemoglobinopathie, met lekkage van cerebrospinaal vocht of met cochleair implantaat;
    - volwassenen met comorbiditeit (50-85 jaar): chronisch hart-, long-, lever- of nierlijden, chronische neuromusculaire aandoeningen met risico van aspiratiepneumonie; diabetici, personen met alcoholafhankelijkheid, rokers;
    - gezonde volwassenen van 65 tot 85 jaar.
  - Pneumokokkenvaccinatie na de leeftijd van 85 jaar kan individueel overwogen worden (gebrek aan gegevens over werkzaamheid).
- Kinderen
  - Vaccinatie tegen pneumokokkeninfecties is opgenomen in het basisvaccinatieschema. Bij zuigelingen en kinderen wordt in beide gemeenschappen PCV13 gebruikt: zie *Tabel 12a. in 12.1.*
  - Volgend op de indicatie-uitbreiding van PCV15 naar kinderen en adolescenten besluit de HGR dat PCV13 en PCV15 gelijkwaardige opties zijn voor de basisvaccinatie van zuigelingen en kinderen tegen pneumokokken, *HGR, Advies 9746, januari 2023*). Preventie van invasieve pneumokokkeninfecties bij jonge kinderen zijn voor de HGR het belangrijkste doel van de basisvaccinatie. Serotype 19A, aanwezig in PCV13 én in PCV15, is momenteel de belangrijkste oorzaak van invasieve pneumokokkeninfecties bij kinderen < 2 jaar, met daarnaast ook een belangrijk aandeel van serotypes die noch in PCV13, noch in PCV15 aanwezig zijn.
  - De HGR heeft geen advies uitgebracht over gebruik van PCV20 bij zuigelingen en kinderen (situatie op 01/04/2024).
  - Specifieke vaccinatieschema's worden voorgesteld bij kinderen met verhoogd risico van invasieve pneumokokkeninfecties: zie advies van de HGR (*Advies 9600, 2021*). Daarbij wordt een onderscheid gemaakt tussen kinderen met “hoog risico” en kinderen met “matig verhoogd risico” (zie rubriek “Toediening en dosering”).

## Indicaties (synthese van de SKP)

- Niet-geconjugerd pneumokokkenvaccin (PPV23): actieve immunisatie tegen de pneumokokkenserotypes aanwezig in het vaccin, bij personen vanaf de leeftijd van 2 jaar met een verhoogd risico van pneumokokkeninfectie.
- Geconjugeerde pneumokokkenvaccins (PCV13, PCV15, PCV20): actieve immunisatie tegen de pneumokokkenserotypes aanwezig in de vaccins, bij zuigelingen vanaf de leeftijd van 6 weken, kinderen, adolescenten en volwassenen.



## Contra-indicaties

- *Zie 12.1.*

## Ongewenste effecten

- Erytheem, induratie en pijn op de injectieplaats (frequent).
- Koorts, spier- of gewrichtspijn.

## Zwangerschap en borstvoeding

- **Zwangerschap:** niet-levende vaccins kunnen tijdens de zwangerschap worden toegediend. Er is geen klinisch bewijs van teratogeniteit of embryotoxiciteit.
- **Borstvoeding:** niet-levende vaccins kunnen tijdens de periode van borstvoeding worden toegediend.

## Interacties

- *Zie 12.1.*

## Bijzondere voorzorgen

- Een herhalingsinenting met PPV23 na een eerdere toediening van PPV23 mag ten vroegste gebeuren na drie jaar, dit om het risico van lokale en systemische reacties te beperken.
- Gezien de ernst van pneumokokkeninfecties, vooral bij patiënten met splenectomie en bij ouderen, moet elke infectie waarbij pneumokokken als oorzaak worden vermoed, onmiddellijk worden behandeld met antibiotica. Dit geldt ook voor gevaccineerde patiënten, gezien de bescherming door de vaccins onvolledig is, en niet alle serotypes aanwezig zijn in de vaccins.

## Toediening en posologie

- *Zie 12.1.*
- **Volwassenen** (Advies HGR, september 2022, zie rubriek “Advies Hoge Gezondheidsraad” voor details over de doelgroepen)
  - Primovaccinatie
    - Voorkeurschema bij alle doelgroepen: 1 dosis PCV20.
    - Alternatief schema: 1 dosis PCV15, gevolgd door 1 dosis PPV23 met een interval van
      - minstens 8 weken bij de volwassenen met verhoogd risico van pneumokokkeninfecties en de volwassenen met co-morbiditeit,
      - minstens 1 jaar bij de gezonde personen tussen 65 en 85 jaar.
    - Tweedekeuzeschema bij de gezonde personen tussen 65 en 85 jaar: 1 dosis PPV23
  - Herhalingsinenting:
    - volwassenen met verhoogd risico van pneumokokkeninfecties: 1 dosis PPV23 om de 5 jaar.
    - volwassenen met co-morbiditeit: éénmalig 1 dosis PPV23, 5 jaar na de primovaccinatie. Bij ernstige onderliggende comorbiditeit is 1 dosis PPV23 om de 5 jaar te overwegen.
    - gezonde personen tussen 65 en 85 jaar: geen herhalingsinenting aanbevolen.
  - Bij personen die in het verleden enkel gevaccineerd zijn met PPV23, wordt 1 dosis PCV20 aanbevolen, met nadien PPV23 voor de eventuele herhalingsinenting(en).
  - Bij personen die in het verleden reeds gevaccineerd zijn met PCV13, wordt enkel PPV23 aanbevolen (herhalingsinenting(en)).
  - Indien beslist wordt om een persoon ouder dan 85 jaar te vaccineren, beveelt de HGR het schema zoals voorgesteld bij “gezonde personen tussen 65 en 85 jaar” aan.
- **Kinderen** (Advies HGR)
  - **Kinderen zonder verhoogd risico.** Het schema voor de primovaccinatie is gelijk voor PCV13 en PCV15
    - Zuigelingen: 3 dosissen (2+1), op de leeftijd van 8 weken, 16 weken en 12 maanden (zie ook *Tabel 12a in 12.1.*).



- Prematuren (< 37 weken): 4 dosissen (3+1), op de leeftijd van 8 weken, 12 weken, 16 weken en 12 maanden.
- **Kinderen met verhoogd risico van invasieve pneumokokkeninfecties**, met onderscheid tussen kinderen met “hoog risico” (kinderen met immuundepressie, met anatomische of functionele asplenie, met lekkage van cerebrospinaal vocht of met cochleair implantaat) en kinderen met “matig verhoogd risico” (bv. kinderen met chronische hart-, long-, nier- of leveraandoeningen):
  - Kinderen met verhoogd risico van 2 tot 12 maanden oud: het basisvaccinatieschema (PCV13) + herhalingsinenting met PCV13 minstens 8 weken na de leeftijd van 1 jaar (enkel bij de kinderen met “hoog risico”) + 1 dosis PPV23 na de leeftijd van 2 jaar.
  - Kinderen met verhoogd risico ouder dan 1 jaar: specifieke schema's worden voorgesteld, in functie van eerdere vaccinaties tegen pneumokokken en in functie van “hoog risico” of “matig verhoogd risico”.
  - Een herhalingsinenting met PPV23 om de 5 jaar wordt aanbevolen bij de kinderen met “hoog risico”.

### 12.1.2.7. Vaccin tegen tuberculose (BCG)

Vaccin met levende, verzwakte bacteriën.

#### Plaatsbepaling

- Voor algemene informatie over vaccins (o.a. over de basisvaccinaties), zie 12.1.
- De indicaties voor BCG-vaccinatie in België zijn zeer beperkt, met een maximale leeftijdsgrens van 5 jaar (zie rubriek “Advies Hoge Gezondheidsraad”). BCG-vaccinatie geeft bij pasgeborenen en kinderen een bescherming van 50-70% tegen de ontwikkeling van alle vormen van tuberculose en 75-90% tegen meningitis tuberculosa en miliaire tuberculose, gedurende 10 jaar. Het vaccin biedt geen of zeer beperkte bescherming bij volwassenen.
- De bacteriën in het vaccin zijn niet overdraagbaar.
- Reizen: Er is geen indicatie voor BCG-vaccinatie voor de gewone reiziger [zie Wanda voor artsen (*Tuberculosis*) en *Folia de mai* 2019].

#### Advies Hoge Gezondheidsraad

- Zie *Advies HGR 8821, 2013*.
- Vaccinatie is te overwegen bij kinderen jonger dan 5 jaar die voor een langere tijd naar een hoogendemische regio reizen, bv. wanneer een kind van immigranten langdurig of frequent naar het land van herkomst gaat (zie Wanda voor artsen (*Tuberculosis*)).

#### Indicaties (synthese van de SKP)

- Actieve immunisatie tegen tuberculose.

#### Contra-indicaties

- Zie 12.1.
- Zwangerschap (tenzij risico van infectie met nadelige gevolgen voor moeder en kind, zie rubriek “Zwangerschap en borstvoeding”);
- Immunodeficiëntie en immunosuppressie (zie *Advies HGR 9158, 2019*) en rubriek “Bijzondere voorzorgen” in 12.1.)
- Acute of chronische infecties, ook tuberculeuze infecties.
- Slechte algemene toestand.

#### Ongewenste effecten

- Pijn, erytheem of verharding op de injectieplaats, wat enkele dagen kan aanhouden.
- Koorts.





- Veralgemeende infectie en osteomyelitis (zeldzaam).
- Huidulcera met trage evolutie en etterige lymfadenitis (zeldzaam).

## Zwangerschap en borstvoeding

- **Zwangerschap:**
  - Levende vaccins worden **best niet toegediend tijdens de zwangerschap**, behalve als de infectie een duidelijk risico inhoudt voor moeder en kind. **Een vrouw wordt ook best niet zwanger in de maand die volgt op de toediening van een levend verzwakt vaccin.** Dit is een voorzichtigheidsadvies: er is geen klinisch bewijs van teratogeniteit of embryotoxiciteit bij vaccineren vlak vóór of tijdens de zwangerschap.
  - Wanneer een biologisch geneesmiddel (TNF-remmer, interleukine-inhibitor...) werd voortgezet na de 22ste zwangerschapsweek, moet bij de zuigeling de vaccinatie met een levend verzwakt vaccin worden uitgesteld tot na de leeftijd van 6 maanden [*HGR Advies 9158 (2019)* en *Folia maart 2021*]. Voor infliximab wordt een termijn van 12 maanden na de geboorte aanbevolen, tenzij de serumspiegel van infliximab bij de zuigeling niet detecteerbaar is.
- **Borstvoeding:** er zijn onvoldoende gegevens om een risico-inschatting te maken. Let op: het wordt afgeraden om moeders die borstvoeding geven aan een kind met verminderde afweer, te vaccineren met een levend verzwakt vaccin.

## Interacties

- *Zie 12.1.*

## Bijzondere voorzorgen

- Bij een gevaccineerde persoon heeft de tuberculinetest een veel geringere diagnostische waarde, en het vals gevoel van veiligheid kan de diagnose van tuberculose vertragen.
- In geval van geplande immuunsuppressieve behandeling de vaccinatie met levende vaccins uitvoeren minstens 4 weken voor de start van de immuunsuppressieve behandeling [zie 12.1. rubriek "Bijzondere voorzorgen" en *Folia maart 2021*].

## Toediening en posologie

- *Zie 12.1.*
- De toediening gebeurt strikt intradermaal.
- Eénmalige toediening.
- Op dit ogenblik is het BCG-vaccin niet beschikbaar in België. Een apotheker in het bezit van een voorschrift op naam en een artsenverklaring, kan het invoeren [*zie Inl.2.2.15.*].

### 12.1.2.8. Vaccin tegen buiktyfus

Er is in België één type vaccin beschikbaar: het injecteerbare vaccin met een capsulair polysacharide. Het orale vaccin met levende, verzwakte bacteriën, is niet meer beschikbaar sinds april 2021.

## Plaatsbepaling

- Voor algemene informatie over vaccins (o.a. over de basisvaccinaties), *zie 12.1.*
- Bescherming is aanwezig vanaf de derde week na de vaccinatie, en duurt ongeveer 3 jaar.
- De bescherming is niet volledig (60-70%). Algemene hygiënische maatregelen zijn dan ook uiterst belangrijk.
- Reizen: vaccinatie wordt vooral aanbevolen bij reizen langer dan 3 weken naar het Indisch subcontinent (India, Pakistan, Bangladesh, Nepal) [zie Wanda voor artsen: *Typhoid fever* en *Typhoid fever vaccination* en *Folia mei 2019*].



## Indicaties (synthese van de SKP)

- Actieve immunisatie tegen buiktyfus veroorzaakt door *S. typhi*, vanaf de leeftijd van 2 jaar.

## Contra-indicaties

- Zie 12.1.

## Ongewenste effecten

- Gastro-intestinale stoornissen, koorts, hoofdpijn, artralgieën, myalgieën en huidreacties.

## Zwangerschap en borstvoeding

- **Zwangerschap (injecteerbaar vaccin):** niet-levende vaccins kunnen tijdens de zwangerschap worden toegediend. Er is geen klinisch bewijs van teratogeniteit of embryotoxiciteit.
- **Borstvoeding (injecteerbaar vaccin):** niet-levende vaccins kunnen tijdens de periode van borstvoeding worden toegediend.

## Interacties

- Zie 12.1.

## Bijzondere voorzorgen

- Zie 12.1.
- Het vaccin moet bewaard worden in de koelkast.

## Toediening en posologie

- Zie 12.1.
- Volwassenen en kinderen vanaf 2 jaar: één injectie, minstens 14 dagen vóór vertrek.

### 12.1.2.9. Vaccin tegen cholera

Vaccin met geïnactiveerde *Vibrio cholerae* serogroep O1 bacteriën en het recombinante choleratoxinesubunit B. Het vaccin is niet meer beschikbaar sinds juli 2021.

## Plaatsbepaling

- Voor algemene informatie over vaccins (o.a. over de basisvaccinaties), zie 12.1.
- Dit oraal toe te dienen vaccin biedt bescherming tegen *V. cholerae* serogroep O1, maar de bescherming is slechts gedeeltelijk en tijdelijk; het vaccin beschermt niet tegen *V. cholerae* serogroep O139 of andere *Vibrio*-species. De Wereldgezondheidsorganisatie ziet een plaats voor cholera-vaccinatie in gebieden endemisch voor cholera, tijdens humanitaire crises met risico van cholera en tijdens cholera-uitbraken, maar steeds in combinatie met andere preventieve maatregelen en controlestrategieën [WHO position paper, 2017].
- Reizen: vaccinatie tegen cholera is niet aangewezen voor de gewone reiziger [zie Folia mei 2019].

## Indicaties (synthese van de SKP)

- Actieve immunisatie tegen ziekte door *Vibrio cholerae* serogroep O1 bij volwassenen en kinderen vanaf de leeftijd van 2 jaar.

## Contra-indicaties

- Zie 12.1.
- Acute gastro-intestinale aandoening.

## Ongewenste effecten

- Vooral milde gastro-intestinale klachten (abdominale pijn, krampen, nausea, diarree).



- Koorts (zelden).

## Zwangerschap en borstvoeding

- **Zwangerschap:** niet-levende vaccins kunnen tijdens de zwangerschap worden toegediend. Er is geen klinisch bewijs van teratogeniteit of embryotoxiciteit.
- **Borstvoeding:** niet-levende vaccins kunnen tijdens de periode van borstvoeding worden toegediend.

## Interacties

- *Zie 12.1.*
- Verminderde doeltreffendheid van het vaccin bij associëren met chloroquine.

## Toediening en posologie

- *Zie 12.1.*
- Het vaccin wordt oraal toegediend, na mengen met een waterstofcarbonaatoplossing bereid uit het erbij gevoegde bruisgranulaat.

### 12.1.3. Gecombineerde vaccins

#### 12.1.3.1. Vaccin tegen mazelen, bof en rubella

Gecombineerd vaccin met levende verzwakte virussen.

#### Plaatsbepaling

- Voor algemene informatie over vaccins (o.a. over de basisvaccinaties), *zie 12.1.*
- Voor de plaatsbepaling van de vaccinatie tegen mazelen, *zie 12.1.1.2.*
- Voor de plaatsbepaling van de vaccinatie tegen bof, *zie 12.1.1.3.*
- Voor de plaatsbepaling van de vaccinatie tegen rubella, *zie 12.1.1.4.*
- Omdat de monovalente vaccins niet meer beschikbaar zijn, wordt het gecombineerd vaccin toegediend op alle leeftijden wanneer vaccinatie tegen mazelen, bof of rubella aangewezen is.
- Zuigelingen en kinderen: vaccinatie tegen bof-mazelen-rubella is opgenomen in het basisvaccinatieschema: *zie Tabel 12a.*
- Volwassenen:
  - personen geboren na 1970 die als kind geen of slechts 1 inenting kregen: vaccinatie tegen bof-mazelen-rubella is aanbevolen [*Advies HGR 9111 – Inhaalvaccinatie*].
  - personen geboren vóór 1970: deze personen worden als immuun beschouwd omdat deze aandoeningen vóór 1970 endemisch waren in België.
  - vrouwen met zwangerschapswens, *zie 12.1.1.4.*
- De virussen in het vaccin zijn niet overdraagbaar. Wel wordt aanbevolen om tijdelijk contact met een immuungecompromitteerde patiënt te vermijden wanneer de gevaccineerde een post-vaccinale huiduitslag (door de mazelen-component) vertoont [*Hoge Gezondheidsraad, Advies 9158 (2019) IC-patiënten en vaccinatie*].
- Terugbetaling (RIZIV) en verdeling (gemeenschappen) [situatie op 01/01/2024]
  - De vaccins tegen bof-mazelen-rubella worden terugbetaald door het RIZIV (categorie b).
  - M.M.R. VaxPro® wordt gratis aangeboden door de gemeenschappen in het kader van de basisvaccinatie: *zie Tabel 12a.*
  - M.M.R. VaxPro® wordt ook gratis aangeboden door de gemeenschappen bij bepaalde doelgroepen van volwassenen: *zie Tabel 12b.*

#### Advies Hoge Gezondheidsraad

- Vaccinatie tegen mazelen, bof en rubella is opgenomen in het basisvaccinatieschema (*zie Tabel 12a. in 12.1.*).



- Zie ook 12.1.2., 12.1.3. en 12.1.4.

## Indicaties (synthese van de SKP)

- Actieve immunisatie tegen mazelen, bof en rubella bij kinderen vanaf 12 maanden (uitzonderlijk vanaf de leeftijd van 9 maanden).

## Contra-indicaties

- Zie 12.1.
- Zwangerschap (tenzij risico van infectie met nadelige gevolgen voor moeder en kind, zie *rubriek "Zwangerschap en borstvoeding"*);
- Immunodeficiëntie en immunosuppressie (zie *Advies HGR 9158, 2019*) en *rubriek "Bijzondere voorzorgen"* dans 12.1.).
- Niet-behandelde actieve tuberculose (risico van exacerbatie).

## Ongewenste effecten

- Lokale reacties, zoals branderig gevoel op de injectieplaats, vooral bij subcutane toediening.
- Koorts, soms hoog, na 5 à 10 dagen.
- Exantheem en/of gewrichtspijn na 5 à 10 dagen.
- Adenopathie (zeldzaam).
- Ontsteking parotisklieren.
- Trombocytopenie en purpura: zeer zeldzaam.
- Zwakker uitvallen of zelfs negativeren van tuberculinetest tot zes weken na de inenting.

## Zwangerschap en borstvoeding

- **Zwangerschap:**
  - **Levende vaccins** worden **best niet toegediend tijdens de zwangerschap**, behalve als de infectie een duidelijk risico inhoudt voor moeder en kind. **Een vrouw wordt ook best niet zwanger in de maand die volgt op de toediening van een levend verzwakt vaccin.** Dit is een voorzichtigheidsadvies: er is geen klinisch bewijs van teratogeniteit of embryotoxiciteit bij vaccineren vlak vóór of tijdens de zwangerschap.
- **Borstvoeding:**
  - Wanneer de moeder geen of onvoldoende antistoffen tegen rubella heeft, kan zij gevaccineerd worden met het vaccin tegen bof-mazelen-rubella tijdens de periode van borstvoeding (ook dadelijk na de bevalling). Heel zelden zijn milde symptomen van rubella gerapporteerd bij de zuigeling na vaccinatie van de moeder.
  - Let op: het wordt afgeraden om moeders die borstvoeding geven aan een kind met verminderde afweer, te vaccineren met een levend verzwakt vaccin.

## Interacties

- Zie 12.1.
- Het gele-koortsvaccin en het bof-mazelen-rubella-vaccin worden bij voorkeur niet gelijktijdig, maar met een interval van minimum 4 weken toegediend. Indien niet haalbaar kunnen ze op het zelfde ogenblik maar in een ander lidmaat toegediend worden.

## Bijzondere voorzorgen

- Zie 12.1.
- Attent zijn op het feit dat koorts laattijdig kan optreden.
- In geval van geplande immuunsuppressieve behandeling de vaccinatie met levende vaccins uitvoeren minstens 4 weken voor de start van de immuunsuppressieve behandeling [zie 12.1. *rubriek "Bijzondere voorzorgen"* en *Folia maart 2021*].



## Toediening en posologie

- Zie 12.1.
- Primovaccinatie van kinderen: zie *Tabel 12a. in 12.1.*
- Wanneer een kind vóór de aanbevolen leeftijd van 12 maanden “voorlopig” gevaccineerd wordt, bv. in het kader van een reis, geldt dit niet als basisvaccinatie. Het kind moet op de leeftijd van 12 maanden een definitieve inenting krijgen (minstens 1 maand na de “voorlopige” inenting) en daarna het gewone vaccinatieschema volgen.
- Indien vaccinatie van een volwassene aangewezen is (bv. bij volwassenen die nooit mazelen doorgemaakt hebben en er niet tegen gevaccineerd werden): 2 doses met een interval van minstens 4 weken; wanneer in het verleden reeds één dosis werd gegeven, volstaat één bijkomende dosis.

### 12.1.3.2. Vaccin tegen mazelen, bof, rubella en varicella

Gecombineerd vaccin met levende verzwakte virussen.

#### Plaatsbepaling

- Voor algemene informatie over vaccins (o.a. over de basisvaccinaties), zie 12.1..
- Voor de plaatsbepaling van de vaccinatie tegen mazelen, zie 12.1.1.2..
- Voor de plaatsbepaling van de vaccinatie tegen bof, zie 12.1.1.3..
- Voor de plaatsbepaling van de vaccinatie tegen rubella, zie 12.1.1.4..
- Voor de plaatsbepaling van de vaccinatie tegen varicella (windpokken), 12.1.1.9.1..
- De indicaties van dit gecombineerde vaccin zijn beperkt om volgende redenen:
  - Varicella is voor het overgrote deel van de kinderen een onschuldige zelflimiterende infectie. Bijgevolg zit vaccinatie tegen varicella niet in de basisvaccinatiekalender. De Hoge Gezondheidsraad (HGR) raadt systematische vaccinatie van kinderen niet aan. De HGR beveelt vaccinatie wel aan bij bepaalde risicogroepen van kinderen, adolescenten en volwassenen (zie rubriek “Advies Hoge Gezondheidsraad” in 12.1.1.9.).
  - Daarenboven is er met het gecombineerde vaccin een hoger risico van lokale reacties en van koortsconvulsies dan met het vaccin tegen mazelen-bof-rubella en het vaccin tegen varicella (zie rubriek “Ongewenste effecten”).
  - Voor optimale bescherming tegen varicella zijn twee doses noodzakelijk met een interval van 4 à 6 weken. Bij toediening van twee doses van het gecombineerde vaccin bof-mazelen-rubella-varicella met dit interval is er op korte tijd tweemaal blootstelling aan de bof-mazelen-rubella-componenten, wat onnodig is.
- De virussen in het vaccin zijn niet overdraagbaar. Wel wordt aanbevolen om tijdelijk contact met een immuungecompromitteerde patiënt te vermijden wanneer de gevaccineerde een post-vaccinale huiduitslag (door de mazelen- en varicella-component) vertoont [Hoge Gezondheidsraad, *Advies 9158 (2019) IC-patiënten en vaccinatie*].

#### Advies Hoge Gezondheidsraad

- Zie 12.1.1.2., 12.1.1.3., 12.1.1.4. en 12.1.1.9.

#### Indicaties (synthese van de SKP)

- Actieve immunisatie tegen mazelen, bof, rubella en varicella bij kinderen vanaf 12 maanden (uitzonderlijk vanaf de leeftijd van 9 maanden).

#### Contra-indicaties

- Zie 12.1.
- Zwangerschap (tenzij risico van infectie met nadelige gevolgen voor moeder en kind, zie rubriek “Zwangerschap en borstvoeding”).;



- Immunodeficiëntie en immunosuppressie (zie *Advies HGR 9158, 2019*) en rubriek “Bijzondere voorzorgen” in 12.1.).

### Ongewenste effecten

- Lokale reacties op de injectieplaats: frequenter dan met het vaccin tegen mazelen-bof-rubella en het vaccin tegen varicella.
- Hoger risico van koortsconvulsies na toediening van de eerste dosis van het gecombineerde vaccin bij kinderen van 12 maand tot 12 jaar ten opzichte van gelijktijdige toediening op verschillende plaatsen van het vaccin tegen bof-mazelen-rubella en het vaccin tegen varicella.

### Zwangerschap en borstvoeding

- **Zwangerschap:**
  - **Levende vaccins** worden **best niet toegediend tijdens de zwangerschap**, behalve als de infectie een duidelijk risico inhoudt voor moeder en kind. **Een vrouw wordt ook best niet zwanger in de maand die volgt op de toediening van een levend verzwakt vaccin.** Dit is een voorzichtigheidsadvies: er is geen klinisch bewijs van teratogeniteit of embryotoxiciteit bij vaccineren vlak vóór of tijdens de zwangerschap.
- **Borstvoeding:**
  - De beperkte gegevens wijzen niet op negatieve gevolgen bij de zuigeling wanneer de moeder werd gevaccineerd tijdens de periode van borstvoeding. Heel zelden zijn met het vaccin bof-mazelen-rubella milde symptomen van rubella gerapporteerd bij de zuigeling na vaccinatie van de moeder.
  - Let op: het wordt afgeraden om moeders die borstvoeding geven aan een kind met verminderde afweer, te vaccineren met een levend verzwakt vaccin.

### Interacties

- *Zie 12.1.*
- Het gele-koortsvaccin en het bof-mazelen-rubella-varicella-vaccin worden bij voorkeur niet gelijktijdig, maar met een interval van minimum 4 weken toegediend. Indien niet haalbaar kunnen ze op het zelfde ogenblik maar in een ander lidmaat toegediend worden.

### Bijzondere voorzorgen

- In geval van geplande immuunsuppressieve behandeling de vaccinatie met levende vaccins uitvoeren minstens 4 weken voor de start van de immuunsuppressieve behandeling [*zie 12.1. rubriek “Bijzondere voorzorgen” en Folia maart 20211*].

#### 12.1.3.3. Vaccin tegen difterie-tetanus-kinkhoest (adolescenten en volwassenen)

Gecombineerd vaccin met geïnactiveerd difterie-anatoxine (gereduceerde hoeveelheid), geïnactiveerd tetanus-anatoxine (gereduceerde hoeveelheid) en *Bordetella pertussis*-antigenen (gereduceerde hoeveelheid).

#### Plaatsbepaling

- Voor algemene informatie over vaccins (o.a. over de basisvaccinaties), *zie 12.1.*
- Voor de plaatsbepaling van de vaccinatie tegen tetanus, *zie 12.1.2.1.*
- Voor de plaatsbepaling van de vaccinatie tegen difterie, *zie 12.1.2.2.*
- Voor de plaatsbepaling van de vaccinatie tegen kinkhoest, *zie 12.1.2.3.*
- De afzonderlijke vaccins en het vaccin tegen difterie-tetanus zijn niet meer beschikbaar in België. Daarom wordt dit gecombineerd vaccin bij alle personen > 13 jaar toegediend wanneer vaccinatie tegen difterie, tetanus of kinkhoest nodig is.
- Deze vaccins met een gereduceerde hoeveelheid difterie-anatoxine (< 30 IE) en *Bordetella pertussis*-antigenen (< 25 µg) kunnen gebruikt worden bij adolescenten vanaf 13 jaar en bij volwassenen, zowel



voor primovaccinatie als voor herhalingsinenting. Bij kinderen jonger dan 13 jaar worden bij voorkeur andere vaccins gebruikt, met een niet-gereduceerde hoeveelheid antigenen, zeker voor primovaccinatie.

- *Zie Tabel 12c.* i.v.m. de vaccinatie tegen tetanus bij wonden.
- Terugbetaling (RIZIV) en verdeling (gemeenschappen) [situatie op 01/01/2024].
  - Boostrix® wordt onder bepaalde voorwaarden terugbetaald door het RIZIV (categorie b, klik op **b** ! ter hoogte van de specialiteit).
  - Boostrix® wordt gratis aangeboden door de Gemeenschappen in het kader van de basisvaccinatie: *zie Tabel 12a.*
  - Boostrix® wordt gratis aangeboden door de Gemeenschappen bij bepaalde doelgroepen van volwassenen: *zie Tabel 12b.*

### Advies Hoge Gezondheidsraad

- *Zie 12.1.2.1., 12.1.2.2. en 12.1.2.3.*

### Indicaties (synthese van de SKP)

- Actieve immunisatie ter preventie van difterie, tetanus en kinkhoest.
  - Herhalingsinenting (volgens de SKP vanaf de leeftijd van 4 jaar, maar zie rubriek “Plaatsbepaling”).
  - Primovaccinatie of afwerken van een onvolledige primovaccinatie bij adolescenten en volwassenen.
- Vaccinatie van zwangere vrouwen ter bescherming van de zuigeling.

### Contra-indicaties

- *Zie 12.1.*

### Zwangerschap en borstvoeding

- **Zwangerschap:** niet-levende vaccins kunnen tijdens de zwangerschap worden toegediend. Er is geen klinisch bewijs van teratogeniteit of embryotoxiciteit.
- **Borstvoeding:** niet-levende vaccins kunnen tijdens de periode van borstvoeding worden toegediend.

### 12.1.3.4. Vaccin tegen difterie-tetanus-kinkhoest-polio (adolescenten en volwassenen)

Gecombineerd vaccin met geïnactiveerd difterie-anatoxine (gereduceerde hoeveelheid), geïnactiveerd tetanus-anatoxine (gereduceerde hoeveelheid), *Bordetella pertussis*-antigenen (gereduceerde hoeveelheid) en antigenen van 3 geïnactiveerde poliovirustypes.

### Plaatsbepaling

- Voor algemene informatie over vaccins (o.a. over de basisvaccinaties), *zie 12.1.*
- Voor de plaatsbepaling van de vaccinatie tegen tetanus, *zie 12.1.2.1.*
- Voor de plaatsbepaling van de vaccinatie tegen difterie, *zie 12.1.2.2.*
- Voor de plaatsbepaling van de vaccinatie tegen kinkhoest, *zie 12.1.2.3.*
- Voor de plaatsbepaling van de vaccinatie tegen polio, *zie 12.1.2.3.*
- Deze vaccins met een gereduceerde hoeveelheid difterie-anatoxine (< 30 IE) en *Bordetella pertussis*-antigenen (< 25 µg) kunnen gebruikt worden bij adolescenten vanaf 13 jaar en bij volwassenen, zowel voor primovaccinatie als voor herhalingsinenting. Bij kinderen jonger dan 13 jaar worden voor de vaccinatie tegen difterie-tetanus-kinkhoest-polio bij voorkeur andere vaccins gebruikt, met een niet-gereduceerde hoeveelheid antigenen, zeker voor primovaccinatie.
- De afzonderlijke vaccins tegen difterie, tetanus, kinkhoest, en het vaccin tegen difterie-tetanus zijn niet meer beschikbaar in België.

### Advies Hoge Gezondheidsraad

- *Zie 12.1.1.1., 12.1.2.1., 12.1.2.2. en 12.1.2.3.*



## Indicaties (synthese van de SKP)

- Actieve immunisatie ter preventie van difterie, tetanus, kinkhoest en polio:
  - Herhalingsinenting (volgens de SKP vanaf de leeftijd van 3 jaar, maar zie rubriek “Plaatsbepaling”).
  - Primovaccinatie of afwerken van een onvolledige primovaccinatie bij adolescenten en volwassenen.
- Vaccinatie van zwangere vrouwen ter bescherming van de zuigeling.

## Contra-indicaties

- Zie 12.1.

## Zwangerschap en borstvoeding

- **Zwangerschap:** niet-levende vaccins kunnen tijdens de zwangerschap worden toegediend. Er is geen klinisch bewijs van teratogeniteit of embryotoxiciteit.
- **Borstvoeding:** niet-levende vaccins kunnen tijdens de periode van borstvoeding worden toegediend.

### 12.1.3.5. Vaccin tegen difterie-tetanus-kinkhoest-polio (zuigelingen en kinderen)

Gecombineerd vaccin met geïnactiveerd difterie-anatoxine, geïnactiveerd tetanus-anatoxine, *Bordetella pertussis*-antigenen en antigenen van 3 geïnactiveerde poliovirustypes.

## Plaatsbepaling

- Voor algemene informatie over vaccins (o.a. over de basisvaccinaties), zie 12.1.
- Voor de plaatsbepaling van de vaccinatie tegen tetanus, zie 12.1.2.1..
- Voor de plaatsbepaling van de vaccinatie tegen difterie, zie 12.1.2.2..
- Voor de plaatsbepaling van de vaccinatie tegen kinkhoest, zie 12.1.2.3..
- Voor de plaatsbepaling van de vaccinatie tegen polio, zie 12.1.2.3..
- Dit vaccin is bestemd voor gebruik bij kinderen jonger dan 13 jaar. Vanaf de leeftijd van 13 jaar worden andere vaccins gebruikt, met een gereduceerde hoeveelheid difterie-anatoxine (< 30 IE) en *Bordetella pertussis*-antigenen (< 25 µg).
- Verdeling (gemeenschappen) [situatie op 01/01/2024].
  - Infanrix-IPV® wordt gratis aangeboden door de Gemeenschappen in het kader van de basisvaccinatie: zie Tabel 12a.

## Advies Hoge Gezondheidsraad

- Zie 12.1.1.1., 12.1.2.1., 12.1.2.2. en 12.1.2.3.

## Indicaties (synthese van de SKP)

- Actieve immunisatie ter preventie van difterie, tetanus, kinkhoest en polio:
  - Primovaccinatie van zuigelingen.
  - Herhalingsinenting van kinderen jonger dan 13 jaar.

## Contra-indicaties

- Zie 12.1.

## Ongewenste effecten

- Zelden uitgesproken zwelling van het hele lidmaat, vooral bij toediening van de herhalingsinenting met het vaccin difterie-tetanus-kinkhoest-polio op de leeftijd van 5 à 7 jaar [zie Folia juli 2012].

### 12.1.3.6. Vaccin tegen difterie-tetanus-polio (adolescenten en volwassenen)

Gecombineerd vaccin met geïnactiveerd difterie-anatoxine (gereduceerde hoeveelheid), geïnactiveerd tetanus-anatoxine (gereduceerde hoeveelheid) en antigenen van 3 geïnactiveerde poliovirustypes.





## Plaatsbepaling

- Voor algemene informatie over vaccins (o.a. over de basisvaccinaties), zie 12.1.
- Voor de plaatsbepaling van de vaccinatie tegen tetanus, zie 12.1.2.1..
- Voor de plaatsbepaling van de vaccinatie tegen difterie, zie 12.1.2.2..
- Voor de plaatsbepaling van de vaccinatie tegen polio, zie 12.1.2.3..
- Deze vaccins met een gereduceerde hoeveelheid difterie-anatoxine (< 30 IE) kunnen gebruikt worden bij adolescenten vanaf 13 jaar en bij volwassenen, zowel voor primovaccinatie als voor herhalingsinenting (ook al staat primovaccinatie niet als indicatie vermeld in de SKP's). Bij kinderen jonger dan 13 jaar worden voor de vaccinatie tegen difterie-tetanus bij voorkeur andere vaccins gebruikt, met een niet-gereduceerde hoeveelheid antigenen, zeker voor primovaccinatie.

## Advies Hoge Gezondheidsraad

- Zie 12.1.1.1., 12.1.2.1. en 12.1.2.2.

## Indicaties (synthese van de SKP)

- Actieve immunisatie ter preventie van difterie, tetanus en polio:
  - Herhalingsinenting (volgens de SKP vanaf de leeftijd van 6 jaar, maar zie rubriek "Plaatsbepaling").

## Contra-indicaties

- Zie 12.1.

## Zwangerschap en borstvoeding

- **Zwangerschap:** niet-levende vaccins kunnen tijdens de zwangerschap worden toegediend. Er is geen klinisch bewijs van teratogeniteit of embryotoxiciteit.
- **Borstvoeding:** niet-levende vaccins kunnen tijdens de periode van borstvoeding worden toegediend.

### 12.1.3.7. Hexavalent vaccin (zuigelingen)

Gecombineerd vaccin met geïnactiveerd difterie-anatoxine, geïnactiveerd tetanus-anatoxine, *Bordetella pertussis*-antigenen, een capsulaire polysaccharide van *Haemophilus influenzae type b* (Hib) geconjugeerd aan een eiwit, antigenen van 3 geïnactiveerde poliovirustypes, en biogenetisch bekomen hepatitis B-oppervlakte-antigeen (HBs-antigeen).

## Plaatsbepaling

- Voor algemene informatie over vaccins (o.a. over de basisvaccinaties), zie 12.1.
- Voor de plaatsbepaling van de vaccinatie tegen tetanus, zie 12.1.2.1..
- Voor de plaatsbepaling van de vaccinatie tegen difterie, zie 12.1.2.2..
- Voor de plaatsbepaling van de vaccinatie tegen kinkhoest, zie 12.1.2.3..
- Voor de plaatsbepaling van de vaccinatie tegen polio, zie 12.1.2.3..
- Voor de plaatsbepaling van de vaccinatie tegen Hib, zie 12.1.2.4..
- Voor de plaatsbepaling van de vaccinatie tegen hepatitis B, zie 12.1.1.7..
- Het hexavalente vaccin is geschikt voor de primovaccinatie en herhalingsinenting van zuigelingen en kinderen jonger dan 13 jaar.
- Verdeling (gemeenschappen) [situatie op 01/01/2024].
  - Hexyon® wordt gratis aangeboden door de Vlaamse Gemeenschap in het kader van de basisvaccinatie: zie Tabel 12a.
  - Vaxelis® wordt gratis aangeboden door de Federatie Wallonië-Brussel in het kader van de basisvaccinatie: zie Tabel 12a.



## Advies Hoge Gezondheidsraad

- Zie 12.1.2.1., 12.1.2.2., 12.1.2.3., 12.1.2.4., 12.1.1.1. en 12.1.1.7.

### Indicaties (synthese van de SKP)

- Actieve immunisatie ter preventie van difterie, tetanus, kinkhoest, hepatitis B, polio en invasieve infecties door Hib:
  - Primovaccinatie en herhalingsinenting van zuigelingen en kinderen.

### Contra-indicaties

- Zie 12.1.

### 12.1.3.8. Gecombineerd vaccin tegen hepatitis A + hepatitis B

Gecombineerd vaccin met geïnactiveerd hepatitis A-virus en biogenetisch bekomen hepatitis B-oppervlakte-antigeen (HBs-antigeen).

#### Plaatsbepaling

- Voor algemene informatie over vaccins (o.a. over de basisvaccinaties), zie 12.1.
- Voor de plaatsbepaling van de vaccinatie tegen hepatitis A, zie 12.1.1.6..
- Voor de plaatsbepaling van de vaccinatie tegen hepatitis B, zie 12.1.1.7..
- Dit vaccin heeft zin bij personen met risico van blootstelling aan zowel hepatitis A- als hepatitis B-virus (o.a. bepaalde beroepsgroepen, sommige reizigers).
- Dit gecombineerd vaccin is niet geschikt voor vaccinatie na contact met een hepatitis A-patiënt (*post exposure profylaxe*): het bevat een te lage dosis hepatitis A-antigeen.
- Terugbetaling (situatie op 01/01/2024):
  - Het vaccin wordt door het Federaal Agentschap voor Beroepsrisico's terugbetaald voor bepaalde beroepsgroepen met verhoogd infectierisico [zie [www.fedris.be](http://www.fedris.be); zoekterm: "terugbetaling van vaccins"].
  - Het vaccin wordt niet terugbetaald door het RIZIV.
- Reizen: wanneer bescherming tegen zowel hepatitis A als hepatitis B aangewezen is. Bij gebruik van het gecombineerde vaccin zijn er vóór vertrek minstens 2 dosissen nodig, omdat dit vaccin slechts de helft hepatitis A-antigeen bevat [zie 12.1.1.6., 12.1.1.7., Wanda voor artsen (*Hepatitis A en Hepatitis B*), en *Folia mei 2019*].

## Advies Hoge Gezondheidsraad

- Zie 12.1.1.6. en 12.1.1.7.

### Indicaties (synthese van de SKP)

- Actieve immunisatie ter preventie van hepatitis A en hepatitis B bij volwassenen en adolescenten vanaf 16 jaar (Twinrix Adult®) en van kinderen en adolescenten van 1 tot en met 15 jaar oud (Twinrix Paediatric®).

### Contra-indicaties

- Zie 12.1.

### Zwangerschap en borstvoeding

- **Zwangerschap:** niet-levende vaccins kunnen tijdens de zwangerschap worden toegediend. Er is geen klinisch bewijs van teratogeniteit of embryotoxiciteit.
- **Borstvoeding:** niet-levende vaccins kunnen tijdens de periode van borstvoeding worden toegediend.



## Toediening en posologie

- Volwassenen en kinderen: schema 0-1-6 maanden, d.w.z. twee injecties met een interval van één maand, gevolgd door een derde dosis na 6 maanden.
- In kader van reizen: voor optimale bescherming zeker twee doses vóór vertrek.
- Bij kinderen van 1 tot en met 15 jaar wordt de pediatrie vorm gebruikt.
- Het gecombineerde vaccin tegen hepatitis A en hepatitis B wordt bij voorkeur intramusculair toegediend. Subcutane toediening is te overwegen bij patiënten met bloedingsrisico (bv. hemofilie of behandeling met anticoagulantia). Het risico van hematomen is evenwel klein en men neemt aan dat bij deze patiënten intramusculaire vaccinatie toch mag uitgevoerd worden, op voorwaarde dat een dunne naald (gauge  $\geq$  23 of diameter  $\leq$  0,6 mm) gebruikt wordt en dat er minstens 1 minuut druk wordt uitgeoefend op de injectieplaats (zonder te masseren).

### 12.1.3.9. Diverse antibacteriële vaccins

De doeltreffendheid van deze producten is niet bewezen. De huidige gegevens ondersteunen hun gebruik niet.

## 12.2. Immunoglobulinen

Deze bereidingen uit humaan plasma bestaan vooral uit IgG-immunoglobulinen die de meest reactieve antilichamen zijn; ook geringe hoeveelheden IgA, IgM en andere plasmaproteïnen zijn aanwezig.

De *polyvalente humane immunoglobulinen*, ook standaardimmunoglobulinen genoemd, bevatten wisselende hoeveelheden antivirale en antibacteriële antilichamen, evenals antitoxines tegen tetanus en difterie.

De *specifieke humane immunoglobulinen*, ook hyperimmune immunoglobulinen genoemd, worden bereid uit plasma van patiënten in een convalescentieperiode of die onlangs immuun geworden zijn door inenting.

### 12.2.1. Polyvalente immunoglobulinen

Door een tekort aan plasma zijn de immunoglobulinen slechts beperkt beschikbaar. Het FAGG geeft aanbevelingen om de gevolgen van dit tekort te beperken: zie *Goed om te weten mei 2019, FAGG aanbevelingen (21/12/2021)* en *Folia mei 2022*.

### Plaatsbepaling

- Het beschermend effect van immunoglobulinen houdt slechts enkele maanden aan, soms slechts enkele weken.
- Voor hepatitis A *post exposure profylaxe* zijn vaccinatie en de toediening van immunoglobulinen mogelijk. Gezien hepatitis A immunoglobulinen niet meer beschikbaar zijn in België, wordt alleen vaccinatie (zie 12.1.1.6.) aanbevolen (zie *Wanda voor artsen, Aanbevelingen in Brussel en Wallonië, Aanbevelingen in Vlaanderen, HGR advies 8815*). Bij bestaand leverlijden is er een hoger risico op een fulminante hepatitis A en is toediening van immunoglobulinen volgens sommige richtlijnen aangewezen; deze immunoglobulinen moeten echter ingevoerd worden uit het buitenland (zie *aanbevelingen in Vlaanderen*).

### Indicaties (synthese van de SKP)

De SKP's dienen geraadpleegd te worden voor de specifieke indicaties van elke specialiteit. De voornaamste indicaties zijn:

- Agammaglobulinemieën en ernstige hypogammaglobulinemieën.
- Idiopathische trombocytopenische purpura.
- Syndroom van Guillain-Barré en ziekte van Kawasaki.
- Chronische inflammatoire demyeliniserende polyneuropathie (CIDP).
- Multifocale motore neuropathie (MMM).

### Contra-indicaties

- IgA-deficiëntie met aanwezigheid van anti-IgA-antilichamen.



## Ongewenste effecten

- Pijn op de injectieplaats.
- Anafylactische reacties, vooral bij patiënten met immunodeficiëntie: zelden.

## Interacties

- Wanneer in de laatste drie maanden immunoglobulinen toegediend werden, kan de vaccinatie met levende vaccins minder doeltreffend zijn, en kan het wenselijk zijn de vaccinatie uit te stellen.

## Toediening en posologie

- De dosering van immunoglobulinen wordt aangepast naargelang de antilichaamtiter van de patiënt, de indicatie en het lichaamsgewicht.
- Sommige bereidingen van immunoglobulinen worden in infuus gegeven in geval van zeer ernstige infecties bij congenitaal of verworven tekort aan immunoglobulinen, wanneer een vlotte werking gewenst is.

### 12.2.2. Specifieke immunoglobulinen tegen hepatitis B

#### Plaatsbepaling

- De specialiteiten die beschikbaar zijn in België hebben in de SKP als enige indicatie de preventie van herinfectie in het kader van levertransplantatie door hepatitis B-geïnduceerd leverfalen. Ze mogen alleen gebruikt worden voor deze indicatie.
- Voor de twee hierna vermelde indicaties dienen specialiteiten te worden ingevoerd uit het buitenland [zie *Inl.2.2.15.*]. Bepaalde specialiteiten uit het buitenland zijn wel vergund voor deze indicaties.
  - Contact met het HBs-antigeen bij een niet-gevaccineerde persoon: specifieke immunoglobulinen tegen hepatitis B zijn doeltreffend indien ze toegediend worden binnen de eerste 7 dagen na contact; terzelfder tijd kan het vaccin op een andere plaats worden ingespoten. De noodzaak om hepatitis B-immunoglobulinen toe te dienen na prikaccident dient individueel beoordeeld te worden (*HGR Advies 8429*).
  - Pasgeborenen van een HBs-antigeen-positieve moeder: specifieke immunoglobulinen tegen hepatitis B worden binnen de 12 uur na de geboorte toegediend, samen met het vaccin tegen hepatitis B (op een andere plaats) (zie *12.1.1.7.*). Voor de indicatie bij pasgeborenen is er mogelijkheid van terugbetaling van de ingevoerde specialiteit onder bepaalde voorwaarden.

### 12.2.3. Specifieke immunoglobulinen tegen rabiës

Immunoglobulinen tegen rabiës zijn in België alleen beschikbaar via het Instituut voor Tropische geneeskunde (ITG). Het ITG is telefonisch bereikbaar voor overleg: klik *hier* voor contactgegevens tijdens en buiten de kantooruren. Voor meer informatie: zie *Wanda voor artsen* en *Folia november 2017*].

In verband met het vaccin tegen rabiës, zie *12.1.1.8.*

### 12.2.4. Specifieke immunoglobulinen tegen tetanus

#### Plaatsbepaling

- De Hoge Gezondheidsraad beveelt deze immunoglobulinen aan in geval van een wonde met risico van tetanus bij niet-immune personen of bij twijfel over de immuniteit (*HGR advies 8819*); actieve immunisatie met tetanusantoxine wordt tegelijkertijd gestart (zie *Tabel 12c. in 12.1.2.1.*).
- Bij bewezen tetanus worden curatief hoge doses van deze immunoglobulinen toegediend.
- Er is geen specialiteit op basis van immunoglobulinen tegen tetanus meer beschikbaar in België. Ze kan ingevoerd worden vanuit het buitenland door een apotheker op basis van een voorschrift op naam en een artsenverklaring [zie *Inl.2.2.15.*]. Antitetanus-immunoglobulinen zijn ook beschikbaar in de



spoedopnamediensten van de ziekenhuizen.

### 12.2.5. Specifieke immunoglobulinen tegen cytomegalovirus (CMV)

#### Plaatsbepaling

- Deze immunoglobulinen hebben in de SKP als indicatie de profylaxe van klinische manifestaties van cytomegalovirusinfectie bij patiënten die een immunosuppressieve therapie ondergaan, vooral bij ontvangers van een transplantaat.

### 12.2.6. Anti-D immunoglobulinen

Anti-D immunoglobulinen zijn specifieke antilichamen gericht tegen rhesus(D)-antigeen van humane erythrocyten. Ze worden bekomen uit het plasma van rhesus-negatieve immune donoren.

#### Plaatsbepaling

- Anti-D immunoglobulinen worden gegeven ter preventie van de vorming van antirhesus-antilichamen bij rhesus-negatieve vrouwen met een rhesus-positief kind. Het doel is om bij een latere zwangerschap met een rhesus-positief kind, het kind te beschermen tegen hemolytische anemie en de complicaties ervan; deze preventieve toediening beschermt praktisch volledig.
- Anti-D immunoglobulinen worden ook binnen 72 uren gegeven wanneer niet-zwangere rhesus-negatieve vrouwen die nog zwanger kunnen worden per vergissing een rhesus-positieve bloedtransfusie gekregen hebben.

#### Ongewenste effecten

- Lichte lokale reactie.
- Koorts: zelden.

#### Toediening en posologie

- Preventief bij rhesus-negatieve moeder: een dosis na 26-28 weken zwangerschap, een tweede dosis zo snel mogelijk (zeker binnen de 72 uur) na de bevalling.
- Antenatale profylaxe na zwangerschapscomplicaties of miskraam: een dosis zo snel mogelijk (zeker binnen de 72 uur).
- Na rhesus-positieve transfusie bij een rhesus-negatieve vrouw: een dosis zo snel mogelijk (zeker binnen de 72 uur) na de bloedtransfusie.

## 12.3. Immunomodulatoren

In dit hoofdstuk worden besproken:

- immunosuppressiva bij transplantatie
- middelen bij chronische immuungemedieerde aandoeningen.

### 12.3.1. Immunosuppressiva bij transplantatie

In dit hoofdstuk worden besproken:

- antilymfocyttaire immunoglobulinen
- anti-proliferatieve geneesmiddelen: azathioprine, mycofenolaat mofetil, mycofenolzuur
- basiliximab
- calcineurine-inhibitoren: ciclosporine en tacrolimus
- mTOR-inhibitoren: everolimus en sirolimus.

Ook corticosteroïden (zie 5.4.) worden gebruikt in het kader van immuunsuppressie. Vele antitumorale stoffen (zie 13. Antitumorale middelen) hebben een immunosuppressief effect, maar hun ongewenste effecten zijn dikwijls te uitgesproken om hun gebruik buiten de oncologie toe te laten (met uitzondering van methotrexaat en een aantal



biologische middelen).

## Plaatsbepaling

- **De immunosuppressiva zijn geneesmiddelen met nauwe therapeutisch-toxische marge.**
- Gebruik bij weefsel- of orgaantransplantatie
  - Het doel van immunosuppressie is het voorkomen of afremmen van afstotingsreacties (*host versus graft disease*) of van reacties van het transplantaat tegen de gastheer (*graft versus host disease*).
  - In de initiële fase na een orgaantransplantatie ligt de nadruk op intensieve immunosuppressie om een acute afstotingsreactie te voorkomen. Er wordt gebruik gemaakt van immunosuppressiva aan hoge doseringen of van de toevoeging van inductietherapie (bv. met antilymfocyttaire immunoglobulinen of basiliximab).
  - De onderhoudsbehandeling na een orgaantransplantatie is gebaseerd op een bi-of tritherapie met een combinatie van immunosuppressiva met een verschillend werkingsmechanisme (*zie Folia juni 2023*). Vaak gaat het om een combinatie van een calcineurine-inhibitor (ciclosporine of tacrolimus), een anti-proliferatief geneesmiddel (mycofenolzuur of azathioprine) en meestal ook corticosteroïden. De mTOR-inhibitoren (everolimus, sirolimus) zijn alternatieven.
  - Ruxolitinib, gebruikt voor de behandeling van graft versus host disease, wordt vermeld in 13.2.2.11..
- Andere indicaties
  - Azathioprine, ciclosporine en mycofenolzuur worden ook gebruikt bij chronische immuungemedieerde aandoeningen.

## Contra-indicaties

- Vaccinatie met levende vaccins.

## Ongewenste effecten

- Verhoogd risico op bacteriële, virale, mycotische en opportunistische infecties. Onder deze infecties vallen ook infecties veroorzaakt door reactivatie van een latente virusinfectie zoals hepatitis B, hepatitis C, BK-virus-geassocieerde nefropathie en JC-virus geassocieerde progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML).
- Verhoogd risico op kanker (vooral lymfoproliferatieve kankers en huidkanker).

## Zwangerschap en borstvoeding

- Zwangerschap:
  - De immunosuppressiva zijn in principe gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap en de periode van borstvoeding. **Van de hier vermelde immuunsuppressiva geldt deze contra-indicatie zeker voor antilymfocyttaire immunoglobulinen, mycofenolzuur, everolimus en sirolimus.** Voor de andere immunosuppressiva zijn er klinische gegevens (vooral voor azathioprine en ciclosporine) die erop wijzen dat het beperkte risico voor het kind niet opweegt tegen de voordelen van de behandeling bij de moeder.
  - Theoretisch bestaat er een teratogeen risico indien de partner van de vrouw behandeld wordt met één of ander immunosuppressivum. **Dit geldt waarschijnlijk voor mycofenolzuur.**
- Borstvoeding: er kan een risico zijn van nadelige effecten bij het kind door het gebruik van antilymfocyttaire immunoglobulinen, ciclosporine, mycofenolzuur, everolimus, en sirolimus tijdens de periode van borstvoeding.

## Bijzondere voorzorgen

- Omwille van het hoger risico op huidkanker, moet de blootstelling aan de zon en aan UV-stralen beperkt worden en de patiënten moeten zonneproducten met hoge beschermingsgraad gebruiken.
- Vaccinaties bij patiënten die immunosuppressiva nemen:
  - Zie advies van de Hoge Gezondheidsraad (*Advies 9158, 2019, klik hier*). De aandachtspunten uit het



Advies werden besproken in *Folia maart 2021*. Overleg met de specialist is aan te raden.

- Vaccinatie met levende vaccins is gecontra-indiceerd bij patiënten op immuunsuppressiva. Vaccinatie met niet-levende vaccins is veilig maar het immuunantwoord kan verminderd zijn.
- **Indien mogelijk**, de vaccinaties uitvoeren **vóór de start** van de immuunsuppressie. Bij levende vaccins minstens 4 weken ervoor; bij niet-levende vaccins minstens 2 weken ervoor. Na stoppen van de immuunsuppressieve geneesmiddelen moet meerdere weken tot maanden gewacht worden om te vaccineren met levende vaccins.

### 12.3.1.1. Antilymfocyttaire immunoglobulinen

Deze immunoglobulinen worden opgewekt bij konijnen door toediening van humane lymfocyten.

#### Plaatsbepaling

- *Zie 12.3.1.*

#### Contra-indicaties

- **Zwangerschap.**
- Gelijktijdige vaccinatie met levende vaccins.
- Actieve infectie.
- Ernstige trombocytopenie.

#### Ongewenste effecten

- Ongewenste effecten komen frequent voor en zijn soms zeer ernstig.
- Verhoogd risico op alle type infecties.
- Verhoogd risico op kanker (o.a. lymfomen en huidkanker).
- *Cytokine release* syndroom (febriële reacties, misselijkheid, tachycardie).
- Hematologische stoornissen (trombocytopenie, leukopenie en anemie).
- Overgevoeligheidsreacties gaande tot anafylactische shock (zelden).

#### Zwangerschap en borstvoeding

- *Zie 12.3.1.*
- Antilymfocyttaire immunoglobulinen zijn **gecontra-indiceerd** tijdens de zwangerschap en de periode van borstvoeding.

#### Bijzondere voorzorgen

- *Zie 12.3.1.* en SKP
- In verband met vaccinatie van patiënten behandeld met immuunsuppressieve geneesmiddelen: *zie 12.3.1. Rubriek "Bijzondere voorzorgen"*.

### 12.3.1.2. Azathioprine

Azathioprine is afgeleid van 6-mercaptopurine en werkt als een antagonist van de purines.

#### Plaatsbepaling

- *Zie 12.3.1.*
- Azathioprine wordt ook gebruikt bij sommige auto-immune aandoeningen.

#### Contra-indicaties

- Gelijktijdige vaccinatie met levende vaccins.
- Overgevoeligheid aan mercaptopurine.
- Zeer lage of afwezige thiopurine S-methyltransferase (TPMT)-activiteit.



## Ongewenste effecten

- Ongewenste effecten komen frequent voor en zijn soms zeer ernstig.
- Verhoogd risico op alle type infecties.
- Reactivatie van latente virussen zoals bij progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML).
- Verhoogd risico op kanker (o.a. lymfomen en huidkanker).
- Hematologische toxiciteit: leukopenie, trombocytopenie (zie “Bijzondere voorzorgen”).
- Mogelijk verhoogd risico op macrofaagactivatiesyndroom.
- Zelden: hepatotoxiciteit, cholestase, pancreatitis, colitis, diverticulitis.

## Zwangerschap en borstvoeding

- Geen aanwijzingen voor een teratogeen effect. Af te raden in het 3 trimester van de zwangerschap gezien het risico op beenmergsuppressie bij het kind en het risico op neonatale CMV-infectie.
- Indien de behandeling met azathioprine essentieel is voor de gezondheid van de vrouw kan de behandeling voortgezet worden tijdens de zwangerschap.

## Interacties

- Verminderd effect van vitamine K-antagonisten.
- Vertraging van de afbraak van azathioprine met verhoogde hematologische toxiciteit bij associëren met xanthine-oxydase-inhibitoren (allopurinol, febuxostat).
- Melk of zuivelproducten bevatten xanthine-oxidase dat een farmacokinetische interactie kan geven met azathioprine (verlaagde plasmaspiegel). Tabletten mogen niet binnen 1 uur voor of binnen 3 uur na consumptie van melk of zuivelproducten toegediend worden.

## Bijzondere voorzorgen

- Zie 12.3.1. en SKP
- Dosering van het enzym thiopurine S-methyltransferase (TPMT) wordt aanbevolen alvorens de behandeling te starten, wegens hoger risico op trombocytopenie bij TPMT-deficiëntie.
- Een strikte opvolging van de bloedformule is aangewezen.
- Vaccinatie tegen herpes zoster is sterk aangeraden vóór starten van de behandeling bij patiënten die niet beschermd zijn.
- Omwille van het hoger risico op huidkanker, moet de blootstelling aan de zon en aan UV-stralen beperkt worden en de patiënten moeten zonneproducten met hoge beschermingsgraad gebruiken.
- In verband met vaccinatie van patiënten behandeld met immuunsuppressieve geneesmiddelen: zie 12.3.1. Rubriek “Bijzondere voorzorgen”.

### 12.3.1.3. Basiliximab

Basiliximab is een monoklonaal antilichaam gericht tegen de interleukine-2 receptor (CD25-antigeen) op geactiveerde T-lymfocyten.

## Plaatsbepaling

- Zie 12.3.1.

## Contra-indicaties

- Gelijktijdige vaccinatie met levende vaccins.
- Actieve infectie.

## Ongewenste effecten

- Ongewenste effecten komen frequent voor en zijn soms zeer ernstig.
- Verhoogd risico op alle type infecties.





- Verhoogd risico op kanker.
- Anemie, hyperkaliëmie, hypercholesterolemie, stijging creatinine, hypofosfatemie.
- Gastro-intestinale stoornissen, hypertensie, perifeer oedeem.
- Zelden ernstige allergische reacties.

## Zwangerschap en borstvoeding

- *Zie 12.3.1.*
- Geen gegevens bij de mens: te vermijden tijdens de zwangerschap.
- Een betrouwbare contraceptie is vereist tijdens en tot 16 weken na de behandeling.

## Bijzondere voorzorgen

- *Zie 12.3.1.* en SKP.
- In verband met vaccinatie van patiënten behandeld met immuunsuppressieve geneesmiddelen: *zie 12.3.1. Rubriek "Bijzondere voorzorgen"*.

### 12.3.1.4. Calcineurine-inhibitoren

Ciclosporine en tacrolimus remmen de activering van T-lymfocyten via de inhibitie van calcineurine. De calcineurine-inhibitor pimecrolimus wordt enkel topisch toegepast en wordt besproken in 15.12.. Tacrolimus voor topisch gebruik wordt eveneens besproken in 15.12..

#### 12.3.1.4.1. Ciclosporine

### Plaatsbepaling

- *Zie 12.3.1.*

### Contra-indicaties

- Gelijktijdige vaccinatie met levende vaccins.
- Nierinsufficiëntie, behalve bij nefrotisch syndroom geassocieerd met een lichte tot matige nierinsufficiëntie.
- UVB-bestraling of PUVA-behandeling bij psoriasis.
- Bij gebruik bij nefrotisch syndroom, reumatoïde artritis en psoriasis: niet-gecontroleerde hypertensie, niet-gecontroleerde infecties, maligniteiten.

### Ongewenste effecten

- **Ciclosporine is een geneesmiddel met nauwe therapeutisch-toxische marge.**
- Ongewenste effecten komen frequent voor en zijn soms zeer ernstig.
- Verhoogd risico op alle type infecties.
- Reactivatie van latente virussen zoals bij progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML).
- Verhoogd risico op kanker (o.a. lymfomen en huidkanker).
- Hematologische stoornissen (vooral leukopenie), hepatotoxiciteit, hyperlipidemie, hyperglycemie.
- Nefrotoxiciteit, hyperkaliëmie, hyperuricemie, hypomagnesiëmie.
- Hypertensie, hirsutisme, hypertrichose, acne, myalgie, spierkrampen.
- Gastro-intestinale stoornissen (waaronder maagulcus), tandvleeshyperplasie.
- Neurologische effecten waaronder convulsies, paresthesie en zelden posterieur reversibel encefalopathie syndroom.
- Zelden trombotische microangiopathie.

## Zwangerschap en borstvoeding

- *Zie 12.3.1.*
- Bij gebruik tijdens zwangerschap: verhoogd risico op infectie (vooral CMV-infectie) bij de pasgeborene als



gevolg van beenmergdepressie.

## Interacties

- Verhoogd risico van nefrotoxiciteit bij associëren met andere nefrotoxische middelen en NSAID's.
- Verhoogd risico van spieraantasting uitgelokt door statines.
- Ciclosporine is een substraat van CYP3A4, en substraat en sterke inhibitor van P-gp (zie Tabel 1c. in Inl.6.3. en Tabel 1d. in Inl.6.3.).
- Ciclosporine verhoogt de plasmaconcentraties van statines, bosentan en ambrisentan door inhibitie van de transporteiwitten OATP1B1 en OATP1B3.
- Cannabidiol kan de plasmaconcentraties verhogen van calcineurine-inhibitoren (ciclosporine en tacrolimus).

## Bijzondere voorzorgen

- Zie 12.3.1., en SKP.
- Monitoring van de concentraties van ciclosporine in vol bloed is aangewezen.
- Regelmatig controleren van het kaliumgehalte (zie Inl.6.2.7), het magnesiumgehalte, leverfunctie en de nierfunctie.
- Bloeddruk moet gevolgd worden.
- Omwille van het hoger risico op huidkanker, moet de blootstelling aan de zon en aan UV-stralen beperkt worden en de patiënten moeten zonneproducten met hoge beschermingsgraad gebruiken.
- In verband met vaccinatie van patiënten behandeld met immuunsuppressieve geneesmiddelen: zie 12.3.1. Rubriek "Bijzondere voorzorgen".

### 12.3.1.4.2. Tacrolimus

#### Plaatsbepaling

- Zie 12.3.1.
- Tacrolimus is ook beschikbaar voor toepassing op de huid bij atopische dermatitis (zie 15.12.).

#### Contra-indicaties

- Overgevoeligheid aan macroliden.
- Dailiport®: ook allergie voor pinda of soja.
- Gelijktijdige vaccinatie met levende vaccins.

#### Ongewenste effecten

- **Tacrolimus is een geneesmiddel met nauwe therapeutisch-toxische marge.**
- Ongewenste effecten komen frequent voor en zijn soms zeer ernstig.
- Verhoogd risico op alle type infecties.
- Reactivatie van latente virussen zoals bij progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML).
- Verhoogd risico op kanker (o.a. lymfomen en huidkanker).
- Hematologische stoornissen, gastro-intestinale stoornissen (waaronder ulceratie en perforatie), hepatotoxiciteit, hyperlipidemie, hyperglykemie, diabetes.
- Huidreacties (bv. jeuk, uitslag, alopecie) en zelden toxische epidermale necrolyse.
- Dyspneu, parenchymale longafwijkingen, pleurale effusie.
- Pijn (gewrichten, rug, extremiteiten), spierkrampen.
- Hypertensie, bloedingen, veneuze trombo-embolie, perifere vasculaire aandoeningen, cardiale effecten (vooral tachycardie en ischemische coronaire aandoeningen); zelden trombotische microangiopathie.
- Nefrotoxiciteit; elektrolytenstoornissen: vooral hyperkaliëmie en ook magnesium- en calciumverlies.
- Neurologische effecten: bv. perifere neuropathie, convulsies en zelden posterieure reversibele encefalopathie syndroom; psychische stoornissen (bv. insomnia, angst, depressie, hallucinaties); oorsuizen.



## Zwangerschap en borstvoeding

- Zie 12.3.1.
- Daling van de mannelijke vruchtbaarheid valt niet uit te sluiten.

## Interacties

- Tacrolimus is een substraat van CYP3A4 en van P-gp (zie Tabel Ic. in Inl.6.3. en Tabel Id. in Inl.6.3.).
- Verhoogd risico van nefrotoxiciteit bij associëren met andere nefrotoxische middelen.
- Cannabidiol kan de plasmaconcentraties verhogen van calcineurine-inhibitoren (ciclosporine en tacrolimus).

## Bijzondere voorzorgen

- Zie 12.3.1., en SKP.
- Formuleringen met directe of verlengde afgifte zijn onderling **niet uitwisselbaar**. Medicatiefouten hebben al geleid tot transplantaatafstoting.
- Monitoring van volbloedconcentraties van tacrolimus is noodzakelijk.
- Tijdens de vroege post transplantatieperiode: regelmatige controle van o.a. bloeddruk, ECG, bloedanalyse (glycemie, kaliumgehalte (zie Inl.6.2.7), nierfunctie, Epstein-Barrvirus, ...), neurologische en visuele status.
- Omwille van het hoger risico op huidkanker, moet de blootstelling aan de zon en aan UV-stralen beperkt worden en de patiënten moeten zonneproducten met hoge beschermingsgraad gebruiken.
- In verband met vaccinatie van patiënten behandeld met immuunsuppressieve geneesmiddelen: zie 12.3.1. Rubriek "Bijzondere voorzorgen".

### 12.3.1.5. Imlifidase

## Plaatsbepaling

- Sommige patiënten die wachten op een orgaantransplantatie kunnen voorafgaand donorspecifieke antilichamen (DSA) hebben ontwikkeld tegen bepaalde HLA (*Human Leucocyte antigen*)-antigenen van een potentiële donor. Aanwezigheid van DSA wordt aangetoond door een positieve kruisproef. De DSA kan de "gesensibiliseerde" patiënt ontwikkeld hebben als gevolg van een eerdere orgaantransplantatie, zwangerschap of bloedtransfusie. Sterk gesensibiliseerde patiënten hebben antilichamen tegen meerdere HLA-antigenen wat mede de kans op het vinden van een passende donor bepaalt. Indien er ook antilichamen tegen HLA-antigenen aanwezig zijn die frequent voorkomen in de populatie donors, is de kans klein dat de patiënt een transplantatie kan ondergaan.
- Imlifidase is een desensibiliseringsbehandeling voor bepaalde sterk gesensibiliseerde patiënten met het oog op een niertransplantatie. De werking van het enzyme imlifidase bestaat uit een verlaging van de DSA-spiegel door de specifieke splitsing van IgG waardoor transplantatie mogelijk wordt.

## Indicaties (synthese van de SKP)

- Zie SKP.

## Contra-indicaties

- Actieve infectie.
- Trombotische trombocytopenische purpura (TTP).

## Ongewenste effecten

- Verhoogd risico op infecties.
- Infuusgerelateerde reacties.
- Stijging leverenzymen.



## Zwangerschap en borstvoeding

- Zwangerschap is een contra-indicatie voor niertransplantatie.

## Interacties

- Een tijdsinterval wordt aanbevolen tussen de toediening van imlifidase en geneesmiddelen op basis van humane of konijnen-IgG (zie SKP).

## Bijzondere voorzorgen

- De nodige infectieprofylaxe voor niertransplantatie is vereist. Indien na de behandeling met imlifidase de transplantatie niet doorgaat, moet nog steeds gedurende 4 weken profylactische orale antibiotica tegen luchtwegpathogenen worden toegediend.
- Na een behandeling met imlifidase kan de vaccinbescherming tot 4 weken verminderd zijn.
- Andere geneesmiddelen op basis van IgG kunnen door imlifidase geïnactiveerd worden (zie interacties).

### 12.3.1.6. mTOR-inhibitoren

Everolimus en sirolimus remmen de activatering van T-cellen via de inhibitie van mTOR.

#### 12.3.1.6.1. Everolimus

### Plaatsbepaling

- *Zie 12.3.1.*
- Everolimus wordt ook, in hoge doses, gebruikt in de oncologie: *zie 13.2.2.9.*

### Contra-indicaties

- **Zwangerschap.**
- Gelijktijdige vaccinatie met levende vaccins.

### Ongewenste effecten

- **Everolimus is een geneesmiddel met nauwe therapeutisch-toxische marge.**
- Ongewenste effecten komen frequent voor en zijn soms zeer ernstig.
- Verhoogd risico op alle type infecties.
- Verhoogd risico op kanker (o.a. lymfomen en huidkanker).
- Hematologische stoornissen, gastro-intestinale stoornissen, leverfunctiestoornissen, hyperlipidemie, diabetes.
- Trombotische microangiopathie (vooral in combinatie met een calcineurine-inhibitor).
- Hypertensie, veneuze trombo-embolie, epistaxis.
- Angio-oedeem (vooral in combinatie met ACE-remmer), acne, huiduitslag.
- Myalgie, artralgie, insomnia, angst, erectiestoornissen, menstruatiestoornissen.
- Perifeer oedeem, verstoorde wondheling, mogelijk kaakbeenecrose.
- Afhankelijk van het getransplanteerde orgaan (zie SKP) ook vaak: trombocytopenie, pericardeffusie, lymfocèle, pleurale effusie, hoesten, dyspnee, proteïnurie, renale tubulusnecrose.

## Zwangerschap en borstvoeding

- *Zie 12.3.1.*
- Everolimus is **gecontra-indiceerd** tijdens de zwangerschap en de periode van borstvoeding.
- Een betrouwbare anticonceptie is vereist tijdens en tot 8 weken na de behandeling.
- Daling van de mannelijke vruchtbaarheid valt niet uit te sluiten.

## Interacties

- Verhoogd risico op angio-oedeem bij gelijktijdig gebruik van ACE-inhibitoren.



- Everolimus is een substraat van CYP3A4 en van P-gp (zie Tabel Ic. in Inl.6.3. en Tabel Id. in Inl.6.3.).
- Cannabidiol kan de plasmaconcentraties verhogen van mTOR-inhibitoren (everolimus, sirolimus en temsirolimus).

## Bijzondere voorzorgen

- Zie 12.3.1. en SKP.
- Monitoring van de concentratie van everolimus in volbloed is aangewezen.
- Omwille van het hoger risico op huidkanker, moet de blootstelling aan de zon en aan UV-stralen beperkt worden en de patiënten moeten zonneproducten met hoge beschermingsgraad gebruiken.
- In verband met vaccinatie van patiënten behandeld met immuunsuppressieve geneesmiddelen: zie 12.3.1. Rubriek "Bijzondere voorzorgen".

### 12.3.1.6.2. Sirolimus

#### Plaatsbepaling

- Zie 12.3.1.
- Sirolimus wordt ook, in hoge doses, in de oncologie gebruikt (indicatie niet in de SKP vermeld).

#### Contra-indicaties

- **Zwangerschap.**
- Allergie voor pinda's of soja.
- Gelijktijdige vaccinatie met levende vaccins.

#### Ongewenste effecten

- **Sirolimus is een geneesmiddel met nauwe therapeutisch-toxische marge.**
- Ongewenste effecten komen frequent voor en zijn soms zeer ernstig.
- Verhoogd risico op alle type infecties.
- Reactivatie van latente virussen zoals bij BK-virus geassocieerde nefropathie en progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML).
- Verhoogd risico op kanker (o.a. lymfomen en huidkanker).
- Hematologische stoornissen, hepatotoxiciteit, hyperlipidemie, hyperglykemie, diabetes.
- Gastro-intestinale stoornissen, pancreatitis, stomatitis, ascites.
- Hypokaliëmie, hypofosfatemie, stijging in LDH en creatinine, proteïnurie.
- Trombotische microangiopathie (vooral in combinatie met een calcineurine-inhibitor).
- Hypertensie, lymfocèle, veneuze trombo-embolie, tachycardie, pericardeffusie.
- Interstitiële longziekte, pleura-effusie, epistaxis.
- Uitslag, acne, artralgie, osteonecrose, menstruatiestoornissen, eierstokcysten.
- Oedeem, perifeer oedeem, pijn, verstoorde wondheling, overgevoelighedsreacties.

#### Zwangerschap en borstvoeding

- Zie 12.3.1.
- Sirolimus is **gecontra-indiceerd** tijdens de zwangerschap en de periode van borstvoeding.
- Een betrouwbare anticonceptie is vereist tijdens en tot 12 weken na de behandeling.
- Daling van de mannelijke vruchtbaarheid valt niet uit te sluiten.

#### Interacties

- Verhoogd risico op angio-oedeem bij gelijktijdig gebruik van ACE-inhibitoren.
- Sirolimus is een substraat van CYP3A4 en van P-gp (zie Tabel Ic. in Inl.6.3. en Tabel Id. in Inl.6.3.).
- Cannabidiol kan de plasmaconcentraties verhogen van mTOR-inhibitoren (everolimus, sirolimus en temsirolimus).



## Bijzondere voorzorgen

- *Zie 12.3.1.*
- Monitoring van de concentratie van sirolimus in volbloed is aangewezen.
- Profylaxe voor infectie wordt aanbevolen voor *Pneumocystis jiroveci*-pneumonie en cytomegalovirus-ziekte.
- Omwille van het hoger risico op huidkanker, moet de blootstelling aan de zon en aan UV-stralen beperkt worden en de patiënten moeten zonneproducten met hoge beschermingsgraad gebruiken.
- In verband met vaccinatie van patiënten behandeld met immuunsuppressieve geneesmiddelen: *zie 12.3.1. Rubriek "Bijzondere voorzorgen"*.

### 12.3.1.7. Mycofenolzuur

Mycofenolaat mofetil is een prodrug van mycofenolzuur. Mycofenolzuur is een inhibitor van het inosinemonofosfaat-dehydrogenase (IMPDH), een sleutelenzym in de synthese van guanosine. Deze inhibitie heeft een cytostatisch effect op T- en B-lymfocyten.

#### Plaatsbepaling

- *Zie 12.3.1.*

#### Contra-indicaties

- **Zwangerschap en borstvoeding.**
- Gelijktijdige vaccinatie met levende vaccins.

#### Ongewenste effecten

- **Mycofenolzuur is een geneesmiddel met nauwe therapeutisch-toxische marge.**
- Ongewenste effecten komen frequent voor en zijn soms zeer ernstig.
- Verhoogd risico op alle type infecties.
- Reactivatie van latente virussen zoals bij hepatitis B, hepatitis C en progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML).
- Verhoogd risico op kanker (o.a. lymfomen en huidkanker).
- Hematologische stoornissen: leukopenie, trombocytopenie en anemie.
- Gastro-intestinale stoornissen.
- Neurologische stoornissen (o.a. convulsies, hypertonie en paresthesie).

#### Zwangerschap en borstvoeding

- *Zie 12.3.1.*
- Mycofenolzuur is **gecontra-indiceerd** tijdens de zwangerschap en borstvoeding.
- **Mycofenolzuur heeft een teratogeen, abortief en mutageen effect. Bij gebruik bij de vrouw is een betrouwbare anticonceptie (bij voorkeur dubbele anticonceptie) aangewezen voor de start van de behandeling, tijdens de behandeling en tot 6 weken nadien. Mannen moeten een condoom gebruiken tijdens en tot 90 dagen na hun behandeling.**

#### Bijzondere voorzorgen

- *Zie 12.3.1.* en SKP.
- Twee negatieve zwangerschapstesten (8-10 dagen interval) zijn vereist vóór de start van de behandeling (zie SKP).
- Voorzichtigheid bij risicofactoren voor gastro-intestinale bloedingen en perforatie.
- Vermijd gebruik bij erfelijke deficiëntie van hypoxanthine-guanine-fosforibosyl-transferase (HGPRT).
- Bloeddonatie is niet toegelaten tijdens en tot 6 weken na de behandeling. Sperma doneren is niet toegelaten tijdens en tot 90 dagen na de behandeling.



- Omwille van het hoger risico op huidkanker, moet de blootstelling aan de zon en aan UV-stralen beperkt worden en de patiënten moeten zonneproducten met hoge beschermingsgraad gebruiken.
- In verband met vaccinatie van patiënten behandeld met immuunsuppressieve geneesmiddelen: zie 12.3.1. Rubriek "Bijzondere voorzorgen".

### 12.3.2. Middelen bij chronische immuungemedieerde aandoeningen

In dit hoofdstuk worden besproken:

- TNF-remmers
- Interleukine-inhibitoren
- Interferonen
- Immunomodulators gebruikt bij multiple sclerose
- Proteïne-kinase-inhibitoren (niet-oncologisch)
- Complement-inhibitoren
- Diverse immunomodulators.

Ook corticosteroiden (zie 5.4.), leflunomide (zie 9.2.3.), methotrexaat (zie 13.1.2.1.), azathioprine (zie 12.3.1.2.), ciclosporine (zie 12.3.1.4.1.), mycofenolzuur (zie 12.3.1.7.) en pirfenidon (zie 4.3.3.) hebben een immuunsuppressief effect en worden soms gebruikt bij chronische immuungemedieerde aandoeningen.

#### Plaatsbepaling

- Immunomodulators worden over het algemeen gebruikt bij matig tot ernstige vormen van immuungemedieerde aandoeningen na falen van klassieke middelen.
- Chronische immuungemedieerde aandoeningen omvatten o.a. multiple sclerose (zie 10.14.), inflammatoire darmziekten (zie 3.7), glomerulonefritis, reumatoïde artritis (zie 9.2.), psoriatische artritis, spondyloarthropathieën, *lupus erythematosus*, astma (zie 4.1.), psoriasis (zie 15.8.), atopische dermatitis, hidradenitis suppurativa, alopecia areata, uveïtis en chronische rhinosinusitis met neuspoliepen.
- Vele antitumorale middelen (zie 13. Antitumorale middelen) hebben een immuunsuppressief effect, maar hun ongewenste effecten zijn dikwijls te uitgesproken om gebruik buiten de oncologie toe te laten.

#### Indicaties (synthese van de SKP)

- Rekening houdend met de zeer specifieke indicatiestelling van deze producten wordt in de rubriek "Indicaties" slechts een summier aanduiding gegeven. Voor meer informatie wordt verwezen naar de SKP's.

#### Contra-indicaties

- Vaccinatie met levende vaccins.

#### Zwangerschap en borstvoeding

- **Er zijn voor de meeste van deze middelen zeer weinig gegevens over de veiligheid tijdens de zwangerschap. Sommige zijn gecontra-indiceerd of worden afgeraden vanaf het 3e trimester van de zwangerschap, voor andere zijn er beperkte maar geruststellende gegevens. De SKP dient te worden geraadpleegd in verband met de duur van de anticonceptie na stoppen van de behandeling met specialiteiten die gecontra-indiceerd zijn.**
- Placentapassage van monoklonale antilichamen neemt gradueel toe vanaf het 2e trimester van de zwangerschap. Gebruik in deze periode, heeft als gevolg dat deze middelen nog enige tijd aanwezig zijn in het plasma bij de pasgeborene met risico van immuunsuppressie. Indien de behandeling werd voortgezet na de 22e zwangerschapsweek, dient vaccinatie met een levend vaccin bij de zuigeling uitgesteld te worden tot na de leeftijd van 6 maanden (voor infliximab tot de leeftijd van 1 jaar) [zie *Folia maart 2021*].
- **Borstvoeding:** Voor meerdere middelen zijn er weinig of geen gegevens over de veiligheid bij de mens (bv. Interleukine-inhibitoren). Bij een aantal middelen wordt vermeld dat door blootstelling via de



moedermelk nadelige effecten bij het kind niet uitgesloten zijn (bv. tofacitinib, abatacept, apremilast en teriflunomide).

## Bijzondere voorzorgen

- Vaccinaties bij patiënten die immunosuppressiva nemen:
  - Zie advies van de Hoge Gezondheidsraad (*Advies 9158, 2019, klik hier*). De aandachtspunten uit het Advies werden besproken in *Folia maart 2021*. Overleg met de specialist is aan te raden.
  - Vaccinatie met levende vaccins is gecontra-indiceerd bij patiënten op immunosuppressiva. Vaccinatie met niet-levende vaccins is veilig maar het immuunantwoord kan verminderd zijn.
  - **Indien mogelijk**, de vaccinaties uitvoeren **vóór de start** van de immunosuppressie. Bij levende vaccins minstens 4 weken ervoor; bij niet-levende vaccins minstens 2 weken ervoor. Na stoppen van de immunosuppressieve geneesmiddelen moet meerdere weken tot maanden gewacht worden om te vaccineren met levende vaccins.

### 12.3.2.1. TNF-remmers

Adalimumab, certolizumab, etanercept, golimumab en infliximab inhiberen het TNF (*Tumor Necrosis Factor*), een cytokine betrokken bij ontstekingsprocessen. Ze hebben een uitgesproken immuunmodulerend effect.

## Plaatsbepaling

- In verband met reumatoïde artritis: *zie 9.2. en Folia d'octobre 2020*.
- In verband met inflammatoir darmlijden: *zie 3.7.*
- In verband met psoriasis: *zie 15.8.*
- De TNF-remmers worden in principe slechts gebruikt bij ernstig verlopende aandoeningen na falen van de klassieke middelen (bv. methotrexaat), en dikwijls in associatie (bv. met methotrexaat).

## Indicaties (synthese van de SKP)

- Adalimumab: bepaalde vormen van gewrichtslijden, van uveïtis, van psoriasis en van inflammatoir darmlijden.
- Certolizumab: bepaalde vormen van gewrichtslijden en van psoriasis.
- Etanercept: bepaalde vormen van gewrichtslijden en van psoriasis.
- Golimumab: bepaalde vormen van gewrichtslijden en van inflammatoir darmlijden.
- Infliximab: bepaalde vormen van gewrichtslijden, van psoriasis en van inflammatoir darmlijden.

## Contra-indicaties

- Actieve bacteriële of virale infectie, o.a. actieve tuberculose.
- Matig en ernstig hartfalen.
- Vaccinatie met levende vaccins. Bij zuigelingen die in utero waren blootgesteld aan een TNF-remmer wordt toediening van een levend vaccin gedurende de eerste 6 levensmaanden afgeraden.

## Ongewenste effecten

- Ongewenste effecten komen frequent voor en zijn soms zeer ernstig.
- Verhoogd risico op infecties.
- Reactivatie van infecties (bv. tuberculose, hepatitis B).
- Bovenop het verhoogd risico door de onderliggende ziekte, is er een stijging in het risico op niet-melanoom huidkanker en mogelijk een gering toegenomen risico op lymfomen door TNF-remmers (*zie Folia september 2021*).
- Reacties ter hoogte van de injectieplaats bij subcutane injectie.
- Huidreacties, o.a. pruritus en een psoriatiforme reactie.
- Hoofdpijn, duizeligheid, neuropathie.
- Gastro-intestinale stoornissen.





- Allergische reacties.
- Verergeren en ontstaan van ernstig hartfalen.
- Verergeren en mogelijk uitlokken van opstoten van demyeliniserende aandoeningen zoals multiple sclerose.
- Hematologische stoornissen die soms ernstig zijn (beenmergdepressie): zeer zelden.
- Ontwikkeling van antilichamen tegen TNF-remmers. Sommige studies vinden een verband tussen de ontwikkeling van antilichamen tegen een TNF-remmer en een verminderde werkzaamheid.
- Ontwikkeling van auto-antilichamen, zelden gepaard gaande met lupusachtig syndroom.
- Infliximab: ook infuusreacties, vooral anafylaxie (gaande tot shock) tijdens of enkele uren na het infuus (frequent in de eerste maanden van de behandeling of na herstarten van de behandeling). Laattijdige overgevoeligheidsreacties, 3 tot 12 dagen na de toediening, kunnen optreden (vooral wanneer de behandeling na meerdere jaren wordt herstart).

### Zwangerschap en borstvoeding

- *Zie 12.3.2.*
- Met TNF-remmers is er enige ervaring, met geruststellende gegevens; dit geldt vooral voor adalimumab en certolizumab. Er zijn daarentegen zeer weinig gegevens over golimumab. Wegens een mogelijk risico van immunosuppressie bij de pasgeborene bij gebruik in het derde trimester, kan overwogen worden om TNF-remmers vóór het derde trimester te stoppen indien de ziekte in remissie is en de kans op herval klein is.
- Indien de behandeling werd voortgezet na de 22 zwangerschapsweek, dient **vaccinatie met een levend vaccin** bij een zuigeling uitgesteld te worden tot na de leeftijd van 6 maanden (wegens risico van nog aanwezige immunosuppressie) [*zie Folia maart 2021*]. Voor infliximab wordt een termijn van 12 maanden na de geboorte aanbevolen, tenzij de serumspiegel van infliximab bij de zuigeling niet detecteerbaar is.
- De toediening van **een levend vaccin** aan een zuigeling die borstvoeding krijgt terwijl de moeder infliximab krijgt, wordt niet aanbevolen. Tenzij de serumspiegel van infliximab bij de zuigeling niet detecteerbaar is.

### Bijzondere voorzorgen

- Vóór het opstarten van een TNF-remmer dient tuberculose opgespoord te worden (anamnestisch, intradermotest met tuberculine of IGRA-test en RX-thorax), en indien aanwezig, dient latente tuberculose behandeld te worden gedurende 6 maanden. In geval van actieve tuberculose bij een patiënt onder behandeling met een TNF-remmer, dient de TNF-remmer te worden gestopt [*zie Folia september 2005*].
- Voorafgaande opsporing van hepatitis B en hepatitis C wordt aangeraden.
- Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met antecedenten van maligne aandoeningen; 5 jaar complete remissie wordt vaak vooropgesteld alvorens een behandeling met een TNF-remmer te starten, overleg met de oncoloog is aangewezen.
- Omwille van het hoger risico op huidkanker, moet de blootstelling aan de zon en aan UV-stralen beperkt worden en de patiënten moeten zonneproducten met hoge beschermingsgraad gebruiken.
- De behandeling met een TNF-remmer dient gestaakt te worden bij de ontwikkeling van een lupusachtig syndroom en de aanwezigheid van antilichamen tegen dubbelstrengig DNA
- In verband met vaccinatie van patiënten die immunosuppressiva nemen: *zie 12.3.2. Rubriek "Bijzondere voorzorgen"*.
- Infliximab: opvolgen voor anafylactische reacties na toediening (reanimatiemateriaal moet voorhanden zijn) en opvolgen voor laattijdige overgevoeligheidsreacties tot 12 dagen na toediening.

#### 12.3.2.2. Interleukine-inhibitoren

Interleukine-inhibitoren remmen de biologische activiteit van de betreffende interleukine (IL), met remming van het ontstekingsproces.



Basiliximab (gericht tegen IL-2) wordt besproken bij de immunosuppressiva bij transplantatie (zie 12.3.1.3).

### **12.3.2.2.1. IL-1 inhibitoren**

Het gaat om anakinra en canakinumab.

#### **Plaatsbepaling**

- In verband met chronische artritis, zie 9.2..
- De interleukine-inhibitoren worden in principe slechts gebruikt bij ernstig verlopende aandoeningen na falen van de klassieke middelen.

#### **Indicaties (synthese van de SKP)**

- Anakinra: bepaalde vormen van gewrichtslijden, auto-inflammatoire periodieke koortssyndromen en ernstige COVID-19.
- Canakinumab: bepaalde vormen van gewrichtslijden en auto-inflammatoire periodieke koortssyndromen.

#### **Contra-indicaties**

- Actieve infectie.
- Gelijktijdige vaccinatie met levende vaccins.

#### **Ongewenste effecten**

- Ongewenste effecten komen frequent voor en zijn soms zeer ernstig.
- Verhoogde vatbaarheid voor infecties.
- Mogelijk verhoogd risico op kanker (zie *Folia september 2021*).
- Reacties ter hoogte van de injectieplaats; zelden DRESS-syndroom.
- Hematologische stoornissen (bv. neutropenie).
- Anakinra: ook stijging cholesterolspiegel; soms allergische reacties (tot anafylaxie); meldingen van leveraantasting.
- Canakinumab: ook verminderde creatinineklaring, proteïnurie, abdominale pijn, vertigo, musculoskeletale pijn, asthenie.

#### **Zwangerschap en borstvoeding**

- Zeer weinig gegevens bij de mens: te vermijden tijdens de zwangerschap.
- Een betrouwbare anticonceptie wordt aanbevolen, ook tot 3 maanden na stoppen bij canakinumab.
- Indien de behandeling werd voortgezet na de 22ste zwangschapsweek, dient vaccinatie met een levend vaccin bij een zuigeling uitgesteld te worden tot na de leeftijd van 6 maanden (wegens risico van nog aanwezige immuunsuppressie) [zie *Folia maart 2021*].

#### **Interacties**

- Gelijktijdig gebruik met een TNF-remmer wordt afgeraden wegens verhoogd risico op ernstige infecties.

#### **Bijzondere voorzorgen**

- Vóór het opstarten van een behandeling dient tuberculose opgespoord te worden (anamnestisch, intradermotest met tuberculine of IGRA-test en RX-thorax), en indien aanwezig, dient latente tuberculose behandeld te worden gedurende 6 maanden.
- Frequentie controles van hematologische parameters zijn noodzakelijk.
- Alertheid voor triggers van macrofaagactivatiesyndroom bij de ziekte van Still: symptomen van infectie of verergering van de ziekte van Still.
- Alertheid voor DRESS-syndroom (vooral bij systemische juveniele idiopathische artritis) (zie *Inl.6.2.6*).
- In verband met vaccinaties van patiënten die immunosuppressiva nemen: zie 12.3.2. Rubriek "Bijzondere voorzorgen".



- Anakinra: controle van leverwaarden gedurende de eerste maand in verband met meldingen van leveraantasting.

#### 12.3.2.2.2. IL-4/IL-13 inhibitoren

Het gaat om dupilumab.

##### Plaatsbepaling

- In verband met astma: *zie 4.1*.
- De interleukine-inhibitoren worden in principe slechts gebruikt bij ernstig verlopende aandoeningen na falen van de klassieke middelen wegens hun potentiële ongewenste effecten, het gebrek aan gegevens over langetermijnveiligheid en hoge kostprijs.

##### Indicaties (synthese van de SKP)

- Onderhoudsbehandeling van bepaalde vormen van astma, atopische dermatitis, chronische rinosinusitis met neuspoliepen, prurigo nodularis en eosinofiele oesofagitis.

##### Contra-indicaties

- Gelijktijdige vaccinatie met levende vaccins.

##### Ongewenste effecten

- Ongewenste effecten komen frequent voor en zijn soms zeer ernstig.
- Verhoogde vatbaarheid voor infecties: conjunctivitis en orale herpes vooral bij atopische dermatitis.
- Reacties ter hoogte van de injectieplaats.
- Eosinofilie (meestal voorbijgaand).
- Artralgie.
- Oogaandoeningen: vooral (allergische) conjunctivitis maar ook o.a. keratitis en blefaritis; zelden ulceratieve keratitis.
- Zelden: overgevoelighedsreacties (tot anafylaxie, maximaal 7 dagen na injectie).

##### Zwangerschap en borstvoeding

- Zeer weinig gegevens bij de mens: te vermijden tijdens de zwangerschap.
- Indien de behandeling werd voortgezet na de 22 zwangerschapsweek, dient in afwachting van meer gegevens en naar analogie met andere biologische geneesmiddelen **vaccinatie met een levend vaccin** bij een zuigeling uitgesteld te worden tot na de leeftijd van 6 maanden (wegens risico van nog aanwezige immuunsuppressie) [*zie Folia maart 2021*].

##### Bijzondere voorzorgen

- Patiënten met bestaande intestinale worminfecties moeten daarvoor behandeld worden alvorens men de behandeling met dupilumab opstart.
- Alertheid voor oogsymptomen in verband met conjunctivitis of keratitis gerelateerd aan dupilumab (vooral bij atopische dermatitis). Een oftalmologisch onderzoek is nodig indien conjunctivitis niet verdwijnt na een standaardbehandeling of bij tekenen of symptomen die wijzen op keratitis.
- Abrupt stoppen van corticosteroiden (eender welke toedieningsweg) na start van dupilumab wordt niet aanbevolen. Verlaging van de dosis corticosteroiden, indien van toepassing, dient geleidelijk te gebeuren.
- Bij astma: dupilumab mag niet gebruikt worden voor het behandelen van acute astmasymptomen, exacerbaties, bronchospasmen of status asthmaticus.
- Eosinofiele aandoeningen werden gemeld bij de behandeling van astma: alertheid voor vasculitische rash, verslechterende pulmonale symptomen, cardiale complicaties en/of neuropathie. Vooral bij een dosisverlaging van orale corticosteroiden.
- De veiligheid van gelijktijdige toediening met levende vaccins is niet gekend; naar analogie met andere



biologische geneesmiddelen worden voorzorgsmaatregelen aanbevolen: zie 12.3.2. Rubriek “Bijzondere voorzorgen”.

### 12.3.2.2.3. IL-5 inhibitoren

Het gaat om benralizumab, mepolizumab en reslizumab. Benralizumab en mepolizumab worden subcutaan toegediend. Reslizumab wordt intraveneus toegediend.

#### Plaatsbepaling

- In verband met astma: zie 4.1.
- De interleukine-inhibitoren worden in principe slechts gebruikt bij ernstig verlopende aandoeningen na falen van de klassieke middelen wegens hun potentiële ongewenste effecten, het gebrek aan gegevens over langetermijnveiligheid en hoge kostprijs.

#### Indicaties (synthese van de SKP)

- Onderhoudsbehandeling van bepaalde vormen van astma.
- Mepolizumab: ook ernstige chronische rinosinusitis met neuspoliepen, eosinofiele granulomatose met polyangiitis en hypereosinofiel syndroom.

#### Contra-indicaties

- Gelijktijdige vaccinatie met levende vaccins.

#### Ongewenste effecten

- Ongewenste effecten komen frequent voor en zijn soms zeer ernstig.
- Injectie- of infuusgerelateerde reacties, overgevoeligheidsreacties (soms laattijdig, zelden anafylaxie).
- Benralizumab: ook faryngitis.
- Mepolizumab: ook infecties (onderste luchtweginfectie, urineweginfectie, faryngitis), abdominale pijn, rugpijn, eczeem.
- Reslizumab: ook stijging van creatinekinase.

#### Zwangerschap en borstvoeding

- Zeer weinig gegevens bij de mens: te vermijden tijdens de zwangerschap.
- Indien de behandeling werd voortgezet na de 22 zwangerschapsweek, **dient in afwachting van meer gegevens en naar analogie met andere biologische geneesmiddelen vaccinatie met een levend vaccin** bij een zuigeling uitgesteld te worden tot na de leeftijd van 6 maanden (wegens risico van nog aanwezige immuunsuppressie) [zie Folia maart 2021].

#### Bijzondere voorzorgen

- Patiënten met bestaande intestinale worminfecties moeten daarvoor behandeld worden alvorens men de behandeling opstart met IL-5 inhibitoren.
- Abrupt stoppen van corticosteroïden (eender welke toedieningsweg) na start van een IL-5 inhibitor wordt niet aanbevolen. Verlaging van de dosis corticosteroïden, indien van toepassing, dient geleidelijk te gebeuren.
- IL-5 inhibitoren mogen niet gebruikt worden voor de behandeling van acute astma-exacerbaties. Adviseer de patiënt om contact op te nemen als de astma onder een IL-5 inhibitor niet onder controle komt of als de symptomen verergeren.
- De veiligheid van gelijktijdige toediening met levende vaccins is niet gekend; naar analogie met andere biologische geneesmiddelen worden voorzorgsmaatregelen aanbevolen: zie 12.3.2. Rubriek “Bijzondere voorzorgen”.



#### 12.3.2.2.4. IL-6 inhibitoren

Het gaat om sarilumab, siltuximab en tocilizumab.

##### Plaatsbepaling

- In verband met chronische artritis: *zie 9.2.*
- De interleukine-inhibitoren worden in principe slechts gebruikt bij ernstig verlopende aandoeningen na falen van de klassieke middelen.

##### Indicaties (synthese van de SKP)

- Sarilumab: bepaalde vormen van gewrichtslijden.
- Siltuximab: ziekte van Castleman.
- Tocilizumab: bepaalde vormen van gewrichtslijden, ernstige *cytokine release syndrome* door CAR T-celtherapie, ernstige COVID-19.

##### Contra-indicaties

- Actieve infectie; met uitzondering van COVID-19 voor tocilizumab.
- Gelijktijdige vaccinatie met levende vaccins.

##### Ongewenste effecten

- Ongewenste effecten komen frequent voor en zijn soms zeer ernstig.
- Verhoogde vatbaarheid voor infecties.
- Mogelijk verhoogd risico op kanker (*zie Folia september 2021*).
- Injectie- of infuusgerelateerde reacties.
- Hematologische stoornissen; lipidenstoornissen; zelden gastro-intestinale perforatie.
- Sarilumab: ook leverstoornissen.
- Siltuximab: ook anafylactische reacties, hypertensie, verminderde nierfunctie, gastro-intestinale stoornissen (o.a. mondulceratie), huiduitslag, pruritus, eczeem, artralgie, pijn in extremiteit, gewichtstoename, hyperuricemie.
- Tocilizumab: ook leverstoornissen, hypertensie, gastro-intestinale stoornissen (o.a. mondulceratie), conjunctivitis, huiduitslag, pruritus, urticaria, perifeer oedeem, gewichtstoename, hoesten, dyspneu. Zelden: anafylaxie, Stevens-Johnsonsyndroom, ernstige leverschade (waaronder acuut leverfalen) tussen 2 weken en tot meer dan 5 jaar na start van de behandeling.

##### Zwangerschap en borstvoeding

- Zeer weinig gegevens bij de mens: te vermijden tijdens de zwangerschap.
- Een betrouwbare anticonceptie wordt aanbevolen tijdens en tot 3 maanden na de behandeling.
- Beperkte gegevens van gebruik van tocilizumab bij de mens vóór het 2 trimester van de zwangerschap zijn geruststellend.
- Indien de behandeling werd voortgezet na de 22 zwangerschapsweek, dient **vaccinatie met een levend vaccin** bij een zuigeling uitgesteld te worden tot na de leeftijd van 6 maanden (wegens risico van nog aanwezige immunosuppressie) [*zie Folia maart 2021*].

##### Bijzondere voorzorgen

- Sarilumab, tocilizumab: vóór het opstarten van een behandeling dient tuberculose opgespoord te worden (anamnestisch, intradermotest met tuberculine of IGRA-test en RX-thorax), en indien aanwezig, dient latente tuberculose behandeld te worden gedurende 6 maanden.
- Frequentie controles van hematologische parameters, leverwaarden en lipiden (*zie SKP*).
- Voorzichtigheid bij een toegenomen risico op gastro-intestinale perforatie.
- In verband met vaccinatie van patiënten die immunosuppressiva nemen: *zie 12.3.2. Rubriek "Bijzondere*



voorzorgen”.

### 12.3.2.2.5. IL-12/IL-23 inhibitoren

Het gaat om ustekinumab.

#### Plaatsbepaling

- In verband met chronische artritis: *zie 9.2.*
- In verband met psoriasis: *zie 15.8.*
- In verband met colitis ulcerosa en ziekte van Crohn: *zie 3.7.*
- De interleukine-inhibitoren worden in principe slechts gebruikt bij ernstig verlopende aandoeningen na falen van de klassieke middelen.

#### Indicaties (synthese van de SKP)

- Bepaalde vormen van darmlijden, gewrichtslijden en psoriasis.

#### Contra-indicaties

- Actieve infectie.
- Gelijktijdige vaccinatie met levende vaccins.

#### Ongewenste effecten

- Ongewenste effecten komen frequent voor en zijn soms zeer ernstig.
- Verhoogde vatbaarheid voor infecties.
- Mogelijk verhoogd risico op kanker (*zie Folia september 2021*).
- Reacties ter hoogte van de injectieplaats.
- Gastro-intestinale stoornissen, musculoskeletale pijn, jeuk.
- Zelden: ernstige systemische overgevoelighedsreacties, longschade (presenterend als hoesten, dyspnoe en interstitiële infiltraten na 1 tot 3 doses, met risico op respiratoir falen) en ernstige huidreacties (exfoliatieve dermatitis) bij patiënten met psoriasis.

#### Zwangerschap en borstvoeding

- Zeer weinig gegevens bij de mens: te vermijden tijdens de zwangerschap.
- Een betrouwbare anticonceptie wordt aanbevolen tijdens en tot 15 weken na de behandeling.
- Indien de behandeling werd voortgezet na de 22 zwangerschapsweek, **dient vaccinatie met een levend vaccin** bij een zuigeling uitgesteld te worden tot na de leeftijd van 6 maanden (wegens risico van nog aanwezige immunosuppressie) [*zie Folia maart 2021*].

#### Bijzondere voorzorgen

- Vóór het opstarten van een behandeling dient tuberculose opgespoord te worden (anamnestisch, intradermotest met tuberculine of IGRA-test en RX-thorax), en indien aanwezig, dient latente tuberculose behandeld te worden gedurende 6 maanden.
- Bij psoriasis: alertheid voor symptomen van exfoliatieve dermatitis, die mogelijk klinisch moeilijk te onderscheiden is van erythrodermische psoriasis. Bij vermoeden van exfoliatieve dermatitis, ustekinumab onmiddellijk staken.
- De beschermdop over de naald van de voorgevulde spuit bestaat uit natuurrubber (een latexderivaat), wat allergische reacties kan veroorzaken bij patiënten die overgevoelig zijn voor latex.
- In verband met vaccinatie van patiënten die immunosuppressiva nemen: *zie 12.3.2. Rubriek “Bijzondere voorzorgen”.*

### 12.3.2.2.6. IL-13 inhibitoren

Het gaat om tralokinumab.



## Plaatsbepaling

- De interleukine-inhibitoren worden in principe slechts gebruikt bij ernstig verlopende aandoeningen na falen van de klassieke middelen wegens hun potentiële ongewenste effecten, het gebrek aan gegevens over langetermijnveiligheid en hoge kostprijs.

## Indicaties (synthese van de SKP)

- Atopische dermatitis.

## Contra-indicaties

- Gelijktijdige vaccinatie met levende vaccins.

## Ongewenste effecten

- Ongewenste effecten komen frequent voor en zijn soms zeer ernstig.
- Infecties: bovenste luchtweginfecties en conjunctivitis.
- Reacties ter hoogte van de injectieplaats, eosinoflie.
- Oogaandoeningen: vooral (allergische) conjunctivitis maar ook keratitis.

## Zwangerschap en borstvoeding

- Zeer weinig gegevens bij de mens: te vermijden tijdens de zwangerschap.
- Indien de behandeling werd voortgezet na de 22 zwangerschapsweek, dient in afwachting van meer gegevens en naar analogie met andere biologische geneesmiddelen **vaccinatie met een levend vaccin** bij een zuigeling uitgesteld te worden tot na de leeftijd van 6 maanden (wegens risico van nog aanwezige immuunsuppressie) [zie *Folia maart 2021*].

## Bijzondere voorzorgen

- Patiënten met bestaande worminfecties moeten daarvoor behandeld worden alvorens men tralokinumab opstart.
- Indien conjunctivitis niet verdwijnt na een standaardbehandeling, dient een oftalmologisch onderzoek uitgevoerd te worden.
- De veiligheid van gelijktijdige toediening met levende vaccins is niet gekend; naar analogie met andere biologische geneesmiddelen worden voorzorgsmaatregelen aanbevolen: zie 12.3.2. Rubriek "Bijzondere voorzorgen".

### 12.3.2.2.7. IL-17 inhibitoren

Het gaat om bimekizumab, brodalumab, ixekizumab en secukinumab.

## Plaatsbepaling

- In verband met chronische artritis: zie 9.2.
- In verband met psoriasis: zie 15.8.
- De interleukine-inhibitoren worden in principe slechts gebruikt bij ernstig verlopende aandoeningen na falen van de klassieke middelen.

## Indicaties (synthese van de SKP)

- Brodalumab: bepaalde vormen van psoriasis.
- Bimekizumab, ixekizumab, secukinumab: bepaalde vormen van gewrichtslijden en psoriasis.
- Secukinumab: ook hidradenitis suppurativa.

## Contra-indicaties

- Actieve infectie.
- Gelijktijdige vaccinatie met levende vaccins.



- Brodalumab: ook actieve ziekte van Crohn.

### Ongewenste effecten

- Ongewenste effecten komen frequent voor en zijn soms zeer ernstig.
- Verhoogde vatbaarheid voor infecties.
- Mogelijk verhoogd risico op kanker (*zie Folia september 2021*).
- Reacties ter hoogte van de injectieplaats, gastro-intestinale stoornissen. Zelden overgevoeligheidsreacties waaronder anafylaxie.
- Bimekizumab: ook dermatitis, eczeem en acne.
- Brodalumab: ook musculoskeletale pijn. Suïcidegedachten en suïcidaal gedrag werden gerapporteerd, een causaal verband is niet bewezen.
- Ixekizumab: ook zelden late (10-14 dagen na injectie) en ernstige overgevoeligheidsreacties.
- Secukinumab: ook urticaria, rinorroe. Zelden exfoliatieve dermatitis (bij psoriasis) en overgevoeligheidsvasculitis.

### Zwangerschap en borstvoeding

- Zeer weinig gegevens bij de mens: te vermijden tijdens de zwangerschap.
- Een betrouwbare anticonceptie wordt aanbevolen tijdens en na de behandeling: voor bimekizumab tot 17 weken erna, voor brodalumab tot 12 weken erna, voor ixekizumab tot 10 weken erna, voor secukinumab tot 20 weken erna.
- Indien de behandeling werd voortgezet na de 22 zwangerschapsweek, dient **vaccinatie met een levend vaccin** bij een zuigeling uitgesteld te worden tot na de leeftijd van 6 maanden (wegens risico van nog aanwezige immuunsuppressie) [*zie Folia maart 2021*].

### Bijzondere voorzorgen

- Vóór het opstarten van een behandeling dient tuberculose opgespoord te worden (anamnestisch, intradermotest met tuberculine of IGRA-test en RX-thorax), en indien aanwezig, dient latente tuberculose behandeld te worden gedurende 6 maanden.
- Patiënten nauwlettend opvolgen voor nieuwe gevallen of exacerbaties van de ziekte van Crohn en ulceratieve colitis.
- In verband met vaccinatie van patiënten die immunosuppressiva nemen: *zie 12.3.2. Rubriek "Bijzondere voorzorgen"*.
- Brodalumab: ook alertheid voor het optreden van suïcidale gedachten of gedrag.

### 12.3.2.2.8. IL-23 inhibitoren

Het gaat om guselkumab, risankizumab en tildrakizumab.

#### Plaatsbepaling

- In verband met psoriasis: *zie 15.8*.
- In verband met ziekte van Crohn, *zie 3.7*.
- De interleukine-inhibitoren worden in principe slechts gebruikt bij ernstig verlopende aandoeningen na falen van de klassieke middelen wegens hun potentiële ongewenste effecten, het gebrek aan gegevens over langetermijnveiligheid en hoge kostprijs.

#### Indicaties (synthese van de SKP)

- Bepaalde vormen van psoriasis.
- Guselkumab en risankizumab: ook bepaalde vormen van gewrichtslijden.
- Risankizumab: ook ziekte van Crohn.





## Contra-indicaties

- Actieve infectie.
- Gelijktijdige vaccinatie met levende vaccins.

## Ongewenste effecten

- Ongewenste effecten komen frequent voor en zijn soms zeer ernstig.
- Verhoogde vatbaarheid voor infecties.
- Reacties ter hoogte van de injectieplaats, zelden ernstige overgevoeligheidsreacties (inclusief anafylaxie).
- Guselkumab: ook leverstoornissen, diarree, artralgie.
- Risankizumab: ook jeuk, moeheid.
- Tildrakizumab: ook gastro-intestinale stoornissen, rugpijn.

## Zwangerschap en borstvoeding

- Zeer weinig gegevens bij de mens: te vermijden tijdens de zwangerschap.
- Een betrouwbare anticonceptie wordt aanbevolen tijdens en na de behandeling: voor guselkumab tot 3 maanden erna, voor risankizumab tot 21 weken erna, en voor tildrakizumab tot 17 weken erna.
- Indien de behandeling werd voortgezet na de 22 zwangerschapsweek, dient analoog met andere biologische geneesmiddelen **vaccinatie met een levend vaccin** bij een zuigeling uitgesteld te worden tot na de leeftijd van 6 maanden (wegens risico van nog aanwezige immuunsuppressie) [zie *Folia maart 2021*].

## Bijzondere voorzorgen

- Vóór het opstarten van een behandeling dient tuberculose opgespoord te worden (anamnestisch, intradermotest met tuberculine of IGRA-test en RX-thorax), en indien aanwezig, dient latente tuberculose behandeld te worden gedurende 6 maanden.
- In verband met vaccinatie van patiënten die immunosuppressiva nemen: zie 12.3.2. Rubriek "Bijzondere voorzorgen".
- Guselkumab: ook frequente controles van leverwaarden.

### 12.3.2.3. Interferonen

#### 12.3.2.3.1. Interferon alfa

Het gaat om peginterferon alfa-2a. Interferonen alfa-2a en alfa-2b zijn niet langer beschikbaar in België. De interferonen zijn cytokines met immuunstimulerende, antivirale, antiproliferatieve en anti-angiogenetische eigenschappen. De peginterferonen zijn interferonen geconjugeerd aan polyethyleenglycol, met als doel de halfwaardetijd te verlengen.

#### Plaatsbepaling

- De interferonen alfa worden gebruikt bij chronische hepatitis B (zie 11.4.4.) en bij chronische hepatitis C (zie 11.4.5. en *Folia de septembre 2014*).

#### Indicaties (synthese van de SKP)

- Chronische hepatitis B.
- Chronische hepatitis C.

## Contra-indicaties

- Ernstige depressie, ernstige hartaandoeningen, ernstige nierinsufficiëntie en ernstige leverinsufficiëntie (SKP).
- Kinderen jonger dan 3 jaar (reacties op benzylalcohol) (SKP).
- "Onveilig" (te vermijden) bij levercirrose volgens "[genesmiddelenbijlevercirrose.nl](http://genesmiddelenbijlevercirrose.nl)".



## Ongewenste effecten

- Ongewenste effecten komen frequent voor en zijn soms zeer ernstig.
- Hematologische stoornissen.
- Verhoogde vatbaarheid voor infecties.
- Griepig syndroom, moeheid.
- Pulmonale symptomen.
- Gastro-intestinale stoornissen.
- Schildklierfunctiestoornissen, diabetes.
- Hartaandoeningen: tachycardie, perifeer oedeem, palpitaties.
- Psychiatrische stoornissen (o.a. depressie, agitatie).
- Neuropathie.
- Oogaandoeningen, oorpijn.
- Dermatologische aandoeningen: vooral alopecia, dermatitis, pruritus.
- Impotentie.
- Zelden ernstige, acute overgevoeligheidsreacties.

## Zwangerschap en borstvoeding

- *Zie 12.3.2.*
- Beperkte maar geruststellende gegevens voor gebruik tijdens de zwangerschap.

## Bijzondere voorzorgen

- Alertheid voor het optreden van suïcidale gedachten of gedrag.
- Indien mogelijk, kinderen behandelen na de puberale groeisput gezien groeiremming en gewichtsverlies vaak voorkomen. Het is onduidelijk of de groeiremming reversibel is.
- Voorzichtigheid in de aanwezigheid van hartaandoeningen. Een ECG wordt in dat geval aanbevolen voor de start van de behandeling.
- Alertheid voor symptomen die overeenkomen met auto-immuunziekten bij patiënten met een predispositie voor het krijgen van deze aandoeningen.
- Patiënten met niet-gecontroleerde schildklierdisfunctie of diabetes mellitus mogen niet starten met peginterferon alfa-2a. Bij het ontwikkelen van deze aandoeningen tijdens de behandeling met peginterferon alfa-2a en waarbij deze aandoeningen niet voldoende onder controle kunnen worden gehouden, moet peginterferon alfa-2a gestopt worden.
- Oogonderzoek is vereist voor de start van de behandeling en regelmatig tijdens de behandeling bij patiënten met reeds bestaande oogaandoeningen.
- Voorzichtigheid bij patiënten met psoriasis.
- In verband met vaccinatie van patiënten die immunosuppressiva nemen: *zie 12.3.2. Rubriek "Bijzondere voorzorgen"*.

### 12.3.2.3.2. Interferon bèta

Het gaat om interferon bèta-1a, peginterferon bèta-1a en interferon bèta-1b.

De interferonen zijn cytokines met immuunstimulerende, antivirale, antiproliferatieve en anti-angiogenetische eigenschappen. De peginterferonen zijn interferonen geconjugeerd aan polyethyleenglycol, met als doel de halfwaardetijd te verlengen.

## Plaatsbepaling

- De interferonen bèta-1a en bèta-1b verminderen de frequentie en de ernst van de opstoten bij sommige patiënten met "recidiverende en herstellende multiple sclerose"; een effect op de langetermijnprogressie werd niet aangetoond (*zie 10.14.*).



## Indicaties (synthese van de SKP)

- Bepaalde vormen van multiple sclerose.

## Contra-indicaties

- Zwangerschap.
- Ernstige depressie of suïcidale gedachten.
- Voor interferon bèta-1b ook ernstige leverinsufficiëntie (SKP).

## Ongewenste effecten

- Ongewenste effecten komen frequent voor en zijn soms zeer ernstig.
- Hematologische stoornissen; zelden trombotische microangiopathie (met fatale gevallen).
- Hyperkaliëmie en verhoging van ureum; zelden nefrotisch syndroom (ook na vele jaren van behandeling).
- Griepig syndroom.
- Huiduitslag, hyperhidrose, alopecia.
- Gastro-intestinale stoornissen.
- Hoofdpijn, spasticiteit, hypo-esthesie.
- Musculoskeletale pijn.
- Schildklierfunctiestoornissen.
- Psychiatrische stoornissen (depressie, insomnia).
- Hepatotoxiciteit.
- Reacties op de injectieplaats.

## Zwangerschap en borstvoeding

- *Zie 12.3.2.*
- Interferon bèta-1a en interferon bèta-1b: gebruik tijdens de zwangerschap is **gecontra-indiceerd**.

## Bijzondere voorzorgen

- Alertheid voor het optreden van suïcidale gedachten of gedrag.
- Alertheid voor vroege klinische kenmerken van trombotische microangiopathie: trombocytopenie, nieuw ontstane hypertensie, koorts, symptomen van het centrale zenuwstelsel (bijv. verwardheid en parese) en verminderde nierfunctie.
- Periodieke controle op vroege tekenen of symptomen van nefrotisch syndroom zoals oedeem, proteïnurie en verminderde nierfunctie.
- Voorzichtigheid in de aanwezigheid van hartaandoeningen.
- In verband met vaccinatie van patiënten die immunosuppressiva nemen: *zie 12.3.2.* Rubriek “Bijzondere voorzorgen”.

### 12.3.2.4. Immunomodulatoren gebruikt bij multiple sclerose

De plaatsbepaling van de verschillende geneesmiddelen gebruikt voor multiple sclerose wordt besproken in 10.14..

Hier worden alemtuzumab, de anti-CD20-monoklonale antilichamen, dimethylfumaraat, glatirameer, natalizumab, sflingo-1-fosfaat (S1P) receptor modulatoren en teriflunomide besproken.

De interferonen gebruikt bij MS worden besproken in 12.3.2.3.2.

#### 12.3.2.4.1. Alemtuzumab

Alemtuzumab is een monokonaal antilichaam gericht tegen het glycoproteïne CD52 op het oppervlak van de lymfocyten.



## Plaatsbepaling

- De plaatsbepaling van de verschillende geneesmiddelen gebruikt voor multiple sclerose wordt besproken in 10.14.

## Indicaties (synthese van de SKP)

- Bepaalde vormen van multiple sclerose.

## Contra-indicaties

- HIV-infectie.
- Actieve infectie.
- Niet-gecontroleerde hypertensie.
- Voorgeschiedenis van beroerte, angina pectoris, myocardinfarct.
- Coagulopathie, inname van antiagregantia of anticoagulantia.
- Andere gelijktijdige auto-immuunziekten naast MS.

## Ongewenste effecten

- Ongewenste effecten komen frequent voor en zijn soms zeer ernstig.
- Verhoogd risico op infecties, ook listeriose met risico op listeria-meningitis.
- Reactivatie van latente virussen zoals bij progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML), cytomegalievirus en Epstein-Barr-virus.
- Hematologische stoornissen.
- Infuusgerelateerde reacties meestal 1-3 dagen na de infusie: hemorragische beroerte, myocardinfarct, myocardischemie, trombocytopenie en pulmonale alveolaire bloeding.
- Auto-immuunaandoeningen: immuungemedieerde trombocytopenische purpura, schildklierstoornissen, nefropathie, hepatitis, hemofagocytair lymfocytose (tot 4 jaar na behandeling), pneumonitis (tot 1 maand na infuus), cholecystitis (tot 2 maand na infuus).
- Ernstige cardiovasculaire reacties (o.a. myocardinfarct, cerebrovasculair accident).

## Zwangerschap en borstvoeding

- *Zie 12.3.2.*
- Zeer weinig gegevens bij de mens: te vermijden tijdens de zwangerschap.
- Een betrouwbare anticonceptie is vereist tijdens en gedurende 4 maanden na de behandeling.
- Levende vaccins worden afgeraden bij het kind tot de leeftijd van 1 jaar, indien de moeder toch werd behandeld gedurende het grootste deel van de zwangerschap.
- **Borstvoeding: er zijn geen gegevens bij de mens, maar er kan een risico zijn van nadelige effecten voor het kind bij gebruik tijdens de periode van borstvoeding.**

## Bijzondere voorzorgen

- Vóór het opstarten van een behandeling moet uitgesloten worden dat er tuberculose aanwezig is (anamnestisch, intradermotest met tuberculine of IGRA-test en RX-thorax), en indien aanwezig, dient latente tuberculose behandeld te worden gedurende 6 maanden.
- Bij vrouwen: jaarlijkse screening op het humaan papillomavirus.
- Voorafgaande opsporing van hepatitis B en hepatitis C wordt soms aangeraden.
- Vaccinatie tegen herpes zoster is vereist vóór de behandeling bij patiënten die niet beschermd zijn.
- Voedingsadviezen om listeriosis te voorkomen is belangrijk: vermijden van rauw vlees, niet gepasteuriseerde melkproducten en zachte kaas.
- Controleer labo en klinisch voor het optreden van nieuwe auto-immuunaandoeningen.
- **Informeer patiënt over de mogelijkheid van late reacties en complicaties (zie ongewenste effecten).**
- In verband met vaccinatie van patiënten behandeld met immuunsuppressieve geneesmiddelen: *zie 12.3.2.*



Rubriek "Bijzondere voorzorgen".

#### **12.3.2.4.2. Anti-CD20-monoklonale antilichamen**

Ocrelizumab en ofatumumab zijn monoklonale antilichamen gericht tegen B-lymfocyten met CD20-expressie. Ze worden respectievelijk intraveneus en subcutaan toegediend.

Rituximab, ook een antilichaam gericht tegen het CD-20 antigeen, wordt vermeld in 13.2.1.. De plaats bij artritis wordt besproken in 9.2..

#### **Plaatsbepaling**

- De plaatsbepaling van de verschillende geneesmiddelen gebruikt voor multiple sclerose wordt besproken in 10.14..

#### **Indicaties (synthese van de SKP)**

- Bepaalde vormen van multiple sclerose.

#### **Contra-indicaties**

- Actieve infectie.
- Ernstige immunodeficiëntie.
- Actieve maligniteiten.

#### **Ongewenste effecten**

- Ongewenste effecten komen frequent voor en zijn soms zeer ernstig.
- Verhoogd risico op infecties.
- Reactivatie van latente virussen zoals bij progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML) en hepatitis B.
- Infuusgerelateerde reacties of injectiegerelateerde reacties.

#### **Zwangerschap en borstvoeding**

- Zie 12.3.2.
- Zeer weinig gegevens bij de mens: te vermijden tijdens de zwangerschap.
- Een betrouwbare anticonceptie is vereist tijdens en na de behandeling. Ocrelizumab tot 12 maanden erna en ofatumumab tot 6 maanden erna.
- Vaccinatie van zuigelingen van moeders die toch tijdens de zwangerschap met ofatumumab zijn behandeld: overleg tussen neuroloog en vaccinator is noodzakelijk.

#### **Bijzondere voorzorgen**

- Voorafgaand aan de behandeling dienen alle patiënten gescreend te worden op hepatitis B.
- In verband met vaccinatie van patiënten die immunomodulatoren nemen: zie 12.3.2. Rubriek "Bijzondere voorzorgen".

#### **12.3.2.4.3. Cladribine**

Cladribine behoort tot de purine-analogen en remt de synthese en het herstel van DNA. Het gaat hier om de orale vorm van cladribine.

#### **Plaatsbepaling**

- Cladribine voor orale toediening wordt gebruikt bij multiple sclerose [zie 10.14.].
- Andere farmaceutische vormen van cladribine en andere purine-analogen zijn vergund voor de behandeling van hematologische maligniteiten (zie 13.1.2.2.).



## Indicaties (synthese van de SKP)

- Bepaalde vormen van multiple sclerose (zie SKP).

## Contra-indicaties

- HIV-infectie.
- Actieve infectie.
- Immunodeficiëntie, immunosuppressie.
- Actieve maligniteit.
- Matige of ernstige nierfunctiestoornis.
- Zwangerschap en borstvoeding.

## Ongewenste effecten

- Verhoogd risico op infecties (bv. herpes zoster).
- Mogelijk verhoogd risico op kanker.
- Hematologische stoornissen (lymfopenie), soms hepatotoxiciteit.
- Overgevoeligheidsreacties.
- Huiduitslag, alopecia.

## Zwangerschap en borstvoeding

- Cladribine is **gecontra-indiceerd** tijdens de zwangerschap.
- Borstvoeding is **gecontra-indiceerd** tijdens de behandeling en tot 1 week na de laatste dosis cladribine.
- **Bij de vrouw** is anticonceptie aangewezen tijdens de behandeling en tot 6 maanden nadien. Dubbele anticonceptie (hormonaal + barrière) is vereist tot 4 weken na de laatste dosis cladribine. **Mannen** moeten een condoom gebruiken tijdens en tot 6 maanden na hun behandeling.

## Bijzondere voorzorgen

- Vóór het opstarten van een behandeling: screening op tuberculose en hepatitis B en C. Ook moet een baseline MRI uitgevoerd worden.
- Vaccinatie tegen herpes zoster wordt aanbevolen vóór de behandeling bij patiënten die niet beschermd zijn.
- Zwangerschap moet uitgesloten worden vóór de start van de behandeling.
- Patiënten moeten geadviseerd worden om de standaardscreeningsrichtlijnen voor kanker te volgen.
- Cladribine mag niet gestart worden binnen 4 tot 6 weken na vaccinatie met een levend vaccin. Levende vaccins moeten vermeden worden tijdens de behandeling en na de behandeling zolang de aantallen witte bloedcellen niet hersteld zijn.

### 12.3.2.4.4. Dimethylfumaraat

Dimethylfumaraat heeft immunomodulerende en anti-inflammatoire eigenschappen.

## Plaatsbepaling

- Voor dimethylfumaraat (Tecfidera®) bij multiple sclerose: *zie 10.14.*
- Dimethylfumaraat (Skilarence®) kan gebruikt worden bij matige tot ernstige psoriasis bij volwassenen. De plaats van dimethylfumaraat ten opzichte van andere behandelingen is niet duidelijk (*zie 15.8.*).

## Indicaties (synthese van de SKP)

- Tecfidera®: bepaalde vormen van multiple sclerose.
- Skilarence®: matige tot ernstig vormen van plaque psoriasis die systemische behandeling vereisen.

## Contra-indicaties

- **Zwangerschap.**



- Borstvoeding, ernstige gastro-intestinale stoornissen.
- Ernstige leverinsufficiëntie (SKP).

### **Ongewenste effecten**

- Ongewenste effecten komen frequent voor en zijn soms zeer ernstig.
- Verhoogd risico op infecties.
- Reactivatie van latente virussen zoals bij herpes zoster en progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML).
- Flushing, warmte-opwellingen, huidreacties, brandend gevoel.
- Gastro-intestinale stoornissen, lymfopenie, leverfunctiestoornissen.
- Nierstoornissen.
- Anafylactische reacties.

### **Zwangerschap en borstvoeding**

- *Zie 12.3.2.*
- Dimethylfumaraat is **gecontra-indiceerd** tijdens de zwangerschap.

### **Bijzondere voorzorgen**

- In verband met vaccinatie van patiënten behandeld met immuunsuppressieve geneesmiddelen: *zie 12.3.2. Rubriek "Bijzondere voorzorgen"*.

#### **12.3.2.4.5. Glatirameer**

Glatirameeracetaat is een synthetisch polypeptide dat gelijkenis vertoont met myeline.

#### **Plaatsbepaling**

- De plaatsbepaling van de verschillende geneesmiddelen gebruikt voor multiple sclerose wordt besproken in *10.14.*

#### **Indicaties (synthese van de SKP)**

- Bepaalde vormen van multiple sclerose.

### **Ongewenste effecten**

- Ongewenste effecten komen frequent voor en zijn soms zeer ernstig.
- Verhoogd risico op infecties.
- Hartafwijkingen, nierafwijkingen, leverlijden, ernstige (systemische) overgevoeligheidsreacties.

### **Zwangerschap en borstvoeding**

- *Zie 12.3.2.*
- Gebruik tijdens zwangerschap: beperkte maar geruststellende gegevens.

#### **12.3.2.4.6. Natalizumab**

Natalizumab, een monoklonaal antilichaam, bindt met adhesiemoleculen (integrinen) op leukocyten en verhindert op deze manier de transmigratie door het endotheel naar ontstoken parenchymweefsel en onderdrukt mogelijk ook de aanwezige ontsteking.

#### **Plaatsbepaling**

- De plaatsbepaling van de verschillende geneesmiddelen gebruikt voor multiple sclerose wordt besproken in *10.14.*



## Indicaties (synthese van de SKP)

- Bepaalde vormen van multiple sclerose.

## Contra-indicaties

- Actieve infectie.
- Progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML).
- Congenitale of verworven immunodeficiëntie.
- Behandeling met interferon  $\beta$  of glatirameer.
- Actieve maligniteiten.

## Ongewenste effecten

- Ongewenste effecten komen frequent voor en zijn soms zeer ernstig.
- Verhoogd risico op infecties.
- Reactivatie van latente virussen zoals bij herpesinfecties en progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML).
- Infuusgerelateerde reacties: duizeligheid, nausea, urticaria en stijfheid (frequent).
- Levertoxiciteit.

## Zwangerschap en borstvoeding

- *Zie 12.3.2.*
- Gebruik tijdens zwangerschap: beperkte maar geruststellende gegevens.
- Indien de moeder toch werd behandeld gedurende het grootste deel van de zwangerschap, wordt toediening van levende vaccins bij het kind afgeraden tot de leeftijd van 1 jaar.

## Bijzondere voorzorgen

- In verband met vaccinatie van patiënten behandeld met immuunsuppressieve geneesmiddelen: *zie 12.3.2. rubriek "Bijzondere voorzorgen"*.

### 12.3.2.4.7. Sfingosine-1-fosfaat (S1P) receptor modulatoren

Het gaat om fingolimod, ozanimod, ponesimod en siponimod.

## Plaatsbepaling

- De plaatsbepaling van de verschillende geneesmiddelen gebruikt bij multiple sclerose wordt besproken in *10.14.*
- De plaatsbepaling van ozanimod bij colitis ulcerosa wordt besproken in *3.7.*

## Indicaties (synthese van de SKP)

- Bepaalde vormen van multiple sclerose.
- Ozanimod: ook colitis ulcerosa.

## Contra-indicaties

- **Zwangerschap.**
- Actieve infectie.
- Congenitale of verworven immunodeficiëntie.
- Actieve maligniteiten.
- Ernstige leverinsufficiëntie (SKP).
- Ernstige cardiovasculaire events in de voorgaande 6 maanden (bv. myocardinfarct, beroerte, hartfalen).
- Hartgeleidingsstoornissen (bv. atrioventriculaire blok); risicofactoren voor verlengd QT-interval (*zie Inl.6.2.2.*).
- Fingolimod: ook ernstige hartartimieën.





- Ponesimod: ook matige leverinsufficiëntie (SKP).
- Siponimod: ook overgevoeligheid voor pinda, soja; “trage metaboliseerders” voor CYP2C9; voorgeschiedenis van progressieve multifocale leuko-encefalopathie of cryptokokkenmeningitis.

## Ongewenste effecten

- Ongewenste effecten komen frequent voor en zijn soms zeer ernstig.
- Verhoogde vatbaarheid voor infecties.
- Reactivatie van latente virussen zoals bij herpesinfecties en progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML).
- Verhoogd risico op kanker (vooral huidkanker).
- Hematologische stoornissen (vooral lymfopenie); leverfunctiestoornissen.
- Macula-oedeem, perifeer oedeem, convulsies.
- Hypertensie; bij de start van de behandeling bradycardie en atrioventriculair blok; zelden posterieure reversibele encefalopathie syndroom.
- Fingolimod: ook diarree, depressie, migraine, dyspneu, eczeem, alopecie, pruritus, verhoogde triglyceridenwaarden, acuut leverfalen.
- Ponesimod: ook depressie, slapeloosheid, angst, vertigo, gevoelloosheid, slaperigheid, migraine, dyspneu, dyspepsie, musculoskeletale pijn, hypercholesterolemie, stijging CRP.
- Siponimod: ook diarree, musculoskeletale pijn.
- Ozanimod, ponesimod, siponimod: ook abnormale longfunctietesten.

## Zwangerschap en borstvoeding

- *Zie 12.3.2.*
- **Gebruik tijdens de zwangerschap is gecontra-indiceerd omwille van mogelijke teratogeniteit.**
- Een betrouwbare anticonceptie is vereist tijdens en na de behandeling. Fingolimod: tot 2 maanden erna, ozanimod: tot 3 maanden erna, ponesimod: tot 1 week erna, siponimod: tot 10 dagen erna.

## Interacties

- Voorzichtigheid bij gelijktijdig gebruik van bepaalde antiaritmica, bradycardiserende geneesmiddelen en geneesmiddelen die het QT-interval verlengen (*zie Inl.6.2.2.*).
- Fingolimod is een substraat van CYP3A4 (*zie Tabel 1c. in Inl.6.3.*).
- Ozanimod is een substraat van CYP2C8 (*zie Tabel 1c. in Inl.6.3.*). Vermijd gelijktijdig gebruik van BCRP (*Breast Cancer Resistance Protein*)-remmers en MAO-B (Monoamine oxidase B) remmers.
- Siponimod is een substraat van CYP2C9 en CYP3A4 (*zie Tabel 1c. in Inl.6.3.*). Het risico van interacties is ook afhankelijk van het CYP2C9-genotype van de patiënt (*zie SKP*).

## Bijzondere voorzorgen

- Nodige analyses vóór de aanvang en/of tijdens de behandeling: o.a. CYP2C9-genotype (voor siponimod), zwangerschapstest, antilichamen voor varicella-zostervirus, oftalmologisch onderzoek, ECG, huidonderzoek, bloeddruk. Voor meer details: *zie SKP*.
- Bij staken van de behandeling: verhoogd risico op ernstige exacerbaties van MS, herstel van lymfocytenaantal kan meerdere weken duren.
- In verband met vaccinatie van patiënten die immunosuppressiva nemen: *zie 12.3.2. Rubriek “Bijzondere voorzorgen”*.

### 12.3.2.4.8. Teriflunomide

Teriflunomide is de actieve metabooliet van leflunomide, een immunomodulator met anti-inflammatoire eigenschappen, gebruikt bij reumatoïde artritis (*zie 9.2.3.*).



## Plaatsbepaling

- De plaatsbepaling van de verschillende geneesmiddelen gebruikt voor multiple sclerose wordt besproken in 10.14..

## Indicaties (synthese van de SKP)

- Bepaalde vormen van multiple sclerose.

## Contra-indicaties

- **Zwangerschap en borstvoeding.**
- Ernstige leverinsufficiëntie (SKP).

## Ongewenste effecten

- Ongewenste effecten komen frequent voor en zijn soms zeer ernstig.
- Verhoogd risico op infecties.
- Hematologische stoornissen, levertoxiciteit, gastro-intestinale stoornissen (o.a. diarree, nausea).
- Hypertensie, haaruitval, zelden ernstige huidreacties.
- Perifere neuropathie.
- Respiratoire problemen (o.a. interstitieel longlijden, zeldzaam).

## Zwangerschap en borstvoeding

- **Teriflunomide is gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap omwille van mogelijke teratogeniteit.**
- **Een betrouwbare anticonceptie is vereist tijdens en tot 2 jaar na stoppen van de behandeling.**
- Voordat een vrouw probeert zwanger te worden moet de teriflunomide-plasmaconcentratie lager zijn dan 0,02 mg/l, bij 2 opeenvolgende metingen met een interval van minstens 14 dagen.
- **Teriflunomide is ook gecontra-indiceerd gedurende de periode van borstvoeding.**

## Interacties

- Verminderd effect van vitamine K-antagonisten.
- Versnelde excretie van teriflunomide door colestyramine, wat nuttig kan zijn bij toxiciteit of bij zwangerschapswens.
- Teriflunomide is een inductor van CYP1A2 (zie Tabel 1c. in Inl.6.3.).

## Bijzondere voorzorgen

- Vóór het opstarten van een behandeling moet uitgesloten worden dat er tuberculose aanwezig is (anamnestisch, intradermotest met tuberculine of IGRA-test en RX-thorax), en indien aanwezig, dient latente tuberculose behandeld te worden gedurende 6 maanden.
- In verband met vaccinatie van patiënten behandeld met immuunsuppressieve geneesmiddelen: zie 12.3.2. Rubriek "Bijzondere voorzorgen".

### 12.3.2.5. Proteïnekinase-inhibitoren (niet-oncologisch)

#### 12.3.2.5.1. JAK-inhibitoren

Hier worden inhibitoren van proteïnekinasen van de familie van de Januskinasen (JAK) besproken. JAK's zijn intracellulaire enzymen die cytokine of groeifactorsignalen overbrengen die betrokken zijn bij een breed scala aan celprocessen, waaronder inflammatoire responsen, hematopoëse en immuunsurveillance. Er zijn er vier JAK's: JAK1, JAK2, JAK3 en TYK2.

De JAK-inhibitor deucravacitinib, een selectieve inhibitor van TYK2, heeft een uniek werkingsmechanisme dat verschilt van de inhibitoren van JAK 1/2/3.



## Plaatsbepaling

- Deze proteïnekinase-inhibitoren worden soms bij chronische artritis gebruikt als targeted DMARD's wanneer de conventionele DMARD's niet voldoende verbetering geven (*zie 9.2.*), bij colitis ulcerosa en ziekte van Crohn (*zie 3.7.*), bij matige en ernstige vormen van atopische dermatitis, bij alopecia areata en bij psoriasis (*zie 15.8.*).
- In de SKP wordt aanbevolen alle JAK-inhibitoren alleen voor te schrijven aan bepaalde patiënten wanneer er geen geschikte alternatieven zijn (*zie ook Folia december 2022*). Deze aanbeveling werd niet opgenomen in de SKP van deucravacitinib, de eerste selectieve TYK2-inhibitor, dat een milder veiligheidsprofiel lijkt te hebben dan de andere JAK-inhibitoren.
- Proteïnekinase-inhibitoren die gebruikt worden in de oncologie worden vermeld 13.2.2.. De JAK-inhibitor ruxolitinib wordt ook gebruikt bij de behandeling van *graft versus host disease*.

### 12.3.2.5.1.1. Inhibitoren van JAK 1/2/3

Hier worden selectieve inhibitoren van JAK 1, JAK2 en JAK 3 besproken.

## Indicaties (synthese van de SKP)

- Abrocitinib: atopische dermatitis.
- Baricitinib: bepaalde vormen van artritis, atopische dermatitis en alopecia areata.
- Filgotinib: bepaalde vormen van reumatoïde artritis en colitis ulcerosa.
- Tofacitinib: bepaalde vormen van artritis en colitis ulcerosa.
- Upadacitinib: bepaalde vormen van artritis, atopische dermatitis, colitis ulcerosa en ziekte van Crohn.

## Contra-indicaties

- Actieve infectie, o.a. tuberculose; latente tuberculose.
- **Zwangerschap.**
- Tofacitinib en upadacitinib: ook ernstige leverinsufficiëntie (SKP).

## Ongewenste effecten

- Verhoogd risico op infecties (vooral zona).
- Lipidenstoornissen, stijging creatinekinase.
- Hematologische stoornissen (neutropenie, trombocytose).
- Gastro-intestinale stoornissen, diverticulitis met risico van perforatie, leverstoornissen.
- Veneuze trombo-embolie, met inbegrip van diepe veneuze trombose en longembolus.
- Verhoogd risico op cardiovasculaire events (waaronder myocardinfarct) vergeleken met TNF-remmers (*zie Folia december 2022*).
- Verhoogd risico op ernstige infecties vergeleken met TNF-remmers (*zie Folia december 2022*).
- Verhoogd risico op kanker (vooral longkanker en lymfoom) vergeleken met TNF-remmers (*zie Folia december 2022*).
- Tofacitinib: ook hoofdpijnen en hypertensie.
- Upadacitinib: ook hoest.

## Zwangerschap en borstvoeding

- Deze JAK-inhibitoren zijn **gecontra-indiceerd** tijdens de zwangerschap.
- Volgens de SKP is een betrouwbare anticonceptie vereist tijdens de behandeling en tot 1 week na de behandeling voor baricitinib en filgotinib; en tot 4 weken na de behandeling voor abrocitinib, tofacitinib en upadacitinib.
- Een risico van nadelige effecten bij het kind bij gebruik tijdens de periode van borstvoeding kan niet uitgesloten worden.



## Interacties

- Abrocitinib is een substraat van CYP2C19 en CYP2C9 (zie Tabel 1c. in Inl.6.3.).
- Tofacitinib en upadacitinib zijn substraten van CYP3A4 (zie Tabel 1c. in Inl.6.3.).

## Bijzondere voorzorgen

- Vóór het opstarten van een behandeling moet uitgesloten worden dat er tuberculose aanwezig is (anamnestisch, intradermotest met tuberculine of IGRA-test en RX-thorax), en indien aanwezig, dient latente tuberculose behandeld te worden gedurende 6 maanden.
- Omwille van het hoger risico op huidkanker, moet de blootstelling aan de zon en aan UV-stralen beperkt worden en de patiënten moeten zonneproducten met hoge beschermingsgraad gebruiken.
- Voorzichtigheid bij risicofactoren voor veneuze trombo-embolie.
- In verband met vaccinatie van patiënten behandeld met immuunsuppressieve geneesmiddelen: zie 12.3.2. Rubriek "Bijzondere voorzorgen".

### 12.3.2.5.1.2. Inhibitoren van TYK2

Het gaat om de selectieve inhibitor van tyrosinekinase 2 (TYK2) deucravacitinib.

## Indicaties (synthese van de SKP)

- Matige tot ernstige psoriasis.

## Contra-indicaties

- Actieve infectie, o.a. tuberculose; latente tuberculose.

## Ongewenste effecten

- Verhoogd risico op infecties (vooral bovenste luchtweginfecties en herpes-simplexinfecties).
- Een mogelijk verhoogd risico op kanker (o.a. lymfomen en huidkanker).
- Orale ulceratie.
- Acneïforme rash, folliculitis.
- Stijging creatinekinase.
- De ernstige cardiovasculaire bijwerkingen van de andere JAK-inhibitoren werden niet waargenomen in studies met deucravacitinib. De veiligheid op lange termijn is nog onduidelijk.

## Zwangerschap en borstvoeding

- Zeer weinig gegevens bij de mens: te vermijden tijdens de zwangerschap.
- Een risico van nadelige effecten bij het kind bij gebruik tijdens de periode van borstvoeding kan niet uitgesloten worden.

## Bijzondere voorzorgen

- Vóór het opstarten van een behandeling moet uitgesloten worden dat er tuberculose aanwezig is (anamnestisch, intradermotest met tuberculine of IGRA-test en RX-thorax), en indien aanwezig, dient latente tuberculose behandeld te worden gedurende 6 maanden.
- In afwachting van meer gegevens over het kankerrisico van deucravacitinib, moet de blootstelling aan de zon en aan UV-stralen beperkt worden en de patiënten moeten zonneproducten met hoge beschermingsgraad gebruiken.
- In verband met vaccinatie van patiënten behandeld met immuunsuppressieve geneesmiddelen: zie 12.3.2. rubriek "Bijzondere voorzorgen".

### 12.3.2.6. Complement-inhibitoren

#### 12.3.2.6.1. Inhibitoren van C5

Eculizumab en ravulizumab zijn monoklonale antilichamen die de activatie van C5 van het complementsysteem



remmen.

### **Indicaties (synthese van de SKP)**

- Paroxismale nachtelijke hemoglobininurie.
- Atypisch hemolytisch-uremisch syndroom.
- Refractaire *myasthenia gravis*.
- Recidiverend verloop van neuromyelitis optica-spectrumstoornis.

### **Contra-indicaties**

- Meningokokkeninfectie; patiënten die niet gevaccineerd zijn tegen meningokokken.
- Vaccinatie met levende vaccins.

### **Ongewenste effecten**

- Ongewenste effecten komen frequent voor en zijn soms zeer ernstig.
- Verhoogd risico op infecties (vooral meningokokkeninfecties, ook gedissemineerde gonokokkeninfecties).
- Infuusreacties tot 48 uur na infuus.
- Hematologische stoornissen.
- Gastro-intestinale stoornissen.
- Hypertensie, insomnia, rash, pruritus, alopecie, artralgie, myalgie.

### **Zwangerschap en borstvoeding**

- Zie 12.3.2..
- Zeer weinig gegevens bij de mens: te vermijden tijdens de zwangerschap.
- Een betrouwbare anticonceptie wordt aanbevolen tijdens en tot 5 maanden na de behandeling.

### **Bijzondere voorzorgen**

- Profylactische zorg bestaat o.a. uit vaccinaties tegen meningokokken (ACWY en B) en bij patiënten jonger dan 18 jaar tegen *Haemophilus influenzae* en pneumokokken.
- Vaccinatie kan tekenen en symptomen van de ziekten die C5-inhibitoren als indicatie hebben verergeren. Controle op ziektesymptomen na een vaccinatie is vereist.
- In verband met vaccinatie van patiënten behandeld met immuunsuppressieve geneesmiddelen: zie 12.3.2. Rubriek "Bijzondere voorzorgen".

### **12.3.2.6.2. Inhibitoren van C3**

Pegcetacoplan remt de activatie van C3 van het complementsysteem.

### **Indicaties (synthese van de SKP)**

- Paroxismale nachtelijke hemoglobininurie.

### **Contra-indicaties**

- Infectie met ingekapselde bacteriën, waaronder *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* en *Haemophilus influenzae*, die niet kon worden genezen.
- Patiënten die niet gevaccineerd zijn tegen meningokokken, pneumokokken en *Haemophilus influenzae*, tenzij ze tot 2 weken na de vaccinatie een profylactische behandeling krijgen met geschikte antibiotica.
- Een erfelijke fructose-intolerantie.

### **Ongewenste effecten**

- Ongewenste effecten komen frequent voor en zijn soms zeer ernstig.
- Verhoogd risico op infecties (vooral bovenste-luchtweginfectie, urineweginfectie).
- Injectiegerelateerde reacties, overgevoeligheidsreacties (waaronder anafylaxie).



- Hemolyse.
- Hypokaliëmie, verhoogde leverenzymen.
- Hypertensie, gastro-intestinale stoornissen, musculoskeletale pijn, nierstoornissen, vaccinatiecomplicatie.

## Zwangerschap en borstvoeding

- *Zie 12.3.2.*
- Zeer weinig gegevens bij de mens: te vermijden tijdens de zwangerschap.
- Een betrouwbare anticonceptie wordt aanbevolen tijdens en tot 8 weken na de behandeling.

## Bijzondere voorzorgen

- Vaccinatie tegen meningokokken (ACWY en B), pneumokokken en *Haemophilus influenzae*, ten minste 2 weken voor de start van de behandeling.
- Regelmatige controle op tekenen van hemolyse, inclusief het meten van LDH-waarden.
- Mogelijke interferentie met silica reagentia in coagulatiepanels met verlengde aPTT als gevolg.
- Regelmatige controle van de nierfunctie (polyethyleenglycol-stapeling).
- Bij stopzetting van pegcetacoplan, controle voor hemolyse gedurende ten minste 8 weken na de laatste dosis. Overweeg langzaam afbouwen.
- In verband met vaccinatie van patiënten behandeld met immuunsuppressieve geneesmiddelen: *zie 12.3.2. rubriek "Bijzondere voorzorgen"*.

### 12.3.2.7. Diverse immunomodulatoren

#### 12.3.2.7.1. Abatacept

Abatacept verhindert de activering van T-lymfocyten, en vermindert zo de productie van o.a. bepaalde cytokines.

#### Plaatsbepaling

- In verband met reumatoïde artritis, *zie 9.2.*

#### Indicaties (synthese van de SKP)

- Reumatoïde, psoriatische en juveniele artritis.

#### Contra-indicaties

- Actieve infectie.

#### Ongewenste effecten

- Ongewenste effecten komen frequent voor en zijn soms zeer ernstig.
- Verhoogd risico op infecties.
- Reactivatie van latente virussen zoals bij progressieve multifocale leuco-encefalopathie (PML).
- Hoofdpijn, nausea: frequent.
- Infuusreacties (bv. hoofdpijn, duizeligheid, bloeddrukverhoging).

## Zwangerschap en borstvoeding

- *Zie 12.3.2.*
- Weinig gegevens bij de mens: te vermijden tijdens de zwangerschap.
- Een betrouwbare anticonceptie is vereist tijdens en tot 14 weken na de behandeling.

## Bijzondere voorzorgen

- Vóór het opstarten van abatacept moet uitgesloten worden dat er tuberculose aanwezig is (anamnestisch, intradermotest met tuberculine of IGRA-test en RX-thorax); indien tuberculose aanwezig is, dienen tuberculostatika gestart te worden vóór het starten van abatacept.



- In verband met vaccinatie van patiënten behandeld met immuunsuppressieve geneesmiddelen: zie 12.3.2. Rubriek "Bijzondere voorzorgen".

### 12.3.2.7.2. Anifrolumab

Anifrolumab is een antagonist van de type I-interferonreceptor.

#### Indicaties (synthese van de SKP)

- Aanvullende therapie voor de behandeling van matige tot ernstige systemische lupus erythematosus.

#### Contra-indicaties

- Actieve infectie.
- Gelijktijdige vaccinatie met levende vaccins.

#### Ongewenste effecten

- Luchtweginfecties, zona.
- Mogelijk verhoogd risico op kanker.
- Infuusgerelateerde reacties, overgevoeligheidsreacties (waaronder anafylaxie).

#### Zwangerschap en borstvoeding

- Zie 12.3.2.
- Zeer weinig gegevens bij de mens: te vermijden tijdens de zwangerschap.

#### Bijzondere voorzorgen

- In verband met vaccinatie van patiënten behandeld met immuunsuppressieve geneesmiddelen: zie 12.3.2. Rubriek "Bijzondere voorzorgen".

### 12.3.2.7.3. Apremilast

Apremilast is een fosfodiësterase type 4-inhibitor.

#### Plaatsbepaling

- In verband met psoriasis: zie 15.8.

#### Indicaties (synthese van de SKP)

- Bepaalde vormen van psoriasis en psoriatische artritis.
- Mondzweren die verband houden met de ziekte van Behçet.

#### Contra-indicaties

- Zwangerschap.

#### Ongewenste effecten

- Ongewenste effecten komen frequent voor en zijn soms zeer ernstig.
- Verhoogd risico op infecties.
- Gastro-intestinale stoornissen met soms zeer ernstige diarree en braken, verminderde eetlust, rugpijn, migraine.
- Slapeloosheid, depressie, zelfmoordgedachten en suïcidaal gedrag.

#### Zwangerschap en borstvoeding

- Zie 12.3.2.
- Apremilast is **gecontra-indiceerd** tijdens de zwangerschap.



## Interacties

- Apremilast is een substraat van CYP3A4 (zie Tabel 1c. in Inl.6.3.).

## Bijzondere voorzorgen

- Alertheid voor het optreden van suïcidale gedachten of gedrag.
- Regelmatige controle van het lichaamsgewicht bij patiënten met ondergewicht.
- In verband met vaccinatie van patiënten behandeld met immuunsuppressieve geneesmiddelen: zie 12.3.2. Rubriek "Bijzondere voorzorgen".

### 12.3.2.7.4. Belimumab

Belimumab is een monoklonaal antilichaam tegen het eiwit BlyS (een B-celoverlevingsfactor).

## Indicaties (synthese van de SKP)

- Actieve systemische *lupus erythematosus*.
- Actieve lupusnephritis.

## Contra-indicaties

- Zwangerschap.
- Actieve infectie.
- Vaccinatie met levende vaccins.

## Ongewenste effecten

- Ongewenste effecten komen frequent voor en zijn soms zeer ernstig.
- Verhoogd risico op infecties.
- Reactivatie van lantente virussen zoals bij herpes zoster en progressieve multifocale leuco-encefalopathie (PML).
- Leukopenie, gastro-intestinale stoornissen, pijn in extremiteiten, migraine.
- Overgevoeligheidsreacties, infuus-of injectiegerelateerde reacties.
- Depressie, zelfmoordgedachten en suïcidaal gedrag.

## Zwangerschap en borstvoeding

- Zie 12.3.2.
- Belimumab is **gecontra-indiceerd** tijdens de zwangerschap.
- Een betrouwbare contraceptie is vereist tijdens en tot 4 maanden na de behandeling.
- Indien de behandeling werd voortgezet na de 22 zwangerschapsweek, dient vaccinatie met een levend vaccin bij een zuigeling uitgesteld te worden tot na de leeftijd van 6 maanden (wegens risico van nog aanwezige immuunsuppressie) [zie Folia maart 2021].

## Bijzondere voorzorgen

- Pneumokokkenvaccinatie is te overwegen vóór de start van de behandeling.
- Alertheid voor depressie en suïcidaliteit.
- In verband met vaccinatie van patiënten behandeld met immuunsuppressieve geneesmiddelen: zie 12.3.2. Rubriek "Bijzondere voorzorgen".

### 12.3.2.7.5. Efgartigimod alfa

Efgartigimod alfa is een fragment van een antilichaam dat bindt aan de neonatale Fc-receptor om circulerend IgG te verminderen.

## Indicaties (synthese van de SKP)

- Gegeneraliseerde myasthenia gravis met antilichamen tegen acetylcholinereceptoren.





## Contra-indicaties

- Gelijktijdige vaccinatie met levende vaccins.

## Ongewenste effecten

- Luchtweginfecties, urineweginfecties.
- Injectiereacties en overgevoelighedsreacties. Meldingen van anafylactische reacties.
- Myalgie, hoofdpijn.

## Zwangerschap en borstvoeding

- Geen gegevens bij de mens: alleen te overwegen bij zwangere vrouwen als het klinische voordeel opweegt tegen de risico's.
- Alleen te overwegen bij vrouwen die borstvoeding geven als het klinisch voordeel opweegt tegen de risico's.

## Interacties

- Efgartigimod alfa kan de concentratie van geneesmiddelen (immunoglobulineproducten, monoklonale antilichamen of antilichaamderivaten) verlagen die het humane Fc-domein van IgG bevatten. Een behandeling met deze geneesmiddelen dient uitgesteld te worden tot 2 weken na de laatste toediening van efgartigimod alfa.

## Bijzondere voorzorgen

- In verband met vaccinatie van patiënten behandeld met immuunsuppressieve geneesmiddelen: zie 12.3.2. Rubriek "Bijzondere voorzorgen".

### 12.3.2.7.6. Tezepelumab

Tezepelumab is een monoklonaal antilichaam gericht tegen de cytokine thymisch stromaal lymfopoëetine (TSLP).

## Plaatsbepaling

- In verband met astma, zie 4.1.
- De plaats van tezepelumab is onduidelijk. Het wordt gebruikt bij ernstige astma na falen van klassieke behandelingen (zie *Folia maart 2023*).

## Indicaties (synthese van de SKP)

- Onderhoudsbehandeling van ernstige astma dat onvoldoende onder controle is vanaf de leeftijd van 12 jaar.

## Contra-indicaties

- Ernstige infectie.

## Ongewenste effecten

- Faryngitis, rash, artralgie, reacties ter hoogte van de injectieplaats.
- Overgevoelighedsreacties (waaronder anafylaxie). Soms ook dagen na de toediening.

## Zwangerschap en borstvoeding

- Zeer weinig gegevens bij de mens: te vermijden tijdens de zwangerschap.

## Bijzondere voorzorgen

- Tezepelumab mag niet gebruikt worden voor de behandeling van acute astma-exacerbaties.
- Abrupt stoppen van corticosteroiden (eender welke toedieningsweg) na de start van tezepelumab wordt niet aanbevolen. Verlaging van de dosis corticosteroiden, indien van toepassing, dient geleidelijk te



gebeuren.

- Bij de ontwikkeling van een ernstig cardiaal voorval, moet de behandeling worden gestopt.
- Patiënten met bestaande worminfecties moeten daarvoor behandeld worden alvorens men de behandeling met tezepelumab opstart.
- Gelijktijdige vaccinaties met levende vaccins moet vermeden worden.

### 12.3.2.7.7. Vedolizumab

Vedolizumab is een monoklonaal antilichaam gericht tegen  $\alpha 4\beta 7$ -integrine.

#### Plaatsbepaling

- In verband met ziekte van Crohn en *colitis ulcerosa*: zie 3.7.

#### Indicaties (synthese van de SKP)

- Bepaalde vormen van ziekte van Crohn en *colitis ulcerosa* (zie SKP).

#### Contra-indicaties

- Actieve infectie.
- Progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML).
- Vaccinatie met levende vaccins.

#### Ongewenste effecten

- Ongewenste effecten komen frequent voor en zijn soms zeer ernstig.
- Verhoogd risico op infecties (bv. nasofaryngitis).
- Reactivatie van latente virussen zoals bij progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML).
- Infuusreacties, gastro-intestinale stoornissen, hemorroïden, anaal abces, anusfissuur, huidreacties, artralgie, pijn (rug, ledematen), spierspasmen.
- Hypertensie, paresthesie, zelden anafylactische reacties gaande tot shock.

#### Zwangerschap en borstvoeding

- Zie 12.3.2.
- Weinig gegevens bij de mens: te vermijden tijdens de zwangerschap.
- Een betrouwbare anticonceptie wordt aanbevolen tijdens en tot 18 weken na de behandeling.
- Indien de behandeling werd voortgezet na de 22 zwangerschapsweek, dient vaccinatie met een levend vaccin bij de zuigeling uitgesteld te worden tot na de leeftijd van 6 maanden (wegens risico van nog aanwezige immuunsuppressie) [zie Folia maart 2021].

#### Bijzondere voorzorgen

- Vóór het opstarten van een behandeling moet uitgesloten worden dat er tuberculose aanwezig is (anamnestisch, intradermotest met tuberculine of IGRA-test en RX-thorax), en indien aanwezig, dient latente tuberculose behandeld te worden gedurende 6 maanden.
- In verband met vaccinatie van patiënten behandeld met immuunsuppressieve geneesmiddelen: zie 12.3.2. Rubriek "Bijzondere voorzorgen".

## 12.4. Allergie

In dit hoofdstuk worden besproken:

- H-antihistaminica
- middelen voor desensibilisatie.

De aanpak van anafylactische reacties wordt besproken in Inl.7.3.



### 12.4.1. H-antihistaminica

Hier worden de H-antihistaminica die systemisch worden toegediend, besproken. De antihistaminica voor gebruik op de huid worden vermeld in 15.3. De H-antihistaminica voor oftalmologisch of nasaal gebruik worden besproken in respectievelijk 16.2.3. en 17.3.2.3..

#### Plaatsbepaling

- Sommige antihistaminica passeren de bloed-hersenbarrière en geven daardoor sedatie: de zogenaamde “sederende antihistaminica”. Andere passeren ze nauwelijks en geven daardoor minder sedatie: de zogenaamde “weinig sederende antihistaminica”. Sedatie is echter zeer individueel, en ook afhankelijk van de inname van andere sederende geneesmiddelen of alcohol.
- Allergische rinoconjunctivitis (hooikoorts)
  - *Zie Transparantiefiche “Hooikoorts”.*
  - Orale behandeling: orale H-antihistaminica zijn werkzaam op de meeste klachten, maar het effect op de neuscongestie is vaak beperkt. Het is niet duidelijk of de sederende antihistaminica doeltreffender zijn dan de weinig sederende. Montelukast (*zie 4.1.7.*) blijkt niet doeltreffender dan de orale H-antihistaminica maar er zijn voor montelukast veel minder gegevens bij hooikoorts; het heeft eventueel een plaats bij patiënten die ook astma hebben.
  - Nasale behandeling: nasale corticosteroiden (*zie 17.3.2.3.2.*) zijn het meest werkzaam, zowel op de rinitisklachten als op de conjunctivitisymptomen. Nasale antihistaminica (*zie 17.3.2.3.3.*) zijn even doeltreffend als orale antihistaminica op de neussymptomen; ze werken sneller dan orale antihistaminica en dan nasale corticosteroiden; op de oogsymptomen hebben ze weinig effect. Nasale vasoconstrictoren (*zie 17.3.2.2.*) kunnen eventueel kortdurend (5 à 7 dagen) gebruikt worden om de neuscongestie te verminderen. Nasaal ipratropiumbromide, een anticholinergicum, vermindert de neusloop.
  - Oftalmologische behandeling: toediening in het oog van anti-allergica (*zie 16.2.3.*) kan overwogen worden wanneer de conjunctivitisklachten storend blijven ondanks de andere behandelingen; H-antihistaminica en cromoglicaat worden gebruikt. Corticosteroiden voor toediening in het oog (*zie 16.2.1.*) moeten vermeden worden en indien ze toch worden gebruikt, moet dit zo kort mogelijk. Het gebruik van NSAID's in het oog (*zie 16.2.2.*) bij allergische conjunctivitis is weinig onderbouwd.
  - Sublinguale desensibilisatie t.o.v. graspollen-allergenen ter preventie van allergische rinitis en conjunctivitis heeft slechts een beperkt effect (*zie 12.4.2., Transparantiefiche “Hooikoorts” en Folia januari 2017.*)
- Onderbouwde indicaties van H-antihistaminica
  - Symptomatische behandeling van allergische rinoconjunctivitis (*zie hierboven*), van urticaria, en van weinig ernstige allergische of pseudo-allergische reacties door geneesmiddelen, voedsel of andere stoffen.
  - Bewegingsziekte met nausea en braken (*zie 17.2.3. en Folia mei 2023*): ]: als niet-medicamenteuze maatregelen onvoldoende zijn, zijn sederende H-antihistaminica een optie als preventieve maatregel voor wie gevoelig is voor bewegingsziekte (reisziekte). Ze zijn slechts uitzonderlijk te gebruiken bij kinderen en enkel bij kinderen ouder dan 2 jaar. De indicatie “bewegingsziekte” wordt in de SKP vermeld voor de specialiteiten op basis van cinnarizine (*zie 1.10.*), dimenhydrinaat en meclozine. De vaste associatie cinnarizine + dimenhydrinaat (Arlevertan®) heeft reisziekte niet als indicatie in de SKP.
  - Nausea en braken bij zwangerschap (*zie 3.4. en Folia maart 2020*): wanneer niet-medicamenteuze maatregelen niet volstaan, kunnen bij lichte tot matige klachten doxylamine (enkel beschikbaar in combinatie met pyridoxine) of meclozine (off-label) gebruikt worden. Doxylamine en meclozine hebben sedatieve en anticholinerge effecten waarmee moet rekening worden gehouden bij de moeder.
- Niet of onvoldoende onderbouwde indicaties van H-antihistaminica



- Jeuk te wijten aan andere aandoeningen dan urticaria.
- Niet-allergische rinitis, asthma bronchiale en COPD: reageren niet op H-antihistaminica (ook niet op ketotifen).
- Hoest: H-antihistaminica hebben een negatieve risico-batenverhouding in deze indicatie.
- Slapeloosheid of angst (difenhydramine, hydroxyzine) H-antihistaminica hebben een negatieve risico-batenverhouding in deze indicatie wegens het gebrek aan studies en sterk sederende en anticholinerge effecten.
- Vertigo en duizeligheid bij sommige labyrintafwijkingen: *zie 17.2.2.*
- Veralgemeende allergische reacties zoals anafylactische shock: de toediening van H-antihistaminica heeft slechts een beperkte rol en toediening van adrenaline is veel belangrijker (*zie Inl.7.3.*).
- De associaties van een H-antihistaminicum met een sympathicomimeticum (*zie 17.3.1.2.*), een antitussivum of een spasmolyticum zijn af te raden.
- Aanwending van antihistaminica op de huid (*zie 15.3.*) is af te raden wegens het hoge risico van overgevoeligheid en fotosensibilisatie.

### Contra-indicaties

- Voor de H-antihistaminica met sterke anticholinerge werking (*zie rubriek "Ongewenste effecten"*): deze van de anticholinergica (*zie Inl.6.2.3.*).
- Hydroxyzine: risicofactoren voor QT-verlenging (*zie Inl.6.2.2.*).
- Mizolastine: ernstige leverinsufficiëntie (SKP).

### Ongewenste effecten

- Sedatie: wisselend volgens product, individu en leeftijd; bij de voorgestelde dosering zijn bilastine, cetirizine (en levocetirizine), ebastine, fexofenadine, loratadine (en desloratadine), mizolastine en rupatadine weinig sedatief.
- Anticholinerge effecten (*zie Inl.6.2.3.*): vooral met difenhydramine, dimenhydrinaat, hydroxyzine, meclozine, cetirizine, doxylamine, fexofenadine, loratadine en oxomemazine.
- Leukopenie en agranulocytose: zeldzaam.
- Hydroxyzine: **verlenging van het QT-interval**, met risico van *torsades de pointes* (voor de risicofactoren voor *torsades de pointes*, *zie Inl.6.2.2.*). Voor de andere H-antihistaminica zijn de gegevens i.v.m. QT-verlenging geruststellend.

### Zwangerschap en borstvoeding

- In verband met nausea en braken tijdens de zwangerschap, *zie 3.4. en Folia maart 2020.*
- Bij de pasgeborene kunnen sedatie en excitatie optreden wanneer H-antihistaminica werden toegediend op het einde van de zwangerschap.

### Interacties

- Hydroxyzine: verhoogd risico van *torsades de pointes* bij associëren met andere geneesmiddelen die het risico van QT-verlenging verhogen (*zie Inl.6.2.2.*).
- Overdreven sedatie bij associëren met andere geneesmiddelen met sedatief effect of met alcohol.
- Difenhydramine is een substraat en inhibitor van CYP2D6 (*zie Tabel Ic. in Inl.6.3.*).
- Ebastine is een substraat van CYP3A4 (*zie Tabel Ic. in Inl.6.3.*).
- Cetirizine, desloratadine, fexofenadine en loratadine zijn substraten van P-gp (*zie Tabel Id. in Inl.6.3.*).
- Loratadine is ook een substraat van CYP3A4 (*zie Tabel Ic. in Inl.6.3.*).

### Bijzondere voorzorgen

- Zoals voor elk geneesmiddel met sedatieve werking is voorzichtigheid vooral geboden bij zuigelingen, jonge kinderen en bij ouderen. Sommige sederende antihistaminica zouden een rol kunnen spelen bij wiegendood.



### 12.4.1.1. Weinig sederende antihistaminica

### 12.4.1.2. Sederende antihistaminica

### 12.4.1.3. Associaties

#### Plaatsbepaling

- Doxylamine + pyridoxine is een optie voor de behandeling van nausea en braken tijdens zwangerschap (zie 3.4.).

#### Contra-indicaties

- Doxylamine: deze van anticholinergica (zie *Inl.6.2.3.*), astma-aanval, gelijktijdig gebruik van MAO-inhibitoren.

### 12.4.2. Middelen voor desensibilisatie

#### Plaatsbepaling

- Desensibilisatie t.o.v. sommige allergenen is mogelijk. Er wordt een onderscheid gemaakt tussen de desensibilisatie t.o.v. inhalatie-allergenen (huisstofmijten, pollen) en deze t.o.v. hymenoptera (wespen, bijen, hommels).
- Subcutaan toegediende preparaten voor desensibilisatie van inhalatie-allergenen worden samengesteld per patiënt. Het effect ervan is niet altijd voorspelbaar.
- Sublinguale desensibilisatie t.o.v. inhalatie-allergenen ter preventie van allergische rhinoconjunctivitis of allergisch astma, heeft slechts een beperkt effect (zie 12.4.1., *Transparantiefiche "Hooikoorts" en Folia januari 2017.*)
- Desensibilisatie met bijen-, wespen- of hommeligif is slechts zinvol bij een anamnese wijzend op een anafylactische reactie en na bevestiging van overgevoeligheid aan de betreffende hymenopterasoort, bv. door bepaling van specifiek IgE. De bescherming die door deze therapie bekomen wordt, is hoog (95-98%), en is vaak levensreddend.

#### Contra-indicaties

- Maligne aandoeningen.
- Congenitale of verworven immunodeficiëntie.
- Niet-gecontroleerd astma.
- Injectie: ernstige hart- en vaatziekte.
- Sublinguale vormen: ook stomatitis.

#### Ongewenste effecten

- Injectie: allergische reacties gaande tot anafylactische shock.
- Sublinguaal: frequent lokale reacties (jeuk, zwelling in de mond); anafylactische reacties kunnen niet uitgesloten worden.

#### Bijzondere voorzorgen

- Injectie: gezien het risico van anafylaxie dienen de patiënten na de injectie geobserveerd te worden, en reanimatiemateriaal moet voorhanden zijn.

### 12.4.3. Monoklonale antilichamen gericht tegen Ig-E

Omalizumab is een biosynthetisch gehumaniseerd monoklonaal anti-IgE-antilichaam: het verlaagt de concentratie aan vrij IgE.



## Indicaties (synthese van de SKP)

- Bepaalde ernstige vormen van allergisch astma, urticaria of neuspoliepen.

## Ongewenste effecten

- Reacties ter hoogte van de injectieplaats.
- Vooral bij kinderen: hoofdpijn, koorts, abdominale pijn.
- Gewrichtspijn.
- Overgevoeligheidsreacties (soms laattijdig; zelden anafylaxie), anafylactische reacties meestal binnen de eerste 3 doses.

## Zwangerschap en borstvoeding

- *Zie 12.3.2..*
- Vanaf het 2 trimester neemt de placentapassage van monoklonale antilichamen toe met risico van immuunsuppressie bij de pasgeborene. Indien de moeder toch werd behandeld gedurende het grootste deel van de zwangerschap, wordt toediening van **levende vaccins** bij het kind afgeraden tot de leeftijd van 1 jaar.

## Bijzondere voorzorgen

- Omalizumab mag niet gebruikt worden voor de behandeling van astma-exacerbaties, acute bronchospasmen of status asthmaticus.
- Abrupt stoppen van corticosteroiden (eender welke toedieningsweg) na start van omalizumab wordt niet aanbevolen. Verlaging van de dosis corticosteroiden, indien van toepassing, dient geleidelijk te gebeuren.
- Eosinofiele aandoeningen werden gemeld bij de behandeling van astma: alertheid voor vasculitische rash, verslechterende pulmonale symptomen, paranasale sinusafwijkingen, cardiale complicaties en/of neuropathie. Vooral bij een dosisverlaging van orale corticosteroiden.
- Voorzichtigheid bij verhoogd risico op worminfecties, vooral bij reizen naar gebieden waar deze infecties endemisch zijn.

## 12.4.4. Diagnostica