

Folia Pharmacotherapeutica maart 2021

Vaccinatie van immuungecompromitteerde patiënten: aandachtspunten (bijgewerkt op 24/05/22)

Een advies van de Hoge Gezondheidsraad (HGR) bespreekt verschillende aspecten van vaccinatie bij situaties die gepaard gaan met immuunsuppressie. De beslissing om deze patiënten te vaccineren en alle modaliteiten errond behoren vaak tot het domein van de specialist. Dit artikel bespreekt enkele aandachtspunten.

- **Patiënten op immuunsuppressiva:** zo mogelijk vaccinaties uitvoeren vóór de start van de immuunsuppressie. In geval van levende vaccins minstens 4 weken ervoor, in geval van niet-levende vaccins minstens 2 weken ervoor. Vaccinatie met levende vaccins is gecontra-indiceerd tijdens de immuunsuppressieve behandeling. Vaccinatie met niet-levende vaccins is veilig maar het immuunantwoord kan verminderd zijn.
- **Zuigelingen die in utero zijn blootgesteld aan biologische geneesmiddelen (monoklonale antilichamen: TNF-remmers, interleukine-antagonisten...):** wanneer het biologisch geneesmiddel werd voortgezet na de 22^{ste} zwangerschapsweek, moet bij de zuigeling de vaccinatie met een levend vaccin worden uitgesteld tot na de leeftijd van 6 maanden.
- **Kinderen die borstvoeding krijgen van een moeder die behandeld wordt met monoklonale antilichamen,** mogen gewoon gevaccineerd worden.

In september 2019 verscheen een herzien advies van de Hoge Gezondheidsraad (HGR) over vaccinatie van immuungecompromitteerde patiënten en chronisch zieke patiënten: Advies 9158 IC-patiënten en vaccinatie, 2019.¹

Het advies bespreekt verschillende aspecten van vaccinatie bij situaties die gepaard gaan met immuunsuppressie (behandeling met immuunsuppressieve geneesmiddelen, HIV, chemo- of radiotherapie bij hematologische maligniteiten, aangeboren immuundeficiëntie). Ook vaccinatie bij een aantal chronische aandoeningen komt aan bod (o.a. diabetes, chronische nier-, lever-, hart- en longaandoeningen). Er is advies over welke vaccins in die omstandigheden (sterk) worden aanbevolen of gecontra-indiceerd zijn, wat de meest aangewezen periode van vaccinatie is, wat het meest geschikte vaccinatieschema is en of er nood is aan serologische opvolging.

De beslissing om deze patiënten te vaccineren en alle modaliteiten errond behoren vaak tot het domein van de specialist. In het advies van de HGR wordt aanbevolen om de vaccinatiestatus van immuungecompromitteerde en chronisch zieke patiënten minstens eenmaal per jaar te checken in samenspraak tussen specialist en huisarts.

In dit Folia-artikel wordt aandacht besteed aan de **vaccinatie**

- (1) van patiënten op immuunsuppressiva: wat zijn de aandachtspunten?
- (2) van zuigelingen die *in utero* werden blootgesteld aan immuunsuppressieve geneesmiddelen;
- (3) van zuigelingen wiens moeder tijdens de borstvoedingsperiode biologische middelen neemt

Vaccinatie van patiënten op immuunsuppressiva: wat zijn de aandachtspunten?

Patiënten behandeld met immuunsuppressieve geneesmiddelen hebben een hoger risico op bepaalde infecties en/of een gecompliceerder beloop ervan. Een optimale vaccinatiestatus is dan ook belangrijk. Er zijn een aantal belangrijke aandachtspunten.

- **Geïnactiveerde vaccins**
 - Geïnactiveerde vaccins worden **indien mogelijk minstens 2 weken vóór de start van de immuunsuppressiva toegediend** zodat een adequate vaccinatierespons kan opgebouwd worden.
 - Ze kunnen ook toegediend worden tijdens de behandeling met immuunsuppressieve geneesmiddelen of direct na stoppen ervan: dit stelt geen problemen qua veiligheid, maar de vaccinatierespons kan verminderd zijn (lagere immuunrespons, kortere beschermingsduur en/of

trager optreden van de bescherming). Toch neemt men aan dat er zelfs met een deels afgenomen vaccineffectiviteit nog steeds winst te behalen valt bij deze kwetsbare patiëntenpopulatie. Wanneer gevaccineerd wordt tijdens de behandeling, is de immuunrespons waarschijnlijk minder negatief beïnvloed wanneer reeds een eerste vaccindosis werd toegediend vóór de immuunsuppressie.

- **Nota van de redactie:** Op het ogenblik dat advies van de HGR werd gepubliceerd, was er nog geen sprake van COVID-19. Ondertussen zijn enkele vaccins tegen COVID-19 beschikbaar (zie hoofdstuk 12.1.1.15. in het Repertorium). De ervaring met de COVID-19-vaccins bij immuungecompromitteerde patiënten is onvoldoende om hun veiligheid en werkzaamheid te bepalen. Aangezien de mRNA-vaccins niet-levende vaccins zijn, en het vectorvaccin niet-replicerend is, neemt men aan dat immuungecompromitteerde patiënten veilig gevaccineerd kunnen worden. Wel kan de immuunrespons verlaagd zijn. Daarom geldt ook hier dat de vaccins bij voorkeur minstens 2 weken voor de start van een immuunsuppressieve behandeling worden toegediend.^{2,3}
- **Levende vaccins (bof-mazelen-rubella, varicella, rotavirus, gele koorts, BCG, levend vaccin tegen zona, levend vaccin tegen buiktyfus)**
 - Levende vaccins zijn **gecontra-indiceerd** bij patiënten op immuunsuppressiva omwille van het risico van replicatie van het vaccinivirus, met risico van invasieve infectie.
 - Levende vaccins worden **indien mogelijk minstens 4 weken vóór de start van de immuunsuppressieve geneesmiddelen** toegediend, dit om de veiligheid en een adequate vaccinatierespons te garanderen.
 - Na stoppen van de immuunsuppressieve geneesmiddelen mogen levende vaccins niet dadelijk toegediend worden: er moet meerdere weken tot maanden gewacht worden. Dit tijdsinterval varieert van geneesmiddel tot geneesmiddel, en hangt af van de halfwaardetijd van het geneesmiddel en van de duur van het immuunsuppressief effect. Dit immunosuppressief effect kan nog aanwezig zijn, ook al is het geneesmiddel niet meer detecteerbaar in het bloed.
 - Als **huisgenoten of nauwe contacten van de immuungecompromitteerde patiënt levende vaccins toegediend kregen**, zijn volgende **voorzorgsmaatregelen** van toepassing om het risico van transmissie van het vaccinivirus naar de immuungecompromitteerde patiënt te vermijden.
 - *Voor de vaccins tegen bof-mazelen-rubella, het vaccin tegen varicella en het levend vaccin tegen zona:* enkel indien na de vaccinatie een huiduitslag optreedt, moet contact met de immuungecompromitteerde patiënt vermeden worden, en dit tot de huiduitslag verdwenen is; er zijn geen andere voorzorgen.
 - *Voor de vaccins tegen rotavirus:* de immuungecompromitteerde patiënt moet contact met faeces van de gevaccineerde zuigeling vermijden tot 4 weken na de vaccinatie.
- In geval van **reisplannen** (ook in de toekomst) is het belangrijk de patiënt tijdig door te verwijzen naar een vaccinatiecentrum om de noodzakelijke vaccinaties te plannen, vooral in verband met vaccinatie tegen gele koorts (dat met een levend vaccin gebeurt).
- Over de noodzaak van **serologische monitoring** na vaccinatie van immuungecompromitteerde patiënten bestaat geen consensus. De HGR raadt monitoring van de antilichaamtiter aan na volgende vaccinaties: hepatitis B-vaccinatie, gele koorts-vaccinatie en, in sommige gevallen, “post-expositie profylaxe” rabiës-vaccinatie.
- Er is geen enkel bewijs dat vaccinaties een trigger zijn voor het verslechteren van chronische immuungemedieerde aandoeningen of het uitlokken van exacerbaties. Uit voorzichtigheid raadt de HGR aan om, indien mogelijk, niet te vaccineren in de acute fase van een exacerbatie van een chronische immuungemedieerde aandoening.

Vaccinatie van zuigelingen die in utero zijn blootgesteld aan immuunsuppressieve geneesmiddelen

Vrouwen die behandeld worden met immuunsuppressieve geneesmiddelen in het kader van chronische inflammatoire aandoeningen, dienen deze vaak verder te nemen tijdens de zwangerschap. Heeft deze behandeling een effect op de vaccinatierespons bij de zuigeling en kunnen vaccins veilig worden

toegediend aan de zuigeling?

- **Voor azathioprine, ciclosporine en dexamethason** wijzen de gegevens niet op immuunsuppressie bij de pasgeborene: ze zullen de vaccinatierespons bij de zuigeling dan ook niet beïnvloeden.
- **Biologische middelen (monoklonale antilichamen: TNF-remmers, interleukine-antagonisten):**
 - Er zijn nog veel onduidelijkheden over de effecten qua veiligheid en immuunrespons van biologische middelen, en met name monoklonale antilichamen, op het zich ontwikkelend immuunsysteem van de zuigeling, en voor vele van deze middelen is de ervaring bij zwangere vrouwen zeer beperkt. Een fatale BCG-infectie is beschreven bij een pasgeborene die gevaccineerd werd tegen tuberculose (BCG-vaccin) en wiens moeder de TNF-remmer infliximab kreeg tijdens de zwangerschap. Men weet ook dat een aantal van deze middelen na de geboorte nog maanden kunnen circuleren bij het kind. Wanneer levende vaccins in de eerste levensmaanden worden toegediend aan zuigelingen die in utero zijn blootgesteld aan monoklonale antilichamen, moet men er rekening mee houden dat zij tot ernstige infecties kunnen leiden. Daarenboven kan elk toegediend vaccin (levend of niet-levend) bij deze zuigelingen mogelijk minder werkzaam zijn.

+ - Antilichamen, en dus ook biologische middelen afgeleid van antilichamen (monoklonale antilichamen), passeren in het eerste trimester nauwelijks de placenta. De placentapassage (via actief transport) begint rond de 13^{de} zwangerschapsweek en neemt daarna progressief toe. De piek situeert zich in de laatste 4 weken van de zwangerschap, wat bij voldragen kinderen kan leiden tot plasmaconcentraties die 120 à 130% van de plasmaconcentraties bij de moeder kunnen bedragen. Er is ook evidentie dat de halfwaardetijd van monoklonale antilichamen verlengd is bij de pasgeborene: infliximab aan de moeder toegediend kan bij het kind nog tot 6 à 12 maanden na de geboorte gedetecteerd worden, adalimumab tot 3 à 6 maanden na de geboorte.

- Recent onderzoek is bemoedigend, en suggereert dat bij kinderen die in utero waren blootgesteld aan infliximab of adalimumab, de respons op tetanus-, Hib- en pneumokokkenvaccins vergelijkbaar is aan deze bij niet-blootgestelde kinderen.

- **Wanneer het biologisch middel werd gestopt vóór de 22^{ste} zwangerschapsweek** kunnen alle vaccins (geïnactiveerde en levende vaccins) toegediend worden volgens het gebruikelijke vaccinatieschema (zie Tabel 12a. in het Repertorium).
- **Wanneer het biologisch middel werd voortgezet na de 22^{ste} zwangerschapsweek** moet de vaccinatie met **levende vaccins** worden uitgesteld tot na de leeftijd van 6 maanden (dit betekent dus dat het rotavirusvaccin niet kan gegeven worden). Als alternatief kan – wanneer dit beschikbaar is - de plasmaconcentratie van het biologisch middel bij de pasgeborene worden gemeten, en op basis hiervan beslist worden om niet of toch wel een levend vaccin toe te dienen. [Update 24/05/22: Voor infliximab wordt een termijn van 12 maanden na de geboorte aanbevolen, tenzij de serumspiegel van infliximab bij de zuigeling niet detecteerbaar is (zie DHPC op website FAGG, 07/03/22)]. **Geïnactiveerde vaccins** kunnen worden toegediend volgens het gebruikelijke vaccinatieschema (zie Tabel 12a. in het Repertorium).

Nota van het BCFI. Een aantal immuunsuppressieve geneesmiddelen zijn **teratogeen**, onder andere methotrexaat, mycofenolaat mofetil en cyclofosfamide, en zijn om deze reden gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap.

+ We verwijzen naar het Repertorium voor enkele details over het gebruik tijdens de zwangerschap van methotrexaat, mycofenolaat mofetil en cyclofosfamide (alkylerende middelen). Tot nu toe zijn er met monoklonale antilichamen geen aanwijzingen van een teratogeen effect (ze passeren in het eerste trimester trouwens de placenta niet), maar voor veel geneesmiddelen ontbreken gegevens bij de zwangere vrouw.

Vaccinatie van zuigelingen wiens moeder tijdens de borstvoedingsperiode biologische middelen neemt

Slechts weinig monoklonale antilichamen komen terecht in de moedermelk, en de kleine hoeveelheden die passeren, worden afgebroken in de maag-darmtractus van het borstgevoede kind. Dus, borstgevoede kinderen wiens moeder behandeld wordt met dergelijke middelen (bv. TNF-remmers, interleukine-antagonisten), kunnen gevaccineerd worden met geïnactiveerde en levende vaccins volgens het gebruikelijke vaccinatieschema (zie Tabel 12a. in het Repertorium). [Update 24/05/22: 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 (zie DHPC op website FAGG, 07/03/22)].

Specifieke bronnen

- 1 Hoge Gezondheidsraad. Advies 9158 IC-patiënten en vaccinatie Vaccinatie van immuungecompromitteerde en chronische zieke kinderen en/of volwassenen (september 2019); enkel beschikbaar in Engels (situatie op 11/02/21)
- 2 Public Health England. The green book. Guidance. COVID-19: the green book, chapter 14a. Via <https://www.gov.uk/government/publications/covid-19-the-green-book-chapter-14a>
- 3 Wereldgezondheidsorganisatie: https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-vaccines-SAGE_recommendation-BNT162b2-2021.1 (Comirnaty®, 08/01/21), <https://www.who.int/publications/i/item/interim-recommendations-for-use-of-the-moderna-mrna-1273-vaccine-against-covid-19> (COVID-19 Vaccine Moderna®, 25/01/21), https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-vaccines-SAGE_recommendation-AZD1222-2021.1 (COVID-19 Vaccine AstraZeneca®, 11/02/21)

Colofon

De *Folia Pharmacotherapeutica* worden uitgegeven onder de auspiciën en de verantwoordelijkheid van het *Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie* (Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique), vzw erkend door het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG).

De informatie die verschijnt in de *Folia Pharmacotherapeutica* mag niet overgenomen worden of verspreid worden zonder bronvermelding, en mag in geen geval gebruikt worden voor commerciële of publicitaire doeleinden.

Hoofdredactie: (redactie@bcfi.be)

T. Christiaens (Universiteit Gent) en
J.M. Maloteaux (Université Catholique de Louvain).

Verantwoordelijke uitgever:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.