

Landelijke adviezen voor vaccinatie bij chronisch inflammatoire aandoeningen

Inhoud

Inleiding	3
Over deze handleiding	4
Samenvatting aanbevelingen	11
1 Vaccinaties en infectierisico's bij chronisch inflammatoire aandoeningen	8
1.1 <i>Infectiepreventie door vaccinatie</i>	
Tabel 1.1 Vaccinatieprogramma's ¹	
1.2 <i>Infectierisico's bij chronisch inflammatoire aandoeningen en bij behandeling</i>	
Tabel 1.2 Risico's op infectieziekten tijdens behandeling met immuunsuppressiva	
1.3 <i>Mate van immuunsuppressie</i>	
1.4 <i>Veiligheid van vaccineren bij chronisch inflammatoire aandoeningen</i>	
2 Checklists bij vaccinatiezorg	20
2.1 <i>Checklist voor voorschrijvers van immuunsuppressiva</i>	
Tabel 2.1 Checklist voor voorschrijvers van immuunsuppressiva bij volwassenen en kinderen	
2.2 <i>Checklist voor vaccinerend arts</i>	
Tabel 2.2 Checklist voor vaccinerend arts	
3 Aanbevelingen voor vaccinatie	26
3.1 <i>Vaccinatie-adviezen bij chronische inflammatoire aandoeningen voor volwassenen</i>	
Tabel 3.1 Vaccinatie-adviezen bij chronische inflammatoire aandoeningen voor volwassenen	
3.2 <i>Vaccinatie-adviezen bij chronisch inflammatoire aandoeningen voor kinderen</i>	
Tabel 3.2 Vaccinatie-adviezen bij chronisch inflammatoire aandoeningen voor kinderen	
3.3 <i>Serologisch onderzoek voorafgaand aan vaccinatie</i>	
3.4 <i>Vaccinatie-aanbevelingen voor huisgenoten van immuungecompromitteerde patiënten</i>	
4 Vaccinatierespons bij immuunsuppressiva	29
4.1 <i>Effect op de vaccinatierespons</i>	
Tabel 4.1 Effect van de 5 meest voorgeschreven immuunsuppressiva op de vaccinatierespons	
4.2 <i>Corticosteroidendoseringen</i>	
Tabel 4.2 Doseringen van corticosteroiden en immuunsuppressief effect	
4.3 <i>Niet-immuunsuppressieve medicatie en doseringen</i>	
Tabel 4.3 Niet-immuunsuppressieve medicatie en/of doseringen	
4.4 <i>Effect van andere immuunsuppressiva op de vaccinatierespons</i>	
Tabel 4.4 Andere immuunsuppressieve middelen en effect op vaccinatierespons	
4.5 <i>Vaccineren tijdens combinatietherapie.</i>	

5 Effect van immuunsuppressiva op de immuunrespons	57
5.1 <i>Groepen van immuunsuppressiva en hun werking op het immuunsysteem</i>	
Tabel 5 Groepen van immuunsuppressiva en hun werking op het immuunsysteem*	
6 Vaccins: simultane toediening, typen vaccins en benodigde immuunrespons	64
6.1 <i>Simultane toediening</i>	
Tabel 6.1 Minimumintervallen bij simultane toediening	
6.2 <i>Vaccins naar type vaccin en immuunrespons bij immunocompetente personen</i>	
Tabel 6.2 Indeling van vaccins naar type vaccin en immuunrespons	
7 Vaccinaties bij kinderen van moeders die <i>biologicals</i> gebruikt hebben tijdens de zwangerschap.....	73
7.1 <i>Achtergrond</i>	
7.2 <i>Algemene adviezen</i>	
8 Vaccinatierespons onder immuunsuppressiva en immunologisch geheugen	49
8.1 <i>Vaccinatierespons onder immuunsuppressiva</i>	
8.2 <i>Immunologisch geheugen</i>	
8.2 <i>Primo- versus revaccinatie</i>	
9 Onderbouwing en referenties	78
9.1 <i>Toelichting bij tabellen en aanbevelingen</i>	
10 Gehanteerde definities en afkortingen	101

Inleiding

Afweerstoornissen komen frequent voor in Nederland. Het betreft meestal verworven afweerstoornissen die kunnen optreden bij gebruik van immuunsuppressiva. Patiënten krijgen immuunsuppressieve medicatie ter behandeling van chronisch inflammatoire aandoeningen, zoals reumatoïde artritis, systemische lupus erythematoses (SLE), de ziekte van Crohn en colitis ulcerosa (inflammatory bowel disease, IBD) of psoriasis. Minder frequent zijn aangeboren immuundeficiënties en afweerstoornissen die ontstaan door medicatie na transplantatie van organen of na stamceltransplantatie, tijdens chemotherapie, door hematologische aandoeningen of door hiv-infectie.

Deze richtlijn richt zich op patiënten met **chronisch inflammatoire aandoeningen**, specifiek op chronische auto-immuunziekten. De meeste data over verhoogde infectierisico's en vaccinatierespons zijn verkregen bij patiënten met auto-immuun reumatoïde aandoeningen en daarna bij patiënten met IBD. Bij patiënten met psoriasis is dat minder goed beschreven, maar gezien de overlap in het gebruik van immuunsuppressieve medicatie, worden indicaties, aanbevelingen en contra-indicaties overeenkomstig geacht [1]. Vaccinaties bij andere afweerstoornissen zullen in afzonderlijke handleidingen worden beschreven door het LCI-RIVM.

Patiënten die immuunsuppressiva gebruiken hebben een hoger risico op het oplopen van bepaalde infecties en een gecompliceerder beloop van infecties. Daarom zijn patiënten met chronische inflammatoire aandoeningen die immuunsuppressiva gebruiken gebaat bij vaccinatie. Helaas gaat het onderdrukken van de afweer met immuunsuppressiva ook vaak gepaard met een verminderde respons op vaccinatie. Toch worden sommige vaccinaties specifiek geadviseerd, juist vanwege het verhoogde risico op bepaalde infecties en/of een ernstiger beloop ervan. Zelfs met een deels afgenomen vaccineffectiviteit valt er toch nog steeds winst te behalen bij deze kwetsbare patiëntenpopulatie.

Over deze handleiding

Deze handleiding gaat over het effectief en veilig toedienen van vaccinaties bij patiënten met chronisch inflammatoire aandoeningen. De adviezen zijn tot stand gekomen door literatuuronderzoek en expertconsensus: onderlinge afstemming door behandelend specialisten, immunologen, infectiologen, medisch microbiologen, huisartsen, GGD-artsen en farmacologen (zie [overzicht met deelnemende experts](#)). Deze handleiding werd in 2018 voorgelegd aan de medische beroepsverenigingen van maag-darm-leverartsen, reumatologen, kinderartsen, dermatologen, medisch microbiologen en internisten voor commentaar en akkoord. Voor de onderbouwing van de adviezen in de handleiding is gebruikt gemaakt van bestaande nationale en internationale aanbevelingen en richtlijnen voor de beroepsgroepen.

Het niveau of de gradering van bewijs is niet aangegeven in deze handleiding. Veelal omdat onderzoek naar de respons op vaccinatie bij immuungecompromitteerden slechts bij kleine aantallen patiënten is uitgevoerd. Daarbij zijn de resultaten verkregen bij één type auto-immuunziekte vaak niet direct extrapolbaar naar andere typen. Voor de vaccinatie-adviezen wordt wel een [literatuurverantwoording \(9.1\)](#) gegeven met daarin de belangrijkste review-artikelen op dit terrein, waarin de gradering is aangegeven. Ook worden de referenties van specifieke onderzoeken die een aanbeveling ondersteunen gegeven in [9.2 Referenties](#).

Bereikbaarheid in geval van vragen

Bij algemene vragen of suggesties kunt u contact opnemen met de Landelijke Coördinatie Infectieziektebestrijding (LCI) van het RIVM (030-2747000 of lci@rivm.nl) die betrokken is bij de totstandkoming en het beheer van dit document. Informatie over de indicatiestelling van vaccinaties is te vinden op:

- www.lcr.nl (LCR-protocollen reizigersvaccinaties)
- www.rivm.nl/vaccinaties (factsheets Extra vaccinaties op maat)
- www.rijksvaccinatieprogramma.nl (Rijksvaccinatieprogramma)

Verantwoordelijkheid en *informed consent*

Voorschrijvers van immuunsuppressiva dienen van mogelijke infectierisico's bij patiënten op de hoogte te zijn en de patiënten hierover te informeren inclusief de indicatiestelling voor vaccinatie. In het KNMG-dossier *Informed consent* wordt vermeld: '*Informed consent* betekent in de eerste plaats dat de arts de patiënt op een begrijpelijke en zo volledig mogelijke wijze informeert over de voorgestelde behandeling. Onder behandeling worden alle medische verrichtingen verstaan die de arts uitvoert, inclusief onderzoek en nazorg. Duidelijk moet zijn wat de aard en het doel zijn van de behandeling, wat de diagnose en prognose is voor de patiënt, welke risico's aan de behandeling verbonden zijn en welke alternatieven mogelijk zijn.' De vaccinatie zelf wordt ook gezien als een geneeskundige handeling. Op deze handeling is dus ook *informed consent* van toepassing. Het naleven van dit beginsel geldt voor zowel de arts die het vaccin indiceert als de arts die het vaccin toedient. Verificatie van de (contra)indicatie van vaccinatie bij een patiënt met afweerstoornissen vóór toediening van een vaccin valt daarom onder de verantwoordelijkheid van zowel de arts die het vaccin voorschrijft als de arts/verpleegkundige die de patiënt met dat vaccin vaccineert ([Zie Disclaimer](#)).

Disclaimer

Deze aanbevelingen zijn tot stand gekomen door expertconsensus en consultatie van medische beroepsverenigingen. Een update is in de toekomst voorzien, omdat nieuwe onderzoeken meer bewijskracht zullen bieden voor effectiviteit, immunogeniciteit en veiligheid. Bij twijfel over effectiviteit en/of veiligheid van toediening van vaccins bij immuungecompromitteerde patiënten is het noodzakelijk met een klinisch expert te overleggen. In geval van onvoldoende protectie door vaccinatie of bijwerkingen van vaccins inclusief vaccin-geassocieerde infectie, is het RIVM niet verantwoordelijk. Deze handleiding heeft een algemeen karakter en moet door de gebruiker per situatie worden aangepast aan de omstandigheden. De gebruiker is dan ook verantwoordelijk voor de toepassing ervan.

Deelnemende experts

Redactie: Dr. Albert Vollaard, infectioloog RIVM, drs. Imke Schreuder, adviseur RIVM.

Samenstelling stuurgroep

Naam	Affiliatie
Drs. Rolf Appels	Medisch adviseur Rijksvaccinatieprogramma, RIVM
Dr. Michiel Betjes	Nefroloog EMC
Dr. Marc Bijl	Immunoloog/reumatoloog, Martini Ziekenhuis, Groningen
Drs. Floor Elfrink	Arts, Landelijk Coördinatiecentrum Reizigersadviesing (LCR)
Drs. Jolanda Hoefnagel	Arts infectieziektebestrijding, GGD Gelderland-Zuid
Dr. Joris van Montfrans	Kinderarts-immunoloog UMC Utrecht
Dr. Wim Opstelten	Huisarts, NTVG
Prof. dr. Ger Rijkers	Immunoloog, UCR
Dr. Lieke Reubsaet	Arts-microbioloog, Gelre Ziekenhuizen, Apeldoorn
Dr. Helma Ruijs	Arts Maatschappij en Gezondheid, LCI, RIVM
Prof. dr. Lieke Sanders	Kinderarts/immunoloog-infectioloog UMC Utrecht en RIVM
Prof. dr. Leo Visser	Infectioloog LUMC/LCR

Samenstelling werkgroep

Naam	Affiliatie
Dr. Ad van Bodegraven	MDL arts, Zuiderland ziekenhuis, Sittard, Geleen
Dr. Herma Fidler	MDL arts, UMCU, Utrecht
Dr. Bram Goorhuis	Infectioloog, Tropicentrum AMC, Amsterdam
Dr. Marloes Heijstek	Internist-Klinisch Immunoloog i.o., UMCU, Utrecht
Dr. Frank Hoentjen	MDL arts, Radboud UMC, Nijmegen
Dr. Erik van Maarseveen	Klinisch farmacoloog, UMCU, Utrecht
Dr. Femke Mollema	Internist-Infectioloog, klinisch –farmacoloog, HMC Den Haag
Prof. dr. Erol Prens	Dermatologie, Erasmus MC, Rotterdam
Dr. Meta Roestenberg	Infectioloog, Infectieziekten, LUMC
Drs. Imke Schreuder	Beleidsadviseur LCI, RIVM, Bilthoven
Dr. Albert Vollaard	Infectioloog LCI, RIVM, Bilthoven
Dr. Math Wijnands	Reumatoloog, Elisabeth Tweesteden Ziekenhuis, Tilburg
Prof. dr. Nico Wulffraat	Kinderreumatoloog, UMCU, Utrecht

Leeswijzer

[Hoofdstuk 1](#) belicht infectiepreventie door vaccinatie en noemt de vaccinatieprogramma's in Nederland ([Tabel 1.1](#)) en de infectierisico's bij chronisch inflammatoire aandoeningen ([Tabel 1.2](#)).

[Hoofdstuk 2](#) geeft checklists bij vaccinatiezorg: [Tabel 2.1](#) voor voorschrijvers van immuunsuppressiva; [Tabel 2.2](#) voor de vaccinerende artsen.

[Hoofdstuk 3](#) geeft vaccinatie-aanbevelingen conform de internationale aanbevelingen: [Tabel 3.1](#) voor volwassenen; [Tabel 3.2](#) voor kinderen. Specifieke aanbevelingen tot vaccinatie worden besproken. Voor pneumokokkenvaccinatie geldt een algemene aanbeveling tot vaccinatie omdat de risico's verhoogd zijn bij immuunsuppressie. Ook voor influenzavaccinatie geldt een algemene aanbeveling tot vaccinatie. Bij varicella en herpes zoster geldt géén aanbeveling tot vaccinatie. Ook serologisch onderzoek voorafgaand aan vaccinatie en vaccinatie-aanbevelingen voor huisgenoten van immuungecompromitteerde patiënten komen hier aan bod.

[Hoofdstuk 4](#) geeft het effect van immuunsuppressiva op de vaccinatierespons weer voor:

- de vijf belangrijkste klassen van immuunsuppressiva als monotherapie in [Tabel 4.1](#);
- corticosteroïden in verschillende doseringen en formuleringen in [Tabel 4.2](#);
- niet-immuunsuppressieve medicatie en doseringen in [Tabel 4.3](#);
- andere immuunsuppressiva die bij chronisch inflammatoire aandoeningen worden gebruikt (o.a. JAK-remmers, anti-IL1, anti-IL6) in [Tabel 4.4](#).

[Hoofdstuk 5](#) beschrijft het effect van verschillende immuunsuppressiva op de immuunrespons, het mechanisme dat daaraan ten grondslag ligt en de duur van het effect na staken in [Tabel 5](#).

[Hoofdstuk 6](#). Geeft adviezen over gelijktijdige toediening en informatie over de beschermingsduur van verschillende vaccins.

- De geadviseerde minimumintervallen bij gelijktijdige toediening in [Tabel 6.1](#).
- De beschermingsduur, beschermende antistoftiters en meting van vaccinatierespons bij immuuncompetente personen in [Tabel 6.2](#).

[Hoofdstuk 7](#) bevat adviezen voor vaccinaties bij pasgeborenen van wie de moeders *biologicals* gebruikt hebben tijdens de zwangerschap.

[Hoofdstuk 8](#) geeft achtergrondinformatie over immunologisch geheugen, primo-versus revaccinatie en *correlate of protection*.

[Hoofdstuk 9](#) geeft de onderbouwing van de aanbevelingen en referenties naar de belangrijkste internationale richtlijnen, reviews en relevant specifiek onderzoek. Hier vindt u ook de literatuurlijst.

[Hoofdstuk 10](#) is een korte toelichting op de gehanteerde definities en de lijst van afkortingen.

Samenvatting aanbevelingen

- In verband met een verhoogd risico op infecties en/of een ernstiger beloop wordt aangeraden om patiënten met chronisch inflammatoire aandoeningen te vaccineren, bij voorkeur vóór start van immuunsuppressieve therapie. Deze handleiding richt zich vooral op gebruik van corticosteroiden, methotrexaat, thiopurines, anti-TNF en anti-CD20-therapie bij auto-immuunaandoeningen.
- De beslissing om te vaccineren is een afweging tussen enerzijds het risico op en de ernst van de infectieziekte en anderzijds de te verwachten effectiviteit en bijwerkingen van het vaccin.
- **Geïnactiveerde vaccins** worden bij voorkeur minimaal 2 weken vóór start van immuunsuppressiva toegediend i.v.m. de benodigde opbouw van de vaccinatierespons. Ook toediening tijdens gebruik van immuunsuppressieve therapie is mogelijk en veilig en kan geen exacerbaties van chronisch inflammatoire aandoeningen veroorzaken. Echter, de effectiviteit kan afgenomen zijn vanwege een verminderde kwantitatieve antistofrespons of cellulaire immuunrespons afhankelijk van het medicijn of gebruikte dosering. Ook kan de duur van bescherming minder zijn. Vooral combinaties van immuunsuppressieve middelen onderdrukken de vaccinatierespons.
- Pneumokokkenvaccinatie (pneumokokkenconjugaatvaccin, na minimaal 2 maanden gevolgd door het polysaccharidevaccin) en jaarlijkse vaccinatie tegen influenza worden aanbevolen voor alle patiënten die met immuunsuppressiva worden behandeld. Bij vrouwen met SLE en IBD tot de leeftijd van 26 jaar wordt vaccinatie tegen humaan papillomavirus actief aanbevolen in verband met een verhoogd risico op cervicale dysplasie. Bij risicopatiënten wordt hepatitis B-vaccinatie aanbevolen vanwege het risico op ernstiger beloop of reactivatie tijdens gebruik van immuunsuppressiva (bij hoge doses en *biologicals*).
- Voor een aantal vaccins (gelekoortsvaccin, hepatitis A- en B-vaccin, TBE-vaccin, tetanusbooster) dient voor een juiste risico-inschatting de vaccinatiegeschiedenis en/of antistoftiters bekend te zijn omdat hervaccinatie of passieve immunisatie dan mogelijk is. Als alternatief voor hepatitis A-vaccinatie kan passieve immunisatie worden toegediend (immuunglobuline) voor tijdelijke bescherming.
- **Levend verzwakte vaccins** zijn gecontra-indiceerd tijdens gebruik van immuunsuppressiva vanwege veiligheidsrisico's voor patiënten, behalve in specifieke gevallen na overleg met

een klinisch expert. Daarom wordt een patiënt bij voorkeur minimaal 4 weken vóór start van immuunsuppressiva gevaccineerd met een levend verzwakt vaccin in verband met de veiligheid van de patiënt en voor een goede opbouw van de vaccinatierespons. De termijn van 4 weken geldt niet voor het BCG-vaccin, want dit kan niet voorafgaand of tijdens immuunsuppressiva worden toegediend. Het is van belang te weten of een patiënt ooit gevaccineerd is tegen mazelenvirus (sinds 1976 in het Rijksvaccinatieprogramma) in verband met de mogelijkheid van het alsnog aanbieden van BMR-vaccinatie vóór start van immuunsuppressiva. Bij al bestaande immuniteit is toediening van een 2e vaccinatie met BMR en van het levende herpeszostervaccin bij gebruik van lage doses van sommige immuunsuppressiva wellicht mogelijk in overleg.

1 Vaccinaties en infectierisico's bij chronisch inflammatoire aandoeningen

1.1 Infectiepreventie door vaccinatie

Vaccinaties worden in Nederland op verschillende wijzen aangeboden, zie overzicht in [Tabel 1.1](#).

A. Publieke programma's

In het kader van publieke programma's:

- **Het Rijksvaccinatieprogramma (RVP)** voor kinderen en adolescenten tot 18 jaar: zie Rijksvaccinatieprogramma.nl.
- **Het hepatitis B-vaccinatieprogramma voor risicogroepen** voor mannen die seks hebben met mannen en sekswerkers, zie RIVM.nl/hepatitis-b-risicogroepen.
- **Het jaarlijkse influenzavaccinatieprogramma voor risicogroepen en personen boven 60 jaar (NPG)**. Het Gezondheidsraadadvies in 2007 adviseerde jaarlijkse influenzavaccinatie onder andere voor 'personen met verminderde weerstand tegen infecties, bijvoorbeeld door levercirrose, asplenie, auto-immuunziekten en behandeling met chemotherapie'. Zie RIVM.nl/griep.

B. Reizigersvaccinaties

Voorafgaand aan bepaalde reizen naar het buitenland worden vaccinaties geadviseerd volgens de richtlijnen van het [Landelijk Coördinatiecentrum Reizigersadvisering \(LCR\)](#).

C. Individueel

Voor individuele patiënten is het ook mogelijk om zich te laten vaccineren tegen ziekten die ook in Nederland voorkomen met vaccins die nationaal geregistreerd zijn maar niet binnen een programma vallen. Dit zijn de '[extra vaccinaties die op maat](#)'.

D. Beroepsgebonden risico

In het kader van beroepsgebonden risico worden vaccinaties toegediend zoals het hepatitis B-vaccin, kinkhoestvaccin en influenzavaccin bij gezondheidszorgpersoneel, waarover de [Gezondheidsraad in 2014](#) over heeft geadviseerd. Zie KIZA.nl.

E. Post-expositieprofylaxe (PEP)

Na blootstelling aan een ziekte kan ook worden gevaccineerd, bijvoorbeeld in het geval van (potentiële) blootstelling aan ziekten als hepatitis A en B, mazelen, rabiës, tetanus en varicella.

Voor immuungecompromitteerden bestaat daarnaast de indicatie tot toediening van (specifieke) immunoglobulinen na blootstelling, zoals mogelijk is tegen ziekten als hepatitis A en B, mazelen, rabiës, tetanus en varicella. Voor post-expositieprofylaxe zijn [LCI-richtlijnen](#).

Zie [RIVM.nl/lci](#).

Tabel 1.1 Vaccinatieprogramma's ¹

Vaccinatie	RVP	Andere programma's & <u>Extra vaccinaties op maat</u>	Reizigersvaccinaties
BCG-vaccin ²			√
BMR-vaccin ²	√		√
Buiktyfusvaccin (oraal ²)			√
Buiktyfusvaccin (parenteraal)			√
Choleravaccin			√
DTP/DKTP/DKTP-Hib-vaccin	√	√	√ (D(K)TP-vaccin)
Gelekoortsvaccin ²			√
Hepatitis A-vaccin		√	√
Hepatitis B-vaccin	√	√	√
Herpeszostervaccin		√ ²	
HPV-vaccin	√ (voor meisjes)	√	
Influenzavaccin		√	
Japane-encefalitisvaccin			√
Meningokokken ACWY-vaccin	√ (vanaf 2018)	√	√
Meningokokken B-vaccin		√	
Pneumokokkenconjugaatvaccin	√	√	
Pneumokokkenpolysacharidevaccin		√	
Rabiësvaccin			√
Rotavirusvaccin ²	√ (t.z.t. voor risicogroepen)	√	
Tekenencefalitisvaccin			√
Varicellazostervaccin		√ ²	

1. Zie voor een volledig overzicht van type vaccin, werkingsduur en benodigde immuunrespons [Tabel 5](#).

2. Levend verzwakt virus (of bacterie bij BCG), waarvoor specifieke aandacht (zie [Tabel 3.1](#) en [Tabel 3.2](#)) in verband met mogelijke specifieke risico's en contra-indicaties bij immuungecompromitteerde patiënten.

1.2 Infectierisico's bij chronisch inflammatoire aandoeningen en bij behandeling

Patiënten die immuunsuppressiva gebruiken, hebben een verhoogd risico op sommige infecties en op een gecompliceerder beloop van infecties en zijn gebaat bij vaccinatie. Die verhoogde gevoeligheid is vooral het gevolg van het gebruik van immuunsuppressiva. De ziekte zelf kan ook

bijdragen aan immuundysfunctie zoals is aangetoond voor reumatoïde artritis [2]. Patiënten met RA hebben een verhoogd risico op een pneumokokkeninfectie [3, 4], influenza [5] en herpes zosterreactivatie [3]. Door genetische en immunologische deficiënties bij SLE is er – ook zonder gebruik van immuunsuppressiva – een verhoogd risico op infectieziekten [6, 7]. Zo wordt bij SLE een ernstiger beloop van HPV-infecties beschreven [8, 9]. Dit verhoogde risico op HPV-geassocieerde cervicale dysplasie wordt ook bij IBD gezien [10, 11]. Door de verstoorde barrièrefunctie in de darm is er daarnaast een risico op infecties en ook het gebruik van immuunsuppressiva vergroot dat risico [12-15]. Voor mannen met SLE of IBD is niet uitgezocht of HPV-geassocieerde dysplasie of maligniteiten vaker voorkomen en daarom kan er nog geen aanbeveling voor HPV-vaccinatie van jongens gegeven worden.

Voor een overzicht van aandoeningen die een verhoogd risico op bepaalde – met vaccins te voorkomen – ziekten kunnen geven **tijdens** behandeling met immuunsuppressiva geven zie [Tabel 1.2](#). Dit betreft prospectief verzamelde data tijdens gebruik van immuunsuppressieve therapie, waarbij pathogenen geïsoleerd konden worden of het klinisch beeld (bijvoorbeeld pneumonie) helder was. Bij andere chronisch inflammatoire aandoeningen wordt ook een verhoogde gevoeligheid voor infecties verondersteld vanwege de pathofysiologie en door het gebruik van immuunsuppressiva, maar is dat niet prospectief uitgezocht.

Tabel 1.2 Risico's op infectieziekten bij verschillende chronisch inflammatoire aandoeningen tijdens behandeling met immuunsuppressiva

Chronisch inflammatoire aandoening	Verhoogd risico	Referenties
Reumatoïde artritis	<ul style="list-style-type: none"> • Mortaliteit t.g.v. infectieziekten in het algemeen • Pneumonie • Pneumokokkeninfecties <ul style="list-style-type: none"> ○ Reductie van ziektelast door pneumokokkenvaccinatie • Influenza <ul style="list-style-type: none"> ○ Reductie van ziektelast door griepvaccinatie • HPV: cervicale dysplasie • Herpes zoster 	[16] [17, 18] [19, 20] [21] [5] [22-25] [26] [27]
IBD	<ul style="list-style-type: none"> • Pneumokokkeninfecties • HPV: cervicale dysplasie • Herpes zoster 	[19] [26] [28]
SLE	<ul style="list-style-type: none"> • Pneumokokkeninfecties • Herpes zoster • HPV: cervicale dysplasie 	[29] [30] [31]
Psoriasis	Mortaliteit door infecties in het algemeen	[32]

De behandeling zelf is ook bepalend voor het infectierisico, wat bleek uit meerdere prospectieve onderzoeken bij de meest voorgeschreven medicatie:

- **Corticosteroïden** verhogen het risico op meerdere typen infecties [33] [34, 35]. Hierbij wordt een dosis van prednison ≥ 10 mg/dag of een cumulatieve dosis van meer dan 700 mg als risicoverhogend gerapporteerd bij volwassenen.
- **Anti-TNF**-behandeling bij RA-patiënten geeft een hoger risico op ernstige infecties dan conventionele DMARD's, maar het risico op herpeszosterinfectie is niet verhoogd [36]. Ook bij de ziekte van Crohn is gebruik van infliximab onafhankelijk geassocieerd met ernstige infecties; gelijktijdig gebruik van andere immuunsuppressiva verhoogt het risico bij anti-TNF therapie nog meer [23, 37, 38].
- **Methotrexaat** verhoogt ook het risico op infecties [39], maar bij de lage doses die bij RA worden gebruikt ($< 0,4$ mg/kg/week), is het bewijs daarvoor niet sterk [2].

- **Azathioprine** geeft een matig verhoogd risico op infecties, onder andere op herpeszosterinfectie [28, 40].

Voor infectierisico's bij gebruik van andere immuunsuppressiva zie [Tabel 4.4](#).

Naast medicatie spelen nog **andere factoren** een rol bij het verhoogde risico op infectieziekten, zoals leeftijd > 60 jaar, COPD, chronische nierziekte, chronische leverziekte, diabetes mellitus, ondervoeding, functionele asplenie en roken [41] [42]. Een aantal van deze factoren kan ook de vaccinatierespons negatief beïnvloeden, zoals oudere leeftijd en chronische nierziekte (o.a. voor hepatitis B-vaccinatie [43]).

1.3 Mate van immuunsuppressie

De mate van immuunsuppressie wordt bepaald door de klasse van immuunsuppressiva en de dosis en lengte van toediening van het immuunsuppressivum. In [Hoofdstuk 5](#) staat voor de immuunsuppressieve middelen weergegeven of specifiek de humorale of de cellulaire immuniteit wordt beïnvloed of beide.

Er is hierbij sprake van verschillende soorten risico's. Deze risico's lopen niet volledig gelijk op.

- Een verhoogd risico op infectieziekten of een ernstiger beloop ervan. Een verhoogd infectierisico is vooral bekend bij hoge doses immuunsuppressiva, bij gebruik van anti-TNF en bij het gebruik van combinaties van immuunsuppressiva, dus gelijktijdig gebruik van 2 of meer immuunsuppressiva.
- Een verhoogd risico op een afgenomen vaccinatierespons. Dit is vooral bekend bij hoge doses immuunsuppressiva, gebruik van anti-CD20 (rituximab) en combinaties van immuunsuppressiva. Dit geldt vooral bij de respons op primovaccinatie. Revaccinatie (booster) tijdens gebruik van immuunsuppressiva bij al bestaand immunologisch geheugen ten gevolge van eerdere blootstelling door ziekte of vaccinatie, leidt vaak wel tot een acceptabele vaccinatierespons.

Soms kan het nodig zijn de (re)vaccinatie uit te stellen tot een later moment waarop (intensieve) immuunsuppressiva is afgebouwd. Hierbij moet rekening worden gehouden met de *wash out*-periode omdat de meeste immuunsuppressiva tot meerdere maanden na staken nog een immuunsuppressief effect kunnen hebben. Voor het functionele herstel van immuniteit is niet alleen nodig dat aantallen T- en B-cellen weer toenemen, maar ook de kwaliteit van de

afweerrespons weer adequaat is. Voor de verschillende immuunsuppressiva is die periode beschreven in ([Tabel 5](#)).

Bij lage doseringen van monotherapie met corticosteroiden of methotrexaat is er geen of slechts een beperkt verhoogd infectierisico. Ondanks hun ziekte-modulerend effect is er daarbij ook maar weinig tot geen negatief effect op de vaccinatierespons. De lage doseringen worden daarom als niet-significant immuunsuppressief beschouwd in de internationale richtlijnen ([Tabel 4.1](#)).

In deze richtlijnen wordt meestal bij corticosteroiden een prednisondosering van < 20 mg/dg (of equivalent) minder dan 2 weken aangehouden als niet-significant immuunsuppressief. Voor kinderen < 10 kg wordt een dosis van ≥ 2 mg/kg geclassificeerd als ernstig immuunsuppressief [44]. In deze handleiding hanteren wij als grens hiervoor een dosering van prednison op < 10 mg/dg (0,5 mg/kg bij kinderen). De reden hiervoor is dat een dosering van prednison ≥ 10 mg/dg het infectierisico verhoogt [34], de vaccinatierespons daarbij minder wordt [45] en er dus een potentieel veiligheidsrisico bij levend verzwakte vaccins ontstaat. Zo wordt een prednisondosering van < 10 mg/dg als monotherapie ([Tabel 4.2](#)) niet als een absolute contra-indicatie gezien voor vaccinatie met het [gelekoortsvaccin](#). Wel wordt aangeraden hierover te overleggen met een expert voor de afweging van noodzaak en risico's.

Naast immuunsuppressiva zijn er andere medicijnen die een anti-inflammatoire werking hebben en frequent worden voorgeschreven bij chronisch inflammatoire aandoeningen (bijv. NSAID's, chloroquine). Deze middelen hebben geen immuunsuppressief effect en veroorzaken daardoor geen afgenomen vaccinatierespons ([Tabel 4.3](#)).

1.4 Veiligheid van vaccineren bij chronisch inflammatoire aandoeningen

Infectie met de vaccinstam van een levend verzwakt vaccin

Tijdens gebruik van de meeste immuunsuppressiva kan bij een onderdrukte afweerrespons bij primovaccinatie met een levend verzwakt vaccin een infectie met de vaccinstam optreden met ziekte en/of secundaire transmissie tot gevolg. Hiervan zijn een aantal gevallen beschreven. Een 49-jarige vrouw met een overlapbeeld van RA en SLE overleed na vaccinatie met het gelekoortsvaccin, terwijl zij mogelijk corticosteroiden en methotrexaat kreeg [46]; na mazelenvaccinatie zijn fatale mazelenvaccinavirusinfecties beschreven bij

immuungecompromitteerde patiënten [47]; na varicellavaccinatie bij een 4-jarig kind met ALL overleed het kind ten gevolge van vaccinvirusinfectie [48]; een 79-jarige man met CLL zonder actieve chemotherapie overleed na vaccinatie met het levend verzwakte herpeszostervaccin [49] en een fatale BCG-infectie is beschreven bij een neonaat van een moeder die infliximab tijdens zwangerschap kreeg [50]. Zie ook de review door Croce et al [51] voor non-fatale infecties na vaccinatie. Dit is een van de redenen waarom er altijd een periode van minimaal 4 weken tussen vaccinatie met levend verzwakte vaccins en start van immuunsuppressiva moet worden gehanteerd. Deze periode van 4 weken geldt niet voor het BCG-vaccin, omdat er na vaccinatie met dit vaccin gedurende een langere periode nog altijd een BCG-infectie kan ontstaan. BCG-vaccin is vanwege dit risico dus altijd gecontra-indiceerd bij mogelijke of aanstaande immuundeficiëntie. Ook voor rotavirusvaccin en oraal buiktyfusvaccin geldt altijd een absolute contra-indicatie voor vaccinatie tijdens gebruik van immuunsuppressiva.

Verder is het gebruik van rituximab (anti-CD20) altijd een contra-indicatie voor levend verzwakte virusvaccins. Door gebruik van rituximab kan de benodigde humorale respons voor virale suppressie na vaccinatie sterk afgenomen zijn, met het risico op infectie met het vaccinvirus. Een bekend voorbeeld van het wegvallen van de humorale respons door rituximab is de reactivatie van een chronische hepatitis B-infectie tijdens gebruik van rituximab [54].

Bij bestaand immunologisch geheugen na een eerdere BMR-vaccinatie of na een eerder doorgemaakte varicella-infectie, is het toedienen van een 2e BMR-vaccinatie of vaccinatie met het levend verzwakte herpeszostervaccin waarschijnlijk wel veilig tijdens gebruik van immuunsuppressiva [52, 53]. Echter, vanwege het ontbreken van een goede onderbouwing en ervaring wat dat voor de veiligheid van de individuele patiënt betekent, wordt vaccinatie in de meeste andere richtlijnen afgeraden. Hooguit bij selecte immuunsuppressiva of lage doseringen van immuunsuppressiva is vaccinatie met een levend verzwakt vaccin mogelijk in overleg met een klinisch expert.

Toediening van sommige levend verzwakte vaccins aan huisgenoten van immuungecompromitteerde patiënten, zoals oraal poliovirusvaccin, oraal rotavirusvaccin en in geval van *rash* en blaasjes na [varicellavaccin of herpeszostervaccin](#), kan een potentieel risico geven op transmissie van het vaccinvirus van de huisgenoot naar de immuungecompromitteerde patiënt.

Onbehandelde patiënten

De aanwezigheid van een onbehandelde inflammatoire aandoening heeft weinig tot geen invloed op de vaccinatierespons. Echter, deze patiënten kunnen wel een verhoogde gevoeligheid voor infecties hebben, zoals boven beschreven voor RA en SLE. Levend verzwakte vaccins zijn wel veilig bij onbehandelde patiënten, met uitzondering van zwangere vrouwen bij wie levende verzwakte vaccins altijd gecontra-indiceerd zijn in verband met het risico op transplacentaire infectie van de foetus [55].

Exacerbatie van auto-immuunziekte

Onderzoek naar de vaccinatierespons bij chronisch inflammatoire aandoeningen is meestal gedaan bij patiënten die behandeld worden in een rustige fase van ziekte. Er zijn weinig tot geen aanwijzingen dat vaccineren dan een exacerbatie of verslechtering van de chronisch inflammatoire aandoening veroorzaakt [14, 56-58].

Hierbij is vooral gekeken naar het effect van geïnactiveerde vaccins op het beloop van de chronisch inflammatoire aandoening, omdat het effect van levend verzwakte vaccins niet of slechts zeer beperkt onderzocht kan worden. Immers, toediening van levend verzwakte vaccins is over het algemeen gecontra-indiceerd tijdens gebruik van immuunsuppressiva vanwege een potentieel veiligheidsrisico. Onvoldoende onderzocht is of de toediening van levend verzwakte vaccins leidt tot exacerbatie van chronisch inflammatoire aandoeningen. Zekerheidshalve wordt daarom bij multiple sclerose geadviseerd om niet in de 4-6 weken na een exacerbatie te vaccineren met het gelekoortsvaccin vanwege mogelijke exacerbaties van MS. Het is advies is te wachten tot er een stabielere klinische situatie is ontstaan [59].

Toediening van geïnactiveerde vaccins, waaronder het influenzavaccin, hepatitis B-vaccin en tetanusvaccin, wordt wel als veilig beschouwd bij MS-patiënten. Van andere vaccins zijn geen gegevens bekend over het risico op exacerbatie van MS. Voor andere chronische inflammatoire aandoeningen bestaat geen tijdsbeperking voor vaccineren met een levend verzwakt vaccin na een exacerbatie en geldt alleen de standaard aanbeveling minimaal 4 weken voor start van immuunsuppressiva te vaccineren en de contra-indicatie tijdens gebruik van immuunsuppressiva te vaccineren met een levend verzwakt vaccin.

2 Checklists bij vaccinatiezorg

2.1 Checklist voor voorschrijvers van immuunsuppressiva

Als er een chronisch inflammatoire aandoening wordt gediagnosticeerd en behandeling wordt overwogen, is het noodzakelijk om onderstaande gegevens te verifiëren vóór start van immuunsuppressiva. Individuele risicofactoren zoals gedrag, reisplannen, blootstelling aan pathogenen, leeftijd, vaccinatiegeschiedenis en co-morbiditeit moeten meegenomen worden. Verwijzing naar een vaccinatiecentrum is aanbevolen vóór de start van, maar ook tijdens behandeling met immuunsuppressieve medicatie.

Tabel 2.1 Checklist voor voorschrijvers van immuunsuppressiva bij volwassenen en kinderen

Vaccinaties	Wie en wat	Opmerkingen
Noodzaak reizigersvaccinaties	Zijn er reisplannen nu of in toekomst?	Verwijs naar (reizigers)vaccinatiecentrum voor indicatiestelling vooral i.v.m. gelekoortsvaccin ² (gecontra-indiceerd tijdens immuunsuppressiva).
Zwangerschap Hoofdstuk 7	Elke zwangere die tijdens zwangerschap <i>biologicals</i> gebruikt	Tijdens zwangerschap zijn alle levend verzwakte vaccins gecontra-indiceerd. Indien indicatie voor toediening van levend verzwakt vaccin aan neonaat verwijzen naar kinderarts i.v.m. mogelijke contra-indicatie.
Check RVP-vaccinaties Tabel 2.2	Elke patiënt vóór start immuunsuppressiva. Vaccinatiestatus op te vragen via Regiokantoor RIVM-DVP . Bij onbekende vaccinatiegeschiedenis bijv. in buitenland opgegroeid of mogelijk geen kindervaccinaties gehad: check serologie van mazelen, tetanus, gele koorts, hepatitis A en B,	Ontbrekende vaccinaties aanvullen volgens RVP-inhaalschema <ul style="list-style-type: none">• Mazelen: eenmalig BMR²• D(K)TP¹:<ul style="list-style-type: none">○ Indien niet/gedeeltelijk, opnieuw 3 vaccinaties D(K)TP○ Elke 10 jaar booster• Gele koorts: indien titer aanwezig geen revaccinatie nodig (alleen bij specifieke medische risicogroepen)

Vaccinaties	Wie en wat	Opmerkingen
	varicella, naast de andere protocollaire bepalingen naar eerdere blootstelling aan infecties.	
Gele koorts² i.g.v. reis Zuid-Amerika of Afrika	Check vaccinatiestatus of serostatus als geboren in Zuid-Amerika of Afrika	Minimaal 4 weken voor start van immuunsuppressiva. Overleg met klinisch expert in verband met contra-indicatie voor vaccinatie onder immuunsuppressiva ² .
Mazelen Tabel 2.1 en Tabel 2.2	Voor in Nederland geboren personen: Check alleen serologie indien onduidelijkheid over doorgemaakte mazeleninfectie, geboortecohort van 1965-1975 of indien slechts éénmalig mazelenvaccinatie (geboren 1976-1977). Positief: geen vaccinatie nodig. Negatief: 1 x BMR ² .	Minimaal 4 weken voor start immuunsuppressiva. Overleg met klinisch expert in verband met contra-indicatie, mogelijk uitzondering bij geselecteerde immuunsuppressiva of lage doses (Tabel 4.3). <ul style="list-style-type: none"> Aanname is dat iedereen geboren vóór 1965 mazelen heeft doorgemaakt: geen noodzaak titerbepaling of vaccinatie met BMR. Bij personen geboren 1965-1976 altijd serologie omdat zij geen mazelenvaccinatie hebben gehad en weinig natuurlijke immuniteit door weinig circulatie vanaf 1965. Personen geboren in 1976 en 1977: slechts éénmaal mazelenvaccinatie in RVP. Verricht serologie, want mogelijk negatief na 1 vaccinatie. LCI-richtlijn gezondheidsmedewerkers: pas na de start van 2x BMR-vaccinatie² (in 1987 voor iedereen geboren vanaf 1978) wordt een adequate vaccinatierespons verondersteld.
Serologische bepaling vóór reizen Tabel 2.1 en Tabel 2.2	Hepatitis A Mazelen	<ul style="list-style-type: none"> Indien eerder gevaccineerd tijdens immuunsuppressiva: bepaal titer vóór reis. Revaccinatie met hepatitis A-vaccin¹ bij negatieve uitslag gevolgd door opnieuw titercontrole, of evt. toediening immuunglobulines BMR-vaccinatie²
Seizoensgriep (via huisarts) Tabel 2.1	Elke patiënt met immuunsuppressiva en onbehandelde SLE-patiënt	<ul style="list-style-type: none"> Universele jaarlijkse aanbeveling voor influenzavaccinatie¹ Uitzondering tijdens (of 6-12 maanden na) anti-CD20 (Rituximab)

Vaccinaties	Wie en wat	Opmerkingen
Pneumokokken Tabel 2.1 en Tabel 2.2	Elke patiënt met immuunsuppressiva	<ul style="list-style-type: none"> • Universele aanbeveling PCV13¹ gevolgd door PPV23¹ • Uitzondering tijdens of 6-12 maanden na anti-CD20 (Rituximab)
Hepatitis B ¹ Tabel 2.1	Voor risicogroepen geboren voor 2011 (buitenlandse reizen, seksueel risicogedrag, geboren in niet-Westers land)	<ul style="list-style-type: none"> • Indicatie voor risicogroepen vanwege het risico op ernstiger beloop of reactivatie tijdens bij hoge doses en gebruik <i>biologicals</i> • Post-HBV-vaccinatie titercontrole anti-HBs
<ul style="list-style-type: none"> • Varicella • Herpes zoster² Tabel 2.1 en Tabel 2.2	Geen aanbeveling tot vaccinatie.	Individuele overweging: indien anamnestic niet/onbekend is of patiënt waterpokken heeft doorgemaakt serologie bepalen: IgG-positief: vaccinatie met zostervaccin. Contra-indicatie Zostavax ² tijdens immuunsuppressiva. <ul style="list-style-type: none"> • Bespreek zo nodig mogelijkheid tot vaccinatie met Shingrix¹ • Universele aanbeveling ontbreekt

1: Betreft geïnactiveerd vaccin; bij voorkeur minimaal 2 weken vóór start van immuunsuppressieve therapie toedienen

2: Betreft levend verzwakt vaccin; minimaal 4 weken vóór start van immuunsuppressieve therapie toedienen, anders gecontra-indiceerd

2.2 Checklist voor vaccinerend arts

Bij verwijzing van de behandelend arts of als een patiënt met een chronisch inflammatoire aandoening zich presenteert bij een vaccinatiepolikliniek/huisarts worden individuele risicofactoren gewogen, zoals medicatie, gedrag, reisplannen, vaccinatiegeschiedenis, blootstelling aan pathogenen, leeftijd en co-morbiditeit. Tabel 2.2 geeft aanbevelingen over eventuele contra-indicaties en antistoftitercontroles.

Tabel 2.2 Checklist voor vaccinerend arts

Stappen	Wie en wat	Aanbeveling
Stel vaccinatieplan op	<ul style="list-style-type: none"> • Vaccinatiegeschiedenis • Reisplannen • Gelekoortsvaccinatie² • Specifieke reizigersvaccinaties 	<ul style="list-style-type: none"> • Levend verzwakte vaccins: min. 4 weken vóór start van immuunsuppressiva, met uitzondering van BCG-vaccinatie (is altijd gecontra-indiceerd). • Tijdens gebruik van immuunsuppressiva: overleg klinisch expert
Noodzaak tot RVP-vaccinaties bij een kind	Kinderen die met immuunsuppressiva behandeld gaan worden	<ul style="list-style-type: none"> • Standaardschema's kunnen vervroegd worden zodat vóór start van immuunsuppressiva de benodigde vaccins toegediend kunnen worden: • 2e BMR-vaccin kan vanaf 16 maanden worden toegediend, bij voorkeur 4 weken vóór start van immuunsuppressiva, of anders tijdens immuunsuppressiva alleen in overleg met kinderarts. • HPV-vaccin kan vanaf 9 jaar i.p.v. 12 jaar • DTP-vaccin kan vanaf 6 jaar i.p.v. 9 jaar
Check gebruik van huidige immuunsuppressiva, inclusief start- en stopdatum Tabel 5	Groepen van immuunsuppressiva en hun werking op het immuunsysteem	<ul style="list-style-type: none"> • Overleg hoofdbehandelaar vóór start vaccinatie (Checklist 2.1) • Zijn er serologische bepalingen beschikbaar? (zie Checklist 2.1) • Check of medicatie immuunsuppressief effect heeft (Tabel 5) • Check <i>wash out</i>-periode na staken/recente switch (Tabel 5) <p><i>Bij eenmalig bezoek:</i></p>

Stappen	Wie en wat	Aanbeveling
		<ul style="list-style-type: none"> • Bij noodzaak tot geïnactiveerde reizigersvaccinaties zoveel mogelijk toedienen vóór start van immuunsuppressiva (geen contra-indicatie gelijktijdige toediening meerdere geïnactiveerde vaccins). • Indicatie voor pneumokokkenvaccinatie (PCV13¹) en DTP¹ booster (indien > 10 jaar geleden laatste DTP-vaccinatie). • Maak afspraak voor PPV23-revaccinaties via polikliniek of huisarts, die dan tijdens immuunsuppressiva wordt toegediend. • Verwijs patiënt in tijd van influenzavaccinatiecampagne (okt-nov) naar de huisarts voor de griepvaccinatie. • Check vaccinspecifieke aanbevelingen over titercontrole / dosisaanpassing / immunoglobulinen / vervolgsafspraken (Tabel 3.1 voor volwassenen of Tabel 3.2 voor kinderen) • Overleg bij noodzaak levend verzwakte vaccins met klinisch expert indien al gebruik van immuunsuppressiva.
Start van immuunsuppressiva ≥ 4 weken Tabel 3.1 en Tabel 3.2	<ul style="list-style-type: none"> • Geen contra-indicatie levend verzwakte vaccins • Geen afgenomen vaccinatierespons van geïnactiveerde vaccins 	<ul style="list-style-type: none"> • Geïndiceerde vaccins toedienen. Afspraken maken voor vervolgvaccinaties. • PCV en minimaal 2 maanden later PPV23 (zo nodig tijdens immuunsuppressiva) • Overige vaccins volgens schema's Tabel 3.1 en Tabel 3.2 • Check vaccinspecifieke aanbevelingen over titercontrole
Start van immuunsuppressiva < 4 weken of indicatie voor vaccinatie tijdens gebruik van immuunsuppressiva Tabel 3.1 en Tabel 3.2	<ul style="list-style-type: none"> • Contra-indicatie levend verzwakte vaccins • Indien start over 2-4 weken: geen afgenomen vaccinatierespons van geïnactiveerde vaccins • Reeds gestart: mogelijk afgenomen vaccinatierespons geïnactiveerde vaccins 	<ul style="list-style-type: none"> • Check vaccinspecifieke aanbevelingen over titercontrole

Stappen	Wie en wat	Aanbeveling
Immuunsuppressiva recent veranderd Tabel 3.1	<ul style="list-style-type: none"> Contra-indicatie levend verzwakte vaccins Mogelijk afgenomen vaccinatierespons geïnactiverde vaccins 	<ul style="list-style-type: none"> Verifieer werkingsduur immuunsuppressiva na staken (<i>wash out</i>-periode) i.v.m. effectiviteit en veiligheid Overleg bij toedienen levend verzwakte vaccins met klinisch expert is noodzakelijk
Serologische titer bepaling ná vaccinatie tijdens immuunsuppressiva Tabel 3.1 en Tabel 3.2	<ul style="list-style-type: none"> Hepatitis A¹ Hepatitis B¹ 	<ul style="list-style-type: none"> Mogelijkheid toedienen immunoglobulinen in geval van uitblijvende respons na hepatitis A-vaccinatie en geplande reis endemisch gebied Post-HBV-vaccinatie-titercontrole: indien anti-HBs < 10 mIU/ml hepatitis B-vaccinatie¹ herhalen.
Informatie vaccinatie patiënt/hoofdbehandelaar		<ul style="list-style-type: none"> Geef vaccinatieboekje aan patiënt Zo nodig schriftelijk bericht hoofdbehandelaar

1: Betreft een geïnactiverd vaccin; bij voorkeur minimaal 2 weken vóór start van immuunsuppressieve therapie

2: Betreft een levend verzwakt vaccin; minimaal 4 weken vóór start van immuunsuppressieve therapie

3 Aanbevelingen voor vaccinatie

3.1 Vaccinatie-adviezen bij chronische inflammatoire aandoeningen voor volwassenen

Onderstaande tabel geeft vaccinatie-aanbevelingen zoals geformuleerd in bestaande (inter)nationale aanbevelingen. Er zijn verschillende indicaties:

- 1) actieve aanbeveling (A) in verband met verhoogd risico door ziekte en/of behandeling als standaardmaatregel;
- 2) zo nodig (ZN) als aanbeveling bij persoonlijk risico door mogelijke blootstelling of contact;
- 3) contra-indicatie. Dat kan een absolute contra-indicatie (X) en een relatieve contra-indicatie (rCI) zijn. Bij een relatieve contra-indicatie kan bij specifieke middelen of dosering van immuunsuppressiva soms toch worden gevaccineerd, maar alleen in overleg met een klinisch expert. Bij voorkeur wordt de patiënt vóór start van immuunsuppressiva gevaccineerd voor het bereiken van een optimale vaccinatierespons.

Tabel 3.1 Vaccinatie-adviezen bij chronische inflammatoire aandoeningen voor volwassenen

Vaccin	Aanbeveling	Doelgroepen*	Vaccinatieschema en vaccin-specifieke opmerkingen
<i>Geïnactiveerde vaccins</i>			
1	Influenza (seizoensgriep)	A	<p>Conform ECCO [14], EULAR [3], NPG: Sterke aanbeveling voor jaarlijkse vaccinatie (en/of ≥ 60 jaar).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Elk najaar 1 vaccinatie. • Ook tijdens gebruik immuunsuppressiva. • Uitvoering volgens SNPG door huisarts.
2	Hepatitis B	A/ZN	<p>Voor risicogroepen, bepaalde beroepsgroepen en op basis van reisbestemming. PEP bij prik- en seksincidenten: zie LCI-richtlijn.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vaccinatieschema: 0-1-6 maanden. • Bij voorkeur geen 10 μg HBsAg/ml. • Titercontrole 4-8 weken na laatste dosis; indien anti-HBs ≤ 10 IU/ml eenmalig revaccineren met 20-40 μg HBsAg/ml (of herhalen van totaal schema met deze dosering) en dan opnieuw titercontrole. • Alternatief: combinatievaccinatie tegen HAV en HBV (0-1-6 maanden) bij seronegativiteit voor beiden.

Vaccin		Aanbeveling	Doelgroepen*	Vaccinatieschema en vaccin-specifieke opmerkingen
3	HPV	A	Conform ECCO [14], EULAR [3] Aanbevolen voor vrouwen tot 26 jaar. Sinds 2010 in RVP.	<ul style="list-style-type: none"> Vaccinatieschema t/m 14 jaar: 2 doses, 15 tot 26 jaar: 3 doses. Sterke aanbeveling voor vrouwen \leq 26 jaar met IBD en SLE. Effectiviteit bij vrouwen > 26 jaar niet uitgezocht.
4	Pneumokokken-conjugaat (PCV)	A	Conform ECCO [14] en EULAR [3] Sterke aanbeveling voor vaccinatie indien met immuunsuppressiva behandeld, ook bij (mogelijk) afgenomen vaccinatierespons door medicatie. Bij SLE ook zonder behandeling geïndiceerd. Geïndiceerd bij asplenie . Sinds 2006 in RVP.	<ul style="list-style-type: none"> Bij voorkeur vóór start immuunsuppressiva. Ook tijdens behandeling geïndiceerd. Eenmalig. Eerst PCV13 gevolgd door PPV23 na \geq 2 maanden. Indien PPV23 al eerder toegediend is, dan PCV13 na interval van minimaal 1 jaar na PPV23 toedienen. Indien PCV10 via RVP gekregen: geen noodzaak additionele toediening PCV13.
5	Pneumokokken-polysacharide (PPV)	A	Conform ECCO [14] en EULAR [3]. Geïndiceerd bij asplenie .	<ul style="list-style-type: none"> Eerst PCV 13 gevolgd door PPV 23 na \geq 2 maanden. Herhalen elke 5 jaar.
6	D(K)TP	ZN	Op basis van reisbestemming. PEP bij wonden (LCI-richtlijn). DKT geïndiceerd als maternale vaccinatie voor zwangere vrouwen binnen het RVP . Sinds 1954 in RVP.	<ul style="list-style-type: none"> Revaccinatie elke 10 jaar. Bij wonden: Indien niet/gedeeltelijk gevaccineerd, bij gebruik van meerdere immuunsuppressiva of tijdens of < 6 maanden na staken van rituximab: DTP-vaccinatie en TIG toedienen als tetanus-profylaxe. Na elk nieuw risico-incident overweeg TIG en eenmalige revaccinatie.
7	Hib	ZN	Geïndiceerd bij asplenie . Sinds 1993 in RVP.	Eenmalig.
8	Meningokokken B	ZN	Geïndiceerd bij asplenie en bij eculizumab .	2 doses: 0 en 1 maand.
9	Tetanustoxoïd	ZN	PEP Tetanus bij wonden: zie LCI-richtlijn .	<ul style="list-style-type: none"> Revaccinatie elke 10 jaar (of via D(K)TP-vaccin). Bij wonden: Indien niet/gedeeltelijk gevaccineerd, of tijdens gebruik immuunsuppressiva: eenmalige vaccinatie en TIG toedienen. Na elk nieuw risico-incident overweeg PEP: TIG en eenmalige revaccinatie.

Vaccin		Aanbeveling	Doelgroepen*	Vaccinatieschema en vaccin-specifieke opmerkingen
10	Herpes zoster (Shingrix)			Per 2019 kan een nieuw geïnactiveerd herpeszostervaccin (recombinant, geadjuveerd vaccin) zonder contra-indicaties toegediend worden aan immuungecompromitteerde patiënten, waardoor preventie van herpes zoster boven 50 jaar vergemakkelijkt wordt. Echter, effectiviteitsdata, vergoedingsadvies en Gezondheidsraadadvies hierover ontbreken nog.
Reizigersvaccinaties (geïnactiveerd)				
11	Buiktyfus (parenteraal)	ZN	Op basis van reisbestemming.	Eenmalig (beschermingsduur max. 3 jaar).
12	Cholera	ZN	Geen indicatie voor reizigers.	2 doses met minimaal 1 week interval (oraal).
13	Hepatitis A	ZN	Op basis van reisbestemming. Voor PEP: zie LCI-richtlijn .	<ul style="list-style-type: none"> Bij voorkeur vóór start van immuunsuppressiva. Vaccinatieschema: 0 en 6-12 maanden. Alternatieve schema's onvoldoende gevalideerd. Eén vaccinatie tijdens immuunsuppressiva biedt onvoldoende bescherming. Titercontrole na vaccinatie(s); indien afwezige vaccinatierespons of onvoldoende tijd voor vaccinatie: HAV-immunoglobulinen voorafgaand aan reis. Overweeg na blootstelling PEP.
14	Japanse encefalitis	ZN	Op basis van reisbestemming.	<ul style="list-style-type: none"> Vaccinatieschema: 2 doses maand 0, 1. Eventueel boostervaccinatie 12-24 maanden na de primaire vaccinatie. Leeftijdsafhankelijke dosering.
15	Meningokokken ACWY	ZN	Op basis van reisbestemming. Geïndiceerd bij asplenie en bij gebruik van eculizumab. Sinds mei 2018 in RVP.	Eenmalig.
16	Rabiës	ZN	Op basis van reisbestemming. Conform CDC , WHO .	<ul style="list-style-type: none"> Vaccinatieschema (pre-expositie profylaxe): 2 doses dag 0, 7. Geeft levenslange basisbescherming. Bij immuunsuppressie: PrEP 3-dosesschema op dag 0, 7 en 21-28.

Vaccin	Aanbeveling	Doelgroepen*	Vaccinatieschema en vaccin-specifieke opmerkingen
			<ul style="list-style-type: none"> Na blootstelling blijft altijd PEP-behandeling noodzakelijk. PEP bij immuunsuppressie: revaccinaties en zo nodig rabiësimmunoglobulinen (MARIG), ongeacht vaccinatiestatus.
17	Tekenencefalitis (FSME)	ZN	<p>Op basis van reisbestemming.</p> <ul style="list-style-type: none"> Vaccinatieschema: 0, 1, 6 maanden Boostervaccinatie na 3 of 5 jaar, afhankelijk van leeftijd. Leeftijdsafhankelijke dosering. Titerbepaling 4 weken na 2e dosis en herhalen van 2e dosis bij onvoldoende vaccinatierespons, 3e vaccinatie op gebruikelijke interval plus titer herhalen na 3e dosis. Alternatieve schema's bij immuungecompromitteerde patiënten onvoldoende gevalideerd.
Levend verzwakte vaccins			
18	BCG	X	<p>Op basis van reisbestemming.</p> <p>Contra-indicatie tijdens gebruik van immuunsuppressiva.</p>
19	BMR (bof, mazelen, rubella)	X / rCI	<p>O.a. op basis van reisbestemming, potentieel infectierisico ook in Nederland.</p> <p>Sinds 1976 in RVP (tot 1 dosis 1987 1 dosis, 2e dosis sinds 1987).</p> <p>PEP na blootstelling: zie LCI-richtlijn.</p> <ul style="list-style-type: none"> Eenmalig bij ongevacineerde volwassenen. Vóór start immuunsuppressiva indien geen aanwezige mazelenimmunitet (serologisch bepaald). 1e vaccinatie: absolute contra-indicatie tijdens immuunsuppressiva. Na blootstelling indicatie PEP-behandeling: passieve immunisatie bij seronegatieve, ernstig immuungecompromitteerde patiënten.
20	Buiktyfus (oraal)	X	<p>Op basis van reisbestemming.</p> <p>Gebruik geïnactiveerd vaccin (i.m.).</p>
21	Gele koorts	X	<p>Op basis van reisbestemming. Bezoek aan hoog-endemische gelekoortsgebieden dient te worden afgeraden aan ongevacineerde patiënten met een ernstig gestoorde humorale of cellulaire afweer, die het vaccin daarom niet kunnen ontvangen.</p> <ul style="list-style-type: none"> Eenmalig. Bij voorkeur minimaal 4 weken vóór start immuunsuppressiva, want gecontra-indiceerd tijdens gebruik van immuunsuppressiva (uitgezonderd lage dosering corticosteroïden conform ACIP-richtlijnen).
22	Rotavirus	n.v.t.	<p>Alleen geregistreerd voor zuigelingen</p>

Vaccin		Aanbeveling	Doelgroepen*	Vaccinatieschema en vaccin-specifieke opmerkingen
23	Varicellazostervirus (VZV) <ul style="list-style-type: none"> • Varicella • Herpes zoster (hogere dosis vaccinvirus) 	rCI	<p>ECCO [14] en EULAR [3] geven geen sterke aanbeveling tot vaccinatie. Als optie kan dit alleen na serologische controle:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Indien VZV IgG-negatief: vaccinatie met varicellavaccin is mogelijk vóór start immuunsuppressiva. • Indien VZV IgG-positief en/of anamnestic waterpokken: zoster vaccin is mogelijk vóór start van immuunsuppressiva. 	<p>Varicellavaccinatie ter preventie van waterpokken:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vaccinatieschema: 2 doses, week 0, 4-8. • Contra-indicatie tijdens gebruik van immuunsuppressiva, tenzij 2e dosis \geq 4 weken vóór start immuunsuppressiva gegeven kan worden of vaccinatie tijdens lage dosis corticosteroïden. <p>Herpeszostervaccinatie ter preventie van gordelroos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Eenmalig. Contra-indicatie tijdens immuunsuppressiva, behalve bij geselecteerde patiënten (Tabel 4.3).

* aanbeveling in (inter)nationale richtlijnen

Legenda

A	Actieve aanbeveling in verband met verhoogd risico door ziekte en/of behandeling
rCI	Relatieve contra-indicatie bij specifieke medicatie of dosering van medicatie
ZN	Zo nodig; aanbevolen bij persoonlijk risico door mogelijke blootstelling/contact
X	Absolute contra-indicatie (vanwege gebruik van medicatie)

3.2 Vaccinatie-adviezen bij chronisch inflammatoire aandoeningen voor kinderen < 18 jaar

Tabel 3.2 Vaccinatie-adviezen bij chronisch inflammatoire aandoeningen voor kinderen < 18 jaar

	Vaccin	Aanbeveling	Doelgroep*	Vaccinatieschema en vaccin-specifieke opmerkingen
Geïnactiveerde vaccins				
1	D(K)TP	RVP	In RVP is DKT vanaf 1954 ingevoerd, poliovaccin vanaf 1962 toegevoegd aan DKT. Post-expositie profylaxe bij wonden: zie LCI-richtlijn .	Tetanusprofylaxe bij verwonding: indien niet/gedeeltelijk gevaccineerd of bij combinatietherapie of tijdens of < 6 maanden na staken van rituximab: eenmalige vaccinatie en overweeg TIG. Na elk nieuw risico-incident overweeg PEP: TIG en eenmalige revaccinatie.
2	DKTP-Hib-HepB	RVP	Hepatitis B sinds 2011 in RVP.	
3	Haemophilus influenzae type b	RVP	Geïndiceerd bij asplenie . Sinds 1993 in RVP.	Bij bevestigd vaccinfalen na herstel van bewezen invasieve Hib-infectie eenmalig revaccineren.
4	Hepatitis B	RVP/A	In RVP als combinatievaccin (DKTP-Hib-HepB) voor kinderen geboren \geq 1 augustus 2011. Indien ongevaccineerd: indicatie i.g.v. contacten met HBsAg-positieve personen of hoog risico prik- of seksincidenten. In geval van post-expositie profylaxe: zie LCI-richtlijn .	Vaccinatie tijdens gebruik immuunsuppressiva: <ul style="list-style-type: none"> • Bij voorkeur \geq 20μg HBsAg/ml, vaccinatieschema maand 0, 1, 6. • Alternatief: combinatievaccinatie tegen HAV en HBV (0-1-6 maanden) indien seronegatief voor beiden. • Titercontrole 4-8 weken na laatste dosis; indien anti-HBs \leq 10 IU/ml eenmalig revaccineren met 20-40 μg HBsAg/ml (of herhalen van totaal schema met deze dosering) en dan opnieuw titercontrole.
5	HPV	RVP	Conform ECCO [14], EULAR [45, 60]. Sinds 2010 in RVP.	<ul style="list-style-type: none"> • Standaard toediening van 2 doses t/m 14 jaar, 15 t/m 25 jaar: 3 doses. Voor jongens in Nederland niet opgenomen in RVP. • Vervroegde start vanaf 9 jaar is mogelijk. • Sterke aanbeveling voor vrouwen met IBD en SLE gezien hoger risico op persistente infectie.

	Vaccin	Aanbeveling	Doelgroep*	Vaccinatieschema en vaccin-specifieke opmerkingen
				<ul style="list-style-type: none"> Inhaalvaccinaties via RVP mogelijk tot 18 jaar.
6	Meningokokken ACWY	RVP/ZN	Op basis van reisbestemming. Geïndiceerd bij asplenie en bij gebruik van eculizumab. Sinds mei 2018 in RVP.	
7	Meningokokken B	ZN	Geïndiceerd bij asplenie en bij gebruik van eculizumab.	Vaccinatieschema: leeftijdsafhankelijke dosering 2, 3 of 4 maal
8	Pneumokokken conjugaat (PCV10/13)	RVP	Conform ECCO [14] en EULAR [45]: Aanbeveling voor alle personen met een chronische inflammatoire aandoening die behandeld worden met immuunsuppressiva. Bij SLE ook zonder behandeling geïndiceerd. Sinds 2006 in RVP (initieel als PCV7, sinds 2011 PCV10).	Bij voorkeur voor start immuunsuppressiva, maar ook tijdens behandeling toe te dienen. Indien PCV10 via RVP al toegediend: geen noodzaak voor additionele toediening van PCV13.
9	Influenza	A	Conform ECCO [14], EULAR [45, 60], sterke aanbeveling voor jaarlijkse vaccinatie. Ook advies bij (mogelijk) afgenomen vaccinatierespons door medicatie.	<ul style="list-style-type: none"> Uitvoering volgens SNPG door huisarts. Elk najaar 1 vaccinatie. Bij kinderen jonger dan 6 jaar wordt de vaccinatie eenmalig na 4 weken herhaald. Deze 2e vaccinatie kan vervallen wanneer het kind in de afgelopen 2 seizoenen minstens eenmaal volledig is gevaccineerd (NHG).
10	Pneumokokken polysaccharide (PPV23)	A	Bij chronisch inflammatoire aandoeningen die behandeld worden met immuunsuppressiva, bij SLE ook zonder behandeling geïndiceerd.	<ul style="list-style-type: none"> Eerst PCV13 gevolgd door PPV23 na ≥ 2 maanden. Herhalen elke 5 jaar.
11	Tetanustoxoid	n.v.t.	Niet geïndiceerd bij kinderen na verwonding.	<ul style="list-style-type: none"> Revaccinatie elke 10 jaar via D(K)TP-vaccin.

	Vaccin	Aanbeveling	Doelgroep*	Vaccinatieschema en vaccin-specifieke opmerkingen
				<ul style="list-style-type: none"> DTP geregistreerd ≥ 4 jaar. Voorkeur voor D(K)TP bij kinderen.
Reizigersvaccinaties (geïnactiveerd)				
12	Buiktyfus (parenteraal)	ZN	Op basis van reisbestemming (vanaf 2 jaar).	Eenmalig (beschermingsduur max. 3 jaar).
13	Cholera	ZN	Geen indicatie voor reizigers.	2-6 jaar: 3 doses met minimaal 1 week interval (oraal). ≥ 6 jaar: 2 doses met minimaal 1 week interval (oraal).
14	Hepatitis A	ZN	Op basis van reisbestemming. Voor PEP: zie LCI-richtlijn .	<ul style="list-style-type: none"> Bij voorkeur vóór start van immuunsuppressiva. Vaccinatieschema: 0 en 6-12 maanden. 1 vaccinatie tijdens immuunsuppressiva biedt onvoldoende bescherming. Titercontrole na vaccinatie(s); indien afwezige vaccinatierespons of onvoldoende tijd voor vaccinatie: HAV-immunoglobulinen voorafgaand aan reis. Overweeg na blootstelling PEP.
15	Japanse encefalitis	ZN	Op basis van reisbestemming.	Vaccinatieschema: 2 doses maand 0, 1. Eventueel boostervaccinatie 12-24 maanden na de primaire vaccinatie. Leeftijdsafhankelijke dosering.
16	Rabiës	ZN	Conform LCR , CDC , WHO . Post-expositie profylaxe na verwonding: zie LCI-richtlijn .	<ul style="list-style-type: none"> Vaccinatieschema (pre-expositieprofylaxe): 2 doses dag 0, 7. Geeft levenslange basisbescherming. Na blootstelling blijft altijd PEP-behandeling noodzakelijk. PEP bij immuunsuppressie: revaccinaties en zo nodig rabiësimmunoglobulinen (MARIG), ongeacht vaccinatiestatus.
17	Tekenencefalitis (FSME)	ZN	Op basis van reisbestemming.	<ul style="list-style-type: none"> Vaccinatieschema: 0, 1, 6 maanden. Titerbepaling 4 weken na 2e dosis en herhalen van 2e dosis bij onvoldoende vaccinatierespons, 3e vaccinatie op gebruikelijke interval plus titer herhalen na 3e dosis.

	Vaccin	Aanbeveling	Doelgroep*	Vaccinatieschema en vaccin-specifieke opmerkingen
18	Herpes zoster (Shingrix)	n.v.t.	Niet voor kinderen; alleen voor personen >50 jaar.	
Levend verzwakte vaccins				
19	BMR (bof, mazelen, rubella)	RVP/rCI	Sinds 1976 in RVP (2 de dosis sinds 1987). Post-expositieprofylaxe na blootstelling: zie LCI-richtlijn .	<ul style="list-style-type: none"> • Vaccinatieschema: 2 doses 14 maanden, 9 jaar. • Vóór start immuunsuppressiva indien geen mazelenimmunitet (serologisch bepaald). • 1e vaccinatie: absolute contra-indicatie tijdens immuunsuppressiva. De 2e vaccinatie kan wel gegeven worden i.o.m. klinisch expert bij lage doses immuunsuppressiva. • Na blootstelling indicatie PEP-behandeling: passieve immunisatie bij seronegatieve, ernstig immuungecompromitteerde patiënt.
20	BCG	X	Deze indicatie vervalt.	Contra-indicatie voorafgaand of tijdens gebruik immuunsuppressiva.
21	Buiktyfus (oraal)	X	Op basis van reisbestemming (vanaf 5 jaar).	Gebruik parenteraal buiktyfusvaccin (i.m.).
22	Gele koorts	X	Op basis van reisbestemming. Het bezoek aan hoog-endemische gelekoortsgebieden dient te worden afgeraden aan ongevaccineerde patiënten met een ernstig gestoorde humorale of cellulaire afweer, die het vaccin daarom niet kunnen ontvangen.	<ul style="list-style-type: none"> • Eenmalig (geregistreerd \geq 9 maanden). • Bij voorkeur vóór start immuunsuppressiva want gecontra-indiceerd tijdens immuunsuppressiva (uitgezonderd lage dosering corticosteroiden). • Tussen de vaccinatie tegen gele koorts en de BMR-vaccinatie wordt een interval van minimaal 28 dagen geadviseerd.
23	Rotavirus	X	Geregistreerd voor baby's tot leeftijd van max. 32 weken post partum.	De 1e dosis < 3 maanden post partum toedienen.

	Vaccin	Aanbeveling	Doelgroep*	Vaccinatieschema en vaccin-specifieke opmerkingen
24	Varicella	rCI	<p>ECCO [14] en EULAR [3] geven geen sterke aanbeveling tot vaccinatie. Als optie kan dit alleen na serologische controle:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Indien VZV IgG-negatief: vaccinatie met varicellavaccin is mogelijk vóór start immuunsuppressiva. • Indien VZV IgG-positief en/of anamnestic waterpokken: geen actie (zostervaccin Zostavax alleen geïndiceerd voor personen > 50 jaar). 	<p>Varicellavaccinatie ter preventie van waterpokken:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vaccinatieschema: 2 doses, week 0, 4-8. • Contra-indicatie tijdens gebruik van immuunsuppressiva, tenzij 2e dosis \geq 4 weken vóór start immuunsuppressiva gegeven kan worden of vaccinatie tijdens lage dosis corticosteroiden.

* aanbeveling in (inter)nationale richtlijnen

Legenda

RVP	Standaardindicatie via Rijksvaccinatieprogramma
A	Actieve aanbeveling in verband met verhoogd risico door ziekte en/of behandeling
rCI	Relatieve contra-indicatie bij specifieke medicatie of dosering van medicatie
ZN	Zo nodig; aanbevolen bij persoonlijk risico door mogelijke blootstelling/contact
X	Absolute contra-indicatie (vanwege gebruik van medicatie)

3.3. Pneumokokkenvaccinatie: algemene aanbeveling tot vaccinatie

Risico's verhoogd bij immuunsuppressie

Infectie door *Streptococcus pneumoniae*, de pneumokok, kan leiden tot bovenste luchtweginfecties, zoals otitis media, tot een longontsteking, of tot invasieve pneumokokkenziekte (IPD): sepsis, meningitis of pneumonie met een positieve bloedkweek. Het risico op een pneumokokkeninfectie is verhoogd bij jonge kinderen, personen ouder dan 60 jaar en immuungecompromitteerde patiënten. In welke mate dat risico toeneemt, is afhankelijk van de mate van immuunsuppressie door medicatie of aandoening. De incidentie van IPD onder de algemene bevolking is 14,7/100.000 per jaar in Nederland (alle leeftijden) versus 65/100,000 in patiënten met een chronisch inflammatoire aandoening [61]. Ook het mortaliteitsrisico van IPD neemt toe bij immuungecompromitteerde patiënten [61]. Daarom wordt vaccinatie tegen pneumokokkenziekte aanbevolen voor alle immuungecompromitteerde kinderen en volwassenen bij risicogroepen, ook al is IPD een relatief zeldzaam ziektebeeld.

Pneumokokkenpneumonie en een buiten het ziekenhuis opgelopen pneumonie (*Community acquired pneumonia; CAP*) komen ten opzichte van IPD veel vaker voor in de populatie. Het [NIVEL](#) rapporteerde in 2017 een incidentie van longontsteking van 13,7 per 1.000 mannen en 14,6 per 1.000 vrouwen in de huisartspraktijk. Het aandeel bij CAP in de huisartspraktijk dat veroorzaakt wordt door *S. pneumoniae* is niet bekend.

De incidentie van pneumonie door alle verwekkers in het ziekenhuis onder de gehele populatie is 18,8 per 1000 personen per jaar (ongeveer 31.000 pneumoniepatiënten per jaar ([GR 2018](#))). Het aandeel dat daarbij door *S. pneumoniae* is veroorzaakt wordt geschat tussen 20-30%. Dat betekent dat er per jaar 4300-9300 ziekenhuisopnames door pneumokokkenpneumonie plaatsvinden. Bij SLE, reumatoïde artritis en ziekte van Crohn is het risico op CAP en op pneumokokkenpneumonie 2-3 maal verhoogd [19].

Vaccinatie: PCV versus PPV

De Gezondheidsraad beveelt in haar rapport in 2018 pneumokokkenvaccinatie aan voor alle volwassenen van ouder dan 60 jaar met PPV23. Voor kinderen, een andere belangrijke risicogroep voor invasieve pneumokokkenziekte, is dat niet mogelijk, omdat PPV23 onder de leeftijd van 2 jaar niet effectief is. Daarom krijgen kinderen jonger dan 2 jaar 3 keer PCV10 in het 1e levensjaar binnen het RVP aangeboden. Bij gezonde volwassenen is er geen vergelijkend onderzoek gedaan tussen

PCV en PPV naar de effectiviteit op het voorkomen van IPD of pneumokokkenpneumonie.

Afzonderlijke effectiviteitsdata zijn wel bekend:

- **PCV13/PCV7:** bij gezonde ouderen van 65 jaar en ouder was de effectiviteit van PCV13 tegen IPD 75%, de effectiviteit tegen vaccin-type pneumokokkenpneumonie 46% en tegen vaccin-type niet-bacteriemische pneumokokkenpneumonie 45% [62]. PCV7 verminderde bij behandelde patiënten met RA en spondylartropathie het risico op pneumokokkeninfecties met 45% (niet-significant) vergeleken met niet-gevaccineerde identieke patiënten [21].
- **PPV23:** in een meta-analyse was de effectiviteit tegen IPD 74%, maar dat was minder bij mensen met een chronische ziekte (52%). Effectiviteit tegen invasieve pneumokokkenpneumonie was 74% en tegen niet-bacteriemische pneumokokkenpneumonie 54% [63].

In meerdere onderzoeken is wel de vaccinatierespons, ofwel de immunogeniciteit, vergeleken tussen PCV13 en PPV23, waarbij PCV13 meestal immunogener werd bevonden [64, 65]. Echter, bij immuungecompromitteerde patiënten is de pneumokokkenvaccinatierespons bij beide vaccins afgenomen door het gebruik van immuunsuppressiva en is de initiële vaccinatierespons op PCV zelfs minder dan die bij PPV23 [61]. Of de antistoftiters op langere termijn wel gelijk zijn, is onbekend. Ook is onbekend of het initiële verschil in serologische vaccinatierespons resulteert in verschillen in klinische effectiviteit. Omdat PCV13 in tegenstelling tot PPV23 wel een *memory response* ontwikkelt én bekend is dat antistoftiters na PPV23 na enkele jaren dalen tot onder de beschermende titers, wordt in de meeste richtlijnen voorkeur gegeven aan PCV13 bij immuungecompromitteerde patiënten [3, 14, 44].

Vaccinatietoediening: PPV ná PCV

Het advies is om bij immuungecompromitteerde patiënten eerst PCV13 toe te dienen en minimaal 2 maanden later PPV23. Daarvoor zijn de redenen: het *prime boost*-effect en de uitbreiding met extra serotypen.

Prime boost-effect

Na vaccinatie met PCV13 ontstaat er 'priming' van het immuunsysteem, omdat B-cel-memory ontstaat. Wanneer er na PCV tevens wordt gevaccineerd met PPV geeft dit hogere antistoftiters (*boost*) tegen de serotypen die in beide vaccins voorkomen ten opzichte van eenmalige vaccinatie met PCV [64, 65]. Echter, andersom, wanneer PCV ná PPV wordt toegediend, is dat niet het geval en is er soms zelfs sprake van lagere antistoftiters dan na eenmalige vaccinatie [65]. Daarom wordt

PCV13 direct na PPV23 niet aanbevolen, maar wordt een interval tussen PPV en PCV van minimaal 1 jaar aangehouden. Dit concept van het *prime boost*-effect van PCV13 gevolgd door PPV23 is voor immuungecompromitteerde patiënten alleen aangetoond met antistoftiters bij:

- patiënten die eerder een pneumokokkenpneumonie hebben doorgemaakt [66];
- hiv-patiënten met een gemiddeld CD4-getal van 503 cellen/mm³ [67];
- patiënten met Hodgkin-lymfoom [68].

Die strategie wordt door experts doorgetrokken naar alle immuungecompromitteerde patiënten met een indicatie voor pneumokokkenvaccinatie [69]. Effectiviteitsdata voor deze *prime boost*-strategie bij immuungecompromitteerde patiënten ontbreken, dus wat het daadwerkelijke effect is op reductie van aantal IPD, pneumonieën of ziekenhuisopnames is onbekend. Dit *prime boost*-schema kan mogelijk veranderen als er nog meer *replacement* optreedt, waardoor serotypen uit PCV13 niet meer circuleren, of als er effectiviteitsdata voor de verschillende risicogroepen beschikbaar komen die deze strategie of wel of niet ondersteunen, of als er andere pneumokokkenvaccins komen, die tegen nog meer serotypen beschermen (mogelijk 72 serotypen in de toekomst [70]).

Uitbreiding van serotypen met PPV23

Doordat sinds 2006 kinderen in Nederland via het RVP gevaccineerd worden tegen pneumokokkeninfecties nemen infecties en dragerschap met de serotypen waartegen gevaccineerd wordt bij kinderen af, en secundair óók bij volwassenen [71] ([RIVM-data](#)). De serotypen waartegen niet gevaccineerd wordt, nemen die plek in (*replacement*). Infecties met de 10 serotypen in het kindervaccin PCV10 zijn nu in Nederland in 12% de oorzaak van IPD ([RIVM-data](#)). De 3 extra serotypen die opgenomen zijn in PCV13 veroorzaken 22% van IPD. De 10 extra serotypen die opgenomen zijn in PPV23 veroorzaken in totaal 51% van alle IPD. Dus ook al zou PCV13 immunogener zijn en langdurig geheugen induceren, de serotypen uit PCV13 circuleren maar beperkt in Nederland. De bijdrage van de vaccinatie tegen de 10 extra pneumokokkenstammen in PPV23 is dus zeer gewenst vanwege de circulerende serotypen op dit moment. De meta-analyse van Van Aalst et al. liet zien dat de vaccinatierespons na vaccinatie met PPCV23 onder immuunsuppressiva zelfs beter kan zijn dan die van PCV [61]. Onbekend is of het standaardadvies van revaccinatie met PPV23 elke 5 jaar geldt na vaccinatie onder immuunsuppressiva [72, 73]. Voorlopig blijft revaccinatie elke 5 jaar geïndiceerd en ontbreken data om dit interval te verkleinen.

Conclusie pneumokokkenvaccinatie

Personen 60 jaar en ouder

Pneumokokkenvaccinatie met PPV23 wordt aanbevolen voor alle gezonde volwassenen en patiënten met chronisch inflammatoire aandoeningen die met immuunsuppressiva worden behandeld. PPV23 dient elke 5 jaar herhaald te worden. Voorafgaand aan PPV23 moet bij immuungecompromitteerde patiënten met PCV13 worden gevaccineerd, waarbij er een interval van minimaal 2 maanden moet worden gehanteerd tussen PCV gevolgd door PPV. Als iemand het afgelopen jaar al PPV23 heeft gehad, dan dient er een interval van minimaal 1 jaar te worden gehanteerd, voordat er gevaccineerd kan worden met PCV13.

Personen jonger dan 60 jaar, inclusief kinderen, die nog niet gevaccineerd zijn via het RVP

Pneumokokkenvaccinatie met PCV13 wordt aanbevolen voor patiënten jonger dan 60 jaar met een chronische inflammatoire aandoening die behandeld worden met immuunsuppressiva en voor SLE-patiënten, ook zonder behandeling. Na PCV13 volgt na 2 maanden PPV23. Herhaling van PPV23 elke 5 jaar wordt geadviseerd. Indien PCV10 al via het RVP is toegediend, is aanvullende vaccinatie met PCV13 niet nodig.

Bij voorkeur wordt PCV13 toegediend 2 of meer weken vóór start van immuunsuppressiva voor de meest optimale bescherming. Meestal kan niet gewacht worden met de immuunsuppressieve therapie om de booster met PPV23 na 2 maanden toe te dienen. PPV23 kan dan tijdens gebruik van immuunsuppressiva worden toegediend. Titercontrole van pneumokokkenantistoffen na vaccinatie wordt niet standaard aanbevolen. PCV13-revaccinaties worden ook niet aanbevolen, behalve na allogene stamceltransplantatie, omdat daarbij pre-existente immuniteit compleet verdwenen is.

3.4. Influenzavaccinatie: algemene aanbeveling tot vaccinatie

De incidentie van influenza-infectie en het risico op complicaties ervan is verhoogd bij reumatoïde artritis met of zonder behandeling van DMARDS of *biologicals* [5]. Het positieve effect van het geïnactiveerde trivalente influenzavaccin op reductie van het optreden van influenza-infecties of ziekenhuisopnames is bij RA-patiënten onderzocht [22, 25]. Dit is niet bekend voor de andere chronisch inflammatoire aandoeningen. Wel is bij meerdere patiëntengroepen de serologische vaccinatierespons onderzocht, waarbij er meestal een serologische respons wordt bereikt ondanks gebruik van immuunsuppressiva (zie [Hoofdstuk 9](#)). Vanwege deze bereikte respons, de veiligheid van het geïnactiveerde vaccin en de noodzaak tot preventie, wordt jaarlijkse influenzavaccinatie aanbevolen voor alle patiënten met een chronische inflammatoire aandoening, ongeacht de

leeftijd. Over herhaling van influenzavaccinatie tijdens hetzelfde seizoen, dus een revaccinatie (booster) na 2 maanden, bestaat geen consensus en daarom wordt dit niet aanbevolen.

Vaccinatie met het influenzavaccin tijdens of in de 6 maanden na staken van rituximab (anti-CD20 therapie) wordt niet zinvol geacht vanwege het ontbreken van een humorale respons na vaccinatie. Deze wordt bij alle onderzoeken naar influenzavaccinatierespons als standaardparameter beoordeeld. Er is ook een cellulaire respons na vaccinatie met het geïnactiveerde influenzavaccin, die ondanks gebruik van rituximab bij RA-patiënten intact blijft [74]. Echter, wat dat betekent in de praktijk voor de preventie van influenza-infecties en de complicaties is onbekend. Dit wordt nu als onvoldoende reden gezien om actief influenzavaccinatie te bevorderen tijdens gebruik van rituximab.

3.5. Varicella- en herpeszostervaccinatie: géén aanbeveling tot vaccinatie

In Nederland maakt praktisch iedereen op kinderleeftijd waterpokken door [75]. Bij ouderdom of afgenomen immuniteit is er risico op reactivatie omdat het virus latent in het lichaam aanwezig blijft. Zowel tegen primaire VZV-infectie (varicella/waterpokken) als tegen reactivatie (herpes zoster/gordelroos) zijn vaccins beschikbaar. Tot voor kort waren er alleen levend verzwakte vaccins, waarbij de dosering virusdeeltjes in het herpeszostervaccin hoger is dan in het varicellavaccin.

In Nederland is vaccinatie tegen waterpokken op kinderleeftijd als primaire preventie tegen waterpokken niet ingevoerd in tegenstelling tot een aantal andere landen, zoals België en USA. Omdat veel kinderen in Nederland al op jonge leeftijd waterpokken doormaken, wordt getwijfeld of universele vaccinatie met het waterpokkenvaccin via het RVP noodzakelijk is. Waterpokken verloopt veel ernstiger op oudere leeftijd en bij immuungecompromitteerde patiënten, als die niet op jonge leeftijd geïnfecteerd zijn geweest. In individuele gevallen kan op basis hiervan besloten worden wel te vaccineren, bijvoorbeeld voor start van immuunsuppressiva. Dan is echter vóór vaccinatie wel serologisch onderzoek nodig om te bepalen of de patiënt ooit waterpokken heeft doorgemaakt. Alleen bij een negatieve uitslag kan dan minimaal 4 weken voorafgaand aan de start van immuunsuppressiva worden gevaccineerd. Er zijn 2 doses vaccin nodig, omdat een enkele dosis niet optimaal beschermt ([RIVM-data](#)). Vaccinatie met het levend verzwakte varicellavaccin tijdens gebruik van immuunsuppressiva zou veilig zijn bij lage doses corticosteroïden [76]. Ook de 2e dosis kan nog bijwerkingen geven bij immuungecompromitteerde patiënten [77]. De internationale richtlijnen zijn daarom niet eenduidig in hun advies voor varicellavaccinatie, zodat ook deze handleiding geen standaardaanbeveling tot vaccinatie kan geven op basis van bovengenoemde argumenten.

De Gezondheidsraad heeft in 2016 negatief geoordeeld om alle volwassenen ouder dan 50 jaar te vaccineren met het levend verzwakte herpeszostervaccin (Zostavax) vanwege de beperkte (duur van) effectiviteit. Omdat Zostavax een levend verzwakt vaccin is, bestaat er een contra-indicatie voor vaccinatie met Zostavax bij patiënten die met immuunsuppressiva worden behandeld. Daarom doet deze handleiding geen uitspraak voor welke individuele patiëntencategorie of onder welk immuunsuppressief regime eventueel van dat advies kan worden afgeweken.

Het nieuwe, recombinant, geadjuveerde herpeszostervaccin, Shingrix, bevat geen levend verzwakte virusstammen en blijkt bij gezonde ouderen boven de 50 jaar effectief voor de preventie van gordelroos en post-herpetische neuralgie [78]. Het is niet geregistreerd voor preventie van waterpokken (primaire varicella-infectie). Shingrix zou kunnen worden toegediend na anamnestiche doorgemaakte waterpokken of na serologische controle om te verifiëren of men in het verleden waterpokken heeft doorgemaakt. Of dezelfde mate en duur van effectiviteit bij immuungecompromitteerde patiënten kan worden bereikt met de standaard 2 doses, is nog niet onderzocht. Daarom is het nu nog te vroeg om vaccinatie met Shingrix universeel aan te bevelen bij patiënten met een chronische inflammatoire aandoening.

3.6 Serologisch onderzoek voorafgaand aan vaccinatie

Serologisch onderzoek voorafgaand aan vaccinatie wordt aangeraden bij twijfel over bescherming door het geboortjaar, onduidelijke ziektegeschiedenis, onduidelijke vaccinatiestatus, of (seksueel) risicodrag, voor de volgende infectieziekten:

- hepatitis A (in geval van reisplannen en indien eerder gevaccineerd tijdens gebruik van immuunsuppressiva). Er zijn verschillende vaccinatieschema's onderzocht bij kleine groepen immuungecompromitteerde patiënten [79];
- hepatitis B (indien behorend tot risicogroep, eerstegeneratiemigrant en indien gevaccineerd tijdens gebruik van immuunsuppressiva);
- mazelen;
- waterpokken en gordelroos;
- gele koorts (in geval van reisplannen in de toekomst naar endemisch land en eerder gevaccineerd tijdens gebruik van immuunsuppressiva of zwangerschap).

3.7 Vaccinatie-aanbevelingen voor huisgenoten van immuungecompromitteerde patiënten

Internationale richtlijnen bevelen influenzavaccinatie aan voor huisgenoten van alle immuungecompromitteerde patiënten [44]. In Nederland heeft de [Gezondheidsraad in 2010](#) deze aanbeveling gedaan alleen voor pandemische influenza-infectie. Het is de verantwoordelijkheid van de behandelend arts om bij individuele patiënten de wenselijkheid van vaccinatie van huisgenoten te beoordelen.

Contra-indicatie

Indien huisgenoten van immuungecompromitteerde patiënten met een levend verzwakt vaccin gevaccineerd worden, kunnen zij tijdelijk vaccinvirus uitscheiden. Dit is bij bepaalde levend verzwakte vaccins een potentieel risico voor immuungecompromitteerde patiënten. Daarom zijn de volgende vaccins gecontra-indiceerd voor huisgenoten van immuungecompromitteerde patiënten:

- oraal poliovaccin (in Nederland wordt dit niet gebruikt);
- rotavirusvaccin (uitsluitend voor baby's tot 32 weken geïndiceerd)

BMR-, gelekoorts- en BCG-vaccinatie zijn niet gecontra-indiceerd bij huisgenoten van immuungecompromitteerde patiënten, omdat daarbij geen aanwijzingen zijn dat het vaccinvirus of de vaccinbacterie wordt overgedragen binnen het huishouden [15].

Waarschuwingen

Vanwege een potentieel risico van transmissie van het vaccinvirus na vaccinatie met het levend verzwakte varicellavaccin of levend verzwakte herpeszostervaccin van een gezond gevaccineerd individu naar een vatbaar individu, wordt geadviseerd om nauw contact te vermijden als er na vaccinatie een *rash* ontstaat [76]. Met vatbare individuen worden bedoeld:

immuungecompromitteerde patiënten, seronegatieve zwangeren en neonaten van seronegatieve moeders. Het risico op transmissie van vaccinvirus wordt echter als extreem laag gezien, omdat dit tot nu toe niet is gerapporteerd [76].

4 Vaccinatierespons bij immuunsuppressiva

4.1 Effect op de vaccinatierespons

Levend verzwakte vaccins

Slechts bij enkele levend verzwakte vaccins kan in overleg met een klinisch expert gevaccineerd worden *tijdens* gebruik van immuunsuppressiva. Algemeen advies is te vaccineren minimaal 4 weken vóór start van immuunsuppressiva vanwege de benodigde tijd voor het opbouwen van een goede vaccinatierespons én in verband met mogelijke veiligheidsrisico's bij een korter interval. De termijn van 4 weken geldt niet voor het BCG-vaccin, want dit kan niet voorafgaand of tijdens immuunsuppressiva worden toegediend.

Geïnactiveerde vaccins

Het advies is toediening bij voorkeur minimaal 2 weken vóór start van immuunsuppressiva. Wanneer het interval verkort wordt tot minder dan 2 weken, kan de vaccinatierespons verminderd zijn vanwege een verminderde kwantitatieve antistofrespons en/of cellulaire immuunrespons, zie [Tabel 4.1](#). Hierdoor kan ook de duur van bescherming minder zijn.

Vaccinatie tijdens actieve ziekte of ziekte-exacerbaties

Onbekend is of de vaccineffectiviteit verandert als er gevaccineerd wordt tijdens actieve ziekte of ziekte-exacerbaties. De meeste data over het effect van immuunsuppressiva op de vaccinatierespons is verkregen bij patiënten met stabiele ziekte onder immuunsuppressiva; de vaccineffectiviteit tijdens inductiefase van therapie of tijdens exacerbaties kan daardoor anders zijn dan aangegeven in [Tabel 4.1](#).

Vaccinatie tijdens immuunsuppressieve therapie

De vaccinatierespons tijdens gebruik van immuunsuppressiva wordt weergegeven voor de meest voorgeschreven immuunsuppressiva in [Tabel 4.1](#): corticosteroïden, methotrexaat, thiopurines, anti-TNF en anti-CD20 (rituximab). De serologische data in de tabel zijn verkregen bij verschillende patiëntengroepen met chronisch inflammatoire aandoeningen, voornamelijk SLE, RA en/of IBD. Meestal betrof het kleine aantallen patiënten ([zie Hoofdstuk 9 voor referenties](#)). Voor het effect op de vaccinatierespons van de andere immuunsuppressiva die bij chronisch inflammatoire aandoeningen worden gebruikt, zie [Tabel 4.4](#).

Van belang is het verschil tussen primovaccinatie en revaccinatie. Bij revaccinatie kan er nog afdoende vaccinatierespons optreden door al aanwezig immunologisch geheugen, zodat bijvoorbeeld ook met gebruik van een lage dosis methotrexaat de vaccinatierespons voldoende blijkt. Primovaccinatie tijdens immuunsuppressiva resulteert meestal in een verlaagde vaccinatierespons met daardoor ook een verminderde duur van bescherming.

Vaccinatie na staken van immuunsuppressiva

Na het staken of na switch van een immuunsuppressief middel is er nog meerdere weken tot meerdere maanden een immuunsuppressief effect aanwezig [90]. De duur van dit effect verschilt per middel en is afhankelijk van het aangrijpingspunt [56] ([zie Tabel 5](#)). Interindividuele verschillen in herstel van functionaliteit van T- en B-cellen kunnen van invloed zijn op de vaccinatierespons tijdens en ook na die periode.

Tot het verstrijken van deze minimale periode is toediening van levend verzwakte vaccins gecontra-indiceerd m.u.v. de vaccins waarbij er geen contra-indicatie bestond. (Her)start van immuunsuppressieve therapie minimaal 4 weken na de vaccinatie met een levend verzwakt vaccin wordt als veilig gezien.

Tabel 4.1 Effect van de 5 meest voorgeschreven immuunsuppressiva als monotherapie op de vaccinatierespons

	Cortico- steroïde n ¹	Metho- trexaat ²	Thio- purines ³	Anti- TNF ⁴	Rituxim ab (anti- CD20) ⁵	Opmerkingen
<i>Geïnactiveerde/subunit vaccins</i>						
Buiktyfus (parenteraal)	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	
Cholera	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	
D(K)TP	- / ↓	-	-	-	↓	Standaardduur protectie van 10 jaar van tetanusvaccin is mogelijk verminderd. Bij hoge doses monotherapie corticosteroiden (> 2,5 mg/kg) negatief effect op tetanus- en difterie-antistoftiters bij zuigelingen [80]
Hepatitis A	-/↓	-/↓	-/↓	-/↓	N.B. waarsch ijnlijk ↓↓	
Hepatitis B	-/↓ (IBD: ↓)	-/↓ (IBD: ↓)	-/↓ (IBD: ↓)	↓ (IBD: ↓↓)	N.B. Ws ↓↓	Meeste onderzoeken verricht met 20 µg-vaccins. In verband met lage vaccinatierespons bij IBD aanbeveling te vaccineren met dubbele dosis [14]. Er is geen consensus over de noodzaak tot herhalen van metingen van anti-HBs antistoftiters na succesvolle vaccinatie en/of noodzaak tot boostervaccinatie na een gemeten < 10 mIU/ml bij ooit succesvol gevaccineerde immuungecompromitteerde patiënten [81].
Hib	N.B.	N.B.	-/↓	N.B.	↓↓	
HPV	-	-	-	-	↓↓	Bij SLE tijdens behandeling na vaccinatie met quadrivalent HPV-vaccin lagere antistoftiters bij vrouwen van gem. 25 jaar [82]. Idem bij bivalent HPV-vaccin tijdens behandeling van JIA [83].
Influenza (TGIV)	-/↓	-/↓	-/↓	-/↓	↓↓	Tijdstip van influenzavaccinatie tijdens anti-TNF: beperkte invloed op antistoftiters, geen voorkeur voor vaccinatie rond infusie of op week 3 [84, 85]. Vaccinatie tijdens of in de 6 maanden na staken van rituximab wordt niet zinvol geacht.
Japanse encefalitis	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	

MenACWY	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	
MenB	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	
MenC	N.B.	-/↓	N.B.	-/↓	N.B., Ws ↓↓	MenC-vaccin in april 2018 in het RVP vervangen door MenACWY-vaccin. Bij anti-TNF snellere afname van bescherming [86]. Na vaccinatie onder immuunsuppressiva bij JIA lagere IgG-titers, echter geen gevolgen voor SBA [87].
Pneumo- kokken PCV (conjugaat)	N.B.	↓	N.B.	↓	↓	
Pneumo- kokken PPV-23	-/↓	↓	-	-/↓	↓	Afgenomen vaccinatierespons bij gebruik corticosteroiden ≥ 10 mg/dg [88].
Rabiës	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	
Teken- encefalitis	N.B.	↓	N.B.	↓	N.B.	
Tetanustoxoïd	-	-/↓	-	-	-	Standaard goede respons op boostervaccinatie, maar primovaccinatie niet onderzocht.
Levend verzwakte vaccins						
BCG	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	Gecontra-indiceerd bij (aanstaand) gebruik van immuunsuppressiva én voor zuigelingen geboren uit moeders die <i>biologicals</i> (anti-TNF) hebben gebruikt tijdens de zwangerschap tot de leeftijd van 12 maanden, tenzij eerder medicatiespiegels zijn bepaald en deze niet aantoonbaar zijn.
Bof, mazelen, rodehond (BMR)	-	-	N.B.	-	CI	Primovaccinatie is gecontra-indiceerd. Bij neonaten geboren uit moeders die <i>biologicals</i> gebruiken tijdens zwangerschap, overleg met kinderarts over veiligheid van 1e dosis. Een eventuele 2e dosis kan wel gegeven worden bij lage doseringen corticosteroiden of methotrexaat, en kan worden overwogen bij anti-TNF, anti-IL1 en anti-IL6 therapie ⁶ [45, 60] in overleg met klinisch expert.
Buiktyfus oraal	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	CI	
Gele koorts	rCI	CI	CI	CI	CI	Absolute contra-indicatie bij alle immuunsuppressiva behalve monotherapie met lage doses corticosteroiden: bij prednisongebruik

						< 10 mg/dag of > 10 mg/dag gedurende minder dan 2 weken, mits in totaal < 700 mg aaneengesloten werd gebruikt (LCR , CDC) ⁶ . Bij neonaten geboren uit moeders die <i>biologicals</i> gebruiken tijdens zwangerschap, overleg met kinderarts.
Herpeszostervaccin	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	CI	Hogere dosis dan varicellavaccin. Het zoster vaccin kan overwogen worden bij lage doseringen corticosteroiden of methotrexaat, in overleg met klinisch expert ⁶ : geen absolute contra-indicatie o.b.v. retrospectieve data, waarbij effectiviteit en veiligheid is aangetoond [89].
Rotavirus	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	CI	Gecontra-indiceerd voor neonaten geboren uit moeders die <i>biologicals</i> gebruiken tijdens zwangerschap.
Varicella	-/↓	-/↓	N.B.	N.B.	CI	Absolute contra-indicatie behoudens bij lage doses corticosteroiden . Bij neonaten geboren uit moeders die <i>biologicals</i> gebruiken tijdens zwangerschap, overleg met kinderarts.

Legenda

-	geen effect
-/↓	weinig tot geen effect (of zowel 'géén' als 'enig effect' gerapporteerd)
↓	afgenomen vaccinatierespons
↓↓	sterk afgenomen vaccinatierespons
CI	contra-indicatie
rCI	relatieve contra-indicatie
N.B.	niet bekend

1. Het meeste onderzoek is verricht bij gelijktijdige toediening van corticosteroiden (dosis < 10 mg/kg bij volwassenen) en een ander immuunsuppressief middel, waarbij er geen additioneel (negatief) effect was op de vaccinatierespons door corticosteroiden.
2. Dosering van < 20 mg/week
3. Azathioprine, 6-mercaptopurine, 6-thioguanine
4. Adalimumab, certolizumab, etancercept, golilumab, infliximab
5. Overige anti-CD20 medicatie (ocrelizumab, veltuzumab, obinutuzumab): onbekend, maar verondersteld wordt dat er een overeenkomstige negatieve vaccinatierespons optreedt op basis van het werkingsmechanisme.
6. Overleg met een klinisch expert over verwachte effectiviteit, veiligheid en/of meting van respons op vaccinatie.

4.2 Corticosteroidendoseringen

Voor corticosteroiden is het infectierisico niet verhoogd tijdens gebruik van < 10 mg prednison per dag, of een cumulatieve dosis van minder dan 700 mg prednison [34]. Daarom wordt deze dosering ook hier gebruikt als de grenswaarde; monotherapie met corticosteroiden onder deze dosis leidt niet tot een afgenomen vaccinatierespons en vaccinatie met een levend verzwakt vaccin is niet absoluut gecontra-indiceerd, maar overleg met een klinisch expert daarover wordt aanbevolen.

Bij hogere doses en in combinatie met andere immuunsuppressiva is de breedte van vaccinatierespons – zowel voldoende humorale als cellulaire respons – en daarmee de duur van bescherming waarschijnlijk verminderd en daarom geldt ook een contra-indicatie voor levend verzwakte vaccins.

Tabel 4.2 Doseringen van corticosteroiden en immuunsuppressief effect

Dosering en toediening	Effect op vaccinatierespons	Contra-indicatie levend verzwakte vaccins	Opmerkingen
< 10 mg prednison per dag (volwassenen) of < 0,5 mg/kg per dag tot maximum van 10 mg per dag (kinderen) en cumulatief < 700 mg [34]	Weinig tot geen effect	Nee	Indien combinatietherapie met ander immuunsuppressief middel wel contra-indicatie levend verzwakt vaccin
Budesonide oraal (tot en met 9 mg/dg)	Weinig tot geen effect	Nee	Voorkeur voor vaccinatie tijdens onderhoudsbehandeling met 6 mg/dg*
Intra-articulair	Geen	Nee	
Inhalatie	Geen	Nee	
Cutaan	Geen	Nee	
Budesonide klysma	Geen	Nee	
Kortdurende stootkuur (< 14 dagen)	Geen	Nee	
Fysiologische dosering als suppletie therapie	Geen	Nee	
10 mg-20 mg per dag	Weinig tot geen effect	Ja, behalve zostervaccin	Herpeszostervaccin alleen bij eerder doorgemaakte waterpokken
Voor > 14 dagen: ≥ 20 mg prednison per dag (volwassenen) of cumulatieve dosis ≥ 700 mg ≥ 2 mg/kg per dag (kinderen)	Afgenomen effectiviteit	Ja	4 weken wachten na staken voordat levend verzwakte vaccins kunnen worden toegediend (CDC)

* Geen onderbouwing of hogere dosis oraal budesonide de vaccinatierespons meer onderdrukt. Conversiefactor van mg budesonide naar mg prednison is onbekend. Systemische beschikbaarheid van budesonide bedraagt slechts 10% in vergelijking met 70% van oraal prednison, waardoor slechts minimaal systemisch effect [91, 92].

Als uitgangspunt is hierbij het middel prednison genomen. Bij gebruik van een ander corticosteroid kan een inschatting gemaakt worden van de mate van immuunsuppressie door de dosis om te rekenen. Hierbij geldt dat 10 mg prednison equivalent is aan [93]:

- 40 mg hydrocortison
- 10 mg prednisolon
- 8 mg methylprednisolon
- 8 mg triamcinolon
- 4 mg paramethason
- 1,6 mg dexamethasone
- 1,6 mg betamethason

4.3 Niet-immuunsuppressieve medicatie en doseringen

Onderstaande medicatie en/of doseringen worden als niet-significant immuunsuppressief beschouwd [56]. Vanwege het afwezige of minimaal negatieve effect op de immunrespons, wordt de effectiviteit van geïnactiveerde vaccins daardoor niet of slechts minimaal beïnvloed. Voor vaccinaties met levend verzwakte vaccins bestaat dan ook géén absolute contra-indicatie, tenzij dat specifiek aangegeven is.

Tabel 4.3 Niet-immuunsuppressieve medicatie en/of doseringen

Medicatie	Dosering	Opmerkingen
Azathioprine	< 3,0 mg/kg/dag	Geen contra-indicatie voor zoster vaccin [96]. Overige levend verzwakte vaccins gecontra-indiceerd vanwege ontbreken van veiligheidsdata.
Corticosteroiden	<ul style="list-style-type: none"> < 10 mg per dag (volwassenen) of < 0,5 mg/kg per dag tot maximum van 10 mg per dag (kinderen) korter dan 2 weken, of cumulatief < 700 mg [34] 	Zie Tabel 4.2 Alleen indien monotherapie: geen contra-indicatie voor levend verzwakte vaccins (in overleg met klinisch expert)
Hydroxychloroquine	Onafhankelijk van dosis	Geen contra-indicatie
Interferon		In het algemeen worden levend verzwakte vaccins afgeraden tijdens gebruik van interferon alfa/beta/gamma, omdat hierbij de replicatie van het virusvaccin geremd wordt en daardoor de vaccinatie respons minder betrouwbaar is.
6-mercaptopurine	< 1,5 mg/kg/dag	Geen contra-indicatie voor zoster vaccin [96]. Overige levend verzwakte vaccins gecontra-indiceerd vanwege ontbreken van veiligheidsdata.
Methotrexaat	Lage dosis < 0,4 mg/kg per week	Geen contra-indicatie voor 2e BMR, varicella- of zoster vaccin (ACIP/ACR/EULAR [3, 45, 60]). Overige levend verzwakte gecontra-indiceerd vanwege ontbreken van veiligheidsdata.
NSAIDS	Onafhankelijk van dosis	Geen contra-indicatie
Paracetamol*	Onafhankelijk van dosis	[94, 95] Geen contra-indicatie
Sulfasalazine, mesalazine, pentasa	Onafhankelijk van dosis	Geen contra-indicatie

* Bij profylactisch paracetamol voorafgaand aan vaccinatie in geval van primovaccinatie is bij sommige vaccins mogelijk een afname van antistoftiters ('blunting') van onbekend klinisch belang [94, 95]. In geval van revaccinatie is die afname nog minder tot geheel afwezig.

4.4 Effect van andere immuunsuppressiva op de vaccinatierespons

Voor de meeste andere immuunsuppressieve middelen die niet zijn opgenomen in [Tabel 4.1](#) is minder bekend over het infectieziekerisico en de vaccinatierespons tijdens gebruik. Vanwege het ontbreken van veiligheidsdata zijn bij gebruik van de immuunsuppressiva in [Tabel 4.4](#) de levend verzwakte vaccins altijd gecontra-indiceerd vanwege het risico van een mogelijke infectie met een vaccinstam. Een indirect bewijs dat de humorale immuniteit niet adequaat is, blijkt uit meerdere gevallen van hepatitis B-reactivatie bij gebruik van anti-TNF, anti-CD20, abatacept, ustekinumab en mogelijk bij tocilizumab [97, 98]. Bij een dergelijk negatief effect op de bestaande (humorale) immuniteit, zijn een adequate virale suppressie en blijvende immuniteit niet gewaarborgd na het aanbieden van een levend verzwakt vaccinstam.

Tabel 4.4 Andere immuunsuppressieve middelen en effect op vaccinatierespons

Medicatie / Immuunsuppressiva	Vaccinatierespons bij geïnactiveerde vaccins	Vaccinatierespons bij levend verzwakte vaccins ¹	Infectierisico
Abatacept (CTLA4-immuunglobuline)	Kwantitatieve afname van vaccinatierespons op influenzavaccin, pneumokokkenvaccin (PPV) en in geval van tetanustoxoïdrevaccinatie [99-102].	Contra-indicatie tot minimaal 3 maanden na staken.	Mogelijk verhoogd risico op ernstige infecties bij hoge doses en bij hogere leeftijd [103, 104].
Alemtuzumab (anti-CD52)	Geen effect op vaccinatierespons op PPV en DTP-vaccin [105].	Onbekend, maar zekerheidshalve gecontra-indiceerd vanwege langdurige T-celdepletie. Levend verzwakte vaccins toedienen tot max. 6 weken voor start. ¹	Verhoogd risico [106]. Bij niet-hematologische doseringen weinig verhoogd [107].
Anakinra, Canakinumab (anti-IL1)	Geen effect op vaccinatierespons op influenza- en meningokokken groep C-vaccin [108]. Geen effect op tetanusrevaccinatierespons ¹ .	Contra-indicatie (VZV en 2e BMR mogelijk uitgezonderd) [58].	Verhoogd risico op ernstige infecties [103].
Apremilast (fosfodiesterase 4 remmer)	Onbekend.	Onbekend, mogelijk veilig [109, 110], niet gemeld in SPC.	Waarschijnlijk niet, want voornamelijk anti-inflammatoir effect.
Baricitinib, tofacitinib (Jak-remmers)	Kwantitatieve afname van vaccinatierespons op influenzavaccin en PPV [111].	Onbekend, maar zekerheidshalve gecontra-indiceerd.	Verhoogd risico op ernstige infecties, vergelijkbaar met andere <i>biologicals</i> [112].

Medicatie / Immuunsuppressiva	Vaccinatierespons bij geïnactiveerde vaccins	Vaccinatierespons bij levend verzwakte vaccins ¹	Infectierisico
Ciclosporine ²	<ul style="list-style-type: none"> Afname vaccinatierespons op influenzavaccin [113-116] Minimaal verminderde vaccinatierespons op PPV [115, 117] en HBV-vaccin [118] Geen effect op de boosterrespons op tetanustoxoïd [117, 119] Afname vaccinatierespons op HAV-vaccin [120] 	Gecontra-indiceerd [1].	Geen verhoogd risico op door-vaccinatiete-voorkomen infectieziekten [121] inclusief herpes zoster [122].
Cyclofosfamide ³	<ul style="list-style-type: none"> Afname vaccinatierespons op influenzavaccin, vooral indien primovaccinatie [123-125] Vaccinatierespons op PCV13 toont significante stijging antistoftiters, maar wel lager dan controles (bij vasculitis patiënten) [126] Lagere vaccinatierespons op PPV23 tijdens cyclofosfamide dan bij niet-immuunsuppressieve therapie bij SLE [127] 	Gecontra-indiceerd [56].	Dosisafhankelijke toename van infectierisico [128, 129]
Leflunomide (remt synthese van pyrimidine)	Kwantitatieve afname van vaccinatierespons op pandemisch influenzavaccin [130]	Contra-indicatie tot maximaal 2 jaar na staken.	Geen tot mild verhoogd risico, voornamelijk luchtweginfecties [36, 131, 132]
Secukinumab, ixekizumab (anti-IL17)	Geen effect op vaccinatierespons op influenza- en meningokokken groep C-vaccin [108]	Contra-indicatie.	Frequentie van infecties verhoogd, voornamelijk milde infecties [133].
<u>Siltuximab, tocilizumab (anti-IL6)</u>	Geen effect op vaccinatierespons op influenzavaccin, PCV en PPV [134] en op tetanusrevaccinatierespons [135]	Contra-indicatie.	Verhoogd risico, vergelijkbaar met andere <i>biologicals</i> [112, 136]

Medicatie / Immuunsuppressiva	Vaccinatierespons bij geïnactiveerde vaccins	Vaccinatierespons bij levend verzwakte vaccins ¹	Infectierisico
Tabalumab, belilumab (BAFF inhibitor, B-cel stimulatie remmer)	Tabalumab: Geen kwantitatieve afname van vaccinatierespons op PPV en DTP-vaccin [135]; Belilumab: Geen kwantitatieve afname van vaccinatierespons op PPV en influenzavaccin en geen effect op tetanusrevaccinatierespons [137].	Onbekend, maar zekerheidshalve gecontra-indiceerd.	Mogelijk verhoogd risico op ernstige infecties [138].
Ustekinumab (anti-IL12/23)	Geen kwantitatieve afname van vaccinatierespons op PPV en geen effect op tetanusrevaccinatierespons [139]	Contra-indicatie, 15 weken na staken kan levend verzwakt vaccin worden overwogen.	Geen verhoogd risico [140].
Vedoluzimab ($\alpha 4\beta 7$ -integrine blokker)	Geen kwantitatieve afname van vaccinatierespons op HBV vaccin [141] ⁴	Onbekend. Orale levend verzwakte vaccins gecontra-indiceerd.	Geen verhoogd risico [142].

1. Voornamelijk gebaseerd op de SPC-tekst, waar mogelijk is de minimale periode na staken aangegeven, waarna vaccinatie veilig wordt geacht.
2. Onderzoek is vooral verricht bij solide orgaantransplantatie, in combinatie met andere immuunsuppressiva. Ciclosporine doseringen bij auto-immuunaandoeningen zijn lager, dus nog minder afname van vaccinatierespons wordt verondersteld. Voornamelijk mogelijke reductie van de respons op primo-vaccinatie, respons op boostervaccin wordt adequaat geacht.
3. Influenzavaccinatie alleen onderzocht onder hoge doses cyclofosfamide in combinatietherapie, zoals gebruikt bij solide en hematologische tumoren.
4. Op theoretische gronden geen indicatie voor serologische bepalingen (is darmspecifiek) [141].

4.5 Vaccineren tijdens combinatietherapie

Gebruik van combinaties van immuunsuppressiva leidt cumulatief vaak tot een slechtere vaccinatierespons. Corticosteroïden worden vaak gecombineerd met andere immuunsuppressiva. Ook *biologicals* zoals anti-TNF worden vaak in combinatie met een ander immuunsuppressief middel voorgeschreven. In de verschillende onderzoeken ([zie Hoofdstuk 9](#)) worden veel verschillende combinaties in verschillende doses gebruikt, zodat niet goed te herleiden is voor alle mogelijke verschillende behandelcombinaties wat daarbij het effect op de vaccinatierespons is.

De aanname is dat combinaties van immuunsuppressiva, ook indien er slechts lage doses van verschillende klassen van immuunsuppressiva worden gebruikt, cumulatief tot een slechtere vaccinatierespons leiden. Mogelijk alleen als een lage dosis corticosteroïden (< 10 mg/dag; [Tabel 4.3](#)) wordt gecombineerd met een ander immuunsuppressief middel, heeft deze combinatie geen of slechts minimale negatieve invloed op de humorale immuunrespons ten opzichte van monotherapie [61].

De benodigde bijdrage van de cellulaire immuniteit aan de vaccinatierespons daarbij wordt dan genegeerd, al wordt deze met monotherapie van < 10 mg prednison per dag slechts beperkt onderdrukt (immers, gelekoortsvaccin is daarbij niet absoluut gecontra-indiceerd). Echter, die cellulaire component kan door de combinatie van deze lage doses corticosteroïden met een andere immuunsuppressief middel wel sterker negatief beïnvloed worden. Onbekend is in welke mate en wat dat betekent voor de duur van bescherming.

De volgende regels gelden bij combinaties van immuunsuppressiva:

- In geval van het gelijktijdig gebruik van meerdere immuunsuppressieve middelen is er kans dat de werkzaamheid van geïnactiveerde vaccins nog meer afneemt. Influenza- en pneumokokkenvaccinatie blijven altijd sterk aanbevolen, want zelfs gedeeltelijke bescherming tegen infecties wordt belangrijk geacht.
- De combinatie van anti-TNF met een ander immuunsuppressief middel vermindert de vaccinatierespons meer dan anti-TNF, bleek uit de combinatie van anti-TNF en methotrexaat [61].
- Bij het gelijktijdig gebruik van meerdere immuunsuppressieve middelen bestaat er altijd een absolute contra-indicatie voor levend verzwakte vaccins. Hierbij is er dus ook een absolute contra-indicatie voor vaccinatie bij een bewezen doorgemaakte varicella-infectie (herpeszostervaccin) of 2e dosis BMR, wat bij selecte doseringen van monotherapie wel soms mogelijk is.

5 Effect van immuunsuppressiva op de immuunrespons

5.1 Groepen van immuunsuppressiva en hun werking op het immuunsysteem

In [Tabel 5](#) wordt van de weergegeven immuunsuppressieve middelen vermeld wat het werkingsmechanisme is en welke consequenties dat kan hebben voor de humorale en/of cellulaire respons. Data zijn afkomstig uit de KNMP-kennisbank, geraadpleegd in april 2017. De gemiddelde duur van het verwachte effect na staken wordt ook vermeld, de zogeheten *wash out*-periode, die per middel, aandoening, dosering, duur van therapie en per patiënt verschillend kan zijn. De farmacologische eliminatie na staken voorspelt wanneer het medicijn volledig verdwenen is uit het lichaam. Hiervoor wordt standaard een periode van vijfmaal de halfwaardetijd gebruikt. Echter, bij de duur van het verwachte effect van een immuunsuppressief middel na staken speelt niet alleen de farmacokinetiek een rol, maar ook het kwantitatieve (c.q. herstel na T-cel- en/of B-celdepletie) en kwalitatieve herstel van de immuunrespons.

Over de exacte benodigde duur van functioneel herstel is onvoldoende bekend, maar frequent wordt daarvoor minimaal 3 maanden aangehouden en die is daarmee dus langer dan de farmacologische eliminatieperiode. Alleen bij hoge doses corticosteroiden (≥ 10 mg/dag), calcineurineremmers en etanercept wordt minimaal 1 maand aangehouden als benodigde duur voor functioneel immuniteitsherstel.

Tabel 5 Groepen van immuunsuppressiva en hun werking op het immuunsysteem*

Groep	Werkingsmechanisme	Geneesmiddel	Effect op humorale respons	Effect op cellulaire respons	Farmacologische eliminatieperiode (5 x t _{1/2})	Wash out-periode
Antimetaboliëten	De antimetaboliëten remmen de 'de novo'-synthese van nucleotiden die nodig zijn voor proliferatie van T- en B-lymfocyten.					
	<ul style="list-style-type: none"> Azathioprine: antagonist in purinesynthese 	Azathioprine (thiopurine)	++	++	25 dagen (metaboliëten)	3 maanden
	<ul style="list-style-type: none"> Methotrexaat: foliumzuurantagonist 	Methotrexaat	++	++	15u-75u	1 maand (tot 3 maanden)
	<ul style="list-style-type: none"> Cyclofosfamide remt alkylering DNA 	Cyclofosfamide	++	++	5u-40u	
	<ul style="list-style-type: none"> Mycofenolzuur remt guanosinesynthese 	Mycofenolzuur	++	++	60u-90u	
<ul style="list-style-type: none"> Leflunomide en teriflunomide remmen pyrimidinesynthese 	Leflunomide	++	++	10 weken (metaboliëten)	tot 24 maanden**	
Calci-neurine remmers (CR)	(CR remmen de activering en proliferatie van T-lymfocyten door blokkering van de transcriptie van het gen voor groeifactoren, zoals IL2. CR vormen intracellulair een complex met cyclofiline resp. FKBP12 (FK506-binding proteïne 12) resp. macrofiline-12. Deze complexen binden aan calcineurine en blokkeren gentranscriptie in de kern. Hierdoor reageert de T-lymfocyt niet op antigeenstimulering. Bovendien kunnen CR de humorale afweer onderdrukken.	Ciclosporine	+/-	++	55 uur	1-3 maanden
		Tacrolimus	+/-	++	62-78 uur	
Complement-remmers	Eculizumab bindt aan complementeiwit C5 waardoor splitsing in C5a en C5b voorkomen wordt. Hierdoor wordt de vorming van het terminale complement-complex C5B-9 of MAC	Eculizumab	-	+?	60 dagen	3 maanden

Groep	Werkingsmechanisme	Geneesmiddel	Effect op humorale respons	Effect op cellulaire respons	Farmacologische eliminatieperiode (5 x t _{1/2})	Wash out-periode
	voorkomen. Blokkade van de vorming van het MAC complex resulteert in stabilisatie van hemoglobine en vermindert de behoefte aan bloedtransfusie. Vanwege het zeer verhoogde risico op meningokokkeninfecties bij gebruik van eculizumab [143] is vaccinatie met Men B- en MenACWY-vaccin absoluut geïndiceerd. Afname C5a productie remt deTh1-respons, maar onbekend is in welke mate daardoor de cellulaire (vaccin)respons geremd wordt.					
Corticosteroïden	Corticosteroïden binden intracellulair aan de corticosteroïdreceptor waardoor de vorming van mRNA wordt beïnvloed dat voor bepaalde eiwitten codeert. De ontstekingsremmende en immuunmodulerende eigenschappen verlopen via dit mechanisme. Verder hebben corticosteroïden een specifiek effect op membraangebonden glucocorticosteroïdreceptoren.	Corticosteroïden	+	++	Weken tot maanden, grote variabiliteit en afhankelijk van de dosis	Afhankelijk van dosis (Tabel 4.3); 1 maand bij hoge dosis
Cytokinen	Interferon alfa heeft enerzijds een direct antiviraal effect doordat ribonucleasen worden geactiveerd die viraal mRNA afbreken en anderzijds heeft het een immuunmodulerende werking. Bovendien voorkomt het infectie van nog niet geïnfecteerde cellen door remming van de opname van het virus in de hepatocyt. Interferon beta onderdrukt de proliferatie van T-lymfocyten,	Interferon alfa	+	+	4-16 uur	Onbekend

Groep	Werkingsmechanisme	Geneesmiddel	Effect op humorale respons	Effect op cellulaire respons	Farmacologische eliminatieperiode (5 x t _{1/2})	Wash out-periode
	remt hun verhuizing naar het centraal zenuwstelsel vanuit de periferie en verschuift het cytokineprofiel van pro- naar anti-inflammatoire typen.	Interferon beta	-	+	1-2 uur	
Cytokineremmers	Neutraliseren van biologische activiteit van cytokinen	IL-1 Anakinra	-	+	30uur	Min. 3 maanden
		IL-2 Basiliximab	-	+	35-60 dagen	
		IL-6 Tocilizumab	+	-	30-90 dagen	
		IL-12/23 Ustekinumab	N.B.	+	75-160 dagen	
		IL-23 Guselkumab	+	+	80 dagen	
		Tildrakizumab	+	+	150 dagen	
		JAK/STAT Tofacitinib	-	++	20 uur	
		IL17A Secukinumab Ixekizumab Brodalumab	N.B. N.B. -	 + ++ +	 135 dagen 65 dagen 55 dagen	
Lymfocyten remmers: B-lymfocytenremmers	<ul style="list-style-type: none"> Rituximab is gericht tegen B-lymfocyten. Het induceert de celdood van CD20-positieve B-lymfocyten in bloed en de lymfoïde weefsels en activeert immunologische effectorfuncties ('anti-CD-20')Belimumab bindt selectief 	Rituximab	++	-	100 dagen	6-12 maanden (afhankelijk van B-cel getal, IgG)

Groep	Werkingsmechanisme	Geneesmiddel	Effect op humorale respons	Effect op cellulaire respons	Farmacologische eliminatieperiode (5 x t _{1/2})	Wash out-periode
	aan het oplosbare humane B-lymfocytstimulerend eiwit (BLyS, ook wel BAFF en TNFSF13B genoemd) en verhindert de binding van BLyS aan B-cellen	Belimumab	++	-	95 dagen	
Lymfocyten-remmers: T-lymfocyten - remmers		<ul style="list-style-type: none"> • ATG bevat cytotoxische antistoffen gericht tegen bepaalde onderdelen op humane T-lymfocyten (waaronder de T-celreceptor, CD3, CD25 en HLA-moleculen I en II) • Abatacept is gericht tegen T-lymfocyten en voorkomt volledige activering van T-lymfocyten met CD28-expressie door remming van het co-stimulatoire T-celsignaal CD80/86 met CD28 ('selectieve T-celmodulatie') • Van DMF is aangetoond dat het Nrf2-afhankelijke antioxiderende genen opwaarts reguleert • Belatacept voorkomt volledige activering van T-lymfocyten met CD28-expressie door blokkering van het door CD28 gemedieerde co-stimulatoire signaal • Vedolizumab verhindert de transmigratie van geheugen T-lymfocyten door het vasculaire endotheel naar intestinaal parenchymweefsel (bij niet-humane primaten) en is een darmselectieve integrine-antagonist. 	Antithymocytenglobuline	+	++	10-15 dagen
	Abatacept	+/-	++	65 dagen		
	Dimethylfumaraat (DMF)	-	++	5 uur		
	Belatacept	-	++	40-50 dagen		
	Vedolizumab	Geen systemisch effect	Geen systemisch effect	125 dagen		

Groep	Werkingsmechanisme	Geneesmiddel	Effect op humorale respons	Effect op cellulaire respons	Farmacologische eliminatieperiode (5 x t _{1/2})	Wash out-periode
mTOR-remmer	Antiproliferatieve stoffen remmen de proliferatie van B- en T-lymfocyten. Ze vormen intracellulair een complex met FKBP12, dit complex bindt aan en remt het proteïnekinase 'mammalian target of rapamycin' (mTor), een sleutelenzym in de celcyclusprogressie.	Sirolimus	+	++	300 uur	3 maanden
		Everolimus	+	++	150 uur	
TN-alfa blokkerende middelen	<ul style="list-style-type: none"> TNF-α heeft een pro-inflammatoir effect Etanercept (fusie-eiwit) voorkomt een door TNF-gemedieerde cellulaire respons door competitieve remming van de binding van TNF-α aan de TNF-receptor Monoklonale antistoffen (adalimumab, certolizumab pegol, golimumab en infliximab) zijn gericht tegen TNF-α; binden specifiek aan oplosbaar en membraangebonden TNF-α en neutraliseren de biologische functie. 	Infliximab	+	+	Min. 3 maanden	Etanercept: 1 maand. Overige middelen: 3 maanden, m.u.v. baby's van moeders die tijdens zwangerschap anti-TNF toegediend kregen
		Etanercept	+	+	350 uur	
		Adalimumab	+	+	10 weken	
		Certolizumab	+	+	70 dagen	

Groep	Werkingsmechanisme	Geneesmiddel	Effect op humorale respons	Effect op cellulaire respons	Farmacologische eliminatieperiode (5 x t _{1/2})	Wash out-periode
Overig	<ul style="list-style-type: none"> Natalizumab (α4-integrine blokker) voorkomt de transmigratie van mononucleaire leukocyten door het endotheel naar ontstoken parenchymweefsel en mogelijk het onderdrukken van aanhoudende ontstekingsreacties in ziek weefsel en afremming van verdere rekrutering van immuuncellen naar ontstoken weefsel Fingolimod (S1P-R inhibitor) zorgt ervoor dat T-cellen zich minder goed vanuit de lymfeklieren naar de hersenen en het ruggenmerg kunnen verplaatsen 	Natalizumab	-	+	90 dagen	3 maanden
		Fingolimod	-	+	6 weken	2 maanden

Legenda

+	een effect is aangetoond of aannemelijk
-	een effect is afwezig of onwaarschijnlijk
+/-	weinig tot geen effect (of zowel geen als enig effect gerapporteerd)
N.B.	niet bekend of er een effect is

*Data zijn afkomstig uit de KNMP-kennisbank, geraadpleegd in april 2017.

**Door middel van een uitwasprocedure met colestyramine of actieve kool kan de eliminatie van Leflunomide versneld worden en dus de periode van 2 jaar sterk bekort worden tot 11 dagen. Wanneer de vaccinatie respons dan weer genormaliseerd is, is onbekend. Overleg met klinisch expert over een veilige marge voor vaccinatie met levend verzwakte vaccins na staken of uitwasprocedure.

6 Vaccins: simultane toediening, typen vaccins en benodigde immuunrespons

6.1 Simultane toediening

Geïnactiveerde vaccins kunnen altijd gelijktijdig worden toegediend, bij voorkeur in verschillende ledematen. Het gelijktijdig toedienen van meerdere geïnactiveerde vaccins geeft niet meer kans op bijwerkingen dan toediening van de afzonderlijke vaccins. Ook kan een geïnactiveerd vaccin tegelijk met een levend verzwakt vaccin worden toegediend. Wanneer twee levend verzwakte vaccins worden toegediend, wordt een interval van minimaal 28 dagen aangehouden tussen beide toedieningen. (Zie ook RVP-richtlijn [Combinatievaccins, simultaan vaccineren en intervallen.](#))

Uitzonderingen:

- Wanneer het gelekoortsvaccin gelijktijdig of minder dan 4 weken na de BMR-vaccinatie is gegeven, is de levenslange immuniteit tegen gele koorts niet meer gegarandeerd en moet de gelekoortsvaccinatie bij een volgende reis opnieuw worden toegediend. Na het BMR-vaccin treedt tijdelijke immuunsuppressie op door de mazelencomponent in het BMR-vaccin. Daardoor ontstaan lagere antistoftiters tegen gele koorts bij gelijktijdige toediening van BMR-vaccin en het gelekoortsvaccin [144].
- Simultane toediening van BMR- en waterpokkenvaccin is wél mogelijk [145] [146].

Tabel 6.1 Minimumintervallen bij simultane toediening

1e vaccin	2e vaccin	Minimuminterval
Geïnactiveerd	Geïnactiveerd	Geen*
Levend verzwakt	Geïnactiveerd	Geen*
Geïnactiveerd	Levend verzwakt	Geen*
Levend verzwakt (parenterale toediening)	Levend verzwakt (orale toediening)	Geen*
Levend verzwakt (orale toediening)	Levend verzwakt (parenterale toediening)	Geen*
Levend verzwakt (parenterale toediening)	Levend verzwakt (parenterale toediening)	28 dagen**

*simultaan vaccineren of vaccineren met elk gewenst interval

**simultane toediening met 2 levend verzwakte vaccins wel toegestaan voor BMR en varicella

6.2 Vaccins naar type vaccin en immuunrespons bij immunocompetente personen

In [Tabel 6.2](#) wordt voor de in Nederland geregistreerde vaccins vermeld welk onderdeel van het immuunsysteem het meest bepalend is voor bescherming, de beschermingsduur en de *correlate of*

protection, indien bekend en zoals vastgesteld bij immunocompetente personen (referenties in [Hoofdstuk 9](#)). Om de effectiviteit van een vaccinatie of vaccinatieserie te bepalen wordt titercontrole aanbevolen 4-6 weken na vaccinatie. Bereikte antistoftiters boven de *correlate of protection* bij een individu impliceren niet 100% bescherming. Dit geldt zeker bij immunogecompromitteerde patiënten omdat bij hen andere componenten dan alleen de humorale immuniteit ook negatief beïnvloed kunnen zijn.

De *correlate of protection* is een surrogaatmarker voor de humorale respons en is voor de meeste vaccins gebaseerd op antistoftiters. Echter, bepaalde vaccins induceren naast humorale respons ook mucosale immuniteit en/of een cellulaire immunerespons. Deze zijn niet via standaard laboratoriumtesten te bepalen. Voor elk vaccin is het theoretisch mogelijk om in combinatie met het werkingsmechanisme van een immuunsuppressief middel in te schatten of de vaccinatierespons beïnvloed wordt. De mate waarin dat gebeurt, moet door serologisch onderzoek (zie in [Tabel 3.1](#) en [Tabel 3.2](#)) en/of in klinische effectiviteitsonderzoeken worden vastgesteld.

Tabel 6.2 Indeling van vaccins naar type vaccin en immuunrespons

Vaccin (merknaam)	Micro-organisme	Type vaccin / Toedieningsweg	Beschermingsduur ¹	Meest bepalende component voor bescherming	Correlate of protection	Diagnostische test	Laboratorium / referentielab in NL
Geïnactiveerde vaccins							
Buiktyfus	Bacterieel	Parenteraal (i.m.)		B-cel			
-Typherix -Typhim Vi		subunit/polysacharide niet geadjuveerd	3 jaar		> 1.0 µg/ml Vi-antistoftiter	RIA	Evt. LUMC
Cholera	Bacterieel	Oraal					
-Dukoral		geïnactiveerd + recombinant, niet geadjuveerd	2 jaar	Mucosaal	Niet bepaald		n.v.t.
D(K)TP²	Bacterieel/ viraal	Parenteraal (i.m.)					
-DTP-vaccin -Revaxis					Zie individuele bepalingen		
Difterie	Bacterieel	Geïnactiveerd toxine	10 jaar	B-cel	0.1IU/ml	ELISA/MIA	RIVM
Kinkhoest	Bacterieel	Geïnactiveerd / subunit	4-6 jaar	B-cel	5-10 U/ml tegen pertussistoxine	ELISA/MIA PT (FHA, PRN antistoftiters)	RIVM
Tetanus³	Bacterieel	Geïnactiveerd toxine		B-cel	0.01 IU/ml	MIA/ELISA test	RIVM

Vaccin (merknaam)	Micro-organisme	Type vaccin / Toedieningsweg	Beschermingsduur ¹	Meest bepalende component voor bescherming	Correlate of protection	Diagnostische test	Laboratorium / referentielab in NL
Polio (IPV)	Viraal	Geïnactiveerd, geadjuveerd	Levenslang	B-cel	≥ 1/4-1/8 verdunning	Neutralisatie test	RIVM
DKTP²	Bacterieel/ viraal	Parenteraal (i.m.)		Zie individuele bepalingen			
-Triaxis polio, -Boostrix polio, -Infanrix-IPV		geïnactiveerd, geadjuveerd					
DKTP-Hib²	Bacterieel/ viraal	Parenteraal (i.m.)					
-Infanrix-IPV-Hib, -Pediaceel							
DKTP-Hib-HepB²	Bacterieel/ viraal	Parenteraal (i.m.)					
-Infanrix Hexa							
Hepatitis A⁴	Viraal	Parenteraal (i.m.)					
-Avaxim, Epaxal, -Havrix -Vaqta		geïnactiveerd, geadjuveerd	30-40 jaar na 2 vaccinaties	B-cel	> 10 mIU/ml	ELISA	Standaard
Hepatitis B	Viraal	Parenteraal (i.m.)					
-HBVaxPro 20 of 40 µg, -Engerix-B		subunit, geadjuveerd	Levenslang	B-cel	≥ 10 mIU/ml Voor risicovormend beroep: > 100 mIU/ml	ELISA, anti-HBs	Standaard
-Fendrix		subunit, geadjuveerd	Levenslang				Standaard

Vaccin (merknaam)	Micro-organisme	Type vaccin / Toedieningsweg	Beschermingsduur ¹	Meest bepalende component voor bescherming	Correlate of protection	Diagnostische test	Laboratorium / referentielab in NL
Hepatitis A & B⁴	Viraal	Parenteraal (i.m.)					
-Twinrix -AmBrix		geïnactiveerd, geadjuveerd	Levenslang voor HBV		Zie individuele bepalingen voor hepatitis A en B		Standaard
Herpes zoster	Viraal	Parenteraal (s.c.)					
-Shingrix (secundaire vaccinatie > 50 jaar)		geïnactiveerd, geadjuveerd	Onbekend	B/T-cel	Onbekend		
Hib	Bacterieel	Parenteraal (i.m.)					
-Act-Hib -Hiberix		conjugaat, geadjuveerd	> 10 jaar	B-cel	0.15 µg/ml	ELISA/MIA	UMCU, Antonius (Nieuwegein)
HPV	Viraal	Parenteraal (i.m.)					
-Cervarix		bivalent	subunit recombinant, geadjuveerd	Onbekend	B-cel Mucosaal	Niet bepaald	
-Gardasil		quadrivalent					
Influenza (jaarlijks)	Viraal	Parenteraal (i.m.)					
Trivalent, quadrivalent		geïnactiveerd, niet-geadjuveerd	1 jaar	B-cel	≥ 1:40	Hemagglutinatie-inhibitie test	EMC
Japanse encefalitis	Viraal	Parenteraal (i.m.)					
Ixiaro		geïnactiveerd, geadjuveerd	3 jaar	B-cel	≥ 1:10	Neutralisatietest	EMC

Vaccin (merknaam)	Micro-organisme	Type vaccin / Toedieningsweg	Beschermingsduur ¹	Meest bepalende component voor bescherming	Correlate of protection	Diagnostische test	Laboratorium / referentielab in NL
Meningokokken	Bacterieel	Parenteraal (i.m.)				SBA, MIA (ELISA)	
MenB -Bexsero -Trumemba		Recombinant eiwit, geadjuveerd	Onbekend	B-cel	humansBA ≥ 1:4	SBA response (major protein antigens: NadA, fHbp, NHBA and PorA P1.4)	UMCU
MenACWY -Menveo -Nimerix		conjugaat, niet-geadjuveerd	min. 3-5 jaar [147]	B-cel	hSBA ≥ 1:4	SBA-respons	UMCU
Pneumokokken-conjugaat	Bacterieel	Parenteraal (i.m.)					
PCV10 Synflorix	10-valent	conjugaat, geadjuveerd	Onbekend	B-cel	Na primaire serie serotype-specifiek IgG < 12 mNn: ≥ 0,35 µg/ml. > 12 maanden: >1 µg/ml.	ELISA / Luminex	Antonius (Nieuwegein), UMCU
PCV13 -Prevenar	13-valent	conjugaat, geadjuveerd	Onbekend				
Pneumokokken-polysacharide	Bacterieel	Parenteraal (i.m.)					
PPV23 -Pneumovax	23-valent	subunit, niet-geadjuveerd	5 jaar	B-cel	Onbekend	ELISA / Luminex	Antonius (Nieuwegein), UMCU
Rabiës	Viraal	Parenteraal (i.m.)					

Vaccin (merknaam)	Micro-organisme	Type vaccin / Toedieningsweg	Beschermingsduur ¹	Meest bepalende component voor bescherming	Correlate of protection	Diagnostische test	Laboratorium / referentielab in NL
-Rabipur Mérieux		geïnactiveerd, niet-geadjuveerd	Basisprotectie levenslang	B-cel	0.5 IU/ml Dilutie 1:5	ELISA Neutralisatietest (rapid fluorescent focus inhibition test)	EMC
Tekenencefalitis	Viraal	Parenteraal (i.m.)					
-FSME-Immun - Encepur		geïnactiveerd, geadjuveerd	3-5 jaar	B-cel	125 IU/ml	Neutralisatietest / ELISA	EMC
Tetanus³	Bacterieel	geïnactiveerd toxine					
-Tetanus-toxoïd		geïnactiveerd toxine, geadjuveerd	> 10 jaar	B-cel	0,01 IU/ml	MIA/ELISA test	RIVM
Levend verzwakte vaccins							
BMR -M-M-R VAXPRO	Viraal	Parenteraal (i.m. of s.c.) Levend verzwakt		B/T cel Mucosaal			
Bof	Viraal		Daling na 10 jaar		Niet bepaald	Neutralisatie test	Standaard
Mazelen	Viraal		Levenslang		120 mIU/ml	Microneutralisatie test	Standaard
Rubella	Viraal		> 10 jaar		10-40 IU/ml	ELISA serum IgG-antilichamen	Standaard
Buiktyfus (oraal)	Bacterieel	Oraal, levend verzwakt					

Vaccin (merknaam)	Micro-organisme	Type vaccin / Toedieningsweg	Beschermingsduur ¹	Meest bepalende component voor bescherming	Correlate of protection	Diagnostische test	Laboratorium / referentielab in NL
-Vivotif Berna			1-3 jaar	B/T-cel	Niet bepaald		n.v.t.
Gele koorts	Viraal	Parenteraal (s.c. / evt. i.m.)					
-Arilvax -Stamaril		Levend verzwakt	Levenslang	T-cel	PRNT > 1:10 log10 neutralization index (LNI) > 0.7	Plaque reductie neutralisatie test	EMC, LUMC
Varicella	Viraal	Parenteraal		B/T-cel			
-Varilrix ⁵ -Provarivax (primaire vaccinatie)		Parenteraal (i.m. of s.c.) levend verzwakt	> 10 jaar		FAMA: Titratie dilutie ≥ 4 gpELISA: ≥ 5 gpELISA units/ml		Standaard
-Zostavax (secundaire vaccinatie)		Parenteraal (s.c.), levend verzwakt	3 jaar		pgELISA: > 5-voudige toename anti-VZV IgG		Standaard
Rotavirus	Viraal	Oraal, levend verzwakt					
-Rotarix (monovalent) -RotaTeq (pentavalent)			2-3 jaar	B-cel, mucosaal	Niet bepaald	Serum IgA	n.v.t.
Tuberculose	Bacterieel						

Vaccin (merknaam)	Micro-organisme	Type vaccin / Toedieningsweg	Beschermingsduur ¹	Meest bepalende component voor bescherming	Correlate of protection	Diagnostische test	Laboratorium / referentielab in NL
-BCG		Parenteraal (s.c.), levend verzwakt	Onbekend	T-cel	Niet bepaald		n.v.t.

hSBA: human complement serum bactericidal activity; LCR: Landelijk Coördinatiecentrum Reizigersadviesing; SNPG: Stichting Nationaal Programma Grieppreventie; Standaard: standaardbepaling aanwezig in de meeste microbiologische laboratoria; rSBA: rabbit complement serum bactericidal activity; VZV: varicellazostervirus

1. Na een volledige vaccinatierreeks bij immunocompetente personen. Bij personen die gevaccineerd zijn tijdens gebruik van immuunsuppressiva kan de beschermingsduur korter zijn.
2. Bij primaire vaccinatie worden hogere doseringen gebruikt (DKTP-Hib-HepB), bij booster lagere doseringen. De verschillen in doseringen van het tetanustoxoïd tussen de verschillende vaccins:
 - DKTP-Hib-HepB (Infanrix Hexa®): 40 IU
 - DKTP-Hib (Pediaceel®): 40 IU
 - DKTP (Boostrix polio/Revaxis®): 20 IU
 - DTP: 20 IU
 - Tetanus toxoïd: 40 IU
3. Los tetanusvaccin (tetanustoxoïd) kan kleine hoeveelheden van het conserveermiddel thiomersal bevatten, waardoor voor tetanuspostexpositieprofylaxe bij wonden bij zwangeren de voorkeur uit gaat naar DTP-vaccin ([LCI-richtlijn](#) en [NHG-richtlijn](#)).
4. Er zijn verschillen in doseringen van het hepatitis A-antigeen tussen de verschillende hepatitis A-houdende vaccins:
 - Avaxim: 160 U, Epaxal: 24 E, Havrix: 1440 U, Twinrix: 720 U, AmBrix: 720 U
5. Lagere dosis levend verzwakt virus in het waterpokkenvaccin t.o.v. zoster-vaccin.

7 Vaccinaties bij kinderen van moeders die *biologicals* gebruikt hebben tijdens de zwangerschap

7.1 Achtergrond

Momenteel is er in samenwerking met de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde (NVK) een richtlijn in voorbereiding over het gebruik van *biologicals* in de zwangerschap en de gevolgen voor het beleid rond vaccinatie van de pasgeborenen. Onderstaande tekst is opgesteld om in de tussentijd een antwoord te geven op vragen over het vaccinatieschema als moeders tijdens de zwangerschap *biologicals* hebben gebruikt.

Biologicals zijn middelen die het immuunsysteem selectief beïnvloeden en gebruikt worden bij de behandeling van auto-immuunziekten waaronder IBD en reumatoïde artritis. Op dit moment worden hierbij het meest frequent TNF- α blokkerende middelen voorgeschreven. Deze middelen worden ook tijdens de zwangerschap gebruikt, waarbij van een aantal *biologicals* bekend is dat zij de placenta passeren en zo in het bloed van het ongeboren kind terechtkomen. Er is nog veel onduidelijkheid over de effecten van de verschillende *biologicals* op het zich ontwikkelend immuunsysteem van de zuigelingen. Wel is bekend dat specifieke *biologicals* tot 12 maanden lang bij zuigelingen kunnen circuleren. De vaccinatierespons in het 1e jaar kan daardoor verminderd zijn, zodat levend verzwakte vaccins mogelijk tot ernstige infecties kunnen leiden. Daarnaast is er bij anti-TNF in de eerste levensmaanden een verhoogde kans op neutropenie.

7.2 Algemene adviezen

Naar aanleiding van het bovenstaande zijn de volgende, algemene adviezen geformuleerd over het geven van vaccinaties aan kinderen van moeders die *biologicals* in de zwangerschap hebben gebruikt:

- In het 1e levensjaar mogen geen levend verzwakte vaccins (BCG-vaccin, rotavirusvaccin, BMR-vaccin, oraal poliovaccin en varicellavaccin) gegeven worden. Indien er een indicatie is om wel een levend verzwakt vaccin te geven, is het advies om dit te overleggen met of te verwijzen naar een kinderreumatoloog-immunoloog of kinderinfectioloog-immunoloog.

- Het 1e levend verzwakte vaccin dat volgens het huidige RVP-schema wordt gegeven is het BMR-vaccin en dit wordt pas op de leeftijd van 14 maanden gegeven. Het is zeer onwaarschijnlijk dat er dan nog anti-TNF-*biologicals* bij het kind circuleren of functionele beperkingen van het immuunsysteem aanwezig zijn.
- De overige vaccinaties in het 1e jaar volgens het Rijksvaccinatieprogrammaschema zijn allemaal geïnactiveerde vaccins en kunnen zonder gevaar gegeven worden.

Daarnaast gelden de volgende algemene aanbevelingen voor behandelend (kinder)artsen:

- In de eerste maanden postpartum laagdrempelig een bloedbeeld met leukocytdifferentiatie controleren en bij koorts alert zijn op het verhoogde risico op neutropenie bij deze kinderen.
- Er kan overwogen worden om bij 5 maanden de vaccinatieresponsen van de eerder toegediende vaccins te meten, waarbij bij onvoldoende respons een extra booster gegeven kan worden.

8 Vaccinatierespons onder immuunsuppressiva en immunologisch geheugen

8.1 Vaccinatierespons onder immuunsuppressiva

Om optimaal beschermd te zijn heeft vaccinatie vóór het starten met immuunsuppressiva de voorkeur, maar ook vaccinatie tijdens gebruik van immuunsuppressiva kan effectief zijn om het risico op infecties of ernst van beloop verminderen. Hiernaar zijn echter weinig prospectieve onderzoeken gedaan bij immunogecompromitteerde patiënten. Wel is er bij kleine groepen van deze patiënten onderzoek gedaan naar surrogaatmarkers van effectiviteit, vooral antistoftiters en soms ook cellulaire respons na vaccinatie. Het gebruik van immuunsuppressiva kan zowel de humorale als de cellulaire immunorespons verminderen; men gaat ervan uit dat dit gepaard gaat met een minder hoge mate en minder lange duur van bescherming tegen infecties.

Gezien deze potentiële invloed van immuunsuppressiva wordt aanbevolen om altijd vóór start van immuunsuppressiva te vaccineren. Voor levend verzwakte vaccins wordt een interval van minimaal 4 weken tussen vaccinatie en start van immuunsuppressiva aanbevolen en voor geïnactiveerde vaccins minimaal 2 weken [40]. Als al gestart is met immuunsuppressiva kan met [Tabel 3.1](#) en [Tabel 3.2](#) worden beoordeeld of vaccinatie nog effectief en/of veilig is.

8.2 Immunologisch geheugen

De belangrijkste voorwaarden voor beschermende effectiviteit na vaccinatie zijn het ontstaan van beschermende antistoffen, cellulaire immuniteit en immunologisch geheugen. Door het immunologische geheugen ontstaat bij een volgende blootstelling een versnelde beschermende immunoreactie via 'memory' T- en 'memory' B-cellen: de zogenoemde anamnestiche respons. Of de bescherming na een vaccinatie voldoende is, wordt vooral bij geïnactiveerde vaccins afgemeten aan de antistoftiter 4-6 weken na vaccinatie. De minimale antistoftiter nodig voor bescherming wordt de *correlate of protection* genoemd (zie [Tabel 6.2](#)). Voor de meeste vaccins is er een redelijke tot goede correlatie tussen bescherming tegen infecties en antistofconcentraties maar voor bijvoorbeeld kinkhoest en mazelen is dit minder eenduidig. Afgezien van de kwantiteit, dus de hoogte van de antistoftiter, speelt ook de kwaliteit van antistoffen een belangrijke rol bij de afweer: herhaalde vaccinatie levert vaak een betere hechting van antistoffen aan het vaccinantigeen op (zogenoemde 'aviditeit') door selectieve mutaties in de B-cellen.

Naast memorycellen, die voor de anamnestiche respons zorgen, zijn er specifieke plasmacellen nodig die ooit ontstaan zijn uit B-cellen na blootstelling aan een pathogeen of een vaccinantigeen. Plasmacellen zijn langlevend en kunnen continu specifieke antilichamen blijven produceren en zo langdurige bescherming bieden. Deze plasmacellen worden niet geboost tijdens revaccinatie, zodat revaccinatie geen effect heeft op de antistofproductie door al aanwezige plasmacellen.

De bijdrage van de cellulaire immuniteit (door T-cellen) is minder gemakkelijk te meten, maar speelt ook een rol bij de vaccineffectiviteit en bij het opbouwen van immunologisch geheugen. Er bestaan T-cel-onafhankelijke vaccins, namelijk polysacharidevaccins, zoals het pneumokokkenpolysacharidevaccin (PPV23) en het parenteraal buiktyfusvaccin. Als B-cellen rechtstreeks door de bacteriële polysachariden van het vaccin worden geactiveerd, komt er ook antistofproductie op gang, maar wordt er geen immunologisch geheugen opgebouwd. De duur van bescherming is daarom korter dan na eiwitvaccins. Evenmin leidt revaccinatie met deze vaccins tot verbetering van de affiniteit.

Pneumokokkenconjugaatvaccins, zoals PCV10 in het RVP en PCV13, betrekken wél T-cellen bij de immuunrespons, waardoor zij meer immunogeen zijn en wel leiden tot opbouw van immunologisch geheugen. Bescherming na vaccinatie is daarom langdurig. De voorkeur gaat daarom uit naar conjugaatvaccins boven polysacharidevaccins, als duidelijk wordt dat een patiënt ten gevolge van de behandeling van een chronisch inflammatoire aandoening langdurig een verhoogde gevoeligheid voor infecties zal houden.

Door het gebruik van de immuunsuppressiva die voor chronisch inflammatoire aandoeningen worden voorgeschreven, wordt het tevoren opgebouwde immunologisch geheugen niet aangetast. Revaccinatie levert dus wel een anamnestiche respons op als men eerder gevaccineerd is, al kan de antistoftiter na 'boosting' minder zijn dan bij vaccinatie zonder het gebruik van immuunsuppressiva. Dat is de reden dat als er tijdens het gebruik van immuunsuppressiva PEP nodig is (bijvoorbeeld bij mogelijke tetanus- of rabiësblootstelling), er naast actieve immunisatie zekerheidshalve altijd aanbevolen wordt ook immunoglobulines toe te dienen om snel een voldoende hoge antistoftiter te verkrijgen.

Alleen als men alle witte bloedcellen inclusief memorycellen en plasmacellen doodt, zoals na intensieve chemotherapie voorafgaand aan stamceltransplantatie, verdwijnt tevoren opgebouwde

immunologisch geheugen. Door toediening van rituximab en andere anti-CD20 therapie worden B-cellen geëlimineerd, inclusief de meeste memory B-cellen maar niet de bestaande plasmacellen. Primovaccinatie tijdens gebruik van rituximab (of tot 6 maanden na staken) en vaccinatie met polysacharidevaccins die volledig van B-celrespons afhankelijk zijn, is daarom niet zinvol. Rituximab elimineert het immunologisch geheugen niet volledig, omdat niet alle memorycellen geëlimineerd worden en bijvoorbeeld na tetanusrevaccinatie adequaat gebooste antistoftiters wordt gemeten [148]. Vaccinatie minimaal 4 weken vóór start van rituximab heeft dus de voorkeur om in elk geval plasmacellen en memorycellen te kunnen ontwikkelen.

8.3 Primo- versus revaccinatie

Primovaccinatie tijdens gebruik van immuunsuppressiva kan minder effectief zijn, omdat zowel de activatie van B-cellen, als de B- en T-celproliferatie en de vorming van plasmacellen verminderd kunnen zijn. De lagere vaccinatierespons vermindert de mate en duur van bescherming. Antistoftiters bereiken de benodigde *correlate of protection* niet of zakken sneller onder die concentratie na vaccinatie. Echter, bij al aanwezig immunologisch geheugen na eerdere blootstelling aan ziekte of een vaccin leidt revaccinatie (booster) tijdens gebruik van immuunsuppressiva frequent wel tot een acceptabele vaccinatierespons. Daarom zijn er bij immuungecompromitteerde patiënten bij revaccinatie met levend verzwakte virusvaccins dan ook minder veiligheidsrisico's dan na primovaccinatie, omdat de 'vaccinavirusinfectie' sneller geëlimineerd kan worden.

9 Onderbouwing en referenties

9.1 Toelichting bij tabellen en aanbevelingen

Bij Tabel 3.1 Vaccinatie-aanbevelingen volwassenen

Voor frequent voorkomende chronisch inflammatoire aandoeningen zijn richtlijnen voor infectieziektepreventie opgesteld door internationale professionele verenigingen waarvan de aanbevelingen door Europese beroepsorganisatie hieronder (in het Engels) zijn samengevat. Daaronder worden per auto-immuunziekte en per vaccin overzichtelijke reviews en relevante publicaties getoond die gebruikt zijn bij de totstandkoming van deze handleiding.

IBD: European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO) guidelines (Rahier et al. 2014) [14]:

- HBV vaccination is recommended in all HBV anti-HBc seronegative patients with IBD
- Patients with IBD on immunomodulators are considered to be at risk for pneumococcal infections. PPV23 vaccine is recommended in all older adults and in young children (more than 2 years of age) who have a high risk for pneumococcal disease.
- Routine influenza vaccination of patients on immunomodulators is recommended in accordance with national guidelines.
- Where possible, seronegative patients should complete the two dose course of varicella vaccine at least 3 weeks prior to commencement of immunomodulatory therapy.
- Routine prophylactic HPV vaccination is recommended for females and males according to national guidelines.
- All patients with IBD should have Hepatitis A vaccination according to guidelines for the general population before travel to endemic areas.

RA en gerelateerde auto-immuunaandoeningen: European League Against Rheumatism (EULAR) (van Assen et al. 2011) [3]:

- Influenza vaccination should be strongly considered for patients with AIIRD.
- 23-valent-polysaccharide pneumococcal vaccination should be strongly considered for patients with AIIRD.
- Herpes zoster vaccination may be considered in patients with AIIRD.
- HPV vaccination should be considered in selected patients with AIIRD.
- Hepatitis A and/or B vaccination is only recommended in patients with AIIRD at risk.

Bij Tabel 3.2 Vaccinatie-aanbevelingen kinderen

RA en gerelateerde auto-immuunaandoeningen: European League Against Rheumatism (EULAR) (Heijstek et al. 2011) [45, 149]:

- Annual influenza vaccination should be considered in all paediatric RD.
- Given the higher risk of HPV infection in female SLE patients, these patients should be advised to be vaccinated in the adolescence.
- In case of a negative history for VZV infection or vaccination, VZV vaccine should be considered, ideally before initiation of immunosuppressive therapy.
- Boosters vaccinations against VZV, MMR and YFV can be considered in patients on methotrexate <15 mg/m²/week or low-dose glucocorticosteroids.

Bij Tabel 4.1 Immuunsuppressiva en vaccinatierespons

- Reviews (van Assen et al. 2011) [3] (Buhler et al. 2015) [56](Dipasquale and Romano 2017) [150] (Heijstek, et al. 2011) [45, 149] (Groot et al. 2015) [60] (Ling and Koren 2016) [151](Magro and Abreu 2014) [152] (McMahan and Bingham 2014) [153](O'Neill and Isenberg 2006)[154] (Rahier et al. 2014)[14]

BCG (ACIP, MMWR, 1996) [155]

BMR-vaccin (Borte et al. 2009)[156] (Heijstek et al. 2013)[58]

DKTP-vaccin (van Assen et al. 2011) [3, 157](Heijstek et al. 2011) [45, 149] (Dezfoli and Melmed 2012) (Marchand-Janssen et al. 2011) [158], (Kelly et al, 2010)[80]

Gelekoortsvaccin

Corticosteroiden: (Kerneis et al. 2013)[159] (Wieten et al. 2016) [160]

Methotrexaat: (Wieten et al. 2016) [160] (Oliveira et al. 2015) [161]

Thiopurines: (Wieten et al. 2016) [160]

Anti-TNF: (Mota et al. 2009) [162](Nash et al. 2015) [163](Ruddel et al. 2016) [164] (Wieten et al. 2016) [160] (Oliveira et al. 2015) [161]

Rituximab: (Oliveira et al. 2015) [161]

Heamophilus influenza-conjugaatvaccin

Corticosteroiden en Thiopurines: (Battafarano et al. 1998)[165]

Rituximab: (Nazi et al. 2013) [166]

Hepatitis A-vaccin

Reviews/vergelijking tussen meerdere immuunsuppressiva: (Askling and Dalm 2014) [167] (van den Bijllaardt et al. 2013) [168](Buhler et al. 2015)[56] (Rahier et al. 2014) [14](Reich et al. 2016)[169] (Wine-Lee et al. 2013) [1]

Anti-TNF: (van den Bijllaardt et al. 2013) [168](Garcia Garrido et al. 2015) [170] (Park et al. 2014) [171]

Corticosteroïden: (Park et al. 2014) [171] (Radzikowski et al. 2011) [172]

Methotrexaat: (Garcia Garrido et al. 2015) [170]

Thiopurines: (Garcia Garrido et al. 2015) [170] (Park et al. 2014) [171]

Hepatitis B-vaccin

Reviews: (Askling and Dalm 2014) [167] (van Assen et al. 2011) [3] (Buhler et al. 2015) [56] (Rahier et al. 2014) [14] (Reich et al. 2016) [169] (Westra et al. 2015) [173] (Wine-Lee et al. 2013) [1]

Anti-TNF: (Belle et al. 2015) [174] (Gisbert et al. 2013, 2012) [175-177] (Sempere et al. 2013) [178]

Corticosteroïden: (Buhler et al. 2015) [56] (Elkayam et al. 2002) [179](Sempere et al. 2013) [178]

Methotrexaat: (Belle et al. 2015) [174] (Kasapcopur et al. 2004) [180](Sempere et al. 2013) [178]

Thiopurines: (Andrade et al. 2015) [181] (Belle et al. 2015) [174] (Ben Musa et al. 2014) [182] (Gisbert et al. 2012) [177] (Sempere et al. 2013) [178]

HPV-vaccin (Heijstek et al. 2013) [58] (Heijstek et al. 2014) [83, 183] (Mok et al. 2013) [82] (Soybilgic et al. 2013) [184](Dezfoli, 2012)[157]

Influenzavaccin (trivalent geïnactiveerd vaccin) (Narula et al. 2010) [185]

Corticosteroïden: (van Assen et al. 2011) [3] (Buhler et al. 2015) [56] (Heijstek et al. 2011) [45, 149] (Kunisaki and Janoff 2009) [186]

Methotrexaat: (Buhler et al. 2015) [56] (McMahan and Bingham 2014) [153]

Thiopurines: (McMahan and Bingham 2014) [153]

Anti-TNF: (Agarwal et al. 2012) [187] (Klinkenberg and Gelinck 2014) [188]

Rituximab: (van Assen et al. 2011) (Klinkenberg and Gelinck 2014) [188]

Meningokokken C-vaccin (Stoof et al. 2014) [86] (Zonneveld-Huijssoon et al. 2007) [87]

Pneumokokkenvaccin *Corticosteroïden (PPV-23)*: (Fedor and Rubinstein 2006) [189] (Fischer et al. 2015) [88] (de Roux et al. 2004) [190]

Methotrexaat (PPV-23)

(Broyde et al. 2016) [191] (Hua et al. 2014) [192] (Kapetanovic et al. 2011 en 2007) [193, 194]
(Migita et al. 2015) [195] (Mori et al. 2013 en 2017) [134, 136]

Methotrexaat (PCV-7 of PCV-13): (Hua et al. 2014) [192] (Kapetanovic et al. 2011, 2011 en 2013)
[193, 196, 197]

Thiopurines (PPV-23): (Fiorino et al. 2012) [198]

Anti-TNF (PPV-23): (Broyde et al. 2016) (Elkayam et al. 2010) [85] (Farmaki et al. 2010) [199] (Fiorino
et al. 2012) [198] (Gelinck et al. 2008) [200] (Hua et al. 2014) [191] (Mease et al. 2017) [201] (Migita
et al. 2015) [195] (Mori et al. 2013) [134] (Wine-Lee et al. 2013) [1]

Anti-TNF (PCV-7 of PCV-13): (Kapetanovic et al. 2013) [196]

Rituximab (PPV-23): (Albert et al. 2008) (Hua et al. 2014) [191] (Rehnberg et al. 2010) [202]

Rituximab (PCV-7): (Hua et al. 2014) [191]

Tekenencefalitisvaccin *Methotrexaat en anti-TNF:* (Hertzell et al. 2016) [203]

VZV-vaccin (Barbosa et al. 2012) [204] (Cheetham et al. 2015) [205] (Frenck and Seward 2010) [206]
(Harpaz et al. 2008) [96] (Pileggi et al. 2010) [207] (Rondaan et al. 2014)

Anti-TNF: (Zhang et al. 2011 en 2012) [53, 89]

Bij Tabel 4.4 Overige immuunsuppressiva en vaccinatierespons

Abatacept: (Alten et al. 2016) [99] (Migita et al. 2015) [195] (Ribeiro et al. 2013) [208] (Tay et al.
2007) [102]

Alemtuzumab: (Cooles et al. 2016) [209]

Anakinra: (Galloway et al. 2011) [210] (Mertens and Singh 2009) [211]

Baricitinib, tofacitinib (Jak-remmers): (Nakayamada et al. 2016) [212]

Leflunomide: (Elkayam et al. 2011) [213] (Gabay et al. 2011) [214]

Secukinumab: (Chioato et al. 2012) [215]

Talamumab: (Bingham et al. 2015) [135]

Tocilizumab: (Mori et al. 2012 en 2013) [134, 216]

Vedolizumab: (Wyant et al. 2015) [141]

Ustekinumab: (Brodmerkel et al. 2013) [139]

Bij Tabel 5 Indeling van vaccins naar type vaccin en immuunrespons

Review: (Plotkin 2013, 2010) [217, 218]

Gele koorts: (Grobusch et al. 2013) [219] (Jonker et al. 2013)

Haemophilis influenza B: (Kayhty 1994) (Zarei et al. 2016) [220]

Influenza: (Couch 2008) [221]

Meningokokken: (Balmer and Borrow 2004) [222]

Polio: (Bandyopadhyay et al. 2015) [223]

Typhoid/buiktyfus: (Klugman et al. 1996)[224] (MacLennan 2014) [225]

Varicella: (Gershon AA 2008) [226] (Marin et al. 2007) [76]

Herpes zoster: (Gisbert et al. 2012) [177]

9.2 Referenties

1. Wine-Lee, L., et al., *From the Medical Board of the National Psoriasis Foundation: Vaccination in adult patients on systemic therapy for psoriasis*. J Am Acad Dermatol, 2013. **69**(6): p. 1003-13.
2. McLean-Tooke, A., et al., *Methotrexate, rheumatoid arthritis and infection risk: what is the evidence?* Rheumatology (Oxford), 2009. **48**(8): p. 867-71.
3. van Assen, S., et al., *Vaccination in adult patients with auto-immune inflammatory rheumatic diseases: a systematic literature review for the European League Against Rheumatism evidence-based recommendations for vaccination in adult patients with auto-immune inflammatory rheumatic diseases*. Autoimmun Rev, 2011. **10**(6): p. 341-52.
4. Wotton, C.J. and M.J. Goldacre, *Risk of invasive pneumococcal disease in people admitted to hospital with selected immune-mediated diseases: record linkage cohort analyses*. J Epidemiol Community Health, 2012. **66**(12): p. 1177-81.
5. Blumentals, W.A., et al., *Rheumatoid arthritis and the incidence of influenza and influenza-related complications: a retrospective cohort study*. BMC Musculoskelet Disord, 2012. **13**: p. 158.
6. Widdifield, J. and S. Bernatsky, *Connective tissue diseases: The burden of serious infections in SLE*. Nat Rev Rheumatol, 2015. **11**(6): p. 326-7.
7. Zandman-Goddard, G. and Y. Shoenfeld, *Infections and SLE*. Autoimmunity, 2005. **38**(7): p. 473-85.
8. Zard, E., et al., *Increased risk of high grade cervical squamous intraepithelial lesions in systemic lupus erythematosus: A meta-analysis of the literature*. Autoimmun Rev, 2014. **13**(7): p. 730-5.
9. Tam, L.S., et al., *Natural history of cervical papilloma virus infection in systemic lupus erythematosus - a prospective cohort study*. J Rheumatol, 2010. **37**(2): p. 330-40.

10. Feldman, C.H. and S.C. Kim, *Should we target patients with autoimmune diseases for human papillomavirus vaccine uptake?* Expert Rev Vaccines, 2014. **13**(8): p. 931-4.
11. Magro, F., et al., *Extra-intestinal malignancies in inflammatory bowel disease: Results of the 3rd ECCO Pathogenesis Scientific Workshop (III)*. Journal of Crohn's and Colitis, 2014. **8**(1): p. 31-44.
12. Toruner, M., et al., *Risk factors for opportunistic infections in patients with inflammatory bowel disease*. Gastroenterology, 2008. **134**(4): p. 929-36.
13. Naganuma, M., et al., *A prospective analysis of the incidence of and risk factors for opportunistic infections in patients with inflammatory bowel disease*. J Gastroenterol, 2013. **48**(5): p. 595-600.
14. Rahier, J.F., et al., *Second European evidence-based consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease*. J Crohns Colitis, 2014. **8**(6): p. 443-68.
15. Rahier, J.F., et al., *Vaccinations in patients with immune-mediated inflammatory diseases*. Rheumatology (Oxford), 2010. **49**(10): p. 1815-27.
16. Ogdie, A., et al., *Cause-specific mortality in patients with psoriatic arthritis and rheumatoid arthritis*. Rheumatology (Oxford), 2017. **56**(6): p. 907-911.
17. Doran, M.F., et al., *Frequency of infection in patients with rheumatoid arthritis compared with controls: a population-based study*. Arthritis Rheum, 2002. **46**(9): p. 2287-93.
18. Doran, M.F., et al., *Trends in incidence and mortality in rheumatoid arthritis in Rochester, Minnesota, over a forty-year period*. Arthritis Rheum, 2002. **46**(3): p. 625-31.
19. Shea, K.M., et al., *Rates of pneumococcal disease in adults with chronic medical conditions*. Open Forum Infect Dis, 2014. **1**(1): p. ofu024.
20. Pelton, S.I., et al., *Risk of pneumococcal disease in children with chronic medical conditions in the era of pneumococcal conjugate vaccine*. Clin Infect Dis, 2014. **59**(5): p. 615-23.
21. Nagel, J., et al., *The risk of pneumococcal infections after immunization with pneumococcal conjugate vaccine compared to non-vaccinated inflammatory arthritis patients*. Scand J Rheumatol, 2015. **44**(4): p. 271-9.
22. Burmester, G.R., et al., *Adalimumab long-term safety: infections, vaccination response and pregnancy outcomes in patients with rheumatoid arthritis*. Ann Rheum Dis, 2017. **76**(2): p. 414-417.

23. Germano, V., et al., *Infection risk in rheumatoid arthritis and spondyloarthropathy patients under treatment with DMARDs, corticosteroids and TNF-alpha antagonists*. J Transl Med, 2014. **12**: p. 77.
24. Hak, E., et al., *Influence of high-risk medical conditions on the effectiveness of influenza vaccination among elderly members of 3 large managed-care organizations*. Clin Infect Dis, 2002. **35**(4): p. 370-7.
25. Kobashigawa, T., et al., *Vaccination against seasonal influenza is effective in Japanese patients with rheumatoid arthritis enrolled in a large observational cohort*. Scand J Rheumatol, 2013. **42**(6): p. 445-50.
26. Kim, S.C., et al., *Risk of high-grade cervical dysplasia and cervical cancer in women with systemic inflammatory diseases: a population-based cohort study*. Ann Rheum Dis, 2015. **74**(7): p. 1360-7.
27. Marra, F., et al., *Risk of Herpes Zoster in Individuals on Biologics, Disease-Modifying Antirheumatic Drugs, and/or Corticosteroids for Autoimmune Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis*. Open Forum Infect Dis, 2016. **3**(4): p. ofw205.
28. Gupta, G., E. Lautenbach, and J.D. Lewis, *Incidence and risk factors for herpes zoster among patients with inflammatory bowel disease*. Clin Gastroenterol Hepatol, 2006. **4**(12): p. 1483-90.
29. Luijten, R.K., et al., *Serious infections in systemic lupus erythematosus with a focus on pneumococcal infections*. Lupus, 2014. **23**(14): p. 1512-6.
30. Murray, S.G., et al., *National Lupus Hospitalization Trends Reveal Rising Rates of Herpes Zoster and Declines in Pneumocystis Pneumonia*. PLoS One, 2016. **11**(1): p. e0144918.
31. Santana, I.U., et al., *Systemic lupus erythematosus, human papillomavirus infection, cervical pre-malignant and malignant lesions: a systematic review*. Clin Rheumatol, 2011. **30**(5): p. 665-72.
32. Abuabara, K., H. Lee, and A.B. Kimball, *The effect of systemic psoriasis therapies on the incidence of myocardial infarction: a cohort study*. Br J Dermatol, 2011. **165**(5): p. 1066-73.
33. Dixon, W.G., et al., *Immediate and delayed impact of oral glucocorticoid therapy on risk of serious infection in older patients with rheumatoid arthritis: a nested case-control analysis*. Ann Rheum Dis, 2012. **71**(7): p. 1128-33.
34. Stuck, A.E., C.E. Minder, and F.J. Frey, *Risk of infectious complications in patients taking glucocorticosteroids*. Rev Infect Dis, 1989. **11**(6): p. 954-63.

35. Youssef, J., S.A. Novosad, and K.L. Winthrop, *Infection Risk and Safety of Corticosteroid Use*. *Rheum Dis Clin North Am*, 2016. **42**(1): p. 157-76, ix-x.
36. Ramiro, S., et al., *Safety of synthetic and biological DMARDs: a systematic literature review informing the 2016 update of the EULAR recommendations for management of rheumatoid arthritis*. *Ann Rheum Dis*, 2017. **76**(6): p. 1101-1136.
37. Lichtenstein, G.R., *The TREAT Registry: Evolution of Knowledge From 1999 to 2017: Lessons Learned*. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2017. **15**(9): p. 1319-1321.
38. Fidder, H., et al., *Long-term safety of infliximab for the treatment of inflammatory bowel disease: a single-centre cohort study*. *Gut*, 2009. **58**(4): p. 501-8.
39. Greenberg, J.D., et al., *Association of methotrexate and tumour necrosis factor antagonists with risk of infectious outcomes including opportunistic infections in the CORRONA registry*. *Ann Rheum Dis*, 2010. **69**(2): p. 380-6.
40. Bernatsky, S., M. Hudson, and S. Suissa, *Anti-rheumatic drug use and risk of serious infections in rheumatoid arthritis*. *Rheumatology (Oxford)*, 2007. **46**(7): p. 1157-60.
41. Listing, J., K. Gerhold, and A. Zink, *The risk of infections associated with rheumatoid arthritis, with its comorbidity and treatment*. *Rheumatology (Oxford)*, 2013. **52**(1): p. 53-61.
42. Strangfeld, A., et al., *Treatment benefit or survival of the fittest: what drives the time-dependent decrease in serious infection rates under TNF inhibition and what does this imply for the individual patient?* *Ann Rheum Dis*, 2011. **70**(11): p. 1914-20.
43. Grzegorzewska, A.E., *Hepatitis B vaccination in chronic kidney disease patients: a call for novel vaccines*. *Expert Rev Vaccines*, 2014. **13**(11): p. 1317-26.
44. Rubin, L.G., et al., *2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host*. *Clin Infect Dis*, 2014. **58**(3): p. e44-100.
45. Heijstek, M.W., et al., *EULAR recommendations for vaccination in paediatric patients with rheumatic diseases*. *Ann Rheum Dis*, 2011. **70**(10): p. 1704-12.
46. Whittembury, A., et al., *Viscerotropic disease following yellow fever vaccination in Peru*. *Vaccine*, 2009. **27**(43): p. 5974-81.
47. Miller, E.R., et al., *Deaths following vaccination: What does the evidence show?* *Vaccine*, 2015. **33**(29): p. 3288-92.
48. Schrauder, A., et al., *Varicella vaccination in a child with acute lymphoblastic leukaemia*. *Lancet*, 2007. **369**(9568): p. 1232.
49. Costa, D.A., et al., *Right cardiac intracavitary metastases from a primary intracranial myxofibrosarcoma*. *BMJ Case Rep*, 2016. **2016**.

50. Cheent, K., et al., *Case Report: Fatal case of disseminated BCG infection in an infant born to a mother taking infliximab for Crohn's disease*. J Crohns Colitis, 2010. **4**(5): p. 603-5.
51. Croce, E., et al., *Safety of live vaccinations on immunosuppressive therapy in patients with immune-mediated inflammatory diseases, solid organ transplantation or after bone-marrow transplantation - A systematic review of randomized trials, observational studies and case reports*. Vaccine, 2017. **35**(9): p. 1216-1226.
52. Heijstek, M.W., et al., *Safety of measles, mumps and rubella vaccination in juvenile idiopathic arthritis*. Ann Rheum Dis, 2007. **66**(10): p. 1384-7.
53. Zhang, J., et al., *Association between vaccination for herpes zoster and risk of herpes zoster infection among older patients with selected immune-mediated diseases*. Jama, 2012. **308**(1): p. 43-9.
54. Tsutsumi, Y., et al., *Hepatitis B virus reactivation with a rituximab-containing regimen*. World J Hepatol, 2015. **7**(21): p. 2344-51.
55. Omer, S.B., *Maternal Immunization*. N Engl J Med, 2017. **376**(25): p. 2497.
56. Buhler, S., et al., *Vaccination recommendations for adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases*. Swiss Med Wkly, 2015. **145**: p. w14159.
57. Toussiro, E. and M. Bereau, *Vaccination and Induction of Autoimmune Diseases*. Inflamm Allergy Drug Targets, 2015. **14**(2): p. 94-8.
58. Heijstek, M.W., et al., *Effects of the live attenuated measles-mumps-rubella booster vaccination on disease activity in patients with juvenile idiopathic arthritis: a randomized trial*. JAMA, 2013. **309**(23): p. 2449-56.
59. Camille Nelson Kotton, D.O.F., *Immunocompromised Travelers*. 2015, Centers for Disease Control and Prevention: Atlanta.
60. Groot, N., M.W. Heijstek, and N.M. Wulffraat, *Vaccinations in paediatric rheumatology: an update on current developments*. Curr Rheumatol Rep, 2015. **17**(7): p. 46.
61. van Aalst, M., et al., *Incidence of invasive pneumococcal disease in immunocompromised patients: A systematic review and meta-analysis*. Travel Med Infect Dis, 2018. **24**: p. 89-100.
62. Bonten, M.J., et al., *Polysaccharide conjugate vaccine against pneumococcal pneumonia in adults*. N Engl J Med, 2015. **372**(12): p. 1114-25.
63. Moberley, S., et al., *Vaccines for preventing pneumococcal infection in adults*. Cochrane Database Syst Rev, 2013. **1**: p. CD000422.

64. Jackson, L.A., et al., *Immunogenicity and safety of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in adults 70 years of age and older previously vaccinated with 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine*. *Vaccine*, 2013. **31**(35): p. 3585-93.
65. Greenberg, R.N., et al., *Sequential administration of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in pneumococcal vaccine-naïve adults 60-64 years of age*. *Vaccine*, 2014. **32**(20): p. 2364-74.
66. Musher, D.M., et al., *Initial and subsequent response to pneumococcal polysaccharide and protein-conjugate vaccines administered sequentially to adults who have recovered from pneumococcal pneumonia*. *J Infect Dis*, 2008. **198**(7): p. 1019-27.
67. Sadlier, C., et al., *Immunological efficacy of pneumococcal vaccine strategies in HIV-infected adults: a randomized clinical trial*. *Sci Rep*, 2016. **6**: p. 32076.
68. Chan, C.Y., et al., *Pneumococcal conjugate vaccine primes for antibody responses to polysaccharide pneumococcal vaccine after treatment of Hodgkin's disease*. *J Infect Dis*, 1996. **173**(1): p. 256-8.
69. Tomczyk, S., et al., *Use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine among adults aged ≥ 65 years: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)*. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2014. **63**(37): p. 822-5.
70. Jones, C.H., et al., *Comprehensive vaccine design for commensal disease progression*. *Sci Adv*, 2017. **3**(10): p. e1701797.
71. Pilishvili, T., et al., *Sustained reductions in invasive pneumococcal disease in the era of conjugate vaccine*. *J Infect Dis*, 2010. **201**(1): p. 32-41.
72. Manoff, S.B., et al., *Revaccination with a 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine induces elevated and persistent functional antibody responses in adults aged 65 > or = years*. *J Infect Dis*, 2010. **201**(4): p. 525-33.
73. Musher, D.M., et al., *Safety and antibody response, including antibody persistence for 5 years, after primary vaccination or revaccination with pneumococcal polysaccharide vaccine in middle-aged and older adults*. *J Infect Dis*, 2010. **201**(4): p. 516-24.
74. Arad, U., et al., *The cellular immune response to influenza vaccination is preserved in rheumatoid arthritis patients treated with rituximab*. *Vaccine*, 2011. **29**(8): p. 1643-8.
75. van Lier, A., et al., *Varicella zoster virus infection occurs at a relatively young age in The Netherlands*. *Vaccine*, 2013. **31**(44): p. 5127-33.

76. Marin, M., et al., *Prevention of varicella: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)*. MMWR Recomm Rep, 2007. **56**(Rr-4): p. 1-40.
77. Su, J.R., et al., *Safety of Second-Dose Single-Antigen Varicella Vaccine*. Pediatrics, 2017. **139**(3).
78. Lal, H., et al., *Efficacy of an adjuvanted herpes zoster subunit vaccine in older adults*. N Engl J Med, 2015. **372**(22): p. 2087-96.
79. Rosdahl, A., et al., *An extra priming dose of hepatitis A vaccine to adult patients with rheumatoid arthritis and drug induced immunosuppression - A prospective, open-label, multi-center study*. Travel Med Infect Dis, 2018. **21**: p. 43-50.
80. Kelly, M.E., et al., *Immunosuppressive effects in infants treated with corticosteroids for infantile hemangiomas*. Arch Dermatol, 2010. **146**(7): p. 767-74.
81. *Are booster immunisations needed for lifelong hepatitis B immunity? European Consensus Group on Hepatitis B Immunity*. Lancet, 2000. **355**(9203): p. 561-5.
82. Mok, C.C., et al., *Immunogenicity and safety of a quadrivalent human papillomavirus vaccine in patients with systemic lupus erythematosus: a case-control study*. Ann Rheum Dis, 2013. **72**(5): p. 659-64.
83. Heijstek, M.W., et al., *Immunogenicity and safety of the bivalent HPV vaccine in female patients with juvenile idiopathic arthritis: a prospective controlled observational cohort study*. Ann Rheum Dis, 2014. **73**(8): p. 1500-7.
84. deBruyn, J., et al., *Immunogenicity of Influenza Vaccine for Patients with Inflammatory Bowel Disease on Maintenance Infliximab Therapy: A Randomized Trial*. Inflamm Bowel Dis, 2016. **22**(3): p. 638-47.
85. Elkayam, O., et al., *The effect of infliximab and timing of vaccination on the humoral response to influenza vaccination in patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis*. Semin Arthritis Rheum, 2010. **39**(6): p. 442-7.
86. Stoof, S.P., et al., *Kinetics of the long-term antibody response after meningococcal C vaccination in patients with juvenile idiopathic arthritis: a retrospective cohort study*. Ann Rheum Dis, 2014. **73**(4): p. 728-34.
87. Zonneveld-Huijssoon, E., et al., *Safety and efficacy of meningococcal c vaccination in juvenile idiopathic arthritis*. Arthritis Rheum, 2007. **56**(2): p. 639-46.
88. Fischer, L., et al., *Pneumococcal polysaccharide vaccination in adults undergoing immunosuppressive treatment for inflammatory diseases--a longitudinal study*. Arthritis Res Ther, 2015. **17**: p. 151.

89. Zhang, J., et al., *The use, safety, and effectiveness of herpes zoster vaccination in individuals with inflammatory and autoimmune diseases: a longitudinal observational study*. *Arthritis Res Ther*, 2011. **13**(5): p. R174.
90. Visser, L.G., *The immunosuppressed traveler*. *Infect Dis Clin North Am*, 2012. **26**(3): p. 609-24.
91. Ryrfeldt, A., et al., *Pharmacokinetics and metabolism of budesonide, a selective glucocorticoid*. *Eur J Respir Dis Suppl*, 1982. **122**: p. 86-95.
92. Ferry, J.J., et al., *Relative and absolute bioavailability of prednisone and prednisolone after separate oral and intravenous doses*. *J Clin Pharmacol*, 1988. **28**(1): p. 81-7.
93. Liu, D., et al., *A practical guide to the monitoring and management of the complications of systemic corticosteroid therapy*. *Allergy Asthma Clin Immunol*, 2013. **9**(1): p. 30.
94. Prymula, R., et al., *Effect of prophylactic paracetamol administration at time of vaccination on febrile reactions and antibody responses in children: two open-label, randomised controlled trials*. *Lancet*, 2009. **374**(9698): p. 1339-50.
95. Saleh, E., M.A. Moody, and E.B. Walter, *Effect of antipyretic analgesics on immune responses to vaccination*. *Hum Vaccin Immunother*, 2016. **12**(9): p. 2391-402.
96. Harpaz, R., I.R. Ortega-Sanchez, and J.F. Seward, *Prevention of herpes zoster: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)*. *MMWR Recomm Rep*, 2008. **57**(Rr-5): p. 1-30; quiz CE2-4.
97. Nard, F.D., et al., *Risk of hepatitis B virus reactivation in rheumatoid arthritis patients undergoing biologic treatment: Extending perspective from old to newer drugs*. *World J Hepatol*, 2015. **7**(3): p. 344-61.
98. Chiu, H.Y., et al., *The safety profile of ustekinumab in the treatment of patients with psoriasis and concurrent hepatitis B or C*. *Br J Dermatol*, 2013. **169**(6): p. 1295-303.
99. Alten, R., et al., *Antibody response to pneumococcal and influenza vaccination in patients with rheumatoid arthritis receiving abatacept*. *BMC Musculoskelet Disord*, 2016. **17**: p. 231.
100. Schiff, M., et al., *Efficacy and safety of abatacept or infliximab vs placebo in ATTEST: a phase III, multi-centre, randomised, double-blind, placebo-controlled study in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate*. *Ann Rheum Dis*, 2008. **67**(8): p. 1096-103.
101. Kapetanovic, M.C., et al., *Impact of anti-rheumatic treatment on immunogenicity of pandemic H1N1 influenza vaccine in patients with arthritis*. *Arthritis Res Ther*, 2014. **16**(1): p. R2.

102. Tay, L., et al., *Vaccination response to tetanus toxoid and 23-valent pneumococcal vaccines following administration of a single dose of abatacept: a randomized, open-label, parallel group study in healthy subjects*. *Arthritis Res Ther*, 2007. **9**(2): p. R38.
103. Salliot, C., M. Dougados, and L. Gossec, *Risk of serious infections during rituximab, abatacept and anakinra treatments for rheumatoid arthritis: meta-analyses of randomised placebo-controlled trials*. *Ann Rheum Dis*, 2009. **68**(1): p. 25-32.
104. Lahaye, C., et al., *Effectiveness and safety of abatacept in elderly patients with rheumatoid arthritis enrolled in the French Society of Rheumatology's ORA registry*. *Rheumatology (Oxford)*, 2016. **55**(5): p. 874-82.
105. McCarthy, C.L., et al., *Immune competence after alemtuzumab treatment of multiple sclerosis*. *Neurology*, 2013. **81**(10): p. 872-6.
106. Martin, S.I., et al., *Infectious complications associated with alemtuzumab use for lymphoproliferative disorders*. *Clin Infect Dis*, 2006. **43**(1): p. 16-24.
107. Ziemssen, T., et al., *Rationale, design, and methods of a non-interventional study to establish safety, effectiveness, quality of life, cognition, health-related and work capacity data on Alemtuzumab in multiple sclerosis patients in Germany (TREAT-MS)*. *BMC Neurol*, 2016. **16**: p. 109.
108. Chioato, A., et al., *Influenza and meningococcal vaccinations are effective in healthy subjects treated with the interleukin-1 beta-blocking antibody canakinumab: results of an open-label, parallel group, randomized, single-center study*. *Clin Vaccine Immunol*, 2010. **17**(12): p. 1952-7.
109. Papp, K., et al., *Apremilast, an oral phosphodiesterase 4 (PDE4) inhibitor, in patients with moderate to severe plaque psoriasis: Results of a phase III, randomized, controlled trial (Efficacy and Safety Trial Evaluating the Effects of Apremilast in Psoriasis [ESTEEM] 1)*. *J Am Acad Dermatol*, 2015. **73**(1): p. 37-49.
110. Goyal, A., K. Goyal, and J.F. Merola, *Screening and vaccinations in patients requiring systemic immunosuppression: an update for dermatologists*. *Am J Clin Dermatol*, 2015. **16**(3): p. 179-95.
111. Winthrop, K.L., et al., *The effect of tofacitinib on pneumococcal and influenza vaccine responses in rheumatoid arthritis*. *Ann Rheum Dis*, 2016. **75**(4): p. 687-95.
112. Strand, V., et al., *Effects of tofacitinib monotherapy on patient-reported outcomes in a randomized phase 3 study of patients with active rheumatoid arthritis and inadequate responses to DMARDs*. *Arthritis Res Ther*, 2015. **17**: p. 307.

113. Versluis, D.J., et al., *Impairment of the immune response to influenza vaccination in renal transplant recipients by cyclosporine, but not azathioprine*. *Transplantation*, 1986. **42**(4): p. 376-9.
114. Huang, K.L., J.A. Armstrong, and M. Ho, *Antibody response after influenza immunization in renal transplant patients receiving cyclosporin A or azathioprine*. *Infect Immun*, 1983. **40**(1): p. 421-4.
115. Dengler, T.J., et al., *Differential immune response to influenza and pneumococcal vaccination in immunosuppressed patients after heart transplantation*. *Transplantation*, 1998. **66**(10): p. 1340-7.
116. Mazzone, P.J., et al., *The humoral immune response to influenza vaccination in lung transplant patients*. *Eur Respir J*, 2001. **18**(6): p. 971-6.
117. Struijk, G.H., et al., *Maintenance immunosuppressive therapy with everolimus preserves humoral immune responses*. *Kidney Int*, 2010. **78**(9): p. 934-40.
118. Duca, P., J.M. Del Pont, and D. D'Agostino, *Successful immune response to a recombinant hepatitis B vaccine in children after liver transplantation*. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2001. **32**(2): p. 168-70.
119. Palestine, A.G., et al., *The effect of cyclosporine on immunization with tetanus and keyhole limpet hemocyanin (KLH) in humans*. *J Clin Immunol*, 1985. **5**(2): p. 115-21.
120. Jeon, H.J., et al., *Efficacy and safety of hepatitis A vaccination in kidney transplant recipients*. *Transpl Infect Dis*, 2014. **16**(3): p. 511-5.
121. Kim, J.H. and J.R. Perfect, *Infection and cyclosporine*. *Rev Infect Dis*, 1989. **11**(5): p. 677-90.
122. Shalom, G., et al., *Systemic Therapy for Psoriasis and the Risk of Herpes Zoster: A 500,000 Person-year Study*. *JAMA Dermatol*, 2015. **151**(5): p. 533-8.
123. Wumkes, M.L., et al., *Serum antibody response to influenza virus vaccination during chemotherapy treatment in adult patients with solid tumours*. *Vaccine*, 2013. **31**(52): p. 6177-84.
124. Chu, C.S., et al., *Immunologic consequences of chemotherapy for ovarian cancer: impaired responses to the influenza vaccine*. *Vaccine*, 2013. **31**(46): p. 5435-42.
125. Takata, T., et al., *Attenuated antibody reaction for the primary antigen but not for the recall antigen of influenza vaccination in patients with non-Hodgkin B-cell lymphoma after the administration of rituximab-CHOP*. *J Clin Exp Hematop*, 2009. **49**(1): p. 9-13.
126. Nived, P., et al., *Immune response to pneumococcal conjugate vaccine in patients with systemic vasculitis receiving standard of care therapy*. *Vaccine*, 2017. **35**(29): p. 3639-3646.

127. Rezende, R.P., et al., *Immunogenicity of pneumococcal polysaccharide vaccine in adult systemic lupus erythematosus patients undergoing immunosuppressive treatment*. *Lupus*, 2016. **25**(11): p. 1254-9.
128. Danza, A. and G. Ruiz-Irastorza, *Infection risk in systemic lupus erythematosus patients: susceptibility factors and preventive strategies*. *Lupus*, 2013. **22**(12): p. 1286-94.
129. Singh, J.A., et al., *Risk of serious infections with immunosuppressive drugs and glucocorticoids for lupus nephritis: a systematic review and network meta-analysis*. *BMC Med*, 2016. **14**(1): p. 137.
130. Ribeiro, A.C., et al., *Reduced seroprotection after pandemic H1N1 influenza adjuvant-free vaccination in patients with rheumatoid arthritis: implications for clinical practice*. *Ann Rheum Dis*, 2011. **70**(12): p. 2144-7.
131. Caporali, R., et al., *DMARDs and infections in rheumatoid arthritis*. *Autoimmun Rev*, 2008. **8**(2): p. 139-43.
132. Caporali, R., et al., *Treatment of rheumatoid arthritis with anti-TNF-alpha agents: a reappraisal*. *Autoimmun Rev*, 2009. **8**(3): p. 274-80.
133. Koenders, M.I. and W.B. van den Berg, *Secukinumab for rheumatology: development and its potential place in therapy*. *Drug Des Devel Ther*, 2016. **10**: p. 2069-80.
134. Mori, S., et al., *Pneumococcal polysaccharide vaccination in rheumatoid arthritis patients receiving tocilizumab therapy*. *Ann Rheum Dis*, 2013. **72**(8): p. 1362-6.
135. Bingham, C.O., 3rd, et al., *Humoral immune response to vaccines in patients with rheumatoid arthritis treated with tocilizumab: results of a randomised controlled trial (VISARA)*. *Ann Rheum Dis*, 2015. **74**(5): p. 818-22.
136. Mori, S., et al., *Comparative risk of hospitalized infection between biological agents in rheumatoid arthritis patients: A multicenter retrospective cohort study in Japan*. *PLoS One*, 2017. **12**(6): p. e0179179.
137. Chatham, W.W., et al., *Effect of belimumab on vaccine antigen antibodies to influenza, pneumococcal, and tetanus vaccines in patients with systemic lupus erythematosus in the BLISS-76 trial*. *J Rheumatol*, 2012. **39**(8): p. 1632-40.
138. Genovese, M.C., et al., *Efficacy and Safety of Tabalumab, an Anti-B-Cell-Activating Factor Monoclonal Antibody, in a Heterogeneous Rheumatoid Arthritis Population: Results From a Randomized, Placebo-Controlled, Phase 3 Trial (FLEX-O)*. *J Clin Rheumatol*, 2015. **21**(5): p. 231-8.

139. Brodmerkel, C., et al., *Immune response to pneumococcus and tetanus toxoid in patients with moderate-to-severe psoriasis following long-term ustekinumab use*. J Drugs Dermatol, 2013. **12**(10): p. 1122-9.
140. Papp, K.A., et al., *Long-term safety of ustekinumab in patients with moderate-to-severe psoriasis: final results from 5 years of follow-up*. Br J Dermatol, 2013. **168**(4): p. 844-54.
141. Wyant, T., et al., *Vedolizumab affects antibody responses to immunisation selectively in the gastrointestinal tract: randomised controlled trial results*. Gut, 2015. **64**(1): p. 77-83.
142. Colombel, J.F., et al., *The safety of vedolizumab for ulcerative colitis and Crohn's disease*. Gut, 2017. **66**(5): p. 839-851.
143. McNamara, L.A., et al., *High Risk for Invasive Meningococcal Disease Among Patients Receiving Eculizumab (Soliris) Despite Receipt of Meningococcal Vaccine*. Am J Transplant, 2017. **17**(9): p. 2481-2484.
144. Nascimento Silva, J.R., et al., *Mutual interference on the immune response to yellow fever vaccine and a combined vaccine against measles, mumps and rubella*. Vaccine, 2011. **29**(37): p. 6327-34.
145. Verstraeten, T., et al., *A retrospective cohort study of the association of varicella vaccine failure with asthma, steroid use, age at vaccination, and measles-mumps-rubella vaccination*. Pediatrics, 2003. **112**(2): p. e98-103.
146. MMWR. *General Recommendations on Immunization Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)*. 2011; Available from: <https://www.cdc.gov/mmwr/pdf/rr/rr6002.pdf>.
147. Quiambao, B.P., et al., *Antibody persistence up to 5 y after vaccination with a quadrivalent meningococcal ACWY-tetanus toxoid conjugate vaccine in adolescents*. Hum Vaccin Immunother, 2017. **13**(3): p. 636-644.
148. Bingham, C.O., 3rd, et al., *Immunization responses in rheumatoid arthritis patients treated with rituximab: results from a controlled clinical trial*. Arthritis Rheum, 2010. **62**(1): p. 64-74.
149. Heijstek, M.W., et al., *Vaccination in paediatric patients with auto-immune rheumatic diseases: a systemic literature review for the European League against Rheumatism evidence-based recommendations*. Autoimmun Rev, 2011. **11**(2): p. 112-22.
150. Dipasquale, V. and C. Romano, *Vaccination strategies in pediatric inflammatory bowel disease*. Vaccine, 2017. **35**(45): p. 6070-6075.
151. Ling, J. and G. Koren, *Challenges in vaccinating infants born to mothers taking immunoglobulin biologicals during pregnancy*. Expert Rev Vaccines, 2016. **15**(2): p. 239-56.

152. Magro, F. and C. Abreu, *Immunisations in Crohn's disease: who? why? what? when?* Best Pract Res Clin Gastroenterol, 2014. **28**(3): p. 485-96.
153. McMahan, Z.H. and C.O. Bingham, 3rd, *Effects of biological and non-biological immunomodulatory therapies on the immunogenicity of vaccines in patients with rheumatic diseases.* Arthritis Res Ther, 2014. **16**(6): p. 506.
154. O'Neill, S.G. and D.A. Isenberg, *Immunizing patients with systemic lupus erythematosus: a review of effectiveness and safety.* Lupus, 2006. **15**(11): p. 778-83.
155. *The role of BCG vaccine in the prevention and control of tuberculosis in the United States. A joint statement by the Advisory Council for the Elimination of Tuberculosis and the Advisory Committee on Immunization Practices.* MMWR Recomm Rep, 1996. **45**(Rr-4): p. 1-18.
156. Borte, S., et al., *Efficacy of measles, mumps and rubella revaccination in children with juvenile idiopathic arthritis treated with methotrexate and etanercept.* Rheumatology (Oxford), 2009. **48**(2): p. 144-8.
157. Dezfoli, S. and G.Y. Melmed, *Vaccination issues in patients with inflammatory bowel disease receiving immunosuppression.* Gastroenterol Hepatol (N Y), 2012. **8**(8): p. 504-12.
158. Marchand-Janssen, C., et al., *Patients with systemic inflammatory and autoimmune diseases are at risk of vaccine-preventable illnesses.* Rheumatology (Oxford), 2011. **50**(6): p. 1099-105.
159. Kerneis, S., et al., *Safety and immunogenicity of yellow fever 17D vaccine in adults receiving systemic corticosteroid therapy: an observational cohort study.* Arthritis Care Res (Hoboken), 2013. **65**(9): p. 1522-8.
160. Wieten, R.W., et al., *17D yellow fever vaccine elicits comparable long-term immune responses in healthy individuals and immune-compromised patients.* J Infect, 2016. **72**(6): p. 713-722.
161. Oliveira, A.C., et al., *Seroconversion in patients with rheumatic diseases treated with immunomodulators or immunosuppressants, who were inadvertently revaccinated against yellow fever.* Arthritis Rheumatol, 2015. **67**(2): p. 582-3.
162. Mota, L.M., et al., *[Vaccination against yellow fever among patients on immunosuppressors with diagnoses of rheumatic diseases].* Rev Soc Bras Med Trop, 2009. **42**(1): p. 23-7.
163. Nash, E.R., M. Brand, and S. Chalkias, *Yellow Fever Vaccination of a Primary Vaccinee During Adalimumab Therapy.* J Travel Med, 2015. **22**(4): p. 279-81.
164. Ruddel, J., et al., *Yellow fever vaccination during treatment with infliximab in a patient with ulcerative colitis: A case report.* Z Gastroenterol, 2016. **54**(9): p. 1081-4.

165. Battafarano, D.F., et al., *Antigen-specific antibody responses in lupus patients following immunization*. *Arthritis Rheum*, 1998. **41**(10): p. 1828-34.
166. Nazi, I., et al., *The effect of rituximab on vaccine responses in patients with immune thrombocytopenia*. *Blood*, 2013. **122**(11): p. 1946-53.
167. Askling, H.H. and V.A. Dalm, *The medically immunocompromised adult traveler and pre-travel counseling: status quo 2014*. *Travel Med Infect Dis*, 2014. **12**(3): p. 219-28.
168. van den Bijllaardt, W., et al., *Seroprotection after hepatitis a vaccination in patients with drug-induced immunosuppression*. *J Travel Med*, 2013. **20**(5): p. 278-82.
169. Reich, J., S. Wasan, and F.A. Farraye, *Vaccinating Patients With Inflammatory Bowel Disease*. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*, 2016. **12**(9): p. 540-546.
170. Garcia Garrido, H.M., et al., *Response to Hepatitis A Vaccination in Immunocompromised Travelers*. *J Infect Dis*, 2015. **212**(3): p. 378-85.
171. Park, S.H., et al., *Efficacy of hepatitis A vaccination and factors impacting on seroconversion in patients with inflammatory bowel disease*. *Inflamm Bowel Dis*, 2014. **20**(1): p. 69-74.
172. Radzikowski, A., et al., *Immunogenicity of hepatitis A vaccine in pediatric patients with inflammatory bowel disease*. *Inflamm Bowel Dis*, 2011. **17**(5): p. 1117-24.
173. Westra, J., et al., *Vaccination of patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases*. *Nat Rev Rheumatol*, 2015. **11**(3): p. 135-45.
174. Belle, A., et al., *Impact of immunosuppressive therapy on hepatitis B vaccination in inflammatory bowel diseases*. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2015. **27**(8): p. 877-81.
175. Gisbert, J.P. and M. Chaparro, *Safety of anti-TNF agents during pregnancy and breastfeeding in women with inflammatory bowel disease*. *Am J Gastroenterol*, 2013. **108**(9): p. 1426-38.
176. Gisbert, J.P., et al., *Kinetics of anti-hepatitis B surface antigen titers after hepatitis B vaccination in patients with inflammatory bowel disease*. *Inflamm Bowel Dis*, 2013. **19**(3): p. 554-8.
177. Gisbert, J.P., et al., *Efficacy of hepatitis B vaccination and revaccination and factors impacting on response in patients with inflammatory bowel disease*. *Am J Gastroenterol*, 2012. **107**(10): p. 1460-6.
178. Sempere, L., et al., *Factors predicting response to hepatitis B vaccination in patients with inflammatory bowel disease*. *Vaccine*, 2013. **31**(30): p. 3065-71.
179. Elkayam, O., M. Yaron, and D. Caspi, *Safety and efficacy of vaccination against hepatitis B in patients with rheumatoid arthritis*. *Ann Rheum Dis*, 2002. **61**(7): p. 623-5.

180. Kasapcopur, O., et al., *Hepatitis B vaccination in children with juvenile idiopathic arthritis*. Ann Rheum Dis, 2004. **63**(9): p. 1128-30.
181. Andrade, P., et al., *Treatment with infliximab or azathioprine negatively impact the efficacy of hepatitis B vaccine in inflammatory bowel disease patients*. J Gastroenterol Hepatol, 2015. **30**(11): p. 1591-5.
182. Ben Musa, R., et al., *Hepatitis B vaccination in patients with inflammatory bowel disease*. World J Gastroenterol, 2014. **20**(41): p. 15358-66.
183. Heijstek, M.W. and N.M. Wulffraat, *Response to: 'Bivalent HPV vaccine safety depending on subtypes of juvenile idiopathic arthritis' by Dr Akioka*. Ann Rheum Dis, 2014. **73**(12): p. e76.
184. Soybilgic, A., et al., *Safety and immunogenicity of the quadrivalent HPV vaccine in female Systemic Lupus Erythematosus patients aged 12 to 26 years*. Pediatr Rheumatol Online J, 2013. **11**: p. 29.
185. Narula, N., D.L. Yamamura, and J.K. Marshall, *Should my patient with inflammatory bowel disease on immunosuppressive therapy be vaccinated against influenza virus?* Can J Gastroenterol, 2010. **24**(2): p. 121-5.
186. Kunisaki, K.M. and E.N. Janoff, *Influenza in immunosuppressed populations: a review of infection frequency, morbidity, mortality, and vaccine responses*. Lancet Infect Dis, 2009. **9**(8): p. 493-504.
187. Agarwal, N., et al., *Are immunosuppressive medications associated with decreased responses to routine immunizations? A systematic review*. Vaccine, 2012. **30**(8): p. 1413-24.
188. Klinkenberg, R.E. and L.B. Gelinck, *[Influenza vaccination in immunocompromised patients]*. Ned Tijdschr Geneeskd, 2014. **158**: p. A7574.
189. Fedor, M.E. and A. Rubinstein, *Effects of long-term low-dose corticosteroid therapy on humoral immunity*. Ann Allergy Asthma Immunol, 2006. **97**(1): p. 113-6.
190. de Roux, A., et al., *Immunogenicity of the pneumococcal polysaccharide vaccine in COPD patients. The effect of systemic steroids*. Respir Med, 2004. **98**(12): p. 1187-94.
191. Broyde, A., et al., *Longterm Efficacy of an Antipneumococcal Polysaccharide Vaccine among Patients with Autoimmune Inflammatory Rheumatic Diseases*. J Rheumatol, 2016. **43**(2): p. 267-72.
192. Hua, C., et al., *Effect of methotrexate, anti-tumor necrosis factor alpha, and rituximab on the immune response to influenza and pneumococcal vaccines in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis*. Arthritis Care Res (Hoboken), 2014. **66**(7): p. 1016-26.

193. Kapetanovic, M.C., et al., *Heptavalent pneumococcal conjugate vaccine elicits similar antibody response as standard 23-valent polysaccharide vaccine in adult patients with RA treated with immunomodulating drugs*. Clin Rheumatol, 2011. **30**(12): p. 1555-61.
194. Kapetanovic, M.C., et al., *Influenza vaccination as model for testing immune modulation induced by anti-TNF and methotrexate therapy in rheumatoid arthritis patients*. Rheumatology (Oxford), 2007. **46**(4): p. 608-11.
195. Migita, K., et al., *Effect of abatacept on the immunogenicity of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccination (PPSV23) in rheumatoid arthritis patients*. Arthritis Res Ther, 2015. **17**: p. 357.
196. Crnkic Kapetanovic, M., et al., *Rituximab and abatacept but not tocilizumab impair antibody response to pneumococcal conjugate vaccine in patients with rheumatoid arthritis*. Arthritis Res Ther, 2013. **15**(5): p. R171.
197. Kapetanovic, M.C., et al., *Antibody response is reduced following vaccination with 7-valent conjugate pneumococcal vaccine in adult methotrexate-treated patients with established arthritis, but not those treated with tumor necrosis factor inhibitors*. Arthritis Rheum, 2011. **63**(12): p. 3723-32.
198. Fiorino, G., et al., *Effects of immunosuppression on immune response to pneumococcal vaccine in inflammatory bowel disease: a prospective study*. Inflamm Bowel Dis, 2012. **18**(6): p. 1042-7.
199. Farmaki, E., et al., *The effect of anti-TNF treatment on the immunogenicity and safety of the 7-valent conjugate pneumococcal vaccine in children with juvenile idiopathic arthritis*. Vaccine, 2010. **28**(31): p. 5109-13.
200. Gelinck, L.B., et al., *Synergistic immunosuppressive effect of anti-TNF combined with methotrexate on antibody responses to the 23 valent pneumococcal polysaccharide vaccine*. Vaccine, 2008. **26**(27-28): p. 3528-33.
201. Mease, P.J., et al., *Changes in Treatment Patterns in Patients with Psoriatic Arthritis Initiating Biologic and Nonbiologic Therapy in a Clinical Registry*. J Rheumatol, 2017. **44**(2): p. 184-192.
202. Rehnberg, M., et al., *Vaccination response to protein and carbohydrate antigens in patients with rheumatoid arthritis after rituximab treatment*. Arthritis Res Ther, 2010. **12**(3): p. R111.
203. Hertzell, K.B., et al., *Tick-borne encephalitis (TBE) vaccine to medically immunosuppressed patients with rheumatoid arthritis: A prospective, open-label, multi-centre study*. Vaccine, 2016. **34**(5): p. 650-655.

204. Barbosa, C.M., et al., *Immune response and tolerability of varicella vaccine in children and adolescents with systemic lupus erythematosus previously exposed to varicella-zoster virus*. Clin Exp Rheumatol, 2012. **30**(5): p. 791-8.
205. Cheetham, T.C., et al., *Risk of Herpes Zoster and Disseminated Varicella Zoster in Patients Taking Immunosuppressant Drugs at the Time of Zoster Vaccination*. Mayo Clin Proc, 2015. **90**(7): p. 865-73.
206. Frenck, R.W., Jr. and J.F. Seward, *Varicella vaccine safety and immunogenicity in patients with juvenile rheumatic diseases receiving methotrexate and corticosteroids*. Arthritis Care Res (Hoboken), 2010. **62**(7): p. 903-6.
207. Pileggi, G.S., C.B. de Souza, and V.P. Ferriani, *Safety and immunogenicity of varicella vaccine in patients with juvenile rheumatic diseases receiving methotrexate and corticosteroids*. Arthritis Care Res (Hoboken), 2010. **62**(7): p. 1034-9.
208. Ribeiro, A.C., et al., *Abatacept and reduced immune response to pandemic 2009 influenza A/H1N1 vaccination in patients with rheumatoid arthritis*. Arthritis Care Res (Hoboken), 2013. **65**(3): p. 476-80.
209. Cooles, F.A., et al., *Immune reconstitution 20 years after treatment with alemtuzumab in a rheumatoid arthritis cohort: implications for lymphocyte depleting therapies*. Arthritis Res Ther, 2016. **18**(1): p. 302.
210. Galloway, J.B., et al., *The risk of serious infections in patients receiving anakinra for rheumatoid arthritis: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register*. Rheumatology (Oxford), 2011. **50**(7): p. 1341-2.
211. Mertens, M. and J.A. Singh, *Anakinra for rheumatoid arthritis*. Cochrane Database Syst Rev, 2009(1): p. Cd005121.
212. Nakayamada, S., et al., *Chemical JAK inhibitors for the treatment of rheumatoid arthritis*. Expert Opin Pharmacother, 2016.
213. Elkayam, O., et al., *Efficacy and safety of vaccination against pandemic 2009 influenza A (H1N1) virus among patients with rheumatic diseases*. Arthritis Care Res (Hoboken), 2011. **63**(7): p. 1062-7.
214. Gabay, C., et al., *Impact of synthetic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs on antibody responses to the AS03-adjuvanted pandemic influenza vaccine: a prospective, open-label, parallel-cohort, single-center study*. Arthritis Rheum, 2011. **63**(6): p. 1486-96.
215. Chioato, A., et al., *Treatment with the interleukin-17A-blocking antibody secukinumab does not interfere with the efficacy of influenza and meningococcal vaccinations in healthy*

- subjects: results of an open-label, parallel-group, randomized single-center study.* Clin Vaccine Immunol, 2012. **19**(10): p. 1597-602.
216. Mori, S., et al., *Impact of tocilizumab therapy on antibody response to influenza vaccine in patients with rheumatoid arthritis.* Ann Rheum Dis, 2012. **71**(12): p. 2006-10.
217. Plotkin, S.A., *Complex correlates of protection after vaccination.* Clin Infect Dis, 2013. **56**(10): p. 1458-65.
218. Plotkin, S.A., *Correlates of protection induced by vaccination.* Clin Vaccine Immunol, 2010. **17**(7): p. 1055-65.
219. Grobusch, M.P., et al., *Yellow fever revaccination guidelines change - a decision too feverish?* Clin Microbiol Infect, 2013. **19**(10): p. 885-6.
220. Zarei, A.E., H.A. Almehdar, and E.M. Redwan, *Hib Vaccines: Past, Present, and Future Perspectives.* J Immunol Res, 2016. **2016**: p. 7203587.
221. Couch, R.B., *Seasonal inactivated influenza virus vaccines.* Vaccine, 2008. **26 Suppl 4**: p. D5-9.
222. Balmer, P. and R. Borrow, *Serologic correlates of protection for evaluating the response to meningococcal vaccines.* Expert Rev Vaccines, 2004. **3**(1): p. 77-87.
223. Bandyopadhyay, A.S., et al., *Polio vaccination: past, present and future.* Future Microbiol, 2015. **10**(5): p. 791-808.
224. Klugman, K.P., et al., *Immunogenicity, efficacy and serological correlate of protection of Salmonella typhi Vi capsular polysaccharide vaccine three years after immunization.* Vaccine, 1996. **14**(5): p. 435-8.
225. MacLennan, C.A., *Antibodies and protection against invasive salmonella disease.* Front Immunol, 2014. **5**: p. 635.
226. Gershon AA, S., JF, Takahashi M. , *Vaccines, varicella vaccine.* 5th ed. 2008, Philadelphia: Elsevier.

Referenties bij Hoofdstuk 7

- Chaparro M and Gisbert JP. How safe is infliximab therapy during pregnancy and lactation in inflammatory bowel disease? Expert Opin Drug Saf. 2014 Dec;13(12):1749-62
- Cheent, K., et al., Case Report: Fatal case of disseminated BCG infection in an infant born to a mother taking infliximab for Crohn's disease. J Crohns Colitis, 2010. 4(5): p. 603-5.
- Guiddir, T., et al., Anti-TNF-alpha therapy may cause neonatal neutropenia. Pediatrics, 2014. 134(4): p. e1189-93.
- Julsgaard, M., et al., Adalimumab levels in an infant. J Crohns Colitis, 2013. 7(7): p. 597-8.

- Julsgaard, M., et al., Concentrations of Adalimumab and Infliximab in Mothers and Newborns, and Effects on Infection. *Gastroenterology*, 2016. 151(1): p. 110-9.
- Ling, J. and G. Koren, Challenges in vaccinating infants born to mothers taking immunoglobulin biologicals during pregnancy. *Expert Rev Vaccines*, 2016. 15(2): p. 239-56.
- Mahadevan, U., et al., Placental transfer of anti-tumor necrosis factor agents in pregnant patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2013. 11(3): p. 286-92;

10 Gehanteerde definities en afkortingen

10.1 Gehanteerde definities

- *Biologicals*: kunstmatige eiwitten, meestal (monoklonale) antistoffen, die heel specifieke signaleiwitten (zoals receptoren of cytokines) uitschakelen en daardoor ziekteprocessen (zoals reumatoïde artritis, psoriasis, darmontstekingen, kanker, maculadegeneratie) beïnvloeden
- Chronisch inflammatoire aandoeningen: aandoeningen die gekarakteriseerd worden door een chronische auto-immuunactiviteit, waardoor veelal immuunsuppressieve therapie noodzakelijk is.
- *Correlate of protection*: kwantitatieve maat van afweerrespons, significant gecorreleerd aan de bescherming
- Geïnactiveerd vaccin: vaccin dat geen levende verzwakt virus of bacterie bevat, slechts geïnactiveerde micro-organismen (zoals polio-IPV of rabiësvaccin). In de handleiding wordt de term 'geïnactiveerd vaccin' ook gebruikt voor vaccins die geïnactiveerd toxine (difterie- en tetanusvaccin) of onderdelen van pathogenen (conjugaat- en subunitvaccins) bevatten.
- Klinisch expert: klinisch expert op gebied van vaccinatie bij afweerstoornissen: infectioloog, klinisch immunoloog
- Revaccinatie: booster, opnieuw vaccineren na eerdere vaccinatie met hetzelfde vaccin
- Vaccinatierespons: laboratoriumbepaling van de effectiviteit van een vaccin gemeten door o.a. antistoftiters (IgG)

10.2 Afkortingen

ACIP	Advisory Committee on Immunization Practices (VS)
ALL	Acute lymfatische leukemie
Anti-TNF	TNF- α -blokkerende middelen
BCG	Bacillus Calmette-Guérin (BCG): vaccin tegen tuberculose dat gemaakt van de bij runderen voorkomende tuberculosebacterie <i>Mycobacterium bovis</i>
CLL	Chronische lymfatische leukemie
DMARD	Disease-modifying antirheumatic drugs ('ziekteverloopbeïnvloedende geneesmiddelen tegen reuma')
D(K)TP	Difterie (Kinkhoest) Tetanus Polio
ECCO	European Crohn's and Colitis Organisation

EULAR	European League Against Rheumatism
IBD	Inflammatory bowel disease (ziekte van Crohn, colitis ulcerosa)
JIA	Juvenile idiopathische artritis (PJIA: poly-articulaire JIA)
MARIG	Menselijk anti-rabiës-immunoglobuline
MTX	Methotrexaat
NHG	Nederlands Huisartsen Genootschap
NPG	Nationaal Programma Grieppreventie
PCV	Pneumokokkenconjugaatvaccin
PEP	Post-expositieprofylaxe
PPV	Pneumokokkenpolysacharidevaccin
PrEP	Pre-expositieprofylaxe
RA	Reumatoïde artritis
RTX	Rituximab
SBA	Serum Bactericidal Antibody
SLE	Systemische lupus erythematoses
SPC	Summary of Product Characteristics
TIG	Tetanus-immunoglobuline
TNF	Tumor necrose factor
VZIG	Varicella Zoster-immunoglobuline