



# ***Richtlijn vaccinatie pre-niertransplantatie voor volwassenen***

Versie maart 2022

## **Auteurs:**

J.M. Stolk, internist-nefroloog i.o., Leids Universitair Medisch Centrum  
A.E. de Joode, internist-nefroloog, Universitair Medisch Centrum Groningen  
L.G. Visser, internist-infectioloog, Leids Universitair Medisch Centrum  
M. Roestenberg, internist-infectioloog, Leids Universitair Medisch Centrum  
M. Knoester, arts-microbioloog, Universitair Medisch Centrum Groningen  
A.P.J. de Vries, internist-nefroloog, Leids Universitair Medisch Centrum

De richtlijn bevat aanbevelingen van algemene aard. Het is mogelijk dat in een individueel geval deze aanbevelingen niet van toepassing zijn. Het is de verantwoordelijkheid van de behandelend arts te beoordelen of de richtlijn in de praktijk toepasbaar is. Er kunnen zich feiten of omstandigheden voordoen waardoor, in het belang van een goede zorg voor de patiënt, van een richtlijn moet worden afgeweken. De richtlijn is in eerste instantie als concept becommentarieerd en geacordeerd door het LONT, de NVN en door de richtlijnencommissie NFN. Vervolgens is het concept ter becommentariëring voorgelegd aan de klinische leden van de NFN. De definitieve richtlijn is uiteindelijk tot stand gekomen na eventuele aanpassing n.a.v. het binnengekomen commentaar.

## Colofon

RICHTLIJN VACCINATIE PRE-NIERTRANSPLANTATIE VOOR VOLWASSENEN

© 2022

Landelijk Overleg Niertransplantatie (LONT) van de Nederlandse Transplantatie Vereniging (NTV)

Email: [secretariaat@transplantatievereniging.nl](mailto:secretariaat@transplantatievereniging.nl)



## Inhoudsopgave

<b>Algemene opmerkingen en tijdstip van vaccinatie</b>	p 3-4
<b>Overzichtstabel vaccinaties</b>	p 5-6
<b>Sterk aanbevolen vaccinatie pre-niertransplantatie</b>	p 7
Hepatitis B	p 7
Varicella	p 7
Pneumokokken	p 8
Influenza	p 9
<b>Aanbevolen vaccinatie bij voornamelijk specifieke risicogroepen</b>	p 10
HPV	p 10
Mazelen	p 10
Meningococcon	p 11
<b>Overige (optioneel) vaccinatie pre-niertransplantatie</b>	p 11
Varicella	p 11
DTP	p 11
Hepatitis A	p 12
Gele koorts	p 12
<b>Referenties</b>	p 13



## Algemene opmerkingen

1. Vaccinaties met **levend verzwakt** virus/bacterie zijn **gecontra-indiceerd** bij gebruik van immunosuppressieve medicatie vanwege potentiële veiligheidsrisico's voor patiënten. Dit zijn in ieder geval: provarivax (varicella), gele koorts, BMR en BCG (TBC). Monotherapie met prednison onder de 10 mg/dag of een cumulatieve dosis van minder dan 700mg leidt niet per definitie tot een afgenomen vaccinatie respons of een significant verhoogd risico op actieve infectie. Optioneel kan er overleg plaatsvinden met een expert op het gebied van toedienen van levend verzwakte vaccins bij patiënten met monotherapie corticosteroiden om een adequate risico inschatting te maken. Hierbij zal een afweging gemaakt moeten worden tussen het risico op het krijgen van een infectie bij ongevaccineerde status (i.e. blootstelling in omgeving) en het risico op actieve infectie t.g.v. het levend verzwakte vaccin (i.e. dosering corticosteroiden, soort vaccin, primair of booster injectie).<sup>1</sup>
2. Vaccinaties met **dood virus of specifieke virale bestanddelen (geïnactiveerde vaccins)** zijn **niet gecontra-indiceerd** bij gebruik van immunosuppressieve medicatie, maar men moet zich realiseren dat de vaccinatie respons sterk kan zijn afgenomen met name bij intensievere vormen van immunosuppressieve medicatie. De vaccinatie is echter niet per definitie bij al dergelijke patiënten onwerkzaam.<sup>1</sup>
3. Advies over (reizigers) vaccinaties met levend verzwakte virussen (bijv. gele koorts) en eventuele lacunes in vaccinatie-schema dient voorafgaand aan de transplantatie besproken te worden. Ten aanzien van reizigersvaccinaties adviseren wij een verwijzing naar een reizigersvaccinatie polikliniek intra- of extramuraal (bijv. GGD of soortgelijk) voor gedetailleerd advies en/of registratie van vaccinatie in vaccinatiepaspoort.
5. Indien onbekend is (bij het individu geboren na 1968) welke vaccinaties zijn toegediend via het Rijks Vaccinatie Programma (RVP) dan verwijzen wij naar de website van het RIVM – Dienst Vaccinvoorziening en Preventieprogramma's voor het opvragen van deze gegevens (<https://rijksvaccinatieprogramma.nl/contact/dvp-dienst-vaccinvoorziening-en-preventieprogrammas>).
6. Er is vooralsnog bewust afgezien van adviezen m.b.t. vaccinatie van COVID-19 vanwege vele veranderingen t.g.v. een continue voortschrijdend inzicht bij hernieuwde informatie en kennis.
7. De verantwoordelijkheid voor het advies en voorschrijven van vaccinaties ligt primair bij de behandelend nefroloog (hoofdbehandelaar). Deze richtlijn is tot stand gekomen op medisch inhoudelijke inzichten vanuit behandelaren. Enkele vaccinaties uit deze richtlijn worden thans (nog) niet vergoed en patiënten kunnen aan deze richtlijn geen rechten op vergoeding door het behandelend ziekenhuis ontlenen zolang deze vaccinaties niet in het geneesmiddelenvergoedingsstelsel zijn opgenomen.
8. Voor het waarborgen van de eventuele vergoeding adviseren wij (indien mogelijk) om afspraken te maken over het uitgeven/afhandelen van het vaccin met de lokale apotheek en/of een schriftelijke verwijzing naar deze richtlijn t.a.v. de apotheek mee te geven aan patiënt.



### Tijdstip en/of moment van vaccinatie

- Alle vaccinaties dienen bij voorkeur pre-transplantatie te worden toegediend om een betere vaccinatie respons te bereiken in de fase dat patiënten nog geen immunosuppressieve medicatie gebruiken. Als er onvoldoende tijd beschikbaar is voor vaccinaties pre-transplantatie kunnen de meeste vaccinaties ook post-transplantatie toegediend worden m.u.v. levend verzwakte vaccins. Levend verzwakte vaccins (zoals provarivax, gele koorts, BMR, BCG) mogen tot maximaal 4 weken voor transplantatie worden toegediend en zijn **gecontra-indiceerd** na transplantatie.
- Een vaccinatie booster is van toepassing voor hepatitis B ( anti-HBs <10 IU/ml) en pneumokokken (pneumovax 23 elke 5 jaar).
- Het heeft de voorkeur om onderstaande tijdstipmomenten van vaccinatie te hanteren ten behoeve van een relatief optimale vaccinatie respons.
- Geïnactiveerde vaccins kunnen worden toegediend tot 2 weken voor transplantatie, en bij voorkeur vanaf 3 maanden na transplantatie.
- Voor het influenza vaccin geldt dat vaccinatie in het influenza seizoen al vanaf 6 weken na transplantatie kan worden toegediend.
- Na gebruik van Rituximab heeft het de voorkeur om vaccinaties uit te stellen tot 6 maanden na de laatste toediening, gezien de langdurige onderdrukking van de B-cellen.

## Overzichtstabel: vaccinaties pre-niertransplantatie

	<b>Infectie</b>	<b>Indicatie</b>	<b>Vaccin</b>	<b>Toediening</b>	<b>Vergoeding/onkosten</b>
<b>Sterk aanbevolen (iedereen)</b>	Hepatitis B	Nooit gevaccineerd of titer anti-HBs <10 IU/ml. NB Bij marginale titer valt booster te overwegen en/of eenmalig booster bij eerder adequate anti-HBs titer.	Fendrix 20mcg (geadjuveerd), HBVAXPRO 40mcg, Engerix-B 40mcg (alleen geïnactiveerd)	0, 1,2 en 6 maanden met streef anti-HBs >10 IU/ml. Titerbepaling 1-2 maanden na de laatste toediening. Indien anti-HBs <10 IU/ml dan 2 extra toedieningen met een interval van 1 maand.	Volledige vergoeding via basispakket.
	Varicella (negatieve serologie)	Serologie negatief (VZV IgG). NB Toediening vaccin alleen mogelijk pre-niertransplantatie bij patiënten zonder immunosuppressiva of bij lage dosis monotherapie corticosteroiden. Optioneel kan er overleg plaatsvinden met een expert op het gebied van toedienen van levend verzwakte vaccins bij patiënten met monotherapie corticosteroiden om een adequate risico inschatting te maken.	Provarivax (levend verzwakt)	0 en 1 maand. Geen serologische controle nadien nodig indien bij afwezigheid prednison toegediend.	Niet vergoed via basispakket.
	Pneumokokken	In principe iedereen die een niertransplantatie ondergaat. Mogelijk is het risico groter bij ouderen (>60 jaar). Geen indicatie voor serologie bepaling vooraf.	Prevenar 13 (geïnactiveerd) Pneumovax 23 (geïnactiveerd)	Eenmalig Prevenar 13 (PCV13) en na minimaal 2 maanden Pneumovax 23 (PPV23). Nadien herhaling PPV23 elke 5 jaar. Indien reeds PPV23, via RVP en huisarts, dan na 1 jaar eenmalig PCV13 waarna eveneens elke 5 jaar PPV23. Geen serologische controle.	Prevenar 13 volledige vergoeding via basispakket. Pneumovax 23 wordt geheel vergoed indien toediening via oproepsysteem RVP bij huisarts (gefaseerde introductie leeftijd 60-79 jaar). Pneumovax 23 wordt gedeeltelijk vergoed (niet via RVP uitgegeven) bij indicatie "chronische nierinsufficiëntie"
	Influenza	Iedereen in pre-niertransplantatie fase.	Influvac (geïnactiveerd)	Jaarlijks een eenmalige toediening via RVP (huisarts)	Volledig vergoed (geen kosten) via RVP
<b>Aanbevolen (vnl. subgroepen)</b>	HPV	Leeftijd <26 jaar en niet eerder gevaccineerd via RVP.	Cervarix of Gardasil (geïnactiveerd)		Niet vergoed via basispakket
	Mazelen	Geboren voor 1965: Geen serologische controle en/of vaccinatie nodig. Geboren tussen 1965-1986: Serologie bepalen (IgG mazelen). Indien negatief dan vaccineren. Geboren na 1986: Indien RVP doorlopen dan geen serologische controle en/of vaccinatie NB Toediening vaccin alleen mogelijk pre-niertransplantatie bij patiënten zonder immunosuppressiva of bij lage dosis monotherapie corticosteroiden. Optioneel kan er overleg plaatsvinden met een expert op het gebied van toedienen van levend verzwakte vaccins bij patiënten met	BMR (levend verzwakt)	0 en 1 tot 2 maanden. Geen serologie controle nodig indien bij afwezigheid prednison toegediend.	Niet vergoed via basispakket



		monotherapie corticosteroiden om een adequate risico inschatting te maken.			
	Meningokokken	Aangeboren complement deficiëntie, functionele asplenie of het mogelijk toekomstig gebruik van eculizumab (bij aHUS grondlijden)	Bexsero en Nimenrix (geïnactiveerd)	Bexsero op 0 en 1 maand. Nimenrix eenmalig.	Bexsero wordt op indicatie vergoed via basispakket. Nimenrix wordt niet vergoed via basispakket.
<b>Overige (optioneel)</b>	Varicella (positieve serologie)	Serologie positief (VZV IgG). Met name aan te bevelen indien leeftijd ouder dan 50 jaar.	Shingrix (inactief)	0 en 2 maanden. Geen titer controle nodig.	Volledige vergoeding via basispakket
	DTP	Indien geen vaccinatie via RVP of > 10 jaar geleden met verhoogde risico op tetanus (Bijv. reizen naar niet-Westerse landen)	DTP (inactief)	Via (reiziger) vaccinatie polikliniek intra- of extramuraal.	Niet vergoed via basispakket
	Hepatitis A	Indien niet eerder gevaccineerd en >2x buiten Europa reizen	Havrix, Avaxim en Vaqta Adult (allen geïnactiveerd)	Via (reiziger) vaccinatie polikliniek intra- of extramuraal	Niet vergoed via basispakket
	Gele koorts	Indien verblijf in landen waar gele koorts voorkomt en/of vaccinatie verplicht is. NB Toediening vaccin alleen mogelijk pre-niertransplantatie bij patiënten zonder immunosuppressiva of bij lage dosis monotherapie corticosteroiden. Optioneel kan er overleg plaatsvinden met een expert op het gebied van toedienen van levend verzwakte vaccins bij patiënten met monotherapie corticosteroiden om een adequate risico inschatting te maken.	Stamaril (levend verzwakt)	Via (reiziger) vaccinatie polikliniek intra- of extramuraal	Niet vergoed via basispakket

RVP: Rijksvaccinatieprogramma



## 1. Sterk aanbevolen pre- niertransplantatie

### Hepatitis B

**Vaccin:** Fendrix 20 mcg (geadjuveerd), Engerix-B 40 mcg of HBVAXPRO 40 mcg (allen geïnactiveerde vaccins)

**Sterk aanbevolen:** Indien nooit gevaccineerd of anti-HBs titer <10 IU/ml, 4x vaccineren volgens schema 0, 1, 2 en 6 maanden met titercontrole (streef anti-HBs >10 IU/ml). Een 1 tot 2 maanden na de laatste injectie een titerbepaling (streef anti-HBs >10 IU/L). Indien titer <10 IU/L dan 2 extra injecties met een interval van 1 maand. Bij nadien een persisterende anti-HBs titer <10 IU/L dan beschouwen als een non-responder waarbij verdere vaccinaties niet zinvol zijn. Daarentegen HbsAg en/of HBV-DNA (pcr) controle a 6 maanden.

Overweeg een eenmalige booster indien aanvankelijk een adequate anti-HBs titer met nadien, tijdens reguliere 6 maandelijks controle, een daling onder de 10 IU/ml.

Indien anti-HBcore positief dan eerst nadere serologische analyse. Indien alleen anti-HBcore positief, bij afwezigheid van chronische hepatitis B infectie en/of anti-HBs, dan adviseren wij te vaccineren.

Bij kenmerken van chronische hepatitis B infectie dan gerichte behandeling en geen vaccinatie.

Bij patiënten met tevens een indicatie voor hepatitis A vaccinatie, overweeg Twinrix.<sup>2</sup>

**Achtergrond:** Bij het gebruik van immunosuppressieve medicatie is de kans dat hepatitis B spontaan geklaard wordt veel kleiner en vindt er een snellere progressie naar cirrose plaats met het vaker voorkomen van HCC. Bij transplantatie is er een (klein) risico op infectie bij mogelijk aanwezig virus in het transplantaat. Daarnaast is er een evident voordeel dat, bij aanwezige antistoffen tegen hepatitis B virus, een orgaan van een anti-HBcore positieve donor kan worden geaccepteerd.<sup>3</sup> De prevalentie van hepatitis B op dialyse afdelingen varieert tussen de 0-7%. Ondanks dat de incidentie van hepatitis B relatief laag is, is er een reële mogelijkheid dat het aantal hepatitis B positieve patiënten zal gaan toenemen door een toename van het aantal patiënten van niet-westerse afkomst. Ter preventie van verspreiding van hepatitis B op dialyseafdelingen dienen strikte algemene hygiënische maatregelen in acht te worden genomen en dienen alle dialysepatiënten tegen hepatitis B te worden gevaccineerd. Dit voorgaande advies is gebaseerd op het feit dat het hepatitis B virus zeer infectieus is en het strikt naleven van infectiepreventiemaatregelen in de dagelijkse praktijk niet altijd mogelijk blijkt. Het risico op een horizontale overdracht van hepatitis B binnen een dialyseafdeling is aanwezig en eerder beschreven. Dit beschreven risico is ook reëel voor patiënten die pre-emptieve niertransplantatie zullen ondergaan aangezien ook hierbij een deel van de transplantaties gepaard gaat met delayed graft function waarbij nog (tijdelijke) dialyse afhankelijkheid kan plaatsvinden in de post operatieve periode. Het heeft de voorkeur om de vaccinatie in een relatief vroeg stadium van chronische nierschade te geven aangezien de serologische respons op vaccinatie lager is naarmate nierfunctie slechter is, patiënten langduriger met dialyse behandeld worden, en bij oudere leeftijd.<sup>4-7</sup>

**Kosten:** Fendrix (geadjuveerd) 20 mcg (totaal 231,84 euro), Engerix-B 40 mcg (totaal 257,28 euro) en HBVAXPRO 40 mcg (totaal 287,92 euro)<sup>8</sup> Vergoed indien op afzienbare termijn aangewezen op dialyse. Dit laatste is een potentieel risico postoperatief na een pre-emptieve niertransplantatie en



zal om die reden voldoen aan de voorwaarde van de vergoeding. Een nadrukkelijke vermelding op het recept en/of lokale afspraken met de poliklinische apotheek kan van toegevoegde waarde zijn om de vergoeding te waarborgen.

#### Varicella (negatieve serologie)

Vaccin: Provarivax (levend verzwakt vaccin)

Sterk aanbevolen: Serologie (IgG varicella) verrichten bij alle pre-niertransplantatie patiënten. In het geval van een negatieve serologie valt patiënt onder de medische risicogroep zoals gedefinieerd in de LCI richtlijn Waterpokkenvaccinatie van het RIVM.<sup>9</sup> In dit geval dient er een vaccinatie plaats te vinden met provarivax, twee vaccinaties 1 maand uit elkaar. Advies omtrent een eventuele vaccinatie (Shingrix) bij positieve serologie is hieronder terug te vinden bij “optioneel pre-niertransplantatie”. Provarivax is gecontra-indiceerd bij immunosuppressieve medicatie aangezien het een levend verzwakt vaccin betreft en potentiële veiligheidsrisico's geeft voor patiënten. Derhalve dient de toediening minimaal 4 weken voor de transplantatie afgerond te zijn. Overweeg te overleggen met een expert op het gebied van toedienen van levend verzwakte vaccins bij patiënten bij monotherapie corticosteroïden in lage dosering (prednison <10mg per dag en/of cumulatief <700mg) om een adequate risico inschatting te maken. Hierbij zal een afweging gemaakt moeten worden tussen het risico op het krijgen van een infectie bij ongevaccineerde status (i.e. blootstelling in omgeving) en het risico op het krijgen van een actieve infectie t.g.v. het levend verzwakte vaccin (i.e. dosering corticosteroïden, soort vaccin, primair of booster injectie). Er is in de internationale richtlijnen geen eenduidig advies omtrent het toedienen van provarivax tijdens monotherapie met corticosteroïden.<sup>1</sup>

Achtergrond: In de algemene westerse landen als Nederland is meer dan 90% van de volwassen populatie seropositief voor varicella zoster virus. Dit percentage is waarschijnlijk veel lager in potentiële niertransplantatie ontvangers uit niet-westerse landen. In huidige bekende gegevens zijn ongeveer 2-3% van de volwassen kandidaten voor een orgaantransplantatie seronegatief voor het varicella zoster virus. Deze seronegatieve populatie loopt een verhoogd risico op een varicella infectie indien bijvoorbeeld werkzaam in de zorg en/of contact met seronegatieve kinderen. Donor gedreven transmissie van varicella is relatief zeldzaam maar is beschreven. Een primaire varicella infectie is relatief zeldzaam maar kan een ernstig beloop geven met viscerale betrokkenheid (i.e. varicellapneumonie, encephalitis, hepatitis), ernstig aangedane huid en diffuse intravasale stolling. Na vaccinatie geeft een primo varicella infectie een minder ernstig klinisch beloop.<sup>10,11</sup> Tevens is het van belang om in de overweging mee te nemen dat provarivax als levend verzwakt vaccin niet na start van immunosuppressieve medicatie gegeven kan worden en dus voor de transplantatie toegediend dient te zijn.

Kosten: 96,90 euro (2x injectie provarivax van 48,45 euro).<sup>8</sup> Vooralsnog niet vergoed via basispakket.





## Pneumokokken

Vaccin: Pneumovax 23 (PPV23) of Prevenar 13 (PCV13) (beide geïnactiveerde vaccins)

Aanbevolen: Vanaf het najaar van 2020 zal aan iedereen tussen de 60 en 79 jaar een pneumokokken vaccinatie worden aangeboden. De vaccinatie kan tegelijk met de influenzavaccinatie plaatsvinden. Dit is een aanvulling op de reeds eerder aangewezen medische risicogroepen waarbij deze vaccinatie wordt aanbevolen. Deze medische risicogroepen staan beschreven in de LCI richtlijn pneumokokkenziekte en bestaat uit personen met o.a. een (functionele) asplenie, immuun gecompromitteerde (aangeboren of verworven), na een orgaantransplantatie en chronische longschade t.g.v. COVID19. Diagnostiek van functionele asplenie is lastig. De aanwezigheid van Howell-Jolly lichaampjes suggereert asplenie. De afwezigheid sluit asplenie echter niet uit. Bij twijfel verdient het aanbeveling de patiënt te beschermen door middel van o.a. vaccinatie. In tegenstelling tot het advies bij ouderen waarbij alleen PPV23 wordt toegediend, dat valt onder de volledige vergoeding via het Rijksvaccinatieprogramma, is het advies om bij medische risicogroepen eerst PCV13 toe te dienen met nadien PPV23. Het PPV23 vaccin dient na minimaal 2 maanden toegediend te worden met een herhaling elke 5 jaar. Een uitzondering betreft de groep ouderen die reeds via het Rijksvaccinatieprogramma de PPV23 heeft ontvangen. In deze laatste groep is het advies om na 1 jaar eenmalig de PCV13 toe te dienen.<sup>12</sup> Het optimale schema voor pneumokokken vaccinatie bij patiënten pre-niertransplantatie is onbekend en grotendeels gebaseerd op expert opinion t.g.v. onvoldoende onderzoeken en wisselende resultaten. Er is geen indicatie voor serologie bepaling vooraf of achteraf o.b.v. risico van vals positieve of negatieve uitkomsten. Er kan mogelijk aanwezigheid zijn van IgG pneumokokken t.g.v. natuurlijke blootstelling door een bepaalde serotype pneumokokken maar daarbij is er geen inzicht t.a.v. aanwezigheid van IgG tegen overige serotype. Tevens bevat de serologische test niet alle vaccin serotypen.

Achtergrond: De geschatte incidentie van invasieve pneumokokkenziekte is +/- 15 per 100 000 in de algemene (gezonde) populatie in Nederland. Dit betekent ongeveer 2500 patiënten per jaar.<sup>13</sup> Bij immunosuppressieve medicatie (na niertransplantatie) is de kans op een invasieve pneumokokkenziekte aanzienlijk toegenomen waarbij in de literatuur uiteenlopende incidentie beschreven tot +/- 150 per 100.000. Het absolute risico op een ernstig verlopen pneumokokkenziekte is relatief laag en tevens afhankelijk van additionele risicofactoren (zoals oudere leeftijd).<sup>12</sup>

Conjugaatvaccins zoals PCV13 induceren immunologisch geheugen ("geheugen B cellen"). Aan deze vaccins zijn de polysacchariden van het pneumokokken kapsel gekoppeld aan het dragereiwit CRM197. Deze koppeling betrekken cellulaire immuniteit (T-cellen) bij de activatie van antistof producerende B-cellen. Geheugen B cellen geven een snellere immunorespons, hogere antilichaam titer en hebben een hogere aviditeit na hernieuwde blootstelling.<sup>14</sup> De vaccin effectiviteit is voornamelijk beschreven bij immuun competente kinderen en ouderen waarbij Prevenar 13 bij ouderen een vaccin effectiviteit van 75% zou geven t.a.v. invasieve pneumokokkenziekte.<sup>12</sup> De vaccin effectiviteit van Prevenar 13 lijkt hoger dan Pneumovax 23. Om deze redenen wordt geadviseerd te vaccineren met PCV13 in combinatie met PPV23 vanwege de mogelijke langdurige bescherming die PCV13 biedt als geconjugeerd pneumokokkenvaccin in combinatie met de brede bescherming die PPV23 biedt tegen meerdere serotypen.<sup>14</sup> Daarentegen bestaat een risico op een

minder goede respons op PCV13 indien iemand eerder PPV23 toegediend heeft gekregen.<sup>15</sup> De vaccineffectiviteit bij orgaantransplantatie ontvangers is veelal niet direct beschreven en/of in een kleine onderzoekspopulatie. Vanwege een mogelijk suboptimale immuunrespons op het vaccin na niertransplantatie is het internationale (expert opinion) advies om derhalve voor de niertransplantatie PCV13 toe te dienen met nadien PPV23 (prime boost strategy). Het toevoegen van Prevenar 13 aan Pneumovax 23 zou bij een geselecteerde groep immuun gecompromitteerde patiënten een verdere reductie geven van het optreden van pneumokokkenziekte.<sup>16</sup>

Kosten:

- Pneumovax 23 wordt gedeeltelijk vergoed via de basisverzekering voor iedereen met een “chronische nierinsufficiëntie” (totale kosten 25,95 euro waarvan eigen bijdrage 12,70 euro).<sup>8</sup>
- Pneumovax 23 wordt geheel vergoed (geen kosten) indien via de huisarts volgens oproepsysteem van het Rijksvaccinatieprogramma (leeftijd tussen de 60-79 jaar waarbij gefaseerde introductie).
- Prevenar 13 wordt volledig vergoed via de basisverzekering (kosten 74 euro).<sup>8</sup>  
NB Recent advies (3 maart 2021) van Zorginstituut Nederland aan de minister van Medische zorg en Sport om Prevenar 13 voor medische risicogroepen (bijv. chronische nierinsufficiëntie, post-niertransplantatie) te vergoeden via het basispakket. Derhalve is het mogelijk dat op korte termijn de vergoeding van Prevenar 13 wijzigt.

## Influenza

Vaccin: Inluvac (geïnactiveerd vaccin)

Aanbevolen: Jaarlijkse toediening aan patiënten met een niertransplantatie volgens het Rijksvaccinatieprogramma. Deze toediening kan plaatsvinden bij de huisarts.<sup>17</sup> Aangezien er tevens een indicatie voor de influenzavaccinatie is bij chronische nieraandoeningen zal deze vaccinatie waarschijnlijk reeds hebben plaatsgevonden.

Achtergrond: Er is een verhoogd risico op het krijgen van influenza bij het gebruik van immunosuppressieve medicatie waarbij eveneens een verhoogde kans op een gecompliceerder beloop.<sup>18</sup>

Kosten: Volledig vergoed (geen kosten) via het Rijksvaccinatieprogramma (via huisarts).<sup>8</sup>



## 2. Aanbevolen pre-niertransplantatie bij voornamelijk specifieke risicogroepen

### HPV

Vaccin: Cervarix, Gardasil of Gardasil-9 (allen geïnactiveerde vaccins)

Aanbevolen: Bij vrouwen en mannen <26 jaar. De toediening dient op 0, 2 en 6 maanden plaats te vinden.

Achtergrond: Het risico op een maligniteit na niertransplantatie is twee- tot driemaal verhoogd ten opzichte van de algehele populatie. De verklaring van deze verhoogde incidentie is multifactorieel. Een van de risicofactoren is de combinatie van immuundeficiëntie en infecties. Er is een hogere kans op HPV geassocieerde carcinomen bij het gebruik van immunosuppressieve medicatie. Dit betreft een verhoogd risico op HPV geassocieerde carcinomen van de cervix (2 tot 5-voudig), vulva en vagina (23 tot 41-voudig), penis (16-voudig), anus (5 tot 120-voudig) en oropharyngeaal (3-voudig). Tevens is er nog een verhoogd kans op mogelijk HPV geassocieerde carcinomen zoals bijvoorbeeld plaveiselcelcarcinomen van de huid (28-voudig). De HPV geassocieerde maligniteiten manifesteren zich op een gemiddeld jongere leeftijd vergeleken met de algemene (niet-transplantatie) populatie. Naast deze maligniteiten is er eveneens een verhoogd risico op genitale wratten (3-voudig). Het risico op een HPV infectie is hoger op jongere leeftijd en bij verhoogde seksuele activiteit (wisselende partners). Daarnaast krijgen jongere transplantatie patiënten cumulatief meer immunosuppressiva en duurt de vorming van een HPV geassocieerde maligniteit gemiddeld 10 jaar of langer<sup>19-24</sup> Dit bij elkaar maakt dat het advies is om jongeren onder de leeftijd van 26 jaar te vaccineren. Vanaf het geboortjaar 1993 zijn alle meisjes opgeroepen via het Rijksvaccinatieprogramma voor een HPV vaccinatie. Voor jongens is dit pas vanaf 2021 geïntroduceerd (vanaf geboortjaar 2012).

Cervarix beschermt tegen HPV serotypes 16 en 18 welke het meest worden gevonden bij zowel cervixcarcinoom (+/- 70%) als andere HPV-gerelateerde maligniteiten. Gardasil beschermt daarbij tevens tegen HPV types 6 en 11. Deze geven een laag risico op maligne ontaarding maar zijn daarentegen wel verantwoordelijk voor 90% van de genitale wratten. Gardasil 9 geeft t.o.v. alle voorgaande serotypes tevens bescherming tegen HPV serotypes 31, 33, 45, 52 en 58 welke verantwoordelijk zijn voor nog eens 10-20% van de cervixcarcinomen. De effectiviteit van Cervarix, Gardasil en Gardasil-9 in het voorkomen van HPV types 16 en 18 gerelateerde maligniteiten is gelijk. Daarentegen biedt Gardasil en Gardasil-9 additionele bescherming tegen respectievelijk genitale wratten en cervixcarcinomen.<sup>25-26</sup> Derhalve adviseren wij, indien er een keuze mogelijkheid is, om te vaccineren met Gardasil-9.

Kosten: Cervarix en Gardasil (totaal 386,19 euro). Gardasil-9 (totaal 457,62 euro). Volledig vergoed (geen kosten) indien via het Rijksvaccinatieprogramma. Indien niet via Rijks Vaccinatie Programma (ondanks <26 jaar) dan vooralsnog niet vergoed.<sup>8</sup>



## Mazelen

Vaccin: BMR (levend verzwakt vaccin)

Aanbevolen: BMR vaccinatie is gecontra-indiceerd bij immunosuppressieve medicatie aangezien het een levend verzwakt vaccin betreft en potentiële veiligheidsrisico's geeft voor patiënten. Derhalve dient de vaccinatie minimaal 4 weken voor de transplantatie afgerond te zijn bestaande uit een toediening op 0 en 1 tot 2 maanden. Overweeg te overleggen met een expert op het gebied van toedienen van levend verzwakte vaccins bij patiënten bij monotherapie corticosteroiden in lage dosering (prednison <10mg per dag en/of cumulatief <700mg) om een adequate risico inschatting te maken. Hierbij zal een afweging gemaakt moeten worden tussen het risico op het krijgen van een infectie bij ongevaccineerde status (i.e. blootstelling in omgeving) en het risico op het krijgen van een actieve infectie t.g.v. het levend verzwakte vaccin (i.e. dosering corticosteroiden, soort vaccin, primair of booster injectie). Overwogen kan worden om het BMR vaccin als booster toe te dienen onder monotherapie corticosteroiden bij negatieve serologie (IgG mazelen) met een aangetoonde eerdere BMR vaccinatie.<sup>1</sup>

Geboren voor 1965: Geen serologische controle en/of vaccinatie nodig. Geboren tussen 1965-1986: Serologie bepalen (IgG mazelen). Indien negatief dan volledig vaccineren. Geboren na 1986: Indien RVP doorlopen dan geen serologische controle of vaccinatie.

Achtergrond: In Nederland is er elke 5-10 jaar een mazelenuitbraak onder niet-gevaccineerde personen. Invoering vaccinatie tegen mazelen in RVP in 1976. Vanaf 1987 ingevoerd als 2 doses schema. Volwassenen geboren voor 1965 hebben meestal mazelen doorgemaakt en zullen derhalve niet serologisch gecontroleerd worden en/of gevaccineerd. Mazelen Vaccinatie is niet los van Bof of Rode hond vaccinatie te verkrijgen.<sup>27</sup>

Kosten: +/- 35 euro (niet vergoed)<sup>8</sup>

## Meningococcen

Vaccin: Bexsero en Nimenrix (beide geïnactiveerde vaccins)

Aanbevolen: Vaccineren van meningokokken ACWY (Nimenrix) en meningokokken B aan patiënten op indicatie: aangeboren complement deficiëntie, (verdenking op) functionele asplenie of het mogelijk toekomstig gebruik van eculizumab bij patiënten met aHUS als grondlijden.<sup>28</sup> In dit geval dient er een vaccinatie plaats te vinden met Bexsero, twee vaccinaties 1 maand uit elkaar, in combinatie met Nimenrix met een eenmalige toediening. Deze vaccins kunnen gelijktijdig worden toegediend.

Kosten:

- Meningokokken B (Bexsero) wordt op indicatie vergoed (kosten 170 euro o.b.v. 2 vaccinaties).<sup>8</sup>
- Meningokokken ACWY (Nimenrix) wordt niet vergoed (kosten 47 euro).<sup>8</sup>



### 3. Overige (optioneel) pre-niertransplantatie

#### Varicella (serologie positief)

Vaccin: Shingrix (geïnactiveerd vaccin)

Optioneel: Aan te bevelen pre-niertransplantatie bij aanwezigheid van een positieve varicella serologie indien er een potentieel toekomstig verhoogd risico op herpes zoster reactivatie en/of post-herpetische pijn bestaat (bijv. leeftijd >50 jaar of intensieve immuunsuppressie zoals hoge dosis prednison, alemtuzumab of ATG) . Het vaccin dient te worden toegediend op tijdstip 0 en 2 maanden. Niet toedienen tijdens acute varicella zoster infectie.

Achtergrond: Na transplantatie is er 10-100x hoger risico op een reactivatie van een herpes zoster infectie met daarbij tevens een verhoogd risico op een gecompliceerd beloop.<sup>10</sup> De kans op reactivatie is leeftijdsgebonden waarbij op oudere leeftijd een grotere kans. Bovendien is er bij het gebruik van immunosuppressieve medicatie 20-40% meer kans op post-herpetische neuralgie.<sup>11</sup>

Kosten: +/- 200 euro (volledig vergoed via het basispakket)<sup>8</sup>

#### DTP

Vaccin: DTP (geïnactiveerd vaccin)

Optioneel: Indien er geen vaccinatie volgens het Rijksvaccinatieprogramma heeft plaatsgevonden. Te adviseren om dit na 10 jaar te herhalen indien er een verhoogde kans op infectie bestaat (bijv. door activiteiten met verhoogde kans op verwondingen en contact met tetanus sporen, reizen naar niet-Westerse landen).<sup>29</sup>

Kosten: +/- 14 euro (niet vergoed)<sup>8</sup>

#### Hepatitis A (reizigers)

Vaccin: Havrix, Avaxim en Vaqta Adult (allen geïnactiveerde vaccins) of immunoglobuline (passieve immunisatie). Indien tevens een Hepatitis B vaccinatie nodig dan kan worden gekozen voor Twinrix Adult (geïnactiveerd vaccin voor gecombineerd hepatitis A en B).

Optioneel: Bij patiënten die >2x buiten Europa gaan reizen, ook familiebezoek (Afrika, ZO-Azië, Midden- en Zuid Amerika of subtropen zoals Turkije, Marokko, Tunesië). Twee dosis Havrix, Avaxim of Vaqta Adult op 0 en 6-12 maanden.. Eventueel passieve immunisatie met immunoglobuline indien non-responder op vaccinatie met geïnactiveerd virus(delen).<sup>30</sup> Indien Twinrix dan vaccineren volgens schema 0, 1, 2 en 6 maanden met titercontrole zoals beschreven bij "Hepatitis B".

Achtergrond: Verminderde effectiviteit van hepatitis A vaccinatie na start immunosuppressieve medicatie.

Kosten: Havrix, Avaxim en Vaqta Adult +/- 80 euro (niet vergoed).<sup>8</sup>

#### Gele koorts (reizigers)

Vaccin: Stamaril (levend verzwakt vaccin)

Optioneel: Bij verwachte/gewenste toekomstige reizen naar gebieden waar gele koorts voorkomt. Overleg met een gele koorts vaccinatiecentrum voor reisvaccinaties voorafgaande aan transplantatie.<sup>31</sup> Het gele koorts vaccin is gecontra-indiceerd bij immunosuppressieve medicatie aangezien het een levend verzwakt vaccin betreft en potentiële veiligheidsrisico's geeft voor patiënten. Derhalve dient de toediening pre-transplantatie plaats te vinden.<sup>1</sup> Overweeg te overleggen met een expert op het gebied van toedienen van levend verzwakte vaccins bij patiënten bij monotherapie corticosteroiden in lage dosering (prednison <10mg per dag en/of cumulatief <700mg) om een adequate risico inschatting te maken. Hierbij zal een afweging gemaakt moeten worden tussen het risico op het krijgen van een infectie bij ongevaccineerde status (i.e. blootstelling in omgeving) en het risico op het krijgen van een actieve infectie t.g.v. het levend verzwakte vaccin (i.e. dosering corticosteroiden, soort vaccin, primair of booster injectie).

Kosten: +/- 45 euro (niet vergoed)<sup>8</sup>

## Referentielijst

1. LCI richtlijn Vaccinatie bij chronisch inflammatoire aandoeningen (<https://lci.rivm.nl/richtlijnen/vaccinatie-bij-chronisch-inflammatoire-aandoeningen>).
2. Raven et. al., Serological response to three alternative series of hepatitis B revaccination in healthy non-responders. *Lancet Infect Dis* 2020; 20(1):92-101.
3. Guide to the quality and safety of organs for transplantation, 6<sup>th</sup> edition, chapter 8.
4. Burdick RA, Bragg-Gresham JL, Woods JD, et al. Patterns of hepatitis B prevalence and seroconversion in hemodialysis units from three continents: the DOPPS. *Kidney Int.* 2003; 63: 2222–2229.
5. Miller ER, et. al., Protective effect of hepatitis B vaccine in chronic hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1999;33:356-360.
6. Hutin Yj, et. al., An outbreak of hospital-acquired hepatitis B infection among patients receiving chronic hemodialysis. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1999;20(11):731-735.
7. de Kok MJC, et. al., Improving outcomes for donation after circulatory death kidney transplantation: Science of the times. *PLoS ONE* 2020 15(7): e0236662.
8. Geneesmiddelenvergoedingssysteem (<http://www.medicijnkosten.nl>) datum 1 september 2020.
9. LCI richtlijn Waterpokkenvaccinatie (<https://lci.rivm.nl/richtlijnen/waterpokkenvaccinatie>).
10. Pavlopoulou et. al., Incidence and risk factors of herpes zoster among adult renal transplant recipients receiving universal antiviral prophylaxis. *BMC Infect Dis* 2015;15:285.
11. Pergam et.al., Varicella zoster virus in solid organ transplantation: Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Disease Community of practice. *Clinical transplant* 2019; 33(9): e13622.
12. LCI richtlijn Pneumokokkenziekte (<https://lci.rivm.nl/richtlijnen/pneumokokkenziekte>).
13. van Aalst, 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.
14. Jackson, et. al., Immunogenicity and safety of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine compared to a 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in pneumococcal vaccine-naïve adults. *Vaccine* 2013;31:3577-3584.
15. Use of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine and 23-Valent Pneumococcal Polysaccharide Vaccine for Adults with Immunocompromising Conditions: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 2012;61(40):816-819.
16. Cho et.al., Cost-effectiveness of administering 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in addition to 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine to adults with immunocompromising conditions. *Vaccine*, 31 (2013), pp. 6011-6021.
17. LCI richtlijn Influenza (<https://lci.rivm.nl/richtlijnen/influenza>).
18. Kunisaki et.al., Influenza in Immunosuppressed Populations. *Lancet Infect Dis.* 2009 Aug; 9(8): 493-504.
19. Reusser et.al., HPV Carcinomas in immunocompromised patients. *J Clin Med.* 2015 feb; 4(2):260-281.
20. Grulich et.al., Incidence of cancers in people with HIV/AIDS compared with immunosuppressed transplant recipients: a meta-analysis. *Lancet* 2007 jul 7;370(9581):59-67.
21. Chin-Hong, Human Papillomavirus in Kidney Transplant Recipients. *Semin Nephrol* 2016 sep; 35(5):397-404.



22. Meeuwis et.al., Anogenital malignancies in women after renal transplantation over 40 years in a single center. *Transplantation*. 2012 May 15; 93(9):914-22.
23. de Fijter et. al., Cancer and mTOR inhibitors in Transplant recipients. *Transplantation* 2018 feb; 102(2s):60-70.
24. Larsen, et. al., Risk of genital warts in renal transplant recipients- A registry-based, prospective cohort study, *Am J Transplant*. 2019 Jan;19(1):156-165.
25. LCI richtlijn HPV-vaccinatie (<https://lci.rivm.nl/richtlijnen/hpv-vaccinatie-buiten-het-rijksvaccinatieprogramma>).
26. Serrano, et. al., Human papillomavirus genotype attribution for HPVs 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 and 58 in female anogenital lesions. *Eur J cancer* 2015 Sep;51(13):1732-41.
27. LCI richtlijn Mazelen (<https://lci.rivm.nl/richtlijnen/mazelen>).
28. LCI richtlijn Meningokokken B vaccinatie (<https://lci.rivm.nl/richtlijnen/meningokokken-b-vaccinatie>).
29. LCI richtlijn Tetanus (<https://lci.rivm.nl/richtlijnen/tetanus>).
30. LCI richtlijn Hepatitis A (<https://lci.rivm.nl/richtlijnen/hepatitis-a>).
31. LCI richtlijn Gele koorts (<https://lci.rivm.nl/richtlijnen/gele-koorts>).