



Transplantatie: Levend verzwakte vaccins 7444/7445/7446/7447

Afkorting: SOT solid organ transplantation

Datum literatuursearch: 19-01-2021

CONCLUSIE

Bewaken. Volgens richtlijnen is het vaccineren van orgaantransplantatiepatiënten met levend verzwakte vaccins gecontra-indiceerd. Bij deze patiëntengroep bestaat het gevaar voor een infectie met het (verzwakte) organisme van het vaccin.

Een recente systematische review laat zien dat het vaccineren van transplantatiepatiënten met een levend verzwakt vaccin kan leiden tot, maar niet in alle gevallen, meer bijwerkingen (18%), infectie van het organisme van het vaccin (16/408 vaccinaties) of zelfs afstoting van het orgaan (n=3). Door de kleine patiëntenaantallen en matige kwaliteit van de studies is echter niet (altijd) met zekerheid te zeggen dat hier sprake is van een causaal verband. Bovendien kan er niet worden vergeleken met een controle, bijvoorbeeld placebo (Croce, 2017). De meeste cases zijn bovendien alleen bij kinderen en/of nier- en levertransplantatiepatiënten gezien, wat extrapolatie naar oudere patiënten met een ander getransplanteerd orgaan lastig maakt.

Expert opinion is dat bewaking van alle levende vaccins bij alle vormen van orgaantransplantatie gewenst is en mogelijke extra signalering via interactiebewaking zorgt voor extra attentiewaarde in de eerste lijn. De situatie zal bovendien niet vaak voorkomen (laag risico signaalmoeheid). Patiënten zullen zoveel mogelijk vóór transplantatie gevaccineerd worden met levend verzwakte vaccins.

AANVULLENDE OPMERKINGEN

Orgaantransplantatiepatiënten lopen het risico op het ontwikkelen van een infectie door een levend verzwakt vaccin door de immunosuppressiva die zij levenslang moeten gebruiken. Daarbij zouden vaccins ook minder werkzaam kunnen zijn door een verminderde immuunrespons op het vaccin. Levend verzwakte vaccins zijn daarom bij deze patiëntengroep gecontra-indiceerd. 86% van de transplantatiepatiënten die werden ondervraagd waren van deze contra-indicatie op de hoogte (Miranda, 2020).

Doordat in sommige gebieden de groepsimmunitet afneemt (die normaliter zwakkere patiëntenpopulatie zou moeten beschermen), wordt er soms toch overwogen om ook patiënten met een contra-indicatie te vaccineren, zoals onderstaande studieresultaten aantonen. Bij (bijna) alle studies moesten patiënten echter wel aan strikte criteria voldoen voordat zij een levend verzwakt vaccin toegediend kregen (>1 jaar na transplantatie, lage dosis immunosuppressiva, bepaalde grenswaarden van lymfocyten, geen actuele of kortgeleden afstotingsreactie). Een richtlijn n.a.v. een expertmeeting stelt ook strikte eisen voor het vaccineren van transplantatiepatiënten (Suresh, 2019).

Studies die gekeken hebben naar het effect of de incidentie van voorafgaand aan transplantatie vaccineren zijn niet meegenomen.

Onder transplantatiepatiënten worden weinig studies uitgevoerd m.b.t. contra-indicaties. Daardoor is de beschikbare wetenschappelijke literatuur schaars voor de onderbouwing van een contra-indicatie. Er zal daarom bij de contra-indicatie transplantatie bij onvoldoende onderbouwing door literatuur een advies worden opgesteld m.b.v. het expertpanel en de werkgroep Contra-indicaties SHB/KNMP. Dit advies zal voornamelijk gebaseerd zijn op praktijkervaring en expert opinion.

PICO

P(atient)	Patiënten met orgaantransplantatie (nier, hart, lever, long)
I(ntervention)	Levend verzwakt vaccin
C(omparison / Control)	Placebo
O(utcome)	Invloed op het getransplanteerde orgaan, overleving of ontwikkeling van infectieziekte desbetreffend vaccin

Zoektermen:

PUBMED: (organ transplant[MeSH Terms]) AND ((BCG vaccine[Title/Abstract]) OR (rubella vaccine[Title/Abstract]) OR ((MMR vaccine[Title/Abstract]) OR (measles vaccine[Title/Abstract]) OR (mumps vaccine[Title/Abstract]) OR (rubella vaccine[Title/Abstract])) OR (yellow fever vaccine[Title/Abstract]) OR (rotavirus vaccine[Title/Abstract]) OR ((varicella vaccine[Title/Abstract]) OR (chickenpox vaccine[Title/Abstract])) OR (typhoid vaccine[Title/Abstract]) OR (Live-attenuated vaccines))

EMBASE: 'organ transplantation'/mj AND ('bcg vaccine'/mj OR 'rubella vaccine'/mj OR 'measles mumps rubella vaccine'/mj OR 'measles vaccine'/mj OR 'mumps vaccine'/mj OR 'yellow fever vaccine'/mj OR 'rotavirus vaccine'/mj OR 'chickenpox vaccine'/mj OR 'typhoid vaccine'/mj OR 'live vaccine'/mj)

OVERIG- voldoet niet aan PICO

Er werden geen studies gevonden die voldeden aan de PICO. Hieronder zijn studies opgenomen naar de invloed van levend verzwakte vaccins op transplantatiepatiënten.

Bron	Resultaten/ opmerkingen
Croce E, Hatz C, Jonker EF, Visser LG, Jaeger VK, Bühler S. Safety of live vaccinations on immunosuppressive therapy in patients with immune-mediated inflammatory diseases, solid organ transplantation or after bone-marrow transplantation - A systematic review of randomized trials, observational studies and case reports. Vaccine. 2017 Mar 1;35(9):1216-1226 Systematische review	Resultaten • Systematische review naar patiënten die immunosuppressiva gebruikten en werden gevaccineerd. In totaal werden er 339 orgaantransplantatiepatiënten geïnccludeerd (lever n=271, nier n=62, hart n=4, dunne darm n=1, lever en dunne darm n=1). • Bij de geïnccludeerde studies ging het om zowel eerste vaccinatie als booster vaccinaties of beide. • 61 (18.0%) patiënten kregen last van lokale of systemische bijwerkingen. Dit waren meer patiënten dan patiënten met een inflammatoire aandoening (1.0%) of beenmergtransplantatie (6.4%) • Infectie van het vaccinatievirus kwam bij sommige van de vaccins voor (ernstige bijwerking): ○ Gele koorts: 0/20 ○ BMR: 2/172 ○ Varicella: 14/192 ○ BCG: 0/24 • Afstotingsreacties kwamen bij 3 patiënten voor: ○ Acute afstotingsreactie bij een levertransplantatiepatiënt 3 weken na mazelenvaccinatie ○ Chronische afstotingsreactie tijdens en een jaar lang na vaccinatie (type vaccin wordt niet genoemd) ○ Afstotingsreactie een jaar na varicellavaccinatie; dit werd beoordeeld als niet-geassocieerd aan de vaccinatie. Opmerking auteurs • De incidentie van ernstige bijwerkingen is in de gewone populatie zeer zeldzaam. Door de kleine aantallen patiënten in de studies bestaat de kans dat deze zeldzame bijwerkingen in de kleine patiëntengroepen gemist is. • Afstotingsreacties bij levertransplantatie komen relatief vaak voor; bij de case is het dus niet met zekerheid te zeggen dat dit door het vaccin komt. • Veel geïnccludeerde studies waren niet gerandomiseerd en niet geblindeerd en daardoor gevoelig voor bias.

	De bovenstaande resultaten zijn niet robuust genoeg om de huidige adviezen rondom vaccinatie met levende vaccins bij patiënten die immunosuppressiva gebruiken te wijzigen.
Miranda LJC, Agena F, Sartori AMC, David-Neto E, Azevedo LS, Pierrotti LC. Awareness of Inadvertent Use of Yellow Fever Vaccine Among Recipients of Renal Transplant. Transplant Proc. 2020 Jun;52(5):1291-1293 Cross sectionele studie	Resultaten 87,6% van de ondervraagde transplantatiepatiënten (n=116) die na transplantatie niet werden gevaccineerd waren op de hoogte van de contra-indicatie van vaccinatie na transplantatie. 6 patiënten kregen het gelekoorts-vaccin na niertransplantatie in normale doseringen. Slechts 1 patiënt had last van milde bijwerkingen (misselijkheid) in de 30 dagen na vaccinatie. De mediane tijd tussen transplantatie en vaccinatie was 70 maanden (3 maanden tot 15 jaar).
Pittet LF, Veroleet CM, McLin VA, Wildhaber BE, Rodriguez M, Cherpillod P, Kaiser L, Siegrist CA, Posfay-Barbe KM. Multimodal safety assessment of measles-mumps-rubella vaccination after pediatric liver transplantation. Am J Transplant. 2019 Mar;19(3):844-854 Prospectieve cohort studie	Resultaten 40 kinderen (<18 jaar, mediaan 10.3 jaar) met een te lage IgG titer voor mazelen werden na levertransplantatie (> 1 jaar, mediaan 6.3 jaar na transplantatie) tegen BMR gevaccineerd in een normale dosering. Sommige patiënten waren voor transplantatie ook al gevaccineerd. - De patiënten kregen het vaccin eenmalig met maximaal 2 boostervaccinaties op basis van titerbepaling. Hierbij werden patiënten die bij inclusie wel een adequate IgG titer hadden opnieuw getest op IgG en zo nodig opnieuw gevaccineerd (n=4) - Er werden geen ernstige bijwerkingen gezien tijdens de 8 weken durende follow-up en mazelen-RNA was afwezig in urine van de patiënten. Het RNA van bof of rodehond werd niet gemeten. Opmerking auteurs - BMR-vaccinatie zou mogelijk zijn wanneer transplantatie meer dan 1 jaar geleden is, een lage dosis aan immunosuppressiva wordt gebruikt en de lymfocytenspiegel voldoende is.
Ortiz-Brizuela E, Leal-Vega F, Cuellar-Rodríguez J, Bobadilla-Del-Valle M, Ponce-de-León A. Vaccine-derived varicella zoster infection in a kidney transplant recipient after zoster vaccine live administration. Vaccine. 2019 Jun 12;37(27):3576-3579 Case report	Resultaten - Een 49-jarige vrouw werd 4 jaar na niertransplantatie gevaccineerd tegen varicella-zoster met het levend verzwakte vaccin. Drie weken na vaccinatie kreeg zij huiduitslag en interstitiële infiltraten. De virusstrain van het vaccin was detecteerbaar middels PCR. De patiënt werd succesvol behandeld met aciclovir. Opmerking auteurs - Er bestaat een recombinant subunit varicella-zoster-vaccin. Hoewel niet getest in patiënten met orgaantransplantaties, zou dit vaccin mogelijk veiliger zijn dan het levend verzwakte vaccin.

RICHTLIJNEN

Bron	Resultaten/ opmerkingen
LUMC - Leven na een transplantatie; geraadpleegd op 01-02-2021	Mensen die een transplantatie ondergingen, mogen geen vaccins van levend verzwakt virus ontvangen. Hierbij gaat het om BMR, BCG, buiktyfus (oraal) en gele koorts-vaccins. De vaccins die u wel mag krijgen, zijn DTP, buiktyfus (intra-musculair), hepatitis A, hepatitis B, meningokokken, pneumokokken, influenza en rabiës.
Danziger-Isakov L, Kumar D; AST ID Community of Practice. Vaccination of solid organ transplant candidates and recipients: Guidelines from the American society of transplantation infectious diseases community of practice. Clin Transplant. 2019 Sep;33(9)	There are emerging data on the safety of these vaccines [levend verzwakt red.] in the post-transplant setting for carefully selected pediatric transplant recipients
Suresh S, Upton J, Green M, et al. Live vaccines after pediatric solid organ transplant: Proceedings of a consensus meeting, 2018. Pediatr Transplant. 2019;23(7)	Patients in whom live vaccination* post-SOT** is likely to be safe: -Clinically well -Do not meet criteria in yellow or red boxes and meet all 3 of the following criteria: 1. Timeline criteria: • 1 y post-transplant AND • 2 mo post-rejection episode - AND 2. Intensity of Immunosuppression Criteria: • Steroids (prednisone equivalent) <2 mg/kg/d or total cumulative <20 mg/d • Tacrolimus <8 ng/mL for two consecutive readings • Cyclosporine <100 ng/mL for two consecutive readings - AND 3. Minimum Immune Criteria: • ALC: >1500 for children ≤6 y and >1000 cells/μL for children >6 y • CD4: >700 cells/μL for children ≤6 y and >500 cells/μL for children >6 y • Normal total serum IgG for age * Advies alleen geldig voor BMR en (aparte) varicella-vaccinatie. ** Advies geldt alleen voor nier- en levertransplantatie. Voor andere orgaantransplantaties is te weinig evidence.
Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, Davies EG, Avery R, Tomblyn M, Bousvaros A, Dhanireddy S, Sung L, Keyserling H, Kang I; Infectious Diseases Society of America. 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. Clin Infect Dis. 2014 Feb;58(3):309-18	Vaccination should be withheld from SOT recipients during intensified immunosuppression, including the first 2-month posttransplant period, because of the likelihood of inadequate response. MMR vaccine and VAR should generally not be administered to SOT recipients because of insufficient safety and effectiveness data (strong, low), except for varicella in children without evidence of immunity (as defined in recommendation 15) who are renal or liver transplant recipients, are receiving minimal or no immunosuppression, and have no recent graft rejection (weak, moderate) Vaccination should not be withheld because of concern about transplant organ rejection (strong, moderate).

SPC

Bron	Resultaten/ opmerkingen
SPC BCG	4.3 BCG vaccin SSI is een levend vaccin en mag niet worden toegediend aan personen die worden behandeld met systemische corticosteroïden of die een andere immunosuppressieve behandeling ondergaan*
SPC Priorix (BMR-vaccin) 16-04-2020	Geen vermelding

* SPC's van Stamaril (gele koorts vaccin), Provarivax (varicella-vaccin) en Vivotif (levend verzwakt tyfusvaccin) maken een eenzelfde vermelding.

	Contra-indicatie	Actie	Datum
Beslissing	Ja	Ja	25 oktober 2021

-