

# Het Euregional Maastricht Symposium on Immune Compromised Travellers (EUMICT); een samenvatting

Mw. dr. M.E. van Wolfswinkel<sup>1</sup>, dr. S.H. Lowe<sup>1</sup>

(TIJDSCHR INFECT 2018;13(4):132-134)

## INLEIDING

Op 18 mei 2018 werd voor de vijfde maal het Euregional Maastricht Symposium on Immune Compromised Travellers (EUMICT) gehouden. Dit symposium, dat sinds 2009 iedere 2 jaar plaatsvindt, heeft tot doel kennis en ervaringen uit te wisselen op het gebied van reizigersgeneeskunde bij een bijzondere, maar groeiende populatie van mensen met een immuunstoornis. Het geven van adequate adviezen op het gebied van onder meer reizigersvaccinaties is bij deze groep een uitdaging. Richtlijnen en studies hierover zijn namelijk slechts in zeer beperkte mate beschikbaar of ontbreken soms nog volledig. Ten dele kan hiervoor wel gebruikt worden gemaakt van studies buiten de reizigersgeneeskunde, waarin immuungecompromitteerden met andere doeleinden worden gevaccineerd.

## IMMUNOLOGIE

De dag begon met een sessie over immunologie. Joris Vanderlocht, medisch immunoloog in het Maastricht UMC+, trapte af met een presentatie over laboratoriumassay's waarmee de mate van immuunsuppressie kan worden geëvalueerd en gemonitord. Tijdens de behandeling van auto-immuunziekten kunnen deze assay's van grote waarde zijn om zo het effect van de behandeling te optimaliseren en het risico op infectieuze complicaties te verkleinen. Joris Vanderlocht liet zien hoe door middel van flowcytometrie veranderingen in leukocytensubpopulaties in beeld kunnen worden gebracht, zodat de therapie hierop kan worden aangepast. Deze techniek zal ook worden gebruikt in een vaccinatiestudie bij patiënten die worden behandeld met rituximab, om zo te bepalen welke subsets van T- en B-cellen betrokken zijn bij het ontwikkelen van een adequate vaccinatie respons.

Hierna gaf Alain le Moine, nefroloog en klinisch immunoloog in het Hôpital Erasme te Brussel, een overzicht van de immuunsuppressieve regimes die worden gebruikt na een solide orgaantransplantatie. Hierbij moet een onderscheid worden gemaakt tussen onderhoudsbehandeling en de inductietherapie. Die laatste bestaat meestal uit steróïden en daarnaast, bij een deel van de patiënten, ook mono- of polyclonale antilichamen, zoals anti-thymocytoglobulines (ATG). Het gebruik van ATG leidt tot een lytische depletie van B- en T-cellen en leidt onder meer tot een verhoogd risico op cytomegalovirus (CMV)-reactivatie. De intensiteit van de onderhoudsbehandeling die nodig is om reëctie tegen te gaan, verschilt sterk tussen de verschillende orgaantransplantaties; deze intensiteit is bij levertransplantaties over het algemeen lager dan bij andere solide orgaantransplantaties.

Quirijn de Mast, internist-infectioloog bij het Radboudumc te Nijmegen, vertelde over de mogelijkheden om het immuunsysteem te trainen. Uit onderzoek bleek een lagere mortaliteit bij kinderen die een BCG-vaccinatie kregen. Dit was ook het geval wanneer naar niet-tuberculosegerelateerde sterfte werd gekeken. Verder bleek dat een BCG kort na de geboorte beschermt tegen neonatale sepsis en luchtweginfecties. De verklaring hiervoor lijkt te liggen in de epigenetische herprogrammering van monocytën, door onder meer histonmethylering, geïnduceerd door de BCG-vaccinatie. Deze herprogrammering heeft effect op de immuunrespons op infecties later in het leven en heeft mogelijk ook een potentiërend effect op volgende vaccinaties. Dit is een zeer interessante bevinding met het oog op het vaccineren van immuungecompromitteerde reizigers bij wie een verminderde vaccinatie respons kan worden verwacht. Een conventionele

<sup>1</sup>internist-infectioloog, afdeling Medische Microbiologie, Maastricht UMC+, Maastricht.

Correspondentie graag richten aan: mw. dr. M.E. van Wolfswinkel, internist-infectioloog, afdeling Medische Microbiologie, Maastricht UMC+, Postbus 5800, 6202 AZ Maastricht, e-mailadres: m.van.wolfswinkel@mumc.nl

BCG-vaccinatie is bij deze groep echter gecontra-indiceerd; alternatieve methoden om het immuunsysteem te trainen zijn in ontwikkeling.

### GELE-KOORTSVACCINATIE

Silja Bühler, onderzoeker bij de afdeling Infectieziekten van de universiteit van Zürich, presenteerde de voorlopige resultaten van een Zwitsers onderzoek naar de veiligheid van gele-koortsvaccinaties bij het gebruik van methotrexaat (MTX). Omdat het gele-koortsvaccin levend-verzwakt virus bevat, bestaat er bij immunocompromitteerden een risico op een infectie met de vaccinstam. Daarnaast adviseren de richtlijnen over het algemeen om bij MTX geen levend-verzwakte vaccins te gebruiken. In de multicenterstudie van Bühler werd de veiligheid van gele-koortsvaccinatie onderzocht bij patiënten op een lage dosis MTX (tot maximaal 20 mg per week) en gematchte controles. Dit werd gedaan door na vaccinatie de antistofrespons en viremie te monitoren. Er werd tussen de groepen geen significant verschil in het ontwikkelen van viremie geconstateerd. Ook traden geen nadelige gevolgen op. De ontwikkeling van neutraliserende antistoffen was niet significant slechter bij patiënten die MTX toegediend kregen. Gele-koortsvaccinatie lijkt bij deze patiëntengroep dus veilig en effectief.

Charlotte Martin, hoofd van de reizigers- en vaccinatiekliniek in het Saint-Pierre University Hospital in Brussel, sprak over gele-koortsvaccinatie bij hiv-patiënten. Sinds 2014 worden mensen na een gele-koortsvaccinatie beschouwd als levenslang beschermd. Er zijn echter aanwijzingen dat bij hiv-patiënten een versnelde afname van beschermende antistoftiters plaatsvindt, wat leidt tot secundair falen van de vaccinatie. Bovendien is er bij een onbehandelde hiv-infectie een slechte initiële respons op vaccinaties in het algemeen gevonden (primair vaccinfalen). Het is niet bekend welke factoren hierop van invloed zijn. Martin en collega's verrichtten een studie bij hiv-patiënten die in het verleden een gele-koortsvaccinatie hadden kregen. Bij deze patiënten werden antistoftiters bepaald in plasma van het moment van inclusie en plasma van een eerdere datum. Bij 20% bleken er op het moment van inclusie onvoldoende beschermende antistoffen te zijn. Een lager CD4-getal of hogere 'viral load' ten tijde van vaccinatie, alsook een langere tijdsduur tussen vaccinatie en het starten van hiv-behandeling hadden hierop een ongunstige invloed.

### VACCINATIE TEGEN TBE, HEPATITIS A, RABIËS EN PNEUMOKOKKEN

Helena Askling, als arts en onderzoeker verbonden aan het Karolinska Institutet in Stockholm, vertelde over vaccinatie

tegen tekenencefalitis ('tick-borne encephalitis', TBE). Immunocompromitteerden hebben een verhoogde kans op een ernstig beloop van deze infectie. De Zweedse richtlijnen adviseren een aangepast vaccinatieschema voor mensen boven de 60 jaar en voor immunocompromitteerden van alle leeftijden. Dit schema bestaat uit een initiële serie van 4 in plaats van 3 doses. Uit de studie van Askling en collega's blijkt echter dat zelfs na dit geïntensiveerde schema, slechts 39% van de patiënten met reumatoïde artritis een adequate vaccinatierespons liet zien. Deze patiënten werden behandeld met TNF-remmers, MTX of beide. Ook bij immunocompetente mensen komt vaccinfalen frequent voor, met name bij mensen ouder dan 50 jaar. Hoe bij deze groepen wel een acceptabele vaccinatierespons te bereiken is, wordt nu verder onderzocht.

Anja Rosdahl, infectioloog in het universiteitsziekenhuis van Örebro, Zweden, presenteerde de resultaten van haar studie naar een aangepast hepatitis A-vaccinatieschema voor immunocompromitteerde reizigers. Deze groep heeft een slechtere en ook duidelijk vertraagde respons op het standaardschema van 2 vaccinaties: bij slechts 10-50% van de gevaccineerden worden adequate titers bereikt na de eerste vaccinatie. Bij een op korte termijn geplande reis moeten daarom soms preventief gammaglobulines worden gegeven. In de studie van Rosdahl werden patiënten met reumatoïde artritis, die werden behandeld met MTX, TNF-remmers of beide, verdeeld in 2 groepen. De ene groep werd gevaccineerd met een initiële dubbele dosis, gevolgd door een enkele dosis op maand 6 (2-1), terwijl de andere groep 3 enkele doses kreeg op maanden 0, 1 en 6 (1-1-1). Op maand 2, dus na 2 vaccinaties, was er een adequate respons bij 88% van de patiënten. Dit aangepaste schema kan dus een alternatief zijn voor gammaglobulines, als er ten minste 2 maanden voor de reis met vaccinaties kan worden gestart. Welk schema de voorkeur verdient (2-1 of 1-1-1) moet nog verder worden onderzocht.

Cornelis de Pijper, arts-onderzoeker bij het Tropencentrum van het Academisch Medisch Centrum (AMC) in Amsterdam, besprak de actuele adviezen omtrent rabiësvaccinatie. De World Health Organisation (WHO) heeft recentelijk een nieuwe richtlijn voor rabiës pre- en postexpositieprofylaxe (PrEP en PEP) gepubliceerd. Voor zowel PrEP als PEP geldt dat de vaccinaties intramusculair maar ook intradermaal kunnen worden toegediend. Omdat voor de intradermale vaccinatie een veel lagere dosis volstaat, kunnen hiermee kosten worden bespaard. Voor immunocompetente reizigers is het PrEP-schema teruggebracht van 3 naar 2 vaccinaties (dag 0 en dag 7). Bij immunocompromitteerden moet daarentegen na 3-4 weken nog een derde vaccinatie worden gegeven. Er is echter maar weinig bekend over de vaccinatie-

respons bij immuungecompromitteerden en het advies van de WHO blijft om deze patiëntengroep ook anti-rabiës-immuunglobulines te geven als PEP naast de vaccinaties. Ook blijft het advies om daarnaast een antistoftiter te bepalen na de eerste vaccinatie. Hiv-patiënten met antiretrovirale therapie en een CD4-getal van boven de 200, kunnen voor de rabiësvaccinatie als immuuncompetent worden beschouwd. Annefleur Langedijk, onderzoeker bij het Tropencentrum van het AMC, besprak haar studie naar pneumokokkenvaccinatie na hematopoïetische stamceltransplantatie (HSCT). In het Nederlandse vaccinatieschema voor deze patiëntengroep wordt pas 12 maanden na HSCT het eerste vaccin gegeven, terwijl in internationale richtlijnen een vroegere start na 3-6 maanden wordt geadviseerd. In beide schema's worden patiënten met zowel het 13-valent conjugaatvaccin (PCV13) als het 23-valent polysaccharidevaccin (PPSV23) gevaccineerd. In de studie van Langedijk werden patiënten geïncubeerd die in de voorgaande 9 jaar een HSCT ondergaan hadden en een pneumokokkenvaccinatie hadden gekregen. Deze patiënten werden onderzocht op de aanwezigheid van beschermende antistoffen. De vaccinatie respons op het PPSV23-vaccin was duidelijk slechter dan op het PCV13-vaccin, met inadequate titers bij respectievelijk 40% en 15%. De bescherming tegen serotypes die alleen in het PPSV23-vaccin zijn opgenomen, is dus beperkt. Bij 20% van de patiënten was een invasieve pneumokokkeninfectie opgetreden. Op grond van deze studie en van een systematische literatuurreview adviseerden de onderzoekers het Nederlandse schema aan te passen en al na 4-6 maanden te starten met vaccinatie, om zo het aantal invasieve infecties te verminderen.

## REIZIGERSADVISING BIJ IMMUNGECOMPROMITTEERDEN

Bram Goorhuis, internist-infectioloog in het AMC, bracht de resultaten van de pIMMUNOTRAV-studie. Dit is een case-controlstudie waarin door middel van vragenlijsten antibioticagebruik, risicogedrag en reisgerelateerde symptomen werden vergeleken tussen immuungecompromitteerde reizigers en gezonde, immuuncompetente reizigers. De immuungecompromitteerde reizigers meldden een iets verhoogd aantal reisgerelateerde symptomen, maar dit was niet statistisch significant. Terwijl er wel een indicatie was, gebruikte 20% geen antibiotica, 7% gebruikte antibiotica zonder indicatie.

Charlotte Martin, die al eerder op de dag sprak over gele-koortsvaccinatie, vertelde over de polikliniek ImmunoStart, die sinds 2016 in haar centrum bestaat. Op deze polikliniek worden patiënten gezien voordat ze starten met immuunsuppressieve medicatie. Op de poli wordt aandacht besteed aan screening op latente infecties, zoals tuberculose en Strongyloïdes, en aan vaccinaties. Naast de standaardvaccinaties wordt hier bijvoorbeeld ook rekening gehouden met eventuele toekomstige reisplannen naar gele-koortsgebieden, zodat de mogelijk in de toekomst benodigde vaccinaties nog voor de start van immuunsuppressie kunnen worden gegeven.

Albert Vollaard, internist-infectioloog bij het RIVM, gaf een presentatie over het nieuwe Nederlandse handboek voor vaccinatie van immuungecompromitteerden, dat nog in ontwikkeling is. Vaccinatie van immuungecompromitteerden wordt met de snelle toename van het aantal verschillende immuunsuppressieve middelen en de ontwikkeling van nieuwe vaccins alleen maar complexer. Het doel van het handboek is het geven van een geïntegreerde benadering, door informatie over reizigersvaccinaties, vaccinaties tegen kinderziekten en vaccinaties tegen andere 'community-acquired' infecties te combineren. Op deze manier kan er tijdens 1 bezoek van de patiënt een adequaat advies worden gegeven op al deze terreinen. Zo kan een bezoek vanwege een geplande reis ook worden gebruikt om te kijken naar een indicatie voor andere vaccinaties, zoals pneumokokken, influenza en herpes zoster. Hiermee kan de vaccinatiegraad in deze patiëntengroep worden verhoogd.

Bij de ontwikkeling van het handboek wordt samengewerkt met collega's uit België, waaronder Ula Maniewski-Kelner, internist-infectioloog aan het Instituut voor Tropische Geneeskunde in Antwerpen. Zij legde in haar presentatie een aantal casus uit de praktijk voor aan het publiek.

## AFSLUITING

Het symposium werd afgesloten met een quiz. Gezien de interessante sprekers en de goede evaluatie kan worden gesproken over een zeer geslaagde dag. De abstracts van het vijfde EUMICT zijn te vinden op [www.minc.eu/eumict](http://www.minc.eu/eumict). Te zijner tijd verschijnt daar ook informatie over het zesde EUMICT, dat in 2020 zal worden gehouden.