

Hoofdstuk 5. Vaccinaties en reisadviezen bij immunosuppressie

INLEIDING

De laatste 10 tot 15 jaar bestaat er een duidelijke trend IBD-patiënten vaker en in een eerder stadium te behandelen met immunosuppressiva (voornamelijk thiopurinederivaten en methotrexaat) en 'biologicals' (TNF-antagonisten, en recent ook vedolizumab). Patiënten die behandeld worden met deze medicamenten worden als 'immunogecompromitteerd' beschouwd. Dit geldt derhalve voor vrijwel alle patienten met de ZvC die medicamenteus behandeld worden, immers behandeling met 5-aminosalicylaten wordt inmiddels niet meer aanbevolen. Hoewel de immunosuppressieve therapeutische strategie heeft geleid tot betere mogelijkheden IBD te behandelen, verhoogt deze ook het risico op (opportunistische) infecties. In deze tekst is een opportunistische infectie (OI) gedefinieerd als een infectie door een micro-organisme dat onder normale, fysiologische omstandigheden nauwelijks pathogeen is, maar ernstige ziekte kan veroorzaken als gevolg van een onderliggende ziekte of de behandeling van deze ziekte (Symmers W, 1965). Een aantal van deze infecties is potentieel te voorkomen door middel van adequate vaccinaties.

SAMENVATTING CBO-RICHTLIJN EN INTERNATIONALE RICHTLIJNEN

In de richtlijn IBD van 2009 kwam dit onderwerp nog niet aan de orde.

Samenvatting van de actuele internationale richtlijnen

In de recente richtlijnen van de *British Society of Gastroenterology* (BSG) en de *American Gastroenterology Association* (AGA), wordt het onderwerp 'Vaccinaties en reisadviezen' niet besproken. Er bestaat een zeer uitgebreide *European Crohn's and Colitis Organisation* (ECCO) richtlijn over dit onderwerp (Rahier J, 2014). Onderstaande adviezen in deze Handleiding zijn dan ook voornamelijk gebaseerd op deze recent gepubliceerde 'Second European evidence-based consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease'.

Tuberculose en TNF- α blokkerende therapie – statement NVALT

Wat betreft de aanbevelingen ten aanzien van tuberculose bij anti-TNF therapie is het Statement "Tuberculose en TNF- α blokkerende therapie" (2014) van de Tuberculose Commissie van de Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose (NVALT) geraadpleegd.

Welke patiënten worden als immunogecompromitteerd beschouwd?

Bij immunogecompromitteerde patiënten is er sprake van verzwakte immunologische afweer. Dit kan zowel de fagocytair, cellulair als humorale afweer betreffen, en verhoogt in desbetreffende patiënten het risico op infecties. Hoewel er bij IBD *ipso se* sprake is van een gestoorde mucosale immuniteit, worden IBD-patiënten die niet met immunosuppressieve therapie worden behandeld en niet ondervoed⁵ zijn, niet als immunogecompromitteerd

⁵ Ondervoed gedefinieerd als: ongewenst verlies van lichaamsgewicht van 5% in één maand, of 10% in zes maanden, of BMI < 17,5 kg/m²

beschouwd. Het is belangrijk zich te realiseren dat ook oudere leeftijd (dat is in immunologische zin: > 50 jaar) en co-morbiditeit (diabetes mellitus, COPD, alcoholisme en cerebrale ziekte) de afweer negatief kunnen beïnvloeden (Doran M, 2002). Veel patiënten worden behandeld met verschillende immunosuppressiva tegelijkertijd. Het is niet eenduidig vastgesteld of combinatietherapie leidt tot een cumulatief verhoogd infectierisico. Corticosteroïden, gebruikt als monotherapie of in combinatie, lijken geassocieerd met het hoogste infectierisico (Lichtenstein G, 2006).

Thiopurines

Thiopurine derivaten (azathioprine, 6-mercaptopurine en tioguanine) in hogere (oncologische) doses veroorzaken een remming van de clonale expansie van geactiveerde B- en T- cellen. In therapeutische doses bij de behandeling van IBD (2,0-2,5 mg/kg voor azathioprine; 1,0-1,5 mg/kg voor mercaptopurine; 0,3 mg/kg voor tioguanine, zie verder hoofdstuk 3 van deze Handleiding) is apoptose van geactiveerde T-cellen het belangrijkste immunosuppressieve effect. Thiopurines ondergaan een ingewikkeld metabool proces waarbij het 6-thioguanine nucleotide (6-TGN) het belangrijkste metaboliet is (de Boer N, 2007). De halfwaardetijd van tioguanine is 3-13 dagen, hetgeen betekent dat een patient tot minimaal twee maanden na het stoppen van thiopurine als immunogecompromitteerd beschouwd moet worden (tabel 5.1) (Jharap B, 2011; Visser L, 2012).

Methotrexaat

Methotrexaat (MTX) is een folaatantagonist die in polygeglutameerde vorm een breed spectrum van anti-inflammatoire effecten uitoefent. Omdat polygeglutameerd MTX zich ophoopt in weefsels en cellen is de halfwaardetijd langer dan op grond van de serum-halfwaardetijd van drie dagen verwacht zou mogen worden (Genestier L, 1998). Hoewel de immunosuppressieve activiteit van methotrexaat waarschijnlijk zo'n vier weken aanhoudt (Visser L, 2012), wordt in de IBD-gerelateerde richtlijnen en reviews voor MTX een periode van drie maanden aangehouden (Tabel 5.1) (Wasan S, 2010; Rahier J, 2012).

Corticosteroïden

Er zijn diverse corticosteroïden die onderling verschillen in hun anti-inflammatoire effect. De meest gebruikte glucocorticoïden in de behandeling van IBD-patiënten zijn prednisolon en budesonide. In het algemeen kan gesteld worden dat doses van minder dan 10 mg per dag niet leiden tot klinisch significante immunosuppressie, mits de cumulatieve doses lager is dan 280 mg (Visser L, 2012). Andersom gesteld: het risico op infecties bij prednisolongebruik is verhoogd bij doses > 10/dag gedurende > 2 weken (Stuck A, 1989). De anti-inflammatoire capaciteit van budesonide is ongeveer 15x zo groot als die van prednisolon, echter door een sterk 'first pass effect' in de lever is biologische beschikbaarheid maar 10-15% (Rutgeerts P, 1994; Edsbacker S, 2004). Immunosuppressie blijft zeker een maand na het stoppen van corticosteroïden bestaan (Visser L, 2012). Vooral bij langdurige therapie kan het langer duren voordat de patiënt herstelt van de steroïdgeïnduceerde lymfopenie.

Biologicals

Er zijn op dit moment in Nederland voor IBD drie geregistreerde TNF-antagonisten beschikbaar: infliximab, adalimumab en sinds kort golimumab. Verder is er etanercept en certolizumab voor andere indicaties en worden *biosimilars* verwacht, die mogelijkwijze in immunosuppressieve zin andere karakteristieken zullen vertonen. TNF speelt een sleutelrol in de afweer tegen

(intracellulaire) bacteriële, virale (herpes zoster en hepatitis B) en mycobacteriële infecties. De halfwaardetijd van de drie originele TNF-antagonisten voor IBD ('*originators*') ligt in grote lijnen tussen de 10-20 dagen. Als er een zeer veilige periode van 6x de halfwaardetijd aangehouden wordt, zou na 3 maanden vrijwel alle anti-TNF activiteit geklaard moeten zijn (zie tabel 5.1) (Winter M, 2014). In baby's van met infliximab behandelde moeders kan tot 6 maanden na de geboorte nog infliximab in het bloed aangetoond worden (Dubinsky M, 2008), wijzend op individuele verschillen die deels enzymatisch bepaald zijn.

Over vedolizumab, een in belangrijke mate darmspecifieke remmer van lymfocytenmigratie, zijn op dit moment onvoldoende data beschikbaar. Er zijn aanwijzingen dat de systemische afweer ongemoeid is (gemeten aan titerstijging op hepatitis-B vaccinatie), daar waar orale (intestinale) antigenen (Cholera-toxine) juist een geringe immunologische respons geven (Wyant T, 2015).

VACCINATIES

Ondanks de verhoogde kans op (ernstige) infecties is nog geen derde van de patiënten die behandeld worden met immunosuppressiva gevaccineerd tegen influenza, hepatitis B of pneumokokken (Melmed G, 2006; Loras C, 2009). Er bestaan diverse overwegingen patiënten wel of niet te vaccineren. In de eerste plaats is het de vraag of de immunogecompromitteerde patiënt een adequate immunorespons op vaccinatie kan ontwikkelen en dus of het vaccineren voldoende effectief is. In de tweede plaats bestaat er zorg dat vaccinatie een opvlaming van IBD kan uitlokken. In de derde plaats moeten de geografische en sociale context in aanmerking worden genomen. Tot slot moet worden aangetoond of vaccinatie leidt tot minder incidentie infectieuze ziektegevallen, waarbij mogelijk ook kosteneffectiviteitsanalyse bijdraagt aan de uiteindelijke advisering. Het is in deze goed te realiseren dat de vergoedingstatus voor vaccinaties in Nederland (per ziektekostenverzekeraar en per indicatie) varieert.

Er wordt geadviseerd (in het ideale geval) de vaccinatiestatus van een patiënt bij zekerstelling van diagnose IBD direct in kaart te brengen, omdat wellicht in de toekomst behandeling met immunosuppressiva geïndiceerd zal zijn.

Levend verzwakte vaccins

Het toedienen van levend verzwakt vaccin aan immunogecompromitteerde patiënten is gecontra-indiceerd. De belangrijkste zijn BMR- (bof, mazelen, rode hond), varicella-, BCG- (Bacillus Calmette-Guérin) en gele koortsvaccin.

De vaccinatiestatus voor varicella en BMR kan bij diagnosestelling gedocumenteerd worden. Doorgaans volstaat de vraag of patiënten als kind het volledige vaccinatie programma hebben doorlopen en of zij als kind 'de waterpokken' hebben gehad. Als er onduidelijkheid bestaat kunnen eventueel titers bepaald worden.

Primaire varicella zoster infecties (waterpokken) kunnen een ernstig beloop hebben in immunogecompromitteerde patiënten. In een literatuurreview over waterpokken in IBD-patiënten hadden vijf van de twintig gerapporteerde infecties een fatale afloop (Cullen G, 2012). Bij afwezige immuniteit voor varicella zoster is het aan te bevelen de patiënt, indien mogelijk, te vaccineren. Immunocompetente patiënten worden gevaccineerd met twee doses met een maand tussentijd (Hambleton S, 2005; Marin M, 2007). Daarna is het uitstellen van start met immunosuppressieve medicatie gedurende drie weken gewenst (Marin M, 2007; Rahier J, 2014). Indien seronegatieve immunogecompromitteerde of zwangere patiënten in aanraking zijn gekomen met waterpokken of herpes zoster (gordelroos) wordt geadviseerd tot tien dagen na blootstelling *varicella zoster immune globulin* (VZIG) toe te dienen (Marin M, 2007; Breuer J, 2011). In geval van een varicella zoster-infectie (waterpokken of gordelroos) onder

immunosuppressieve therapie wordt geadviseerd onmiddellijk antivirale therapie te starten en bij ernstige infecties zelfs de immunosuppressieve therapie te staken. Deze kan herstart worden als de koorts weg is en de blaasjes verdwenen zijn (Rahier J, 2014). Na BMR-vaccinatie mag zes weken geen immunosuppressieve medicatie gestart worden (Watson J, 1998; Levin M, 2008; Rahier J, 2009). Na stoppen van immunosuppressieve therapie kan pas na 3-6 maanden veilig gevaccineerd worden voor varicella of BMR (Rahier J, 2014).

Bij veel reizende patiënten (luchtvaartpersoneel, wereldreizigers) kan aanvullend de gelekoortsvaccinatie ter sprake gebracht worden.

Dode of geïnactiveerde vaccins

Humaan Papilloma Virus (HPV) is de meest voorkomende seksueel overdraagbare aandoening ter wereld. Het is onder andere geassocieerd met anaalcarcinoom, keelkanker en cervixcarcinoom. Mogelijk zou er een verhoogde incidentie van afwijkende cervicale uitstrijkjes bestaan onder IBD-patiënten, die worden behandeld met immunosuppressiva (Kane S, 2008). HPV-vaccinaties worden in Nederland aangeboden aan meisjes van 12 jaar. Indien gemist wordt de vaccinatie aanbevolen tot 18 jaar. Voor vrouwen ouder dan 26 jaar is de effectiviteit niet aangetoond. HPV-vaccin kan zonder probleem worden toegediend aan immunogecompromitteerde patiënten (Rahier J, 2014). Het advies van de werkgroep is HPV-negatieve vrouwen onder de 26 jaar de vaccinatie aan te bieden als dit niet gebeurd is in het verleden. HPV-infectie wordt niet beschouwd als een contra-indicatie voor het gebruik van immunosuppressieve therapie. Wel kan overwogen worden bij uitgebreid voorkomen van (therapieresistente) wratten of condylomata specifiek thiopurinederivaten te staken.

Wat betreft *influenza* zijn er weinig specifieke data beschikbaar voor IBD, maar over het algemeen wordt gedacht dat behandeling met immunosuppressiva het risico op een influenza-infectie verhoogt en daarenboven ernstiger doet verlopen (Fiore A, 2007). In een recente Japanse studie werd evenwel geen verhoogde incidentie van influenza onder IBD-patiënten geconstateerd (Naganuma M, 2013). Hoewel er enkele meldingen in de literatuur zijn van exacerbaties van CU na influenza-infecties, is nu aannemelijk gemaakt dat het vaccineren van IBD-patiënten niet tot opvlammingen leidt (Melmed G, 2006; Moscandrew M., 2009; Rahier J, 2011). Jaarlijkse vaccinatie met geïnactiveerd, intramusculair toe te dienen influenzavaccin is aanbevolen voor alle patiënten die behandeld worden met anti-TNF of immunosuppressiva (Rahier J, 2009). Glucocorticosteroïdengebruik, methotrexaat en anti-TNF therapie hebben weinig invloed op het beoogde effect van vaccinatie, zijnde seroconversie. Thiopurines hebben dat wel, echter effectief vaccineren is meestal goed haalbaar (Fomin I, 2006; Kapetanovic M, 2007; Gelinck L, 2008).

Streptococcus pneumoniae

IBD-patiënten die met immunosuppressiva behandeld worden hebben een verhoogd risico op invasieve pneumococcal-infecties en in cohortstudies zijn bacteriële pneumonieën de meest prevalentie ernstige infecties (Colombel J, 2004; Blonski W, 2007; Fidler H, 2009). Het is onduidelijk in welk deel van de gevallen hier daadwerkelijk sprake was van een (eenduidige) pneumococcalpneumonie en in hoeverre streptococcalinfecties in de Nederlandse praktijk feitelijk een probleem vormen (van der Heijde, 2014). Aangezien immunosuppressiva de respons op pneumococcalvaccin verminderen (Melmed G, 2010; Fiorino G, 2012), wordt ter overweging gegeven alle IBD-patiënten, en zeker in geval van ZvC, bij diagnose te vaccineren of tenminste twee weken voor de start van immunosuppressieve therapie. Bij patiënten die

immunosuppressieve onderhoudstherapie gebruiken kan deze vaccinatie eenmalig na 3-5 jaar herhaald worden (Rahier J, 2014), een *boost*-vaccinatie waarvan de noodzaak thans aan discussie onderhevig is. Bij een pneumococcenpneumonie onder immunosuppressiva kan deze medicatie het beste tijdelijk gestaakt worden.

Hepatitis B

Reactivatie van hepatitis B (HBV) in IBD-patiënten is beperkt gedocumenteerd in de literatuur; er zijn voornamelijk *case reports* van ernstig verlopende HBV in patiënten behandeld met infliximab (Millonig G, 2006). Ernstige opvlammingen zijn ook beschreven in patiënten behandeld met chemotherapie, in het bijzonder bij corticosteroïd-bevattende schema's. In IBD-patiënten met een acute HBV-infectie wordt aanbevolen de behandeling met immunosuppressiva of anti-TNF therapie uit te stellen of te staken tot resolutie van de acute infectie c.q. reactivatie (HBV DNA levels < 2000 IU/mL). Vanwege de potentieel letale consequenties van HBV-reactivatie onder immunosuppressieve therapie wordt wel geadviseerd alle seronegatieve IBD-patiënten te vaccineren tegen HBV (Rahier J, 2012). Dit zou ook in de Nederlandse praktijk ter overweging genomen kunnen worden. De antilichaamrespons is evenwel in bijna de helft van de immunogecompromitteerde IBD-patiënten ontoereikend (Vida P, 2009) en daarom moeten, na vaccinatie, titers(stijgingen) gecontroleerd worden; dit met eventueel handelen naar bevind van zaken, zoals vaccineren met dubbele doses.

Tabel 5.1: Minimale duur van het aanhouden van het immunosuppressieve effect van verscheidene bij IBD gebruikte medicamenten

Medicatie	Duur immunosuppressie
<i>Prednison</i>	1 maand
<i>Azathioprine, mercaptopurine</i>	2 maanden
<i>Methotrexaat</i>	1-3 maanden
<i>Ciclosporine</i>	7 dagen
<i>Sirolimus</i>	18 dagen
<i>Everolimus</i>	9 dagen
<i>Mycofenolaat</i>	5 dagen
<i>Adalimumab, infliximab</i>	3 maanden

DE REIZENDE IBD-PATIËNT

Internationaal reizen, en naar verre bestemmingen in het bijzonder, is toenemend populair, ook onder (goed behandelde) IBD-patiënten. Er zijn niet veel data beschikbaar over de reizende IBD-patiënt. In het algemeen lijkt het reizen naar verre oorden niet geassocieerd met opvlammingen van de IBD (Soonawala D, 2012; Ben-Horin S, 2012), mogelijk vliegvlagen wel (Vavricka W, 2014). Hoewel er weinig aanwijzingen voor een ernstiger verloop van voorkomende tropische ziektes in IBD-patiënten zijn, ligt een gecompliceerd beloop van dit soort aandoeningen in immunogecompromitteerde patiënten wel voor de hand. Om deze reden is actieve advisering ten aanzien van een adequate vaccinatiestrategie aan deze patiëntengroep zeer aanbevolen.

Patiënten die behandeld worden met immunosuppressiva of TNF-antagonisten mogen geen levend vaccin krijgen. In de dagelijkse praktijk is dit alleen een probleem voor reizen naar het tropisch regenwoud van Zuid-Amerika en West-Afrika, waar gele koorts endemisch is. 'Veel-reizigers' zijn in het verleden al eens tegen gele koorts gevaccineerd en hebben nog beschermende antistoftiters van een eerdere vaccinatie ook al is de vaccinatie langer dan tien jaar geleden. Als dit niet het geval is, moet reizen naar deze gebieden worden afgeraden. Mocht de patiënt ter wille van een gelekoortsvaccinatie zijn immunosuppressiva willen stoppen (zie voor minimale stopperiodes van de verschillende medicaties de paragraaf "Welke patiënten worden als immunogecompromitteerd beschouwd?" en tabel 5.1), dan moet er tussen de vaccinatie en het hervatten van de medicatie een periode van vier weken aangehouden worden (Visser L, 2012).

Immunorespons na primaire vaccinatie bij de immunogecompromitteerde patiënt is dikwijls inadequaet. Het is daarom raadzaam in ieder geval na initiële hepatitis A of B vaccinatie titers te bepalen, bij voorkeur 4 tot 8 weken na vaccinatie. Indien mogelijk, leidt revaccinatie, eventueel samen met tetanus of DTP, doorgaans alsnog tot beschermende titers van antistoffen, maar deze bescherming houdt mogelijk wel korter aan, omdat vaak een lagere responstiter wordt vastgesteld. Het is daarom aan te raden bij een eventuele volgende reis naar zulk een gebied opnieuw titers te bepalen voor het vaststellen van de noodzaak tot revaccinatie.

Reizigersdiarree lijkt niet frequenter voor te komen onder reizende IBD patiënten, alhoewel niet alle geneesmiddelen hier uitgebreid op zijn onderzocht (Baatens G, 2011; Soonawala D, 2012; Ben-Horin S, 2012). Infecties zijn vaak moeilijk te onderscheiden van exacerbaties van IBD. In het algemeen wordt geadviseerd quinolonen mee te nemen voor zelfmedicatie bij reizigersdiarree. In geval van resistentie (Zuidoost-Azië en het Indisch subcontinent) of onvoldoende respons op quinolonen wordt azithromycine geadviseerd (Adachi J, 2003; Rahier J, 2014). Buiktyfus wordt veroorzaakt door *Salmonella typhi* en komt voor in Afrika, Zuid-Amerika en Azië. Patiënten na colectomie hebben mogelijk een verminderde respons op oraal *Salmonella enterica* serovar Typhi Ty21a vaccin omdat colonisatie van de vaccin-bacteriën in het afwezige colon onmogelijk is. Vaccinatie van deze patiëntengroep en immunogecompromitteerde patiënten gebeurt bij voorkeur met parenteraal geïnactiveerd *S. typhi* Vi polysaccharide vaccin – dus het in Nederland beschikbare (13 valente) pneumokokkenconjugaatvaccin- (Rahier J, 2014). In hoeverre lokale darmafweerblokkade door selectieve integrineremmers, zoals vedolizumab, de kans op infecties doet toenemen is vooralsnog niet vastgesteld; orale vaccinatie heeft een verminderde antilichaamrespons, zo werd aangetoond (Wyant T, 2015).

Het is aan te raden de gebruikelijk geadviseerde extra voorzorg voor wat betreft hygienische maatregelen zoals het vermijden van rauwe eieren, ongepasteuriseerde melkproducten, en onvoldoende verhit vlees, het wassen van de handen en het gebruik van handalcohol of zeepvrije desinfectans (nogmaals) onder de aandacht te brengen.

Reizigers die langdurig (> 1 maand) rondtrekken in gebieden waar tuberculose hoogendemisch is (Afrika, Centraal-Amerika, Zuid- Zuidoost Azië, het Midden-Oosten, de voormalige Sovjet Unie en delen van Zuid-Amerika) hebben een aanzienlijke kans deze infectie (1 per 1000 persoonsmaanden) op te lopen (Cobelens F, 2000). Ook langdurige terugkeer naar of bezoek aan landen van herkomst waar tuberculose nog endemisch voorkomt, zoals Marokko, of met lagere maar eventueel relevante prevalentie zoals Turkije en Portugal, kan leiden tot infectie met tuberculose, terwijl de internationalisering van Nederland ook gemakkelijk kan leiden tot tuberculosecontact in Nederland. Immunogecompromitteerde patiënten, en met anti-TNF therapie behandelde patiënten in het bijzonder, hebben een verhoogde kans op het ontwikkelen van symptomatische tuberculose. Daarom wordt geadviseerd bij terugkomst, en indien negatief na 8-10 weken nogmaals, op tuberculose te testen, momenteel bij voorkeur door middel van zowel een Mantoux- als een QuantiFERON TB-Gold test (Rahier J, 2014).

Behandeling van tuberculose (en overige bedreigende infecties) bij IBD-patiënten met immunosuppressieve therapie en anti-TNF therapie in het bijzonder

Indien bij een IBD-patiënt die immunosuppressieve therapie gebruikt tuberculose infectie wordt voorondersteld of aangetoond (*de novo* infect, reactivatie en verandering van titer, actieve en latente tuberculose) dient behandeling via de tuberculose-arts te geschieden.

Omdat TNF-antagonisten zijn geassocieerd met een verhoogd risico op activatie van latente tuberculose en deze infecties over het algemeen een ernstig beloop hebben, moeten patiënten voorafgaande aan behandeling met deze middelen worden gescreend op latente (of actieve) tuberculose (Rahier J, 2014;2014c). Eenzelfde strategie wordt aanbevolen bij vedolizumab, alhoewel het selectieve werkingsmechanisme daar geen specifieke aanleiding voor vormt.

In Nederland wordt de volgende analyse geadviseerd: een goede anamnese, een X-thorax, een Mantoux-reactie en een *Interferon-gamma Release Assay* (IGRA), meestal een QuantiFERON TB-Gold. De Mantoux-test kan vals negatief zijn bij patiënten op immunosuppressie of zelfs in patiënten met IBD zonder immunosuppressie (Zabana Y, 2008; Keystone E, 2011). Fout-positieve Mantouxreacties worden gezien bij voorafgaande Bacillus Calmette-Guerin (BCG)-vaccinatie of infectie met een atypische mycobacterie. De Mantoux-test wordt positief beschouwd bij een induratie ≥ 5 mm bij immunogecompromitteerde patiënten en ≥ 10 mm bij immunocompetente personen. Deze afkapwaarden zijn momenteel punt van discussie vanwege inadequate Mantouxvloei-stof van het Deense *Staten Serum Institute* en deze zijn daardoor naar beneden bijgesteld. Inmiddels is (in 2015) een Canadees serum geïntroduceerd dat deze problemen met induratie niet meer heeft. Voor de Quantiferon Goldtest geldt een afkappunt van 35 IE interferon-gamma, uitslagen tussen de 20 en 35 IE zijn niet eenduidig en dienen te worden herhaald (Arend S, 2007 a, b). De Quantiferon Goldtest is specifiek voor mycobacterium tuberculosis en deze wordt niet beïnvloed door kruisreacties met andere mycobacteriestammen (o.a. mycobacterium bovis die gebruikt wordt voor het BCG-vaccin). De test is echter minder sensitief voor oude infecties (Leyten E, 2007).

Indien één van de bovenstaande testen positief is, bestaat er verdenking op een latente tuberculose of (in)actieve tuberculose. In dit geval dient preventieve behandeling gestart te worden, bestaande uit 9 maanden isoniazide of 4 maanden isoniazide en rifampicine, in Nederland in een mogelijk iets aangepast antibiotisch schema (Solovic I, 2010). In de tweede ECCO-consensus wordt geadviseerd in geval van latente tuberculose de start van anti-TNF therapie tenminste drie weken uit te stellen na het starten van de chemoprophylaxe, de NVALT adviseert één tot twee maanden te wachten (Rahier J, 2014). Beider aanbevelingen zijn niet gebaseerd op prospectieve of gecontroleerde data. In geval van actieve tuberculose

(besmettelijke, kweek, zuurvaste staaf of PCR-positieve tuberculose) kan, zo nodig, de anti-TNF therapie twee maanden na het starten van de anti-tuberculose behandeling herstart worden (Rahier J, 2014). Over het risico van het voortzetten van therapie met thiopurines in deze periode is niets bekend, en dus wordt aanbevolen deze te continueren (Rahier J, 2009).

In geval van opportunistische infecties bij reizigers moet in het bijzonder gedacht worden aan *Strongyloides stercoralis* en *Entamoeba histolytica*.

In algemene zin geldt vanzelfsprekend dat een goede reisverzekering met mogelijkheid voor repatriëring sterk is aan te bevelen.

Aanbevelingen

- Tuberculosescreening voorafgaand aan het starten van anti-TNF therapie bestaat uit een Mantoux-test, een IGRA en een X-thorax. Bij vedolizumab wordt een gelijke strategie aangehouden, zij het niet op basis van een bewezen verhoogd risicoprofiel.
- Gezien het frequente toepassen van immunosuppressieve therapie is het raadzaam de vaccinatiestatus van IBD-patiënten, zeker in het geval van de ZvC, bij diagnose in kaart te brengen.
- Bij immunocompetente IBD-patiënten (dat is minimaal 3-6 weken voor het starten van immunosuppressieve therapie) dient idealiter gevaccineerd te worden tegen varicella en BMR, indien de vaccinatiestatus zulks (nog) noodzakelijk en geïndiceerd maakt.
- In geval van een varicella zoster-infectie (waterpokken of gordelroos) onder immunosuppressieve therapie wordt geadviseerd onmiddellijk antivirale therapie te starten
- Jaarlijkse influenzavaccinatie wordt aanbevolen bij alle IBD-patiënten die met immunosuppressieve therapie behandeld worden.
- Voor IBD-patiënten die behandeld gaan worden met immunosuppressiva wordt pneumokokkenvaccinatie, eventueel te herhalen na 3-5 jaar, in Europees verband geadviseerd, in de Nederlandse praktijk kan dit (kritisch) overwogen worden.
- HBV-vaccinatie is aanbevolen in anti-HbcAg negatieve IBD-patiënten. De effectiviteit van vaccinatie kan gereduceerd zijn. Titercontrole is aangewezen.

- Reizende IBD-patiënten dienen voor de relevante ziektes te worden gevaccineerd. In geval van gebruik van immunosuppressiva wordt voor HBV en HAV titercontrole na vaccinatie aanbevolen.
- In geval van infectie met opportunistische pathogenen, dan wel bij een ernstige ontsteking met een gebruikelijker pathogeen wordt geadviseerd de immunosuppressieve therapie tijdelijk te staken en te hervatten na resolutie van de acute ziekte
- Als vaccinatie voor gele koorts niet mogelijk is in immunogecompromitteerde patiënten, wordt reizen naar landen waar gele koorts endemisch is afgeraden
- Zelfmedicatie met één der quinolonen, subsidiair azithromycine, is aan te bevelen bij reizigersdiarree
- Na bezoek aan hoogrisicogebieden is het aanbevolen opnieuw op (reactivatie of *de novo* infectie van) tuberculose te testen bij IBD-patiënten behandeld met immunosuppressieve therapie
- Indien één van de tuberculostesten positief is, bestaat er een verdenking op een latente tuberculose en dient preventieve behandeling gestart te worden. De start van anti-TNF therapie moet, indien klinisch haalbaar, drie à vier weken uitgesteld worden.
- In geval van actieve tuberculose kan de anti-TNF therapie twee maanden na het starten van de anti-tuberculose behandeling herstart worden