

# Vaccineren na stamceltransplantatie: de moeite waard?

## Vaccination after stem cell transplantation: is it worthwhile?

**Auteurs** A. Meerveld-Eggink, A.M.T. van der Velden, A.A. van de Loosdrecht en G.J. Ossenkoppele

**Trefwoorden** allogene stamceltransplantatie, autologe stamceltransplantatie, non-myeoablatieve stamceltransplantatie, vaccinatie

**Key words** allogeneic stem cell transplantation, autologous stem cell transplantation, non-myeoablative allogeneic stem cell transplantation, vaccination

### Samenvatting

Na zowel autologe als allogene stamceltransplantatie zijn patiënten langdurig immuungecompromitteerd door chemotherapie, de onderliggende hematologische maligniteit en het gebruik van immuunsuppressiva (bij allogene stamceltransplantatie). Vaccinaties zijn dan ook geïndiceerd ter bescherming tegen bacteriële en virale infecties veroorzaakt door bijvoorbeeld *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* type b en het influenzavirus. In dit artikel wordt een overzicht gegeven van de bestaande vaccinatierichtlijnen in zowel autologe als myeloablatieve allogene transplantatiepatiënten. Bovendien worden richtlijnen voor vaccinatie in de allogene 'reduced intensity stem cell transplantation' setting geïntroduceerd.

(Ned Tijdschr Hematol 2010;7:275-81)

### Summary

After autologous and allogeneic stem cell transplantation, patients are immunocompromised for a long period of time due to chemotherapy, the underlying haematological malignancy and the use of immunosuppressive medication (after allogeneic stem cell transplantation). Vaccination is indicated to prevent bacterial and viral infections caused by, among others, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* type b and the influenza virus. In this article an overview of existing vaccination schedules in autologous and allogeneic SCT patients are given and guidelines for vaccination after non-myeoablative allogeneic SCT patients are introduced.

### Inleiding

Patiënten die een stamceltransplantatie (SCT) hebben ondergaan, hebben gedurende een lange tijd (minimaal 6-12 maanden) een verstoorde afweer. Na allogene en, in mindere mate, na autologe SCT treden dan ook vaak infecties op met soms fatale afloop. Deze infecties staan met name in de periode direct na transplantatie op de voorgrond, maar ook op de langere termijn is de morbiditeit en mortaliteit ten gevolge van infecties aanzienlijk; de mortaliteit kan oplopen tot 18% na allogene SCT (allo-SCT) en

tot 2-5% na autologe SCT (auto-SCT).<sup>1</sup> Een manier om dit tegen te gaan is patiënten na transplantatie te vaccineren, zoals geadviseerd wordt in de richtlijnen van de Centers for Disease Control and Prevention (CDC) en de European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT).<sup>2,3</sup> In 1995 is in 107 Europese centra geïnventariseerd of en wanneer men patiënten na stamceltransplantatie (zowel auto- als allogeen) vaccineerde.<sup>4</sup> Hieruit bleek dat 69% van de centra waar patiënten allogeen werden

getransplanteerd een standaardvaccinatieschema hanteerden. In centra waar autoloog werd getransplanteerd, was dit percentage 37%. De centra verschilden onderling in de vaccins die werden toegediend. De meerderheid van de centra startte met vaccinatie 1 jaar na de SCT, hoewel enkele centra al 6 maanden eerder begonnen. Er blijkt dus geen eenduidig vaccinatiebeleid te zijn in de verschillende transplantatiecentra. In dit artikel wordt de noodzaak van, alsmede de respons op vaccinaties na autologe en allogene SCT besproken en worden adviezen gegeven ten aanzien van het te volgen vaccinatieschema.

## Afweer na stamceltransplantatie

### *Autologe stamceltransplantatie*

Hogedosischemotherapie gevolgd door auto-SCT is een veelvuldig gebruikte therapie voor patiënten met bijvoorbeeld een acute myeloïde leukemie, een multipel myeloom of een non-hodgkinlymfoom. Zowel het onderliggend lijden als de behandeling gaat gepaard met stoornissen in de afweer. Het aantal natural killer (NK)-cellen, bijvoorbeeld, herstelt binnen 2-4 weken na transplantatie. De cellulaire en humorale afweer is daarentegen veel langer verstoord. Na 3-6 maanden is het aantal B-lymfocyten genormaliseerd, maar herstel van functie duurt langer. Functioneel herstel van T-lymfocyten is trager dan van B-lymfocyten.<sup>5,6</sup> Na transplantatie zullen stamcellen zich ontwikkelen tot volwassen T-cellen volgens de normale ontogenie, waaronder rijping in de thymus. Deze rijping is trager na transplantatie door de eerdere chemotherapie en de leeftijd van de patiënten (bij volwassenen is de thymus minder actief dan bij kinderen). Opvallend is dat het aantal CD8<sup>+</sup>-T-cellen (cytotoxische T-lymfocyt) eerder normaliseert dan het aantal CD4<sup>+</sup>-T-cellen (helper-T-lymfocyt), waardoor gedurende het eerste jaar na transplantatie meestal een omgekeerde CD4/CD8-ratio gevonden wordt. Binnen de CD4<sup>+</sup>-T-celpopulatie herstelt de 'geheugen'-helpercel (CD4<sup>+</sup>CD45RO<sup>+</sup>) eerder dan de 'naïeve' helper-T-lymfocyt (CD4<sup>+</sup>CD45RA<sup>+</sup>).<sup>7</sup> Naast traag herstel van het aantal cellen is er gedurende het eerste jaar na auto-SCT ook een functioneel defect in vitro aangetoond. Dit blijkt bijvoorbeeld uit verminderde T-celproliferatie en cytokineproductie in CD2-CD28 of phytohemagglutinine-gestimuleerde celkweken in vitro van patiënten die een auto-SCT hebben ondergaan.<sup>8,9</sup> In de cellulaire immunorespons, belangrijk voor afweer tegen virale infecties, spelen vooral T-helper-1-cytokinen een rol (bijvoorbeeld

interferon  $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ), tumornecrosefactor  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) en interleukine 2 (IL-2)). In de humorale immunorespons, belangrijk voor de afweer tegen onder andere bacteriën, spelen vooral T-helper 2-cytokinen een rol (IL-4, IL-5 en IL-13). Hoewel de cytokineproductie zich gedurende het eerste jaar na stamceltransplantatie grotendeels herstelt, blijft de productie van IFN- $\gamma$  en TNF- $\alpha$  opvallend achter bij andere cytokinen, zoals IL-2, IL-4 en IL-5. IFN- $\gamma$  is belangrijk voor de afweer tegen virussen zoals cytomegalovirus en varicella-zoster-virus. Het trage herstel van IFN- $\gamma$ -productie na stamceltransplantatie is dan ook een mogelijke verklaring voor het soms optreden van varicella-zoster-virusinfecties bij deze patiënten. In het algemeen geldt dat immuniteit na autologe transplantatie zich sneller herstelt dan na allogene transplantatie, en er zijn weinig aanwijzingen voor persisterende immunodeficiënties na auto-SCT.<sup>2</sup>

### *Allogene stamceltransplantatie*

Door een allo-SCT wordt het immuunsysteem van de patiënt volledig vervangen door het immuunsysteem van de donor. Voorafgaand aan de transplantatie wordt door middel van hogedosischemotherapie en/of radiotherapie de tumorload verminderd en wordt de cellulaire afweer van de patiënt onderdrukt. Ter voorkoming van graft-versus-hostziekte ('graft-versus-host disease'; GVHD) wordt na de transplantatie langdurige immuunsuppressie gegeven in de vorm van de T-celactivatie-remmer cyclosporine en de purine-synthese-remmer mycofenolaat mofetil. Na allo-SCT is de B-celfunctie gedurende 12-24 maanden verminderd, waarbij zowel de respons op T-cel-onafhankelijke antigenen (zoals de capsulaire polysacchariden van *Streptococcus pneumoniae* en *Haemophilus influenzae* type b (*Hib*)), als de respons op T-celafhankelijke antigenen is aangedaan.<sup>10</sup> In het algemeen is het aantal T-lymfocyten sterk verminderd gedurende de eerste 3 maanden na transplantatie, waarbij het herstel van de CD4<sup>+</sup>-T-cellen onder andere wordt beïnvloed door de leeftijd waarop de SCT plaatsvindt en de aanwezigheid van GVHD.<sup>11</sup> Vanwege de toxiciteit van de behandeling komen alleen relatief jonge patiënten zonder ernstige comorbiditeit in aanmerking voor een myeloablatieve stamceltransplantatie. Om de complicaties van een allo-SCT te verminderen, zijn non-myeloablatieve conditioneringsregimes ('reduced intensity stem cell transplantation'; RIST) ontwikkeld. Hierbij wordt vóór de transplantatie minder intensieve chemotherapie en/of radiotherapie gegeven. Het minder toxische regime leidt tot minder diepe neutropeniën

en minder schade aan de mucosale barrières, waardoor de transplantatie-gerelateerde morbiditeit en mortaliteit lager is.<sup>12</sup> Deze eigenschappen maken een allo-RIST-SCT ook geschikt voor de behandeling van een oudere patiëntpopulatie.

### Infecties na stamceltransplantatie

Bij patiënten met hematologische maligniteiten is het risico op ernstige infecties verhoogd door het onderliggende lijden, chemotherapie en door de conditionering voor SCT. Naast virale infecties wordt een hoge incidentie van bacteriëmiën door grampositieve bacteriën beschreven. Bacteriële pneumonie na transplantatie wordt vaak veroorzaakt door gekapselde bacteriën zoals *Streptococcus pneumoniae* en *Hib*, waarbij het grootste deel van de infecties met *Streptococcus pneumoniae* lange tijd na transplantatie optreedt.<sup>13,14</sup> Engelhard et al. beschreven infectieuze complicaties na auto-SCT tijdens zowel de vroege fase (<3 maanden) als de late fase (>3 maanden) na transplantatie.<sup>1</sup> Hoewel maar een klein deel van de patiënten een invasieve pneumokokkeninfectie (IPI) doormaakte in de late fase (0,46%), betrof dit toch een relatief risico van 9,2 vergeleken met gezonde controles. Daarbij was de mortaliteit hoog (18%). Onderzoek naar IPI bij stamceltransplantatiepatiënten laat een totale incidentie van 7 infecties per 1.000 patiënten zien, waarvan 93% lange tijd na transplantatie optreedt (mediaan ruim 15 maanden). Zoals verwacht, is de incidentie bij de patiënten die een auto-SCT ondergaan lager dan bij de patiënten die een allo-SCT ondergaan (5 versus 9 per 1.000) met een vergelijkbare mortaliteit (18% in de autologe patiëntengroep met IPI versus 10% in de allogene patiëntengroep met IPI, statistisch niet-significant verschillend).<sup>14</sup>

Naast de chemotherapie voorafgaand aan transplantatie en de onderliggende maligniteit, is na allo-SCT de kans op infecties ook verhoogd door de (langdurige) immuunsuppressieve therapie. De verhoogde gevoeligheid voor bacteriële en virale pathogenen kan tot enkele jaren na transplantatie duren.<sup>2</sup>

Het verlies van immuniteit post-transplantatie is vooral onderzocht in de myeloablatieve setting en hangt af van de pretransplantatie-immuniteit van de patiënt, de immunestatus van de donor en het optreden van GVHD. Zo leidt het optreden van chronische GVHD tot verlies van immuniteit tegen pneumokokken.

Infecties na allo-SCT worden, net als na auto-SCT, vooral veroorzaakt door de gekapselde bacteriën *Streptococcus pneumoniae* en *Hib*.<sup>15</sup> In een studie van Frère et al. werd de totale incidentie van een bacteriëmie na transplantatie bestudeerd.<sup>16</sup> Hieruit bleek dat de totale incidentie van een bacteriëmie na allo-SCT 0,96 episoden per patiënt was, vergeleken met een incidentie van 0,44 episoden per patiënt na auto-SCT. De incidentie van late infecties was ook hoger na allo-SCT. Bij late infecties speelt, in tegenstelling tot infecties kort na transplantatie, neutropenie nauwelijks een rol en wordt de infectie veroorzaakt door de immuunsuppressieve medicatie, zoals prednison en cyclosporine, alsmede de immuunsuppressieve effecten van chronische GVHD. Zo was de incidentie van IPI in de late fase na transplantatie hoger in patiënten met chronische GVHD dan zonder GVHD (19 versus 8 per 1.000 patiënten).<sup>1</sup>

### Vaccinaties na stamceltransplantatie

Zoals hierboven besproken, is de cellulaire en humerale afweer lange tijd na transplantatie verminderd, waarbij opgemerkt moet worden dat na auto-SCT er minder infecties optreden en de kans op persisterende immuundeficiëntie veel kleiner is dan na allo-SCT. Om het infectierisico te verkleinen, kunnen vaccinaties worden toegediend, maar om een goede respons op vaccinaties te kunnen hebben, zijn zowel goed functionerende B- als T-lymfocyten nodig. De antistofvorming als reactie op vaccinaties is onder te verdelen in een T-celafhankelijke en een T-celonafhankelijke respons; geconjugeerde vaccins, zoals het in Nederland gebruikte *Hib*-vaccin (*Act-Hib*<sup>®</sup>) en het 7-valent pneumokokkenvaccin (*PCV-7*, *Prevenar*<sup>®</sup>), induceren een T-celafhankelijke immuunrespons met inductie van immunologisch geheugen. B-lymfocyten produceren antistoffen tegen antigenen na differentiatie van een B-lymfocyt tot plasmacel. Voor de reactie tegen de meeste antigenen is de hulp van helper-T-lymfocyten noodzakelijk (de zogenaamde T-celafhankelijke respons). Onder invloed van cytokinen die door de helper-T-lymfocyten worden geproduceerd, differentieert een deel van de B-lymfocyten zich tot geheugen-B-lymfocyten. Bij een tweede contact met hetzelfde antigeen zorgen deze geheugen-B-lymfocyten voor een snellere respons, waarbij grotere hoeveelheden antistoffen worden geproduceerd dan bij de primaire respons. De productie van antistoffen tegen bepaalde kapselpolysacchariden kan plaatsvinden zonder de hulp van T-lymfocyten. Deze reactie wordt de T-celonafhankelijke respons genoemd. Het onge-

Tabel 1. Richtlijn volgens EBMT voor vaccinatie na autologe stamceltransplantatie.

Tijd na transplantatie		
6 maanden	8 maanden	14 maanden
<i>Hib</i>	<i>Hib</i>	<i>Hib</i>
DTP	DTP	DTP
PCV-7	PCV-7*	PPV-23

\*overweeg een derde vaccinatie met PCV-7 op 10 maanden na transplantatie.  
*Hib*=*Haemophilus influenzae type b*, *DTP*=difterie-tetanus-polio, *PCV-7*=7-valent pneumokokkenconjugaat-vaccin, *PPV-23*=23-valent pneumokokkenpolysaccharidenvaccin.

conjugeerde, 23-valent pneumokokkenvaccin (PPV-23; Pneumo-23® en Pneumovax®) induceert een T-celafhankelijke immuunrespons. Net als bij de ontwikkeling van het immuunsysteem in jonge kinderen, is na stamceltransplantatie de T-celafhankelijke immuunrespons eerder hersteld dan de T-celafhankelijke immuunrespons. Studies naar vaccinaties na stamceltransplantatie laten dan ook een betere respons op geconjugeerde vaccins dan op ongeconjugeerde vaccins zien.<sup>2,17</sup> Een goede respons op vaccinatie in termen van het behalen van de drempelwaarde voor antistofconcentraties is gecorreleerd met bescherming tegen infecties. Er zijn echter nauwelijks data beschikbaar over het daadwerkelijke percentage vermindering in infecties bij gevaccineerde patiënten ten opzichte van ongevaccineerde patiënten.

Ondanks de kleinere kans op infecties na auto-SCT, wordt internationaal aanbevolen om na auto-SCT globaal hetzelfde vaccinatieschema aan te houden als na allo-SCT. De belangrijkste overweging hiervoor is dat aanhouden van eenzelfde vaccinatieschema voor beide vormen van transplantatie de meeste duidelijkheid geeft voor de dagelijkse praktijk.<sup>2</sup> Een veelgebruikt, en door de EBMT geadviseerd, vaccinatieschema na auto-SCT staat weergegeven in *Tabel 1*. Dit schema, met herhaalde toediening van *Hib*-vaccin, difterie-tetanus-polio (DTP)-vaccin, geconjugerd pneumokokkenvaccin, en ten slotte ongeconjugerd pneumokokkenvaccin, is veilig en effectief gebleken in het induceren van adequate antistoftiters.<sup>10,18</sup> Wel lijkt de respons op pneumokokkenvaccinatie minder te zijn dan op *Hib*- en DTP-vaccinatie en valt het te overwegen om 3 keer te vaccineren met geconjugerd pneumokokkenvaccin

gevolgd door eenmalig ongeconjugerd pneumokokkenvaccin. Het is niet bekend of het zinvol is deze pneumokokkenvaccinatie enkele jaren later nog te herhalen, zoals geadviseerd wordt voor mensen met een status na splenectomie. Het influenzavirusvaccin kan seizoensgebonden worden gegeven, minimaal 6 maanden na auto-SCT.

In *Tabel 2*, op pagina 279 staat het door de EBMT geadviseerde vaccinatieschema voor patiënten na allo-SCT beschreven, waarbij wordt geadviseerd om meningo-kokkenvaccinatie te overwegen.<sup>2</sup> Het influenzavirusvaccin kan, net als na auto-SCT, seizoensgebonden worden gegeven, minimaal 6 maanden na de SCT. Vanwege de verminderde cellulaire immuniteit in de eerste 6-12 maanden na transplantatie, wordt in het algemeen geadviseerd om minimaal pas na 6 maanden, maar meestal pas na 12 maanden te starten met vaccinatie. Een recente studie van Cordonnier et al. laat echter zien dat de respons op PCV-7 3 maanden na allo-SCT niet slechter is dan bij vaccinatie 9 maanden na transplantatie.<sup>19</sup> De meeste ervaring met deze vaccinatieadviezen is opgedaan bij myeloablatieve behandelingen. Of eenzelfde vaccinatieschema ook in de RIST-setting effect heeft 12 maanden posttransplantatie was tot op heden niet uitgezocht. Van 2005-2008 zijn daarom alle allo-RIST-patiënten in het VU medisch centrum (VARIST-studie) vanaf 12 maanden posttransplantatie achtereenvolgens gevaccineerd met DTP en *Hib* (t=0), PCV-7 (t=2 weken), DTP, PCV-7 en meningokokken C (MenC)-vaccin (t=8 weken), DTP en *Hib* (t=12 weken) en PPV-23 en *Hib* (t=26 weken). De 26 deelnemende patiënten zijn na een mediane tijd van 15 maanden posttransplantatie gevaccineerd, waarbij 73% van de patiënten een voldoende respons vertoonde op het

**Tabel 2. Richtlijn volgens EBMT voor vaccinatie na allogene myeloablatieve en allogene 'reduced intensity' stamceltransplantatie.\***

Tijd na transplantatie			
12 mnd	14 mnd	16 mnd**	18 mnd
<i>Hib</i>	<i>Hib</i>	<i>Hib</i>	
DTP	DTP	DTP	
PCV-7	PCV-7		PPV-23
MenC			

\*voor myeloablatieve allogene stamceltransplantatiepatiënten kan vaccinatie vanaf 6 maanden posttransplantatie worden overwogen.  
 \*\*op 16 maanden posttransplantatie kan een derde PCV-7-vaccinatie worden overwogen.  
 Mnd=maanden, Hib=Haemophilus influenzae type b, DTP=difterie-tetanus-polio, PCV-7=7-valent pneumokokkenconjugaatvaccin, PPV-23=23-valent pneumokokkenpolysaccharidenvaccin, MenC=meningokokken C.

pneumokokkenconjugaatvaccin. Voor *Hib* en tetanus-toxoid was er een voldoende respons bij, respectievelijk, 77% en 96% van de patiënten.<sup>20</sup> Hieruit kan worden geconcludeerd dat ook vaccinatie van allo-RIST-patiënten effectief is wanneer 12 maanden posttransplantatie wordt gestart met vaccineren. De meerderheid van de patiënten met een onvoldoende respons na *Hib*- of pneumokokken-vaccinatie hadden een non-hodgkinlymfoom en waren behandeld met fludarabine en cyclofosfamide voorafgaand aan de SCT. Mogelijk leidt de sterk immuunsuppressieve werking van fludarabine en cyclofosfamide tot een verminderde respons op vaccinatie.

Nader onderzoek zal moeten uitwijzen of een vaccinatieschema dat start op 6 maanden na transplantatie even effectief is in het verkrijgen van een adequate antistofrespons als een schema dat start op 12 maanden posttransplantatie. Uit de studie van Youssef et al. blijkt dat 21% van de infecties na allo-SCT optreedt tijdens de eerste 6 tot 12 maanden na transplantatie.<sup>14</sup> Vervroeging van het vaccinatieschema zou, indien er een adequate respons optreedt, deze infecties kunnen voorkomen.

Er zijn aanwijzingen dat bij allogene transplantaties ook vaccinatie van de donor én vaccinatie van de patiënt voorafgaande aan de transplantatie van invloed zijn op een goede respons na vaccinatie.<sup>21,22</sup> Parkkali et al. vaccineerden 111 allo-SCT-donors met DTP en *Hib* 2-10 weken voorafgaand aan het oogsten van het beenmerg. De patiënten zelf werden op 3, 6 en 12 maanden posttransplantatie gevaccineerd met deze

vaccins. Het bleek dat patiënten met een transplantaat van een gevaccineerde donor hogere titers hadden vanaf 6 maanden posttransplantatie dan patiënten met ongevaccineerde donoren. Ook de respons van de gevaccineerde donor had invloed: een hoge titer na vaccinatie bij de donor leidde ook in de patiënt tot hogere antistoftiters. Vaccinatie van allo-SCT-patiënten met geconjugeerde vaccins op dag -1 en dag 50 na stamceltransplantatie leidt, naast vaccinatie van de donor, tot hogere antistoftiters.<sup>21</sup>

De respons op tetanustoxoid in de non-myeloablatief behandelde patiënten is hoog (96%), ook zonder vaccinatie van de donor of de patiënt voor de transplantatie. De respons op *Hib*- en pneumokokken-vaccins (respectievelijk 73% en 77%) zou mogelijk kunnen worden verbeterd door toepassing van dergelijke vaccinatiestrategieën. Of deze strategieën daadwerkelijk in de non-myeloablatief behandelde patiënten geïndiceerd zijn, zal in de toekomst moeten worden aangetoond.

Tot nu toe is in Nederland alleen het 7-valente conjugaatpneumokokkenvaccin op de markt. Dit vaccin bevat de polysacchariden van pneumokokkensero-type 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F en 23F. Bij volwassenen wordt IPI echter ook vaak veroorzaakt door serotypes 1, 3, 7, 8 en 12, die niet in het heptavalente pneumokokkenvaccin zitten. Momenteel worden 11- en 13-valente vaccins ontwikkeld die ook deze serotypes bevatten. Of deze vaccins effectief zijn bij SCT-patiënten zal nog moeten blijken.



## Aanwijzingen voor de praktijk

1. Vaccinatie na stamceltransplantatie lijkt vooral geïndiceerd na allogene stamceltransplantatie (SCT), hoewel vaccinatie na autologe SCT, conform de internationale richtlijnen, ook overwogen dient te worden.
2. Vaccinatie vanaf 12 maanden na allogene myeloablatieve en allogene 'reduced intensity' SCT leidt tot een goede antistofrespons.
3. Voor myeloablatieve allogene SCT kan vaccinatie vanaf 6 maanden posttransplantatie worden overwogen.

## Conclusie

Vaccinatie na zowel autologe als myeloablatieve allogene stamceltransplantatie wordt in diverse richtlijnen aanbevolen. Toch worden in Nederland patiënten die een auto-SCT hebben ondergaan meestal niet gevaccineerd. Dit hangt samen met de ervaring dat in de praktijk het aantal ernstige infecties na auto-SCT gering lijkt te zijn. Het is raadzaam om per patiënt een afweging te maken, gebaseerd op comorbiditeit, performancestatus en voorgeschiedenis, betreffende het wel of niet vaccineren na auto-SCT. In het algemeen kan worden gesteld dat vaccinatie na allo-SCT, zowel myeloablatief als allo-RIST, in alle gevallen de moeite waard is.

De richtlijnen van de CDC en de EBMT verschillen van elkaar in het startpunt van vaccinatie; de CDC start 12 maanden posttransplantatie, de EBMT 6-12 maanden na transplantatie.<sup>2,3</sup> Voor de auto- en allo-SCT kunnen de richtlijnen van de EBMT, zoals samengevat in *Tabel 1* en *2*, op pagina 278 en 279, worden overwogen. Het voorgestelde vaccinatieschema na allo-RIST-transplantatie is gelijk aan het vaccinatieschema bij myeloablatieve allo-SCT; bij de laatste kan echter start van vaccinatie vanaf 6 maanden posttransplantatie worden overwogen.

## Referenties

1. Engelhard D, Cordonnier C, Shaw PJ, Parkalli T, Guenther C, Martino R, et al. Early and late invasive pneumococcal infection following stem cell transplantation: a European Bone Marrow Transplantation survey. *Br J Haematol* 2002; 117:444-50.
2. Ljungman P, Engelhard D, De la Camara R, Einsele H, Locasciulli A, Martino R, et al. Vaccination of stem cell transplant recipients: recommendations of the Infectious Diseases Working Party of the EBMT. *Bone Marrow Trans-*

*plant* 2005;35:737-46.

3. Sullivan KM, Dykewicz CA, Longworth DL, Boeckh M, Baden LR, Rubin RH, et al. Preventing opportunistic infections after hematopoietic stem cell transplantation: the Centers for Disease Control and Prevention, Infectious Diseases Society of America, and American Society for Blood and Marrow Transplantation Practice Guidelines and beyond. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2001:392-421.
4. Ljungman P, Cordonnier C, De Bock R, Einsele H, Engelhard D, Grundy J, et al. Immunisations after bone marrow transplantation: results of a European survey and recommendations from the infectious diseases working party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1995;15:455-60.
5. Guillaume T, Rubinstein DB, Symann M. Immune reconstitution and immunotherapy after autologous hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* 1998;92:1471-90.
6. Porrata LF, Litzow MR, Markovic SN. Immune reconstitution after autologous hematopoietic stem cell transplantation. *Mayo Clin Proc* 2001;76:407-12.
7. Nachbaur D, Kropshofer G, Heitger A, Latzer K, Glasl H, Ludescher C, et al. Phenotypic and functional lymphocyte recovery after CD34+-enriched versus non-T cell-depleted autologous peripheral blood stem cell transplantation. *J Hematother Stem Cell Res* 2000;9:727-36.
8. Avigan D, Wu Z, Joyce R, Elias A, Richardson P, McDermott D, et al. Immune reconstitution following high-dose chemotherapy with stem cell rescue in patients with advanced breast cancer. *Bone Marrow Transplant* 2000;26:169-76.
9. Van der Velden AM, Claessen AM, Van Velzen-Blad H, Biesma DH, Rijkers GT. Development of T cell-mediated immunity after autologous stem cell transplantation: prolonged impairment of antigen-stimulated production of gamma-interferon. *Bone Marrow Transplant* 2007;40:261-6.
10. Vance E, George S, Guinan EC, Wheeler C, Antin JH, Ambrosino DM, et al. Comparison of multiple immunization schedules for *Haemophilus influenzae* type b-conjugate and

tetanus toxoid vaccines following bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1998;22:735-41.

11. Ljungman P, Cordonnier C, Einsele H, Englund J, Machado CM, Storek J, et al. Vaccination of hematopoietic cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplant* 2009;44:521-6.

12. Maris M, Boeckh M, Storer B, Dawson M, White K, Keng M, et al. Immunologic recovery after hematopoietic cell transplantation with nonmyeloablative conditioning. *Exp Hematol* 2003;31:941-52.

13. Frere P, Pereira M, Fillet G, Beguin Y. Infections after CD34-selected or unmanipulated autologous hematopoietic stem cell transplantation. *Eur J Haematol* 2006;76:102-8.

14. Youssef S, Rodriguez G, Rolston KV, Champlin RE, Raad II, Safdar A. *Streptococcus pneumoniae* infections in 47 hematopoietic stem cell transplantation recipients: clinical characteristics of infections and vaccine-breakthrough infections, 1989-2005. *Medicine (Baltimore)* 2007;86:69-77.

15. Cordonnier C, Bernaudin JF, Bierling P, Huet Y, Vernant JP. Pulmonary complications occurring after allogeneic bone marrow transplantation. A study of 130 consecutive transplanted patients. *Cancer* 1986;58:1047-54.

16. Frere P, Hermanne JP, Debouge MH, De Mol P, Fillet G, Beguin Y. Bacteremia after hematopoietic stem cell transplantation: incidence and predictive value of surveillance cultures. *Bone Marrow Transplant* 2004;33:745-9.

17. Guinan EC, Molrine DC, Antin JH, Lee MC, Weinstein HJ, Sallan SE, et al. Polysaccharide conjugate vaccine responses in bone marrow transplant patients. *Transplantation* 1994;57:677-84.

18. Van der Velden AM, Claessen AM, Van Velzen-Blad H, De Groot MR, Kramer MH, Biesma DH, et al. Vaccination responses and lymphocyte subsets after autologous stem cell transplantation. *Vaccine* 2007;25:8512-7.

19. Cordonnier C, Labopin M, Chesnel V, Ribaud P, De La Camara R, Martino R, et al. Randomized study of early versus late immunization with pneumococcal conjugate vaccine after allogeneic stem cell transplantation. *Clin Infect Dis* 2009;48:1392-1401.

20. Meerveld-Eggink A, Van der Velden AM, Ossenkoppele GJ, Van de Loosdrecht AA, Biesma DH, Rijkers GT. Antibody response to polysaccharide conjugate vaccines after non-myeloablative allogeneic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2009;15:1523-30.

21. Parkkali T, Kayhty H, Hovi T, Olander RM, Roivainen M, Volin L, et al. A randomized study on donor immunization with tetanus-diphtheria, *Haemophilus influenzae* type b and

inactivated poliovirus vaccines to improve the recipient responses to the same vaccines after allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2007;39:179-88.

22. Storek J, Dawson MA, Lim LC, Burman BE, Stevens-Ayers T, Viganego F, et al. Efficacy of donor vaccination before hematopoietic cell transplantation and recipient vaccination both before and early after transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2004;33:337-46.

Ontvangen 11 februari 2010, geaccepteerd 7 juli 2010.

## Correspondentieadres

Mw. dr. A. Meerveld-Eggink, AIOS interne geneeskunde

Sint Antonius Ziekenhuis Nieuwegein  
Afdeling Interne Geneeskunde  
Postbus 2500  
3430 EM Nieuwegein  
Tel.: 088 320 30 00  
E-mailadres: a.eggink@antoniuziekenhuis.nl

Mw. dr. A.M.T. van der Velden, internist-hematoloog

Tergooiziekenhuizen locatie Blaricum  
Afdeling Interne Geneeskunde  
Postbus 10016  
1201 DA Hilversum

Dhr. dr. A.A. van de Loosdrecht, internist-hematoloog  
Dhr. prof. dr. G.J. Ossenkoppele, internist-hematoloog

VU medisch centrum  
Afdeling Hematologie  
Postbus 7057  
1007 MB Amsterdam

*Correspondentie graag richten aan de eerste auteur.*

Belangenconflict: geen gemeld.  
Financiële ondersteuning: geen gemeld.