



Toelichting additionele 3^e COVID-19 vaccinatie voor ernstig immuungecompromitteerde patiënten

Dit document bevat informatie voor uitvoerende en betrokken zorgprofessionals over een additionele 3^e vaccinatie voor ernstig immuungecompromitteerde patiënten. Er zal ingegaan worden op wie er in aanmerking komt, hoe de selectie tot stand is gekomen, en hoe de implementatie van dit traject eruit zal komen te zien.

Doelstelling en achtergrond

Het doel is de toediening van een additionele derde¹ COVID-19 vaccindosis aan ernstig immuungecompromitteerde patiënten bij wie de primaire vaccinatieserie onvoldoende vaccinatierespons kan bieden, om daarmee betere bescherming tegen COVID-19 te kunnen bereiken.

Onvoldoende bescherming tegen COVID-19

Na vaccinatie tegen COVID-19 is bij sommige ernstig immuungecompromitteerde patiënten te verwachten dat de vaccinatierespons minder is, ondanks die eerdere vaccinaties. Dat is gebleken uit onderzoek met de COVID-19-vaccins of uit eerder onderzoek bij andere vaccins. Het is niet van tevoren te voorspellen voor elke individuele patiënt of de vaccinatierespons door de eerste 2 COVID-19 vaccins verminderd is, maar er zijn groepen van patiënten bij wie dat vaker kan optreden (*zie beneden*). Daarom wordt in elk geval bij deze patiëntengroepen nu een derde dosis geadviseerd, zodat daardoor de immuniteit tegen COVID-19 verbetert en daarmee mogelijk de bescherming toeneemt tijdens deze fase van de pandemie. Dit omdat uit onderzoek blijkt dat bij een deel van de geselecteerde groepen de vaccinatierespons wel kan toenemen na een 3^e dosis.

Of die vaccinatierespons na een derde dosis daarna net zo goed is als die van anderen zonder afweerstoornissen na de standaarddosering van 2 vaccinaties, is nu nog niet goed te voorspellen. Evenmin of die verbeterde vaccinatierespons daadwerkelijk betere bescherming biedt tegen (ernstige) COVID-19. Daarom blijft het belangrijk de basismaatregelen

¹ In dit programmaonderdeel van de massavaccinatiecampagne wordt uitgegaan van eerdere toediening van 2 doses vaccin, zodat hier gesproken wordt over een 'derde' dosis. Mogelijkerwijs zijn er patiënten die slechts 1 vaccin hebben toegediend gekregen (b.v. Janssen-vaccin, of 1 ander vaccin na doorgemaakte COVID-19), die vervolgens één van bovengenoemde aandoeningen heeft gekregen of een andere reden heeft waardoor deze patiënt immuungecompromitteerd werd en er onvoldoende vaccinatierespons van de eerste vaccinatiedosis te verwachten is. Ook deze patiënten kunnen kwalificeren voor hervaccinatie; in hun geval dus met een tweede dosis. De indicatie hiertoe wordt door de behandelend medisch specialist gesteld.

tegen virusbesmetting te handhaven en andere personen van 12 jaar en ouder in het huishouden te vaccineren. Ook daarmee neemt het risico op infectie af voor deze immuungecompromitteerde patiënten. In de komende maanden zal duidelijk worden uit onderzoek of de toediening van een derde dosis voldoende is, of dat er toch meer nodig is.

Patiëntengroepen die in aanmerking komen voor een derde dosis

Op verzoek van het ministerie van VWS heeft het RIVM een overzicht verzameld van welke patiëntengroepen baat zouden kunnen hebben bij een 3^e dosis. Op basis van onderzoeksdata blijkt dat bij meerdere groepen van immuungecompromitteerde patiënten over het algemeen een voldoende vaccinatierespons op de primaire serie COVID-19-vaccinaties aanwezig is. Bij een aantal andere patiëntengroepen is vanwege hun ziekte of behandeling de kans groot is dat de standaard 2 doses van de primaire vaccinatieserie onvoldoende vaccinatierespons levert. De medische specialisten hebben geadviseerd nu een derde dosis toe te dienen aan de volgende patiëntengroepen:

- Patiënten na orgaantransplantatie;
- Patiënten na beenmerg- of stamceltransplantatie (autoloog of allogeen)*;
- Patiënten die behandeling voor een kwaadaardige hematologische aandoening ondergaan of recent hebben ondergaan, waaronder CAR-T cel therapie*;
- Alle patiënten met een hematologische maligniteit waarvan bekend is dat dit geassocieerd is met ernstige immuundeficiëntie (bijv. chronische lymfatische leukemie, multiple myeloom, ziekte van Waldenström)*;
- Alle patiënten met een solide tumor die minder dan 3 maanden voor hun COVID-19 vaccinaties chemotherapie en/of immune checkpoint inhibitors toegediend kregen (indien die data ontbreekt, hanteer dan behandeling vanaf 1 januari 2021);
- Alle nierpatiënten, die door een specialist gecontroleerd worden, met eGFR <30ml/min^{1.73m2} met immunosuppressiva;
- Alle dialyse patiënten;
- Personen met primaire immuundeficiëntie waarbij hun specialist dat geïndiceerd vindt**;
- Patiënten die behandeld worden met de volgende immunosuppressiva:
 - B-cel depletende medicatie: anti-CD20 therapie, zoals Rituximab, Ocrelizumab;
 - Sterk lymfopenie-inducerende medicatie: Fingolimod (of soortgelijke S1P agonisten), Cyclofosfamide (zowel pulsen als hoog oraal);
 - Mycofenolaat mofetil in combinatie met 1 of meerdere andere immunosuppressiva

** Indien hiervoor onder behandeling of in de afgelopen 2 jaar hiervoor onder behandeling geweest*

*** Volgens gedefinieerde lijst met indicaties door NIV*

Context selectieproces

Overleg medisch specialisten:

Op verzoek van het ministerie van VWS heeft het RIVM vanaf juli 2021 overlegd met gemandateerde vertegenwoordigers van hun beroepsorganisatie²; dit zijn medisch specialisten die immuungecompromitteerde patiënten behandelen.

Hen is verzocht op basis van onderzoeksdata en/of andere inzichten aanbevelingen te formuleren voor hun patiëntengroepen met betrekking tot toediening van een 3^e dosis in dit najaar. Daarbij is verzocht criteria te formuleren waardoor patiëntengroepen geselecteerd kunnen worden voor uitnodiging tot een 3^e dosis. Hierbij wordt initieel geen rekening gehouden met een individuele patiënt, maar wordt voor het selectieproces groepsgewijs gehandeld. Deze selectie door de behandelaars is leidend bij uitvoering van de toediening van een 3^e dosis.

Onderzoeksresultaten vaccinatierespons na standaarddoses

- De door ZonMW gefinancierde onderzoeken tonen aan dat bij een aantal patiëntengroepen (gebaseerd op indeling naar onderliggende aandoening) na de standaarddosering een onvolledige vaccinatierespons (non-responder of low-responder) te verwachten valt. Binnen deze groep is er heterogeniteit in respons, zodat van tevoren niet te voorspellen is voor een individuele patiënt wie toch wel een voldoende vaccinatierespons had na de standaarddosering.
- Daarnaast blijkt dat bij een aantal patiëntengroepen bij de meerderheid van de patiënten na de standaarddosering een adequate vaccinatierespons (responder) te verwachten valt. Binnen deze groepen is er heterogeniteit in respons, waarbij door specifiek medicatiegebruik er mogelijk toch een onvolledige vaccinatierespons is geweest. Ook dat is van tevoren niet te voorspellen voor een individuele patiënt.
- Bij een aantal patiëntengroepen of subgroepen is nog niet bekend uit onderzoek of de meerderheid van de patiënten een voldoende vaccinatierespons ontwikkelt.

Onderzoeksresultaten vaccinatierespons na een 3^e dosis

- Er is beperkt internationaal onderzoek bij patiënten met orgaantransplantatie dat bij low-responders er toch een verbetering van de vaccinatierespons (hogere antistoftiters) optreedt en dat bij een deel van de non-responders er toch een vaccinatierespons optreedt (aanwezigheid van antistoffen). Binnen deze patiëntengroep is er heterogeniteit in respons, zodat van tevoren niet te voorspellen is voor een individuele patiënt wie uiteindelijk wel een voldoende vaccinatierespons heeft.
- Voor de overige patiëntengroepen, of bij gebruik van specifieke immuunsuppressiva of medicatie, is deze data grotendeels afwezig.

² De betrokken beroepsorganisaties zijn de Nederlandse Internisten Vereniging (waaronder de deelverenigingen Nederlandse Vereniging voor Hematologie, Nederlandse Federatie voor Nefrologie, Nederlandse Vereniging voor Immunologie, Nederlandse Vereniging voor Internist-infectiologen, Nederlandse Vereniging voor HIV-behandelaren), de Vereniging voor Medische Oncologie, de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde, de Nederlandse Vereniging voor Reumatologie, de Nederlandse Vereniging van Maag-Darm-Leverartsen, de Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie, de Nederlandse Vereniging voor Neurologie, en de Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose.

Binnen die patiëntengroepen is van tevoren niet te voorspellen voor een individuele patiënt wie uiteindelijk wel een voldoende vaccinatierespons zal krijgen.

Internationale aanbevelingen

Een aantal internationale beroepsverenigingen hebben al een initieel standpunt ingenomen dat op dit moment niet voor hun totale patiëntengroep een 3^e dosis geadviseerd dient te worden (bijv. EULAR). Andere landen hebben al adviezen gepubliceerd welke patiëntengroepen in elk geval een derde dosis zou moeten worden aanbevolen (bijv. VS, Frankrijk, België). Hierin, evenals in het recente [ECDC technical report](#) wordt consistent, net als in bovenstaande lijst, deze derde dosis bij ernstig immuungecompromitteerde patiënten geadviseerd, waarbij zowel deze aandoeningen worden benoemd, als soms ook het gebruik van (specifieke) immunosuppressiva.

Diagnostiek voorafgaand aan 3e dosis

Bij dit traject vanuit de landelijke vaccinatiecampagne maakt standaard diagnostiek (e.g. laboratoriumcriteria zoals afwezige antistofrespons of specifieke antistoftiters) geen onderdeel uit van het selectieproces van patiënten voorafgaand aan de 3^e dosis. Dit komt omdat er nog geen vastgesteld correlaat van bescherming ('correlate of protection') is dat universeel gehanteerd wordt en er geen afspraken over daartoe te gebruiken testen en uitslagen zijn gemaakt. Voor individuele advisering speelt deze vorm van diagnostiek geen rol bij het landelijk programma, want patiëntselectie voor een 3^e dosis zal vooralsnog groepsgewijs of individueel plaatsvinden op basis van aandoening of medicatiegebruik. Mogelijk is dat in de nabije toekomst anders, zodat op individueel niveau wel een vaccinatieadvies gegeven kan worden bij personen die nu nog niet geselecteerd zijn of voor evaluatie van de vaccinatierespons bij personen die een 3^e dosis hebben ontvangen. Zie implementatie aspecten beneden.

Implementatie aspecten

Huidig vaccinaanbod

In tegenstelling tot voorjaar 2021 zijn er voldoende mRNA-vaccins en is er voldoende capaciteit bij de GGDs voor toediening van vaccinatie.

Leeftijdsgroep

De COVID-19 vaccins zijn alleen geregistreerd voor personen van 12 jaar en ouder, dus alleen specifieke immuungecompromitteerde patiënten van 12 jaar en ouder komen in aanmerking voor vaccinatie met de standaard doses van de primaire vaccinatieserie én een eventuele derde dosis.

Selectie

Er is primair voor gekozen voor criteria gebaseerd op aandoening, maar daarnaast wordt ook primaire selectie op specifieke immunosuppressiva geadviseerd of wordt bij een aandoening secundair nog medicatie als additioneel criterium meegewogen (bijv. recente chemotherapie bij solide tumoren). Andere criteria, zoals laboratorium-markers of risico op gecompliceerd beloop, worden nu niet meegenomen. De formulering van de selectie is dusdanig gedefinieerd dat identificatie van deze patiëntengroepen in redelijke mate implementeerbaar is en een beperkte werkdruk op de al drukbezette ziekenhuizen en medisch specialisten legt. Dit betekent in de praktijk dat de formulering of afbakening van groepen

in sommige gevallen breder kan zijn dan strikt genomen medisch inhoudelijk mogelijk noodzakelijk is. Gezien de veiligheid van de vaccins en de noodzaak tot bescherming van de ernstig immuungecompromitteerde patiënten, die zelf meestal een hoog risico op complicaties bij infectie hebben, wordt dit acceptabel geacht.

De patiënten waarbij nu een derde dosis geadviseerd wordt, zullen worden geselecteerd door hun behandelend medisch specialist. Patiënten zullen op 2 manieren worden geselecteerd, via een:

- *Groepsgewijze selectie* bijvoorbeeld via DBC codes, of apotheek registraties of;
- *Individuele selectie* waarbij de behandelend specialist zelf een individu selecteert.

Voor een immuungecompromitteerde patiënt, die niet onder een van de bovengenoemde geïndiceerde patiëntengroepen valt maar met een vergelijkbare ernstige immunestoornis, kan een behandelend specialist ook een derde dosis adviseren en de patiënt hiervoor verwijzen naar de GGD. Er is namelijk heterogeniteit zowel binnen de geselecteerde als de niet-geselecteerde patiëntengroepen. Een medisch specialist kan daarom voor zijn/haar individuele patiënt op basis van additionele overwegingen (bijv. op basis van andere risicofactoren of comorbiditeit, wisselend medicatiegebruik, laboratoriumafwijkingen of verrichte diagnostiek in het kader van onderzoek, vaccinkeuze in het verleden, doorgemaakte COVID-19) een derde vaccinatie nodig achten.

Advies voor additionele vaccindoses

De European Medicines Agency (EMA) [biedt](#) nu al ruimte voor additionele vaccindoses bij specifieke patiëntengroepen, maar besluitvorming hierover ligt volgens de EMA nu nog op nationaal niveau. Het advies voor een derde vaccinatie, zoals is geformuleerd door de medisch specialisten en is overgenomen door VWS, wordt daarmee nu onderdeel van de landelijke vaccinatiecampagne als aanvulling op de basisvaccinatie.

Type vaccin

De derde dosis zal bestaan uit een mRNA-vaccin: Pfizer-vaccin (Comirnaty) of Moderna-vaccin (Spikevax). Hierbij bestaat geen voorkeur tussen één van beide mRNA-vaccins als derde dosis na een eerdere vaccinatie met één van beide mRNA-vaccins of een vectorvaccin (AstraZeneca of Janssen)

Tijdsriteria

Het strikt hanteren van (gewenste) tijdsriteria of intervallen rond toediening van medicatie (immunosuppressiva, chemo-immunotherapie) rond vaccinatie is niet mogelijk. Het tijdstip van vaccinatie is niet (altijd) bekend bij de geautomatiseerde selectie via het ziekenhuis. Daarnaast is er meestal geen wetenschappelijk bewijs voor het exact markeren van specifieke tijdsintervallen vanwege een verondersteld on-off mechanisme m.b.t. aanwezigheid van voldoende vaccinatie respons binnen of buiten dat interval. Ook is er te veel variatie in (her)toediening van medicatie, tijdelijke onderbrekingen of onvoldoende registratie, waardoor dit te bewerkelijk wordt te achterhalen. Dergelijke tijdsintervallen worden ook niet gehanteerd in andere landen. Toediening van de derde dosis kan plaatsvinden minimaal 1 maand (28 dagen) na de laatste vaccinatie. Er is bij de implementatie wel aanvullend ruimte om een 3^e dosis voorlopig uit te stellen in het geval van lopende behandelingen waarbij timing mogelijk invloed heeft op de

vaccinatierespons. Echter, net als bij de toediening van de 2 eerste vaccinaties werd geadviseerd vaccinaties niet uit te stellen in verband met het infectierisico, wordt nu ook voorkeur gegeven aan spoedige vaccinatie dit maal met de 3^e vaccindosis voor het kunnen bereiken van een adequater vaccinatierespons.

Uitnodiging

Deze oproep/uitnodiging zal door het ziekenhuis, dan wel medisch specialist, verstuurd worden. Omdat het programma een doorlopende karakter heeft, kan een medisch specialist ook na de "centrale selectie" altijd nog patiënten op individuele situatie uitnodigen en doorverwijzen naar de GGD. Het ziekenhuis/medisch specialist krijgt zelf de uitnodiging hiervan digitaal tot zijn beschikking. De uitnodiging dient altijd op naam gezet te worden. Bij de GGD is de patiënt verplicht om te uitnodiging mee te nemen. Gedetailleerde werkinstructies hoe te selecteren en uit te nodigen volgen separaat voor de relevante uitvoerders.

Toediening

Toediening van de derde dosis zal plaatsvinden bij de GGD. De patiënten ontvangen een oproep/uitnodiging voor vaccinatie dit najaar. In de uitnodiging staat vermeld hoe zij een afspraak kunnen maken bij de GGD voor toediening van de derde dosis.

Registratie

De toediening van de derde dosis zal worden opgenomen in het vaccinatieregister (CIMS) indien de patiënt daarvoor toestemming geeft. De 3^e dosis wordt geregistreerd als onderdeel van de primaire vaccinatieserie (i.e. zonder apart label in het systeem dat dit een 3^e dosis voor immuungecompromitteerden betreft).

Vragen en contact

Meer informatie is terug te vinden op de [website van het RIVM](#).

Patiënten

- Medisch inhoudelijke vragen (incl. over selectie): Behandelend medisch specialist
- Praktische vragen omtrent vaccinatie: Apart GGD telefoon nummer in uitnodiging
- Algemene informatie omtrent vaccinatie is te vinden bij de [Rijksoverheid](#).

Uitvoerende zorgprofessionals

- Veel gestelde vragen en antwoorden zijn te vinden op [website van het RIVM](#).
- Het medisch inhoudelijke advies is terug te vinden in de [Handleiding COVID-19 vaccinatie van immuungecompromitteerde patiënten](#).
- Medisch inhoudelijke vragen (incl. over selectie): Relevante medische beroepsgroep.
- Vragen omtrent selectie en uitnodiging: bij lokale verantwoordelijke per ziekenhuis.
- Vragen gerelateerd aan de uitvoering: zie [LCI-uitvoeringsrichtlijn COVID-19 vaccinaties](#).