Hoge
Gezondheidsraad

VACCINATIE TEGEN HERPES ZOSTER VIRUS (ZONA)

JULI 2017
HGR NR 9209

.be

Hoge Gezondheidsraad

VACCINATIE TEGEN HERPES ZOSTER VIRUS (ZONA)

JULI 2017
HGR NR 9209

In this scientific advisory report on public health policy, the Superior Health Council of Belgium provides recommendations on the prevention of herpes zoster infections in the Belgian population. This report aims at providing public authorities with specific recommendations on Vaccination against Herpes Zoster (Shingles).

.be

COPYRIGHT

Federale Overheidsdienst Volksgezondheid, Veiligheid van de Voedselketen en Leefmilieu

Hoge Gezondheidsraad
Victor Hortaplein 40 bus 10
B-1060 Brussel

Tel: 02/524 97 97
E-mail: info.hgr-css@health.belgium.be

Auteursrechten voorbehouden.
U kunt als volgt verwijzen naar deze publicatie:
Hoge Gezondheidsraad.Vaccinatie tegen herpes zoster virus (zona). Brussel:HGR; 2017. Advies nr. 9209.

De integrale versie van dit advies kan gedownload worden van de website: **www.hgr-css.be**

Deze publicatie mag niet worden verkocht.

Hoge Gezondheidsraad

ADVIES VAN DE HOGE GEZONDHEIDSRAAD nr. 9209

Vaccinatie tegen herpes zoster

In this scientific advisory report on public health policy, the Superior Health Council of Belgium provides recommendations on the prevention of herpes zoster infections in the Belgian population.

This report aims at providing public authorities with specific recommendations on Vaccination against Herpes Zoster (Shingles).

Versie gevalideerd op het College van
Juli - 2017[1]

I INTRODUCTIE

Het varicella-zostervirus (VZV) is verantwoordelijk voor 2 verschillende klinische syndromen. De primaire VZV-infectie veroorzaakt varicella (water- en windpokken), een besmettelijke huidziekte die typisch bij kinderen voorkomt. Op de Belgische markt zijn verschillende vaccinformulaties (monovalent en samengesteld) tegen de primaire VZV-infectie beschikbaar. Voor de richtlijnen ter preventie van primaire VZV-infecties bij kinderen verwijzen we naar het advies nr. 9212 van de Hoge Gezondheidsraad (HGR).
VZV kan na verscheidene decennia weer opleven en herpes zoster (HZ, zona, gordelroos) veroorzaken. Deze gelokaliseerde of gegeneraliseerde pijnlijke huiduitslag treft voornamelijk oudere volwassenen. Ongeveer één derde van de bevolking zal ooit een HZ-episode doormaken. Postherpetische neuralgie (PHN) is een complicatie van HZ die maanden- tot zelfs jarenlang chronische pijn kan veroorzaken en waarvan de incidentie met toenemende leeftijd stijgt.

Momenteel is er één levend verzwakt virusvaccin tegen herpes zoster in België geregistreerd: Zostavax® (MSD). GSK heeft ook een geïnactiveerd vaccin tegen herpes zoster ontwikkeld: Shingrix®. Dit vaccin is echter nog niet in België geregistreerd.

In dit advies worden de aanbevelingen van de HGR voor het gebruik van het HZ-vaccin ter preventie van HZ en PHN weergegeven.

[1] De Raad behoudt zich het recht voor om in dit document op elk moment kleine typografische verbeteringen aan te brengen. Verbeteringen die de betekenis wijzigen, worden echter automatisch in een erratum opgenomen. In dergelijk geval wordt een nieuwe versie van het advies uitgebracht.

II AANBEVELINGEN EN VACCINATIESCHEMA

- Herpes zoster (HZ) is in België verantwoordelijk voor een aanzienlijke ziektelast en een toenemende leeftijd is een belangrijke risicofactor. Om deze reden adviseert de HGR om Zostavax® in overweging te nemen voor personen boven de 65 jaar.
- Over het beste leeftijdsvenster heerst nog onduidelijkheid en vaccinatie kan op individueel niveau overwogen worden. De voordelen van een vaccinatieprogramma op populatieniveau behoeven echter nadere toelichting.
- Vaccinatie dient aan de hand van een enkelvoudige dosis Zostavax® te gebeuren. Er zijn geen gegevens die het toedienen van een tweede dosis rechtvaardigen.
- Personen met een voorgeschiedenis van HZ en met chronische aandoeningen (bv. diabetes mellitus, chronisch nierfalen, COPD, RA) mogen gevaccineerd worden, tenzij de onderliggende aandoening een contra-indicatie vormt. Dat is bv. het geval bij cellulaire immuundeficiëntie.
- Er werd aangetoond dat het levend verzwakt HZ-vaccin bij personen tussen 50 tot 79 jaar gedurende 5 jaar na de vaccinatie een gedeeltelijke bescherming tegen HZ (werkzaamheid van het vaccin [Vaccine Efficacy, VE] : 52 %) en PHN (VE: 67 %) biedt. Echter, de bescherming neemt over een periode van 10 jaar gestaag af. Er zijn geen gegevens beschikbaar over de werkzaamheid van het vaccin na de leeftijd van 80 jaar.
- Zostavax® mag niet worden gebruikt in de behandeling van acute HZ, voor de preventie van PHN bij een acute HZ of voor de behandeling van PHN. Het is niet nodig om vóór de toediening van Zostavax® het doormaken van varicella te bevragen of serologische testen uit te voeren om de immuniteit voor varicella te bepalen.

Deze aanbevelingen zullen worden herzien zodra andere vaccins op de markt komen of als bijkomende gegevens over de werkzaamheid van het vaccin beschikbaar worden.

Rekening houdend met alle bewijselementen, adviseert de HGR dat vaccinatie tegen HZ in overweging kan worden genomen voor alle personen tussen 65 en 79 jaar.
In geval van immunosuppressieve therapie kan deze vaccinatie worden overwogen vanaf de leeftijd van 50 jaar maar indien mogelijk, ten minste 4 weken vóór het begin van de immunosuppressieve therapie.

Bijwerkingen

Het levend verzwakt HZ-vaccin (Zostavax®) is veilig en er zijn alleen lichte bijwerkingen op de injectieplaats en hoofdpijn als systemische bijwerking gemeld.

Voor een uitgebreide beschrijving van de bijwerkingen van het Zostavax®-vaccin verwijzen we naar de bijsluiter van het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG) en naar het Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie (BCFI/CBIP).

https://www.fagg-afmps.be/nl/MENSELIJK_gebruik/geneesmiddelen/geneesmiddelen/bijsluiters
http://www.bcfi.be/nl/chapters/13?frag=20636&trade_family=30429

Sleutelwoorden en MeSH descriptor terms[2]

MeSH terms*	Keywords	Sleutelwoorden	Mots clés	Schlüsselwörter
Vaccine	Vaccine	Vaccin	Vaccin	Impfstoff
Adults	Adults	Volwassenen	Adultes	Erwachsene
Herpes zoster	Herpes zoster	Herpes zoster	Herpes zoster	Herpes Zoster
Postherpetic neuralgia	Postherpetic neuralgia	Postherpetische neuralgie	Névralgie post-herpétique	Postherpetische Neuralgie

[2] *MeSH (Medical Subject Headings) is the NLM (National Library of Medicine) controlled vocabulary thesaurus used for indexing articles for PubMed http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh.*

INHOUDSTAFEL

I Introductie 1
II Aanbevelingen en vaccinatieschema 2
III Methodologie 5
IV UITWERKING EN ARGUMENTATIE 5
1 Herpes zoster 6
1.1 De infectie 6
1.2 Klinische kenmerken van HZ en PHN. 6
1.3 Epidemiologie 7
1.4 De behandeling van HZ. 11
1.5 Preventie van VZV-transmissie. 11
2 Vaccins 11
(a) Zostavax® (MSD) 11
2.1 Samenstelling en bewaring 11
2.2 Toedieningswijze en posologie 12
2.3 Co-administratie 13
2.4 Klinische werkzaamheid 13
2.5 Immunogeniciteit van Zostavax® 16
2.6 Contra-indicaties, voorzorgen en co-administratie. 16
2.7 Ongewenste effecten 19
(b) Shingrix® (GSK) 20
V CONCLUSIE EN AANBEVELINGEN 22
1.1 Samenvatting 22
1.2 Aanbevelingen voor het gebruik van Zostavax® 22
VI Referenties 24
VII SAMENSTELLING VAN DE WERKGROEP 28

III METHODOLOGIE

Na analyse van de vraag hebben het College en de voorzitter van de werkgroep de nodige expertises bepaald. Op basis hiervan werd een ad-hocwerkgroep opgericht met deskundigen in de volgende disciplines: dermatologie, epidemiologie, infectiologie, ouderengeneeskunde, vaccinologie, algemene geneeskunde, algologie.

De experten van de werkgroep hebben een algemene belangenverklaring en een ad-hocverklaring ingevuld en de Commissie voor Deontologie heeft het potentieel risico op belangenconflicten beoordeeld.

De aanbevelingen berusten op een overzicht van de wetenschappelijke literatuur, zowel uit wetenschappelijke tijdschriften als uit rapporten van nationale en internationale organisaties die in deze materie bevoegd zijn (peer-reviewed), alsook op het oordeel van de experten.

Na goedkeuring van het advies door de werkgroep werden de aanbevelingen door het College gevalideerd.

IV UITWERKING EN ARGUMENTATIE

Afkortingen

AIDS	Acquired ImmunoDeficiency Syndrome
BOI	Burden Of Illness, Ziektelast
CMI	Cell Mediated Immunity, Celgemedieerde immuniteit
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease
CZS	Centraal Zenuw Stelsel
DIC	Disseminated Intravascular Coagulation, gedissemineerde intravasale stolling
gpELISA	Glycoprotein Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay, glycoproteïne enzymgekoppelde immuunadsorbent-techniek
HAS	Haute Autorité de Santé
HGR	Hoge Gezondheidsraad
HIV	Human Immunodeficiency Virus, menselijk immuundeficiëntievirus
HZ	Herpes Zoster
INFγ ELISPOT	INterFeron γ Enzyme-Linked Immunospot
NSAID	Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug, niet-steroïd anti-inflammatoir geneesmiddel
PCR	Polymerase Chain Reaction, polymerasekettingreactie
PHN	Postherpetische neuralgie
QALY	Quality-Adjusted Life Year
RA	Reumatoïde Artritis
RCF	Responder Cell Frequency
VE	Vaccine efficacy, werkzaamheid van het vaccin
VZV	Varicella Zostervirus

1 Herpes zoster

1.1 **De infectie**

De meerderheid van de volwassen bevolking (95 %) werd ooit met het VZV geïnfecteerd (Kogore et al., 2003). Bij de primaire infectie ontwikkelt zich, volgend op de viremische fase, de typische huiduitslag van varicella. Het VZV migreert dan via de sensorische zenuwuiteinden retrograad naar de zenuwlichamen van de ganglia van de dorsale hoorn van het ruggenmerg, waar het latent aanwezig blijft (1 tot 7 % van de sensorische dorsale hoorn ganglia bevatten latent VZV aan <10 genomische kopieën/cel) (Arvin, 1996; Wang et al., 2005). Door reactivatie kunnen er intacte virions ontstaan, die naar de zenuwuiteinden migreren en zich verspreiden in de huid. HZ veroorzaakt typisch pijn, gevolgd door een vesiculaire huiduitslag, verspreid over het dermatoom van de betrokken sensorische zenuw (Arvin, 2005). Hoewel de factoren die reactivatie in de hand werken niet precies gekend zijn, speelt de celgemedieerde immuniteit (CMI) een belangrijke beschermende rol. Er wordt verondersteld dat de CMI tegen VZV op peil wordt gehouden door periodische subklinische endogene reactivatie en door boosting als gevolg van contact met een persoon met een exogene primaire VZV-infectie (Hayward et al., 1991; Thomas et al., 2002).
Er bestaat maar één VZV-serotype, maar toch zijn er meerdere genotypen die geografische segregatie alsook recombinatie vertonen (Oxman et al. , 2010).

1.2 **Klinische kenmerken van HZ en PHN.**

HZ-episodes zijn niet altijd even ernstig: bij kinderen en jonge volwassenen hebben de infecties een milder verloop.
HZ begint typisch met een prodromen dat de HZ-huiduitslag dagen tot weken kan voorafgaan. De symptomen zijn onder meer hoofdpijn, fotofobie, malaise, en, minder frequent, koorts. Abnormale gewaarwordingen en pijn van verschillende intensiteit in de huid komen dikwijls voor. De pijn kan zeurend, brandend, of stekend van karakter zijn. Prodromale pijn komt zelden voor bij personen jonger dan 30 jaar, maar treft de meerderheid van de patiënten met HZ boven de 60 jaar. Overgevoeligheid voor aanraking, pijn uitgelokt door mineure stimuli en hevige jeuk worden dikwijls beschreven (Gilden et al., 1991). Zelden blijft het bij deze symptomen zonder evidente HZ-huiduitslag (*zoster sine herpete*) (Gilden et al., 1992).
HZ manifesteert zich typisch als een huiduitslag die unilateraal is, de middellijn niet overschrijdt en zich beperkt tot 1 of 2 dermatomen (doorgaans thoracaal, cervicaal of oftalmisch). De uitslag evolueert van een maculopapulair erytheem naar clusters van samenvloeiende heldere vesikels die nadien pustulair worden, ulcereren en dan korsten krijgen. De HZ-huiduitslag duurt 7 tot 10 dagen met volledig herstel na 2 tot 4 weken (Rogers et al., 1971). Superinfectie van de HZ-huiduitslag door huidbacteriën is mogelijk (Gnann et al., 2002).
Een frequente complicatie van HZ is PHN, die wordt veroorzaakt door HZ-geïnduceerde neuronale schade. PHN wordt gedefinieerd op basis van de duur van de pijn, die minstens 30 dagen aanhoudt na het ontstaan van de HZ-huiduitslag. PHN-neuralgie kan weken- tot jarenlang pijn van verschillende intensiteit veroorzaken. De helft van de patiënten beschrijft nagenoeg dagelijkse, invaliderende pijn die enkele minuten tot constant aanwezig is. PHN kan een belangrijke impact hebben op het fysiek en psychosociaal welbevinden (Katz et al., 2004). Risicofactoren voor de ontwikkeling van PHN bij HZ zijn de leeftijd, de ernst van de pijn voor en tijdens de HZ-episode, de uitgebreidheid van de HZ-huiduitslag, aantasting van de n. trigeminus en opthalmicus en viremie (Jung et al., 2004).

In 10 % tot 15 % van de gevallen kan HZ zich eveneens manifesteren als HZ ofthalmicus (keratitis (met cornea ulceratie), conjunctivitis, uveitis, (epi)scleritis, retinitis, choroiditis, neuritis optica, ptosis, ooglidretractie, glaucoom) (Shaikh et al., 2002). Laesies op de punt en zijkant van de neus wijzen erop dat de nasociliaire tak, die ook het oog innerveert, is aangedaan. Indien de neus is aangetast, dient er een bijzondere aandacht te worden besteed aan het oog. Minder frequente manifestaties van HZ zijn het Ramsay Hunt syndroom (perifere facialisverlamming, HZ aan het uitwendige oor, trommelvlies met of zonder tinnitus, duizeligheid of doofheid), Bell's palsy ("idiopathische" facialisparese), zoster parese van niet-craniale zenuwen, focale neurologische uitval (granulomateuze angiitis), myelitis, aseptische meningitis, meningo-encefalitis en Guillain-Barré syndroom (Sweeney et al., 2001; Adour, 2001; Braverman et al., 1997; Thomas et al., 1972).
Personen met een verminderde immuniteit kunnen een ernstiger verloop van HZ hebben, die ook langer kan aanslepen (Gann et al., 1991). Complicaties zijn onder meer necrose van de huid en littekens. Gedissemineerde HZ treedt enkel op bij immuungecompromitteerde personen. Bij 10 tot 50 % van de gevallen van gedissemineerde HZ is er viscerale disseminatie door viremie met pneumonie, hepatitis, encefalitis en DIC tot gevolg. Viscerale disseminatie gaat gepaard met een mortaliteit van 5 - 15 % (Merselis et al., 1964). Bij HIV-patiënten komt viscerale disseminatie minder frequent voor, maar kan HZ zich door een meer atypische huiduitslag manifesteren (Glesby et al., 1995).
De diagnose van HZ wordt doorgaans in geval van een typische manifestatie op klinische basis gesteld (Opstelten te al., 2007). HZ dient gedifferentieerd te worden van andere huidaandoeningen (herpes simplex, impetigo, folliculitis,…). Tzanck-uitstrijkjes, virusisolatie in blaasjesvocht, antigeendetectie, PCR en serologie kunnen worden gebruikt om de diagnose te staven (Gnann et al., 2002).

1.3 **Epidemiologie**

1.3.1 Risicofactoren voor HZ en PHN

Leeftijd

Leeftijd is een belangrijke risicofactor voor de incidentie van HZ en PHN. Volgens een verslag van de WHO gepubliceerd in 2014 was de incidentie van HZ bij personen boven de 60 jaar dubbel zo hoog in vergelijking met personen onder de 40 jaar (respectievelijk 6-10 en 2-4 per 1000 persoonsjaren) in verschillende geselecteerde landen. In België was het aantal huisartsbezoeken onder de meer dan 60-jarigen drie keer zo hoog als bij personen onder de 40 jaar (respectievelijk 12 en 4 huisartsbezoeken per 1000 persoonsjaren (zie onderstaande grafiek). Mogelijke factoren die bijdragen tot dit hogere risico zijn: een vermindering van de celgemedieerde immuniteit met toenemende leeftijd, een groot aantal comorbiditeiten, polyfarmacie en een hoge mate van invaliditeit. Onder de leeftijd-gerelateerde veranderingen van het immuunsysteem bevinden zich een daling van de bactericide activiteit en fagocytische capaciteit, een daling in het aantal naïeve T-cellen, een lagere CD4/CD8-ratio, een toename in het aantal geheugen- en effectorcellen, een hoger aantal autoreactieve antistoffen en het vrijkomen van pro-inflammatoire cytokines (bv. IL-6 en IL-10).

Figuur: Invloed van de leeftijd op het aantal consultaties en opnames in het ziekenhuis voor HZ (België) (Bilcke et al.,
2012)

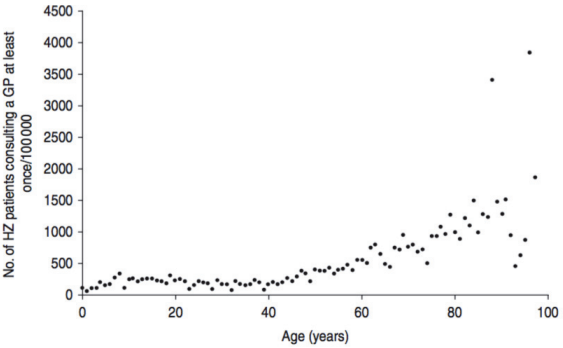

Fig. Annual age-specific number of herpes zoster (HZ) patients with at least one general practitioner (GP) consultation per 100 000 (Scientific Institute of Public Health data, 2006–2008). As the observed rates for ages 102 and 103 are very high (8402 and 15 248/100 000, respectively), these points are not presented in this plot because it would make the plot less informative. Only patients for whom information on age and/or gender was available, are included (97·8 %).

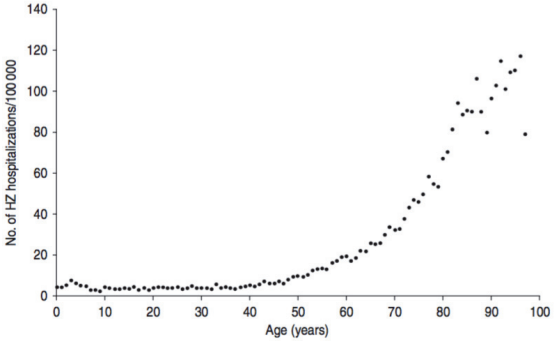

Fig. Average annual number of hospital admissions/100 000 population for primary-cause herpes zoster (HZ), by age (Minimal Clinical Data database, 2000–2007).

Geslacht

Volgens een aantal studies zouden vrouwen een hoger risico op HZ (+ 11 – 38 %) en PHN hebben dan mannen (Oxman et al., 2005; Opstelten et al., 2006). Andere studies konden dit echter niet bevestigen (Donahue et al., 1995).

Ras

De zwarte bevolking lijkt minder frequent HZ (54 – 75 %) te ontwikkelen dan blanken (Thomas et al., 2004).

Immuniteit

Deficiëntie van de CMI bepaalt het risico op HZ. Daarom vertonen bejaarden, personen met hematologische maligniteiten (e.g. Hodgkin lymfoom, vastweefseltumoren, beenmergtransplantatie, orgaantransplantatie en HIV) een verhoogd risico op HZ. Bij inflammatoire aandoeningen (systemische lupus, reumatoïde artritis, granulomatose van Wegener, ziekte van Crohn en ulceratieve colitis alsook multiple sclerose) werd eveneens een verhoogd voorkomen gedocumenteerd.

Blootstelling aan het VZV

HZ veroorzaakt geen varicella-epidemieën. Blootstelling aan varicella kan het risico op HZ reduceren door de VZV-specifieke immuniteit exogeen te bootsen (Thomas et al., 2002). Het is moeilijk in te schatten in welke mate het effect van blootstelling aan varicella de epidemiologie van HZ bij bejaarden en de duur ervan beïnvloedt.

Andere risicofactoren

Mogelijk kunnen heelkunde, trauma en genetische factoren voorbeschikken tot HZ (Thomas et al., 2004; Haanpaa et al., 2002). De rol van stress als risicofactor voor HZ is niet duidelijk (Schmader et al., 1990). Micronutriënten zouden een beschermende werking tegen HZ kunnen hebben. Er werd ook een verband gelegd tussen HZ en een maligniteit tot vijf jaar voor de HZ-episode, depressie tot één jaar voor of na de HZ-episode, fracturen tot twee jaar voor de HZ-episode, astma, auto-immuunziekten en immunosuppressiva één jaar voor of na de HZ-episode (Ogunjimi et al., 2015).

1.3.2 Incidentie van HZ en PHN

HZ

In België ligt de incidentie van HZ tussen 38 en 46 per 10 000 persoonsjaren, en is ze hoger tussen de leeftijd van 70-79 jaar (Sabbe et al., 2012).

Recurrente HZ

HZ lijkt een beschermende werking te hebben tegen daaropvolgende HZ-episodes. De incidentie van herhaalde episodes van HZ is lager dan die van de eerste HZ-episode. In de "Shingles Prevention Study" was de incidentie van herhaalde HZ-episodes in de placebogroep zeer laag tijdens de follow-up (3/1000) (Oxman et al., 2005).

HZ-gerelateerde hospitalisaties

HZ-gerelateerde hospitalisaties zijn moeilijk te kwantificeren in een globale context waarin opnames in het ziekenhuis worden vermeden en getracht wordt ziektes ambulant te verzorgen.

Het is moeilijk om een onderscheid te maken tussen HZ als reden voor de opname in het ziekenhuis en HZ ontstaan tijdens het verblijf in het ziekenhuis. Het hospitalisatiecijfer voor HZ als primaire oorzaak bedraagt in België gemiddeld 14,2/100 000 persoonsjaren en neemt toe met de leeftijd (zie bovenstaande figuur)(Bilcke et al., 2012).

Bij het kwantificeren van PHN-gerelateerde opnames gelden gelijkaardige beperkingen. Bij PHN kan het nodig zijn om bij een groot aantal verschillende diensten (neurologie, anesthesiologie, interne geneeskunde) een specialist te raadplegen.

Immunosuppressieve therapie en HZ van het CZS en de ogen zijn eveneens risicofactoren voor hospitalisatie (Yawn et al., 2007).

HZ-gerelateerde mortaliteit

Mortaliteit door HZ is moeilijk te differentiëren van de mortaliteit toe te schrijven aan onderliggende voorbeschikkende factoren zoals aandoeningen die de immuniteit verminderen (Dworking et al., 1998). Bilcke et al. ramen de HZ-gerelateerde mortaliteit op 0,068/100 000 persoonsjaren, hoewel dit moeilijk in te schatten is vanwege de onspecifieke aard van de HZ-gerelateerde mortaliteit en het feit dat deze op een weinig coherente manier wordt gemeld (Bilcke et al., 2012).

PHN.

Omwille van het ontbreken van een uniforme definitie van PHN, is de incidentie ervan moeilijk te bepalen. Afhankelijk van het gekozen tijdsinterval zal het risico op PHN verschillend zijn. Pijn die 30, 60, 90, 120 of 180 dagen na HZ aanhoudt, is respectievelijk aanwezig in 18 – 30 %, 13 – 18 %, 10 – 12,4 %, 8,4 % of 5 % van de gevallen (Oxman et al., 2005).

1.4 **De behandeling van HZ.**

De topische behandeling van HZ bestaat uit het proper en droog houden van de huidlaesies en het vermijden van topische antibiotische en antivirale behandelingen.
De nucleoside-analogen acyclovir, famciclovir en valacyclovir kunnen bij HZ worden gebruikt. Indien ze gestart worden binnen de 72 uren na het begin van de huiduitslag, reduceren deze antivirale middelen de duur van de virusverspreiding en van de vorming van letsels, de tijd tot heling en de ernst en duurtijd van de acute HZ-gerelateerde pijn (Dworking et al., 2007).
De doeltreffendheid van een antivirale behandeling tegen PHN werd beoordeeld in een Cochrane review die werd gepubliceerd in 2014 (Chen N, 2014) en waarin zes RCT's met in totaal 1 211 deelnemers waren opgenomen. Er werd vier maanden na het begin van de acute herpetische huiduitslag geen significant verschil gevonden in de incidentie van PHN tussen de groepen die acyclovir kregen en de controlegroepen. Dit leidde tot de conclusie dat er solide bewijzen zijn dat orale acyclovir de incidentie van PHN niet significant vermindert. Bovendien zijn er onvoldoende bewijselementen om het effect van andere antivirale behandelingen te bepalen.

Voor de behandeling van acute HZ- en PHN-geïnduceerde pijn worden paracetamol, NSAID's, tricyclische antidepressiva, opiaten, anticonvulsiva en topische analgetica gebruikt (Dworking et al., 2007). Verwijzing naar gespecialiseerde pijncentra kan nodig zijn bij onvoldoende effect.

1.5 **Preventie van VZV-transmissie.**

Personen met HZ vermijden best contact met risicopersonen (zwangere vrouwen, prematuren en personen met een verminderde immuniteit). Personeel in de gezondheidssector met HZ wordt niet tewerkgesteld op de diensten neonatologie en kindergeneeskunde en verzorgt geen patiënten met een sterk verminderde immuniteit. Op andere diensten kunnen ze patiënten verzorgen indien de letsels bedekt zijn. Steeds wordt contact met zwangeren vermeden (CDC, 2006).

Het effect van vaccinatie tegen varicella tijdens de kinderjaren op de incidentie of leeftijdverdeling van HZ blijft controversieel (Tanuseputro et al., 2011)

.

2 Vaccins

Momenteel is er één levend verzwakt virusvaccin tegen herpes zoster in België geregistreerd: Zostavax® (MSD). GSK heeft ook een geïnactiveerd vaccin tegen herpes zoster ontwikkeld (HZ-subunit-vaccin met adjuvans): Shingrix®. Dit vaccin is echter nog niet in België geregistreerd.

(a) Zostavax® (MSD)

2.1 **Samenstelling en bewaring**

De OKA/Merck stam werd in 1974 vanuit een gezond Japans kind met varicella geïsoleerd en verzwakt door seriële passages op 34°C in humane en caviacellen. De stam vertoonde 42 single nucleotide polymorfismen van het wilde type (Oxman CID 2000).
Zostavax® (MSD) is een gelyofiliseerde bereiding van de Oka/Merck stam van het levend verzwakt VZV die ook in de varicellavaccins (Varivax®, Proquad®) gebruikt wordt.
Gereconstitueerd met de bijgeleverde oplosmiddelen, bevat elke 0,65 ml dosis van het vaccin minstens 194 00 PFU (4,29 $\log_{10}$) van de Oka/Merck VZV- stam geproduceerd met behulp van menselijke diploïde cellen (MRC-5).

Ter vergelijking bevat Varivax® minstens 1 350 PFU (3,13 $\log_{10}$) en Proquad® minstens 9 840 PFU (3,993 $\log_{10}$). Om deze reden is de minimale werkzaamheid van het HZ-vaccin 14 keer groter dan die van het varicellavaccin. Elk vaccin bevat eveneens antigenisch materiaal van niet-viabele Oka/Merck VZV.
Bijkomende vaccincomponenten zijn:

- sucrose
- gehydrolyseerde varkensgelatine
- NaCl
- mononatrium L-glutamaat
- dibasisch natriumfosfaat
- KCl
- Residuele componenten van MRC-5 cellen (o.a. DNA en proteïnen).
- Kaliumdiwaterstoffosfaat
- Natriumhydroxide
- Ureum
- Kleine hoeveelheden neomycine en kalfsrunderserum.

Het vaccin bevat geen thimerosal of andere bewaarmiddelen. Het gelyofiliseerd HZ-vaccin moet worden bewaard aan een temperatuur van ≤ - 15 °C in een diepvriezer met monitoring. Wanneer de diepvriezer tijdelijk niet ter beschikking is, dient het vaccin op droog ijs geplaatst te worden in een geschikte container die kan afgesloten worden.
Het oplosmiddel (water) dient apart bewaard te worden op kamertemperatuur of in de koelkast.
Het vaccin dient samengesteld te worden volgens de instructies van de fabrikant en enkel met het oplosmiddel dat wordt meegeleverd. Het samengestelde vaccin dient tegen licht beschermd te worden en zo snel mogelijk (d.w.z. binnen de 30 minuten na samenstelling) toegediend te worden. De stabiliteit onder optimale bewaaromstandigheden bedraagt volgens de instructies van de fabrikant 18 maanden.

2.2 **Toedieningswijze en posologie**

Zostavax® wordt als enkelvoudige dosis van 0,65ml subcutaan (SC) toegediend in het gebied van de deltaspier van de bovenarm. Intravasculaire of intramusculaire (IM) toediening zijn niet aangewezen. Om het levend verzwakt Oka/Merck VZV niet te inactiveren moeten de spuiten die voor vaccinatie gebruikt worden, vrij zijn van bewaarmiddelen, antiseptica en detergenten. Bij patiënten met een ernstige trombopenie of stollingsstoornissen dient de subcutane toediening de voorkeur te krijgen

Informatie voor de patiënten is beschikbaar op de volgende website van het BCFI: http://www.bcfi.be/nl/chapters/13?frag=20636.

In een recente gerandomiseerde “open label” studie (Diez-Domingo et al., 2015) uitgevoerd met 354 deelnemers van ≥50 jaar, werd intramusculaire toediening vergeleken met subcutane toediening indien 4 weken na de vaccinatie de antistoftiters aan de hand van de glycoproteïne enzymgekoppelde immuunadsorbent-techniek (non-inferioriteitsdesign) werden gemeten. Bij 50-plussers triggerde Zostavax® na IM-toediening immuunresponsen die vergelijkbaar waren met die na een SC-toediening en werd deze goed verdagen. Er waren minder reacties op de injectieplaats dan bij de SC-toediening. De systemische bijwerkingen waren in beide groepen vergelijkbaar. Reacties op de injectieplaats kwamen minder frequent voor bij IM-toediening dan bij SC-toediening: respectievelijk erytheemvorming (15,9 % versus 52,5 %), pijn (25,6 % versus 39,5 %) en zwelling (13,6% versus 37,3 %).

2.3 **Co-administratie**

De immunogeniciteit van Zostavax® en die van het trivalent geïnactiveerd influenzavaccin zijn onveranderd wanneer ze tegelijkertijd worden toegediend (Kerzner et al.).
Er zijn geen gegevens over het simultaan toedienen van andere vaccins die aanbevolen worden bij de oudere bevolking. Een studie naar de immunogeniciteit bij simultane toediening met het 23-valent pneumokokken polysaccharidenvaccin werd afgerond, maar de resultaten zijn nog niet beschikbaar.
Men kan stellen dat het simultaan toedienen van levend verzwakte en geïnactiveerde vaccins niet resulteert in een verminderde immuunrespons of in meer bijwerkingen. Daarom mag Zostavax® tijdens hetzelfde doktersbezoek samen met andere vaccins (bv. Td, Tdap, 23-valent pneumokokken polysaccharidenvaccin) worden toegediend (CDC, 2006).
Elk vaccin dient op een verschillende plaats en met verschillende spuiten toegediend te worden. Simultane toediening van Zostavax® met een geïnactiveerd vaccin is mogelijk. Een sperperiode van 4 weken voor en na vaccinatie met een ander levend verzwakt vaccin wordt best in acht genomen wanneer men vaccinatie met Zostavax® overweegt (CDC, 2006).

2.4 **Klinische werkzaamheid**

De fase 3 gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde “Shingles Prevention Study” (SPS) evalueerde de werkzaamheid van Zostavax® bij 38 546 volwassenen ≥ 60 jaar (mediaan: 69,4 jaar; range: 59-99 jaar) die ooit varicella hadden doorgemaakt of al ten minste 30 jaar in de VS verbleven (Oxman et al., 2005). Uitsluitingscriteria voor deelname waren:

- HZ in de voorgeschiedenis
- allergische gevoeligheid tegenover een vaccincomponent
- aandoeningen geassocieerd met een verminderde immuniteit
- aandoeningen die de evaluaties in de studie bemoeilijken (bv. levensverwachting < 5 jaar, verminderde cognitie, dermatologische aandoeningen, chronische pijn, hardhorigheid en verminderde mobiliteit).

De gemiddelde opvolgingstijd van de studiepopulatie na vaccinatie bedroeg 3,1 jaar.
HZ werd bevestigd door PCR (93 %), cultuur (1 %) of door 5 HZ-specialisten (6 %).
De incidentie van HZ en PHN (gedefinieerd als pijn ≥ 3/10 op een numerieke pijnschaal gedurende ≥ 90 dagen na het begin van de HZ-huiduitslag) en de *burden of illness* (BOI, gemiddelde per studiegroep van de ernst van de HZ (d.w.z. de oppervlakte onder de curve van de ernst van de pijn t.o.v. de duur van de pijn per proefpersoon)) werden gedurende de studieperiode opgevolgd.
Er traden 315 gevallen van HZ op in de vaccingroep en 642 in de placebogroep.

TABLE ^. Efficacy of ZOSTAVAX® compared with a placebo, by age group — Shingles Prevention Study*

	ZOSTAVAX®				Placebo				Efficacy					
Age group (yrs)†	No. subjects	HZ cases	PHN cases§	% HZ cases with PHN§	No. subjects	HZ cases	PHN cases§	% HZ cases with PHN§	HZ % (95% CI**)	PHN§ %	PHN§ (95% CI)	PHN§ with HZ %	PHN§ with HZ (95% CI)	Burden of illness (BOI) %	Burden of illness (BOI) (95% CI)
60–69	10,370	122	8	6.6	10,356	334	23	6.9	64	(56–71)	65.7	(20.4–86.7)	5	(-107–56)	65.5	(51.5–75.5)
70–79	7,621	156	12	7.7	7,559	261	45	17.2	41	(28–52)	66.8	(43.3–81.3)	55	(18–76)	55.4	(39.9–66.9)
≥80	1,263	37	7	18.9	1,332	47	12	25.5	18	(-29–48)	—	¶	26	(-69–68)	—	¶
Total	19,254	315	27	8.6	19,247	642	80	12.5	51	(44–58)	66.5	(47.5–79.2)	39††	(7–59)	61.1	(51.1–69.1)

* The analysis was performed on the Modified Intent-To-Treat (MITT) population that included all subjects randomized in the study who were followed for at least 30 days postvaccination and did not develop an evaluable case of herpes zoster (HZ) within the first 30 days postvaccination.
† Age strata at randomization were aged 60–69 years and ≥70 years.
§ Postherpetic neuralgia (PHN) was defined as HZ-associated pain rated as three or more, on a scale ranging from 0 (no pain) to 10 (pain as bad as you can imagine), persisting or appearing more than 90 days after onset of HZ rash using Zoster Brief Pain Inventory.
¶ VE for PHN and BOI calculated for the age groups 60–69 and ≥70 years.
** Confidence interval.
†† Age-adjusted estimate based on the age strata (age 60–69 years and ≥70 years) at randomization.
Sources: Oxman MN, Levin MJ, Johnson GR, et al. Zoster Prevention Study Group. A vaccine to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults. N Engl J Med 2005;352:2271-84; ZOSTAVAX®. Package Insert. Merck & Co., Inc, Whitehouse Station, NJ 08889.

Zostavax® reduceert het risico op HZ met 51,3 %, op PHN met 66,5 % en de BOI met 61,1 %. De werkzaamheid van Zostavax® tegen PHN stijgt van 58,9 tot 72,9 % wanneer de duur van de pijn die wordt gebruikt om PHN te definiëren, wordt verhoogd van 30 naar 180 dagen. Voor proefpersonen die HZ ontwikkelden, reduceerde het vaccin de incidentie van PHN met 39 %. De werkzaamheid van Zostavax® om HZ te voorkomen neemt af met de leeftijd (60- 69 jaar: 64 % [BI 95 %: 56-71 %; 70-79 jaar: 41% [BI 95 %: 28-52]; ≥ 80 jaar: 18 % [BI 95 %: -29-48 %]). Wat het effect van Zostavax® op de BOI en de incidentie van PHN betreft, zijn er geen significante leeftijd-gerelateerde verschillen. De VE voor PHN bedroeg 65,7% voor de leeftijdsgroep 60-69 jaar [BI 95 %: 20,4-86,7] en 66,8 voor de leeftijdsgroep 70-79 jaar (BI 95 %: 43,3-81,3] (er zijn geen gegevens beschikbaar voor de leeftijdsgroep ≥ 80 jaar). De VE voor de BOI bedroeg 65,5% voor de leeftijdsgroep 60-69 jaar [BI 95 %: 51,5-75,5] en 55,4 voor de leeftijdsgroep 70-79 jaar [BI 95 %: 39,9-66,9] (er zijn geen gegevens beschikbaar voor de leeftijdsgroep ≥ 80 jaar).

Hoe de werkzaamheid van Zostavax® voor de preventie van HZ en PHN in de loop van de tijd evolueert, wordt weergegeven in de volgende figuur. Deze gegevens werden verder uitgebreid naar een opvolging van 10 jaar (zie hieronder).

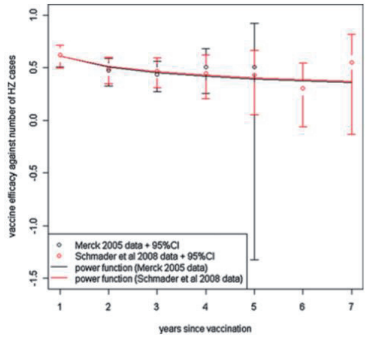

Fig. Observed data and fitted power models for vaccine efficacy against herpes zoster (HZ) cases for 5 and 7 years since vaccination. Models represent power functions fitted on data for a period of 5 years (Merck [18] data) and 7 years (Schmader et al. [19] data) after vaccination.

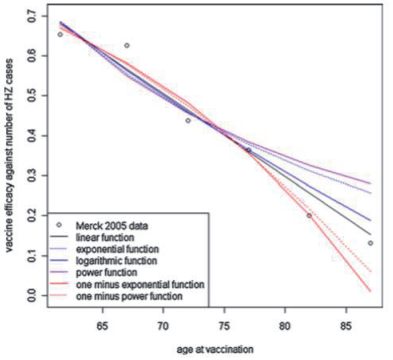

Fig. Observed data and fitted models for vaccine efficacy against herpes zoster (HZ) cases by age at vaccination.

Na de SPS-studie ging de *Short-Term Persistence Substudy* (STPS) van start met tot doel tot 7 jaar na de vaccinatie elk jaar te beoordelen in hoeverre het vaccin werkzaam blijft (Schmader et al., 2012). In deze studie werden 7 320 vaccinontvangers en 6 950 placebo-ontvangers uit de oorspronkelijke SPS-studie opnieuw opgenomen. Voor alle 3 uitkomsten bleek uit het onderzoek naar de werkzaamheid van het vaccin per jaar na de vaccinatie dat deze na jaar 1 begon te dalen, en daarna verder afzwakte. Een statistisch significante daling van de werkzaamheid van het vaccin werd na 5 jaar vastgesteld m.b.t. de incidentie en BOI van HZ. In vergelijking met de SPS-studie daalde de werkzaamheid van het vaccin voor de HZ BOI in de STPS-studie van 61,1 % [BI 95 %: 51,1-69,1] naar 50,1 % [BI 95 %: 14,1-71,0], de incidentie van PHN van 66,5 % [BI 95 %: 47,5-79,2] naar 60,1 % [BI 95 %:-9,8-86,7] en de incidentie van HZ van 51,3 % [BI 95 %: 44,2-57,6] naar 39,6 % [BI 95 %: 18,2-55,5].

Table 2. Estima d Efficacy of Zoster Vaccine, by Year After Vaccination, in the Shingles Prevention Study (SPS) Population, the Short-Term Persistence Substudy (STPS) Population, and the Combined SPS and STPS Populations

Time Since Randomization (Years)[a]	Vaccine Efficacy for HZ BOI Point Estimate, % (95% CI)	Vaccine Efficacy for Incidence of PHN Point Estimate, % (95% CI)	Vaccine Efficacy for Incidence of HZ Point Estimate, % (95% CI)
Year 1	79.2 (66.8–86.9)	83.4 (56.7–95.0)	62.0 (49.6–71.6)
Year 2	54.9 (32.0–70.1)	69.8 (27.3–89.1)	48.9 (34.7–60.1)
Year 3	44.4 (17.6–62.5)	38.3 (–44.7 to 75.0)	46.8 (31.1–59.2)
Year 4	66.9 (37.5–82.5)	60.7 (–36.3 to 91.0)	44.6 (20.5–61.8)
Year 5	74.9 (48.6–87.7)	73.8 (–37.8 to 97.3)	43.1 (5.1–66.5)
Year 6	23.6 (–58.1 to 63.1)	32.0 (–100.0 to 87.3)	30.6 (–6.0 to 54.6)
Year 7[b]	72.5 (9.9–91.6)	60.0 (–4.5 to 97.1)	52.8 (–16.5 to 80.5)
SPS			
Years 0.0–4.9	61.1 (51.1–69.1)	66.5 (47.5–79.2)	51.3 (44.2–57.6)
STPS			
Years 3.3–7.8	50.1 (14.1–71.0)	60.1 (–9.8 to 86.7)	39.6 (18.2–55.5)
SPS + STPS			
Years 0.0–7.8	58.6 (48.6–66.6)	64.9 (47.4–77.0)	48.7 (42.0–54.7)

Abbreviations: BOI, burden of illness; CI, confidence interval; HZ, herpes zoster; PHN, postherpetic neuralgia; SPS, Shingles Prevention Study; STPS, Short-Term Persistence Study.

[a] For the calculation of vaccine efficacy, HZ events and person-years of follow-up were pooled for SPS and STPS for years 4 and 5 after vaccination. For year 4, 97% of person-years of follow-up were from SPS subjects, and 3% were from STPS subjects. For year 5, 16% of person-years of follow-up were from SPS subjects, and 84% were from STPS subjects. For years 6 and 7, 100% of person-years of follow-up were from STPS subjects.

[b] Year 7 includes a small number of person-years of follow-up from year 8 (111.5 person-years of follow-up for the zoster vaccine group and 13.3 person-years of follow-up for the placebo group).

In de *Long-Term Persistence Substudy (LTPS)* werd de beoordeling verlengd naar 11 jaar na de vaccinatie voor 6 867 ontvangers van het vaccin uit de SPS-studie. In vergelijking met de SPS-studie daalde de geschatte vaccinwerkzaamheid in de LTPS-studie van 61,1% [BI 95 %: 51,1-69,1] naar 37,3 % [BI 95 %: 26,7-46,4] voor de aan herpes zoster (HZ) gerelateerde BOI, van 66,5 % [BI 95 %:47,5-79,2] naar 35,4 % [BI 95 %: 8,8-55,8] voor de incidentie van postherpetische neuralgie, en van 51,3 % [BI 95 %: 44,2-57,6] naar 21,1 % [BI 95 %: 10,9-30,4] voor de incidentie van HZ, en liep deze voor alle 3 uitkomstmaten terug van jaar 7 tot 11 na de vaccinatie. De werkzaamheid van het vaccin m.b.t. de aan HZ gerelateerde BOI was significant hoger dan nul gedurende jaar 10 na de vaccinatie, terwijl de werkzaamheid van het vaccin m.b.t. de incidentie van HZ alleen gedurende jaar 8 groter dan nul was en nadien niet meer statistisch significant was.

In een "real life" retrospectieve cohortstudie (75 761 ontvangers tegenover 227 283 op hen afgestemde niet-gevaccineerde personen) gevoerd in Zuid-Californië tussen 2007 en 2009 bij thuiswonende volwassenen boven de 60 jaar ging de incidentie van HZ achteruit van 13 gevallen/1000 persoonsjaren bij ongevaccineerde personen naar 6,4 gevallen/1000 persoonsjaren voor gevaccineerde personen (Hazard Ratio: 0,45 [95 % BI: 0,42-0,48](Tseng et al., 2011). Deze resultaten werden vastgesteld bij alle leeftijdsgroepen en personen met chronische ziekten. Het aantal gevallen van oftalmische HZ en HZ-gerelateerde ziekenhuisopnames daalde met respectievelijk 63 % (HR: 0,37 [95 % BI: 0,23-0,61]) en 65 % (HR: 0,35 [[95 % BI: 0,24-0,51]).

In een andere retrospectieve populatiegebaseerde cohortstudie die tussen 2007 en 2009 werd gevoerd met 766 330 Medicare-ontvangers boven de 65 jaar en met een laag vaccingebruik (3,9 %) daalde het incidentiecijfer van HZ van 10/1000 persoonsjaren onder de niet-gevaccineerde ontvangers naar 5.4 gevallen/1000 persoonsjaren in de gevaccineerde groep (daling van 52 %) (Langan et al., 2013).

Table : Vaccine Efficacy of Zoster Vaccine Estimated for Years Postvaccination in the Shingles Prevention Study, the Short-Term Persistence Substudy, and the Long-Term Persistence Substudy

Time Period Since Randomization[a], y	No. of PY	Burden of Illness (Zoster Vaccine Group)	Vaccine Efficacy for HZ BOI Point Estimate (95% CI)	Incidence of PHN (Zoster Vaccine Group)	Vaccine Efficacy for Incidence of PHN Point Estimate (95% CI)	Incidence of HZ (Zoster Vaccine Group)	Vaccine Efficacy for Incidence of HZ Point Estimate (95% CI)
SPS + STPS[b]							
Year 1	17 584	0.43	79.2 (66.8–86.9)	0.28	83.4 (56.7–95.0)	3.9	62.0 (49.6–71.6)
Year 2	18 869	0.78	54.9 (32.0–70.1)	0.37	69.8 (27.3–89.1)	5.4	48.9 (34.7–60.1)
Year 3	15 181	0.98	44.4 (17.6–62.5)	0.66	38.3 (–44.7 to 75.0)	6.1	46.8 (31.1–59.2)
Year 4[a]	6264	0.76	66.9 (37.5–82.5)	0.64	60.7 (–36.3 to 91.0)	7.8	44.6 (20.5–61.8)
Year 5[a]	3180	0.68	74.9 (48.6–87.7)	0.63	73.8 (–37.8 to 97.3)	8.2	43.1 (5.1–66.5)
Year 6[a]	4850	1.81	23.6 (–58.1 to 63.1)	0.83	32.0 (–100.0 to 87.3)	9.9	30.6 (–6.0 to 54.6)
LTPS							
Year 7[c]	6865	1.37	47.7 (20.9–65.5)	1.31	26.3 (–40.0 to 66.3)	7.0	46.0 (28.4–60.2)
Year 8[c]	6564	1.46	46.2 (25.8–61.0)	1.37	27.5 (–37.5 to 66.9)	9.0	31.1 (11.2–47.6)
Year 9	6280	2.04	27.6 (4.5–45.1)	0.80	60.5 (7.7–87.2)	12.3	6.8 (–16.5 to 26.4)
Year 10	5005	1.95	33.3 (1.5–54.8)	1.20	44.2 (–21.5 to 79.5)	11.4	14.1 (–11.3 to 34.9)
Year 11	1470	2.80	7.9 (–48.6 to 42.9)	2.04	11.5 (–100.0 to 81.7)	13.6	–1.7 (–57.1 to 37.9)
SPS (years 0.0–4.9)[b]	58 203	0.73	61.1 (51.1–69.1)	0.46	66.5 (47.5–79.2)	5.4	51.3 (44.2–57.6)
STPS (years 3.3–7.8)[b]	9967	1.42	50.1 (14.1–71.0)	0.70	60.1 (–8.8 to 86.7)	8.4	39.6 (18.2–55.5)
LTPS (years 4.7–11.6)	25 250	1.74	37.3 (26.7–46.4)	1.27	35.4 (8.8–55.8)	10.3	21.1 (10.9–30.4)

Results of the primary vaccine efficacy analysis by year postvaccination are reported here for the SPS + STPS (years 1–6), and for the LTPS (years 7–11).

Abbreviations: BOI, burden of illness; CI, confidence interval; HZ, herpes zoster; LTPS, Long-Term Persistence Substudy; PHN, postherpetic neuralgia; PY, person-years; SPS, Shingles Prevention Study (primary efficacy study for the zoster vaccine); STPS, Short-Term Persistence Substudy.

[a] For the calculation of vaccine efficacy in years 4 and 5 postvaccination, HZ events and PY of follow-up were pooled for the zoster vaccine recipients in the SPS and the STPS. For year 4, PY were 97% from the SPS and 3% from the STPS. For year 5, PY were 16% from the SPS and 84% from the STPS. For year 6, 100% of the events and PY were from STPS subjects.

[b] Results previously published [4] and shown here for reference.

[c] For the calculation of vaccine efficacy in years 7 and 8, HZ events and PY of follow-up were pooled for the zoster vaccine group in the STPS and the LTPS, and historical model placebo control groups were determined by incorporating data from the placebo group in the SPS. For year 7, 31% (2136/6861) of PY were from the STPS and 69% (4725/6861) were from the LTPS. For year 8, 8% (542/6577) of PY were from the STPS and 92% (6035/6577) were from the LTPS.

For years 9–11, HZ events and PY of follow-up for the zoster vaccine group were all from LTPS subjects, and historical model placebo control groups were determined by incorporating data from the placebo group in the SPS. There were 37 PY of follow-up from 294 subjects in year 12; these were excluded from the by-year analysis.

2.5 **Immunogeniciteit van Zostavax®**

De immunogeniciteit van Zostavax® werd in een substudie van de “Shingles Prevention Study” bij 1 395 proefpersonen onderzocht (Oxman et al., 2005). Zostavax® veroorzaakt VZV-specifieke immuniteit en verhoogt het T-cel geheugen, gemeten (door gpELISA, RCF en INFγ ELISPOT) na 6 weken. De immuunrespons is omgekeerd evenredig met het risico op het ontwikkelen van HZ. Er is geen duidelijke dosis-respons relatie tussen het vaccin en de VZV-antistoffen. De CMI-respons bereikt 1 tot 3 weken na vaccinatie een hoogtepunt en is groter voor de leeftijdsgroep 60 - 69 jaar dan voor de leeftijdsgroep ≥ 70 jaar. Deze sterkere CMI-respons (RCF en INFγ ELISPOT) houdt gedurende 3 tot 6 jaren aan.

2.6 **Contra-indicaties, voorzorgen en co-administratie.**

Allergie tegen componenten van het vaccin

Zostavax® mag niet worden toegediend wanneer er een anafylactische reactie is opgetreden tegen één van de componenten van het vaccin, inclusief neomycine en gelatine.
Een allergie voor neomycine uit zich meestal als contactdermatitis. Contactdermatitis door neomycine vormt op zich geen contra-indicatie voor vaccinatie met Zostavax®.

Personen met verminderde immuniteit

Zostavax® mag niet worden toegediend aan personen met een primaire of verworven immuundeficiëntie:

- Personen met actieve leukemie, lymfoom of andere maligniteiten die het beenmerg of lymfatisch systeem aantasten. Zostavax® kan toegediend worden bij personen in remissie, indien er minstens 3 maanden geen chemo- of radiotherapie werd toegepast.
- Personen die een hematopoïetische stamceltransplantatie ondergaan (CDC, 2006).
- Personen met AIDS of andere manifestaties van HIV, waaronder een aantal CD4+-T-cellen van ≤ 200/mm³ of ≤ 15 % totale lymfocytose. Indien het aantal T-cellen hoger is dan 200/mm^3 , mag Zostavax® veilig worden toegediend.
- Personen onder immunosuppressiva:
  - Hoge doses corticosteroïden (≥ 20 mg/dag prednison of equivalente doses) ≥ 2 weken.
    Lage doses systemische corticosteroïden (< 20 mg /dag prednison), kortdurende (< 14 dagen), topische of intra-articulaire (eveneens steroïdinjecties in pezen en bursae) corticotherapie worden niet beschouwd als dermate immunosuppressief dat de veiligheid van vaccinatie met Zostavax® in het gedrang komt. De veiligheid, tolerantie en immunogeniciteit van Zostavax® bij chronische systemische corticotherapie (5 - 20 mg prednison) wordt momenteel bestudeerd.
    Behandeling met methotrexaat (≤ 0,4 mg/kg/week), azathioprine (≤ 3,0 mg/kg/dag) of 6-mercaptopurine (≤ 1,5 mg/kg/dag) worden om dezelfde reden niet beschouwd als een contra-indicatie voor vaccinatie met Zostavax®.

Andere speciale omstandigheden:

- Er wordt aanbevolen om 2 tot 4 weken voor een geplande immunosuppressie over te gaan tot vaccinatie (Harpaz et al., 2008).
- Personen met een stoornis van de humorale immuniteit (bv. hypo- of dysgammaglobulinemie) mogen het vaccin krijgen.
- Personen die met recombinant humane immuunmodulatoren worden behandeld: vaccinatie dient te gebeuren voor het starten van een dergelijke behandeling of minstens 1 maand na het staken van een dergelijke therapie.
- Voor patiënten met systemische lupus erythematosus (SLE) heeft een "open-label" vaccinatieonderzoek aangetoond dat Zostavax®-vaccinatie een meetbare immuunrespons opwekte bij deze cohort van patiënten met milde SLE die milde-matige immunosuppressieve geneesmiddelen kregen. In deze kleine patiëntencohort werden geen herpetiforme laesies of lupus opflakkeringen vastgesteld. Uit deze pilootstudie werden de volgende patiënten uitgesloten: patiënten met een SLEDAI-score > 4, patiënten die met mycophenolate mofetil of cyclofosfamide, biologische middelen of met > 10 mg prednison per dag behandeld werden (Guthridgeet al., 2013).
- Zostavax® zou veilig kunnen worden toegediend aan volwassenen met een **matige** immunosuppressie, zoals reumatoïde artritis of psoriasis, die met matige doses methotrexaat, corticosteroïden of tumornecrosefactor-remmers worden behandeld (Oxman et al., 2010).

Zwangerschap

Zwangere vrouwen mogen niet gevaccineerd worden met Zostavax®. Een zwangerschap moet worden vermeden tot 4 weken na de vaccinatie. De effecten van Zostavax® op de foetus zijn ongekend. Het wild type VZV houdt een klein risico in voor de foetus (CDC, 2006). Waarschijnlijk is het risico verbonden aan het Oka/Merck VZV nog lager.

De meeste personen zullen reeds vóór de vaccinatie antistoffen tegen varicella hebben, hetgeen de virale replicatie en het risico voor de foetus verder reduceert. Indien een zwangerschap optreedt binnen de 4 weken na een vaccinatie met Zostavax® is specialistisch advies gewenst. Meestal zal het toedienden van Zostavax® geen reden zijn om te beslissen over te gaan tot een zwangerschapsonderbreking.

Personen die reeds HZ doormaakten

Hoewel nog geen gegevens beschikbaar zijn over de veiligheid en werkzaamheid van het vaccin voor deze groep van personen, vormt HZ in de voorgeschiedenis geen contra-indicatie voor vaccinatie met Zostavax® (Yawn et al., 2007). Toen Hope-Simpson in 1965 de hypothese formuleerde dat blootstelling aan het varicellavirus immuniteit tegenover VZV opwekt, berekende hij dat de helft van de mensen die de leeftijd van 85 jaar bereiken, een HZ-episode zouden doormaken, maar dat slechts 1 % ook een tweede episode zouden kennen. In de SPS-studie werden onder de 642 placebo-ontvangers die een eerste HZ-episode doormaakten, maar 2 gevallen vastgesteld waarin ook een tweede episode optrad (Weinberg et al., 2009). Het optimale vaccinatiemoment en de doeltreffendheid ervan na een eerste episode zijn nog steeds omstreden onderwerpen. Aangezien de cellulaire immuunrespons op Zostavax® gedurende de drie jaar na de vaccinatie vergelijkbaar is met die na een HZ-episode, zouden we kunnen adviseren om vaccinatie bij immunocompetente personen na het doormaken van een eerste HZ-episode met tenminste drie jaar uit te stellen (Cohen et al., 2013).

Personen onder antivirale behandeling

Het gebruik van antivirale medicatie gericht tegen herpesvirussen (acyclovir, famciclovir en valacyclovir) dient minstens 24 uren voor en tot minstens 14 dagen na vaccinatie met Zostavax® onderbroken te worden (CDC, 2008).

Personen die bloedderivaten toegediend krijgen

Zostavax® kan worden toegediend op eender welk moment (voor, tijdens en na) de toediening van bloed en bloedderivaten. VZV-antistoffen blijven in hoge titers aanwezig na het doormaken van varicella en worden in dezelfde concentraties teruggevonden in bloed en bloedderivaten (Levin et al., 2008).

Moeders die borstvoeding geven

Afgezien van het feit dat moeders die borstvoeding geven, niet tot de doelpopulatie (≥ 60 jaar) behoren, is het vaccineren van deze personengroep niet gecontra-indiceerd omdat het Oka/Merck VZV niet in de moedermelk wordt teruggevonden (CDC, 2008).

Matig tot ernstige acute ziekte

Bij personen met een ernstige acute ziekte wordt de vaccinatie met Zostavax® best uitgesteld tot na herstel van de acute ziekte (CDC, 2008).

Risico op transmissie van Oka/Merck na vaccinatie met Zostavax®

Bijkomende maatregelen zijn niet nodig wanneer een persoon die gevaccineerd werd met Zostavax® in contact komt met een persoon met verhoogde vatbaarheid voor VZV, tenzij er een varicella-achtige huiduitslag ontstaat bij de gevaccineerde. Standaard contactmaatregelen zijn dan van kracht. Transmissie van Oka/Merck werd niet gedocumenteerd in de “Shingles Prevention Study” (CDC, 2008).

Specifieke immuunglobulines (Varizig™) moeten niet gebruikt worden omdat de kans op ernstige ziekte door transmissie van Oka/Merck gering is. Desgewenst kunnen de antivirale middelen die ter beschikking staan voor de behandeling van HZ gebruikt worden.

2.7 **Ongewenste effecten**

2.7.1 Ernstige bijwerkingen

In de "Shingles Prevention Study" werd er geen verschil in ernstige bijwerkingen geregistreerd tussen de vaccin- en de placebogroep. In een substudie bij 6 616 proefpersonen werd een verhoogd risico (x 1,5; vaccin: 1,9 % vs. placebo 1,3 %, 95 % BI: 1-2,3) op ernstige bijwerkingen vastgesteld ten nadele van het vaccin. Er werd echter qua tijdstip of klinische presentatie geen causaal verband met de vaccinatie gevonden. De mortaliteit en het aantal hospitalisaties waren vergelijkbaar in de 2 studiegroepen (Oxman et al., 2005). In de STPS- en de LTPS-substudies werden tijdens de follow-up (11 jaar) geen ernstige bijwerkingen gemeld die mogelijk vaccinatie-gerelateerd zijn. Bovendien was ook het sterftecijfer onder de vaccin- en placebo-ontvangers vergelijkbaar (gemiddeld 1 sterfgeval/100 persoonsjaren).

2.7.2 Milde lokale en systemische bijwerkingen

In de "Shingles Prevention Study" werden gedurende de eerste 42 dagen na de injectie bijwerkingen geregistreerd. Er werden meer bijwerkingen op de injectieplaats (roodheid, pijn, zwelling, warmte en jeuk) gerapporteerd bij de vaccingroep (48,3 %) dan bij de placebogroep (16,6 %, P<0,05). Het risico op deze lokale bijwerkingen was groter in de leeftijdsgroep 60-69 jaar (58,3 %) dan in de leeftijdsgroep ≥ 70 jaar (41,3 %). De meeste lokale bijwerkingen zijn mild en verdwijnen binnen de 4 dagen.
Minder ernstige systemische bijwerkingen werden frequenter bij de vaccingroep (6,3 %) dan bij de placebogroep (4,9 %, P<0,05) vastgesteld. Er werd geen verschil in koorts na vaccinatie genoteerd tussen de 2 studiegroepen (Oxman et al., 2005).
Systemische reacties kwamen zelden voor en werden iets vaker bij de vaccingroep gerapporteerd. Meestal ging het om hoofdpijn (respectievelijk 9,4 % versus 8,2 %).
Het aantal personen met een verhoogde lichaamstemperatuur (≥38,3°C [≥101,0°F]) binnen de 42 dagen na de vaccinatie was vergelijkbaar in de Zostavax® - en de placebo-vaccinatiegroep [respectievelijk 27 (0,8 %) vs. 27 (0,9 %)]. In de *Adverse Event Monitoring Substudy* van de SPS (dagen 0 tot 42 na de vaccinatie) werden de volgende bijwerkingen bij een incidentie van ≥1 % gerapporteerd bij personen die Zostavax® kregen i.p.v. het placebo, nl. respectievelijk: luchtweginfectie (65 [1,9 %] vs. 55 [1,7 %]), koorts (59 [1,8 %] vs. 53 [1,6 %]), griepsyndroom (57 [1,7 %] vs. 52 [1.6 %]), diarree (51 [1,5 %] vs. 41 [1,3%]), rhinitis (46 [1,4 %] vs. 36 [1,1 %]), huidaandoening (35 [1,1 %] vs. 31 [1,0 %]), luchtwegaandoening (35 [1,1 %] vs. 27 [0,8 %]), asthenie (32 [1,0 %] vs. 14 [0,4 %]).

Bijwerkingen op de injectieplaats kwamen frequent voor onder de 50-59 -jarige ontvangers (64 % in de vaccingroep vs.14 % in de placebogroep [verschil van 49,5 % [BI 95 % 48,4-50,6]) maar ernstige bijwerkingen op de injectieplaats traden zeer zelden op (0,7 % in de vaccingroep vs. 0,1 % in de placebogroep) [verschil van 0,1% [BI 95 % -1-3]].

2.7.3 Huiduitslag door en transmissie van het Oka/Merck VZV

In de SPS-studie ontstond bij 20 personen in de vaccingroep (0,1 %) en bij 7 personen in de placebogroep (0,04 %) een varicella-achtige huiduitslag op de injectieplaats (P<0,05). VZV PCR was negatief in beide groepen.
Een veralgemeende varicella-achtige huiduitslag kwam evenveel voor in beide studiegroepen.

HZ-huiduitslag was minder frequent in de vaccingroep dan in de placebogroep.
Bij geen enkele varicella-achtige huiduitslag konden Oka/Merck VZV aangetoond worden. Er is eveneens geen evidentie wijzend op transmissie van Oka/Merck VZV naar een contactpersoon (Oxman et al., 2005).

(b) Shingrix® (GSK)

GSK heeft een subunitvaccin met adjuvans tegen het varicella-zostervirus (VZV) ontwikkeld: Shingrix®. Viruseiwitten zijn immers vrij zwak immunogeen en moeten samen met een adjuvans worden toegediend om een betere respons tegenover het vaccin te krijgen (Coffman et al., 2010).
Het VZV-oppervlakte eiwit E is het meest immunogene glycoproteïne op het oppervlak van VZV-virions en VZV-geïnfecteerde cellen. Bovendien is dit eiwit het belangrijkste doelwit van anti-VZV CD4 T-cellen en de humorale respons (Arvin, 1996).
Een recombinant glycoproteïne E van het VZV werd eerst in een fase II-studie zonder adjuvans of met verschillende doses van een liposoom gebaseerd adjuvans van GSK, de AS01, getest. (Andere adjuvantia, nl. AS03 en AS04, die worden gebruikt in influenza- of HPV-vaccins, bleken minder doeltreffend dan AS01 te zijn om cellulaire immuniteit tegenover VZV te primen) (Fochesato et al., 2016) .
Twee doses wekten een sterkere immuunrespons op dan één enkele dosis, en formulaties met een adjuvans vertoonden een hogere humorale en cellulaire immunogeniciteit (Chlibek et al., 2013).
Interessant is ook dat proefpersonen boven de 70 jaar een immuunrespons vertoonden die vergelijkbaar was met die van 50-plussers.
Bij geadjuveerde vaccins waren lokale pijn en vermoeidheid (meestal mild) de meest voorkomende bijwerkingen. Ze werden vaker vastgesteld dan bij niet-geadjuveerde formulaties.
Bij personen die 2 doses van het vaccin kregen, bleef de immuunrespons tot 3 jaar aanhouden (Chlibek et al., 2014).
Na 6 jaar vertoonde zowel de humorale als de celgemedieerde immuniteit een daling vanaf maand 36 met 20-25%. Toch bleef deze 4 (voor de celgemedieerde immuniteit) tot 7 keer (voor de antistofgemedieerde immuniteit) hoger dan vóór de vaccinatie (Chlibek et al., 2015).
Verder is ook interessant dat er immunologische en veiligheidsgegevens beschikbaar zijn uit twee fases I/II-studies naar populaties met een hogere frequentie en ernstiger verloop van gordelroos.
Bij ontvangers van een autologe hematopoïetische celtransplantatie werd een humorale en cellulaire immuunrespons opgewekt die tot 1 jaar bleef aanhouden en vergelijkbaar was met die van gezonde 50-plussers (Stadtmauer et al., 2014).
Bij HIV-geïnfecteerde volwassenen, die meestal een antiretrovirale behandeling kregen en bij wie het aantal CD4 T-cellen ≥ 200 cellen/mm³ bedroeg, werd eveneens na 2 doses een humorale en cellulaire respons opgewekt die vergelijkbaar was met die van gezonde 50-plussers. Deze respons bleef ten minste 18 maanden aanhouden, zonder blijvend effect op de virale lading van HIV (Berkowitz et al., 2015).
Er zijn twee grote studies (de ZOE 50-studie en de ZOE 70-studie) gepubliceerd naar de klinische werkzaamheid van een vaccinatieschema met 2 doses (met een interval van 2 maanden) bij gezonde volwassenen : één bij ≥ 50-jarigen en één bij ≥ 70-jarigen (Lal et al., 2015; Cunningham et al., 2016) .
In de ZOE 50-studie, een gerandomiseerde placebo-gecontroleerde (RPC) fase III-studie met meer dan 15 000 deelnemers boven de 50 jaar en met een gemiddelde follow-up van 3,2 jaar bedroeg de incidentie van gordelroos in de vaccingroep 0,3 ‰ , tegenover 9,1 ‰ in de placebogroep (Lal et al., 2015).

Dit leidde tot een vaccinwerkzaamheid van 97,2 % [95 % BI:93,7-99,0], zonder significante leeftijdsgebonden variatie (VE van 96,6 % [95 % BI: 89,6-99,3] voor de leeftijdsgroep 50-59 jaar , 97,4 % [95 % BI: 90,1-99,7] voor de leeftijdsgroep 60-69 jaar en 97,9 % [95 % BI: 87,9-100,0] voor de leeftijdsgroep 70 jaar en ouder. Graad 3-symptomen (lokale of systemische symptomen) werden bij 17 % van de vaccinontvangers vastgesteld, tegenover 3,2 % van de placebo-ontvangers.

Onlangs werden de resultaten van de ZOE 70-studie gepubliceerd (Cunningham et al., 2016). In deze RPC fase III-studie met 13 900 deelnemers (gemiddelde leeftijd 75,6 jaar) bedroeg de incidentie van gordelroos 0,9‰ bij de vaccingroep, tegenover 9,2‰ bij de placebogroep. De werkzaamheid van het vaccin was vergelijkbaar bij deelnemers tussen 70 en 79 jaar (90 %) en deelnemers ≥ 80 jaar (89,1 %).

Na het samenvoegen van de gegevens uit de ZOE 50 en ZOE 70-studies kon worden vastgesteld dat de werkzaamheid van het vaccin tegen postherpetische neuralgie 88,8 % bedroeg.

V CONCLUSIE EN AANBEVELINGEN

1.1 Samenvatting

HZ veroorzaakt morbiditeit bij 1/3 van de volwassen bevolking. De incidentie van HZ en PHN nemen toe met de leeftijd.
Om werkzaam te zijn, moet binnen de 72 uren na het begin van de HZ-huiduitslag met de antivirale medicatie voor de behandeling van HZ gestart worden. Dit vraagt om een snelle consulting en diagnose. De behandeling op zich kan slechts gedeeltelijk de pijn verlichten en de duur van HZ verkorten.
De symptomen van PHN kunnen niet altijd met een behandeling worden gecontroleerd. Vooral de oudere bevolking is vatbaar voor de bijwerkingen van de analgetische medicatie die bij PHN wordt gebruikt.

1.2 Aanbevelingen voor het gebruik van Zostavax®

Zostavax® werd in 2005 door de FDA toegelaten. Volgens het HAS-verslag financierden de volgende landen de HZ-vaccinatie van een deelgroep van de bejaarden in 2014. De leeftijd vanaf welke de vaccinatie wordt terugbetaald, verschilt van land tot land en ligt tussen 50 en 70 jaar.

Country	FUNDING	
	Yes/No	Population
Germany	No	50 years and over
Australia	Under evaluation	60 to 79 years
Austria	No	50 years and over
Canada	Under evaluation	60 years and over
USA	Yes	60 years and over
Greece	No	60 years and over
United Kingdom	Yes	70 to 79 years
Netherlands	Under evaluation	70 to 79 years
Switzerland	No	70 to 79 years
Sweden	Yes	50 years and over

In juni 2014 formuleerde de WHO geen aanbeveling tot het routinematige gebruik van HZ-vaccinatie omwille van het feit dat er onvoldoende gegevens beschikbaar zijn over de ziektelast, dat het effect in de loop van de tijd wegebt en dat er onzekerheid heerst over de leeftijdsgroep die het meeste baat heeft bij een vaccinatieprogramma (http://www.who.int/wer).

In de Verenigde Staten heeft het *Advisory Committee on Immunization Practices* (ACIP) in augustus 2014 zijn aanbevelingen uit 2008 over het gebruik van het HZ-vaccin geüpdatet en stelt voor om over te gaan naar het routinematige vaccineren van alle bejaarden boven de 60 jaar aan de hand van een enkelvoudige dosis Zostavax®.

In Frankrijk heeft de *Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique* de routinematige vaccinatie volgens een vaccinatieschema met één enkele dosis aanbevolen voor patiënten zonder immunosuppressie tussen 65 en 74 jaar. Een bijkomende aanbeveling was om tijdens het eerste jaar na het opstarten van de vaccinatiekalender ook bejaarden tussen de leeftijd van 75 en 79 jaar op te nemen.

In 2016 heeft de Nederlandse Gezondheidsraad een verslag gepubliceerd waarin wordt gewezen op het gebrek aan overtuigende bewijzen voor het publiek of collectief belang van HZ-vaccinatie. Zij komen tot het besluit dat vaccinatie tegen gordelroos niet in aanmerking komt voor opname in een publiek programma zoals het Rijksvaccinatieprogramma.
In het Verenigd Koninkrijk wordt de vaccinatie momenteel routinematig aangeboden ten laste van de NHS in de vorm van een enkelvoudige injectie die wordt toegediend aan personen tussen de leeftijd van 70 en 78 jaar.

Conclusie:

- Herpes zoster (HZ) is in België verantwoordelijk voor een aanzienlijke ziektelast en een toenemende leeftijd is een belangrijke risicofactor. Om deze reden adviseert de HGR om Zostavax® in overweging te nemen voor personen boven de 65 jaar.
- Over het beste leeftijdsvenster heerst nog onduidelijkheid en vaccinatie kan op individueel niveau overwogen worden. De voordelen van een vaccinatieprogramma op populatieniveau behoeven echter nadere toelichting.
- Vaccinatie dient aan de hand van een enkelvoudige dosis Zostavax® te gebeuren. Er zijn geen gegevens die het toedienen van een tweede dosis rechtvaardigen.
- Personen met een voorgeschiedenis van HZ en met chronische aandoeningen (bv. diabetes mellitus, chronisch nierfalen, COPD, RA) mogen gevaccineerd worden, tenzij de onderliggende aandoening een contra-indicatie vormt. Dat is bv. het geval bij cellulaire immuundeficiëntie.
- Er werd aangetoond dat het levend verzwakt HZ-vaccin bij personen tussen 50 tot 79 jaar gedurende 5 jaar na de vaccinatie een gedeeltelijke bescherming tegen HZ (werkzaamheid van het vaccin [Vaccine Efficacy, VE] : 52%) en PHN (VE: 67%) biedt. Echter, de bescherming neemt over een periode van 10 jaar gestaag af. Er zijn geen gegevens beschikbaar over de werkzaamheid van het vaccin na de leeftijd van 80 jaar.
- Zostavax® mag niet worden gebruikt in de behandeling van acute HZ, voor de preventie van PHN bij een acute HZ of voor de behandeling van PHN. Het is niet nodig om vóór de toediening van Zostavax® het doormaken van varicella te bevragen of serologische testen uit te voeren om de immuniteit voor varicella te bepalen.

Deze aanbevelingen zullen worden herzien zodra andere vaccins op de markt komen of als bijkomende gegevens over de werkzaamheid van het vaccin beschikbaar worden.

VI REFERENTIES

Adour KK. Otological complications of herpes zoster. Ann Neurol 1994; 35: S62-S64.

Arvin A. Aging, immunity, and the varicella--zoster virus. N Engl J Med 2005; 352: 2266-7.

Arvin A. Varicella-zoster virus. Clin Microbiol Rev 1996;9:361--81.

Berkowitz EM, Moyle G, Stellbrink HJ, Schürmann D, Kegg S, Stoll M, El Idrissi M, Oostvogels L, Heineman TC; Zoster-015 HZ/su Study Group. Safety and immunogenicity of an adjuvanted herpes zoster subunit candidate vaccine in HIV-infected adults: a phase 1/2a randomized, placebo-controlled study. J Infect Dis 2015; 211(8):1279-87.

Bilcke J, Ogunjimi B, Marais C, de Smet F, Callens M, Callaert K et al. The health and economic burden of chickenpox and herpes zoster in Belgium. Epidemiol Infect 2012; 140(11): 2096-109.

Braverman DL, Ku A, Nagler W. Herpes zoster polyradiculopathy. Arch Phys Med Rehabil 1997; 78: 880-2.

CDC. General recommendations on immunization: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. MMWR 2006;55(No. RR-15).

CDC. Prevention of varicella: updated recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR 2007;56(No. RR-4).

Chlibek R, Bayas JM, Collins H, de la Pinta ML, Ledent E, Mols JF, Heineman TC. Safety and immunogenicity of an AS01-adjuvanted varicella-zoster virus subunit candidate vaccine against herpes zoster in adults >=50 years of age. J Infect Dis. 2013; 208(12):1953-61.

Chlibek R, Pauksens K, Rombo L, van Rijckevorsel G, Richardus JH, Plassmann G, Schwarz TF, Catteau G, Lal H, Heineman TC. Long-term immunogenicity and safety of an investigational herpes zoster subunit vaccine in older adults. Vaccine. 2016; 34(6):863-8.

Chlibek R, Smetana J, Pauksens K, Rombo L, Van den Hoek JA, Richardus JH, Plassmann G, Schwarz TF, Ledent E, Heineman TC. Safety and immunogenicity of three different formulations of an adjuvanted varicella-zoster virus subunit candidate vaccine in older adults: a phase II, randomized, controlled study. Vaccine. 2014; 32(15):1745-53.

Coffman RL, Sher A, Seder RA. Vaccine adjuvants: putting innate immunity to work. Immunity 2010 ; 33: 492 – 503.
Cohen JI Herpes zoster. N Engl J Med. 2013369 1766-7.

Cunningham AL, Lal H, Kovac M, Chlibek R, Hwang SJ, Díez-Domingo J, et al. Efficacy of the Herpes Zoster Subunit Vaccine in Adults 70 Years of Age or Older. N Engl J Med. 2016; 375(11):1019-32.

Donahue JG. Choo PW. Manson JE. Platt R. The incidence of herpes zoster. Arch Intern Med 1995;155:1605-9.

Dworkin RH, Boon RJ, Griffin DR, Phung D. Postherpetic neuralgia: impact of famciclovir, age, rash severity and acute pain in herpes zoster patients. J Infect Dis 1998;178:76-80S.

Dworkin RH, Johnson RW, Breuer J, et al. Recommendations for the management of herpes zoster. Clin Infect Dis 2007;44 (Suppl 1):S1--26.

Fochesato M, Dendouga N, Boxus M. Comparative preclinical evaluation of AS01 versus other Adjuvant Systems in a candidate herpes zoster glycoprotein E subunit vaccine. Hum Vaccin Immunother. 2016 Aug; 12(8): 2092–2095.

Gilden DH, Dueland AN, Cohrs R, Martin JR, Kleinschmidt-DeMasters BK, Mahalingam R. Preherpetic neuralgia. Neurology 1991; 41: 1215-8.

Gilden DH, Dueland AN, Devlin ME, Mahalingam R, Cohrs R. Varicella-zoster virus reactivation without rash. J Infect Dis 1992; 166 (Suppl 1): S30-4.

Glesby MJ, Moore RD, Chaisson RE. Clinical spectrum of herpes zoster in adults infected with human immunodeficiency virus. Clin Infect Dis 1995; 21: 370-5

Gnann JW Jr, Whitley RJ. Clinical practice: herpes zoster. N Engl J Med 2002;347:340--6.

Gnann JW, Jr. Varicella-zoster virus: atypical presentations and unusual complications. J Infect Dis 2002; 186: S91-8.

Gnann JW, Whitley RJ. Natural history and treatment of varicella-zoster virus in high-risk populations. J Hosp Infect 1991; 18: 317-29.

Guthridge JM, Cogman A, Merrill JT, Macwana S, Bean KM, Powe T et al. Herpes zoster vaccination in SLE: a pilot study of immunogenicity. J Rheumatol. 2013; 40(11): 1875-80.

Haanpaa M, Nurmikko T, Hurme M. Polymorphism of the IL-10 gene is associated with susceptibility to herpes zoster. Scand J Infect Dis 2002; 34: 112-4.

Harpaz R, Ortega-Sanchez IR, Seward JF. Prevention of herpes zoster: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Recomm Rep. 2008;57(RR-5):1-30.

Hayward A, Levin M, Wolf W, Angelova G, Gilden D. Varicella-zoster virus-specific immunity after herpes zoster. J Infect Dis 1991; 163: 873-5.

HRG/CSH aanbeveling voor varicella vaccinatie.

Jung BF, Johnson RW, Griffin DR, Dworkin RH. Risk factors for postherpetic neuralgia in patients with herpes zoster. Neurology 2004; 62: 1545-51

Katz J, Cooper EM, Walther RR, Sweeney EW, Dworkin RH. Acute pain in herpes zoster and its impact on health-related quality of life. Clin Infect Dis 2004; 39: 342-8.

Kerzner B, Murray AV, Cheng E, Ifle R, Harvey PR, Tomlinson M, et al. Safety and immunogenicity profile of the concomitant administration of ZOSTAVAX and inactivated influenza vaccine in adults aged 50 and older.

Kilgore PE, Kruszon-Moran D, Seward JF, et al. Varicella in Americans from NHANES III: implications for control through routine immunization. J Med Virol 2003;70 Suppl 1:S111--8.

Lal H, Cunningham AL, Godeaux O, Chlibek R, Diez-Domingo J, Hwang SJ et al. Efficacy of an adjuvanted herpes zoster subunit vaccine in older adults. N Engl J Med. 2015;372(22):2087-96.

Langan SM, Smeeth L, Margolis DJ, Thomas SL et al. Herpes zoster vaccine effectiveness against incident herpes zoster and post-herpetic neuralgia in an older US population: a cohort study. PLoS Med. 2013;10(4):e1001420.

Levin MJ, Oxman MN, Zhang JH, et al. VZV-specific immune responses in elderly recipients of a herpes zoster vaccine. J Infect Dis 2008;197:825--35.
Merselis JG Jr, Kaye D, Hook EW. Disseminated herpes zoster: a report of 17 cases. Arch Intern Med 1964; 113: 679-86.

Ogunjimi B, Buntinx F, Bartholomeeusen S, Terpstra I, De Haes I, Willem L et al. Herpes zoster is associated with herpes simplex and other infections in under 60 year-olds. J Infect. 2015; 70(2): 171-7.

Opstelten W, Van Essen GA, Schellevis F, Verheij TJ, Moons K. Gender as an independent risk factor for herpes zoster: a population-based prospective. Ann Epidemiol 2006;1006;16:692-5.

Opstelten W, van Loon AM, Schuller M, et al. Clinical diagnosis of herpes zoster in family practice. Ann Fam Med 2007; 5: 305-9.

Oxman MN, Levin MJ, Johnson GR, Schmader KE, Straus SE, Gelb LD et al. Shingles Prevention Study Group. A vaccine to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults. N Engl J Med 2005; 352(22): 2271-84.

Oxman MN. Zoster vaccine: current status and future prospects. Clin Infect Dis 2010; 51(2): 197-213.

Rogers RS, Tindall JP. Geriatric herpes zoster. J Am Geriatr Soc 1971;19:495--504.

Sabbe M, Vanthomme K, Top G, Van Casteren V. Epidemiologie van windpokken en zona vastgesteld door huisartsen: 2006-2010. Infectieziektebulletin 2012-4

Schmader K, Studenski S, MacMillan J, Grufferman S, Cohen HJ. Are stressful life events risk factors for herpes zoster? J Am Geriatr Soc 1990; 38: 1188-94.

Schmader K, Levin M, Gnann J, McNeil S, Vesikari T, Betts R et al. Efficacy, safety, and tolerability of herpes zoster vaccine in persons aged 50-59 years. Clin Infect Dis 2012 ;54(7):922-8.

Shaikh S, Ta CN. Evaluation and management of herpes zoster ophthalmicus. Am Fam Physician 2002; 66: 1723-30.

Stadtmauer EA, Sullivan KM, Marty FM, Dadwal SS, Papanicolaou GA et al. A phase 1/2 study of an adjuvanted varicella-zoster virus subunit vaccine in autologous hematopoietic cell transplant recipients. Blood. 2014;124(19):2921-9.

Sweeney CJ, Gilden DH. Ramsay Hunt syndrome. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2001; 71: 149-54.

Thomas JE, Howard FM. Segmental zoster paresis-a disease profile. Neurology 1972; 22: 459-66.

Thomas SL, Hall AJ. What does epidemiology tell us about risk factors for herpes zoster? Lancet Infect Dis 2004; 4: 26-33.

Thomas SL, Wheeler JG, Hall AJ. Case-control study of the effect of mechanical trauma on the risk of herpes zoster. BMJ 2004;328:439.

Thomas SL, Wheeler JG, Hall AJ. Contacts with varicella or with children and protection against herpes zoster in adults: a case-control study. Lancet 2002; 360: 678-82.

Tseng HF, Smith N, Harpaz R, Bialek SR, Sy LS, Jacobsen SJ. Herpes zoster vaccine in older adults and the risk of subsequent herpes zoster disease. JAMA. 2011 12;305(2):160-6.

Wang K, Lau TY, Morales M, Mont EK, Straus SE. Laser-capture microdissection: refining estimates of the quantity and distribution of latent herpes simplex virus 1 and varicella-zoster virus DNA in human trigeminal ganglia at the single-cell level. J Virol 2005; 79 :14079-87.

Weinberg A, Zhang JH, Oxman MN, Johnson GR, Hayward AR, Caulfield MJ. Varicella-zoster virus-specific immune responses to herpes zoster in elderly participants in a trial of a clinically effective zoster vaccine. J Infect Dis 2009; 200(7): 1068-77.

Yawn BP, Saddier S, Wollan P, Sauver JS, Kurland M, Sy L. A population-based study of the incidence and complications of herpes zoster before zoster vaccine introduction. Mayo Clin Proc 2007; 82: 1341-9

VII SAMENSTELLING VAN DE WERKGROEP

De samenstelling van het Bureau en het College alsook de lijst met de bij KB benoemde experten is beschikbaar op de website: samenstelling en werking.

Al de experten hebben op persoonlijke titel aan de werkgroep deelgenomen. Hun algemene belangenverklaringen alsook die van de leden van het Bureau en het College kunnen worden geraadpleegd op de website van de HGR (belangenconflicten).

De volgende experten hebben hun medewerking en goedkeuring verleend bij het opstellen van het advies. Het voorzitterschap werd waargenomen door **Didier SCHOEVAERDTS** en het wetenschappelijk secretariaat door Veerle MERTENS

NAAM Voornaam	Competencie, expertise	Affiliatie
BEUTELS Philippe	Gezondheidseconomie, infectiologie	UAntwerpen
FLAMAING Johan	Geriatrie	KULeuven
LAPEERE Hilde	Dermatologie	UZ Gent
MICHIELS Barbara	Huisarts	UAntwerpen
SCHOEVAERDTS Didier	Geriatrie	CHU UCL Namur
VAN LAETHEM Yves	Infectiologie, vaccinologie	CHU Saint-Pierre
VANDUYNHOVEN Eric	Anesthesiologie, algologie	UZA

De permanente werkgroep “Vaccinatie heeft het advies goedgekeurd. Het voorzitterschap van de permanente werkgroep werd waargenomen door **Yves VAN LAETHEM** en het wetenschappelijk secretariaat door Veerle MERTENS.

FLAMAING Johan	Geriatrie	KULeuven
GOETGHEBUER Tessa	Infectiologie	ULB
HANQUET GERMAINE	Epidemiologie	KCE
LEURIDAN Elke	Vaccinologie	UA
MALFROOT Anne	Pediatrie, infectiologie	UZ Brussel
MANIEWSKI Ula	Tropische infectieziekten	IMT
MICHIELS Barbara	Huisarts	UAntwerpen
PEETERMANS Willy	Interne geneeskunde, infectiologie en vaccinologie	UZ Leuven
PELEMAN Renaat	Infectiologie en vaccinologie	UZ Gent
SABBE Martine	Epidemiologie	ISP
SCHELSTRAETE Petra	Pediatrie, pneumologie en vaccinologie	UZ Gent
SOENTJENS Patrick	Tropische infectieziekten	IMT
SWENNEN Béatrice	Epidemiologie en vaccinologie	ULB
THEETEN Heidi	Vaccinologie	UAntwerpen
THIRY Nancy	Gezondheidseconomie	KCE

TUERLINCKX David	Pediatrie en vaccinologie	CHU UCL Namur
VAN DAMME Pierre	Epidemiologie en vaccinologie	UA
VAN HERCK KOEN	Epidemiologie en vaccinologie	UA
VANDERMEULEN Corinne	Vaccinologie	KULeuven
VAN DER LINDEN Dimitri	Pediatrie, infectiologie	UCL
VERHAEGEN Jan	Microbiologie, bacteriologie	UZ Leuven
WAETERLOOS Geneviève	Biologische standaardisatie	ISP
WUILLAUME Françoise	Epidemiologie	ISP

De volgende experten werden gehoord maar waren niet betrokken bij de goedkeuring van het advies.

NEELS Pieter

De volgende administraties/ministeriële kabinetten werden gehoord:

BERTHELS Nele	AFMPS
BOELAERT Kristel	Kind en Gezin
BRASSEUR Daniel	AFMPS
CARRILLO SANTISTEVE Paloma	ONE
CHEVALIER Pierre	INAMI
DAEMS Joêl	INAMI
DE SCHUTTER Iris	ZG
REYNDERS Daniel	SPF SPSC
TOP Geert	ZG
TREMERIE Jean-Marie	COCOM

Over de Hoge Gezondheidsraad (HGR)

De Hoge Gezondheidsraad is een federaal adviesorgaan waarvan de FOD Volksgezondheid, Veiligheid van de Voedselketen en Leefmilieu het secretariaat verzekert. Hij werd opgericht in 1849 en geeft wetenschappelijke adviezen i.v.m. de volksgezondheid aan de ministers van Volksgezondheid en van Leefmilieu, aan hun administraties en aan enkele agentschappen. Hij doet dit op vraag of op eigen initiatief. De HGR probeert het beleid inzake volksgezondheid de weg te wijzen op basis van de recentste wetenschappelijke kennis.

Naast een intern secretariaat van een 25-tal medewerkers, doet de Raad beroep op een uitgebreid netwerk van meer dan 500 experten (universiteitsprofessoren, medewerkers van wetenschappelijke instellingen, praktijkbeoefenaars, enz.), waarvan er 300 tot expert van de Raad zijn benoemd bij KB; de experts komen in multidisciplinaire werkgroepen samen om de adviezen uit te werken.

Als officieel orgaan vindt de Hoge Gezondheidsraad het van fundamenteel belang de neutraliteit en onpartijdigheid te garanderen van de wetenschappelijke adviezen die hij aflevert. Daartoe heeft hij zich voorzien van een structuur, regels en procedures die toelaten doeltreffend tegemoet te komen aan deze behoeften bij iedere stap van het tot stand komen van de adviezen. De sleutelmomenten hierin zijn de voorafgaande analyse van de aanvraag, de aanduiding van de deskundigen voor de werkgroepen, het instellen van een systeem van beheer van mogelijke belangenconflicten (gebaseerd op belangenverklaringen, onderzoek van mogelijke belangenconflicten en een Commissie voor Deontologie) en de uiteindelijke validatie van de adviezen door het College (eindbeslissingsorgaan van de HGR, samengesteld uit 40 leden van de pool van benoemde experten). Dit coherent geheel moet toelaten adviezen af te leveren die gesteund zijn op de hoogst mogelijke beschikbare wetenschappelijke expertise binnen de grootst mogelijke onpartijdigheid.

Na validatie door het College worden de adviezen overgemaakt aan de aanvrager en aan de minister van Volksgezondheid en worden ze gepubliceerd op de website (www.hgr-css.be). Daarnaast wordt een aantal onder hen gecommuniceerd naar de pers en naar bepaalde doelgroepen (beroepsbeoefenaars in de gezondheidssector, universiteiten, politiek, consumentenorganisaties, enz.).

Indien u op de hoogte wilt blijven van de activiteiten en publicaties van de HGR kunt u een mail sturen naar info.hgr-css@health.belgium.be.

www.hgr-css.be

Deze publicatie mag niet worden verkocht.

federale overheidsdienst

**VOLKSGEZONDHEID,
VEILIGHEID VAN DE VOEDSELKETEN
EN LEEFMILIEU**