

## INHOUD Vax Info nr 79 - december 2017

- 1 - HPV : Nieuw advies Hoge Gezondheidsraad
- 2 - Zona : Nieuw advies Hoge Gezondheidsraad
- 3 - Meningokokken: Advies Hoge Gezondheidsraad

### 1 - HPV

#### Nieuw advies Hoge Gezondheidsraad

**In een nieuw advies beveelt de Hoge Gezondheidsraad aan om met vaccinatie tegen het Humaan Papillomavirus (HPV) niet alleen de preventie van baarmoederhalskanker te beogen, maar ook van alle vormen van kanker waarin HPV een rol speelt én van anogenitale wratten. Daarom pleit de HGR ervoor om voortaan niet alleen meisjes maar ook jongens systematisch te vaccineren.**

Sinds 2007 wordt de vaccinatie tegen het humaan papillomavirus (HPV) als basisvaccinatie aanbevolen voor meisjes en jonge vrouwen om de ontwikkeling van baarmoederhalskanker te voorkomen.

Op basis van de evoluerende kennis over de rol van HPV bij andere vormen van anogenitale en orofaryngeale kanker, én de aangetoonde werkzaamheid van de vaccinatie en de ontwikkeling van een nieuw nonavalant vaccin, stelt de HGR voor om de aanbevelingen voor vaccinatie te herzien en uit te breiden naar een algemene vaccinatie van jonge mannen.

Deze uitbreiding zou een ruimere winst opleveren voor de volksgezondheid, seksueel gedrag niet stigmatiseren en waarschijnlijk een impact hebben op de kosten voor zorgverlening. De seksuele overdrachtswijze van HPV-infecties is een bijkomend argument om te stellen dat jongens in feite een morele plicht hebben om zich te laten vaccineren tegen HPV.

- Vrouwen betalen de zwaarste tol aan HPV-gerelateerde pathologieën. Het hoofddoel van de profylactische HPV-vaccinatie van vrouwen is hen te beschermen tegen precancereuze letsels van de baarmoederhals. Vaccinatie van jonge meisjes vermindert niet alleen kanker bij vrouwen, maar in minder uitgesproken mate ook bij heteroseksuele mannen. Een vaccinatiegraad van 70 procent bij jonge meisjes vermindert namelijk de circulatie van HPV-virussen.
- De reden om jongens te vaccineren berust op het feit dat 25 procent van alle HPV-gerelateerde kankers (anaal carcinoom, hoofd- en halskanker, peniskanker) bij mannen optreedt. Hoewel ze minder frequent voorkomen, kunnen deze vormen van kanker door vaccinatie vermeden worden. Genitale wratten zijn ook in opmars bij mannen en kunnen eveneens door vaccinatie voorkomen worden. Bovendien vormen mannen een reservoir voor HPV-virussen die meestal geen symptomen uitlokken. De vaccinatie van mannen zal een versterkend effect hebben op de afname van kanker bij vrouwen. De groepsimmunitet is namelijk hoger wanneer jongens en meisjes gevaccineerd worden. De vaccinatie van jongens zal het bovendien mogelijk maken om hen te beschermen voordat ze seksueel actief zijn en heteroseksuele, maar vooral homoseksuele contacten hebben.

#### Epidemiologie

Infecties met het HPV behoren tot de meest voorkomende seksueel overdraagbare infecties. Ze worden meestal vanaf de eerste seksuele contacten doorgegeven. HPV-infecties treffen dan ook vooral jonge vrouwen en mannen. Maar men kan (ook op latere leeftijd) altijd opnieuw geïnfecteerd worden. Het risico op het verwerven van een nieuwe HPV-

infectie verhoudt zich recht evenredig tot de seksuele activiteit en het aantal partners.

De meeste HPV-infecties verlopen symptomovrij. Bovendien verdwijnen de meeste infecties spontaan. Men spreekt dan van klaring (*clearance*) van het virus. De resultaten van een twintigtal studies naar de klaring van het virus lopen sterk uiteen: het percentage geïnfekteerde vrouwen bij wie na één jaar HPV niet meer aantoonbaar was varieerde van 37 tot 91 procent. Over de vraag of het virus dan ook echt uit het lichaam verdwenen is, is men het niet eens.

- Bij vrouwen is de prevalentie het hoogst in de leeftijdscategorie vóór 25-30 jaar. Daarna neemt ze geleidelijk af, met een tweede minder beduidende prevalentiepiek na de leeftijd van 60 jaar. De zeven meest frequente types bij vrouwen die deelnamen aan de screening naar baarmoederhalskanker in België zijn: HPV 16 (3,5 %), HPV 31 (2,2 %), HPV 51 (1,7 %), HPV 39 (1,2 %), HPV 52 (1,2 %), HPV 56 (1,2 %), HPV 18 (0,9 %). Onder de vrouwen met hooggradige cytologische cervixletsels zijn HPV 16 (58 %) en HPV 18 (17 %) de meest frequente types.
- De incidentie bij mannen is hoog en neemt in tegenstelling tot bij vrouwen niet af met de leeftijd, maar blijft doorheen de hele levensloop constant. Een HPV-infectie wordt bij homo- of biseksuele mannen vaker vastgesteld dan bij heteroseksuele mannen.
- Bij mannen en vrouwen met HIV ligt de prevalentie van een HPV-infectie significant hoger dan in de algemene bevolking. De genotypes die het meest frequent worden aangetroffen bij HIV-positieve personen zijn verschillend van die bij de algemene bevolking.

## Kanker

Van alle vormen van kanker wereldwijd wordt de totale ziektelast van HPV-geassocieerde tumoren bij mannen en vrouwen op ongeveer 5 procent geraamd. De ziektelast weegt zwaarder door bij vrouwen dan bij mannen.

Het Internationaal Agentschap voor Kankeronderzoek (IARC) heeft de verschillende HPV-genotypes ingedeeld op basis van epidemiologische criteria en studies over carcinogene mechanismen. In een laatste update van 2014 worden 12 HR-HPV-genotypes ingedeeld onder type 1A, dit betekent zeker oncogeen: het gaat om types 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 en 59. Type 68 wordt als waarschijnlijk oncogeen beschouwd (type 2A). De andere 7 types (26, 53, 66, 67, 70, 73 en 82) zijn aangetroffen in zeldzame gevallen van kanker en worden ingedeeld onder type 2B als mogelijk oncogeen.

### Baarmoederhalskanker

Het verband tussen een HPV-infectie en baarmoederhalskanker is duidelijk vastgesteld. In bijna 100 procent van de gevallen worden 13 hoogrisico HPV-types (HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, en 68) teruggevonden. In Europa wordt 58,7 procent van de baarmoederhalskankers toegeschreven aan HPV 16 en 16,1 procent aan HPV 18. Een HPV-infectie is een noodzakelijke maar onvoldoende voorwaarde voor de ontwikkeling van baarmoederhalskanker, daar ze slechts in een kleine minderheid van de gevallen (0,02 tot 0,22 procent van de vrouwen) effectief tot baarmoederhalskanker leidt. In de meeste gevallen wordt het virus namelijk geklaard. De factoren die bepalen of een HPV-infectie persisteert en evolueert naar cervicale letsels en/of kanker zijn nog steeds het onderwerp van studies.

Als het virus niet wordt geklaard en de HPV-infectie persisteert, kan het epitheel afwijkingen vertonen in de vorm van atypie en milde dysplasie. De afwijkingen worden omschreven als cervicale intra-epitheliale neoplasie graad 1 (CIN1). Bij CIN1 treedt meestal (60 % van de gevallen) spontane klaring op en slechts 1 procent evolueert uiteindelijk tot kanker.

CIN1 kan zich verder ontwikkelen tot ernstiger afwijkingen van het epitheel in de vorm van een dysplasie die zich over twee derde of de hele dikte van het epitheel uitstrekt (respectievelijk CIN2 en CIN3). Bij CIN3 (voorheen carcinoom in situ of CIS genoemd) treedt een genetische instabiliteit van de gastheercellen op, waardoor deze in tumorcellen kunnen ontaarden.

Bij CIN2 en CIN3 ligt het aantal letsels dat spontaan regresseert heel wat lager (30-40 %) en onbehandeld mondt meer dan 12 procent in een kanker uit. CIN3 heeft een hogere kans om zich tot een invasief cervixcarcinoom te ontwikkelen. Naast squameuze cellletsels (CIN of cervicale intra-epitheliale neoplasie) bestaan er ook glandulaire letsels (CGIN of cervicale glandulaire intra-epitheliale neoplasie). Van deze glandulaire letsels wordt het adenocarcinoma in situ (AIS) als een premalign letsel beschouwd. Ook AIS wordt door HPV 16 en HPV 18 veroorzaakt.

### Anogenitale kankers

Ook bij andere vormen van anogenitale kankers kan de aanwezigheid van vooral HPV 16 en HPV 18 worden

vastgesteld. Zo zijn HR-HPV-types aangetroffen in 88 procent van de gevallen van anuskranker, 70 procent van de gevallen van vaginakanker, 50 procent van de gevallen van peniskanker en 43 procent van de gevallen van vulvakanker.

## Orofarynxkanker

HPV is ook gedetecteerd bij kankers in de hoofd- en halsregio (Orofarynxkanker). HR-HPV-types (vooral HPV 16 en in mindere mate 18) worden in de industriële landen in ongeveer 50 procent van de gevallen van mondholte-, farynx- en larynxkanker gevonden.

## Genitale wratten

De laagrisicotypes (LR-HPV) veroorzaken anogenitale wratten (condylomata acuminata), persisterende subklinische infecties en goedaardige epitheelafwijkingen. Types HPV 6, HPV 11 en HPV 16 zijn samen verantwoordelijk voor meer dan 90 procent van de genitale wratten.

HPV 6 en 11 veroorzaken geen baarmoederhalskanker, maar kunnen in zeldzame gevallen aanleiding geven tot larynxkanker en Buschke-Löwenstein tumoren van anus, vulva en penis.

Beide types zijn tevens verantwoordelijk voor bijna 100 procent van de gevallen van recurrenente respiratoire papillomatose (RRP). Dit is een zeer ernstige maar zeldzame aandoening die gekenmerkt wordt door recurrenente wratten of papillomen ter hoogte van de bovenste luchtwegen, voornamelijk in de larynx.

Bij patiënten met HIV komen letsels van condylomen significant meer voor dan in de algemene bevolking en ligt ook het aantal recidieven na de behandeling significant hoger.

## De vaccins

Op dit ogenblik zijn er drie vaccins geregistreerd door het Europees Geneesmiddelenagentschap (EMA):

- het bivalente vaccin Cervarix® (bHPV),
- het quadrivalente vaccin Gardasil® (qHPV),
- het nonavalente vaccin Gardasil9® (9HPV).

De eerste twee vaccins zijn in België sinds 2007 beschikbaar, het 9HPV is geregistreerd en verkrijgbaar in de apotheek sinds juli 2016. Cervarix wordt in Vlaanderen gratis toegediend aan meisjes uit het eerste secundair. De twee andere vaccins worden terugbetaald voor meisjes van 12 tot en met 18 jaar.

## Werkzaamheid van de vaccins

- De werkzaamheid van het bHPV-vaccin (HPV type 16 en 18) bedraagt bij vrouwen van 16 tot en met 25 jaar 95 procent tegen CIN2/3 en het adenocarcinoom in situ (AIS).
- De werkzaamheid van het qHPV- vaccin (HPV-type 6,11,16 en 18) bedraagt bij deze vrouwen meer dan 98 procent tegen CIN2+ letsels, 100 procent tegen vulvaire en vaginale intra-epitheliale neoplasieën (VIN/VAIN 2/3) en 98 procent tegen genitale wratten. De follow-upstudies bewijzen een werkzaamheid van bijna 10 jaar voor beide vaccins.
- Het 9HPV-vaccin (HPV types 6,11,16,18,31,33,45,52 en 58) wekt een immuunrespons op in 99 procent van de gevallen. Een mediane opvolging van 40 maanden heeft een klinische werkzaamheid aangetoond van 97 procent voor kanker en hooggradige dysplasieën aan de baarmoederhals, vulva en vagina.

Door de immunogeniciteitsgegevens bij adolescenten van 9 tot en met 14 jaar te vergelijken met die van oudere vrouwen, kon men een grote profylactische werkzaamheid toeschrijven aan de vaccins bij meisjes. Bij vrouwen van 24 tot en met 45 jaar werd een vaccineffectiviteit aangetoond tegen persisterende infectie, uitwendige genitale letsels en baarmoederhalsdysplasieën

Bij mannen (9-18 jaar) was de immuunrespons vergelijkbaar met die bij meisjes. De werkzaamheid van het qHPV-vaccin bedroeg 86 procent voor de preventie van persisterende infecties en 90 procent tegen uitwendige letsels aan penis, scrotum of in de perianale streek ten gevolge van de vier vaccinale genotypes.

## Bijwerkingen

De bijwerkingen die het vaakst worden waargenomen bij de drie vaccins zijn:

- reacties op de injectieplaats: bij bijna 80 procent van de gevaccineerden in de eerste dagen na de vaccinatie;
- hoofdpijn: bij 13 tot 15 procent van de gevaccineerden in de 15 dagen na de vaccinatie.

Deze bijwerkingen zijn doorgaans mild tot matig en verdwijnen spontaan.

In een systematische review van de bijwerkingen kwam men tot het besluit dat de incidentie van twee zeldzame syndromen bij jonge gevaccineerde meisjes, namelijk het complex regionaal pijnsyndroom (CRPS) en het posturaal orthostatisch tachycardiesyndroom (POTS) niet afweek van de incidentie in de algemene bevolking.

### Contra-indicaties

- Net zoals voor elk vaccin geldt ook voor de HPV-vaccins dat ze niet mogen worden toegediend bij een aangetoonde ernstige allergische reactie op een van de bestanddelen.
- Tijdens de zwangerschap wordt het toedienen van het vaccin niet aanbevolen. Indien een zwangere vrouw accidenteel toch gevaccineerd werd, is dit geen reden om de zwangerschap af te breken. Wel is het aanbevolen om na de bevalling het HPV- vaccinatieschema te vervolledigen.
- Vrouwen die borstvoeding geven mogen, indien vereist, het HPV-vaccin krijgen.

### Wijze van toediening en dosering

Alle HPV-vaccins worden intramusculair in de bovenarm toegediend.

- Voor jongens en meisjes van 9 tot en met 14 jaar wordt een schema met twee dosissen aanbevolen: 0,5 ml op 0-6 maanden of op 0-12 maanden. In dit schema moet de tweede dosis binnen een termijn van 5 tot 13 maanden worden toegediend. Als deze termijn wordt overschreden, moet een derde dosis worden toegediend.
- Voor personen ouder dan 15 jaar is een schema met drie dosissen aanbevolen. Voor Gardasil® en Gardasil9® volgens een schema van 0, 2, 6 maanden, voor Cervarix® volgens een schema van 0, 1, 6 maanden. Voor de schema's met 3 dosissen moet een interval van minstens 4 weken tussen de eerste en tweede dosis worden nageleefd en van minstens 12 weken tussen de tweede en derde dosis. Voor de drie vaccins leiden langere intervallen tussen de eerste en tweede dosis of tussen de tweede en derde dosis tot een hogere immuunrespons.
- Er zijn geen gegevens over schema's met twee dosissen bij immuungecompromiteerde personen, met inbegrip van kinderen jonger dan 16 jaar. Voorzichtigheidshalve worden bij alle immuungecompromiteerde personen (transplantatiepatiënt of HIV- positief) schema's met 3 dosissen aanbevolen in afwachting van meer gegevens over schema's met 2 dosissen.

Een schema dat startte met een bepaald vaccin wordt bij voorkeur met hetzelfde vaccin afgewerkt, behalve als het schema volledig opnieuw wordt opgestart.

Het onderbreken van een schema betekent niet dat de reeks opnieuw moet herbegonnen worden. Het aantal aanbevolen dosissen hangt af van de leeftijd waarop de eerste dosis wordt toegediend.

Wanneer het 9HPV-vaccin gebruikt wordt om een vaccinatie die met bHPV of qHPV gestart werd, voort te zetten, dan is niet aangetoond dat dit ook bescherming biedt tegen de extra genotypes.

Voor personen die adequaat gevaccineerd werden met bHPV of qHPV is er geen aanbeveling voor een bijkomende vaccinatie met 9HPV.

### Verenigbaarheid met andere vaccinaties

De simultane toediening van de HPV-vaccins en vaccins tegen difterie, tetanus, kinkhoest, hepatitis A, hepatitis B, polio en het quadrivalente conjugaatvaccin tegen meningokokken (MenACWY-CRM) leidt niet tot een lagere

immuunrespons tegen HPV. Er zijn geen gegevens gepubliceerd wat betreft de gelijktijdige toediening met MBR- of influenzavaccins.

De gelijktijdige toediening kan aanleiding geven tot meer pijn en zwelling op de injectieplaats.

## Aanbevelingen

Vaccinatie beoogt in de eerste plaats de preventie van de mucosale vormen van symptomatische HPV-infecties, met name kanker ter hoogte van de baarmoederhals, elders in het anogenitale gebied en op andere plaatsen. Een tweede doelstelling is de preventie van anogenitale wratten.

De werkzaamheid van de bivalente (bHPV) en quadrivalente (qHPV) vaccins bij 'naïeve' meisjes en jonge vrouwen bedraagt 90 procent tegen de twee HPV-types (16 en 18), die samen verantwoordelijk zijn voor ongeveer 74 procent van de gevallen van baarmoederhalskanker in Europa.

In dezelfde 'naïeve' populatie biedt het nonavalente vaccin (9HPV) tevens een werkzaamheid van 96 procent voor de 5 bijkomende HPV-types die in het vaccin zitten (31, 33, 45, 52, 58). Naïeve personen zouden dus beschermd kunnen worden tegen de HPV-types die ongeveer 90 procent van de gevallen van baarmoederhalskanker veroorzaken.

Bij meisjes/jonge vrouwen van 15 tot 26 jaar, ongeacht hun HPV-status vóór de vaccinatie (naïef en niet-naïef), bedraagt de bescherming 45 - 60 procent tegen zes maanden persistente HPV 16/18-infecties en tegen CIN2- of CIN3-letsels.

Enkel qHPV- en 9HPV-vaccins kunnen genitale wratten effectief voorkomen.

- **1. Algemene vaccinatie van meisjes en jongens van 9 tot en met 14 jaar.** Jaarlijkse algemene profylactische vaccinatie van een cohorte van meisjes en jongens van 9 tot en met 14 jaar wordt aanbevolen volgens een schema met 2 dosissen (0-6 maanden). Om een hoge vaccinatiegraad te garanderen wordt deze vaccinatie bij voorkeur georganiseerd binnen de schoolgezondheidszorg, maar eender welke arts-vaccinator kan deze vaccinatie uitvoeren.
- **2. Inhaalvaccinatie van vrouwen en mannen van 15 tot en met 26 jaar.** Vaccinatie van adolescenten en volwassenen van 15 tot en met 26 jaar die nog geen algemene profylactische vaccinatie gekregen hebben, kan op individuele basis door de behandelende arts worden aangeboden volgens een schema van drie dosissen (0,1 of 2 en 6 maanden). Bij jonge vrouwen en mannen neemt de frequentie van seksuele contacten toe met de leeftijd en stijgt hiermee parallel het risico op infectie met één of meerdere HPV-vaccintypes. De werkzaamheid van het HPV-vaccin neemt daarom bij seksueel actieve personen af met de leeftijd. Voor personen die nog niet seksueel actief zijn, zal deze vaccinatie een maximaal effect hebben. Bij seksueel actieve personen die eventueel al besmet werden met één of meerdere HPV-vaccintypes, moet de beslissing tot vaccineren gepaard gaan met de mededeling dat door HPV-vaccinatie enkel bescherming tegen de nog niet verworven HPV-vaccintypes kan worden gegarandeerd. Op basis van de huidige gegevens beveelt de HGR geen HPV-typing aan bij een indicatiestelling tot vaccinatie.
- **3. Mannen die seks hebben met mannen (MSM).** Aangezien het risico op infectie, dysplastische en kankerletsels sterk verhoogd is bij mannen die seks hebben met mannen (MSM), zou deze vaccinatie aan hen moeten worden aangeboden tot en met de leeftijd van 26 jaar. Het is bewezen dat de vaccinatie tot 26 jaar doeltreffend is tegen HPV-infectie en hooggradige anale dysplasieën. MSM genieten niet van een eventuele bescherming die geboden wordt door de vaccinatie van vrouwen.
- **4. Vaccinatie van immuungecompromitteerde personen.** Cellulaire immunosuppressie bij patiënten met een HIV-infectie of bij transplantatiepatiënten is een risicofactor die de verwerving en persistentie van een HPV-infectie significant verhoogt, alsook de prevalentie en incidentie van condylomen, dysplastische en kankerletsels veroorzaakt door HPV. De evolutie van letsels veroorzaakt door HPV wordt bij deze patiënten duidelijk negatief beïnvloed door de minder goede respons op een behandeling en er is een hoger hervalpercentage. Ze komen in aanmerking voor een HPV-vaccinatie volgens een schema van drie dosissen. Hiervoor wordt bij voorkeur het 9HPV-vaccin gebruikt. De vaccinrespons onmiddellijk na transplantatie is slecht. Daarom is het beter om vóór de transplantatie te vaccineren (de laatste dosis twee weken voor de ingreep) of 3 tot 6 maanden na de transplantatie.

## Screening baarmoederhalskanker

De doeltreffendheid van de HPV-vaccinatie voor de bevolking hangt af van de bereikte vaccinatiegraad. De systematische screening naar (voorstadia van) baarmoederhalskanker blijft hoe dan ook noodzakelijk voor zowel gevaccineerde als niet-gevaccineerde vrouwen. De aanbevelingen voor deze screening zullen worden aangepast in functie van de evolutie van de vaccinatie in de bevolking.

In tegenstelling tot de screening naar baarmoederhalskanker wordt er op dit ogenblik niet systematisch gescreend naar andere vormen van kanker die door HPV veroorzaakt worden.

Bron:

• Hoge Gezondheidsraad. Vaccinatie tegen infecties veroorzaakt door het humaan papillomavirus. Brussel: HGR; 2017. Advies nr. 9181.

[www.health.belgium.be/sites/default/files/uploads/fields/fpshealth\\_theme\\_file/9181\\_hpv\\_nl\\_27092017\\_0.pdf](http://www.health.belgium.be/sites/default/files/uploads/fields/fpshealth_theme_file/9181_hpv_nl_27092017_0.pdf)

[[http://www.health.belgium.be/sites/default/files/uploads/fields/fpshealth\\_theme\\_file/9181\\_hpv\\_nl\\_27092017\\_0.pdf](http://www.health.belgium.be/sites/default/files/uploads/fields/fpshealth_theme_file/9181_hpv_nl_27092017_0.pdf)]

• Hoge Gezondheidsraad. Vaccinatiefiche / Vaccinatie tegen het humaan papillomavirus. 2017

[www.health.belgium.be/sites/default/files/uploads/fields/fpshealth\\_theme\\_file/fiche\\_9181\\_vaccination\\_hpv\\_nl.pdf](http://www.health.belgium.be/sites/default/files/uploads/fields/fpshealth_theme_file/fiche_9181_vaccination_hpv_nl.pdf)

[[http://www.health.belgium.be/sites/default/files/uploads/fields/fpshealth\\_theme\\_file/fiche\\_9181\\_vaccination\\_hpv\\_nl.pdf](http://www.health.belgium.be/sites/default/files/uploads/fields/fpshealth_theme_file/fiche_9181_vaccination_hpv_nl.pdf)]

## KADER

### Bivalent HPV-vaccin beschermt ook tegen andere HPV-types

Een studie in Schotland gepubliceerd in The Lancet onderzocht het effect van de introductie van het bivalente HPV-vaccin in 2008 op de prevalentie van HPV na zeven jaar.

De studie verzamelde over een periode van zeven jaar ruim 8.500 stalen van vrouwen geboren tussen 1988 en 1995 die op de leeftijd van 12-13 jaar waren gevaccineerd tegen HPV en bij wie bij een cervicale screening op de leeftijd van 20-21 jaar de HPV-genotypes werden bepaald.

De prevalentie van HPV-types 16 en 18 daalde van 30,0 procent in het geboortecohort van 1988 naar 4,5 procent in het geboortecohort van 1995, wat neerkomt op een vaccin-effectiviteit (VE) van 89,1 procent. Er was ook kruisbescherming tegen de HPV-types 31 (93,8 %), 33 (79,1 %) en 45 (82,6 %). Niet-gevaccineerde vrouwen geboren in 1995 hadden een verminderde kans op HPV-infecties met de types 16, 18, 31, 33 en 45 in vergelijking met vrouwen geboren in 1988. Dat wijst volgens de auteurs op een kuddebescherming tegen zowel de vaccinale als een aantal niet-vaccinale serotypes.

Bron: Kavanagh K, Pollock KG, Cishieri K et al. *Changes in the prevalence of human papillomavirus following a national bivalent human papillomavirus vaccination programme in Scotland: a 7-year cross-sectional study* [[http://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099\(17\)30468-1/fulltext](http://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(17)30468-1/fulltext)]. The Lancet 2017. Published on line 28 september 2017.)

Vax Info 79 - einde van het artikel "HPV - Nieuw advies Hoge Gezondheidsraad"

\*\*\*\*\*

## 2 - ZONA

### Nieuw advies Hoge Gezondheidsraad

De Hoge Gezondheidsraad heeft in juli 2017 een nieuw advies uitgebracht over de vaccinatie tegen het varicella-zostervirus (VZV). Volgens de HGR moet vaccinatie met een enkelvoudige dosis Zostavax® op individueel niveau in overweging worden genomen voor personen ouder dan 65 jaar. De voordelen van een algemeen vaccinatieprogramma op populatieniveau moeten nog verder onderzocht worden.

De overgrote meerderheid van de volwassen bevolking (95 %) werd ooit met het VZV geïnfecteerd. VZV is verantwoordelijk voor twee 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 HGR.
- VZV kan na meerdere decennia weer opflakkeren en **herpes zoster** (HZ, ook zona of gordelroos genoemd), veroorzaken. Deze gelokaliseerde of gegeneraliseerde pijnlijke huiduitslag treft voornamelijk oudere volwassenen. Ongeveer een 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.

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.

## Klinische kenmerken van Herpes Zoster en Postherpetische neuralgie

Herpes Zoster episodes zijn niet altijd even ernstig: bij kinderen en jonge volwassenen hebben de infecties een milder verloop.

### Prodroom

Zona begint typisch met een prodroom dat de 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. Zelden blijft het bij deze symptomen zonder evidente HZ-huiduitslag (*zoster sine herpette*).

### Huiduitslag

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 pustulaire worden, ulcereren en dan korsten krijgen. De HZ-huiduitslag duurt 7 tot 10 dagen met volledig herstel na 2 tot 4 weken. Superinfectie van de HZ-huiduitslag door huidbacteriën is mogelijk.

### Postherpetische neuralgie (PHN)

Een frequente complicatie van HZ is Postherpetische neuralgie (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.

Risicofactoren voor de ontwikkeling van PHN 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 N. ophthalmicus en viremie.

### Herpes zoster oftalmicus

In 10 tot 15 procent van de gevallen kan HZ zich eveneens manifesteren als HZ oftalmicus (keratitis met cornea ulceratie, conjunctivitis, uveitis, (epi)scleritis, retinitis, choroiditis, neuritis optica, ptosis, ooglidretractie, glaucoom). Laesies op de punt en zijkant van de neus wijzen erop dat de nasociliaire tak, die ook het oog innerveert, is aangetast. Bij letsels op de neus dient er bijzondere aandacht te worden besteed aan het oog.

### Andere complicaties

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.

Personen met een verminderde immuniteit kunnen een ernstiger verloop van HZ hebben, die ook langer kan aanslepen. Complicaties zijn onder meer necrose van de huid en littekens.

**Gedissemineerde HZ** treedt enkel op bij immuungecompromitteerde personen. Bij 10 tot 50 procent van de gevallen van gedissemineerde HZ is er viscerale disseminatie door viremie met pneumonie, hepatitis, encefalitis en diffuse intravasale stolling (DIC) tot gevolg. Dit gaat gepaard met een mortaliteit van 5 - 15 procent. Bij HIV- patiënten komt dit minder frequent voor, maar kan HZ zich door een meer atypische huiduitslag manifesteren.

## Incidentie van zona en postherpetische neuralgie

### Herpes zoster

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.

### 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).

### 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 hospitalisatiecijfer voor HZ als primaire oorzaak bedraagt in België gemiddeld 14,2/100 000 persoonsjaren en neemt toe met de leeftijd.

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

Immunosuppressieve therapie en HZ van het centraal zenuwstelsel en van de ogen zijn eveneens risicofactoren voor hospitalisatie.

### 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. De HZ-gerelateerde mortaliteit wordt geraamd 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.

### Postherpetische neuralgie

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.

## Risicofactoren voor zona en postherpetische neuralgie

### Leeftijd

Leeftijd is een belangrijke risicofactor voor 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 van 60-plussers drie keer zo hoog als bij personen onder de 40 jaar (respectievelijk 12 en 4 huisartsbezoeken per 1000 persoonsjaren).

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. Bij de leeftijd-gerelateerde veranderingen van het immuunsysteem gaat het onder meer om 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 (bijv. IL-6 en IL-10).

### Geslacht



Volgens een aantal studies zouden vrouwen een hoger risico op HZ (11 tot 38 %) en PHN hebben dan mannen. Andere studies konden dit echter niet bevestigen.

### Etniciteit

De zwarte bevolking lijkt minder frequent HZ (54 tot 75 %) te ontwikkelen dan blanken.

### Immuniteit

Deficiëntie van de celgemedieerde immuniteit (CMI) bepaalt het risico op HZ. Daarom vertonen bejaarden, personen met hematologische maligniteiten (bijv. Hodgkin lymfoom, vastweefselstumoren, beenmergtransplantatie, orgaantransplantatie en HIV) een verhoogd risico op HZ. Bij inflammatoire aandoeningen (systemische lupus, reumatoïde artritis, granulomatose van Wegener, ziekte van Crohn en colitis ulcerosa 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 boosten. 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.
- De rol van stress als risicofactor voor HZ is niet duidelijk.
- Sommige 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.

### De behandeling van Herpes zoster

De **topische behandeling** van HZ bestaat uit het schoon 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.

De doeltreffendheid van een antivirale behandeling tegen PHN werd beoordeeld in een *Cochrane review* die werd gepubliceerd in 2014. Vier maanden na het begin van de acute herpetische huiduitslag werd 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 bewijzen 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. Verwijzing naar gespecialiseerde pijncentra kan nodig zijn bij onvoldoende effect.

### Preventie van VZV-transmissie

Personen met HZ vermijden het 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 materniteit, 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.

Het effect van vaccinatie tegen varicella tijdens de kinderjaren op de incidentie of leeftijdverdeling van HZ blijft controversieel.

### Vaccins

Momenteel is er één levend verzwakt virusvaccin tegen herpes zoster in België geregistreerd: Zostavax® (MSD). GSK heeft een geïnactiveerd vaccin tegen herpes zoster ontwikkeld (HZ-subunit-vaccin met adjuvans): Shingrix®. Dit vaccin is nog niet in België geregistreerd. Het werd in september 2017 goedgekeurd door de Amerikaanse FDA en is

momenteel in behandeling bij het Europese EMA.

## Zostavax

### Samenstelling en bewaring

Zostavax® 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<sub>10</sub>) 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<sub>10</sub>) en Proquad® minstens 9 840 PFU (3,993 log<sub>10</sub>). 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.

Het vaccin bevat geen thimerosal of andere bewaarmiddelen. Het 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.

### Toedieningswijze en posologie

Zostavax® wordt als enkelvoudige dosis van 0,65 ml subcutaan (SC) toegediend in het gebied van de deltaspier van de bovenarm. Intravasculaire toediening is nooit aangewezen, intramusculaire (IM) toediening kan soms overwogen worden.

Om het levend verzwakt Oka/Merck VZV niet te inactiveren moeten de spuiten die voor vaccinatie gebruikt worden, vrij zijn van bewaarmiddelen, antiseptica en detergents. Bij patiënten met een ernstige trombopenie of stollingsstoornissen krijgt subcutane toediening de voorkeur.

In een recente gerandomiseerde “*open label*” studie uitgevoerd met 354 deelnemers van ≥50 jaar, werd intramusculaire toediening vergeleken met subcutane toediening, waarbij 4 weken na de vaccinatie de antistoffiters 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 verdragen. 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 %).

### Co-administratie

De **immunogeniciteit** van Zostavax® en van het trivalent geïnactiveerd influenzavaccin zijn onveranderd wanneer ze tegelijkertijd worden toegediend.

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 (bijv. Td, Tdap, 23- valent pneumokokken polysaccharidenvaccin) worden toegediend. 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.

### 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.

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 (bijv. 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.

- Zostavax® reduceert het risico op HZ met 51,3 procent, op PHN met 66,5 procent en de *burden of illness* (BOI) met 61,1 procent.
- De werkzaamheid van Zostavax® tegen PHN stijgt van 58,9 tot 72,9 procent 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 procent.
- De werkzaamheid van Zostavax® om HZ te voorkomen neemt af met de leeftijd: van 64 procent tussen 60-69 jaar, 41 procent tussen 70-79 jaar naar 18 procent vanaf 80 jaar.
- Wat het effect van Zostavax® op de BOI en de incidentie van PHN betreft, zijn er geen significante leeftijdsgerelateerde verschillen. De vaccinefficiëntie (VE) voor PHN bedroeg 65,7 procent voor de leeftijdsgroep 60-69 jaar en 66,8 voor de leeftijdsgroep 70-79 jaar. Er zijn geen gegevens beschikbaar voor de leeftijdsgroep van 80 jaar en ouder. De VE voor de BOI bedroeg 65,5 procent voor de leeftijdsgroep 60-69 jaar en 55,4 procent voor de leeftijdsgroep 70-79 jaar. Er zijn geen gegevens beschikbaar voor de leeftijdsgroep van 80 jaar en ouder.

#### Werkzaamheid op de lange termijn

- De *Short-Term Persistence Substudy* (STPS) had als doel tot zeven jaar na de vaccinatie elk jaar te beoordelen in hoeverre het vaccin werkzaam blijft. In deze studie werden 7 320 vaccinontvangers en 6 950 placebo-ontvangers uit de oorspronkelijke SPS-studie opnieuw opgenomen. Voor alle drie uitkomsten bleek dat de werkzaamheid van het vaccin 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 de *burden of illness* (BOI) van HZ.
  - In vergelijking met de SPS-studie daalde de werkzaamheid van het vaccin voor de HZ BOI van 61,1 naar 50,1 procent.
  - De incidentie van PHN daalde van 66,5 naar 60,1 procent.
  - De incidentie van HZ daalde van 51,3 naar 39,6 procent.
- 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. Voor alle 3 uitkomstmaten liep de werkzaamheid terug van jaar 7 tot 11 na de vaccinatie. De werkzaamheid van het vaccin m.b.t. de aan HZ gerelateerde *burden of illness* (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 vergelijking met de SPS-studie daalde de geschatte vaccinwerkzaamheid in de LTPS-studie van 61,1 naar 37,3 procent voor de aan HZ gerelateerde BOI.
  - De incidentie van PHN daalde van 66,5 naar 35,4 procent.
  - De incidentie van HZ nam af van 51,3 naar 21,1 procent.
- 
- In een "real life" retrospectieve cohortstudie (75.761 ontvangers tegenover 227.283 op hen afgestemde niet-gevaccineerde personen) 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 (HR: 0,45 [95 % BI: 0,42-0,48]). 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 procent (HR: 0,37 [95 % BI: 0,23-0,61]) en 65 procent (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 vaccingebbruik (3,9 %) daalde het incidentiecijfer van HZ van 10/1000 persoonsjaren onder de niet-gevaccineerde ontvangers naar 5,4/1000 persoonsjaren in de gevaccineerde groep (daling van 52 %).

#### Immunogeniciteit van Zostavax®

De immunogeniciteit van Zostavax® werd in een substudie van de "Shingles Prevention Study" bij 1395 proefpersonen onderzocht. Zostavax® veroorzaakt VZV- specifieke immuniteit en verhoogt het T-cel geheugen, gemeten 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 houdt gedurende 3 tot 6 jaren aan.

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 een 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.
- Personen met AIDS of andere manifestaties van HIV, waaronder een aantal CD4+-T- cellen van  $\leq 200/\text{mm}^3$  of  $\leq 15$  procent totale lymfocytose. Indien het aantal T-cellen hoger is dan  $200/\text{mm}^3$ , kan Zostavax® veilig worden toegediend.

#### **Personen onder immunosuppressiva**

- Hoge doses corticosteroiden ( $\geq 20$  mg/dag prednison of equivalente doses)  $\geq 2$  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 - 20mg prednison) wordt momenteel bestudeerd.
- Behandeling met methotrexaat (≤ 0,4mg/kg/week), azathioprine (≤ 3,0 mg/kg/dag) of 6-mercaptopurine (≤ 1,5 mg/kg/dag) wordt om dezelfde reden niet beschouwd als een contra-indicatie voor vaccinatie met Zostavax®.

### **Andere bijzondere omstandigheden**

- Er wordt aanbevolen om 2 tot 4 weken voor een geplande immunosuppressie over te gaan tot vaccinatie.
- 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 patiënten met milde SLE die milde-matige immunosuppressieve geneesmiddelen kregen. In deze kleine patiëntencohort werden geen herpetiforme laesies of lupus opflakkingen 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.
- 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.

### **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®.

In de SPS-studie werden onder de 642 placebo-ontvangers die een eerste HZ-episode doormaakten, maar 2 gevallen vastgesteld waarbij ook een tweede episode optrad.

Het optimale vaccinatiemoment en de doeltreffendheid ervan na een eerste episode is nog steeds omstreden. Aangezien de cellulaire immuunrespons op Zostavax® gedurende de drie jaar na de vaccinatie vergelijkbaar is met die na een HZ-episode, kunnen we adviseren om vaccinatie bij immunocompetente personen na het doormaken van een eerste HZ-episode met tenminste drie jaar uit te stellen.

### **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.

### **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.

### **Matig tot ernstige acute ziekte**

Bij personen met een ernstige acute ziekte wordt de vaccinatie met Zostavax® het best uitgesteld tot na herstel van de acute ziekte.

### **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 niet gekend. Het wild type VZV houdt een klein risico in voor de foetus. 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 vier weken na vaccinatie met Zostavax®, is specialistisch advies gewenst. Meestal zal het toedienden van Zostavax® geen reden zijn om over te gaan tot een zwangerschapsonderbreking.

### **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 persongroep niet gecontra-indiceerd omdat het Oka/Merck VZV niet in de moedermelk wordt teruggevonden.

### **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".

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.

### **Ongewenste effecten**

#### **Ernstige bijwerkingen**

In de "Shingles Prevention Study" werden er geen ernstige bijwerkingen geregistreerd.

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. 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.

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).

#### **Milde lokale en systemische bijwerkingen**

In de "Shingles Prevention Study" werden gedurende de eerste 42 dagen na vaccinatie 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. In de *Adverse Event Monitoring Substudy* van de SPS (dagen 0 tot 42 na de vaccinatie) kwamen bijwerkingen op de injectieplaats 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]].
- 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. Systemische reacties kwamen zelden voor en werden iets vaker bij de vaccingroep gerapporteerd. Meestal ging het om hoofdpijn (respectievelijk 9,4 % versus 8,2 %).

In de *Adverse Event Monitoring Substudy* van de SPS (dagen 0 tot 42 na de vaccinatie) werden de volgende bijwerkingen bij een incidentie van  $\geq 1$  % gerapporteerd bij personen die Zostavax® kregen i.p.v. het placebo:

- 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 %]),
- huidandoening (35 [1,1 %] vs. 31 [1,0 %]),
- luchtwegaandoening (35 [1,1 %] vs. 27 [0,8 %]),
- asthenie (32 [1,0 %] vs. 14 [0,4 %]).

### **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 evenmin evidentie die wijst op transmissie van Oka/Merck VZV naar een contactpersoon.

### **Shingrix®**

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 te krijgen.

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. Een recombinant glycoproteïne E van het VZV werd eerst in een fase II-studie zonder adjuvans en met verschillende dosissen van een liposoom gebaseerd adjuvans van GSK, de AS01, getest.

Twee dosissen wekten een sterkere immuunrespons op dan één dosis, en formulaties met een adjuvans vertoonden een hogere humorale en cellulaire immunogeniciteit. 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 twee doses van het vaccin kregen, bleef de immuunrespons tot 3 jaar aanhouden.

Na 6 jaar vertoonde zowel de humorale als de celgemedieerde immuniteit een daling vanaf maand 36 met 20-25 procent. Toch bleef deze vier (voor de celgemedieerde immuniteit) tot zeven keer (voor de antistofgemedieerde immuniteit) hoger dan vóór de vaccinatie. Verder is ook interessant dat er immunologische en veiligheidsgegevens beschikbaar zijn uit twee fases I/II-studies in 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.
- Bij HIV-geïnfecteerde volwassenen, die meestal een antiretrovirale behandeling kregen en bij wie het aantal CD4 T-cellen  $\geq 200$  cellen/mm<sup>3</sup> bedroeg, werd na twee dosissen eveneens 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.

Er zijn twee grote studies (de ZOE 50-studie en de ZOE 70-studie) gepubliceerd naar de klinische werkzaamheid van een vaccinatieschema met twee dosissen (met een interval van 2 maanden) bij gezonde volwassenen : een bij  $\geq 50$ -jarigen en een bij  $\geq 70$ -jarigen.

- 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. Dit leidde tot een vaccinwerkzaamheid van 97,2 procent [95 % BI:93,7-99,0], zonder significante leeftijdsgebonden variatie:

vaccinefficiëntie (VE) van 96,6 procent voor de leeftijdsgroep 50-59 jaar, 97,4 procent voor de leeftijdsgroep 60-69 jaar en 97,9 procent voor de leeftijdsgroep 70 jaar en ouder. Graad 3-symptomen (lokale of systemische symptomen) werden bij 17 procent van de vaccinontvangers vastgesteld, tegenover 3,2 procent van de placebo-ontvangers.

- In de ZOE 70-studie, een 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  $\geq$  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 posttherpetische neuralgie 88,8 procent bedroeg.

## Vaccinatieaanbevelingen in andere landen

- In juni 2014 formuleerde de **WHO** geen aanbeveling tot het routinematige gebruik van HZ- vaccinatie omdat er onvoldoende gegevens beschikbaar zijn over de ziektelast, omdat het effect in de loop van de tijd wegebt en omdat er onzekerheid bestaat over de leeftijdsgroep die het meeste baat heeft bij een vaccinatieprogramma ([www.who.int/wer](http://www.who.int/wer) [<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. Het adviseert nu routinematige vaccinatie van alle bejaarden boven de 60 jaar met één dosis Zostavax®.
- In **Frankrijk** heeft de *Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique* de routinematige vaccinatie volgens een vaccinatieschema met één dosis aanbevolen voor patiënten zonder immunosuppressie tussen 65 en 74 jaar. Een bijkomende aanbeveling is om tijdens het eerste jaar na het opstarten van de vaccinatiekalender ook bejaarden tussen de leeftijd van 75 en 79 jaar te vaccineren.
- In **Nederland** heeft de Gezondheidsraad in 2016 een advies gepubliceerd waarin wordt gewezen op het gebrek aan overtuigende bewijzen voor het collectief belang van HZ-vaccinatie. De Raad komt tot het besluit dat vaccinatie tegen gordelroos niet in aanmerking komt voor opname in een publiek programma.
- In het **Verenigd Koninkrijk** wordt de eenmalige vaccinatie momenteel routinematig aangeboden door NHS tussen de leeftijd van 70 en 78 jaar.

## Aanbevelingen Hoge Gezondheidsraad

- Herpes zoster (HZ) is in België verantwoordelijk voor een aanzienlijke ziektelast. 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 (bijv. diabetes, chronisch nierfalen, COPD, reumatoïde artritis) mogen gevaccineerd worden, tenzij de onderliggende aandoening een contra-indicatie vormt. Dat is bijvoorbeeld 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: 52 %) en PHN (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.

Bron:

Hoge Gezondheidsraad. Vaccinatie tegen Herpes Zoster Virus (Zona). 2017. Advies nr 9209

[www.health.belgium.be/sites/default/files/uploads/fields/fpshealth\\_theme\\_file/9209\\_hgr\\_advies\\_zonaa5\\_pdt.pdf](http://www.health.belgium.be/sites/default/files/uploads/fields/fpshealth_theme_file/9209_hgr_advies_zonaa5_pdt.pdf)

[\[http://www.health.belgium.be/sites/default/files/uploads/fields/fpshealth\\_theme\\_file/9209\\_hgr\\_advies\\_zonaa5\\_pdt.pdf\]](http://www.health.belgium.be/sites/default/files/uploads/fields/fpshealth_theme_file/9209_hgr_advies_zonaa5_pdt.pdf)

Vax Info 79 - einde van het artikel "Zona - Nieuw advies Hoge Gezondheidsraad"

\*\*\*\*\*

### 3 - MENINGOKOKKEN

#### Advies Hoge Gezondheidsraad

De Hoge Gezondheidsraad heeft in april 2017 een advies uitgebracht over vaccinatie tegen meningokokken groep B (MenB). De HGR is van oordeel dat er momenteel onvoldoende argumenten zijn om het vaccin routinematig aan te bevelen voor zuigelingen en adolescenten. Op het vlak van individuele bescherming kan het vaccin aan elke persoon vanaf de leeftijd van 2 maanden worden toegediend. De HGR beveelt de vaccinatie wel aan voor personen met een risico op een invasieve meningokokkeninfectie, ongeacht hun leeftijd.

De meningokok, *Neisseria meningitidis*, koloniseert bij de mens de neus-keelholte. Het **dragerschap** is meestal asymptomatisch en schommelt tussen de 10 en 40 procent. De **overdracht** gebeurt via speekseldruppels bij nauwe contacten ofwel "kissing contacts".

Er worden twee incidentiepieken waargenomen, bij kinderen jonger dan 1 jaar en bij adolescenten.

Terwijl de incidentie van de ziekte het hoogst is bij jonge kinderen, is de prevalentie van dragerschap in deze groep laag (< 5%), maar hoger bij adolescenten en jonge volwassenen, met pieken tot 20 à 30 procent in deze leeftijdsgroepen.

Het dragerschap, het overdrachtspercentage en de incidentiepiek hangen samen met verschillende sociale en gedragsfactoren (leven in gemeenschap, uitgaan, intieme contacten, delen van dranken, slaapgebrek en roken).

Epidemieën komen voor op drukke plaatsen (crèches, scholen, hogescholen, universiteiten, kazernes) of bij massa-evenementen.

Als een groepsimmuniteit (*herd immunity*) kan worden bereikt, zou dit betekenen dat het vaccineren van adolescenten een beschermingsstrategie voor de rest van de populatie zou kunnen inhouden (met inbegrip van jonge kinderen), want adolescenten maken een groot deel uit van het reservoir.

#### Invasieve meningokokkeninfecties

Invasieve meningokokkeninfecties kunnen door verschillende serogroepen (hoofdzakelijk A, B, C, W135, X en Y) veroorzaakt worden.

In België is serogroep B altijd de meest voorkomende serogroep geweest, met uitzondering van een piek van serogroep C in 2001.

In 2016 werden er 108 gevallen van meningitis en septicemie geregistreerd, waarvan 63,9 procent door MenB.

De epidemiologische evolutie van MenB valt moeilijk te voorspellen, hoewel de incidentie sinds 2004 voortdurend daalt

(min 60 procent voor de periode 2003-2015).

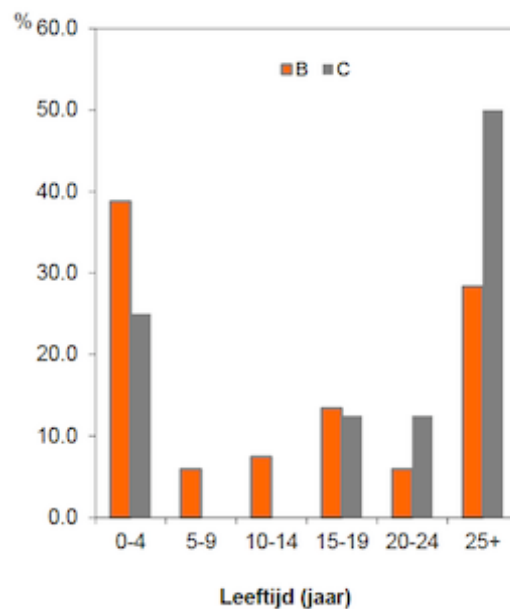
Kinderen jonger dan 5 jaar en adolescenten (15-19 jaar) vertegenwoordigen in 2016 respectievelijk 27,8 procent en 13,9 procent van alle gevallen van MenB-infecties. De incidentie per leeftijdsgroep is het hoogst bij zuigelingen jonger dan een jaar en bereikt een piek op 5 maanden, waarna de incidentie daalt tot de leeftijd van 8 tot 10 jaar en een tweede piek optreedt in de adolescentie. Bij volwassenen is de incidentie laag.

Invasieve meningokokkeninfecties zijn hoofdzakelijk meningitis (50 %) en bacteriëmie (35- 40 %). De meest ernstige vorm is *purpura fulminans* (purpura, shock, diffuse intravasale stolling, ischemie en necrose) die in enkele uren tot de dood kan leiden.

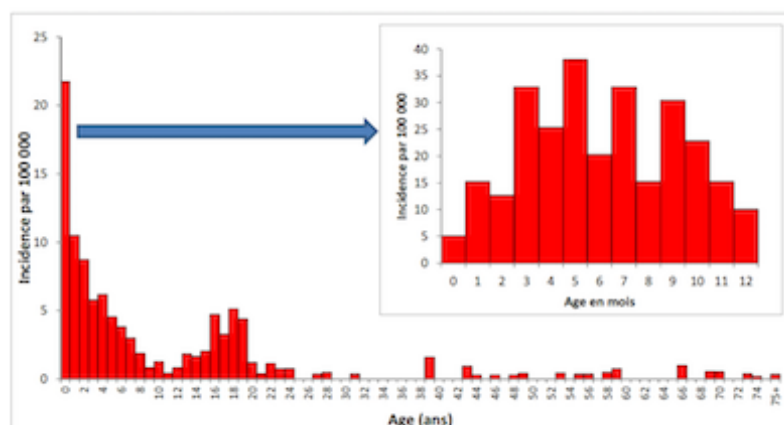
Het percentage restletsels bij overlevenden kan 11 tot 19 procent bereiken (doofheid, neurologisch restletsel, amputatie van sommige ledematen, concentratiestoornissen, leermoeilijkheden).

Het sterftecijfer voor meningokokkeninfecties bedraagt ongeveer 10 tot 15 procent. Het sterftecijfer gerelateerd aan serogroep B ligt lager en wordt geraamd op 7,4 procent in Europa en tussen 3 en 10 procent in de wereld.

**Figuur 1: Verdeling volgens serogroep en leeftijdsgroep (2015) (Bron: WIV/ISP)**



**Figuur 2: Incidentie van serogroep B-gevallen per leeftijdsjaar, 2009-2010 (KCE, 2014 )**



Ondanks de relatief lage incidentie wordt meningokokkenziekte beschouwd als een prioriteit op het vlak van volksgezondheid omwille van de mortaliteit, de ernst en het epidemisch potentieel van de infectie. IMD is ook een bron van publieke bezorgdheid, aangezien jonge kinderen kunnen overlijden en clusters van meningokokkenziekte in bijvoorbeeld scholen en kinderdagverblijven grote angst veroorzaken.

### MenB-vaccin

Tot voor kort was er geen enkel vaccin tegen MenB beschikbaar. Het eerste geregistreerde vaccin tegen MenB (Bexsero®), C4MenB, is ontwikkeld volgens de methode van reverse vaccinology en bevat 4 eiwitantigenen met een variabele expressie op het oppervlak van MenB.

Gezien de zeer lage incidentie kon er geen enkele gerandomiseerde gecontroleerde studie worden uitgevoerd en zijn er dus geen effectiviteitsgegevens beschikbaar.

Uit studies is wel gebleken dat het vaccin C4MenB sterk immunogeen is (bepaald door de bactericide activiteit van het serum) bij zowel zuigelingen als adolescenten. Maar naargelang het type antigeen wordt er een relatief groot verlies van de bactericide activiteit van het serum waargenomen. Bij zuigelingen wordt in alle studies een uitstekende respons waargenomen na de toediening van een booster, ongeacht het schema van primovaccinatie of de boosterleeftijd (vanaf 12 maanden).

Voor de vaccin-naïeve kinderen gevaccineerd op 12 maanden is de respons op één dosis minder groot dan die verkregen na de booster bij zuigelingen die de primovaccinatie gekregen hadden (anamnestisch-effect). Het schema 1 dosis op 12 maanden gaat gepaard met een belangrijke daling van de bactericide activiteit op 40 maanden.

Deze gegevens verklaren waarom een schema van twee dosissen (tussentijd van minstens 2 maanden) moet worden toegepast in het geval van primovaccinatie vanaf 12 maanden.

Voor de vaccin-naïeve kinderen gevaccineerd op 12 maanden volgens een schema van 2 dosissen, wordt 12 maanden na de 2de dosis voor 3 antigenen (niet voor NadA) een afname van de bactericide activiteit waargenomen. Als het vaccin samen met MMRV wordt gegeven, is er een grotere afname ten opzichte van fHbp. Dit stelt een gelijktijdige toediening met het MMRV in vraag, in het geval van een primovaccinatie vanaf de leeftijd van 12 maanden.

Het aantal Belgische gevallen dat door C4MenB voorkomen kan worden, is onbekend. Het aandeel stammen dat minstens een van de vier C4MenB-antigenen tot expressie brengt en het aantal antigenen dat tot expressie wordt gebracht, kan met de technologie beschikbaar in België niet bepaald worden.

Het Verenigd Koninkrijk is tot nu toe het enige land waar het vaccin Bexsero® in de vaccinatiekalender voor zuigelingen is opgenomen (schema 2+1, op 8 en 6 weken en 1 jaar). De eerste gegevens over de werkzaamheid zijn hoopgevend, met een vaccineffectiviteit van 82,9 procent tegen alle MenB-types voor een schema met 2 dosissen. De effectiviteit bedraagt slechts 22 procent na de 1ste dosis. De studie rapporteert een daling van 50 procent van het aantal gevallen in de cohorte ten opzichte van de prevaccinale periode.

Een tweede vaccin (Trumenba®) is recent geregistreerd bij het EMA voor de preventie van invasieve MenB-infecties bij personen van 10 tot 40 jaar. Tot op heden zijn er namelijk alleen in deze leeftijdsgroep immunogeniciteitsstudies beschikbaar.

## Aanbevelingen

1 - De HGR is van oordeel dat er momenteel onvoldoende argumenten zijn op zowel epidemiologisch vlak als wat betreft de impact van het vaccin om het vaccin routinematig aan te bevelen voor **zuigelingen**.

Gezien de bemoedigende gegevens op het gebied van werkzaamheid uit het Verenigd Koninkrijk met het schema 2+1 en gezien de onvoorspelbare epidemiologische wijzigingen, zal de HGR regelmatig zijn standpunt herbekijken op basis van de epidemiologische gegevens voor België en de beschikbare gegevens over de vaccineffectiviteit.

2 - Om dezelfde redenen en gezien het ontbreken van gegevens over het dragerschap (indirecte bescherming), beveelt de HGR evenmin de systematische vaccinatie van **adolescenten** aan.

Ook op dit punt zal de HGR zijn standpunt herbekijken in functie van de epidemiologische gegevens en de beschikbare gegevens over de werkzaamheid en het dragerschap en zodra het vaccin Trumenba® beschikbaar zal zijn.

3 - Op het vlak van **individuele bescherming** is de HGR van oordeel dat het vaccin aan elke persoon kan worden toegediend vanaf de leeftijd van 2 maanden om hem/haar tegen invasieve MenB-infecties te beschermen.

Hiertoe beveelt de HGR aan om bij voorkeur kinderen en adolescenten te vaccineren die tot de twee leeftijdsgroepen met de hoogste incidentie behoren (0 tot 5 jaar en 15 tot 19 jaar).

- Wat betreft de vaccinatie van zuigelingen is het belangrijk om:
  - de ouders in te lichten over de bijwerkingen (koorts, prikkelbaarheid, lokale pijn en erytheem);
  - de systematische toediening van paracetamol te overwegen in het geval van primovaccinatie voor de leeftijd van één jaar samen met andere routinevaccins;
  - de voorkeur te geven aan het schema 2-4-6 maanden;
  - te vermijden dat de toediening van het C4MenB-vaccin de dekkingsgraad van de routinevaccins doet afnemen.

Indien het vaccin gelijktijdig met de routinevaccins op 8 en 16 weken (hexavalent, geconjugeerd pneumokokken en rotavirusvaccin) wordt toegediend, wordt aangeraden profylactisch paracetamol te geven (1ste dosis paracetamol van 15 mg/kg tijdens de toediening van het vaccin, gevolgd door 2 dosissen met een tussentijd van 4 tot 6 uur) of alleen op 6 maanden met een booster tussen 12 en 15 maanden.

Indien twee vaccins op dezelfde plaats worden toegediend (anterolaterale deel van de dij), moet een afstand van 2,5 cm in acht worden genomen.

Indien de ouders toediening op een apart tijdstip wensen om drie gelijktijdige injecties te vermijden, wordt bij voorkeur de eerste dosis Bexsero® een week na de routinevaccins toegediend om zo vlug mogelijk de eerste dosis te kunnen geven. In dit geval kan Bexsero® op 9 weken worden toegediend, de volgende dosissen tussen 13 en 15 weken en op 6 maanden, met eveneens een booster tussen 12 en 15 maanden.

- Wat betreft de vaccinatie van **adolescenten** wordt aanbevolen het vaccin apart toe te dienen, aangezien er geen gegevens over een gelijktijdige toediening zijn.

4 - De HGR beveelt de vaccinatie met C4MenB aan voor personen met een risico op een invasieve meningokokkeninfectie, ongeacht hun leeftijd (maar er zijn geen gegevens over personen ouder dan 50 jaar), om hun bescherming tegen invasieve MenB-infecties te verhogen.

Het betreft volgende risicogroepen:

- personen met een anatomische of functionele asplenie (met inbegrip van sikkelcelziekte);
- patiënten met een aangeboren of verworven (waaronder een behandeling met Eculizumab) complementdeficiëntie;
- patiënten met een humoraal immuniteitstekort. Bij deze patiënten wordt het vaccin bij voorkeur apart toegediend.

## Vaccinatieschema voor individuele bescherming

Het vaccin Bexsero® moet intramusculair (IM) worden toegediend in een dosis van 0,5 ml.

Vaccinatieschema

Leeftijdsgroep (1ste dosis)	Primovaccination	Interval tussen dosissen	Booster
2 - 5 maanden	3 dosissen	min 1 maand	12 - 15 maanden
6 - 11 maanden	2 dosissen	min 2 maanden	Tijdens 2de levensjaar één dosis minstens 2 maanden na de laatste dosis van de 1ste vaccinatierreeks
12 - 23 maanden	2 dosissen	min 2 maanden	één dosis minstens 12 tot 23 maanden na de primovaccinatie
2 - 5 jaar	2 dosissen	min 2 maanden	
Adolescenten (11 - 19 jaar)	2 dosissen	min 1 maand	

## Gelijktijdige toediening

Bij zuigelingen kan Bexsero® samen met volgende vaccins worden toegediend: difterie, tetanus, kinkhoest (acellulaire pertussis), Haemophilus type b, hepatitis B, geïnactiveerde polio, pneumokokken, mazelen, rodehond, bof en waterpokken.

Er zijn geen gegevens over de gelijktijdige toediening met andere vaccins.

De immunogeniciteit of de reactogeniciteit zou niet beïnvloed worden door het C4MenB-vaccin gelijktijdig toe te dienen met het rotavirusvaccin (Rotarix® of Rotateq®). In het Verenigd Koninkrijk wordt het C4MenB-vaccin gelijktijdig

toegediend met de eerste dosis van het rotavirusvaccin op de leeftijd van 2 maanden.

In het geval van een gelijktijdige toediening met bovenvermelde vaccins, wordt wel een hogere frequentie van bijwerkingen waargenomen (zoals koorts, prikkelbaarheid, plaatselijke gevoeligheid). Deze bijwerkingen kunnen voorkomen worden door de profylactische toediening van paracetamol zonder de respons op de antigenen van het C4MenB-vaccin noch die op de antigenen van de routinevaccins (hexavalent en pneumokokken) te beïnvloeden.

Bij personen met een verhoogd risico op een meningokokkeninfectie wordt het vaccin bij voorkeur apart toegediend.

Er zijn geen gegevens over de gelijktijdige toediening bij adolescenten van Bexsero® met andere vaccins.

## Contra-indicaties en voorzorgen

Het vaccin is gecontra-indiceerd bij personen met een allergie voor een van de componenten van het vaccin.

Er zijn geen gegevens bij zwangere of lacterende vrouwen, bij zuigelingen onder de 2 maanden, bij volwassenen ouder dan 50 jaar en bij patiënten met chronische pathologieën.

Het vaccin is immunogeen gebleken bij individuen met complementdeficiëntie of asplenie (lopende klinische studies).

Het vaccin is gecontra-indiceerd tijdens een acute infectie-episode.

## Bijwerkingen

Bij zuigelingen (<2 jaar) zijn de meest voorkomende bijwerkingen: erytheem, gevoeligheid op de injectieplaats, prikkelbaarheid en koorts. De lokale en systemische (koorts) reacties zijn heviger wanneer het vaccin samen met routinevaccins wordt toegediend.

De profylactische toediening van paracetamol op het ogenblik van de vaccinatie, gevolgd door 2 dosissen met een tussentijd van 4-6 u, maakt het mogelijk om de incidentie van koorts en lokale reacties in de 7 dagen na de vaccinatie te doen afnemen.

De bijwerkingen die soms voorkomen (1/100 tot 1/1000) zijn: convulsies, eczeem, netelroos (urticaria), koorts (>40 °C) en zelden (1/1000 tot 1/10 000) de ziekte van Kawasaki.

Bij adolescenten zijn de voornaamste bijwerkingen: hoofdpijn (42 % vs. 27 % placebo), spierpijn (myalgie), gevoel van onwelzijn (malaise) (51 % vs. 30 %), pijn op de injectieplaats, maar niet meer koorts dan na placebo.

### Bron

Hoge Gezondheidsraad Vaccinatie van kinderen, adolescenten en personen met verhoogd risico tegen meningokokken van groep B (HGR 9125). 2017

[https://www.health.belgium.be/sites/default/files/uploads/fields/fpshealth\\_theme\\_file/hgr\\_advies\\_9125\\_meningokokken.pdf](https://www.health.belgium.be/sites/default/files/uploads/fields/fpshealth_theme_file/hgr_advies_9125_meningokokken.pdf)  
[https://www.health.belgium.be/sites/default/files/uploads/fields/fpshealth\\_theme\\_file/hgr\\_advies\\_9125\\_meningokokken.pdf](https://www.health.belgium.be/sites/default/files/uploads/fields/fpshealth_theme_file/hgr_advies_9125_meningokokken.pdf)