

Klinische vraag

Heeft vaccinatie tegen zona een preventief effect op de incidentie van zona en van post-herpetische neuralgie?

Referentie Cagliardi AM, Gomes Silva BN, Torloni MR, Soares BC. Vaccines for preventing herpes zoster in older adults. Cochrane Database Syst Rev 2012, Issue 10.

Duiding Pierre Chevalier, Centre Académique de Médecine Générale, Université Catholique de Louvain

Tekst onder de verantwoordelijkheid van de Franstalige redactie

Achtergrond

Zona ontstaat bij reactivatie van het varicella-zoster-virus als gevolg van een verminderde specifieke cellulaire immuniteit en/of een verworven immuundeficiëntie. De incidentie van zona is groter bij diabetici, immuungecompromitteerde patiënten, blanken en ouderen. De definitie van postherpetische neuralgie kan variëren van 'pijn die 6 weken tot 3 maanden na het verdwijnen van de huidletsels blijft aanhouden' tot 'pijn die 6 weken of 3 maanden na het verschijnen van de huidletsels blijft aanhouden'¹. Over het algemeen maakt men een onderscheid tussen acute neuralgie die optreedt binnen de 30 dagen na het verschijnen van de letsels, subacute neuralgie binnen de 30 tot 120 dagen en postherpetische neuropathie wanneer de pijn blijft aanhouden na 120 dagen². Een studie in Nederlandse huisartspraktijken stelde 6,5% risico vast voor blijvende pijn na 1 maand (11,5% voor 55-plussers) en 2,6% voor pijn na 3 maanden³. In een eerstelijnsstudie in IJsland had 2% van de 60-plussers nog ernstige pijn na 3 maanden, maar niemand had nog ernstige pijn na 12 maanden⁴. Uit een studie in de V.S. blijkt dat vaccinatie van 60-plussers een potentieel voordeel kan hebben⁵. Bevestigen de huidige literatuurgegevens deze resultaten?

Samenvatting van de studie

Methodologie

Systematische review en meta-analyses

Geraadpleegde bronnen

- MEDLINE (1948 tot juli 2012), EMBASE (2010 tot juli 2012), Cochrane Central Register of Controlled Trials 2012, Issue 7, LILACS (1982 tot juli 2012), CINAHL (1981 tot juli 2012)
- referentielijsten van de gevonden artikels
- auteurs van originele studies
- opzoeken van niet-gepubliceerde studies (thesissen, proceedings).

Geselecteerde studies

- gerandomiseerde of quasi-gerandomiseerde, gecontroleerde studies die het vaccin tegen zona vergelijken met placebo of geen vaccin, als preventie van zona bij 60-plussers
- exclusiecriteria: studies bij patiënten met een immunosuppressieve aandoening
- geen taalrestrictie
- 8 RCT's behouden: 4 studies versus placebo, 1 studie met een hoger gedoseerd versus een lager gedoseerd vaccin, 1 studie met gekoeld versus diepgevroren vaccin, 1 studie met levend vaccin versus geïnactiveerd vaccin en ten slotte 1 studie met het zostervaccin versus het pneumokokkenvaccin
- studieduur: van 28 dagen tot (in 1 studie⁵) 3,1 jaar.

Bestudeerde populatie

- 52 269 ouderen (gemiddeld minstens 60 jaar)
- geen andere specifieke gegevens over de studiepopulatie.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: incidentie van zona (op basis van klinische en/of biologische eindpunten in de originele studies)
- secundaire uitkomstmaten: lokale of systemische ongewenste effecten (bv. pijn, pruritus, zwelling, hoofdpijn) die optreden na vaccinatie (binnen gelijk welke periode); gemiddelde duur van de bescherming door het vaccin.

Resultaten

- primaire uitkomstmaat: RR voor zona (1 studie) van 0,49 (95% BI van 0,43 tot 0,56); risicoverschil van 2% en een **NNT** van 50
- volgens leeftijd (1 studie): gunstiger effect voor gevaccineerden tussen 60 en 69 jaar (RR 0,36; 95% BI van 0,30 tot 0,45) dan voor gevaccineerden van 70 jaar en ouder (RR 0,63; 95% BI van 0,53 tot 0,75)
- incidentie van post-herpetische neuropathie (1 studie): RR 0,34 (95% BI van 0,22 tot 0,52), maar dit risicoverschil is niet significant
- aantal deelnemers met minstens 1 ongewenst effect (3 studies): RR 1,86 (95% BI van 1,44 tot 2,4); **NNH** 2,4 (95% BI van 2,8 tot 5)
- systemische ongewenste effecten (2 studies): RR 1,29 (95% BI van 1,05 tot 1,57); **NNH** 100
- lokale ongewenste effecten (3 studies): RR 4,51 (95% BI van 2,35 tot 8,68); **NNH** 2,8 (95% BI van 2,3 tot 3,4)
- ongewenste effecten frequenter bij de deelnemers tussen 60 en 69 jaar dan bij 70-plussers (1 studie) en frequenter na een tweede injectie van het vaccin (42 dagen na de eerste) (1 studie).

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat het herpes zoster vaccin effectief is voor de preventie van herpes zoster. Het gunstige effect is groter in de leeftijdsgroep van 60 tot 69 jaar, maar het is net in deze groep dat er meer ongewenste effecten optreden. Het vaccin wordt over het algemeen goed verdragen, veroorzaakt weinig systemische ongewenste effecten en de ongewenste effecten verbonden aan de injectieplaats zijn mild tot matig.

Financiering van de studie niet vermeld

Belangenconflicten van de auteurs geen belangenconflicten bekend

Methodologische beschouwingen

Deze systematische review met meta-analyse is van goede methodologische kwaliteit. De auteurs raadpleegden verschillende databanken en zochten naar niet-gepubliceerde studies. Ze evalueerden de risico's van bias bij de **sequentie van de randomisatie**, de **geheimhouding van de toewijzing**, de blinding van onderzoekers, deelnemers en beoordeelaars, en de onvolledige en selectief gerapporteerde gegevens of andere risico's. Slechts bij 2 studies vonden ze weinig risico van bias en dit zijn 2 placebogecontroleerde studies. Ze contacteerden de auteurs van de originele studies om ontbrekende gegevens te kunnen aanvullen. Voor de nog resterende ontbrekende gegevens pasten ze intention to treat analyses toe met het 'worst case' scenario. De statistische heterogeniteit spoorden ze op met de I^2 -test en in het geval van heterogeniteit pasten ze het random effects model toe.

Ze bestempelen hun publicatie als 'systematische review met meta-analyses', maar dit is misleidend (zie volgende paragraaf).

Interpretatie van de resultaten en resultaten in perspectief

Bij de analyse van de werkzaamheid zijn alle statistisch significante resultaten gebaseerd op de studie van Oxman et al., namelijk de SPS-studie⁵. Hierin zijn 38 546 zestigplussers opgenomen met een voorgeschiedenis van varicella of die minstens 30 jaar in de V.S. woonden (mediane leeftijd van 69 jaar; 6,6 en 6,9% van de deelnemers zijn tachtigplussers). In de gevaccineerde groep daalt over een periode van ongeveer 4 jaar de frequentie en de duur van de algemene (acute en chronische) pijn en het ongemak door zona. De incidentie van zona neemt af, maar minder bij 70-plussers dan in de leeftijdsgroep van 60 tot 69 jaar. Na 90 dagen is ook de frequentie van post-herpetische pijn gedaald. Het potentiële voordeel van het vaccin kan uitgedrukt worden in **Number Needed to Vaccinate** (NNV). In de SPS-studies bedraagt de NNV om bij één extra persoon zona te voorkomen 59 (95% BI van 50 tot 72), de NNV voor post-herpetische pijn na minstens 90 dagen bedraagt 364 (259 tot 577) en de NNV voor post-herpetische pijn na minstens 6 maanden 805. De bescherming van het vaccin is niet 100% en bij de gevaccineerden die antivirale medicatie kregen omwille van zona ondanks vaccinatie, bedraagt de incidentie van post-herpetische pijn na 120 dagen 0,29 per 1 000 patiëntjaren.

In een retrospectieve studie in de V.S. verminderde de incidentie van zona bij 75 761 gevaccineerde immunocompetente zestigplussers versus de niet-gevaccineerde groep: HR 0,45 (95% BI van 0,42 tot 0,48)⁶. De winst verschilde niet naargelang leeftijd, ras of aanwezigheid van een chronische ziekte.

In 2012 verscheen er een open-label vervolgpublishing op de SPS-studie die de werkzaamheid van het vaccin evalueerde tot 7 jaar na de vaccinatie⁷. Na de SPS-studie liet 89% van de deelnemers uit de SPS-placebogroep zich vaccineren. De auteurs van de vervolgstudie besluiten dat het vaccin werkzaam blijft tot 5 jaar na de vaccinatie, maar dat na deze periode het beschermende effect niet meer verzekerd is.

Onbeantwoorde vragen

Het vaccin is gecontra-indiceerd bij patiënten met immunodeficiëntie. Het gebruik van immunosuppressiva (methotrexaat, glucocorticoiden, anti-TNF) bij de vaccinatie of binnen de 42 dagen na de vaccinatie leidt niet tot een hogere incidentie van

zona na de vaccinatie. Bij toediening van het zonavaccin vooraleer er sprake is van immunodeficiëntie, weten we niet of het beschermende effect ook behouden blijft bij het optreden van immunodeficiëntie. La Revue Prescrire besluit dat het vaccin weinig werkzaam is voor de patiënten die er het meeste nood aan hebben⁸.

De werkzaamheid van het vaccin voor de preventie van recidieven is nog niet aangetoond. Over de frequentie van recidieven van zona bij immunocompetente patiënten zijn de resultaten tegenstrijdig, variërend van een lage frequentie⁹ tot een relatief hoge (6,2% van de patiënten na 8 jaar)¹⁰.

De eventuele risico's van transmissie van dit levend vaccin naar personen in de omgeving zijn nog onvoldoende onderzocht.

Het acute probleem bij zona is vooral pijn. Maar het is voornamelijk de post-herpetische neuropathie die de patiënt last bezorgt en de verzorgenden voor problemen plaatst. Heeft het vaccin een preventief effect op post-herpetische neuralgie? Niets is minder zeker. De Cochrane Collaboration publiceerde hierover een andere systematische review¹¹ en kon alleen de bovenvermelde SPS-studie⁵ includeren. De auteurs besluiten dat er onvoldoende direct bewijs is dat het vaccin werkzaam is als preventie van post-herpetische neuropathie, hoewel vaccinatie de incidentie van zona kan verminderen ... en dus ook de incidentie van neuropathie bij zona.

Het Federaal Kenniscentrum besluit in zijn rapport over de kosteneffectiviteit van het vaccin: "Vaccinatie van volwassenen en ouderen tegen zona (herpes zoster) wordt niet aanbevolen, gebaseerd op de huidige analyses van de kosteneffectiviteit aan de huidige vaccinprijs"¹².

Besluit van Minerva

Deze 'zozegde' meta-analyse is bijna uitsluitend gebaseerd op de resultaten van één enkele studie. Ze bevestigt logischerwijze de resultaten van de auteurs van deze ene studie. Deze resultaten zijn voor de zorgverstrekkers weinig overtuigend en geven geen antwoord voor specifieke situaties waarbij preventie van zona juist wenselijk is.

Voor de praktijk

De Amerikaanse richtlijnen zijn over het algemeen 'pro vaccinatie' en bevelen het vaccin tegen zona aan bij alle 60-plussers¹³. In België is dit vaccin tot op heden niet beschikbaar en dus ook niet opgenomen in de aanbevelingen. De hier besproken systematische review bevat geen overtuigende, praktische argumenten om een systematische vaccinatie aan te bevelen bij 60-plussers, omwille van twijfels over de werkzaamheid op lange termijn en bij personen die er, precies door hun verhoogd risico van zona, a priori het meeste voordeel zouden kunnen uithalen.

Referenties zie website www.minerva-ebm.be