



### Werkzaamheid van een nieuw vaccin tegen zona bij 70-plussers

#### Referentie

Cunningham AL, Lal H, Kovac M, et al; ZOE-70 Study Group. Efficacy of the herpes zoster subunit vaccine in adults 70 years of age or older. *N Engl J Med* 2016;375:1019-32. DOI: 10.1056/NEJMoa1603800

#### Duiding

Pierre Chevalier, médecin généraliste

Een eerste (levend verzwakt) vaccin tegen zona werd geïntroduceerd in 2005. De belangrijkste studie hierover, gepubliceerd door Oxman et al., had aangetoond dat het vaccin onder andere de incidentie van zona (secundaire uitkomstmaat) verminderde (1). De daling in incidentie van zona was groter bij personen jonger dan 70 jaar dan bij 70-plussers. De Cochrane Collaboration publiceerde in 2012 een systematische review over het nut van het vaccin bij ouderen (2). De resultaten sloten aan bij de besluiten van Oxman et al. en wezen uit dat het effect van het vaccin gunstiger was in de leeftijdsgroep van 60 tot 69 jaar. Minerva gaf in 2013 commentaar op deze systematische review (3). We besloten dat de publicatie geen overtuigende, praktische argumenten bevat om een systematische vaccinatie aan te bevelen bij 60-plussers, wegens twijfels over de werkzaamheid op lange termijn, alsook bij personen die er, precies door hun verhoogd risico van zona, a priori het meeste voordeel uit zouden kunnen halen. Het KCE-rapport over de kosteneffectiviteit van vaccinatie tegen windpokken bij kinderen en tegen zona bij ouderen in België (2010) benadrukt dat de werkzaamheid van het vaccin sterk vermindert vanaf de leeftijd van 60 jaar en dat het niet vaststaat of het vaccin bescherming biedt bij 80-plussers of bij personen met een verminderde werking van het immuunsysteem (4).

In 2015 verscheen een eerste grote studie over de werkzaamheid van een nieuw recombinant subunit vaccin bij 50-plussers (5). Bij een gemiddelde follow-up van 3,2 jaar bedroeg de incidentie van zona 0,3 op 1 000 persoonjaren na vaccinatie met het actieve vaccin versus 9,1 op 1 000 persoonjaren na vaccinatie met placebo. De auteurs besloten dat de werkzaamheid even groot was bij 70-plussers, maar slechts 24% van de geïnccludeerde populatie was ouder dan 70 jaar.

Dezelfde onderzoeksgroep publiceerde in 2016 een tweede RCT over de werkzaamheid van het nieuwe vaccin specifiek bij 70-plussers (6). De auteurs randomiseerden 13 900 ouderen met een gemiddelde leeftijd van 75,6 jaar, 22,1% was minstens 80 jaar oud. Zowel in de groep met het actieve vaccin als in de groep met het placebovaccin waren 6 950 ouderen opgenomen. Voorgeschiedenis van zona, eerdere vaccinatie tegen zona of varicella en immunosuppressie waren exclusiecriteria. Voor de analyse van de resultaten waren alleen ouderen opgenomen die 2 doses kregen met een interval van 2 maanden. Ouderen die zona ontwikkelden binnen de maand na de tweede dosis werden uitgesloten. De onderzoekers konden uiteindelijk de resultaten analyseren van 6 541 ouderen in de groep met het actieve vaccin en 6 622 ouderen in de groep met het placebovaccin. Bij aanvang van de studie **stratificeerden** ze in functie van de leeftijd (70 tot 79 versus  $\geq 80$ ). De primaire uitkomstmaat was incidentie van zona. Over een gemiddelde follow-up van 3,7 jaar bedroeg de incidentie 0,9 per 1 000 persoonjaren in de groep met het actieve vaccin versus 9,2 per 1 000 persoonjaren in de groep met het placebovaccin. Dat komt overeen met een vaccineffectiviteit van 89,8% (95% BI van 84,2 tot 93,7%;  $p < 0,001$ ). Bij vergelijking van de leeftijdsgroepen bedroeg de werkzaamheid 90,0% bij ouderen van 70 tot 79 jaar en 89,1% bij 80-plussers. De auteurs voegden hun gegevens samen met de gegevens van de 70-plussers in de hogervermelde RCT bij 50-plussers (5) en kwamen tot dezelfde bevindingen. Ook voor de preventie van post-herpetische neuralgie bleek de vaccineffectiviteit interessant te zijn bij 70-plussers, maar de incidentie gedurende de studieperiode was zeer gering: 0,048 % in de groep met het actieve vaccin en 0,43% in de groep met het placebovaccin.

Bij een toevallig geselecteerde subgroep van ouderen werden systematisch lokale (pijn, roodheid, zwelling) en systemische (vermoeidheid, koorts, gastro-intestinale symptomen, hoofdpijn, myalgie, tremor) reacties geregistreerd. Lokale reacties (vooral pijn op de injectieplaats) kwamen voor bij 74,1% van de ouderen in de actieve vaccingroep versus 9,9% in de groep met het placebovaccin. In de groep met het actieve vaccin traden systemische reacties (vooral vermoeidheid) op bij 53% van de ouderen (32,9% met vermoeidheid) terwijl het in de placebogroep ging om 25,1% van de ouderen (15,2% met vermoeidheid). Ernstige ongewenste effecten kwamen in beide groepen evenveel voor.

## Besluit

Deze RCT over het nut van een nieuw recombinant subunit vaccin tegen zona bij 70-plussers toont aan dat het vaccin een gunstig effect heeft op de preventie van zona en post-herpetische neuralgie (waarvan de incidentie globaal uiterst gering is). We hebben nog steeds geen gegevens over het beschermende effect van het vaccin na 4 jaar en ook niet over het effect bij immuungedeprimeerde personen.

## Voor de praktijk

Het KCE-rapport over de kosteneffectiviteit van vaccinatie tegen windpokken bij kinderen en tegen zona bij ouderen in België (2010) benadrukt dat de werkzaamheid van het vaccin tegen zona sterk vermindert vanaf 60 jaar en dat het niet vaststaat of het vaccin bescherming biedt bij 80-plussers of bij personen met een verminderde werking van het immuunsysteem (4). De hier besproken RCT toont aan dat de resultaten van een nieuw recombinant subunit vaccin interessant kunnen zijn bij 70-plussers zowel voor de preventie van zona als van post-herpetische neuralgie, maar dat het duidelijk leidt tot meer lokale en systemische reacties dan placebo. Verder onderzoek is nodig naar het effect van het vaccin na 4 jaar en bij immuungedeprimeerde personen.

## Referenties

1. Oxman MN, Levin MJ, Johnson GR, et al. A vaccine to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults. *N Engl J Med* 2005;352:2271-84. DOI: 10.1056/NEJMoa051016
2. Gagliardi AM, Gomes Silva BN, Torloni MR, Soares BG. Vaccines for preventing herpes zoster in older adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2012, Issue 10. DOI: 10.1002/14651858.CD008858.pub2
3. Chevalier P. Doeltreffendheid van het zonavaccin bij zestigplussers. *Minerva* 2013;12(5):56-7.
4. Bilcke J, Marais C, Ogunjimi B, et al. Kosteneffectiviteit van vaccinatie tegen windpokken bij kinderen en tegen zona bij ouderen in België. *Health Technology Assessment (HTA)*. Brussel: Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg (KCE). 2010. KCE Reports 151A. D/2010/10.273/102.
5. Lal H, Cunningham AL, Godeaux O, et al; ZOE-50 Study Group. Efficacy of an adjuvanted herpes zoster subunit vaccine in older adults. *N Engl J Med* 2015;372:2087-96. DOI: 10.1056/NEJMoa1501184
6. Cunningham AL, Lal H, Kovac M, et al; ZOE-70 Study Group. Efficacy of the herpes zoster subunit vaccine in adults 70 years of age or older. *N Engl J Med* 2016;375:1019-32. DOI: 10.1056/NEJMoa1603800