



## **ADVIES VAN DE HOGE GEZONDHEIDSRAAD nr. 9212**

### **Vaccinatie van kinderen, adolescenten en personen met verhoogd risico tegen varicella**

In this scientific advisory report on public health policy, the Superior Health Council of Belgium provides recommendations on the prevention of varicella infections for children, adolescents and people at risk in the Belgian population.

This report aims at providing public authorities with specific recommendations on Vaccination against varicella

Versie gevalideerd op het College van  
Maart - 2017<sup>1</sup>

## **I INLEIDING EN VRAAGSTELLING**

Het laatste advies van de HGR over varicellavaccinatie dateert van 2005 (HGR 8145). Toen werd geopteerd voor een doelgerichte vaccinatie van risicogroepen en –personen (m.n. vaccinatie van adolescenten en jonge volwassenen zonder antecedenten van varicella, niet-immune personen werkend in de gezondheidssector en andere niet-immune personen in contact met immuungecompromitteerde patiënten of met jonge kinderen en niet-immune vrouwen met zwangschapswens).

Argumenten die toen werden aangehaald tegen veralgemeende windpokkenvaccinatie in het advies waren:

- de vrees dat er een onvoldoende hoge vaccinatiegraad zou bereikt worden om de circulatie van het wild type virus aanzienlijk te verlagen;
- dat hierbij ook de eliminatiedoelstelling voor mazelen (vereiste vaccinatiegraad > 95 % voor de twee dosissen) in het gedrang zou komen;
- het gebrek aan gegevens over de duur van bescherming;
- en het onduidelijke effect op de incidentie van zona.

De toenmalige aanbeveling van de HGR om niet veralgemeend te vaccineren zou herbekeken worden zodra een viervoudig gecombineerd "MBRV" (mazelen-bof-rubella-varicella) vaccin op de markt beschikbaar zou zijn waardoor potentieel de vereiste hoge vaccinatiegraad zou kunnen bereikt worden en van zodra meer gegevens over de beschermingsduur en effect op zona gekend zouden zijn.

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

## II AANBEVELINGEN

### 1 Conclusies

Varicella (= windpokken, waterpokken) wordt veroorzaakt door het varicella zoster virus (VZV). Primo-infectie geeft levenslange immuniteit. VZV blijft echter latent in het lichaam aanwezig en geeft bij 15-30 % aanleiding tot herpes zoster (gordelroos of zona), dit als gevolg van reactivatie van het latente virus. Hoewel de varicella-infectie meestal goedaardig verloopt, schat men dat er in België jaarlijks ca. 1000 hospitalisaties zijn in verband met windpokken, met 1 à 2 sterfgevallen per jaar (Bilcke et al., 2012). Hoewel zuigelingen, volwassenen en immuungecompromitteerde patiënten het hoogste risico hebben op een ernstiger verloop van varicella, komen de meeste complicaties en hospitalisaties voor bij voorheen gezonde kinderen. In een Belgische pediatrische studie bij meer dan 500 gehospitaliseerde kinderen met windpokken, waren bacteriële surinfecties, neurologische complicaties en pneumonie de meest frequente verwickelingen. Bij 1 % van de gehospitaliseerde patiënten werden sequellen gezien bij ontslag; bij 9 % was er sprake van significante littekenvorming (Blumental et al., 2016).

Varicellavaccinatie is veilig en doeltreffend tegen ziekte en doorbraakinfecties, dit vooral na twee dosissen. De exacte beschermingsduur na vaccinatie is nog niet gekend, maar op basis van de huidige wetenschappelijke evidentie mag men wellicht spreken van 10-20 jaar na twee dosissen. In landen waar veralgemeende vaccinatie werd ingevoerd, werd een substantiële daling van het aantal varicellagevallen en varicellagerelateerde hospitalisatie en mortaliteit gezien, ook bij de niet-gevaccineerde populatie.

1. De HGR is overtuigd van het voordeel van de varicellavaccinatie (met twee dosissen) en van het nut van een twee dosissen vaccinatie, maar beveelt dit momenteel niet veralgemeend aan.

Voor een universele twee dosissen varicellavaccinatie moeten immers obligaat een belangrijk aantal voorwaarden vervuld worden:

- bij invoering van de vaccinatie tegen windpokken mag de huidige vaccinatiegraad van het mazelen, bof en rubellavaccin niet gehypothekerd worden (momenteel > 95 % voor de eerste dosis);
- om het verschuiven van windpokken naar latere leeftijdsgroepen maximaal te vermijden, moet een windpokkenvaccinatiegraad van minstens 80 % bereikt worden (voor de 2 dosissen) en moet een catch-up programma voor niet-immune adolescenten voorzien worden (ECDC, 2015).

Om deze voorwaarden van hoge vaccinatiegraad te vervullen, zal het vaccin – net zoals de meeste andere zuigelingenvaccins - best gratis via de vaccinatieprogramma's van de gemeenschappen of gewesten worden aangeboden, is kennis van de attitude van de ouders over de introductie van deze vaccinatie wenselijk en moet gezocht worden naar de meest haalbare vaccinatiemomenten in het vaccinatieschema voor een monovalent of gecombineerd varicellavaccin.

Dit betekent een grondige bespreking van de financiering van het vaccinatieprogramma en een herziening van het vaccinatieschema, waarbij eventueel moet gedacht worden aan een extra vaccinatiemoment of eventueel vervroegen van de tweede MBR-vaccinatie.

Omdat hiervoor de nodige voorbereidingen moeten getroffen worden, beveelt de HGR in een eerste fase geen veralgemeende varicellavaccinatie aan; de HGR zal in een tweede fase pas tot zo'n veralgemeende aanbeveling overgaan van zodra de randvoorwaarden vervuld zijn.

2. Op individueel vlak kan een varicellavaccinatie met twee dosissen worden aanbevolen. Hiervoor kan gebruik gemaakt worden van de monovalente varicellavaccins of van een gecombineerd MBRV vaccin. Indien een arts op individueel vlak beslist tot varicellavaccinatie, is het belangrijk dat twee dosissen worden toegediend rekening houdend met het aanbevolen interval.
3. Er moet een blijvende aandacht zijn voor de vaccinatie van risicogroepen: niet-immune personen in nauw contact met immuungecompromitteerde patiënten, niet-immune volwassenen in de (para-) medische sector of in nauw contact met jonge kinderen, niet-immune vrouwen op vruchtbare leeftijd.

## 2 Bijkomende aanbevelingen

Gezien er nog onduidelijkheid is over de exacte duur van bescherming na varicellavaccinatie en over de mogelijke invloed van varicellavaccinatie op de incidentie van herpes zoster is het nodig om een goed surveillancesysteem op te zetten ter monitoring van de vaccinatiegraad en van de incidentie van varicella en herpes zoster.

## 3 Indicaties en vaccinatieschema

### Algemeen

Indien de arts op individuele basis beslist tot varicellavaccinatie, worden twee dosissen aanbevolen.

Gezien een verhoogde incidentie van koortsconvulsies voorkomt na vaccinatie met het gecombineerd MBRV vaccin bij kinderen tussen de leeftijd van 12 en 23 maanden adviseren we voor de eerste dosis het monovalente vaccin bij kinderen die nog geen varicella doorgemaakt hebben.

Dit vaccin kan bv. op een extra later vaccinatiemoment gegeven worden én enkel op voorwaarde dat MBR-vaccinatie reeds toegediend werd (met een minimuminterval van 4 weken na MBR vaccinatie). De aanbevolen leeftijd voor de eerste dosis is dan tussen 13 en 18 maanden, de tweede varicellavaccindosis met een minimuminterval van 4 weken.

### Doelgerichte vaccinatie van risicogroepen of -personen

Vaccinatie van niet-immune risicogroepen en –personen blijft aanbevolen voor:

- adolescenten en jonge volwassenen zonder antecedenten van varicella?
- niet-immune personen werkend in de gezondheidssector en
- andere niet-immune personen in contact met immuungecompromitteerde patiënten of met jonge kinderen en
- niet-immune vrouwen met zwangerschapswens.

Hierbij worden twee dosissen aanbevolen met een tussentijd van ten minste 4 à 6 weken.

In tegenstelling tot kinderen, bij wie de anamnese met betrekking tot varicella meestal betrouwbaar is, blijkt dat ongeveer 90 % van de personen ouder dan 17 jaar, die menen varicella niet te hebben doorgemaakt, toch antilichamen hebben. Aangezien de analyse van antistoffen gratis is voor de patiënt en tien maal minder duur is dan de prijs van twee dosissen vaccin, verdient het de voorkeur een serologische analyse uit te voeren vooraleer tot de vaccinatie over te gaan.

Zoals elk levend verzwakt vaccin is het varicellavaccin gecontra-indiceerd bij patiënten met een cellulair immuunsuppressie en tijdens de zwangerschap; zwangerschap wordt best vermeden tot 1 maand na vaccinatie.

Wanneer een gevaccineerde persoon een post-vaccinale huiduitslag vertoont, moet deze contact met immuungecompromitteerde patiënten vermijden.

#### 4 Ongewenste effecten

De vaccins worden doorgaans goed verdragen. De meest gemelde ongewenste effecten zijn: pijn en erytheem ter hoogte van de injectieplaats (1/3); varicelliforme (2 %) of mazelenachtige (2-6 %, meer bij tetravalent vaccin) eruptie na vaccinatie.

De belangrijkste systemische bijwerking na vaccinatie is koorts. Laaggradige koorts komt vaker voor wanneer het tetravalent vaccin gebruikt wordt in vergelijking met gelijktijdige maar aparte toediening van het MBR- en varicellavaccin: er werd bovendien een verhoogd risico op koortsconvulsies vastgesteld in de 7 tot 10 dagen na toediening van de eerste dosis van het tetravalent vaccin bij kinderen van 12-23 maanden, met name bij 7-9/10 000 kinderen die het MBRV-vaccin toegediend kregen versus bij 3-4/10 000 kinderen die gelijktijdig maar apart MBR- en varicellavaccin kregen. Het gaat hier om 1 bijkomend geval van koortsstuipen per 2 300 dosissen MBRV. Dit verhoogd risico op koortsconvulsies na het tetravalent MBRV-vaccin is niet meer aanwezig wanneer het aan kinderen ouder dan twee jaar gegeven wordt.

Voor een volledige beschrijving, verwijzen we naar de publieksbijsluiter van het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG) en naar de algemene gegevens van het Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie (BCFI) over de vaccins Varilrix® (GSK), Provarivax® (MSD) en Priorix Tetra® (GSK).

<http://bijsluiters.fagg-afmps.be/?localeValue=nl>

<http://www.bcfi.be/nl/chapters/13?frag=11239>

#### 5 Aanbevelingen voor verder onderzoek

- De haalbaarheid van een aanpassing van het vaccinatieschema moet onderzocht worden.
- De aanvaardbaarheid en haalbaarheid van deze vaccinatie moeten onderzocht worden.
- In afwachting van en zeker na invoering van veralgemeende vaccinatie is het belangrijk de vaccinatiegraad op te volgen en een goed surveillancesysteem op te starten om eventuele epidemiologische verschuivingen (shift varicella naar oudere leeftijd, effect op zona, doorbraakinfecties) goed te kunnen monitoren en een beter idee te krijgen over de duur van de bescherming.

#### Sleutelwoorden en MeSH termen<sup>2</sup>

<b>MeSH terms*</b>	<b>Keywords</b>	<b>Sleutelwoorden</b>	<b>Mots clés</b>	<b>Schlüsselwörter</b>
<i>Vaccine</i>	Vaccine	Vaccinatie	Vaccination	Impfung
<i>Children</i>	Child	Kinderen	Enfants	Kinder
<i>Varicella</i>	Varicella	Varicella	Varicelle	Varizellen

<sup>2</sup> MeSH (Medical Subject Headings) is de thesaurus van de NLM (National Library of Medicine) met gecontroleerde trefwoorden die worden gebruikt voor het indexeren van artikelen voor PubMed <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh>

De Raad wenst te verduidelijken dat de MeSH-termen en sleutelwoorden worden gebruikt voor referentiedoeleinden en een snelle definitie van de scope van het advies. Voor nadere inlichtingen kunt u het hoofdstuk "methodologie" raadplegen

### III METHODOLOGIE

Na analyse van de vraag hebben het College en de voorzitter van het domein vaccinatie de nodige expertises bepaald. Op basis hiervan werd een ad-hoc werkgroep opgericht met deskundigen in de volgende disciplines: kindergeneeskunde, volksgezondheid en epidemiologie. De experts van de werkgroep hebben een algemene belangenverklaring en een ad-hoc verklaring ingevuld en de Commissie voor Deontologie heeft het potentieel risico op belangenconflicten beoordeeld.

Het advies berust op een overzicht van de wetenschappelijke literatuur, zowel uit wetenschappelijke tijdschriften als uit rapporten van nationale en internationale organisaties die in deze materie bevoegd zijn (*peer-reviewed*), alsook op het oordeel van de experts.

Na goedkeuring van het advies door de werkgroep en door de permanente werkgroep vaccinatie werd het advies tenslotte gevalideerd door het College.

## IV UITWERKING EN ARGUMENTATIE

### Lijst van afkortingen

BCFI	Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie
FAGG	Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten
HGR	Hoge Gezondheidsraad
MBR	mazelen bof rubella
MBRV	mazelen bof rubella varicella
VZV	varicella zoster virus

### 1 Varicella

#### 1.1 Symptomen en fysiopathologie

Varicella (windpokken of waterpokken) wordt veroorzaakt door een infectie met het varicella-zoster virus (VZV). Een primo-infectie veroorzaakt na een incubatietijd van 10-21 dagen windpokken. Na genezing van de acute ziekte blijft het virus levenslang latent in het lichaam aanwezig. Primo-infectie met VZV geeft levenslange immuniteit tegen windpokken. Bij 15-30 % van de personen die windpokken doormaakten, zal echter een reactivering van het latente virus tot gordelroos (zona, herpes zoster) leiden. Dit komt meestal voor bij immuungecompromitteerde patiënten of op oudere leeftijd, als gevolg van een vermindering van de cellulaire immuniteit.

VZV wordt zeer gemakkelijk overgedragen bij windpokken, zowel via direct contact met letsels als via aerogene weg, en dit vanaf 2 dagen voor het ontstaan van de huiduitslag tot op het moment waarop alle letsels volledig opgedroogd zijn. Ook bij zona kan VZV worden overgedragen op vatbare personen, zij het minder gemakkelijk dan bij windpokken.

#### 1.2 Verwickelingen

Varicella wordt meestal als een goedaardige aandoening beschouwd. Verwickelingen zijn echter niet zeldzaam en veroorzaken belangrijke medische en maatschappelijke kosten. Varicella zou het risico op septicemie of necrotiserende fasciitis met streptokokken van groep A met een factor 50 verhogen. Een surinfectie van de huidletsels door stafylokokken veroorzaakt impetigo bullosa. Encefalitis na varicella (ongeveer 1/4 000 gevallen) kan binnen de twee weken optreden, meestal onder de vorm van cerebellaire ataxie met gunstige prognose. Een virale pneumonie kan zich bij 1 op 3 van de pasgeborenen en volwassenen met varicella voordoen, maar is zeldzaam bij kinderen. Personen die omwille van chemotherapie, radiotherapie of corticotherapie immunodeficiënt zijn, lopen een verhoogd risico op bijzonder ernstige varicella.

Het Reye syndroom, dat zou bevorderd worden door het gebruik van aspirine, is een uitzonderlijke verwikkeling die bij kinderen jonger dan 18 jaar voorkomt. Bij kinderen jonger dan 14 jaar leidt varicella tot een ziekenhuisopname in 1 of 2 gevallen op 15 000; boven de leeftijd van 14 jaar is het risico vijf maal hoger. De mortaliteit, in de grootteorde van één tot twee overlijdens per 100 000 gevallen, betreft vooral volwassenen en immunodeficiënte patiënten.

Hoewel zuigelingen, volwassenen en immuungecompromitteerde patiënten het hoogste risico hebben op een ernstiger verloop van varicella, komen de meeste complicaties en hospitalisaties voor bij voorheen gezonde kinderen. Het congenitale varicellasyndroom wordt gekenmerkt door ernstige littekens op de huid en/of een hypoplasie van een lidmaat, een laag geboortegewicht en soms afwijkingen van het zenuwstelsel.

Het risico is laag, namelijk minder dan 2 % en alleen aanwezig bij besmetting tijdens de eerste helft van de zwangerschap. Bij varicella bij de moeder tussen 5 dagen vóór en 2 dagen na de geboorte kan ernstige neonatale varicella bij de pasgeborene optreden omwille van de afwezigheid van beschermende maternale antilichamen. Isolatie en profylactische behandeling van de pasgeborene zijn dan onontbeerlijk.

Een prospectieve Belgische studie toonde aan dat 552 kinderen onder 14 jaar met windpokken werden opgenomen in 101 Belgische ziekenhuizen (97,7 % van de pediatrie ziekenhuisbedden in België) over de periode van 1 jaar tussen november 2011 en oktober 2012. De overgrote meerderheid (86 %) van de gehospitaliseerde kinderen was voorheen gezond. De meest frequente verwikkelingen waren de bacteriële surinfecties (bij 43 % van de gehospitaliseerde kinderen), hoofdzakelijk van de huid en weke delen, neurologische complicaties (10 %; o.a. koortsconvulsie, ataxie, encefalitis, meningitis) en pneumonie (9 %). Eén kind overleed, vermoedelijk ten gevolge van een *toxic shock* syndroom. Vier kinderen (1 %) vertoonden sequellen bij ontslag: reactieve arthritis, ataxie, epilepsie en thrombophlebitis. Daarenboven hadden 51 kinderen (9 %) significante littekenvorming bij ontslag (Blumental et al., 2016).

### 1.3 Epidemiologie

#### 1.3.1 Windpokken

Seroprevalentie-studies uit 1999-2000 en 2001-2003 toonden aan dat in België ongeveer 50 % van de kinderen varicella heeft doorgemaakt op de leeftijd van 2 jaar, 80 % op 5 jaar, 90 % op 8 jaar tot 98 % op 30 jaar (Hens et al., 2008). Vergeleken met andere Europese landen is de infectiedruk in België (en Nederland en Luxemburg) over de eerste vijf levensjaren hoog. Uit een vergelijking tussen 11 EU landen en Israël blijkt dat deze hogere snelheid van VZV transmissie onder andere samenhangt met gebruik van formele kinderopvang onder de leeftijd van 3 jaar en een hogere bevolkingsdichtheid (Santermans et al., 2015).

In België krijgen jaarlijks ongeveer 127 000 mensen windpokken en consulteren 346 per 100 000 personen (hetzij circa 38 000 mensen) minstens 1 keer een huisarts voor windpokken. Bijna een derde van de windpokkenpatiënten consulteert een specialist (meestal de pediater). In de periode 2000-2007 waren er op basis van de nationale ziekenhuisgegevens in België jaarlijks ca. 500 hospitalisaties met een primaire diagnose en ca. 1000 hospitalisaties met een primaire of secundaire diagnose van windpokken, over alle leeftijdsgroepen heen. In 40-45 % van deze hospitalisaties werd er geen complicatie vermeld, terwijl bij 10-15 % een huidinfectie en bij nog eens 10-15 % een acute comorbiditeit werd genoteerd, die wellicht de hoofdreden was voor de hospitalisatie (Bilcke et al., 2012).

De codering van deze diagnostische velden verloopt echter niet consistent en kan dus een vertekend beeld geven van de redenen van hospitalisatie. Eenzelfde probleem stelt zich voor de mortaliteit t.g.v. windpokken. Zo werden over een periode van 10 jaar (1998-2007) in Vlaanderen 5 tot 7 sterfgevallen aan windpokken vastgesteld bij personen jonger dan 15 jaar op basis van overlijdenscertificaten (of 0.05 tot 0.07 per 100 000 persoonsjaren) en 14 mogelijke sterfgevallen bij personen ouder dan 15 jaar (allen >40 jaar), ofwel 0.012 tot 0.018 per 100 000 persoonsjaren bij personen >15 jaar.

Een Belgische pediatrie studie toonde een incidentie van varicellahospitalisatie aan van 29,5/100 000 persoonsjaren bij personen onder de 15j, met bij de 0- tot 4-jarigen de hoogste algemene incidentie (79/100 000 persoonsjaren) en kans op hospitalisatie (1,6/1000 varicella casussen).

In vergelijking met een aantal andere Europese studies vertoont deze Belgische studie een hogere incidentie van hospitalisatie (Blumental et al., 2016).

### 1.3.2. Zona

Herpes zoster (zona) is het resultaat van een reactivering van het latente varicella-zoster virus in de sensorische ganglia. Het doet zich voor in geval van een daling van de cellulair immuniteit, bijvoorbeeld door ouder worden, virale infectie of immunosuppressieve behandeling. Vijftien tot dertig procent van de personen die windpokken hebben doorgemaakt, lopen het risico om later zona te krijgen. In België consulteren ca. 40 000 personen per jaar minstens 1 keer een huisarts voor zona (of 378/100 000 persoonsjaren) en ca. 1 500 personen worden jaarlijks opgenomen met een primaire diagnose van herpes zoster (ofwel ca. 14,2/100 000 persoon-jaren). De kans op het krijgen van zona en op een hospitalisatie nemen beide sterk toe met de leeftijd (Bilcke et al., 2012). Ook kinderen die het virus in utero of tijdens hun eerste levensjaar hebben opgedaan, kunnen reeds op jonge leeftijd zona ontwikkelen.

Zona geeft aanleiding tot een grotere morbiditeit en verlies aan levenskwaliteit dan windpokken, vooral omdat een episode van zona erg pijnlijk kan zijn en gemiddeld langer duurt dan een episode van windpokken. Het is onduidelijk of zona – in tegenstelling tot windpokken - direct aanleiding geeft tot sterfte. In relatie tot sterfte wordt zona vaak gezien als een bijkomende klinische manifestatie bij mensen wiens gezondheid al ernstig verzwakt is. Over een periode van tien jaar (1998-2007) werd in de Vlaamse overlijdenscertificaten in 59 gevallen zona als de hoofdreden van overlijden behouden. Deze overlijdens waren in de leeftijdsgroep 61-102 jaar. De geschatte sterftkans was 0,017 tot 0,068/100 000 persoonsjaren (Bilcke et al., 2012).

## 2 Beschikbare vaccins tegen varicella

### 2.1 Type Vaccins

In België zijn 2 monovalente vaccins (Varilrix® (GSK), Provarivax® (MSD)) en één gecombineerd Mazelen-Bof-Rubella-Varicella-vaccin (MBRV) (Priorix Tetra® (GSK)) beschikbaar. Deze vaccins bevatten alle een levend verzwakt varicellavirus afgeleid van de OKA stam (Japan, 1974).

Provarivax bevat 1350 PFU (*plaque forming units*) van het varicellavirus per dosis; Varilrix en Priorix Tetra 2000 PFU per dosis. De hoeveelheid mazelenvirus in Priorix Tetra is hoger dan in het trivalente MBR-vaccin.

Het vaccin mag zowel intramusculair als subcutaan toegediend worden. Bij toediening van twee dosissen mag de tweede dosis ten vroegste na 4 à 6 weken toegediend worden.

### 2.2 Immunogeniciteit en doeltreffendheid

Zowel de monovalente als de gecombineerde vaccins zijn sterk immunogeen en doeltreffend.

Na vaccinatie seroconverteert 85-100 % van de kinderen. De protectieve antilichaamtiter is niet gekend; er is wel een omgekeerde relatie beschreven tussen de hoogte van de antilichaamtiter en de bescherming tegen doorbraakvaricella.

Postlicentiestudies tonen een gemiddelde efficaciteit van 85 % aan (range 44-100 %) (ECDC, 2015).

In 2014 werd in The Lancet een gerandomiseerde, gecontroleerde studie (RCT) gepubliceerd waarin bij meer dan 5000 kinderen uit Europese landen een 2-dosisschema van het gecombineerde MBRV-vaccin vergeleken werd met een schema waarin 1 dosis MBR en 1 dosis monovalent varicellavaccin werd toegediend. De controlegroep bestond uit kinderen die 2 maal het MBR-vaccin kregen en in elke groep werd een interval van 42 dagen tussen de twee dosissen gerespecteerd. Voor het 2-dosisschema was de efficaciteit 95 % in het voorkomen van alle vormen van varicella en >99 % in het voorkomen van ernstige vormen. Voor het 1-dosis schema was dit respectievelijk 65,4 % en 90,7 %.



Het risico op doorbraakinfecties was 6-9 keer lager in het 2-dosis schema en de antilichaamtiters waren tot 18 maal hoger na de tweede dosis (Prymula et al., 2014).

Studies uitgevoerd in o.a. de VS en in Duitsland tonen aan dat de doeltreffendheid van het vaccin ongeveer 80 % bedraagt na 1 dosis, bijgevolg worden doorbraakinfecties gezien. Een doorbraakinfectie wordt gedefinieerd als een geval van varicella veroorzaakt door infectie met het wild type VZV, meer dan 42 dagen na varicellavaccinatie. Deze doorbraakinfecties toonden wel een mild verloop maar leidden tot varicella-uitbraken. Na twee dosissen bedraagt de doeltreffendheid 93 %.

Wanneer enkel de ernstig verlopende infecties in rekening gebracht worden, bedraagt de doeltreffendheid na één dosis 99 %.

In landen waar veralgemeende vaccinatie werd ingevoerd werd een substantiële reductie van het aantal varicellagevallen en varicella-gerelateerde hospitalisatie en mortaliteit gezien.

### 2.3 Varicellavaccinatie als post-exposure profylaxe

Vaccinatie na blootstelling laat toe varicella bij >90 rdt toegediend. De doeltreffendheid is des te hoger, zelfs oplopend tot 95 %, naarmate het vaccin vroeger na de blootstelling wordt toegediend.

### 2.4 Geschiedenis en impact van een vaccinatieprogramma's tegen varicella

In de USA werd een programma voor veralgemeende vaccinatie opgestart in 1996, met een inhaalschema voor oudere kinderen (19 maanden tot 12 jaar) die nog geen varicella doormaakten. Initieel werd geadviseerd één dosis toe te dienen. Vanaf 2006 volgde het advies een tweede varicellavaccin te geven op de leeftijd van 4 à 6 jaar. Er werd immers doorbraakvaricella gezien bij 15 % van de gevaccineerde personen. Intussen hebben meer landen geopteerd voor een veralgemeende vaccinatie met 2 dosissen (o.a. Canada, Australië, Duitsland, Luxemburg, Griekenland, Litouwen).

### 2.5 Ongewenste effecten van vaccinatie tegen varicella

De meest voorkomende bijwerkingen na vaccinatie zijn de lokale reacties, zoals pijn en erytheem; deze worden gerapporteerd bij één derde van de gevaccineerde personen en is meestal mild (>88 %) (Goulleret et al., 2010).

Een varicelliforme eruptie na vaccinatie met zowel monovalent als tetravalent vaccin wordt bij ongeveer 2 % gezien, een mazelenachtige rash wordt vaker beschreven na toediening van het tetravalent vaccin (3-6 % vergeleken bij 2 % bij het monovalent vaccin). Na een tweede dosis van het tetravalent vaccin komen erupties nog zelden voor.

De belangrijkste systemische bijwerking na vaccinatie is koorts. Koorts komt typisch voor tussen dag 5 en 12 na de eerste vaccinatie en komt vaker voor wanneer het tetravalent vaccin gebruikt wordt. Hiermee geassocieerd, werd een verhoogd risico op koortsconvulsies vastgesteld in de 7 tot 10 dagen na toediening van de eerste dosis van het tetravalent vaccin bij kinderen van 12-23 maanden: door gebruik van het tetravalent vaccin in plaats van 2 afzonderlijke vaccins op hetzelfde ogenblik (gecombineerd mazelen-bof-rubellavaccin + monovalent varicellavaccin) is het risico op koorts en koortsconvulsies bijna dubbel zo groot. Het gaat om 1 bijkomend geval van koortsstuipen per 2 300 dosissen (Klein et al., 2010). Koortsconvulsies treden op bij 7-9/10 000 kinderen wanneer het MBRV-vaccin gegeven wordt versus bij 3-4/10 000 kinderen bij gelijktijdig maar apart toegediend MBR- en varicellavaccin, dit op de leeftijd van 12-23 maand.

Dit verhoogd risico op koortsconvulsies na het tetravalent MBRV-vaccin is niet meer aanwezig wanneer het aan kinderen ouder dan twee jaar gegeven wordt (ECDC, 2015).

Zoals elk levend verzwakt vaccin is het varicellavaccin gecontra-indiceerd bij patiënten met een cellulaire immuunsuppressie en tijdens de zwangerschap; zwangerschap wordt best vermeden tot 1 maand na vaccinatie.

## 2.6 Effect van routine vaccinatie tegen varicella

Mathematische modellen voorspellen dat door routine VZV-vaccinatie bij jonge kinderen, zonder *catch-up* vaccinatie op latere leeftijd, de leeftijd van infectie opschuift naar oudere leeftijden. Gezien de ernst van de ziekte toeneemt met de leeftijd, zou er bij een slecht uitgevoerd vaccinatieprogramma bij jonge kinderen (vaccinatiecouverture 30-70 % zonder *catch-up*) in het extreme geval ook een toename in het absoluut aantal windpokengevallen en -hospitalisaties kunnen zijn op latere leeftijd.

Afgezien van het optreden van uitbraken van milde gevallen van “doorbraakvaricella” bij gevaccineerde tieners ten gevolge van een schema met één dosis VZV-vaccinatie, werd tot op heden geen toename van het aantal windpokengevallen in oudere leeftijdsgroepen waargenomen met de bestaande VZV-vaccinatieprogramma's. Wel wordt een relatieve toename van de leeftijd bij infectie gezien doordat jonge kinderen worden gevaccineerd en er een algemene reductie van de infectiedruk is.

## 2.7 Onzekerheden over vaccinatie tegen varicella

Er zijn momenteel nog een aantal onzekerheden wat de varicellavaccinatie betreft: meer bepaald wat de duur van bescherming en de invloed van vaccinatie op de incidentie van herpes zoster betreft.

### 2.7.1 Duur van bescherming

De exacte beschermingsduur na vaccinatie is nog niet gekend en is vermoedelijk hoger wanneer twee dosissen varicellavaccin worden gegeven.

Oudere studies, uitgevoerd in de USA en in Japan gaan uit van een beschermingsduur van 10-20 jaar. Deze studies dateren echter uit een tijdperk met een eerder lage vaccinatiegraad en dus met mogelijke invloed van boosting door nog circulerend wild type virus.

Ook recentere data geven geen aanwijzingen voor afname van doeltreffendheid van vaccinatie met de tijd (Baxter, 2015).

### 2.7.2 Invloed van vaccinatie op de incidentie van herpes zoster

De mogelijke invloed van varicellavaccinatie op de globale incidentie van herpes zoster zorgt voor controverse in de literatuur.

De exogene boosting hypothese stelt dat herhaalde blootstelling aan het wilde type VZV de cellulaire immuniteit activeert en zo het risico op het optreden van zona vermindert.

Mathematische modellen die uitgaan van de hypothese dat een blootstelling gemiddeld 20 jaar bescherming biedt tegen zona bij mensen die eerder windpokken doormaakten, schatten dat veralgemeende vaccinatie tegen VZV zou leiden tot een tijdelijke verhoogde incidentie van zona op middellange termijn (30-75 jaar na introductie van vaccinatie), gepaard gaande met een algemeen verlies aan *Quality-Adjusted Life Years* (QALYs) (Ogunjimi et al., 2013). Recent werd de duur van bescherming tegen zona na natuurlijke VZV-blootstelling veel korter ingeschat, namelijk 2 jaar, waardoor het momenteel niet duidelijk is of – gegeven de exogene boosting hypothese - VZV vaccinatie van kinderen zou leiden tot een netto verlies aan QALYs in de totale populatie (Ogunjimi et al., 2015).

## V REFERENTIES

Baxter R, Tran TN, Ray P, Lewis E, Fireman B, Black S, Shinefield HR, Coplan PM, Saddier P. Impact of vaccination on the epidemiology of varicella: 1995-2009. *Pediatrics* 2014;134:24-30.

Bilcke J, Ogunjimi B, Marais C, De Smet F, Callens M, Callaert K, et al. The health and economic burden of chickenpox and herpes zoster in Belgium. *Epidemiol Infect.* 2012; 140: 2096-2109.

Blumental S, Sabbe M and Lepage P. Varicella paediatric hospitalisations in Belgium: a 1-year national survey. *Arch.Dis.Child.* 2016; 101: 16-22.

ECDC. ECDC GUIDANCE Varicella vaccination in the European Union. 2015. <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/Varicella-Guidance-2015.pdf>.

Goulleret N, Mauvisseau E, Essevaz-Roulet M, Quinlivan M and Breuer J. Safety profile of live varicella virus vaccine (Oka/Merck): five-year results of the European Varicella Zoster Virus Identification Program (EU VZVIP). *Vaccine* 2010; 28: 5878-5882.

Hens N, Aerts M, Shkedy Z, Theeten H, Van Damme P and Beutels P. Modelling multisera data: the estimation of new joint and conditional epidemiological parameters. *Stat.Med.* 2008; 27: 2651-2664.

Klein NP, Fireman B, Yih WK, Lewis E, Kulldorff M, Ray P et al. Measles-mumps-rubella-varicella combination vaccine and the risk of febrile seizures. *Pediatrics* 2010; 126: e1-e8.

Ogunjimi B, Van Damme P and Beutels P. Herpes Zoster Risk Reduction through Exposure to Chickenpox Patients: A Systematic Multidisciplinary Review. *PLoS One* 2013; 8: e66485.

Ogunjimi B, Willem L, Beutels P and Hens N. Integrating between-host transmission and within-host immunity to analyze the impact of varicella vaccination on zoster. *Elife* 2015; 4.

Prymula R, Bergsaker MR, Esposito S, Gothefors L, Man S, Snegova N et al. Protection against varicella with two doses of combined measles-mumps-rubella-varicella vaccine versus one dose of monovalent varicella vaccine: a multicentre, observer-blind, randomised, controlled trial. *Lancet* 2014; 383: 1313-1324.

Santermans E, Goeyvaerts N, Melegaro A, Edmunds WJ, Faes C, Aerts M, et al. The social contact hypothesis under the assumption of endemic equilibrium: Elucidating the transmission potential of VZV in Europe. *Epidemics* 2015; 11: 14-23.

WHO, Varicella and herpes zoster vaccines: WHO position paper, June 2014 <http://www.who.int/wer/2014/wer8925.pdf?ua=1>.

WHO, Systematic review of available evidence on effectiveness and duration of protection of varicella vaccines [http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2014/april/4\\_Systematic\\_review\\_on\\_effectiveness\\_and\\_duration\\_of\\_protection\\_of\\_varicella\\_vaccines.pdf](http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2014/april/4_Systematic_review_on_effectiveness_and_duration_of_protection_of_varicella_vaccines.pdf).

## VI SAMENSTELLING VAN DE WERKGROEP

De samenstelling van het Bureau en het College alsook de lijst met de bij KB benoemde experts is beschikbaar op de website: [samenstelling en werking](#).

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

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

<b>BEUTELS Philippe</b>	Gezondheidseconomie	UAntwerpen
<b>MALFROOT Anne</b>	Pediatrie, Infectiologie	UZ Brussel
<b>MICHELIS Barbara</b>	Huisarts	UAntwerpen
<b>SABBE Martine</b>	Epidemiologie	WIV
<b>SCHELSTRAETE Petra</b>	Pediatrie, pneumologie en vaccinologie	UZ Gent
<b>TUERLINCKX David</b>	Pediatrie en vaccinologie	CHU UCL Namen
<b>VAN DER LINDEN Dimitri</b>	Pediatrie	UCL
<b>VAN LAETHEM Yves</b>	Infectiologie	ULB

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

<b>BEUTELS Philippe</b>	Gezondheidseconomie	UAntwerpen
<b>DE SCHUTTER Iris</b>	Pediatrie	UZ Brussel
<b>FLAMAING Johan</b>	Geriatric	KULeuven
<b>GOETGHEBUER Tessa</b>	Infectiologie	ULB
<b>HANQUET Germaine</b>	Epidemiologie	KCE
<b>LEURIDAN Elke</b>	Vaccinologie	UAntwerpen
<b>MALFROOT Anne</b>	Pediatrie, Infectiologie	UZ Brussel
<b>MANIEWSKI Ula</b>	Tropische infectieziekten, vaccinologie	ITG
<b>PEETERMANS Willy</b>	Interne geneeskunde, infectiologie en vaccinologie	UZ Leuven
<b>PELEMAN Renaat</b>	Infectiologie en vaccinologie	UZ Gent
<b>SABBE Martine</b>	Epidemiologie	WIV
<b>SCHELSTRAETE Petra</b>	Pediatrie, Infectiologie	UZ Gent
<b>SOENTJENS Patrick</b>	Interne geneeskunde, tropische infectieziekten, vaccinologie	ITG
<b>SWENNEN Béatrice</b>	Epidemiologie en vaccinologie	ULB
<b>THEETEN Heidi</b>	Vaccinologie	UAntwerpen
<b>THIRY Nancy</b>	Gezondheidseconomie	KCE

<b>VAN DAMME Pierre</b>	Epidemiologie en vaccinologie	UAntwerpen
<b>VAN HERCK KOEN</b>	Epidemiologie, vaccinologie	Ugent
<b>VANDERMEULEN Corinne</b>	Vaccinologie	KULeuven
<b>VERHAEGEN Jan</b>	Microbiologie, Bacteriologie	UZ Leuven
<b>WAETERLOOS Geneviève</b>	Biologische standaardisatie	WIV
<b>WUILLAUME Françoise</b>	Epidemiologie	WIV

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

NEELS Pieter

De volgende administraties/ministeriële kabinetten werden gehoord:

BERTHELS Nele	FAGG
BOELAERT Kristel	Kind en Gezin
BRASSEUR Daniel	FAGG
CHEVALIER Pierre	RIZIV
DAEMS Joël	RIZIV
REYNDERS Daniel	FOD VVVL
TOP Geert	ZG
TREMERIE Jean-Marie	GGC

## Over de Hoge Gezondheidsraad (HGR)

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

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

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

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

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