

Σκεπτικό της Εθνικής Επιτροπής Εμβολιασμών σχετικά με τον εμβολιασμό για τον έρπητα-ζωστήρα - Ιούλιος 2023

Ο έρπητας ζωστήρας (HZ) είναι ιογενής λοίμωξη που προσβάλλει μεμονωμένα νεύρα και το αντίστοιχο δερμοτόμιο. Οφείλεται στην αναζωπύρωση του ιού της ανεμευλογιάς, ο οποίος, μετά την αρχική λοίμωξη, παραμένει σε λανθάνουσα κατάσταση στα κύτταρα του νευρικού ιστού και μπορεί να αναζωπυρωθεί αργότερα, εξαιτίας της εξασθένησης της κυτταρικής ανοσίας λόγω προχωρημένης ηλικίας, ανοσοκαταστολής ή άλλων νοσογόνων καταστάσεων [1-3]. Ο HZ μπορεί να εκδηλωθεί σε οποιαδήποτε ηλικία, όμως ο κίνδυνος εκδήλωσης και η βαρύτητα της νόσου είναι αυξημένα στους ενήλικες μεγαλύτερης ηλικίας, σε άτομα με ανοσοκαταστολή και σε ασθενείς με HIV λοίμωξη.

Σύμφωνα με τη διεθνή βιβλιογραφία, η επιβάρυνση της νόσου είναι σημαντικά μεγαλύτερη σε ενήλικες, ηλικίας 65 ετών και άνω. Επιπλέον, οι ηλικιωμένοι συνήθως νοσούν βαρύτερα και μπορεί να εμφανίσουν συχνότερα επιπλοκές, όπως εμμένοντα πόνο και μεθερπητική νευραλγία (MEN), δευτεροπαθείς βακτηριακές λοιμώξεις του δέρματος, και ενδεχομένως να χρειαστούν νοσηλεία [4].

Για την πρόληψη του HZ έχουν αδειοδοτηθεί από τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων (EMA) δύο εμβόλια, ένα ζων εξασθενημένο, **ZVL** (Zostavax) [5,6], με υψηλή περιεκτικότητα του ιού της ανεμευλογιάς (στέλεχος Oka/Merck, όχι λιγότερο από 19.400 pfu) και ένα ανασυνδυασμένο εμβόλιο υπομονάδας με ανοσοενισχυτικό, το **RZV** (Shingrix) [7]. Το RZV περιέχει ως αντιγόνο μια πρωτεΐνη που βρίσκεται στο εξωτερικό περίβλημα του ιού, την γλυκοπρωτεΐνη E (gE), καθώς και το ανοσοενισχυτικό AS01B. Το RZV δεν περιέχει ζώντα ιό και έχει σχεδιαστεί ώστε να επάγει ειδική προς το αντιγόνο κυτταρική και χυμική ανοσοαπάντηση σε άτομα που έχουν προηγουμένως μολυνθεί με τον ιό της ανεμευλογιάς [8].

Το ZVL έχει λάβει άδεια κυκλοφορίας από τον EMA τον Μάιο του 2006 και ενδείκνυται για την πρόληψη του HZ και της μεθερπητικής νευραλγίας. Το ZVL ενδείκνυται για την ανοσοποίηση ατόμων ηλικίας 50 ετών και άνω και χορηγείται υποδόρια ή ενδομυϊκά σε μία (1) δόση. Τυχαιοποιημένες μελέτες δείχνουν ότι το ZVL μπορεί να αποτρέψει την εκδήλωση HZ σε άτομα ηλικίας 50 ετών και άνω. Η μελέτη SPS (Shingles Prevention Study) αξιολόγησε την αποτελεσματικότητα του εμβολίου αυτού έναντι του εικονικού φαρμάκου στη μείωση της συχνότητας εμφάνισης HZ με διάμεσο χρονικό διάστημα επιτήρησης 3,13 έτη. Στη μελέτη παρατηρήθηκε μείωση της νοσηρότητας από έρπητα ζωστήρα κατά 61,1 % ($P<0,001$), μείωση της επίπτωσης της μεθερπητικής νευραλγίας κατά 66,5 % ($P<0,001$) και μείωση της συχνότητας εμφάνισης έρπητα ζωστήρα κατά 51,3 % ($P<0,001$). Ωστόσο, η αποτελεσματικότητα του εμβολίου στην πρόληψη της εμφάνισης HZ μειώνεται με την αύξηση της ηλικίας, από 70% σε άτομα ηλικίας 50 έως 59 ετών, σε 64% σε άτομα ηλικίας 60 έως 69 ετών, σε 41% σε άτομα ηλικίας 70 έως 79 ετών, ενώ στα άτομα ηλικίας άνω των 80 ετών εκτιμάται σε λιγότερο από 20%. Ομοίως, η αποτελεσματικότητά του έναντι της μεθερπητικής νευραλγίας εξαρτάται από την ηλικία και εκτιμάται σε 65% στις ηλικίες 60 έως 69 ετών, 74% στις ηλικίες 70 έως 79 ετών, και σημαντικά χαμηλότερη σε άτομα ηλικίας άνω των 80 ετών [9-12].

Το εμβόλιο RZV έχει λάβει άδεια κυκλοφορίας από τον EMA, τον Μάρτιο του 2018 και ενδείκνυται για την πρόληψη του έρπητα ζωστήρα και της μεθερπητικής νευραλγίας, σε ενήλικες ηλικίας 50 ετών και άνω και άτομα ηλικίας 18 ετών και άνω που διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εκδήλωσης HZ. Χορηγείται ενδομυϊκά σε δύο (2) δόσεις με μεσοδιάστημα 2-6 μηνών. Στη μελέτη ZOE-50, το RZV μείωσε σημαντικά τον κίνδυνο για HZ σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, σε ενήλικες ηλικίας ≥ 50 ετών, με αποτελεσματικότητα 97,2% (95% CI: 93,7–99,0; $P<0,001$) [13]. Στη μελέτη ZOE-70, το RZV μείωσε σημαντικά τον κίνδυνο για HZ σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο σε ενήλικες ηλικίας ≥ 70 ετών, με αποτελεσματικότητα 89,8% (95% CI:

84,2–93,7; $P<0,001$) [14]. Στη συγκεντρωτική ανάλυση των δεδομένων από τις δύο προαναφερθείσες μελέτες, η αποτελεσματικότητα του RZV στην πρόληψη του έρπητα ζωστήρα ήταν 91,3% (95% CI: 86,8–94,5; $P<0,001$), ενώ έναντι της μεθερπητικής νευραλγίας 88,8% (95% CI: 68,7–97,1; $P<0,001$) [14-16]. Σε μελέτη αξιολόγησης του εμβολίου RZV μετά την κυκλοφορία του, η αποτελεσματικότητα ήταν 70,1% (95%CI:68,6-71,5) και 56,9% (95%CI:55,0-58,8) για δύο και μια δόση αντίστοιχα. Επιπλέον, η αποτελεσματικότητα των δύο δόσεων εμβολίου δεν παρουσίασε σημαντική μείωση σε άτομα ηλικίας άνω των 80 ετών, στην περίπτωση που η δεύτερη δόση του εμβολίου είχε χορηγηθεί σε χρονικό διάστημα άνω των 180 ημερών ούτε σε άτομα με αυτοάνοσα νοσήματα, ενώ ήταν αποτελεσματικό σε άτομα με ανοσοκαταστολή. Τέλος, η αποτελεσματικότητα έναντι της μεθερπητικής νευραλγίας μετά τη χορήγηση δύο δόσεων του εμβολίου ήταν 76,0% (95%CI:68,4-81,8) [17].

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες μετά τον εμβολιασμό καταγράφονται συστηματικά και αξιολογούνται από τους ρυθμιστικούς Οργανισμούς (EMA, FDA). Τα δύο εμβόλια έναντι του HZ (ZVL, RZV) έχουν ικανοποιητικό προφίλ ασφαλείας. Η χορήγησή τους προκαλεί συνήθως τοπικές αντιδράσεις μικρής χρονικής διάρκειας. Πρόσφατα ο FDA εξέδωσε προειδοποίηση αναφορικά με την εμφάνιση περιπτώσεων συνδρόμου Guillain Barré μετά την κυκλοφορία του εμβολίου RZV, με σπάνια εμφάνιση 3 επιπλέον περιπτώσεων του συνδρόμου ανά εκατομμύριο εμβολιασμών [18-20].

Στη χώρα μας τα επιδημιολογικά δεδομένα σχετικά με την επιβάρυνση του HZ είναι πολύ περιορισμένα. Σε προοπτική μελέτη διάρκειας 2 ετών (2007-2009), στην περιοχή της Κρήτης, σε δίκτυο γενικών γιατρών κέντρων υγείας και περιφερικών ιατρείων, η υπολογιζόμενη επίπτωση HZ ήταν 1,4 /1000 ασθενείς-έτη [21]. Σε συγχρονική μελέτη, διάρκειας 8 ετών (1995-2002), σε ασθενείς εξωτερικού δερματολογικού ιατρείου σε τριτοβάθμιο νοσοκομείο της Αττικής, η σχετική επίπτωση του HZ υπολογίστηκε σε 12,4/ ‰ (η διάμεση ηλικία εκδήλωσης ήταν 64 έτη για τους άνδρες και 63 έτη για τις γυναίκες), ενώ η υψηλότερη επίπτωση παρατηρήθηκε στην 8^η και 9^η δεκαετία ζωής, σε άνδρες και γυναίκες αντίστοιχα [22]. Σε 450 ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού και μέσο χρόνο παρακολούθησης 38 μήνες, ποσοστό 4,6% εκδήλωσε HZ, μόνο 10,3% χρειάστηκε νοσηλεία, ενώ κανείς δεν εμφάνισε γενικευμένη ή σπλαχνική νόσο, ούτε σημειώθηκε θάνατος αποδιδόμενος στον ιό. Όμως, το ποσοστό των ασθενών που εκδήλωσαν μεθερπητική νευραλγία ήταν υψηλό, ανερχόμενο σε 48,7%. Η υπολογιζόμενη επίπτωση HZ στον παραπάνω πληθυσμό ήταν 20,6 περιπτώσεις ανά 1.000 ασθενείς-έτη, ενώ η ηλικία ≥ 60 ετών, το προηγούμενο ιστορικό ανεμευλογιάς και η λήψη αγωγής για την αποφυγή απόρριψης του μοσχεύματος αναγνωρίστηκαν ως σημαντικοί παράγοντες κινδύνου για την εκδήλωση HZ μετά τη μεταμόσχευση [23].

Αναφορικά με την παράμετρο της οικονομικής αξιολόγησης του εμβολιασμού έναντι του έρπητα ζωστήρα με το ανασυνδυασμένο εμβόλιο RZV, η αναζήτηση στις βάσεις δεδομένων της ειδικής επιστημονικής βιβλιογραφίας για το ζήτημα καταγράφει έναν σχετικά μικρό αριθμό οικονομικών αξιολογήσεων του RZV έναντι εναλλακτικών επιλογών. Ο μεγαλύτερος αριθμός αφορά σε μελέτες με πληθυσμούς αναφοράς σε χώρες της Β. Αμερικής [24-26], αλλά και σε χώρες όπως η Ιαπωνία [27,28]. Στην Ευρώπη, έχουν δημοσιευθεί ολιγάριθμες μελέτες (ενδεικτικά:[29-31]), οι οποίες αναφέρουν αποδεκτές σχέσεις κόστους-αποτελεσματικότητας για τον εμβολιασμό με το ανασυνδυασμένο εμβόλιο (συνήθως έναντι στρατηγικών μη εμβολιασμού), με τιμές ανά δόση του εμβολίου, οι οποίες είναι σημαντικά χαμηλότερες της ισχύουσας λιανικής τιμής του εμβολίου στην Ελλάδα.

Συμπερασματικά, οι δημοσιευμένες μελέτες συνηγορούν στο ότι, η εισαγωγή του RZV σε συγκεκριμένους πληθυσμούς είναι δυνατόν να συνοδεύεται από ευνοϊκούς δείκτες κόστους-αποτελεσματικότητας, δηλαδή να αποτελεί μια δυνητικά αποδοτική παρέμβαση για το σύστημα υγείας. Στο σύνολο σχεδόν των διαθέσιμων μελετών, οι σχέσεις κόστους αποτελεσματικότητας

φαίνεται να βελτιώνονται με την αύξηση της ηλικίας του πληθυσμού αναφοράς από την ηλικία των 60 ετών και άνω.

Επιπλέον, σε ανασκόπηση των προγραμμάτων εμβολιασμού διαφόρων χωρών διαπιστώθηκε ότι τα προγράμματα εμβολιασμού έναντι του έρπητα ζωστήρα και οι συστάσεις των Εθνικών Επιτροπών Εμβολιασμού διαφέρουν από χώρα σε χώρα (είδος εμβολίου, ηλικία εμβολιασμού, ομάδες αυξημένου κινδύνου) [2, 15, 32-37].

Η Εθνική Επιτροπή Εμβολιασμών, για τη διαμόρφωση των συστάσεων πρόληψης του έρπητα ζωστήρα, αξιολόγησε διεθνή και εγχώρια δεδομένα σχετικά με την επιδημιολογία του ΗΖ, την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια των δύο διαθέσιμων εμβολίων, καθώς και το εκτιμώμενο κόστος/όφελος από την ένταξη στο Εθνικό Πρόγραμμα Εμβολιασμών. Αν και δεν υπάρχει άμεση συγκριτική μελέτη των δύο εμβολίων, πρόσφατες μελέτες έδειξαν ότι το RZV υπερτερεί και μπορεί να αποτρέψει περισσότερες λοιμώξεις από ΗΖ, ενώ είναι το μόνο εμβόλιο κατά του έρπητα ζωστήρα που μπορεί να χορηγηθεί σε άτομα με ανοσοκαταστολή [38-40]. Ειδικότερα, το RZV διαπιστώθηκε ότι είναι ασφαλές και ανοσογονικό σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε αυτόλογη μεταμόσχευση βλαστοκυττάρων, σε ασθενείς με συμπαγείς όγκους πριν ή κατά τη διάρκεια της χημειοθεραπείας, σε ασθενείς με αιματολογικές κακοήθειες και σε χρόνια ανοσοκατασταλμένους λήπτες νεφρικού μοσχεύματος [41-44]. Επίσης, αναφέρεται ότι, η ανοσογονικότητα που επάγεται από το RZV διατηρείται σε υψηλά επίπεδα για τουλάχιστον 9 έτη μετά τον εμβολιασμό [45]. Δεδομένου ότι, τόσο η συχνότητα του ΗΖ όσο και των επιπλοκών του αυξάνει με την ηλικία, ενώ δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα σχετικά με τη διάρκεια της προστασίας, η σύσταση για εμβολιασμό σε συγκεκριμένη ηλικία αξιολόγησε και το ενδεχόμενο φθίνουσας προστασίας σε μεγαλύτερη ηλικία, όπου ο κίνδυνος αυξάνει.

Συνεκτιμώντας τα ανωτέρω δεδομένα, η Εθνική Επιτροπή Εμβολιασμών εισηγείται την ένταξη στο ΕΠΕ του ανασυνδυασμένου εμβολίου έναντι του έρπητα ζωστήρα (RZV), σε πρώτη φάση στα άτομα με ανοσοκαταστολή (ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ, Πίνακες 1,2) ηλικίας 60 ετών και άνω, καθώς και σε άτομα με ανοσοκαταστολή (ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ, Πίνακες 1,2) ηλικίας 18 ετών και άνω με υποτροπιάζοντα επεισόδια έρπητα ζωστήρα. Ο εμβολιασμός συνιστάται να διενεργείται σε χρονικό διάστημα τουλάχιστον 3 μηνών μετά την τελευταία νόσηση [46]. Το RZV χορηγείται ενδομυϊκά σε δύο (2) δόσεις. Σε ασθενείς που πρόκειται να υποβληθούν σε ανοσοκατασταλτική αγωγή συνιστάται η χορήγηση του RZV ένα μήνα πριν την έναρξη της αγωγής και η δεύτερη δόση 1-2 μήνες μετά τη χορήγηση της πρώτης δόσης. Η λήψη προφυλακτικής αντι-ϊκής αγωγής με Acyclovir, Famciclovir ή Valacyclovir δεν αποτελεί αντένδειξη για χορήγηση του συγκεκριμένου εμβολίου. Όσοι από τους παραπάνω ασθενείς έχουν εμβολιαστεί στο παρελθόν με ζων εξασθενημένο εμβόλιο (ZVL) συνιστάται να εμβολιαστούν με RZV μετά την πάροδο τουλάχιστον 5 ετών από τον εμβολιασμό με ZVL.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

Πίνακας δικαιούχων εμβολιασμού με το ανασυνδυασμένο εμβόλιο έναντι του έρπητα ζωστήρα (RZV)

Περιλαμβάνει τους ασθενείς που πάσχουν από τις επιλεγμένες καταστάσεις ανοσοκαταστολής που περιλαμβάνονται στον Πίνακα 1 καθώς και αυτούς που λαμβάνουν τη φαρμακευτική αγωγή του Πίνακα 2.

Πίνακας 1

Επιλεγμένες καταστάσεις ανοσοκαταστολής		ICD 10
Μεταμόσχευση	Μεταμόσχευση συμπαγούς οργάνου Μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων αλλογενής ή αυτόλογη κατά το τελευταίο έμηνο ή με συνεχιζόμενη λήψη ανοσοκατασταλτικής αγωγής Άτομα σε λίστα αναμονής για μεταμόσχευση οργάνου	Z94, T86
Νεφρική ανεπάρκεια	Υποβολή σε αιμοκάθαρση ή περιτοναϊκή κάθαρση, χρόνια νεφρική ανεπάρκεια σταδίου 5	N18.5, N19, Y84.1
Καρκίνος υπό αγωγή	Καρκίνος συμπαγούς οργάνου σε άτομα που υποβάλλονται σε θεραπεία (χημειοθεραπεία, ακτινοθεραπεία, ανοσοθεραπεία ή άλλη θεραπεία)* Αιματολογικός καρκίνος (π.χ. λευχαιμία, λέμφωμα, πολλαπλούν μυέλωμα) σε άτομα που υποβάλλονται σε θεραπεία ή άτομα με ενεργό νόσο που δεν βρίσκονται σε αγωγή	C00 ως 97 (εκτός αιματολογικού καρκίνου) D37 ως D48 C81 ως C86, C88 C90 ως C97
Ανοσοκαταστολή	Αυτοφλεγμονώδεις/αυτοάνοσες παθήσεις ή άλλη νόσος υπό ανοσοκατασταλτική ή ανοσοτροποποιητική αγωγή μετρίου-υψηλού κινδύνου* Βαριά συνδυασμένη ανοσοανεπάρκεια HIV ανεξαρτήτως CD4	D80-D84 B20-B24

* Περιλαμβάνονται ασθενείς με ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις παθήσεις του γαστρεντερικού συστήματος (ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις νόσοι του εντέρου), ήπατος (αυτοάνοση ηπατίτιδα), δέρματος (ψωρίαση, πομφολυγώδεις δερματοπάθειες), νεφρών (πρωτοπαθείς ή δευτεροπαθείς σπειραματικές παθήσεις) και μυοσκελετικού συστήματος – συνδετικού ιστού (ρευματοειδής αρθρίτιδα, Συστηματικός Ερυθηματώδης Λύκος, αγγειίτιδες, μυοσίτιδες, σκληρόδερμα, Σ. Sjögren κλπ.) ή άλλη νόσο, οι οποίοι λαμβάνουν τη φαρμακευτική αγωγή του Πίνακα 2.

Πίνακας 2

Ανοσοκατασταλτική / ανοσοτροποποιητική αγωγή Μετρίου - υψηλού κινδύνου	
	ATC code
Γλυκοκορτικοειδή	
Πρεδνιζολόνη, Μεθυλπρεδνιζολόνη (pos/IV)*	H02AB06, H02AB04
Μη βιολογικοί παράγοντες	
Azathioprine (AZA)	L04AX01
Cyclophosphamide (CYC)	L01AA01
Cyclosporine (CsA)	L04AD01
Leflunomide (LEF)	L04AA13
Methotrexate (MTX)	L04AX03
6-mercaptopurine (6-MP)	L01BB02
Mycophenolate acid (MPA)	L04AA06
Mycophenolate mofetil (MMF)	L04AA06
Tacrolimus	L04AD02
Mitoxantrone	L01DD07
Βιολογικοί παράγοντες	
Abatacept	L04AA24
Anti-IL1 (Anakinra, Canakinumab)	L04AC03, L04AC08
Anti-IL6 (Tocilizumab)	L04AC07
Anti-IL12/23 (Ustekinumab)	L04AC05
Anti-IL17 (Brodalumab, Secukinumab)	L04AC12, L04AC10
Anti-TNFs (Adalimumab, Certolizumab pegol, Etanercept, Golimumab, Infliximab)	L04AB04, L04AB05, L04AB01, L04AB06, L04AB02
Belimumab	L04AA26
Anti-B cell (Rituximab)	L01XC02
Ofatumumab	L01FA02
Ocrelizumab	L04AA36
Natalizumab	L04AA23
Inebilizumab	L04AA47
Eculizumab	L04AA25
Alemtuzumab	L04AA34
Fingolimod	L04AA27
Siponimod	L04AA42
Ozanimod	L04AA38
Ponesimod	L04AA50
Cladribine	L04AA40
Teriflunomide	L04AA31
Ixecizumab	L04AC13
Risankizumab	L04AC18
Guselkumab	L04AC16
Vedolizumab	L04AA33
Στοχευμένοι συνθετικοί παράγοντες	
Apremilast	L04AA32
Αναστολείς JAK (Tofacitinib)	L04AA29
Αναστολείς JAK (Baricitinib)	L04AA37

Αναστολείς JAK (Upadacitinib)	L04AA44
Αναστολείς JAK (Filgotinib)	L04AA45

*Πρεδνιζολόνη >20mg ημερησίως για διάστημα >30 ημερών ή 700mg συνολικής δόσεως σε 2 μήνες.

Η αντιστοιχία των συχνότερων σε χρήση στεροειδών έχει ως εξής:

Prednisolone 5mg

Methylprednisolone 4mg

Dexamethasone 0,75 mg

Hydrocortisone 20mg

Betamethasone 0,6mg σε εβδομαδιαία χορήγηση

Τροποποίηση από: Ελληνική Γαστρεντερολογική Εταιρεία, Ελληνική Δερματολογική και Αφροδισιολογική Εταιρεία, Ελληνική Εταιρεία Μελέτης Ήπατος, Ελληνική Νεφρολογική Εταιρεία, Ελληνική Ομάδα Μελέτης Ιδιοπαθών Φλεγμονωδών Νόσων του Εντέρου, Ελληνική Ρευματολογική Εταιρεία & Επαγγελματική Ένωση Ρευματολόγων Ελλάδος. *Κοινό κείμενο θέσεων. Οδηγίες διαχείρισης και αντιμετώπισης ασθενών με φλεγμονώδεις παθήσεις που υποβάλλονται σε ανοσοκατασταλτική/ τροποποιητική αγωγή κατά τη διάρκεια της πανδημίας COVID-19.* 3 Μαΐου 2020.
https://ere.gr/assets/files/announcements/covid19/KOINO_KEIMENO_THESEWN_gia_COVID19.pdf

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Patil A, Goldust M, Wollina U. *Herpes zoster: A Review of Clinical Manifestations and Management*. Viruses. 2022 Jan 19;14(2):192. doi: 10.3390/v14020192. PMID: 35215786; PMCID: PMC8876683.
2. Pan CX, Lee MS, Nambudiri VE. Global herpes zoster incidence, burden of disease, and vaccine availability: a narrative review. Ther Adv Vaccines Immunother. 2022 Mar 21;10:25151355221084535. doi: 10.1177/25151355221084535. PMID: 35340552; PMCID: PMC8941701.
3. Marra F, Parhar K, Huang B, Vadlamudi N. Risk Factors for Herpes Zoster Infection: A Meta-Analysis. Open Forum Infect Dis. 2020 Jan 9;7(1):ofaa005. doi: 10.1093/ofid/ofaa005. PMID: 32010734; PMCID: PMC6984676.
4. Nair PA, Patel BC. Herpes Zoster. [Updated 2022 May 24]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441824/>
5. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/zostavax>
6. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zostavax-epar-product-information_el.pdf
7. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/shingrix>
8. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/shingrix-epar-product-information_el.pdf
9. Oxman MN, Levin MJ, Johnson GR, Schmader KE, Straus SE, Gelb LD, Arbeit RD, Simberkoff MS, Gershon AA, Davis LE, Weinberg A, Boardman KD, Williams HM, Zhang JH, Peduzzi PN, Beisel CE, Morrison VA, Guatelli JC, Brooks PA, Kauffman CA, Pachucki CT, Neuzil KM, Betts RF, Wright PF, Griffin MR, Brunell P, Soto NE, Marques AR, Keay SK, Goodman RP, Cotton DJ, Gnann JW Jr, Loutit J, Holodniy M, Keitel WA, Crawford GE, Yeh SS, Lobo Z, Toney JF, Greenberg RN, Keller PM, Harbecke R, Hayward AR, Irwin MR, Kyriakides TC, Chan CY, Chan IS, Wang WW, Annunziato PW, Silber JL; Shingles Prevention Study Group. A vaccine to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults. N Engl J Med. 2005 Jun 2;352(22):2271-84. doi: 10.1056/NEJMoa051016. PMID: 15930418.
10. Schmader KE, Levin MJ, Gnann JW Jr, McNeil SA, Vesikari T, Betts RF, Keay S, Stek JE, Bundick ND, Su SC, Zhao Y, Li X, Chan IS, Annunziato PW, Parrino J. Efficacy, safety, and tolerability of herpes zoster vaccine in persons aged 50-59 years. Clin Infect Dis. 2012 Apr;54(7):922-8. doi: 10.1093/cid/cir970. Epub 2012 Jan 30. PMID: 22291101; PMCID: PMC4542655.
11. Schmader KE, Oxman MN, Levin MJ, Johnson G, Zhang JH, Betts R, Morrison VA, Gelb L, Guatelli JC, Harbecke R, Pachucki C, Keay S, Menzies B, Griffin MR, Kauffman C, Marques A, Toney J, Keller PM, Li X, Chan IS, Annunziato P; Shingles Prevention Study Group. Persistence of the efficacy of zoster vaccine in the shingles prevention study and the short-term persistence substudy. Clin Infect Dis. 2012 Nov 15;55(10):1320-8. doi: 10.1093/cid/cis638. Epub 2012 Jul 24. PMID: 22828595; PMCID: PMC4542855.
12. German Standing Committee on Vaccination (STIKO) at the Robert Koch Institute (RKI). Background paper to the decision not to recommend a standard vaccination with the live

- attenuated herpes zoster vaccine for the elderly in Germany : Statement of the German Standing Committee on Vaccination (STIKO) at the Robert Koch Institute (RKI). Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz. 2017 Oct;60(10):1162-1179. German. doi: 10.1007/s00103-017-2618-6. PMID: 28879392.
13. Lal H, Cunningham AL, Godeaux O, Chlibek R, Díez-Domingo J, Hwang SJ, Levin MJ, McElhaney JE, Poder A, Puig-Barberà J, Vesikari T, Watanabe D, Weckx L, Zahaf T, Heineman TC; ZOE-50 Study Group. Efficacy of an adjuvanted herpes zoster subunit vaccine in older adults. *N Engl J Med*. 2015 May 28;372(22):2087-96. doi: 10.1056/NEJMoa1501184. Epub 2015 Apr 28. PMID: 25916341.
 14. Cunningham AL, Lal H, Kovac M, Chlibek R, Hwang SJ, Díez-Domingo J, Godeaux O, Levin MJ, McElhaney JE, Puig-Barberà J, Vanden Abeele C, Vesikari T, Watanabe D, Zahaf T, Ahonen A, Athan E, Barba-Gomez JF, Campora L, de Looze F, Downey HJ, Ghesquiere W, Gorfinkel I, Korhonen T, Leung E, McNeil SA, Oostvogels L, Rombo L, Smetana J, Weckx L, Yeo W, Heineman TC; ZOE-70 Study Group. Efficacy of the Herpes Zoster Subunit Vaccine in Adults 70 Years of Age or Older. *N Engl J Med*. 2016 Sep 15;375(11):1019-32. doi: 10.1056/NEJMoa1603800. PMID: 27626517.
 15. Siedler A, Koch J, Garbe E, Hengel H, von Kries R, Ledig T, Mertens T, Zepp F, Überla K. Background paper to the decision to recommend the vaccination with the inactivated herpes zoster subunit vaccine : Statement of the German Standing Committee on Vaccination (STIKO) at the Robert Koch Institute. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz. 2019 Mar;62(3):352-376. doi: 10.1007/s00103-019-02882-5. PMID: 30848293.
 16. Lecrenier N, Beukelaers P, Colindres R, Curran D, De Kesel C, De Saegher JP, Didierlaurent AM, Ledent EY, Mols JF, Mrkvan T, Normand-Bayle M, Oostvogels L, Da Silva FT, Vassilev V, Vinals C, Brex A. Development of adjuvanted recombinant zoster vaccine and its implications for shingles prevention. *Expert Rev Vaccines*. 2018 Jul;17(7):619-634. doi: 10.1080/14760584.2018.1495565. Epub 2018 Jul 20. PMID: 30028651
 17. Izurieta HS, Wu X, Forshee R, Lu Y, Sung HM, Agger PE, Chillarige Y, Link-Gelles R, Lufkin B, Wernecke M, MaCurdy TE, Kelman J, Dooling K. Recombinant Zoster Vaccine (Shingrix): Real-World Effectiveness in the First 2 Years Post-Licensure. *Clin Infect Dis*. 2021 Sep 15;73(6):941-948. doi: 10.1093/cid/ciab125. PMID: 33580242.
 18. <https://www.cdc.gov/vaccinesafety/vaccines/shingles-herpes-vaccine.html>
 19. [https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/safety-availability-biologics/fda-requires-warning-about-guillain-barre-syndrome-gbs-be-included-prescribing-information-shingrix#:~:text=The%20primary%20analysis%20\(claims%2Dbased,aged%2065%20years%20or%20older](https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/safety-availability-biologics/fda-requires-warning-about-guillain-barre-syndrome-gbs-be-included-prescribing-information-shingrix#:~:text=The%20primary%20analysis%20(claims%2Dbased,aged%2065%20years%20or%20older)
 20. Goud R, Lufkin B, Duffy J, Whitaker B, Wong HL, Liao J, Lo AC, Parulekar S, Agger P, Anderson SA, Wernecke M, MaCurdy TE, Weintraub E, Kelman JA, Forshee RA. Risk of Guillain-Barré Syndrome Following Recombinant Zoster Vaccine in Medicare Beneficiaries. *JAMA Intern Med*. 2021 Dec 1;181(12):1623-1630. doi: 10.1001/jamainternmed.2021.6227. PMID: 34724025; PMCID: PMC8561433.
 21. Lionis CD, Vardavas CI, Symvoulakis EK, Papadakaki MG, Anastasiou FS, Antonopoulou MD, Apostolakis CM, Dimitrakopoulos SA, Fountakis GI, Grammatikopoulos IA, Komninos JD, Kounalakis DK, Ladoukaki ES, Makri KV, Petraki CS, Ploumis NG, Prokopiadou DP, Stefanaki IN, Tsakountakis NA, Tsiligianni IG, Tzortzis EN, Vasilaki AA, Vasilopoulos TK, Vrentzos GE. Measuring the burden of herpes zoster and post

- herpetic neuralgia within primary care in rural Crete, Greece. *BMC Fam Pract.* 2011 Dec 6;12:136. doi: 10.1186/1471-2296-12-136. PMID: 22145678; PMCID: PMC3266196.
22. Kyriakis KP, Kosma E, Rachioti E, Paltatzidou K, Tadros A, Kapitsini A. Case detection rates of herpes zoster by gender and age. *Scand J Infect Dis.* 2010;42(1):79-80. doi: 10.3109/00365540903253528. PMID: 19883152.
 23. Pavlopoulou ID, Pouloupoulou S, Melexopoulou C, Papazaharia I, Zavos G, Boletis IN. Incidence and risk factors of herpes zoster among adult renal transplant recipients receiving universal antiviral prophylaxis. *BMC Infect Dis.* 2015 Jul 24;15:285. doi: 10.1186/s12879-015-1038-1. PMID: 26204926; PMCID: PMC4513398.
 24. Drolet M, Zhou Z, Sauvageau C, DeWals P, Gilca V, Amini R, Bénard É, Brisson M. Effectiveness and cost-effectiveness of vaccination against herpes zoster in Canada: a modelling study. *CMAJ.* 2019 Aug 26;191(34):E932-E939. doi: 10.1503/cmaj.190274. PMID: 31451524; PMCID: PMC6710082.
 25. McGirr A, Van Oorschot D, Widenmaier R, Stokes M, Ganz ML, Jung H, Varghese L, Curran D. Public Health Impact and Cost-Effectiveness of Non-live Adjuvanted Recombinant Zoster Vaccine in Canadian Adults. *Appl Health Econ Health Policy.* 2019 Oct;17(5):723-732. doi: 10.1007/s40258-019-00491-6. PMID: 31250218; PMCID: PMC6748891.
 26. Prosser LA, Harpaz R, Rose AM, Gebremariam A, Guo A, Ortega-Sanchez IR, Zhou F, Dooling K. A Cost-Effectiveness Analysis of Vaccination for Prevention of Herpes Zoster and Related Complications: Input for National Recommendations. *Ann Intern Med.* 2019 Mar 19;170(6):380-388. doi: 10.7326/M18-2347. Epub 2019 Feb 19. PMID: 30776797.
 27. Hoshi SL, Seposo X, Shono A, Okubo I, Kondo M. Cost-effectiveness of Recombinant Zoster Vaccine (RZV) and Varicella Vaccine Live (VVL) against herpes zoster and post-herpetic neuralgia among adults aged 65 and over in Japan. *Vaccine.* 2019 Jun 12;37(27):3588-3597. doi: 10.1016/j.vaccine.2019.05.006. Epub 2019 May 29. PMID: 31153691.
 28. Shiragami M, Mizukami A, Kaise T, Curran D, Van Oorschot D, Bracke B, Watanabe D. Cost-Effectiveness of the Adjuvant Recombinant Zoster Vaccine in Japanese Adults Aged 65 Years and Older. *Dermatol Ther (Heidelb).* 2019 Jun;9(2):281-297. doi: 10.1007/s13555-019-0291-4. Epub 2019 Mar 30. PMID: 30929219; PMCID: PMC6522608.
 29. Curran D, Van Oorschot D, Matthews S, Hain J, Salem AE, Schwarz M. Long-term efficacy data for the recombinant zoster vaccine: impact on public health and cost effectiveness in Germany. *Hum Vaccin Immunother.* 2021 Dec 2;17(12):5296-5303. doi: 10.1080/21645515.2021.2002085. Epub 2021 Dec 14. PMID: 34905463; PMCID: PMC8904019.
 30. Van Oorschot D, Anastassopoulou A, Poulsen Nautrup B, Varghese L, von Krempelhuber A, Neine M, Lorenc S, Curran D. Cost-effectiveness of the recombinant zoster vaccine in the German population aged ≥ 60 years old. *Hum Vaccin Immunother.* 2019;15(1):34-44. doi: 10.1080/21645515.2018.1509645. Epub 2018 Sep 6. PMID: 30130448; PMCID: PMC6363061.
 31. de Boer PT, van Lier A, de Melker H, van Wijck AJM, Wilschut JC, van Hoek AJ, Postma MJ. Cost-effectiveness of vaccination of immunocompetent older adults against herpes zoster in the Netherlands: a comparison between the adjuvanted subunit and live-attenuated vaccines. *BMC Med.* 2018 Dec 6;16(1):228. doi: 10.1186/s12916-018-1213-5. PMID: 30518427; PMCID: PMC6282315.
 32. UK Health Security Agency. Vaccination against shingles Information for healthcare practitioners. February 2022

33. <https://vaccine-schedule.ecdc.europa.eu/Scheduler/ByDisease?SelectedDiseaseId=51&SelectedCountryIdByDisease=-1>
34. herpes-zoster-impfung-evaluation-ekif-de.pdf [swiss.pdf](https://www.swiss.ch)
35. <https://www.health.gov.au/sites/default/files/documents/2022/05/statement-on-the-clinical-use-of-zoster-vaccine-in-older-adults-in-australia-statement-on-the-clinical-use-of-zoster-vaccine-in-older-adults-in-australia.pdf>
36. <https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/vacc-specific/shingles.html>
37. [Herpes zoster \(shingles\) vaccine Canadian Immunization Guide - Canada.ca.pdf](https://www.canada.ca/en/health-canada/services/immunization/guide/immunization-guide-english/herpes-zoster-shingles-vaccine.html)
38. Tricco AC, Zarin W, Cardoso R, Veroniki AA, Khan PA, Nincic V, Ghassemi M, Warren R, Sharpe JP, Page AV, Straus SE. Efficacy, effectiveness, and safety of herpes zoster vaccines in adults aged 50 and older: systematic review and network meta-analysis. *BMJ*. 2018 Oct 25;363:k4029. doi: 10.1136/bmj.k4029. PMID: 30361202; PMCID: PMC6201212.
39. Harbecke R, Cohen JL, Oxman MN. Herpes Zoster Vaccines. *J Infect Dis*. 2021 Sep 30;224(12 Suppl 2):S429-S442. doi: 10.1093/infdis/jiab387. PMID: 34590136; PMCID: PMC8482024.
40. <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/vaccines/shingrix>
41. Stadtmauer EA, Sullivan KM, Marty FM, Dadwal SS, Papanicolaou GA, Shea TC, Mossad SB, Andreadis C, Young JA, Buadi FK, El Idrissi M, Heineman TC, Berkowitz EM. A phase 1/2 study of an adjuvanted varicella-zoster virus subunit vaccine in autologous hematopoietic cell transplant recipients. *Blood*. 2014 Nov 6;124(19):2921-9. doi: 10.1182/blood-2014-04-573048. Epub 2014 Sep 18. PMID: 25237196; PMCID: PMC4327150.
42. Dagnew AF, Ilhan O, Lee WS, Woszczyk D, Kwak JY, Bowcock S, Sohn SK, Rodriguez Macías G, Chiou TJ, Quiel D, Aoun M, Navarro Matilla MB, de la Serna J, Milliken S, Murphy J, McNeil SA, Salaun B, Di Paolo E, Campora L, López-Fauqued M, El Idrissi M, Schuind A, Heineman TC, Van den Steen P, Oostvogels L; Zoster-039 study group. Immunogenicity and safety of the adjuvanted recombinant zoster vaccine in adults with haematological malignancies: a phase 3, randomised, clinical trial and post-hoc efficacy analysis. *Lancet Infect Dis*. 2019 Sep;19(9):988-1000. doi: 10.1016/S1473-3099(19)30163-X. Epub 2019 Aug 6. Erratum in: *Lancet Infect Dis*. 2020 Jan;20(1):e1. PMID: 31399377.
43. Vink P, Delgado Mingorance I, Maximiano Alonso C, Rubio-Viqueira B, Jung KH, Rodriguez Moreno JF, Grande E, Marrupe Gonzalez D, Lowndes S, Puente J, Kristeleit H, Farrugia D, McNeil SA, Campora L, Di Paolo E, El Idrissi M, Godeaux O, López-Fauqued M, Salaun B, Heineman TC, Oostvogels L; Zoster-028 Study Group. Immunogenicity and safety of the adjuvanted recombinant zoster vaccine in patients with solid tumors, vaccinated before or during chemotherapy: A randomized trial. *Cancer*. 2019 Apr 15;125(8):1301-1312. doi: 10.1002/cncr.31909. Epub 2019 Feb 1. Erratum in: *Cancer*. 2020 Jun 15;126(12):2941. PMID: 30707761; PMCID: PMC6766894.
44. Vink P, Ramon Torrell JM, Sanchez Fructuoso A, Kim SJ, Kim SI, Zaltzman J, Ortiz F, Campistol Plana JM, Fernandez Rodriguez AM, Rebollo Rodrigo H, Campins Marti M, Perez R, González Roncero FM, Kumar D, Chiang YJ, Doucette K, Pipeleers L, Agüera Morales ML, Rodriguez-Ferrero ML, Secchi A, McNeil SA, Campora L, Di Paolo E, El Idrissi M, López-Fauqued M, Salaun B, Heineman TC, Oostvogels L; Z-041 Study Group. Immunogenicity and Safety of the Adjuvanted Recombinant Zoster Vaccine in Chronically Immunosuppressed Adults Following Renal Transplant: A Phase 3, Randomized Clinical Trial. *Clin Infect Dis*. 2020 Jan 2;70(2):181-190. doi: 10.1093/cid/ciz177. PMID: 30843046; PMCID: PMC6938982.

45. Schwarz TF, Volpe S, Catteau G, Chlibek R, David MP, Richardus JH, Lal H, Oostvogels L, Pauksens K, Ravault S, Rombo L, Sonder G, Smetana J, Heineman T, Bastidas A. Persistence of immune response to an adjuvanted varicella-zoster virus subunit vaccine for up to year nine in older adults. *Hum Vaccin Immunother*. 2018 Jun 3;14(6):1370-1377. doi: 10.1080/21645515.2018.1442162. Epub 2018 Mar 21. PMID: 29461919; PMCID: PMC6037441.
46. Muñoz-Quiles C, López-Lacort M, Díez-Domingo J, Orrico-Sánchez A. Herpes zoster risk and burden of disease in immunocompromised populations: a population-based study using health system integrated databases, 2009-2014. *BMC Infect Dis*. 2020 Nov 30;20(1):905. doi: 10.1186/s12879-020-05648-6. PMID: 33256624; PMCID: PMC7708196.