



Εμβολιασμός έναντι του έρπητα ζωστήρα σε ασθενείς που λαμβάνουν ανοσοκαταστολή, τροποποιητικές θεραπείες, βιολογικούς παράγοντες ή στοχευμένα μόρια

Διαμαντής Κοφτερίδης

Καθηγητής Παθολογίας-Λοιμώξεων-Ιατρική Σχολή - Πανεπιστημίου Κρήτης

Διευθυντής Παθολογικής Κλινικής & Μονάδας Λοιμώξεων- Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Ηρακλείου



NX-GR-HZU-PPTX-230003_ΙΣΧΥΣ ΜΑΗΣ 2023

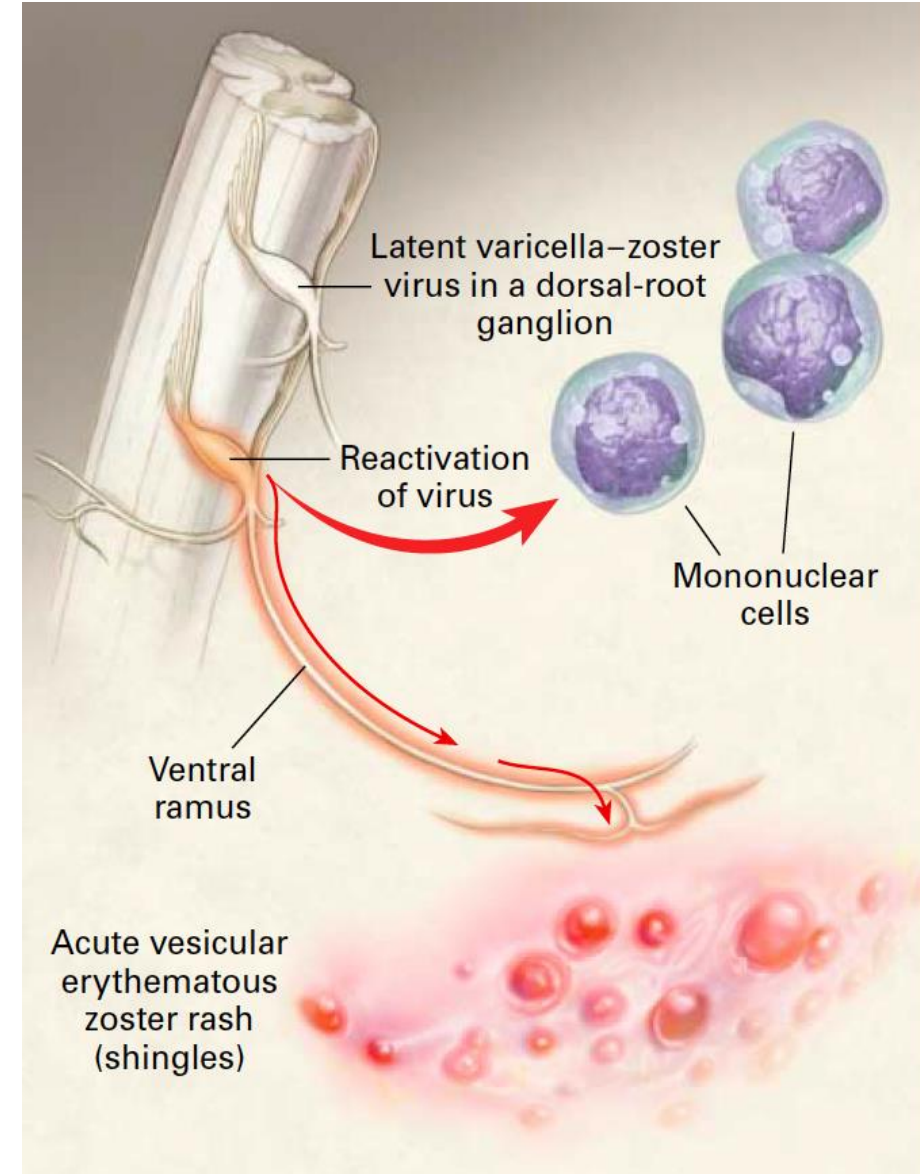


Δήλωση σύγκρουσης συμφερόντων

Την τελευταία 2ετία έχω λάβει τιμητικές αμοιβές από τις εταιρείες
MSD, PFIZER, ANGELINI, GILEAD, GSK

Herpes zoster

- Herpes zoster is a disease caused by the reactivation of a latent chickenpox virus (varicella zoster virus) infection.
- After chickenpox, the virus remains dormant in some of the nerves.
- If the virus becomes active again, it multiplies and moves along the nerve fibres to the area of skin supplied by those nerves; shingles then appears in this area.
- You can only get infected with shingles if you have had chicken pox.



Έρπητς Ζωστήρας

Το 99,5% των ενηλίκων ηλικίας ≥ 50 ετών, είναι ήδη φορείς του ιού VZV και διατρέχουν κίνδυνο εμφάνισης έρπητα ζωστήρα^{1,*}



Ανεμευλογιά



Έρπητς Ζωστήρας

Έλεγχος πρωτοπαθούς λοίμωξης

Λανθάνουσα κατάσταση

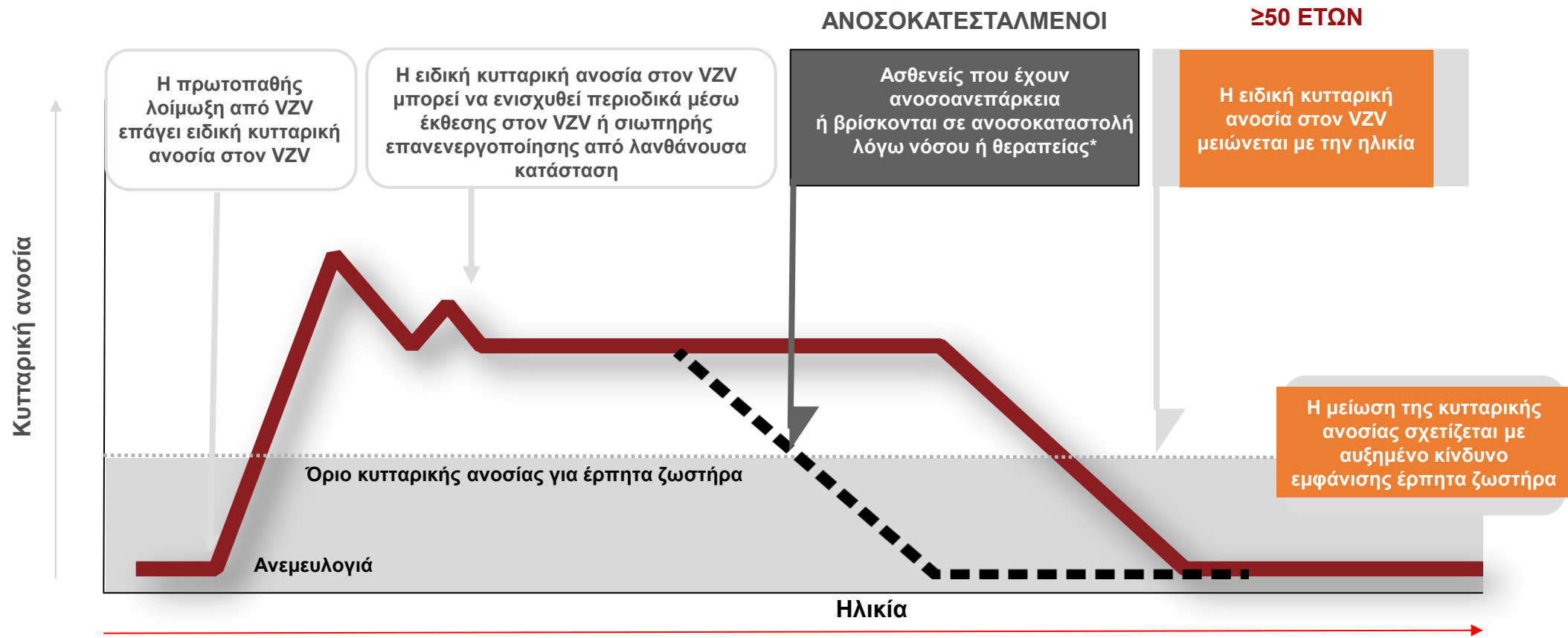
Αδυναμία ελέγχου από το ανοσοποιητικό της επανενεργοποίησης του ιού

- **1 στα 3 άτομα** που είναι φορείς του ιού, θα εμφανίσουν έρπητα ζωστήρα στη διάρκεια της ζωής τους λόγω επανενεργοποίησης του VZV¹
- Τα ποσοστά επίπτωσης είναι παρόμοια σε όλη τη Βόρεια Αμερική, την Ευρώπη και την περιφέρεια Ασίας-Ειρηνικού (6-8 περιπτώσεις ανά 1.000 ανθρωποέτη στην ηλικία των 60 ετών)³
- Κάθε χρόνο, εκτιμάται ότι υπάρχουν **1 εκατομμύριο** νέα περιστατικά έρπητα ζωστήρα στις ΗΠΑ, **1,7 εκατομμύρια** στην Ευρώπη και **1,5 εκατομμύρια** στην Κίνα^{1,4,5}

Οι δύο φωτογραφίες προέρχονται από το Shutterstock. Η εικόνα του VZV δημιουργήθηκε από την GSK ανεξάρτητα, με βάση τα πρωτότυπα δεδομένα από τη δημοσίευση του Zerboni L, et al. του 2014. *Στοιχεία για τις ΗΠΑ. Ενδέχεται να μην είναι αντιπροσωπευτικά για τον παγκόσμιο πληθυσμό. Το RZV δεν ενδείκνυται για την πρόληψη της πρωτοπαθούς λοίμωξης με ανεμευλογιά.⁶

VZV=ιός ανεμευλογιάς-έρπητα ζωστήρα.
Βιβλιογραφικές παραπομπές: 1. Harpaz R, et al. MMWR Recomm Rep. 2008 June;57(RR-5):1-30. 2. Zerboni L, et al. Nat Rev Microbiol. 2014 Mar;12 (3):197-210. 3. Kawai K, et al. BMJ Open. 2014 Jun;4(6):e004833. 4. Pinchinat S, et al. BMC Infect Dis. 2013 April;13(170):1471-2334. 5. Li Y, et al. Open Forum Infect Dis. 2016 Mar;3(2):ofw067. 6. RZV (US prescribing information). GlaxoSmithKline; 2019.

Η σχετιζόμενη με την ηλικία μείωση της ανοσίας και η ανοσοκαταστολή, αυξάνουν τον κίνδυνο εμφάνισης έρπητα ζωστήρα^{1-3,*}



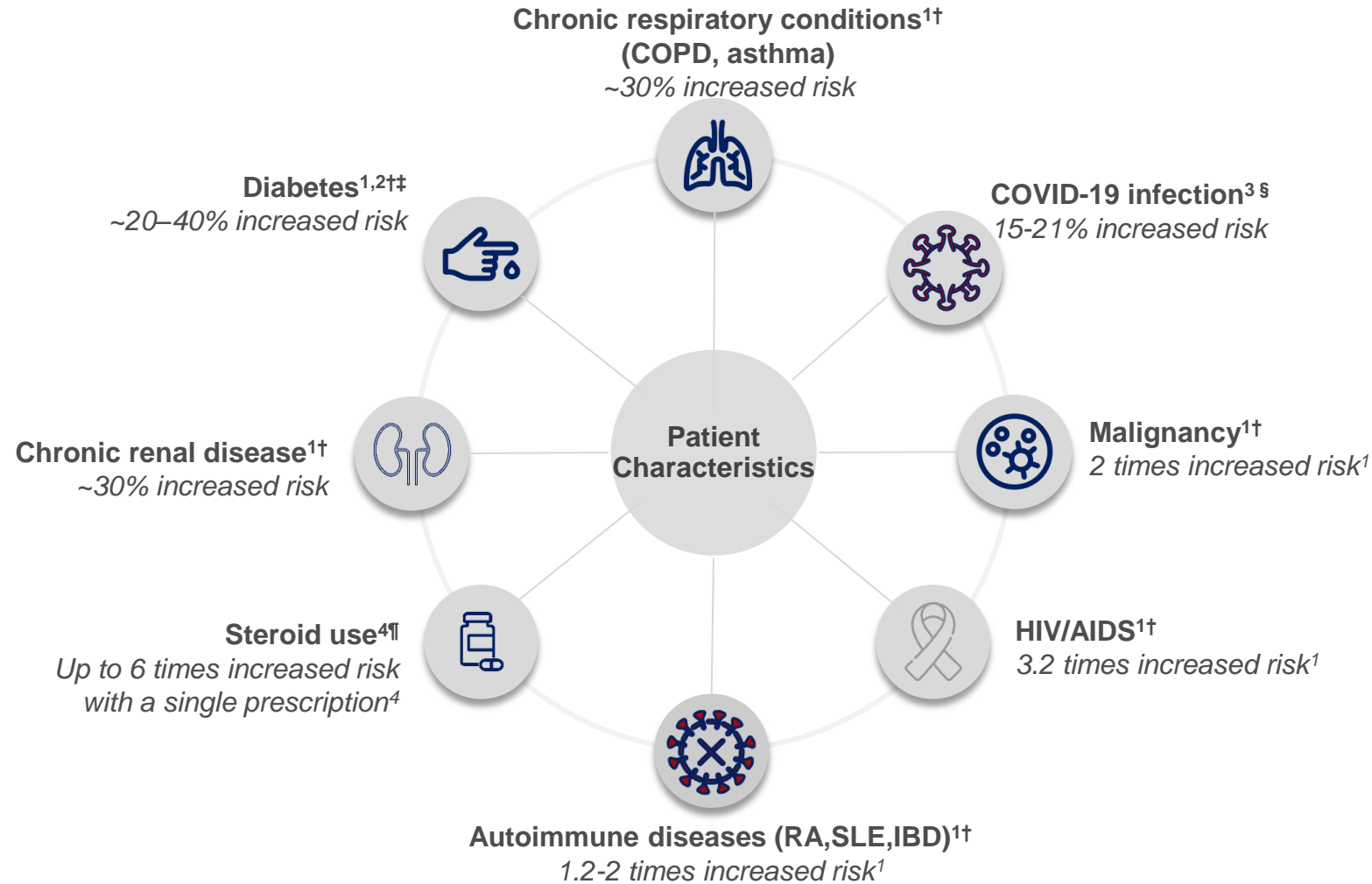
Αυτή η εικόνα δημιουργήθηκε από την GSK ανεξάρτητα, με βάση πληροφορίες που δημοσιεύθηκαν για πρώτη φορά στο New England Journal of Medicine.

*Η ανοσοανεπάρκεια που προκαλείται από ιατρικές καταστάσεις ή ανοσοκατασταλτικά φάρμακα μπορεί επίσης να αυξήσει τον κίνδυνο εμφάνισης έρπητα ζωστήρα.^{2,4,5}

VZV=ιός ανεμευλογιάς-έρπητα ζωστήρα

Βιβλιογραφικές παραπομπές: 1. Harpaz R, et al. MMWR Recomm Rep. 2008 June;57(RR-5):1-30. 2. Kimberlin DW, et al. N Engl J Med. 2007 Mar;356(13):1338-43. 3. Dworkin RH, et al. Clin Infect Dis. 2007 Jan;44(suppl 1):S1-26. 4. Tseng HF, et al. J Infect Dis. 2016 Jun;213(12):1872-75. 5. Goodwin K, et al. Vaccine. 2006 Feb;24(8):1159-69.

Επιπρόσθετα με την ηλικία, υπάρχουν και άλλοι παράγοντες που αυξάνουν στους ασθενείς τον κίνδυνο εμφάνισης Έρπητα Ζωστήρα^{1-4*}



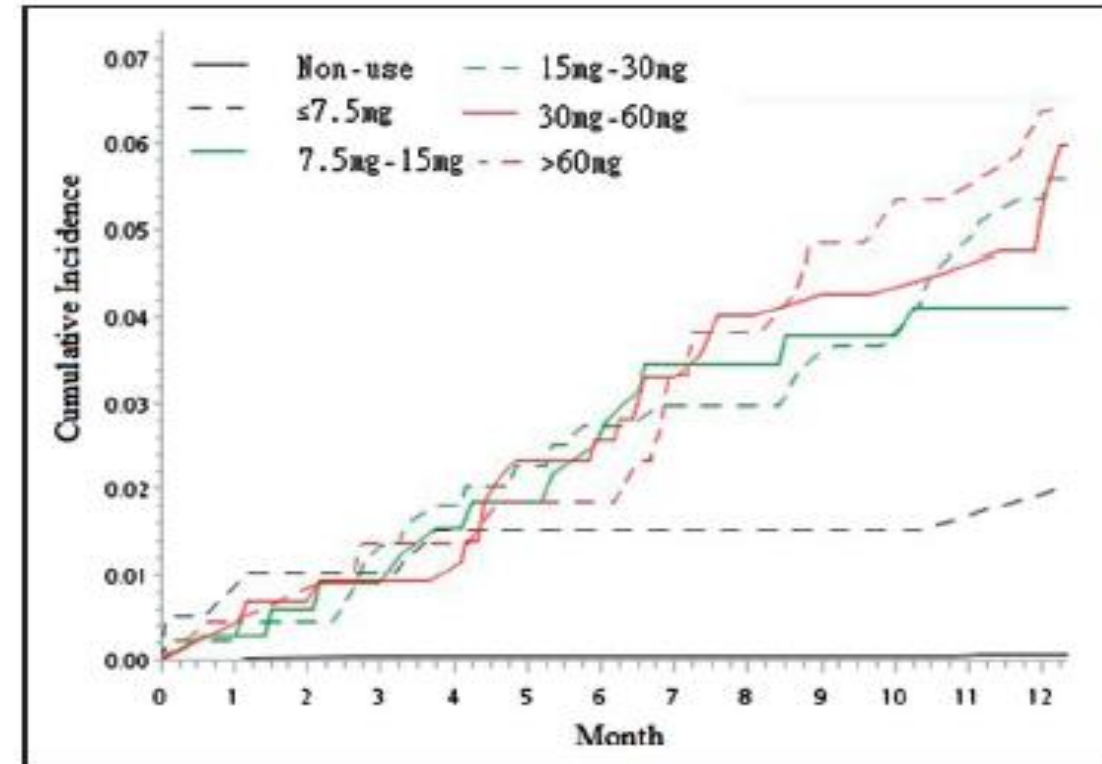
List of risk factors is not exhaustive and presented HZ risk may vary with age. [†]Meta-analysis of 88 studies (N=198,751,846); estimates based on risk ratio and age ranged from 3 months to 104 years. [‡]Meta-analysis of 16 studies (N=65,541,845); estimates based on risk ratio and age was ≥18 years. [§] Retrospective cohort study of individuals ≥50 years of age (N=394,677); adjusted incidence rate ratios were estimated by Poisson regression. [¶]Prospective population-based study of adults ≥45 years of age (n=20,048) on new systemic corticosteroid users with a median equivalent systemic prednisolone dose of 300 mg⁴; risk was analyzed by Cox proportional hazards models, adjusting for age, sex, and other characteristics. AIDS, acquired immunodeficiency syndrome; COPD, chronic obstructive pulmonary disease⁵; HIV, human immunodeficiency virus; IBD, inflammatory bowel disease; RA, rheumatoid arthritis; SLE, systemic lupus erythematosus .

1. Marra F et al. *Open Forum Infect Dis* 2020;7:1-8. 2. Huang CT et al. *J Clin Endocrinol Metab* 2021; 10.1210/clinem/dgab675 3. Bhavsar A et al. *Open Forum Infectious Diseases* 2022;9. 4. Qian J et al. *Mayo Clin Proc* 2021;96:2843-53

Corticosteroid dose and the risk of opportunistic infection in a national systemic lupus erythematosus cohort

Table 1 Baseline characteristics of patients

Characteristic	SLE non-steroid cohort N = 7400	SLE steroid cohort N = 1850	P value
Age, mean±SD, years	48.4 ± 16.73	47.76 ± 16.57	0.1360
Mean daily prednisone-equivalent dose			<0.0001
Non-use	7400 (100.00)	0 (0.00)	
≤7.5 mg	0 (0.00)	396 (21.41)	
7.5 mg–15 mg	0 (0.00)	338 (18.27)	
15 mg–30mg	0 (0.00)	459 (24.81)	
30 mg–60mg	0 (0.00)	436 (23.57)	
>60mg	0 (0.00)	221 (11.95)	
Other immunosuppressive agents			
Cyclophosphamide, doses/per month			<0.0001
Low dose (1–499)	1 (0.01)	353 (19.08)	
High dose (500–1499)	1 (0.01)	201 (10.86)	
Methotrexate	0 (0.00)	152 (8.22)	<0.0001
Rituximab	1 (0.01)	134 (7.24)	–
Cyclosporin	0 (0.00)	5 (0.27)	–
Mycophenolate mofetil	0 (0.00)	51 (2.76)	–
Azathioprine	0 (0.00)	18 (0.97)	–
Azathioprine	0 (0.00)	466 (25.19)	–
Opportunistic infection			<0.0001
Fungal infection	5 (0.07)	170 (9.19)	–
Mycobacterium infection	0 (0.00)	2 (0.11)	<0.0001
Cytomegalovirus	2 (0.03)	24 (1.30)	–
Varicella or herpes zoster	0 (0.00)	6 (0.32)	–
Non-typhoid salmonella	3 (0.04)	128 (6.92)	<0.0001
Non-typhoid salmonella	0 (0.00)	10 (0.54)	–



The cumulative incidence of opportunistic infections in patients with SLE treated with corticosteroids or with non-steroidal agents.



Risk Factors for Herpes Zoster: A Systematic Review and Meta-analysis

Kosuke Kawai, ScD, and Barbara P. Yawn, MD, MSc, MSPH

Abstract

Objective: To systematically review studies examining risk factors for herpes zoster (HZ).

Methods: We performed a literature search using PubMed, EMBASE, and Web of Science for articles published from January 1, 2003, to February 1, 2017. A random-effects model was used to summarize the risk ratio (RR) or odds ratio (OR) and 95% CI.

Results: Of the 3450 studies screened, we included 84 studies in the systematic review and conducted meta-analysis in 62 studies. Women were at increased risk of HZ compared with men (pooled adjusted RR, 1.31; 95% CI, 1.27-1.34). Black individuals had almost half the risk of HZ as white individuals (pooled RR, 0.54; 95% CI, 0.47-0.63). Family history was found to be a risk factor for HZ (pooled OR, 3.59; 95% CI, 2.39-5.40). Autoimmune diseases, including rheumatoid arthritis (pooled RR, 1.67; 95% CI, 1.41-1.98) and systemic lupus erythematosus (pooled RR, 2.10; 95% CI, 1.40-3.15), were associated with an elevated risk of HZ. Other comorbidities were associated with an increased risk of HZ, with the pooled RRs ranging from 1.25 (95% CI, 1.13-1.39) for asthma to 1.30 (95% CI, 1.17-1.45) for diabetes mellitus and 1.31 (95% CI, 1.22-1.41) for chronic obstructive pulmonary disease.

Conclusion: Our review revealed that female sex, race/ethnicity, family history, and comorbidities are risk factors for HZ. Efforts are needed to increase the uptake of zoster vaccination.

A systematic review and meta-analysis of infection risk with small molecule JAK inhibitors in rheumatoid arthritis

Katie Bechman ¹, Sujith Subesinghe¹, Sam Norton ², Fabiola Atzeni³, Massimo Galli^{4,5}, Andrew P. Cope ¹, Kevin L. Winthrop⁵ and James B. Galloway ¹

Abstract

Objectives. To evaluate the risk of serious infection (SI) and herpes zoster (HZ) in rheumatoid arthritis patients receiving JAK inhibitors.

Methods. We conducted a systematic literature review and meta-analysis of phase II and III randomized controlled trials of tofacitinib (5 mg bid), baricitinib (4 mg od) and upadacitinib (15 mg od). Patient-exposure years were calculated. A per-protocol analysis was applied, incorporating follow-up time from patients randomized to placebo who cross into the treatment arm. Pooled incidence rates per 100 person-years of SI and HZ were calculated. Incidence rate ratios (IRRs) of drug vs placebo were compared using a meta-synthesis approach.

Results. Twenty-one studies were included in the meta-analysis; 11 tofacitinib (5888 patients), six baricitinib (3520 patients) and four upadacitinib studies (1736 patients). For SI, the incidence rates were 1.97 (95% CI: 1.41, 2.68), 3.16 (95% CI: 2.07, 4.63) and 3.02 (95% CI: 0.98, 7.04), respectively. The IRRs comparing treatment arm to placebo were statistically non-significant: 1.22 (95% CI: 0.60, 2.45), 0.80 (95% CI: 0.46, 1.38) and 1.14 (95% CI: 0.24, 5.43), respectively. For HZ, the incidence rates were 2.51 (95% CI: 1.87, 3.30), 3.16 (95% CI: 2.07, 4.63) and 2.41 (95% CI: 0.66, 6.18), respectively. The IRR of HZ comparing baricitinib with placebo was 2.86 (95% CI: 1.26, 6.50). Non-significant IRRs were seen with tofacitinib and upadacitinib: 1.38 (95% CI: 0.66, 2.88) and 0.78 (95% CI: 0.19, 3.22), respectively. Indicator opportunistic infections excluding HZ were too rare to provide meaningful incidence rates.

Conclusion. The absolute SI rates were low. However across the JAK inhibitors, the incidence of HZ is higher than expected for the population (3.23 per 100 patient-years). While the risk was numerically greatest with baricitinib, indirect comparisons between the drugs did not demonstrate any significant difference in risk.

Ο έρπης ζωστήρας είναι μία επώδυνη νόσος που μπορεί να έχει σοβαρές και μακροχρόνιες επιπλοκές^{1,2}



Οξεία εκδήλωση ΗΖ

- Μονόπλευρο, φυσαλιδώδες εξάνθημα¹
- Πόνος που μπορεί να είναι «ανυπόφορος»¹

Στο 65% των ατόμων στο σκέλος του εικονικού φαρμάκου της μελέτης ZOE-50, αναφέρθηκε ότι ο πόνος ήταν «έντονος ή ο χειρότερος πόνος που μπορεί να φανταστεί κανείς»³



Επιπλοκές

Μεθερπητική νευραλγία (PHN)

- Νευροπαθητικός πόνος που επιμένει για >3 μήνες μετά από έξαρση του ΗΖ⁵
- Προσβάλλει έως και το 30% των ασθενών με έρπητα ζωστήρα²

Οφθαλμικός έρπης ζωστήρας (ΗΖΟ)

- Προσβάλλει έως και το 25% των ασθενών με έρπητα ζωστήρα¹
- Σε σπάνιες περιπτώσεις, μπορεί να οδηγήσει σε απώλεια της όρασης¹

Άλλες επιπλοκές

- Καρδιαγγειακά και αγγειοεγκεφαλικά συμβάματα⁴
- Απώλεια της ακοής^{1,6}
- Ουλές^{1,6}
- Κρανιακή συμμετοχή⁷



Τα συμπτώματα και οι επιπλοκές του ΗΖ μπορεί να είναι πιο συχνά και μεγαλύτερης διάρκειας σε ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς^{8,9}

ΗΖ=έρπης ζωστήρας.
Εικόνα 1: ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5389218/figure/F3/, Εικόνα 2, Wim Opstelten, Michel J W Zaai, BMJ VOLUME 331 16 JULY 2005, Εικόνα 3: bmj.com/content/364/bmj.k5234. *Στο 65,2% (157/241) των ασθενών παρατηρήθηκε βαθμολογία $\geq 7/10$ στον Συνοπτικό Κατάλογο Ειδών Πόνου σε ασθενείς με έρπητα ζωστήρα (έντονος-χειρότερος δυνατός πόνος).³

Βιβλιογραφικές παραπομπές: 1. Nagraz R;MMWR Morbidity and Mortality Weekly Report;2008;57;1-40. 2. Kawai K, et al. BMJ Open. 2014 Jun;4(6):e004833. 3. Curran D, et al. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2019;74:1231-1238 4. Erskine N;PLoS One;2017;12;1-18. 5. Mallick-Searle T, et al. J Mult Healthcare. 2016 Sep;21(1):447-454. 6. GlaxoSmithKline. RZV European public assessment report, Annex I: Summary of product characteristics: EMA; September 2020. 7. Tsau P;J. Clin. Med;2020;9;1-9. 8. McKay SL, et al. Clin Infect Dis. 2019 Nov;68(11):1609. 9. Kennedy PGE, et al. Viruses. 2018;10(11):609.

Table 1. Selected Complications of Herpes Zoster in Nonimmunocompromised Persons.*

Complication	Manifestations	Site of VZV Reactivation
Aseptic meningitis	Headache, meningismus	Cranial nerve V
Bacterial superinfection	Streptococcus, staphylococcus cellulitis	Any sensory ganglia
Bell's palsy	Unilateral facial paralysis	Cranial nerve VII
Eye involvement (herpes zoster ophthalmicus)	Keratitis, episcleritis, iritis, conjunctivitis, uveitis, acute retinal necrosis, optic neuritis, acute glaucoma	Cranial nerve II, III, or V (ophthalmic [V1] branch)
Hearing impairment	Deafness	Cranial nerve VIII
Motor neuropathy	Weakness, diaphragmatic paralysis, neurogenic bladder	Any sensory ganglia
Postherpetic neuralgia	Pain persisting after the rash has resolved	Any sensory ganglia
Ramsay Hunt syndrome	Ear pain and vesicles in the canal, numbness of anterior tongue, facial paralysis	Cranial nerve VII geniculate ganglia, with spread to cranial nerve VIII
Transverse myelitis	Paraparesis, sensory loss, sphincter impairment	Vertebral ganglia
Vasculopathy (encephalitis)	Vasculitis of cerebral arteries, confusion, seizures, TIAs, stroke	Cranial nerve V

Risk of Stroke Following Herpes Zoster: A Self-Controlled Case-Series Study

- A total of 6584 individuals were included.
- Stroke rate was increased following zoster compared with the baseline unexposed period
- Then gradually reduced over 6 months

Table 3. Age-Adjusted Incidence Ratios for Stroke in Risk Periods Following Zoster, by Site of Zoster

Site of Zoster and Risk Period	No. of Cases	IR ^a (95% CI)
Ophthalmic	426	
Risk period post zoster		
1–4 wk	6	1.82 (.81–4.10)
5–12 wk	22	3.38 (2.18–5.24)
13–26 wk	15	1.39 (.83–2.35)
27–52 wk	16	0.82 (.49–1.36)
Ophthalmic/other trigeminal	458	
Risk period postzoster		
1–4 wk	6	1.74 (.77–3.91)
5–12 wk	22	3.23 (2.08–4.99)
13–26 wk	16	1.41 (.85–2.33)
27–52 wk	18	0.87 (.54–1.41)
Site unspecified	6126	
Risk period postzoster		
1–4 wk	84	1.62 (1.30–2.02)
5–12 wk	127	1.30 (1.09–1.55)
13–26 wk	199	1.22 (1.06–1.41)
27–52 wk	285	1.00 (.89–1.13)

Στην Ελλάδα η εμβολιαστική κάλυψη έναντι Έρπητα Ζωστήρα παραμένει σε χαμηλά επίπεδα¹

Vaccination Coverage

Vaccines	Vaccination coverage total sample			Male			Female		
	N	%	95% CI	N	%	95% CI	N	%	95% CI
Flu	1718/2072	83.0	(81.2-84.5)	878/1043	84.2	(82-86.3)	842/1029	81.9	(79.4-84.1)
Pneumococcus polysaccharide	480/2072	23.2	(21.4-25)	249/1043	23.9	(21.4-26.6)	232/1029	22.5	(20.1-25.2)
Pneumococcus conjugate	1029/2072	49.7	(47.5-51.8)	551/1043	52.8	(49.8-55.8)	480/1029	46.6	(43.6-49.7)
Herpes zoster	429/2072	20.7	(19-22.5)	231/1043	22.1	(19.7-24.8)	198/1029	19.2	(17-21.8)
Hepatitis B	66/2072	3.18	(2.5-4.03)						
Td vax adult	64/2072	3.1	(2.4-3.9)						
Tdap-IPV	25/2072	1.2	(0.81-1.78)						
Tetanus monovalent	62/2072	3.0	(2.3-3.8)						

Προσαρμογή από Vaccination Coverage of the Elderly in Greece: A Cross-Sectional Nationwide

Διαθέσιμες επιλογές πρόληψης έρπητα ζωστήρα

Ζων εξασθενημένο εμβόλιο (ZVL)

- Έλαβε για πρώτη φορά άδεια κυκλοφορίας στις ΗΠΑ το 2006¹
- Διαθέσιμο στην Ελλάδα από το 2014
- Ενδείκνυται για προφύλαξη από τον έρπητα ζωστήρα και από τη μεθερπητική νευραλγία (MEN) που σχετίζεται με τον έρπητα ζωστήρα, ατόμων ηλικίας 50 ετών και άνω²
- Έχει συμπεριληφθεί σε εθνικές συστάσεις^{3,4,6*}
- Έχει χρησιμοποιηθεί σε ενήλικες μεγαλύτερης ηλικίας για αρκετά χρόνια^{5**}
- Μπορεί να προκαλέσει νόσο που σχετίζεται με τον VZV σε ανοσοκατεσταλμένο ξενιστή²
- Αυτό περιορίζει τη χρήση του σε ασθενείς που βρίσκονται σε ανοσοκαταστολή ή έχουν ανοσοανεπάρκεια.²

Αυτά τα δεδομένα παρουσιάζονται ως βασικές πληροφορίες για την τρέχουσα κατάσταση αναφορικά με τη δυνατότητα πρόληψης και δεν πρέπει να ερμηνεύονται συγκριτικά

VZV= Varicella Zoster Virus; * ZVL σε Η.Β., Αυστραλία., ** Το ZVL έλαβε άδεια κυκλοφορίας για πρώτη φορά στις ΗΠΑ το 2006

Βιβλιογραφικές παραπομπές: 1. <http://wayback.archive-it.org/7993/20170113080804/http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/2006/ucm108659.htm>; 2. Summary of product characteristics: ZVL: European Medicines Agency; 2020 [cited 2021 Apr 23]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ZVL-eparproduct-information_en.pdf; 3. National Immunization Program Schedule – Australia. Available at: <https://www.health.gov.au/sites/default/files/documents/2020/09/national-immunisation-program-schedule-for-all-people.pdf>; 4. Routine Immunization Schedule from June 2020 – UK. Available at: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/899423/PHE_Complete_Immunisation_Schedule_Jun2020_05.pdf 5. ZVL US PI 6. Εθνικό Πρόγραμμα Ευβολισμών Ενηλίκων. Δεκ. 2021

Διαθέσιμες επιλογές πρόληψης έρπητα ζωστήρα

Ζων εξασθενημένο εμβόλιο (ZVL)

Δεδομένα αποτελεσματικότητας ZVL από 2 βασικές μελέτες¹⁻⁴

Ηλικιακό εύρος (έτη) ²	Αποτελεσματικότητα έναντι ΗΖ ¹ (95% CI)
50-59 (ZEST) ^{2*}	69.8% (54-81)
≥ 60 (SPS) ^{1,3,4†}	51% (44-58)
60-69 (SPS) ^{1,3,4†}	64% (56-71)
70-79 (SPS) ^{1,4†}	41% (28-52)
≥80 (SPS) ^{3†}	18% (-29-48)

ZEST: Διπλά-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, κλινική μελέτη στην οποία 22.439 άτομα ηλικίας 50-59 ετών τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν μία εφάπαξ

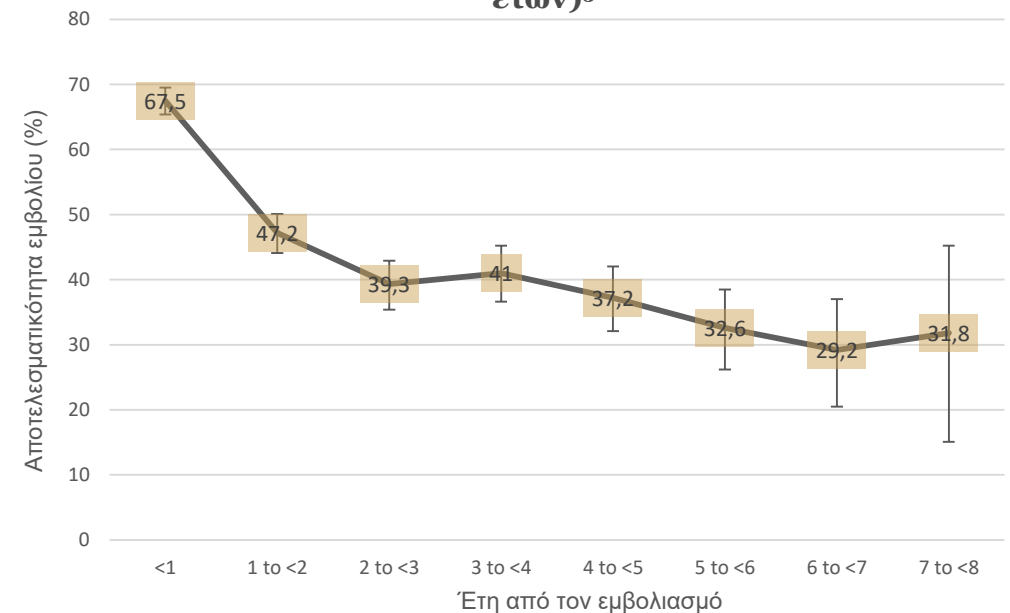
δόση είτε ζώντος εξασθενημένου εμβολίου (N = 11.211) ή εικονικού φαρμάκου (N = 11.228) και παρακολούθηθηκαν για την ανάπτυξη έρπητα ζωστήρα για ένα διάμεσο χρόνο 1,3 έτη (εύρος 0 έως 2 έτη).

SPS: Διπλά-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, κλινική μελέτη στην οποία 38.546 άτομα ηλικίας 60 ετών και άνω τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν μία εφάπαξ δόση είτε ζώντος εξασθενημένου εμβολίου (N = 19.270) ή εικονικού φαρμάκου (N = 19.276) και παρακολούθηθηκαν για την ανάπτυξη έρπητα ζωστήρα για ένα διάμεσο χρόνο 3,1 έτη (εύρος 31 ημέρες έως 4,9 έτη).

CI=confidence interval; HZ=herpes zoster

Το ZVL έχει κλινικά αποδεκτό προφίλ ασφάλειας¹

Διάρκεια αποτελεσματικότητας του ZVL κατά του έρπητα ζωστήρα στις ΗΠΑ (ηλικιακή ομάδα: ≥50 ετών)⁵



Προοπτική μελέτη παρατήρησης κοορτής στις Η.Π.Α. για τη μακροχρόνια αποτελεσματικότητα του ζώντος εξασθενημένου εμβολίου στην οποία παρακολούθηθηκαν άτομα ηλικίας 50 ετών ή μεγαλύτερα. Συνολικά εντάχθηκαν 1.355.720 άτομα μεταξύ 2007 και 2014, εκ των οποίων 392.677 άτομα έλαβαν το ζων εξασθενημένο εμβόλιο.

Αυτά τα δεδομένα παρουσιάζονται ως βασικές πληροφορίες για την τρέχουσα κατάσταση αναφορικά με τη δυνατότητα πρόληψης και δεν πρέπει να ερμηνεύονται συγκριτικά

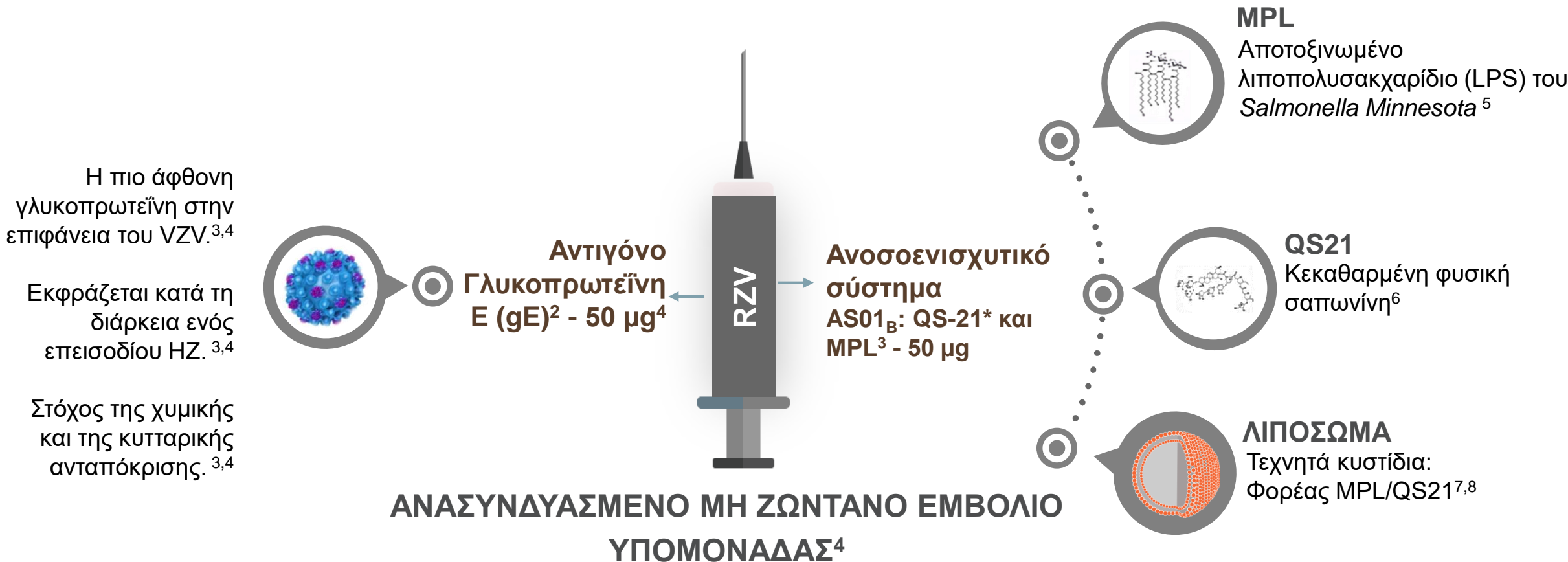
Ανασυνδυασμένο εμβόλιο (RZV)

- Έλαβε άδεια κυκλοφορίας από τον FDA το 2017¹ και από τον EMA το 2018²
- Ενδείκνυται για την πρόληψη του έρπητα ζωστήρα (HZ) και της μεθερπητικής νευραλγίας (PHN), σε:
 - ενήλικες ηλικίας 50 ετών και άνω
 - ενήλικες ηλικίας 18 ετών και άνω που διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο HZ⁴
- Δεν αντενδείκνυται για χορήγηση σε άτομα με ανοσοκαταστολή⁴
- Διαθέσιμο στην Ελλάδα από το Μάρτιο του 2022

Αυτά τα δεδομένα παρουσιάζονται ως βασικές πληροφορίες για την τρέχουσα κατάσταση αναφορικά με τη δυνατότητα πρόληψης και δεν πρέπει να ερμηνεύονται συγκριτικά

Βιβλιογραφικές παραπομπές: 1. <https://www.fda.gov/media/108274/download>; 2. https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop-initial/chmp-summary-positive-opinion-RZV_en.pdf; 3. RZV Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, Σεπτέμβριος 2021; 4. Parikh R et al, Expert Rev Vaccines 2021; 20(9):1065-1075; 5. Standing Committee on Vaccination (STIKO). Wissenschaftliche Begründung zur Empfehlung einer Impfung mit dem Herpes zoster-subunit-Totimpfstoff [Scientific justification for recommending vaccination with the herpes zoster subunit dead vaccine]. Epi Bull. 2018;50:541-567; 6. Standing Committee on Vaccination (STIKO). Empfehlungen der Ständigen Impfkommission beim Robert Koch-Institut – 2019/ 2020 [Recommendations from the Standing Vaccination Committee at the Robert Koch Institute – 2019/2020]. Epi Bull. 2019;34:313-364; 7. Health Council of the Netherlands. Vaccination against shingles 2019; [cited 2020 Apr 22]. Available from: <https://www.healthcouncil.nl/documents/advisory-reports/2019/07/15/vaccination-of-older-people-against-shingles>; 8. Bundesministerium für Arbeit, Soziales, Gesundheit und Konsumentenschutz (BMASGK), Nationalen Impfgremiums. Der Impfplan Österreich [Austrian vaccination plan]; 2021 [cited 2021 May 14]. Available from: <https://www.sozialministerium.at/Themen/Gesundheit/Impfen/Impfplan-%C3%96sterreich.html>; 9. Centers for Disease Control and Prevention. RZV recommendations [cited 2021 Jan 05]. Available from: <https://www.cdc.gov/vaccines/vpd/shingles/hcp/RZV/recommendations.html>; 10. National Center for Immunisation Research and Surveillance. Zoster vaccine for Australian adults | June 2021 Fact sheet. Available at: <https://www.ncirs.org.au/ncirs-fact-sheets-faqs-and-other-resources/zoster>. Accessed March 25, 2021. 11. Superior Health Council. Vaccination against Herpes Zoster. Brussels: SHC; 2022. Report 9684; 12. Luxembourg conseil supérieur des maladies infectieuses. Recommendation for herpes zoster vaccination 2022 ; 13. New Zealand – The Immunization Advisory Center – RZV (updated May 2022, accessed Jan 2023); 14. <https://www.fhi.no/nettpub/vaksinasjonsveilederen-for-helsepersonell/vaksiner-mot-de-enkelte-sykdommene/varicella-og-herpes-zostervaksinas/>; 15. Sweden Folkhälsomyndigheten. Vaccine against shingles (herpes zoster). <https://www.folkhalsomyndigheten.se/smittskydd-beredskap/vaccinationer/vacciner-a-0/baltros/>. Accessed September 26, 2022. 16. Sociedade Brasileira de Imunizações (SBIm) 2022. CALENDÁRIO DE VACINAÇÃO SBIm ADULTO Recomendações da Sociedade Brasileira de Imunizações (SBIm) – 2022/2023. <https://sbim.org.br/images/calendarios/calend-sbim-idoso.pdf>. Accessed October 31, 2022. 17. Sociedade Brasileira de Imunizações (SBIm) 2022. CALENDÁRIO DE VACINAÇÃO SBIm IDOSO Recomendações da Sociedade Brasileira de Imunizações (SBIm) – 2022/2023. <https://sbim.org.br/images/calendarios/calend-sbim-idoso.pdf>. Accessed October 31, 2022. 18. Εθνικό Πρόγραμμα Εμβολιασμών Ενηλίκων 2023 ΑΔΑ: 6Γ02465ΦΥΟ-Φ9Τ_ available at *Εθνικό Πρόγραμμα Εμβολιασμού Ενηλίκων 2023 (2).pdf, accessed on February 11th 2023

Το RZV έχει σχεδιαστεί ειδικά για τη διαχείριση της μείωσης της ανοσίας που σχετίζεται με την ηλικία και την ανοσοκαταστολή¹⁻²



Τα ίδια αποτελέσματα δημοσιεύτηκαν για πρώτη φορά στις βιβλιογραφικές παραπομπές 3-8. Η εικόνα έχει δημιουργηθεί ανεξάρτητα από την GSK με βάση τα πρωτότυπα δεδομένα.

AS01_B=Ανοσοενισχυτικό Σύστημα 01_B, gE=γλυκοπρωτεΐνη E, ΗΖ=έρπης ζωστήρας, MPL=μονοφωσφορικό λιπίδιο A, LPS=λιποπολυσακχαρίδιο, QS-21=Quilaja saponaria Molina κλάσμα 21, VZV=ιός ανεμευλογιάς-έρπητα ζωστήρα.

1. Garçon N, Chomez P, Mechelen MV. Expert Rev Vaccines. 2007;6(5):723-39. 2. Lal H, Cunningham AL, Godeaux O, et al. N Engl J Med. 2015;372(22):2087-96. 3. Dendouga N, Fochesato M, Lockman L, et al. Vaccine. 2012;30(20):3126-35. 4. Lecrenier N, Beukelaers P, Colindres R, et al. Exp Rev Vaccine. 2018;17(7):619-634. 5. Didierlaurent AM, Morel S, Lockman L, et al. J Immunol. 2009;183(10):6186-97. 6. Kensil CR, Mo AX, Truneh A. Current vaccine adjuvants: an overview of a diverse class. Front Biosci. 2004;9:2972-88. 7. Singh M, Srivastava I. Curr HIV Res.2003(3):309-320; 8. Garçon N, et al. Understanding Modern Vaccines. Amsterdam: Elsevier; 2011

Το RZV μελετήθηκε διεξοδικά σε 2 μεγάλες φάσης III κλινικές μελέτες¹⁻³

Σχεδιασμός και στόχοι μελέτης	ZOE-50 ^{1,2} (Zoster-006)	ZOE-70 ³ (Zoster-022)
Σχεδιασμός	Τυχαιοποιημένη, τυφλή ως προς τον παρατηρητή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, πολυκεντρική, πολυεθνική μελέτη (Βόρεια Αμερική, Ευρώπη, Λατινική Αμερική, Ασία-Ειρηνικός)	
Πρωτεύων στόχος	Αποτελεσματικότητα κατά του HZ σε άτομα ≥50 ετών	Αποτελεσματικότητα κατά του HZ σε άτομα ≥70 ετών
Δοσολογικό σχήμα	Εμβόλιο ή εικονικό φάρμακο χορηγούμενο (0,5 mL) ενδομυϊκά στους 0 και 2 μήνες	
Πρωτεύοντες στόχοι στη συγκεντρωτική ανάλυση	Αποτελεσματικότητα κατά της PHN σε άτομα ≥70 ετών Αποτελεσματικότητα κατά του HZ σε άτομα ≥70 ετών	
Αριθμός συμμετεχόντων	Εντάχθηκαν 16.160 άτομα	Εντάχθηκαν 14.816 άτομα

Οι μελέτες αποτελεσματικότητας ZOE-50/70 διεξήχθησαν στα ίδια ερευνητικά κέντρα.
Τα άτομα ηλικίας ≥70 ετών εντάχθηκαν τυχαία στη μελέτη ZOE-50 ή στη μελέτη ZOE-70.

HZ=έρπηρας ζωστήρας, PHN=μεθερπητική νευραλγία.

1. Lal H, et al. *N Engl J Med*. 2015 May;372(22):2087-96. 2. GlaxoSmithKline. RZV European public assessment report, Annex I: Summary of product characteristics: EMA; [updated October 2019]; 3. Cunningham AL, et al. *N Engl J Med*. 2016 Sep;375(11):1019-32.

Το RZV παρέχει >90% αποτελεσματικότητα έναντι έρπητα ζωστήρα σε ενήλικες ≥50 ετών¹⁻³

Ηλικιακή ομάδα (έτη)	ZOE-50^{1,2}
≥50	97,2% (93,7-99,0)
50-59	96,6% (89,6-99,3)
60-69	97,4% (90,1-99,7)
≥70	97,9% (87,9-100)

Ηλικιακή ομάδα (έτη)	ZOE-50 και ZOE-70^{1,2†} Προκαθορισμένες, συγκεντρωτικές αναλύσεις
≥70‡	91,3% (86,8-94,5)
70-79	91,3% (86,0-94,9)
≥80	91,4% (80,2-96,9)

Περιστατικό έρπητα ζωστήρα=νέο μονόπλευρο εξάνθημα με πόνο που δεν είχε άλλη διάγνωση και επιβεβαιώθηκε με PCR.² †Συμπεριλήφθηκαν 7.344 τυχαίοποιημένα άτομα ≥50 ετών που έλαβαν τη δεύτερη δόση του εμβολίου και δεν εμφάνισαν έρπητα ζωστήρα εντός 1 μηνός μετά τη δεύτερη δόση.^{2,4}

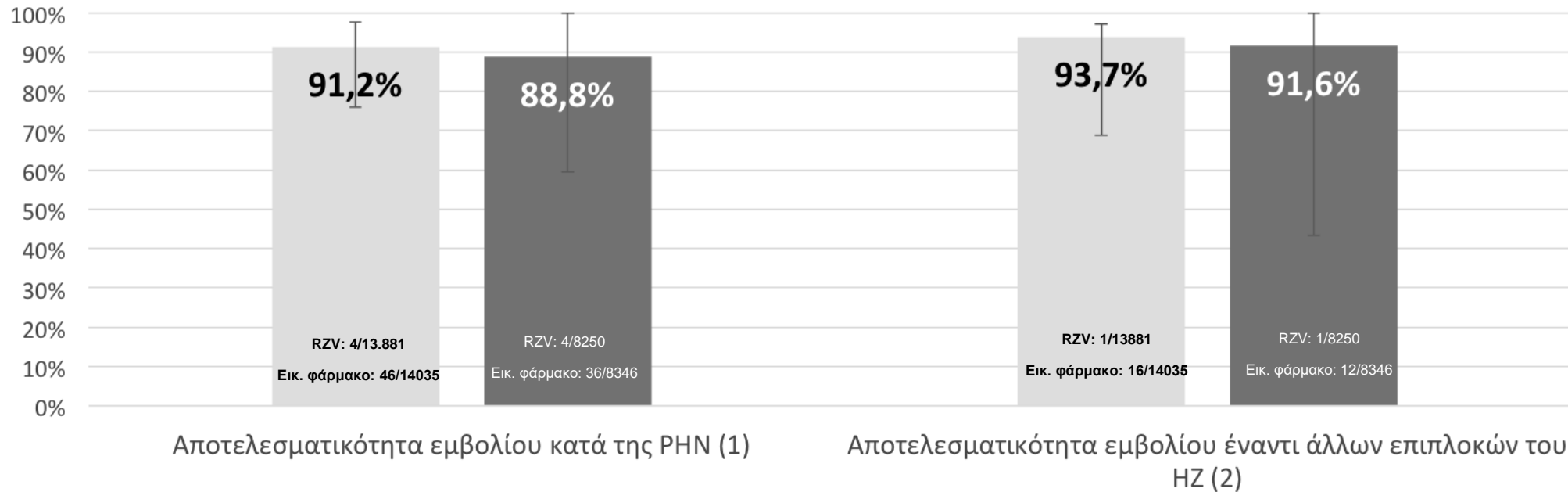
CI=διάστημα εμπιστοσύνης, HZ=έρπητα ζωστήρας, PCR=αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης.

1. RZV (prescribing information). GlaxoSmithKline; 2019. 2. Lal H, et al. N Engl J Med. 2015 May;372(22):2087-96. 3. Cunningham AL;N Engl J Med;2016;375;1019-

Προλαμβάνοντας τον έρπητα ζωστήρα, το RZV μειώνει σημαντικά τον κίνδυνο εμφάνισης PHN και άλλων επιπλοκών^{1,2}

Αποτελεσματικότητα εμβολίου (95% CI)

■ ≥50 ■ ≥70



Ος PHN ορίζεται ο σχετιζόμενος με HZ πόνος με βαθμολογία ≥ 3 σε μία κλίμακα 0-10, που εμφανίζεται ή εμμένει για τουλάχιστον 90 ημέρες μετά την εμφάνιση εξανθήματος έρπητα ζωστήρα, χρησιμοποιώντας το Συνοπτικό Ερωτηματολόγιο Αξιολόγησης Πόνου λόγω Έρπητα Ζωστήρα¹

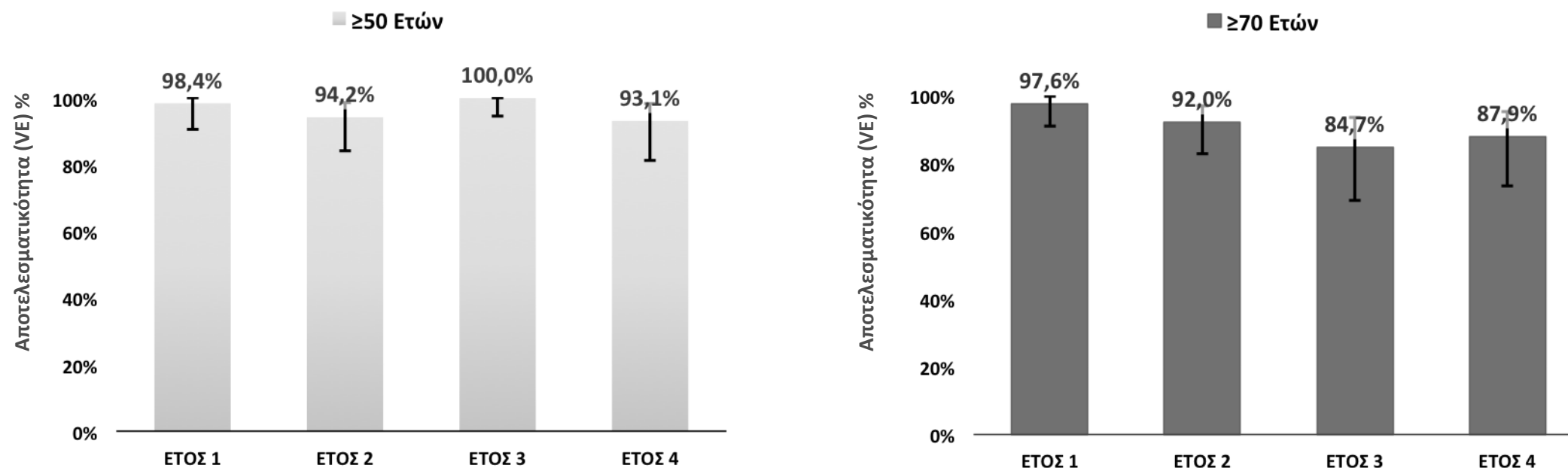
Άλλες επιπλοκές περιελάμβαναν αγγειίτιδα από έρπητα ζωστήρα, διάχυτη νόσο, οφθαλμική νόσο, νευρολογική νόσο, σπλαγγχνική νόσο και αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο¹

Οι εικόνες δημιουργήθηκαν από την GSK ανεξάρτητα, με βάση τα πρωτότυπα δεδομένα από τη δημοσίευση του Cunningham, et al. του 2016 και τη δημοσίευση του Kovac, et al. του 2018. Συγκεντρωτικά δεδομένα από τις μελέτες ZOE-50 (άτομα ≥ 50 ετών) και ZOE-70 (άτομα ≥ 70 ετών).²

CI=διάστημα εμπιστοσύνης, HZ=έρπητα ζωστήρας, N=αριθμός εντός κάθε ηλικιακής ομάδας, PHN=μεθερπητική νευραλγία.

Βιβλιογραφική παραπομπή: 1. Cunningham AL, et al. N Engl J Med. 2016 Sep;375(11):1019-32; 2. Kovac M et al. Vaccine;2018;36;1537-1541

Αποτελεσματικότητα του RZV έναντι έρπητα ζωστήρα στα 4 έτη μετά τον εμβολιασμό, σε 2 ηλικιακές ομάδες*



Έτη παρακολούθησης μετά τον εμβολιασμό
Δεδομένα από >14,000 συμμετέχοντες έως και το έτος 4

ZOE-50 (≥50 ετών) και συγκεντρωτική ανάλυση των ZOE-50/ZOE-70 (≥70 ετών), mTVC

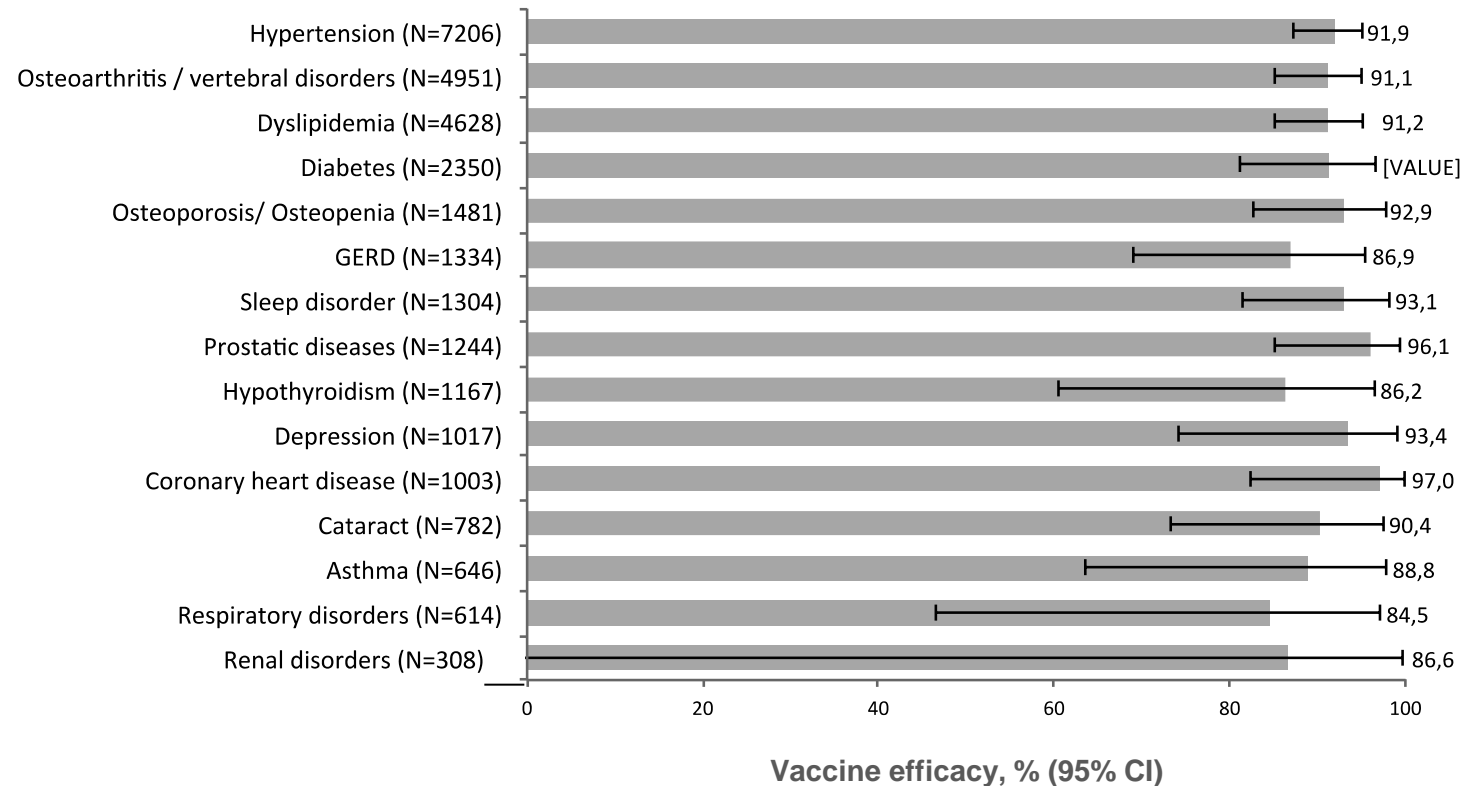
*Αποτελεσματικότητα εμβολίου προσαρμοσμένη ανα ηλικιακές ομάδες και γεωγραφική περιοχή.

mTVC=τροποποιημένη Συνολική Εμβολιασθείσα Κοορτή.

Το RZV είναι αποτελεσματικό σε μεγαλύτερης ηλικίας ενήλικες με διάφορα υποκείμενα νοσήματα

Αποτελεσματικότητα RZV έναντι ΗΖ σε συμμετέχοντες με συννοσηρότητες κατά τη διάρκεια εισαγωγής στη μελέτη,* σε ένα διάστημα παρακολούθησης ~ 4 ετών

Συγκριτική post-hoc ανάλυση των μελετών ZOE-50 & ZOE-70



Ο αριθμός των SAEs, των θανάτων και των ανοσοδιαμεσολαβούμενων νοσημάτων ήταν παρόμοιος μεταξύ του RZV και placebo για κάθε υποκείμενο νόσημα

Δεν εντοπίστηκαν ανησυχίες για την ασφάλεια με βάση τα υποκείμενα νοσήματα που υπήρχαν κατά την εισαγωγή στις μελέτες

Το γράφημα αναπτύχθηκε ανεξάρτητα από την GSK με βάση δεδομένα που δημοσιεύθηκαν για πρώτη φορά στο Hum Vaccine Immunother1

Οι αρχικές μελέτες δεν είχαν σχεδιαστεί στατιστικά για post-hoc ανάλυση ασφάλειας και αποτελεσματικότητας υποομάδων με προϋπάρχοντα ιατρικά νοσήματα

*Δεν χρησιμοποιήθηκαν τυπικοί ορισμοί στη διάγνωση. Επομένως, κάθε επιλεγμένη ιατρική κατάσταση μπορεί να ποικίλλει ανάλογα με τη σοβαρότητα, το στάδιο, τη θεραπεία, την εξέλιξη ή τον τύπο (π.χ. τύπος ΣΔ)

CI= Διάστημα Εμπιστοσύνης, DM= Σακχαρώδης Διαβήτης, GERD= Γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, ΗΖ= Έρπητας Ζωστήρας, RZV= Ανασυνδυασμένο Εμβόλιο έναντι έρπητα ζωστήρα

SAE= Σοβαρές Ανεπιθύμητες Ενέργειες

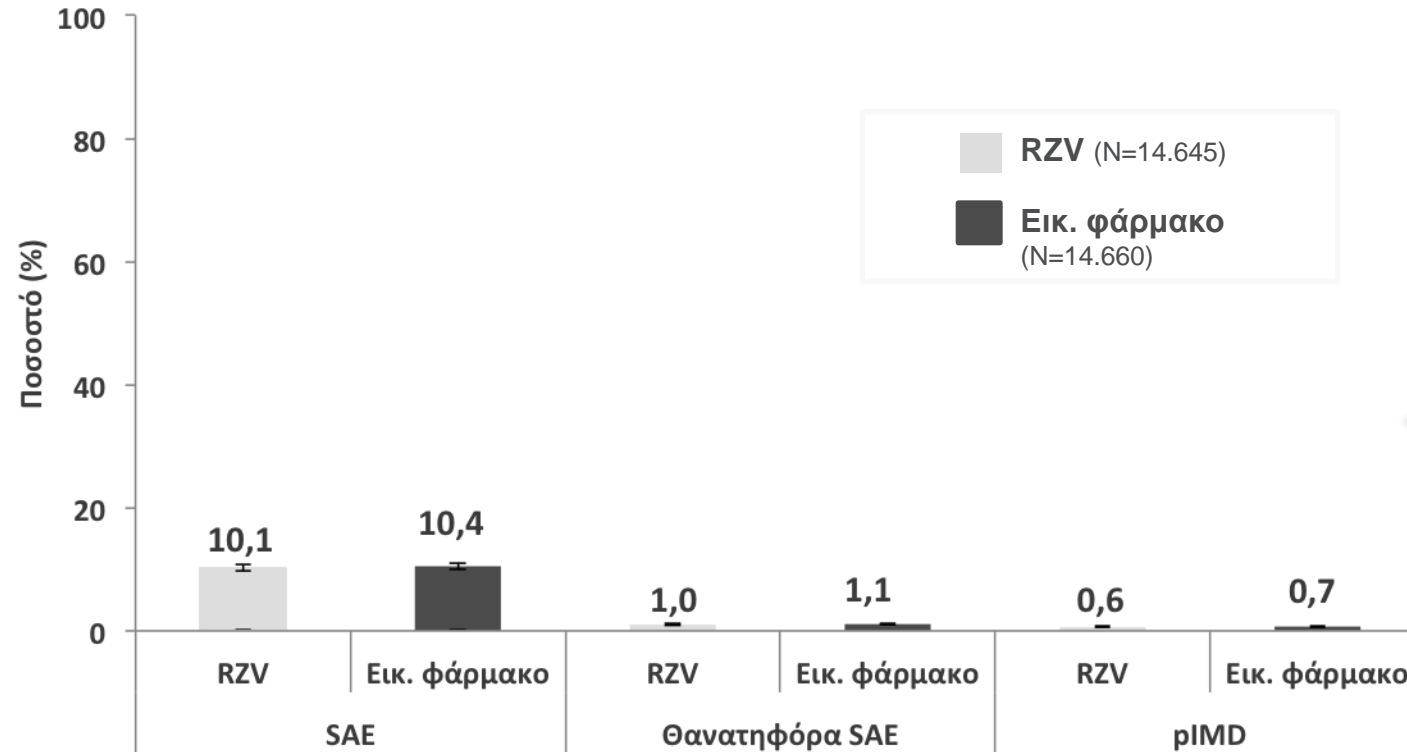
Βιβλιογραφικές παραπομπές: 1. Oostvogels L et al. Hum Vaccin Immunother 2019;15:2865–2872; 2. Lal H et al. N Engl J Med 2015;372:2087–2096; 3. Cunningham AL et al. N Engl J Med 2016;375:1019–1032

Μέση αποτελεσματικότητα RZV έναντι έρπητα ζωστήρα σε ενήλικες ηλικίας ≥ 50 ετών, 10 έτη μετά τον εμβολιασμό: 89%

Table 1. Vaccine Efficacy in the ZOE-50/70 Studies and ZOE-LTFU After at Least 4 Additional Years of Follow-up (mTVC)

	RZV				Historical Control ^a /Placebo Group in ZOE-50/70 ^b				Vaccine Efficacy (95% CI), %	P value
	N	n	Sum of Follow-up Years	Incidence (per 1000 py)	N	n	Sum of Follow-up Years	Incidence (per 1000 py)		
Vaccine efficacy in ZOE-LTFU – primary objective (up to the data lock point for the second interim analysis in ZOE-LTFU)										
Overall ^a	7277	52	32 673.8	1.6	7277	283	32 673.8	8.7	81.6 (75.2–86.6)	<i>P</i> < .0001
Vaccine efficacy from 1 month post-dose 2 – secondary objective (up to the data lock point for the second interim analysis in ZOE-LTFU)										
Overall ^a	13 881	84	85 796.7	1.0	13 881	765	85 796.7	8.9	89.0 (85.6–91.3)	<i>P</i> < .0001
Year 1 ^b	13 881	3	13 744.5	0.2	14 035	130	13 823.3	9.4	97.7 (93.1–99.5)	<i>P</i> < .0001
Year 2 ^b	13 569	10	13 415.6	0.7	13 564	136	13 332.5	10.2	92.7 (86.2–96.6)	<i>P</i> < .0001
Year 3 ^b	13 185	9	13 016.1	0.7	13 074	116	12 834.0	9.0	92.4 (85.0–96.6)	<i>P</i> < .0001
Year 4 ^b	12 757	10	12 946.7	0.8	12 517	95	12 637.4	7.5	89.8 (80.3–95.2)	<i>P</i> < .0001
Gap between ZOE-50/70 and ZOE-LTFU										
Year 6 ^a	7277	7	7210.2	1.0	7277	61	7210.2	8.5	88.5 (74.9–95.6)	<i>P</i> < .0001
Year 7 ^a	7100	10	6995.8	1.4	7100	60	6995.8	8.6	83.3 (67.2–92.4)	<i>P</i> < .0001
Year 8 ^a	6878	9	6762.9	1.3	6878	57	6762.9	8.4	84.2 (67.9–93.1)	<i>P</i> < .0001
Year 9 ^a	6648	15	6487.6	2.3	6648	55	6487.6	8.5	72.7 (51.0–85.7)	<i>P</i> < .0001
Year 10 ^{a,c}	6258	11	4869.1	2.3	6258	41	4869.1	8.4	73.2 (46.9–87.6)	<i>P</i> < .0001

Το RZV διαθέτει ένα κλινικά αποδεκτό προφίλ ασφάλειας



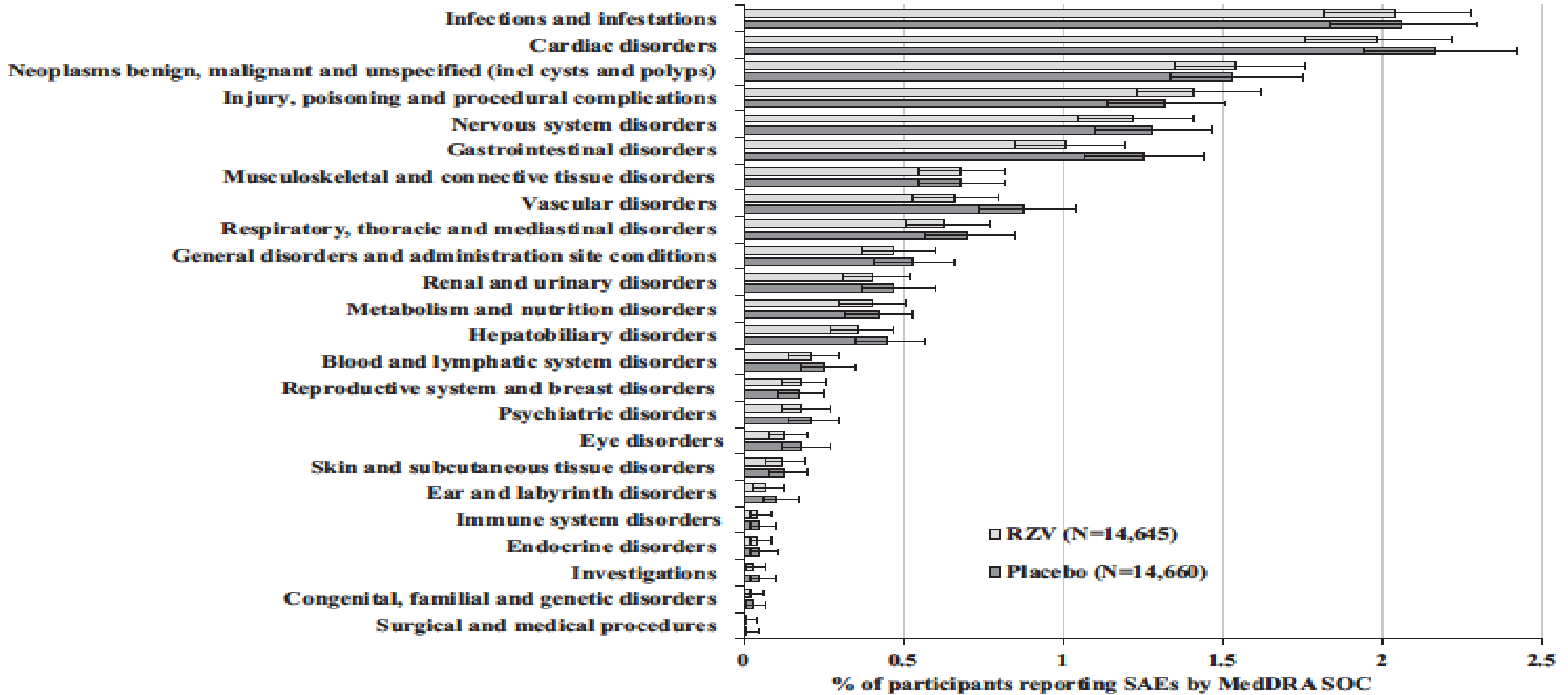
Το RZV ήταν συγκρίσιμο με το εικονικό φάρμακο όσον αφορά τη συνολική συχνότητα εμφάνισης SAE, θανατηφόρων SAE και pIMD 1 έτος μετά τον εμβολιασμό

Η εικόνα δημιουργήθηκε από την GSK ανεξάρτητα, με βάση τα πρωτότυπα δεδομένα που αναφέρονται στη δημοσίευση Lopez-Fauqued M, et al. Vaccine 37 (2019) 2482–2493

Συγκεντρικά δεδομένα μελετών ZOE-50/ZOE-70, υποσύνολο καρτών ημερολογίου, περίοδος παρακολούθησης 7 ημερών.
pIMD=πιθανή ανοσολογικά επαγόμενη νόσος, SAE=σοβαρό ανεπιθύμητο συμβάν.

Βιβλιογραφική παραπομπή: Lopez-Fauqued M, et al. Vaccine 37 (2019) 2482–2493.

Το RZV διαθέτει ένα κλινικά αποδεκτό προφίλ ασφάλειας



Overall, except for the expected local and systemic symptoms, the safety results were comparable between the RZV and placebo groups irrespective of participant age, gender, or race.

Το RZV διαθέτει κλινικά δεδομένα σε 5 κατηγορίες ανοσοκατεσταλμένων πληθυσμών¹⁻⁵

Ενήλικες ηλικίας ≥ 18 ετών



ΙΟΣ ΑΝΘΡΩΠΙΝΗΣ ΑΝΟΣΟΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑΣ¹

Ενεργοί φορείς HIV



ΑΥΤΟΛΟΓΗ ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ ΑΡΧΕΓΟΝΩΝ ΑΙΜΟΠΟΙΗΤΙΚΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ²

Μετά τη μεταμόσχευση



ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΕΣ ΚΑΚΟΗΘΕΙΕΣ³

Λήψη ανοσοκατασταλτικής χημειοθεραπείας[†]



ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ ΝΕΦΡΟΥ⁴

Μετά τη μεταμόσχευση νεφρού



ΣΥΜΠΑΓΕΙΣ ΟΓΚΟΙ⁵

Λήψη ανοσοκατασταλτικής χημειοθεραπείας

Μελέτη	Zoster-015	Zoster-002	Zoster-039	Zoster-041	Zoster-028
Φάσεις	Φάση 1/2a (N=123)	Φάση 3 (N=1.846)	Φάση 3 (N=562)	Φάση 3 (N=264)	Φάση 2/3 (N=232)
Τύπος μελέτης	Ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, ηλικία ≥ 18 ετών				
Καταληκτικά σημεία	Ανοσογονικότητα/ασφάλεια	Αποτελεσματικότητα/ανοσογονικότητα/ασφάλεια		Ανοσογονικότητα/ασφάλεια	
Χρονοδιάγραμμα δόσεων	Μήνας 0, 2, 6 (3 δόσεις) [‡]	Μήνας 0, 1-2	Μήνας 0, 1-2	Μήνας 0, 1-2	Μήνας 0, 1-2

Δύο δόσεις εμβολίου προκάλεσαν χυμική και κυτταρική ανοσολογική ανταπόκριση, οι οποίες διατηρούνταν 1 χρόνο μετά τον εμβολιασμό¹⁻⁵

Δεν έχει τεκμηριωθεί η συσχέτιση της ανοσολογικής ανταπόκρισης με την προστασία. Συνεπώς, το επίπεδο της ανοσολογικής ανταπόκρισης που παρέχει προστασία έναντι του ΗΖ είναι άγνωστο.⁶

IC 18+= Ανοσοκατεσταλμένοι πληθυσμοί ηλικίας 18 ετών και άνω

[†]Η αποτελεσματικότητα μετρήθηκε σε post-hoc ανάλυση.³

[‡]Το εγκεκριμένο δοσολογικό σχήμα του RZV είναι 2 δόσεις⁶

1. Berkowitz EM, et al. J Infect Dis. 2015 Apr ;211(8):1279-87. 2. Bastidas A, et al. Open Forum Infect Dis. 2019 Oct;6(Suppl 2):S84-S85. 3. Dagnew AF, Lancet Infect Dis. 2019 Jan;19(9):988-1000. 4.Vink P, et al. Clin Infect Dis. 2020 Jan;70(2):181-190. 5. Vink P, et al. Cancer. 2019 Apr;125(8):1301-12. 6. GlaxoSmithKline. RZV European public assessment report, Annex I: Summary of product characteristics: EMA; [updated September 2020;].

Το RZV είναι αποτελεσματικό σε ασθενείς με au-HSCT ≥18 ετών^{1,2}



au-HSCT



Εμβολιασμός με RZV

50 έως 70 ημέρες



1^η
δόση

1 έως 2 μήνες



2^η
δόση

Διάμεση περίοδος παρακολούθησης 21 μηνών

Ηλικίες	Αποτελεσματικότητα του εμβολίου κατά του HZ κατά ηλικία (95% CI). ^{2^}	Επιπλοκές HZ	Αποτελεσματικότητα του εμβολίου κατά των επιπλοκών του HZ (95% CI). ²
Συνολο ηλικιών	68,2% (55,6-77,6)	PHN	89,3% (22,5-99,8) ^{^^}
Ηλικίες 18-49	71,8% (38,7-88,3)	Άλλες επιπλοκές του HZ*	77,8% (19,0-96,0) [§]
Ηλικίες ≥50	67,3% (52,6-77,9)	Νοσηλείες που σχετίζονται με τον HZ [†]	84,7% (32,1-96,6) [§]

¹Πρώτο ή μοναδικό επεισόδιο HZ ή PHN ή νοσηλείας σε ολόκληρη την τροποποιημένη συνολική εμβολιασμένη κοόρτη. ^{1*}Άλλες επιπλοκές του HZ ήταν η διάχυτη νόσος, η μηνιγγοεγκεφαλίτιδα ή η οφθαλμική νόσος.³

au-HSCT=αυτόλογη μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων, CI=διάστημα εμπιστοσύνης, HZ/su=έρπηρας ζωστήρας/υπομονάδα, PHN=μεθερπητική νευραλγία. IC 18+= Ανοσοκατεσταλμένοι πληθυσμοί ηλικίας 18 ετών και άνω

[^] Αναλογία επίπτωσης ανά 1.000 ανθρωποέτη: Συνολικά - RZV 30,0, Εικονικό φάρμακο 94,3, 18 έως 49 - RZV 21,5, Εικονικό φάρμακο 76,0, ≥50 - RZV 33,0, Εικονικό φάρμακο 100,9.²

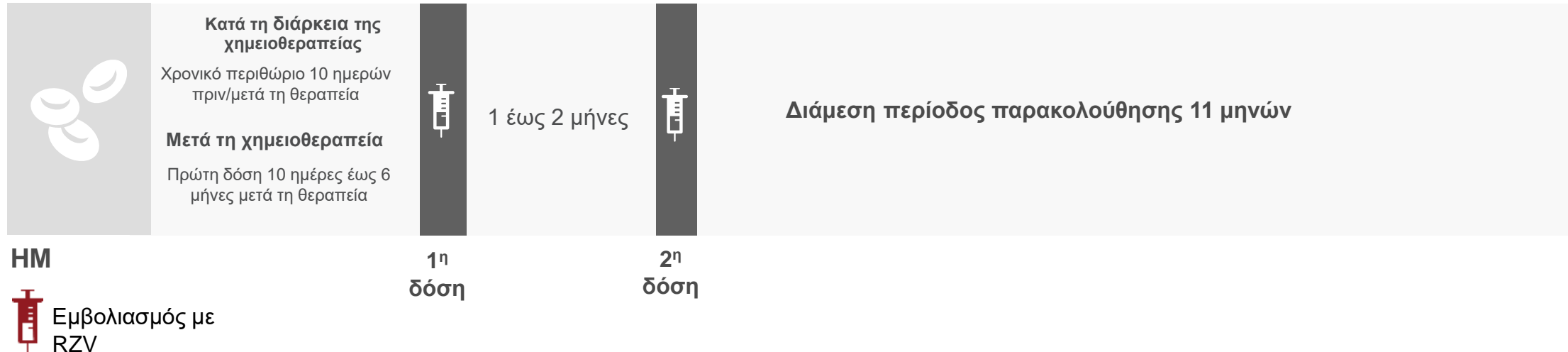
^{^^} Για την αναλογία επίπτωσης της PHN ανά 1.000 ανθρωποέτη: Συνολικά - RZV 0,5, Εικονικό φάρμακο 4,9.²

[§] Για σχετιζόμενες με τον έρπητα ζωστήρα επιπλοκές εκτός της μεθερπητικής νευραλγίας: αναλογία επίπτωσης RZV 0,5 έναντι 4,9 περιπτώσεων ανά 1.000 ανθρωποέτη για το εικονικό φάρμακο. Για τη νοσηλεία, αναλογία επίπτωσης RZV 1,1 έναντι 7,1 περιπτώσεων ανά 1.000 ανθρωποέτη για το εικονικό φάρμακο.¹



Το RZV είναι αποτελεσματικό σε ασθενείς με αιματολογικές κακοήθειες ≥18 ετών¹

Post-hoc αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας



Αποτελεσματικότητα εμβολίου (post-hoc ανάλυση)

(95% CI)

87,2%

(44,3-98,6)[^]

Δύο δόσεις RZV προκάλεσαν ισχυρή χυμική και κυτταρική ανοσολογική ανταπόκριση, οι οποίες διατηρούνταν 1 χρόνο μετά τον εμβολιασμό

Δεν έχει τεκμηριωθεί η συσχέτιση της ανοσολογικής ανταπόκρισης με την προστασία. Συνεπώς το επίπεδο της ανοσολογικής ανταπόκρισης που παρέχει προστασία έναντι του HZ είναι άγνωστο.²

CI=διάστημα εμπιστοσύνης; HM=αιματολογικές κακοήθειες, HZ=έρπης ζωστήρας. IC 18+= Ανοσοκατεσταλμένοι πληθυσμοί ηλικίας 18 ετών και άνω

[^] Αναλογία επίπτωσης ανά 1.000 ανθρώπους, RZV 8,5 έναντι εικονικού φαρμάκου 66,2.¹



Immune mediated diseases

- 983 RZV and 960 placebo reported at least one pre-existing pIMD at enrolment in ZOE 50/70
- Efficacy against HZ was 90.5% (95% CI: 73.5,97.5%) overall with the lowest being 84.4% (95% CI: 30.8, 98.3%) in the 70–79-year-old age group.
- 27 (2.8%) participants in the RZV group and 27 (2.8%) participants in placebo group reported a possible exacerbation of a pre-existing pIMD and
- 16 (1.6%) and 23 (2.4%), respectively, reported a new onset of a different pIMD during the whole study period

Fig. 1 Ten most common pIMDs in both groups at enrolment (TVC)

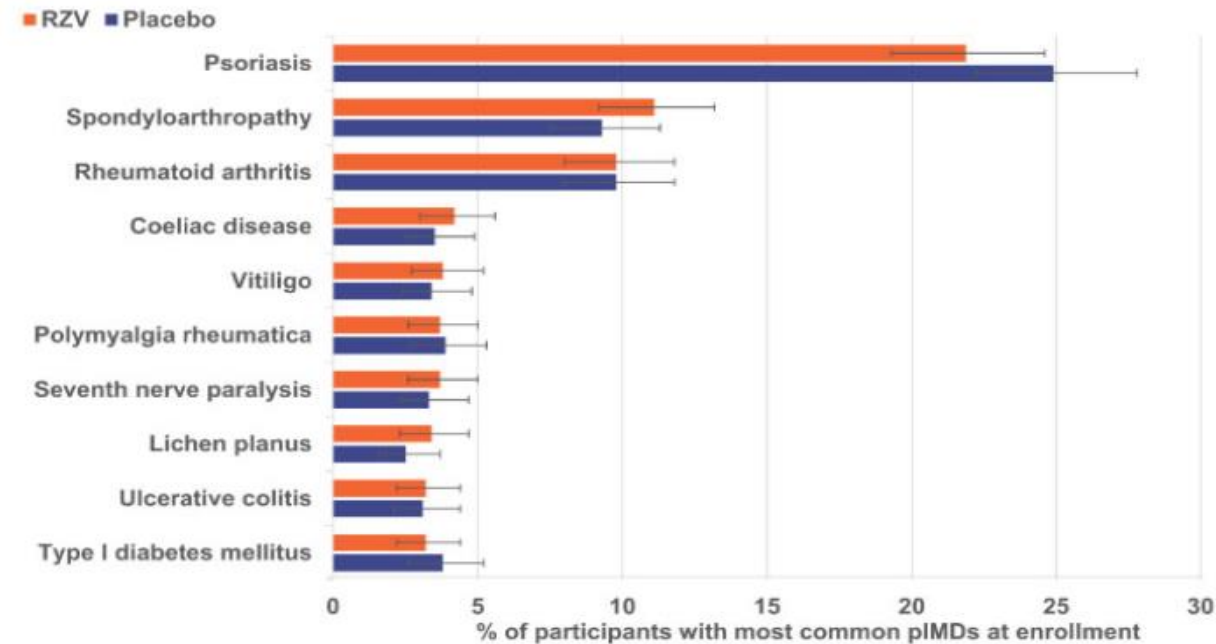


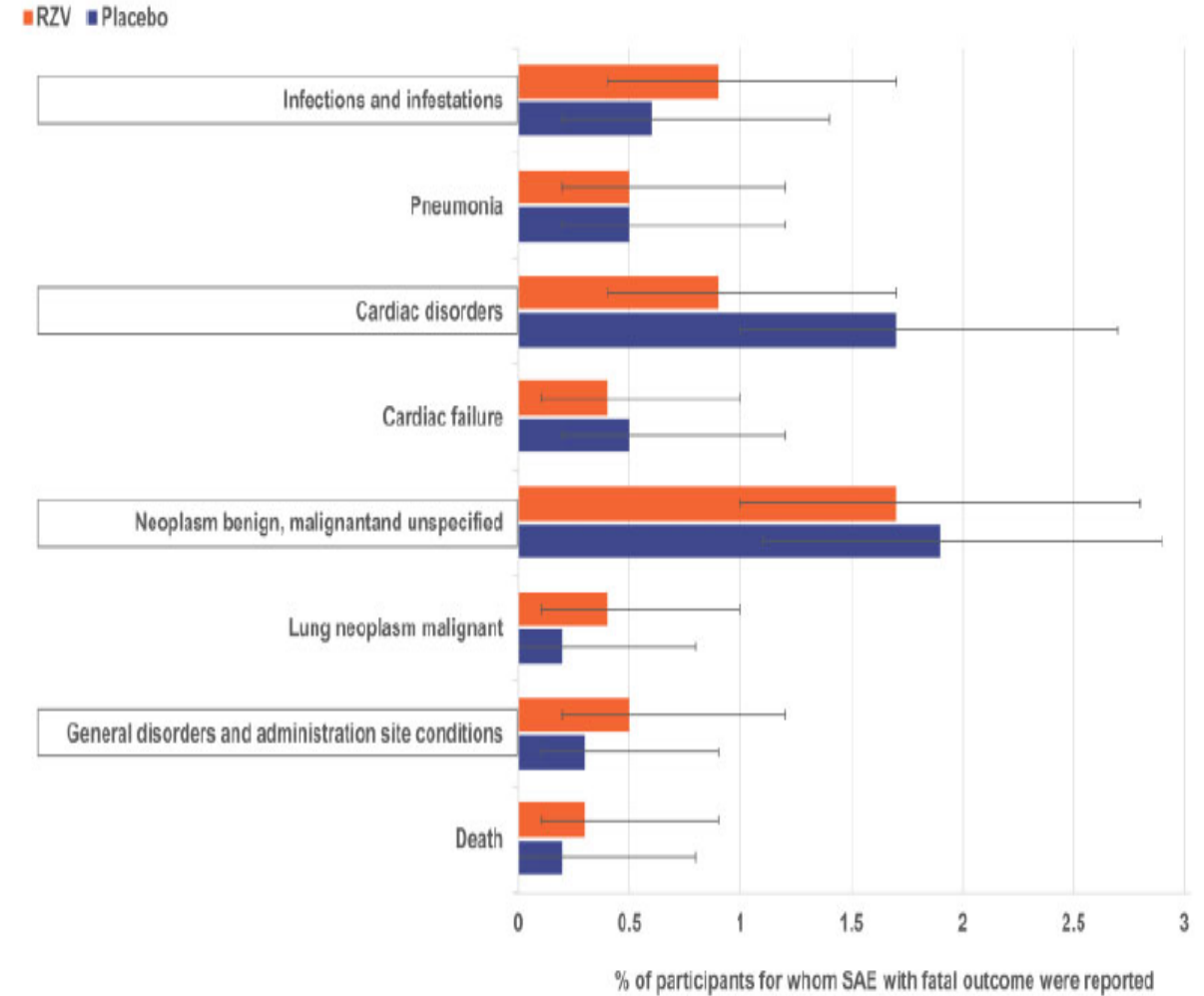
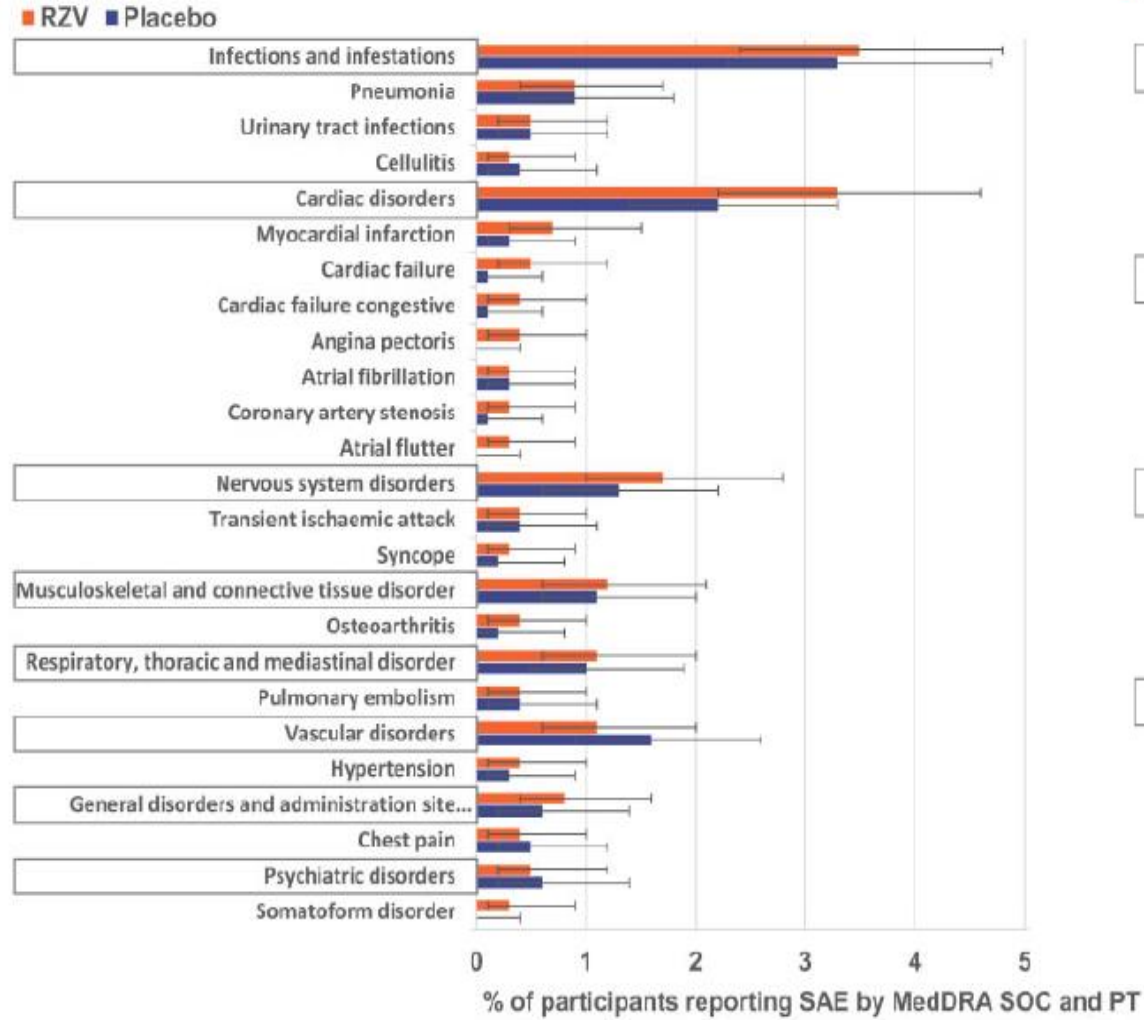
TABLE 2 Vaccine efficacy against HZ in pooled ZOE 50/70 participants with pre-existing pIMDs (mTVC)

	RZV				Placebo				Vaccine efficacy ^b , % (95% CI)
	<i>n</i>	No. of confirmed HZ cases	Sum of follow-up years ^a	Incidence per 1000 person-years	<i>n</i>	No. of confirmed HZ cases	Sum of follow-up years ^a	Incidence per 1000 person-years	
Overall	936	4	3611.7	1.1	923	38	3408.8	11.1	90.5 (73.5, 97.5)
50–59 YOA	222	1	885.6	1.1	201	11	775.6	14.2	92.8 (50.5, 99.8)
60–69 YOA	159	0	638.3	0.0	151	8	588.8	13.6	100 (54.9, 100)
70–79 YOA	427	2	1623.0	1.2	450	13	1647.3	7.9	84.4 (30.8, 98.3)
≥80 YOA	128	1	464.8	2.2	121	6	397.0	15.1	86.2 (-13.5, 99.7)

The safety profile in terms of SAE occurrence was similar in the vaccine and placebo groups

Fig. 3 SAEs with fatal outcome in participants with pre-existing pIMDs reported during the entire study period (TVC)

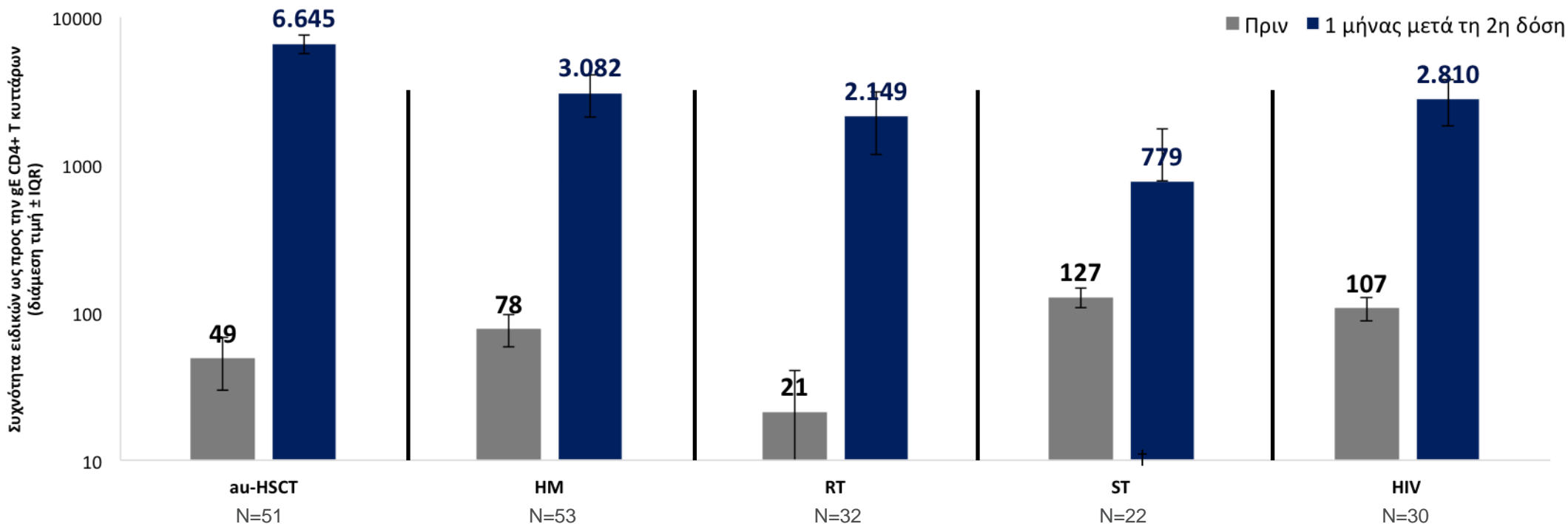
Fig. 2 SAEs in participants with pre-existing pIMDs reported through 365 days post-last vaccine



- SAEs and fatal SAEs were similar between RZV and placebo recipients.
- SAEs deemed to be related to vaccination by study investigators ranged from 0% to 1.6% in the RZV group and 0% to 0.76% in the placebo group

Το RZV προκάλεσε κυτταρική ανοσολογική ανταπόκριση σε ανοσοκατεσταλμένους πληθυσμούς σε μελέτες φάσης II/III*

Διάμεση συχνότητα για τα ειδικά ως προς την gE CD4⁺ T κύτταρα πριν και 1 μήνα μετά τη 2^η δόση του RZV¹



*Κάθε πληθυσμός αξιολογήθηκε σε ξεχωριστή μελέτη.¹

Το γράφημα δημιουργήθηκε από την GSK ανεξάρτητα

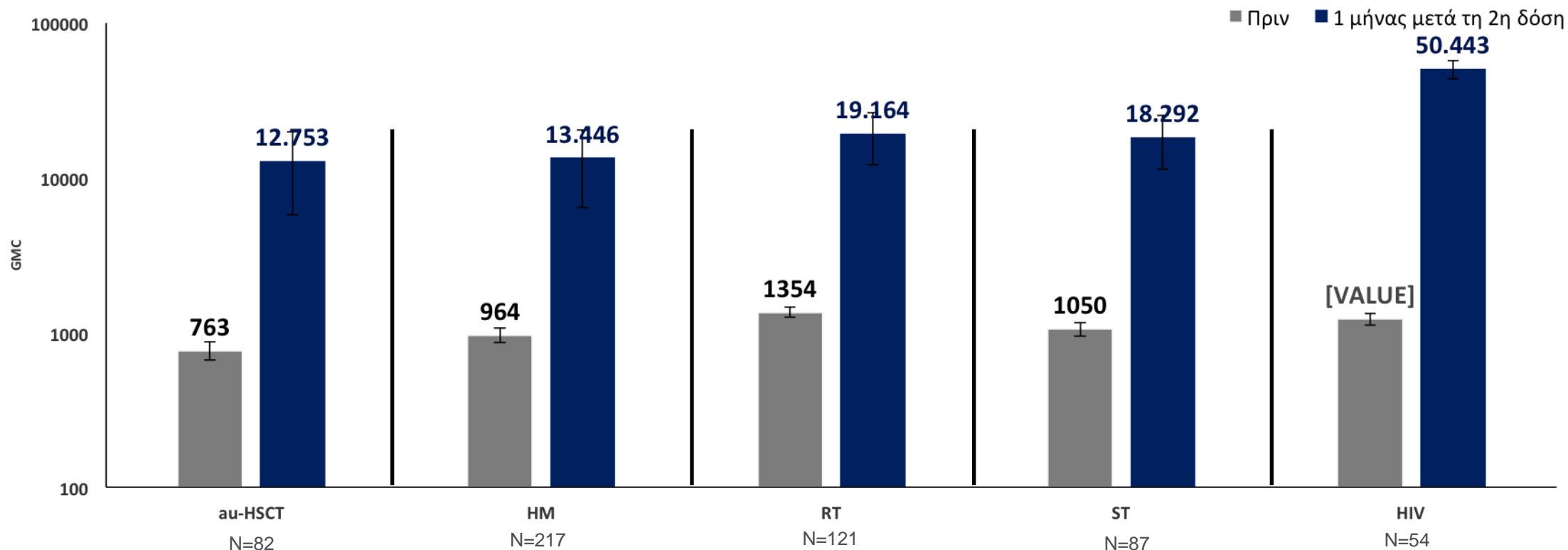
Δεν έχει τεκμηριωθεί η συσχέτιση της ανοσολογικής ανταπόκρισης με την προστασία. Συνεπώς το επίπεδο της ανοσολογικής ανταπόκρισης που παρέχει προστασία έναντι του HZ είναι άγνωστο.²

†Για τη μελέτη ST: δεδομένα πριν από τη χημειοθεραπεία (η 1η δόση χορηγήθηκε 8-30 ημέρες πριν από τη χημειοθεραπεία και η 2η δόση την ημέρα της χημειοθεραπείας).¹

au-HSCT=αυτόλογη μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων, HM=αιματολογικές κακοήθειες, IQR=διατεταρτημοριακό εύρος, RT=μεταμόσχευση νεφρού, RZV=ανασυνδυασμένο εμβόλιο κατά του ιού της ανεμευλογιάς-έρπητα ζωστήρα, ST=συμπαγής όγκος, HIV= ιός ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας

Το RZV προκάλεσε χυμική ανοσολογική ανταπόκριση σε ανοσοκατεσταλμένους πληθυσμούς σε μελέτες φάσης II/III^{1,*}

GMC των αντισωμάτων κατά της gE 1 μήνα μετά τη 2^η δόση του RZV¹



*Κάθε πληθυσμός αξιολογήθηκε σε ξεχωριστή μελέτη.¹

Το σχήμα δημιουργήθηκε από την GSK ανεξάρτητα, με βάση τα πρωτότυπα δεδομένα που αναφέρονται στη δημοσίευση Dagnew AF. Immunogenicity of the Adjuvanted Recombinant Zoster Vaccine in Immunocompromised Adults. ID Week 2020

Δεν έχει τεκμηριωθεί η συσχέτιση της ανοσολογικής ανταπόκρισης με την προστασία. Συνεπώς το επίπεδο της ανοσολογικής ανταπόκρισης που παρέχει προστασία έναντι του HZ είναι άγνωστο.²

au-HSCT=αυτόλογη μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων, gE=γλυκοπρωτεΐνη E, GMC=γεωμετρικές μέσες συγκεντρώσεις, HM=αιματολογικές κακοήθειες, RT=μεταμόσχευση νεφρού, ST=συμπαγής όγκος, HIV= ιός ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας

Δεδομένα συγχορήγησης* του RZV

- **Εμβόλια:**
 - ✓ **Γρίπης** (μη ανοσοεπιχυσμένο αδρανοποιημένο εμβόλιο κατά της εποχικής γρίπης)¹
 - ✓ **Πνευμονιόκοκκου** (PCV13, PPV23)^{2,4}
 - ✓ **Διφθερίτιδας-τετάνου-κοκκύτη** (dTpa)³

Η συγχορήγηση είναι γενικά καλά ανεκτή¹⁻³

Δεν έχει ανακύψει ζήτημα ασφάλειας¹⁻³

Δεν παρατηρήθηκε ανοσολογική παρεμβολή^{1-3 †}

*Και οι 3 ολοκληρωμένες μελέτες περιλαμβάνονται στην ΠΧΠ για την ΕΕ. Στις πληροφορίες συνταγογράφησης των ΗΠΑ περιλαμβάνεται μόνο η συγχορήγηση αδρανοποιημένου εμβολίου κατά της γρίπης.^{4,5}
†Πληρούται το κριτήριο μη κατωτερότητας για τη χυμική ανταπόκριση στο RZV και για όλα τα αντιγόνα Tdap εκτός από την περτακτίνη. Η κλινική σημασία δεν είναι γνωστή.³

5. Εμβόλιο έρπητα ζωστήρα (HZV)

Στην Ελλάδα κυκλοφορούν δύο εμβόλια, το εμβόλιο με ζώντα εξασθενημένο ιό (ZVL) και το αδρανοποιημένο ανασυνδυασμένο εμβόλιο (RZV).

Το εμβόλιο με ζώντα εξασθενημένο ιό (ZVL) χορηγείται:

- ο σε ενήλικες ηλικίας μεταξύ 60 και 75 ετών, ανεξάρτητα αν αναφέρεται προηγούμενη εκδήλωση έρπητα ζωστήρα.
- ο σε άτομα που πρόκειται να λάβουν ανοσοκατασταλτική θεραπεία (συστήνεται να εμβολιάζονται τουλάχιστον ένα μήνα πριν την έναρξη της αγωγής).

Το αδρανοποιημένο ανασυνδυασμένο εμβόλιο (RZV) εμβόλιο χορηγείται:

Εθνική Επιτροπή Εμβολιασμών - Εθνικό Πρόγραμμα Εμβολιασμών Ενηλίκων 2023

9

- ο σε άτομα με ανοσοκαταστολή ηλικίας 60 ετών και άνω, ενδομυϊκά σε δύο δόσεις με συνιστώμενο μεσοδιάστημα 2 μηνών (ο εμβολιασμός θα πρέπει να έχει ολοκληρωθεί το αργότερο σε μεσοδιάστημα 6 μηνών από την πρώτη δόση).
- ο σε άτομα ηλικίας 18 ετών και άνω με ανοσοκαταστολή (συμπεριλαμβανομένων ασθενών με HIV), που έχουν εκδηλώσει δύο ή περισσότερα επεισόδια έρπητα ζωστήρα. Ο εμβολιασμός συνιστάται σε χρονικό διάστημα τουλάχιστον τριών μηνών μετά την τελευταία νόσηση.

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

Επιλεγμένες καταστάσεις ανοσοκαταστολής

Μεταμόσχευση	Μεταμόσχευση συμπαγούς οργάνου Μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων αλλογενής ή αυτόλογη κατά το τελευταίο 6μηνο ή με συνεχιζόμενη λήψη ανοσοκατασταλτικής αγωγής Άτομα σε λίστα αναμονής για μεταμόσχευση οργάνου
Νεφρική ανεπάρκεια	Υποβολή σε αιμοκάθαρση ή περιτοναϊκή κάθαρση, χρόνια νεφρική ανεπάρκεια σταδίου 5
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
Ανοσοκαταστολή	Αυτοφλεγμονώδεις/ αυτοάνοσες παθήσεις ή άλλη νόσος υπό ανοσοκατασταλτική ή ανοσοτροποποιητική αγωγή μετρίου-υψηλού κινδύνου*
	Βαριά συνδυασμένη ανοσοανεπάρκεια HIV ανεξαρτήτως CD4

Ανοσοκατασταλτική / ανοσοτροποποιητική αγωγή Μετρίου - υψηλού κινδύνου	ATC code
Γλυκοκορτικοειδή	
Πρεδνιζολόνη, Μεθυλπρεδνιζολόνη (pros/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
Στοιχειώδεις συνθετικοί παράγοντες	
Apremilast	L04AA32
Αναστολείς JAK (Tofacitinib)	L04AA29
Αναστολείς JAK (Baricitinib)	L04AA37

Η Ελληνική Εταιρεία Λοιμώξεων συστήνει τον εμβολιασμό με RZV¹

Οδηγίες σε ειδικές περιπτώσεις

- ✓ *Χορηγούνται δύο δόσεις του Ανασυνδυασμένου Εμβολίου του Έρπητα – RZV σε μεσοδιάστημα 2-6 μηνών σε ανοσοεπαρκείς ενήλικες ηλικίας ≥ 50 ετών.*
- ✓ *Εφόσον ο ασθενής είναι ανοσοκατασταλμένος ≥ 18 ετών, η δεύτερη δόση του Ανασυνδυασμένου Εμβολίου του Έρπητα – RZV χορηγείται όχι αργότερα από 1-2 μήνες.*
- ✓ *Εναλλακτικά σε ανοσοεπαρκείς ενήλικες ηλικίας ≥ 50 ετών μία δόση του Ζώντος Εμβολίου του Έρπητα-ZVL*
- ✓ *Εάν ο ασθενής έχει προηγούμενο επεισόδιο έρπητα ζωστήρα, το εμβόλιο χορηγείται μετά από **12 μήνες***
- ✓ *Εάν ο ασθενής έχει ήδη λάβει το **Ζων Εμβόλιο** του Έρπητα-ZVL, ο εμβολιασμός μπορεί να επαναληφθεί με **Ανασυνδυασμένο Εμβόλιο του Έρπητα – RZV** (δύο δόσεις) μετά από **12 μήνες***
- ✓ ***Δεν απαιτείται έλεγχος αντισωμάτων** έναντι του ιού VZV πριν τον εμβολιασμό για τον έρπητα ζωστήρα. Σχεδόν όλοι οι ενήλικες >50 ετών έχουν μολυνθεί με τον VZV, ανεξάρτητα αν αναφέρουν συμπτώματα συμβατά με ανεμοβλογιά στο παρελθόν. Αν όμως είναι γνωστό ότι ο ασθενής είναι επίοσος στον VZV, προτιμάται η χορήγηση 2 δόσεων (με μεσοδιάστημα 4 εβδομάδων) του εμβολίου της ανεμοβλογιάς*
- ✓ *Εγκυμοσύνη: δεν υπάρχουν δεδομένα για τα εμβόλια έναντι του έρπητα σε εγκύους*

Προσαρμογή από Ελληνική Εταιρεία Λοιμώξεων, Οδηγίες για τον εμβολιασμό έναντι του Έρπητα Ζωστήρα 30.1.2023

Σύνοψη

- ✓ Ο έρπης ζωστήρας είναι ένα λοιμώδες νόσημα με **σοβαρές επιπτώσεις**
- ✓ Η **μείωση της ανοσίας** που σχετίζεται με την **ηλικία**, η **ανοσοκαταστολή** καθώς και οι **συννοσηρότητες** αυξάνουν τον **κίνδυνο** εμφάνισης έρπητα ζωστήρα
- ✓ Οι **θεραπευτικές επιλογές** για τη διαχείριση των ασθενών με έρπητα ζωστήρα είναι **περιορισμένες** και **υποβέλτιστες***
- ✓ Εξαιρετικά **σημαντική** η αξία της **πρόληψης** του έρπητα ζωστήρα μέσω του εμβολιασμού
- ✓ Διαθέσιμο στη χώρα μας το **ανασυνδυασμένο εμβόλιο (RZV)**
- ✓ Διαθέτει **υψηλή** και **μακροχρόνια αποτελεσματικότητα** σε ενήλικες ηλικίας ≥ 50 ετών
- ✓ Διαθέτει κλινικά δεδομένα σε **5 πληθυσμούς ασθενών** με **ανοσοκαταστολή** ηλικίας ≥ 18 ετών
- ✓ Έχει **κλινικά αποδεκτό** προφίλ ασφάλειας
- ✓ **Συγχορηγείται** με τα εμβόλια της **γρίπης** (μη ανοσοενισχυμένο αδρανοποιημένο εμβόλιο κατά της εποχικής γρίπης), του **πνευμονιόκοκκου** (PCV13, PPV23) και της **διφθερίτιδας-τετάνου-κοκκύτη** (dTpa)
- ✓ Χορηγείται με ένα δοσολογικό σχήμα **2 δόσεων** (0, 2-6 για ενήλικες ηλικίας ≥ 50 ετών & 0, 1-2 για ενήλικες ηλικίας ≥ 18 ετών που βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο για έρπητα ζωστήρα)