

Neue Empfehlungen zur Impfung gegen Herpes zoster: Impfstoff Shingrix®

Das Bundesamt für Gesundheit BAG und die Eidgenössische Kommission für Impffragen EKIF empfehlen die Impfung gegen Herpes zoster (=Gürtelrose; HZ) mit dem adjuvantierten Subunit-Impfstoff Shingrix®. Dies für gesunde Personen ab 65 Jahren sowie für Patientinnen und Patienten mit Immundefizienz ab 50 bzw. mit schwerer Immundefizienz ab 18 Jahren. Die Frage nach der Vergütung von Shingrix® durch die obligatorische Krankenpflegeversicherung ist zurzeit in Abklärung. Shingrix® wurde durch Swissmedic im Oktober 2021 in der Schweiz zugelassen.

Die bisherigen Empfehlungen vom November 2017 für den Lebendimpfstoff Zostavax® gelten nur noch für Personen im Alter von 65 bis 79 Jahren ohne Immundefizienz, die Zostavax® gegenüber Shingrix® vorziehen.

1. EINLEITUNG

Seit 2017 wird der Lebendimpfstoff Zostavax® Personen im Alter von 65 bis 79 Jahren sowie für in naher Zukunft immungeschwächte Patientinnen und Patienten im Alter von 50 bis 79 Jahren empfohlen. Zostavax® wird von der obligatorischen Krankenpflegeversicherung (OKP) nicht erstattet. Diese Empfehlungen wurden im BAG-Bulletin 47/17 vom 20. November 2017 sowie auf der Webseite www.bag.admin.ch/windpocken publiziert.

Shingrix® wurde 2017 in den USA durch die FDA zugelassen und 2018 durch die EMA in der Europäischen Union. Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten weisen auf eine wesentlich höhere und länger anhaltende Wirksamkeit von Shingrix® im Vergleich zu Zostavax® hin, ohne die Einschränkungen von Lebendimpfstoffen bei der Verwendung bei immunsupprimierten Patientinnen und Patienten. In Deutschland nahm die Nachfrage nach Impfungen gegen HZ im ersten Jahr nach Einführung der Empfehlung für Shingrix® um ein Vielfaches zu. In der Schweiz wurde im Juni 2021 eine Online-Umfrage unter 646 Hausärztinnen und Hausärzten zur Akzeptanz einer Empfehlung durchgeführt. Die Bereitschaft, Shingrix® für ältere Menschen zu empfehlen, war mit rund 70–80% hoch, und nur 4% antworteten, dass sie Shingrix® nicht aktiv empfehlen würden.

Im Oktober wurde 2021 der adjuvantierte Subunit-Impfstoff Shingrix® zur Vorbeugung von Herpes zoster («Gürtelrose») und dessen Komplikationen von Swissmedic für Personen ab 65 Jahren sowie für Personen mit Immundefizienz ab 18 Jahren zugelassen. Ähnliche Empfehlungen – wie nun in der Schweiz – bestehen (teilweise mit anderen Altersgruppen) zum Teil seit vielen Jahren in Deutschland, Österreich, Italien, Spanien, den Niederlanden, Grossbritannien, Kanada und den USA.

Die EKIF und das BAG empfehlen daher die Impfung gegen Herpes zoster mit dem adjuvantierten Subunit-Impfstoff Shingrix®. Shingrix® wird voraussichtlich ab 2022 in der Schweiz verfügbar sein. Dieser Artikel beschreibt die wichtigsten Aspekte dieser Empfehlung. Auf der Seite www.bag.admin.ch/windpocken ist der Analyserahmen – auf Englisch – mit Einzelheiten und wissenschaftlichen Referenzen zu dieser Empfehlung publiziert.

Die aktuellen **Empfehlungen** zu Shingrix® befinden sich nachstehend im **Kapitel 7**.

2. ERREGER, ÜBERTRAGUNG UND KRANKHEITSENTSTEHUNG

Das Varizella-Zoster-Virus (VZV) gehört zu den Alpha-Herpesviren. Es ist für zwei Krankheiten verantwortlich:

1. Die **Varizellen (= Windpocken)**, die bei der Erstinfektion mit VZV entstehen. Die Varizellen sind hochansteckend und werden via die Luft, d. h. via Aerosole, übertragen. Nach einer Infektion mit VZV verbleibt das Virus in latenter (ruhender) Form in den Nervenzellen-Ganglien des Rückenmarks, womit alle Infizierten lebenslang Träger von latentem VZV sind. Die allermeisten Menschen wurden bereits im Kindesalter mit VZV infiziert, und im Alter von 40 Jahren sind dies in der Schweiz und Europa mehr als 95% der Jugendlichen und Erwachsenen [1, 2].
2. **Herpes zoster (= Gürtelrose; HZ)** wird durch die Reaktivierung von VZV innerhalb des Körpers verursacht. Eine Reaktivierung kann Jahre oder oft auch Jahrzehnte nach der Erstinfektion mit VZV erfolgen. Deren Häufigkeit, also das Risiko eines HZ, steigt bei einer Schwäche des zellvermittelten Immunsystems. Dies ist – auch bei gesunden Menschen – mit zunehmendem Alter der Fall, und auch bei

verschiedenen Krankheiten und/oder im Rahmen von Therapien mit immunsuppressiven Medikamenten. Durch direkten Kontakt mit dem Hautausschlag (siehe unten) können VZ-Viren übertragen werden und bei noch nicht immunen Personen Varizellen auslösen.

3. KLINIK

Herpes zoster äussert sich als Hautausschlag mit Bläschen, der typischerweise einseitig und auf ein einziges Dermatom (Hautsegment) begrenzt ist und in der Regel von einem Brennen oder Schmerzen begleitet wird. Die Krankheitsdauer beträgt einige Tage bis mehrere Wochen.

An therapeutischen Optionen stehen Schmerzmittel, antivirale Medikamente (Acyclovir, Valacyclovir, Famciclovir) und andere Therapien zur Verfügung, die jedoch teilweise nur eine begrenzte Wirkung zeigen oder oft auch bedeutende Nebenwirkungen haben [3, 4].

Komplikationen treten bei etwa 30% aller HZ-Fälle auf und sind bei älteren Menschen und bei Patientinnen und Patienten mit zellulären Immundefekten deutlich häufiger. Die häufigste Komplikation ist die postherpetische Neuralgie (PHN). Im Alter von 30 Jahren sind etwa 7% der HZ-Patientinnen und Patienten von PHN betroffen, im Alter von 50 sind es rund 12%, mit 70 Jahren rund 18% [5]. Bei der PHN können die neuralgischen Schmerzen mehrere Wochen, Monate oder sogar Jahre nach dem Abklingen des Ausschlags fortbestehen.

PHN-Schmerzen sind begrenzt auf das jeweilige Dermatom, sie werden typischerweise als brennend oder stechend beschrieben. Die Schmerzepisoden können individuell sehr unterschiedlich sein, und in manchen Fällen können sie die Lebensqualität erheblich beeinträchtigen [6]. Herpes zoster ophthalmicus (HZ am Auge), eine Folge der Reaktivierung von VZV im Trigeminalganglion, stellt eine besonders schwere Komplikation dar. Sie kann das Augenlicht bedrohen und erfordert eine dringende antivirale Behandlung. Herpes zoster ophthalmicus ist für rund 5–10% der HZ-Fälle verantwortlich [7].

Weitere seltenere Komplikationen beinhalten dermatologische (z. B. bakterielle Superinfekte, Narben und Granulome), ophthalmologische (z. B. Keratitis, Skleritis, Uveitis, Chorioretinitis, Iridozyklitis, Ptosis, Mydriasis), neurologische (z. B. Hirnnervenlähmungen, sensorische Störungen, motorische Neuropathie, Enzephalitis, Zerebellitis, Myelitis, Myelopathie, Schwindel, Ramsay-Hunt-Syndrom, Hemiplegie), sowie viszerale und vaskuläre Komplikationen (z. B. Vaskulopathie, Lungenentzündung, viszerale Dissemination) [3, 6, 8].

4. EPIDEMIOLOGIE

HZ ist eine sporadisch auftretende Krankheit ohne saisonale Präferenz. Eine Studie zeigt für Deutschland, dass dort jährlich mehr als 306 000 Personen ab 50 Jahren von HZ betroffen sind [9]. Hochgerechnet auf die Schweiz wären dies etwa 30 000 Neuerkrankungen pro Jahr. Insgesamt ist die jährliche Inzidenz von HZ in verschiedenen europäischen Ländern vergleichbar und wird auf 7–8/1000 Personen über 50 Jahre und 10/1000 Personen über 80 Jahre geschätzt [10]. Die Häufigkeit und der Schweregrad nehmen mit dem Alter und einem geschwächten Immunstatus zu [5]. Zwei Drittel der Patientinnen

Abkürzungsverzeichnis

BAG	Bundesamt für Gesundheit
BFS	Bundesamt für Statistik
EKIF	Eidgenössische Kommission für Impffragen
EMA	European Medicines Agency
FDA	Food and Drug Administration (USA)
gE	Glykoprotein E
GMT	Geometric mean titer
GSK	GlaxoSmithKline
HSCT	Hematopoietic stem cell transplant (hämatopoetische Stammzelltransplantation)
HZ	Herpes zoster
IL	Interleukin
IMID	Immune-mediated inflammatory diseases (immunvermittelte entzündliche Erkrankungen)
JAK	Janus-Kinase
OKP	Obligatorische Krankenpflegeversicherung
OR	Odds Ratio
PHN	Postherpetische Neuralgie
RCT	Randomized Controlled Trial
RR	Relatives Risiko
SLE	Systemischer Lupus erythematodes
V. E.	Vaccine Efficacy/Effectiveness (Impfwirksamkeit)
VZV	Varizella-Zoster-Virus
ZOE-50	«Zoster efficacy study in subjects older than 50»
ZOE-70	«Zoster efficacy study in subjects older than 70»

und Patienten sind älter als 50 Jahre. Die Inzidenz von HZ liegt im Alter von 18 bis 40 Jahren bei rund 4 pro 1000 Personen pro Jahr. Sie steigt auf 7 von 1000 im Alter von 50 Jahren, auf 11 im Alter von 65 Jahren und auf 14 im Alter von 75 Jahren und älter [5]. In den USA hat die HZ-Inzidenz nach Angaben der CDC 2021 aus unklaren Gründen mindestens seit 1998 insgesamt zugenommen. Dieser Trend setzt sich bei jüngeren und mittelalten Erwachsenen fort, während die Raten bei älteren Menschen seit 2008 stagnieren [11].

In der **Schweiz** wurde im Rahmen des Schweizer Sentinella-Überwachungssystems die jährliche Inzidenz von Hausarztbesuchen aufgrund von HZ in den vier Jahren von 1998 bis 2001 geschätzt. Die Ergebnisse zeigten einen stabilen durchschnittlichen Wert von etwa 17 000 Fällen pro Jahr. In der Altersgruppe der 60- bis 69-Jährigen wurden hochgerechnet rund 2700 Fälle pro Jahr gemeldet, in der Altersgruppe der 70- bis 79-Jährigen rund 3000 Fälle pro Jahr und in der Altersgruppe der 80-Jährigen und Älteren rund 2200 Fälle [12]. Seit 2016 wird HZ erneut im Sentinella-Überwachungssystem gemeldet. Die Tabelle 1 zeigt die hochgerechneten jährlichen Inzidenzen für die beiden Erhebungsperioden (Mittelwerte) pro Altersgruppe. Bemerkenswert ist, dass die 2016–2020 in Sentinella gemeldeten HZ-Fälle bei (mit Zostavax® oder Shingrix®) geimpften Personen gering waren (1–5 Fälle pro Jahr). In verschiedenen Studien wurde das **relative Risiko (RR)**, einen HZ zu entwickeln, für ein breites Spektrum von

Tabelle 1

Herpes zoster-Inzidenz/100 000 pro Altersgruppe, 1998–2001 und 2016–2020 (Extrapolation aus Sentinella; [www.bag.admin.ch/sentinella-stats]) sowie Hospitalisationen (Haupt- und Nebendiagnosen; aus Medizinische Statistik der Krankenhäuser, Bundesamt für Statistik BFS)

Altersgruppe/Jahre	Herpes zoster-Fälle/100 000		Herpes-zoster-Hospitalisationen/100 000
	1998–2001	2016–2020	2014–2019
0–49 Jahre	118–155	123	5
50–59 Jahre	306	282	16
60–69 Jahre	414	522	41
70–79 Jahre	599	690	157
80–89 Jahre	748	1012	157
90+ Jahre	817	1535	157
Alle Altersgruppen	236	288	22

Erkrankungen und verschiedenen immunsuppressiven Therapien untersucht [13–17]. Das Risiko ist bei vielen chronischen Erkrankungen nur leicht erhöht, etwa bei chronischer Nierenerkrankung (RR = 1,14), Asthma (RR = 1,21), Typ-1-Diabetes (RR = 1,27), chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (RR = 1,32), entzündlichen Darmerkrankungen (RR = 1,36) oder bei rheumatoider Arthritis (RA) (adj. Odds Ratio = 1,46) [18, 19]. Das HZ-Risiko steigt bei Immundefizienz auf das Doppelte und mehr an: Chemotherapie: RR etwa 1,9–2,0 [20]; Myelom; RR = 2,16 [18]; HIV/AIDS; RR = 3,22 [21–23]; Lymphome RR = 3,90 [18]; am höchsten ist das relative Risiko bei einer Therapie mit Biologika bei immunvermittelten entzündlichen Erkrankungen (RR = 5,5) sowie mit JAK-Inhibitoren (RR = 11) [24–27], wie auch bei einer Kortikosteroidtherapie unter Hämodialyse (OR = 20) [28]. Eine Meta-Analyse, die sich auf das HZ-Risiko bei immungeschwächten Personen in den USA konzentrierte, fand sehr unterschiedliche Inzidenzen, die von 9 bis 92 HZ-Fällen pro 1000 Personen reichten. Die jährliche Inzidenz war dabei bei Weitem am höchsten bei hämatologischen Malignomen sowie nach hämatopoetischer Stammzelltransplantation, gefolgt von Organtransplantationen [14,22,29].

Hospitalisierungen: In der Schweiz wurden 2008–2013 im Durchschnitt pro Jahr 542 Patientinnen und Patienten aufgrund von HZ und deren Komplikationen (Hauptdiagnosen) hospitalisiert. Davon betrafen im Durchschnitt 85 Hospitalisationen pro Jahr Zoster ophthalmicus, 24 Fälle Zoster generalisatus, 7 Zoster-Meningitis, 23 Zoster-Enzephalitis, 183 weitere Komplikationen des Nervensystems und 53 andere Zoster-Komplikationen. Die durchschnittliche Dauer der Hospitalisationen betrug je nach Alter und Komplikationen 6–21 Tage (Quelle: BFS, 2015). Unter Berücksichtigung der Haupt- und Nebendiagnose betrug im Zeitraum 2014–2019 die durchschnittliche Zahl der Hospitalisierungen 2671 pro Jahr (mehr als 16 000 über 6 Jahre) (Quelle: BFS, 2021).

Die **Sterblichkeit** aufgrund von HZ liegt im Allgemeinen unter 1%. Die meisten VZV-bedingten Todesfälle betreffen Menschen im hohen Alter und sind auf disseminierte Infektionen, (Meningo-)Enzephalitis und Pneumonien zurückzuführen [30].

Die Anzahl der Todesfälle aufgrund von HZ in der Schweiz lag für die fünf Jahre 2014–2018 bei insgesamt 86. Davon waren 57 der Verstorbenen im Alter 80 oder älter (Quelle: BFS, 2021).

5. IMPFUNG

5.1 Impfstoff

Shingrix® ist ein rekombinanter, **AS01B-adjuvanter Subunit-Impfstoff**. Er wird in **zwei Dosen intramuskulär** im Abstand von *zwei bis sechs Monaten* (in Spezialfällen von einem bis zwei Monaten, siehe Kap. 7) verabreicht. Eine Dosis (0,5 ml) enthält 50 µg des VZV-Glykoprotein-E (gE)-Antigens, welches durch rekombinante DNA-Technologie hergestellt wird. Das Adjuvans AS01B enthält 50 µg des Pflanzenextrakts Quillaja saponaria Molina und 50 µg eines Monophosphorylipids A (MPL) aus Salmonella minnesota.

5.2 Immunogenität

Shingrix® induziert Antikörper- und T-Zell-Reaktionen auf das Impfantigen, d. h. das strukturelle Envelope-Protein Glykoprotein E (gE) [31, 32]. In Immunogenitätsanalysen in der sogenannten «ZOE-50»-Studie (Zoster efficacy study in subjects older than 50) entwickelten die meisten Geimpften robuste Immunantworten über mindestens drei Jahre nach der Impfung. Eine Serokonversion wurde bei 97,8% festgestellt (gegenüber 2,0% bei Placebo). Der Anti-gE Geometric Mean Titer (GMT) stieg nach Shingrix® 1 bzw. 36 Monate nach der zweiten Dosis um das 39,1- bzw. 8,3fache gegenüber dem Ausgangswert an. Eine gE-spezifische CD4+-T-Zell-Antwort wurde in 93% nach Shingrix® versus 0% nach Placebo festgestellt [33, 34]. Weinberg et al. verglichen die Immunogenität von **Shingrix® und Zostavax®** bei Geimpften im Alter von 50 bis 85 Jahren. Die maximale Immunreaktion (Peak) wurde am Tag 30 nach Zostavax® und bei Shingrix® am Tag 90 (d. h. 30 Tage nach der zweiten Dosis) erreicht. Shingrix® erzeugte signifikant höhere VZV-spezifische IL-2+- und gE-spezifische IL-2+, IFN-γ-Antworten. Die höheren IL-2- und Memory-cell-Antworten könnten eine Erklärung für die bessere Wirksamkeit sein [35].

Mittlerweile liegen immunologische **Langzeitdaten** für eine Dauer von **zehn Jahren** vor: Die spezifischen Antikörpertiter

waren 6x und die Parameter der zellvermittelten Immunität 3,5x höher als vor der Impfung. Mittels Modellierung extrapolierten die Autorinnen und Autoren die Ergebnisse auf 20 Jahre nach der Impfung. Zur möglichen Rolle von Auffrischungsimpfungen untersuchten sie auch die Immunität und Sicherheit von zwei zusätzlichen Dosen, wobei nach der ersten Dosis ein guter Booster-Effekt eintrat, der nach einer zweiten Auffrischung nicht weiter anstieg. [36]

Für Patientinnen und Patienten **mit Immundefizienz** zeigten verschiedene Studien, dass Shingrix® sicher ist und eine solide humorale und zellvermittelte Immunität nach Lungen- und nach Nierentransplantationen hervorruft [37,38]. Eine Studie zeigte nach allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation (HSCT) mit zwei Dosen Shingrix® (n=135) teilweise eine geringe Immunogenität: Nur 27% der allogenen HSCT-Empfänger/innen waren serokonvertiert, verglichen mit 73% der autologen HCT-Empfänger/innen. Möglicherweise kann eine Verzögerung der Impfung um eins bis zwei Jahre nach einer Transplantation, eine Auffrischungsdosis oder eine höher dosierte Formulierung die geringe Ansprechrate wettmachen [39].

5.3 Wirksamkeit

Die plazebokontrollierte **klinische Wirksamkeitsstudie** «ZOE-50» RCT-Study (Randomized controlled trial) untersuchte 15411 Teilnehmende im Alter von ≥50 Jahren während einer mittleren Nachbeobachtungszeit (Follow-up) von 3,2 Jahren: Sechs Teilnehmende in der Impfstoffgruppe und 210 in der Placebogruppe entwickelten einen HZ (Inzidenzrate 0,3 vs. 9,1 pro 1000 Personenjahre). Die Wirksamkeit des Impfstoffs (**Vaccine efficacy, V. E.**) gegen HZ betrug 97,2% (95% CI; 93,7–99,0%; P < 0,001). Die V. E. lag für alle Altersgruppen zwischen 96,6% und 97,9% [40]. In der sehr ähnlichen «ZOE-70»-Studie mit insgesamt 13900 Teilnehmenden (im Alter von ≥70 Jahren) trat HZ während eines mittleren Follow-ups von 3,7 Jahren bei 23 Teilnehmenden nach Shingrix® versus 223 nach Placebo auf (0,9 vs. 9,2 pro 1000 Personenjahre). Die V. E. gegen HZ betrug 89,8% (95% CI; 84,2–93,7%; P < 0,001) und war bei Teilnehmenden im Alter von 70 bis 79 Jahren (90,0%) und Teilnehmenden ab 80 Jahren (89,1%) ähnlich [41].

In gepoolten Analysen der ZOE-50 und ZOE-70-Daten von Teilnehmenden im Alter von ≥70 Jahren (n=16596) betrug die V. E. gegen HZ 91,3% (95% CI; 86,8–94,5; P < 0,001) und die V. E. gegen PHN 88,8% (95% CI; 68,7–97,1; P < 0,001) [41]. In einer anderen gepoolten ZOE-50/ZOE-70 V. E.-Analyse wurde die Wirksamkeit gegenüber weiteren HZ-bedingten Komplikationen untersucht. Die V. E. betrug dabei 93,7% (95% CI; 59,5–99,9%) im Alter ≥50 Jahre und 91,6% (43,3–99,8%) mit ≥70 Jahren. In der Placebogruppe wurden 5 HZ-bedingte Hospitalisationen (vs. 0 nach Shingrix®) festgestellt [42]. In einer sehr ähnlichen Untergruppenanalyse von ZOE-50/70 untersuchten Oostvogels L. et al. die Wirksamkeit und Sicherheit im Hinblick auf generelle Vorerkrankungen. Die V. E. gegen HZ reichte von 84,5% (95% CI: 46,4–97,1%) bei Atemwegserkrankungen bis zu 97,0% (95% CI: 82,3–99,9%) bei koronarer Herzkrankheit [43]. Ähnlich berichteten Dagnew et al.,

eine hohe Wirksamkeit von 90,5% (95% CI: 73,5–97,5%) bei 1943 an ZOE-50/ZOE-70-Teilnehmenden mit immunvermittelten entzündlichen Erkrankungen (IMIDs wie etwa Psoriasis, Spondylarthropathie und rheumatoide Arthritis (RA)). In der Altersgruppe der 70–79-jährigen Personen mit IMID lag die V. E. bei 84,4% (95% CI: 30,8–98,3%) [44].

In einer von GSK gesponserten Metaanalyse aus dem Jahr 2018 zeigte Shingrix® eine signifikant höhere V. E. gegen HZ (92% [95% CI: 88–94%]) im Vergleich zu Zostavax® (51% [95%CI: 44–57%]) bei Erwachsenen ≥60 Jahre. Bei Erwachsenen ≥70 Jahren betrug die V. E. 91% (95%CI: 87–94%) für Shingrix® versus 37% [95%CI: 25–48%]) für Zostavax®. Shingrix® zeigte auch eine deutlich höhere V. E. gegen PHN: bei Erwachsenen ≥60 Jahre 89% (95%CI: 70–96%) für Shingrix® gegenüber 66% (95%CI: 48–78%) für Zostavax®. Für Erwachsene ≥70 Jahre betrug die entsprechenden Zahlen 89% (95%CI: 69–96%) für Shingrix® und 67% [95% CI: 44–80%]) für Zostavax® [45].

Die Schutzwirkung hält über Jahre an. Eine kürzlich durchgeführte Teilanalyse mit einer mittleren Follow-up-Zeit von 7,1 Jahren bei den ZOE-50+/70+-Studienteilnehmenden ergab eine V. E. von 90,9% [36].

Die Wirksamkeit für Shingrix® wurde **nach der Zulassung (Vaccine Effectiveness)**, also unter realen Bedingungen, ausserhalb von Studien) nach einem Follow-up von zwei Jahren bei 1,01 Millionen Medicare-Begünstigten in den USA im Alter ab 65 Jahren nach zwei Impfdosen sowie bei 1,50 Millionen mit nur einer Dosis untersucht: Gegenüber einer ungeimpften Kontrollgruppe betrug die Wirksamkeit/Effectiveness 56,9% (95% CI: 55,0–58,8%) nach einer Dosis und 70,1% (95% CI: 68,6–1,5%) nach zwei Dosen. Die Wirksamkeit/Effectiveness (2 Dosen) lag im Alter von ≥80 Jahren bei 68,5% (95% CI: 65,1%–71,6%), bei Personen mit Autoimmunerkrankungen bei 68,0% (95% CI: 62,3%–72,8%) und mit einer Immundefizienz bei 64,1% (95% CI: 57,2%–69,8%). Insgesamt betrug die Wirksamkeit/Effectiveness nach zwei Dosen gegenüber PHN 76,0% (95% CI: 68,4–81,8) [46].

Diese «realen» Wirksamkeitsschätzungen von rund 68–70% von Izurieta et al. waren niedriger als diejenigen der klinischen Studien (89–97%). Gründe für diesen Unterschied könnten in der Methodik liegen: Es handelte sich nur um Versicherungsdaten, die klinische Definition war weniger spezifisch und das mittlere Alter sowie die Häufigkeit von Komorbiditäten der geimpften «Reale Welt»-Population waren höher.

Eine RCT bei Personen im Alter von ≥50 Jahren untersuchte die Wirksamkeit nach **autologer hämatopoetischer Stammzelltransplantation (HSCT)**. 1846 Teilnehmende erhielten 50 bis 70 Tage nach der Transplantation entweder Shingrix® oder Placebo und ein bis zwei Monate danach die zweite Dosis und wurden 21 Monate lang nachbeobachtet: 49 HZ-Episoden traten in der Impfstoff- und 135 in der Placebogruppe auf (Inzidenz 30 bzw. 94 pro 1000 Personenjahre), was einer V. E. von 68,2% entspricht [29]. Eine systematische Review bei Empfängerinnen und Empfängern von **HSCT** ergab eine V. E. von

72% bei den 18–49-Jährigen und **67%** bei den ≥ 50 -Jährigen (medianes Follow-up: 21 Monate) [47].

5.4 Unerwünschte Impferscheinungen (UIE)

Als «Unerwünschte Impferscheinung (UIE)» werden Symptome, klinische Zeichen, abnorme Laborresultate oder andere Manifestationen bezeichnet, die in einem zeitlichen Zusammenhang nach einer Impfung aufgetreten sind, unabhängig davon, ob tatsächlich ein kausaler Zusammenhang besteht oder nicht.

Shingrix[®], welches das Adjuvans AS01B enthält, ist sehr sicher und gut verträglich. Die lokale **Reaktogenität** ist höher, und Schmerzen an der Injektionsstelle sind häufiger als bei den meisten anderen Impfstoffen. In einer Phase-2-Studie mit 410 Erwachsenen wurden **UIE** über eine Zeitspanne von einem Jahr erfasst. Dabei wurden keine wesentlichen Probleme in Bezug auf die Sicherheit von Shingrix[®] festgestellt. UIE waren im Allgemeinen leicht bis mittelschwer und vorübergehend. In der Shingrix[®]-Gruppe berichteten 87% über ein Symptom, von denen 9% als Grad 3 (schwer) eingestuft wurden (zum Vergleich Placebo: 21% bzw. 5%). Schmerzen waren das häufigste lokale Symptom (83%), gefolgt von Rötungen (29%) und Schwellungen (15%); Placebo: 8%; 0%; 0%). Müdigkeit (48%) war das häufigste allgemeine Symptom, gefolgt von Muskelschmerzen (41%), Kopfschmerzen (37%) und Fieber (17%); Placebo: 18%; 5%; 10%; 3%) [48].

In der ZOE-70-Studie waren Berichte über Reaktionen an der Injektionsstelle und systemische Reaktionen innerhalb von sieben Tagen nach der Injektion mit Shingrix[®] häufiger als mit Placebo (79,0% vs. 29,5%). Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, potenzielle immunvermittelte Krankheiten und Todesfälle traten in den beiden Studiengruppen ähnlich häufig auf [41]. Im Vergleich zu Zostavax[®] wies Shingrix[®] signifikant mehr Lokalreaktionen an der Injektionsstelle und systemische Reaktionen auf, jedoch gab es keinen signifikanten Unterschied in Bezug auf schwere UIE [45]. In einer Sicherheitsanalyse der ZOE-50-/ZOE-70-Studiendaten wurden UIE bei 14 645 Teilnehmenden in der Shingrix[®]- und 14 660 in der Placebo-Gruppe analysiert; UIE traten insgesamt bei 50,5% bzw. 32,0% auf; insgesamt waren die Sicherheitsergebnisse, abgesehen von den erwarteten lokalen und systemischen Symptomen (Reaktogenität), zwischen der Shingrix[®]- und der Placebo-Gruppe vergleichbar, unabhängig von Alter, Geschlecht oder Rasse der Teilnehmenden [49].

Sicherheit bei Immundefizienz

Im Rahmen einer RCT-Studie bei Geimpften im Alter von ≥ 18 Jahren nach einer Nierentransplantation wurden keine Sicherheitsprobleme festgestellt [38]. In einer systematischen Review von Shingrix[®] bei 18- bis 49-jährigen immunschwächten Personen stellten Racine et al. in der Shingrix-Gruppe in 8,1–30,8% (vs. 4,1–36,5% in der Placebogruppe) schwere UIE fest, wobei diese nach medizinischer Abklärung sowohl in der Shingrix[®]- als auch in der Placebogruppe weniger als 1% in kausalem Zusammenhang mit der Impfung/Placebogabe standen [47]. Die Ergebnisse einer Post-hoc-Subgruppen-

analyse bei ZOE-50-/ZOE-70-Teilnehmenden mit IMID zeigten keine sicherheitsrelevanten Hinweise [44]. In der RCT von Bastidas A. et al. mit 1846 Teilnehmenden nach autologer **HSCT** waren schwere UIE und Rückfälle der Grunderkrankung zu allen Zeitpunkten zwischen Shingrix[®]- und Placebogruppen ähnlich [29]. Stevens et al. untersuchten die Sicherheit von Shingrix[®] in dieser Gruppe (n=403; 59,3% mit rheumatoider Arthritis [RA], 40,7% mit Bindegeweberkrankungen wie SLE oder systemischer Vaskulitis), wobei 78% mit Immunsuppressiva behandelt wurden (Methotrexat, Prednison, TNF α -Hemmer). Bei 6,7% (n=27) trat innerhalb von 12 Wochen nach Erhalt der Impfung ein Schub auf, etwas häufiger nach der ersten Dosis [50].

5.5 Kontraindikationen, Vorsichtsmassnahmen und Wechselwirkungen

Kontraindikationen:

Die einzige Kontraindikation für Shingrix[®] ist eine Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der Hilfsstoffe, zum Beispiel Polysorbat 80 (E 433) mit der Möglichkeit von Pseudoallergien oder Kreuzreaktivität bei Polyethylenglykol-(PEG-) Allergie.

Vorsichtsmassnahmen:

Die Impfung mit Shingrix[®] sollte während einer **aktiven HZ-Episode** bis zur Abheilung verschoben werden.

Schwangerschaft: Für die Anwendung von Shingrix[®] während der Schwangerschaft liegen keine Daten zur Sicherheit beim Menschen vor. Tierexperimentelle Studien lassen auf keine direkte oder indirekte schädliche Auswirkung auf die Fruchtbarkeit (Frauen und Männer), die Schwangerschaft, die embryonale/fötale Entwicklung, die Geburt oder die postnatale Entwicklung schliessen. Als Vorsichtsmassnahme sollte die Anwendung von Shingrix[®] während der Schwangerschaft vermieden werden. Die Auswirkungen von Shingrix[®] bei Müttern auf gestillte Säuglinge sind nicht untersucht worden. Es ist nicht bekannt, ob Shingrix[®] in die Muttermilch ausgeschieden wird.

Wechselwirkungen: Da es sich bei Shingrix[®] um einen nichtlebenden Subunit-Impfstoff handelt, gilt die gleichzeitige Verabreichung mit anderen Impfstoffen als sicher. Es wurden keine Wechselwirkungen mit anderen Impfstoffen festgestellt [51–53].

6. ZIELE DER IMPFUNG

Das Hauptziel besteht darin, die in den Kapiteln 3 und 4 beschriebene Krankheitslast durch HZ, PHN und andere Komplikationen zu verringern. Weitere Ziele sind die Verringerung des Einsatzes von Virostatika und Schmerzmitteln und schliesslich die Senkung der direkten und indirekten Kosten für das Gesundheitswesen, die Wirtschaft und die Allgemeinheit. Eine umfassendere Strategie zur Reduktion der Krankheitslast durch VZV und HZ ist die Prävention der primären Varizelleninfektion im Kindesalter. Eine Empfehlung zur Varizellenimpfung wird derzeit von der EKIF geprüft. Die Auswirkungen einer niedrigeren Zahl von VZV-Infizierten und damit in der

Folge weniger HZ-Erkrankten werden erst in einigen Jahren und Jahrzehnten zum Tragen kommen.

7. EMPFEHLUNGEN

7.1 Empfehlungen zur Impfung gegen Herpes zoster mit dem Subunit-Impfstoff Shingrix®

Das Bundesamt für Gesundheit BAG und die Eidgenössische Kommission für Impffragen EKIF empfehlen die Impfung gegen Herpes zoster mit **zwei Dosen Shingrix® mit einem Mindestabstand von (1)–2 Monaten** in zwei Empfehlungskategorien:

A) Ergänzende Impfempfehlung:

Shingrix® wird empfohlen für alle immunkompetenten Personen **ab einem Alter von ≥ 65 Jahren**, unabhängig von ihrer individuellen Vorgeschichte bezüglich Varizellen und Herpes zoster.

Impfschema: Empfohlen sind zwei Dosen Shingrix® mit einem Mindestabstand von zwei Monaten. Für Personen, die zuvor Zostavax® erhalten haben, wird ein Mindestabstand zwischen Zostavax® und der ersten Dosis Shingrix® von zwei Monaten empfohlen. Serologische Tests vor der Impfung mit Shingrix® werden generell nicht empfohlen.

B) Impfempfehlung für zwei definierte Risikogruppen:

B1. Shingrix® wird für alle Patientinnen und Patienten **im Alter von ≥ 50 Jahren** mit einer aktuellen oder zukünftigen (insbesondere zellulären) Immunschwäche empfohlen, die mit einem erhöhten Risiko für Herpes zoster assoziiert ist.

Dies betrifft zum Beispiel HIV-positive Personen, Patientinnen und Patienten vor, während oder nach einer aktiven onkologischen Therapie*, bei einer Nierenerkrankung im Endstadium bzw. bei Dialyse, unter Biologika, Azathioprin, niedrig dosiertem Methotrexat oder niedrig dosierter Kortikosteroid-Erhaltungstherapie sowie Patientinnen und Patienten mit anderen Grunderkrankungen, welche die (insbesondere zelluläre) Immunität beeinträchtigen. Dazu gehören zum Beispiel auch Patientinnen und Patienten mit Rheumatoider Arthritis, schwerem Asthma/COPD, ungenügend eingestelltem Diabetes mellitus Typ 1 und weiteren Autoimmunerkrankungen.

Impfschema: Empfohlen sind zwei Dosen Shingrix® mit einem Mindestabstand von zwei Monaten.

*) **Impfschema onkologischer Therapie:** Die erste Dosis sollte idealerweise ≥ 2 Wochen vor Beginn der Chemotherapie verabreicht werden. Die zweite Dosis mit einem Mindestabstand von einem bis zwei Monaten nach der ersten Dosis oder so bald wie möglich zu einem späteren Zeitpunkt während oder nach der Chemotherapie.

B2. Shingrix® wird für Patientinnen und Patienten **im Alter von ≥ 18 Jahren** empfohlen, die derzeit an einer schweren Immunschwäche leiden oder die aktuell bzw. in absehbarer Zeit eine **immunsuppressive Behandlung** erhalten**. Dazu gehören z. B. Patientinnen und Patienten mit hämatologischen Malignomen, Empfängerinnen und Empfänger von hämatopoetischen Stammzellen und Organtransplantaten,

Personen, welche aufgrund einer immunvermittelten Erkrankung wie Rheumatoider Arthritis oder chronisch entzündlichen Darmerkrankungen mit JAK-Inhibitoren oder intensiver Immunsuppression (z. B. Kombinationen von Immunsuppressiva, hochdosierte Kortikosteroide) behandelt werden, und HIV-positive Personen mit < 200 CD4 + T-Zellen/l oder < 15% Lymphozytenanteil.

) **Impfschema: Die erste Dosis sollte idealerweise ≥ 4 Wochen vor einem angenommenen, erwarteten oder geplanten Beginn einer **schweren** Immunsuppression verabreicht werden. Die zweite Dosis mit einem Mindestabstand von einem bis zwei Monaten nach der ersten Dosis oder so bald wie möglich zu einem späteren aus medizinischer Sicht günstigen Zeitpunkt während oder nach der Therapie.

Ärztinnen und Ärzte sollen aktuelle oder zukünftige immundefiziente **Patientinnen und Patienten ab 18 Jahren** mit **erhöhtem HZ-Risiko** identifizieren und **aktiv eine HZ-Impfung (Shingrix®) empfehlen**, idealerweise vor einer Immunsuppression (zwei Dosen im Abstand von einem bis zwei Monaten) oder zumindest mit der ersten Dosis ≥ 2 Wochen vor der Immunsuppression. Um eine möglichst hohe Wirksamkeit zu erreichen, sollte bei diesen Patientinnen und Patienten der optimale Zeitpunkt für die Verabreichung der beiden empfohlenen Dosen von den behandelnden Fachärztinnen und Fachärzten auf individueller Ebene festgelegt werden.

Bei **schwangeren oder stillenden Frauen** sollte eine sorgfältige individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen.

Eine **VZV-Serologie (Antikörpertest)** wird vor der Impfung mit Shingrix® nicht empfohlen.

Weder Shingrix® noch Zostavax® sollen zur Prävention der Erstinfektion mit VZV (Varizellen = Windpocken) verwendet werden.

7.2 Empfehlungen für den Lebendimpfstoff Zostavax®

Der derzeit verfügbare **Lebendimpfstoff Zostavax®** ist bei Personen mit einer Immunschwäche kontraindiziert und soll bei Personen, die in naher Zukunft immunsuppressive Therapien erhalten, nicht mehr verwendet werden. Zostavax® bleibt eine Option für immunkompetente Personen im Alter von 65 bis 79 Jahren, die Zostavax® gegenüber Shingrix® vorziehen. Zostavax® wird nicht durch die OKP vergütet.

4. KOSTENÜBERNAHME

In der Schweiz ist die Frage nach der Vergütung von Shingrix® durch die obligatorische Krankenpflegeversicherung (OKP) zurzeit in Abklärung.

Kontakt

Bundesamt für Gesundheit
Direktionsbereich Öffentliche Gesundheit
Abteilung Übertragbare Krankheiten
Telefon 058 463 87 06

Literatur

- 1 Aebi C, Fischer K, Gorgievski M, Matter L, Mühlemann K. Age-specific seroprevalence to varicella-zoster virus: study in Swiss children and analysis of European data. *Vaccine* 2001(19): 3097–103.
- 2 Bollaerts K, Riera-Montes M, Heininger U, Hens N, Souverain A, Verstraeten T et al. A systematic review of varicella seroprevalence in European countries before universal childhood immunization: deriving incidence from seroprevalence data. *Epidemiology and Infection* 2017; 145(13): 2666–77. 10.1017/S0950268817001546.
- 3 Meylan P, Gerber S, Kempf W, Nadal D. Recommandations suisses pour la prise en charge des infections dues au virus de la varicelle-zoster. *Revue Médicale Suisse* 2007(3): 1–23.
- 4 Thakur R, Philip AG. Treating herpes zoster and postherpetic neuralgia: An evidence-based approach. *The Journal of Family Practice* 2012(61(9)): S9–S16.
- 5 Hillebrand K, Bricout H, Schulze-Rath R, Schink T, Garbe E. Incidence of herpes zoster and its complications in Germany, 2005–2009. *The Journal of Infection* 2015; 70(2): 178–86. 10.1016/j.jinf.2014.08.018.
- 6 Johnson RW, Bouhassira D, Kassianos G, Lepège A, Schmäder KE, Weinke T. The impact of herpes zoster and post-herpetic neuralgia on quality-of-life. *BMC Medicine* 2010; 8:37. 10.1186/1741-7015-8-37.
- 7 Liesegang T. Herpes Zoster Ophthalmicus: Natural History, Risk Factors, Clinical Prevention and Morbidity. *Ophthalmology* 2008(115(2); suppl):S3-S12.
- 8 Gilden DH. Efficacy of live zoster vaccine in preventing zoster and postherpetic neuralgia. *Journal of Internal Medicine* 2011(269(5)): 496–506.
- 9 Ultsch B, Siedler A, Rieck T, Reinhold T, Krause G, Wichmann O. Herpes zoster in Germany: quantifying the burden of disease. *BMC Infectious Diseases* 2011; 11: 173. 10.1186/1471-2334-11-173.
- 10 Pinchinat S, Cebrian-Cuenca A. Similar herpes zoster incidence across Europe: results from a systematic literature review. *BMC Infectious Diseases* 2013(170).
- 11 Centers for Disease Control and Prevention. Shingles (Herpes Zoster): Shingles Burden and Trends [<https://www.cdc.gov/shingles/surveillance.html>]. Atlanta; 2021. Available from: <https://www.cdc.gov/shingles/surveillance.html>.
- 12 Bundesamt für Gesundheit = Office fédéral de la santé publique. Impfung gegen Herpes zoster: keine Aufnahme in den Schweizerischen Impfplan. *Bulletin BAG – OFSP* 2010(6):97.
- 13 Batram M, Witte J, Schwarz M, Hain J, Ultsch B, Steinmann M et al. Burden of Herpes Zoster in Adult Patients with Underlying Conditions: Analysis of German Claims Data, 2007–2018. *Dermatology and Therapy* 2021; 11(3): 1009–26. 10.1007/s13555-021-00535-7.
- 14 McKay SL, Guo A, Pergam SA, Dooling K. Herpes Zoster Risk in Immunocompromised Adults in the United States: A Systematic Review. *Clinical Infectious Diseases an Official Publication of the Infectious Diseases Society of America* 2020; 71(7): e125–e134. 10.1093/cid/ciz1090.
- 15 Imafuku S, Dormal G, Goto Y, Jégou C, Rosillon D, Matsuki T. Risk of herpes zoster in the Japanese population with immunocompromising and chronic disease conditions: Results from a claims database cohort study, from 2005 to 2014. *The Journal of Dermatology* 2020; 47(3): 236–44. 10.1111/1346-8138.15214.
- 16 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 Infectious Diseases* 2020; 20(1): 905. 10.1186/s12879-020-05648-6.
- 17 Yanni EA, Ferreira G, Guennec M, El Hahi Y, El Ghachi A, Haguinet F et al. Burden of herpes zoster in 16 selected immunocompromised populations in England: a cohort study in the Clinical Practice Research Datalink 2000–2012. *BMJ Open* 2018; 8(6): e020528. 10.1136/bmjopen-2017-020528.
- 18 Forbes H, Bhaskaran K, Thomas SL, Smeeth L, Clayton T, Mansfield K et al. Quantification of risk factors for postherpetic neuralgia in herpes zoster patients: A cohort study. *Neurology* 2016(87):9 4–102.
- 19 Strangfeld A, Listing J, Herzer P, Liebhaber A, Rockwitz K, Richter C et al. Risk of Herpes Zoster in Patients With Rheumatoid Arthritis Treated With Anti-TNF-alpha Agents. *JAMA* 2009(301(7)): 737–45.
- 20 Tseng HF, Smith N, Sy LS, Jacobsen SJ. Evaluation of the incidence of herpes zoster after concomitant administration of zoster vaccine and polysaccharide pneumococcal vaccine. *Vaccine* 2011; 29(20):3628–32. 10.1016/j.vaccine.2011.03.018.
- 21 Marra F, Parhar K, Huang B, Vadlamudi N. Risk Factors for Herpes Zoster Infection: A Meta-Analysis. *Open Forum Infectious Diseases* 2020; 7(1): ofaa005. 10.1093/ofid/ofaa005.
- 22 Chen H-H, Chen Y-M, Chen T-J, Lan J-L, Lin C-H, Chen D-Y. Risk of herpes zoster in patients with systemic lupus erythematosus: a three-year follow-up study using a nationwide population-based cohort. *Clinics (Sao Paulo, Brazil)* 2011; 66(7): 1177–82. 10.1590/s1807-59322011000700009.
- 23 Blank LJ, Polydefkis MJ, Moore RD, Gebo KA. Herpes zoster among persons living with HIV in the current antiretroviral therapy era. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes (1999)* 2012; 61(2): 203–7. 10.1097/QAI.0b013e318266cd3c.
- 24 Curtis JR, Xie F, Yun H, Bernatsky S, Winthrop KL. Real-world comparative risks of herpes virus infections in tofacitinib and biologic-treated patients with rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2016; 75(10): 1843–7. 10.1136/annrheumdis-2016-209131.
- 25 Santella C, Bitton A, Filliter C, Vutcovici M. Anti-TNF Therapy and the Risk of Herpes Zoster Among Patients With Inflammatory Bowel Disease 2021; *Inflammatory Bowel Diseases*.
- 26 Olivera PA, Lasa JS, Bonovas S, Danese S, Peyrin-Biroulet L. Safety of Janus Kinase Inhibitors in Patients With Inflammatory Bowel Diseases or Other Immune-mediated Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology* 2020; 158(6):1554–1573.e12. 10.1053/j.gastro.2020.01.001.
- 27 Failla V, Jacques J, Castronovo C, Nikkels AF. Herpes zoster in patients treated with biologicals. *Dermatology (Basel, Switzerland)* 2012; 224(3): 251–6. 10.1159/000338691.
- 28 Chao C-T, Lai C-F, Huang J-W. Risk factors for herpes zoster reactivation in maintenance hemodialysis patients. *European Journal of Internal Medicine* 2012; 23(8): 711–5. 10.1016/j.ejim.2012.08.005.
- 29 Bastidas A, La Serna J de, El Idrissi M, Oostvogels L, Quittet P, López-Jiménez J et al. Effect of Recombinant Zoster Vaccine on Incidence of Herpes Zoster After Autologous Stem Cell Transplantation: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2019; 322(2): 123–33. 10.1001/jama.2019.9053.
- 30 Mahamud A, Marin M, Nickell SP, Shoemaker T, Zhang JX, Bialek SR. Herpes zoster-related deaths in the United States: validity of death certificates and mortality rates, 1979–2007. *Clinical Infectious Diseases an Official Publication of the Infectious Diseases Society of America* 2012; 55(7): 960–6. 10.1093/cid/cis575.
- 31 Heineman TC, Cunningham AL, Levin MJ. Understanding the immunology of Shingrix, a recombinant glycoprotein E adjuvanted herpes zoster vaccine. *Current Opinion in Immunology* 2019; 59:42–8. 10.1016/j.coi.2019.02.009.
- 32 Voic H, Vries RD de, Sidney J, Rubiro P, Moore E, Phillips E et al. Identification and Characterization of CD4+ T Cell Epitopes after Shingrix Vaccination. *Journal of Virology* 2020; 94(24). 10.1128/JVI.0164-20.
- 33 Cunningham AL. The herpes zoster subunit vaccine. *Expert Opinion on Biological Therapy* 2016; 16(2): 265–71. 10.1517/14712598.2016.1134481.
- 34 Cunningham AL, Heineman TC, Lal H, Godeaux O, Chlibek R, Hwang S-J et al. Immune Responses to a Recombinant Glycoprotein E Herpes Zoster Vaccine in Adults Aged 50 Years or Older. *The Journal of Infectious Diseases* 2018; 217(11): 1750–60. 10.1093/infdis/jiy095.

- 35 Weinberg A, Kroehl ME, Johnson MJ, Hammes A, Reinhold D, Lang N et al. Comparative Immune Responses to Licensed Herpes Zoster Vaccines. *The Journal of infectious diseases* 2018; 218(suppl_2): S81–S87. 10.1093/infdis/jiy383.
- 36 Hastie A, Catteau G, Enemu A, Mrkvan T, Salaun B, Volpe S et al. Immunogenicity of the adjuvanted recombinant zoster vaccine: persistence and anamnestic response to additional doses administered 10 years after primary vaccination. *The Journal of infectious diseases* 2020. 10.1093/infdis/jiaa300.
- 37 Hirzel C, L'Huillier AG, Ferreira VH, Marinelli T, Ku T, Ierullo M et al. Safety and immunogenicity of adjuvanted recombinant subunit herpes zoster vaccine in lung transplant recipients. *American journal of transplantation official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* 2021. 10.1111/ajt.16534.
- 38 Vink P, Ramon Torrell JM, Sanchez Fructuoso A, Kim S-J, Kim S-I, Zaltzman J et al. Immunogenicity and Safety of the Adjuvanted Recombinant Zoster Vaccine in Chronically Immunosuppressed Adults Following Renal Transplant: A Phase 3, Randomized Clinical Trial. *Clinical infectious diseases an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2020; 70(2): 181–90. 10.1093/cid/ciz177.
- 39 Camargo JF, Lin RY, Natori Y, Anderson AD, Alencar MC, Wang TP et al. Reduced immunogenicity of the adjuvanted recombinant zoster vaccine after hematopoietic cell transplant: a pilot study. *Blood advances* 2020; 4(19): 4618–22. 10.1182/bloodadvances.2020002269.
- 40 Lal H, Cunningham AL, Godeaux O, Chlibek R, Diez-Domingo J, Hwang S-J et al. Efficacy of an adjuvanted herpes zoster subunit vaccine in older adults. *The New England Journal of Medicine* 2015; 372(22): 2087–96. 10.1056/NEJMoa1501184.
- 41 Cunningham AL, Lal H, Kovac M, Chlibek R, Hwang S-J, Diez-Domingo J et al. Efficacy of the Herpes Zoster Subunit Vaccine in Adults 70 Years of Age or Older. *The New England Journal of Medicine* 2016; 375(11): 1019–32. 10.1056/NEJMoa1603800.
- 42 Kovac M, Lal H, Cunningham AL, Levin MJ, Johnson RW, Campora L et al. Complications of herpes zoster in immunocompetent older adults: Incidence in vaccine and placebo groups in two large phase 3 trials. *Vaccine* 2018; 36(12): 1537–41. 10.1016/j.vaccine.2018.02.029.
- 43 Oostvogels L, Heineman TC, Johnson RW, Levin MJ, McElhaney JE, van den Steen P et al. Medical conditions at enrollment do not impact efficacy and safety of the adjuvanted recombinant zoster vaccine: a pooled post-hoc analysis of two parallel randomized trials. *Human vaccines & immunotherapeutics* 2019; 15(12): 2865–72. 10.1080/21645515.2019.1627818.
- 44 Dagnew AF, Rausch D, Hervé C, Zahaf T, Levin MJ, Schuind A. Efficacy and serious adverse events profile of the adjuvanted recombinant zoster vaccine in adults with pre-existing potential immune-mediated diseases: a pooled post hoc analysis on two parallel randomized trials. *Rheumatology (Oxford, England)* 2021;60(3):1226–33. 10.1093/rheumatology/keaa424.
- 45 McGirr A, Widenmaier R, Curran D, Espié E, Mrkvan T, Oostvogels L et al. The comparative efficacy and safety of herpes zoster vaccines: A network meta-analysis. *Vaccine* 2019; 37(22): 2896–909. 10.1016/j.vaccine.2019.04.014.
- 46 Izurieta H, Wu Y, Forshee R, Lu Y, Sung H-M, Ehrlich Anger P et al. Recombinant Zoster Vaccine (Shingrix) real-world effectiveness in the first two years postlicensure. *Clinical infectious diseases an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2021(Accepted manuscript).
- 47 Racine É, Gilca V, Amini R, Tunis M, Ismail S, Sauvageau C. A systematic literature review of the recombinant subunit herpes zoster vaccine use in immunocompromised 18-49 year old patients. *Vaccine* 2020; 38(40): 6205–14. 10.1016/j.vaccine.2020.07.049.
- 48 Chlibek R, Bayas JM, Collins H, La Pinta MLR de, Ledent E, Mols JF et al. Safety and immunogenicity of an AS01-adjuvanted varicella-zoster virus subunit candidate vaccine against herpes zoster in adults = 50 years of age. *The Journal of infectious diseases* 2013; 208(12): 1953–61. 10.1093/infdis/jit365.
- 49 López-Fauqued M, Campora L, Delannois F, El Idrissi M, Oostvogels L, Looze FJ de et al. Safety profile of the adjuvanted recombinant zoster vaccine: Pooled analysis of two large randomised phase 3 trials. *Vaccine* 2019; 37(18): 2482–93. 10.1016/j.vaccine.2019.03.043.
- 50 Stevens E, Weinblatt ME, Massarotti E, Griffin F, Emami S, Desai S. Safety of the Zoster Vaccine Recombinant Adjuvanted in Rheumatoid Arthritis and Other Systemic Rheumatic Disease Patients: A Single Center's Experience With 400 Patients. *ACR open rheumatology* 2020; 2(6): 357–61. 10.1002/acr2.11150.
- 51 Maréchal C, Lal H, Poder A, Ferguson M, Enweonye I, Heineman TC et al. Immunogenicity and safety of the adjuvanted recombinant zoster vaccine co-administered with the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in adults ≥50 years of age: A randomized trial. *Vaccine* 2018; 36(29): 4278–86. 10.1016/j.vaccine.2018.05.110.
- 52 Schwarz TF, Aggarwal N, Moeckesch B, Schenkenberger I, Claeys C, Douha M et al. Immunogenicity and Safety of an Adjuvanted Herpes Zoster Subunit Vaccine Coadministered With Seasonal Influenza Vaccine in Adults Aged 50 Years or Older. *The Journal of infectious diseases* 2017; 216(11): 1352–61. 10.1093/infdis/jix481.
- 53 Strezova A, Lal H, Enweonye I, Campora L, Beukelaers P, Segall N et al. The adjuvanted recombinant zoster vaccine co-administered with a tetanus, diphtheria and pertussis vaccine in adults aged ≥50 years: A randomized trial. *Vaccine* 2019; 37(39): 5877–85. 10.1016/j.vaccine.2019.08.001.