

Herpes zoster aşısı

Prof. Dr. Volkan Korten

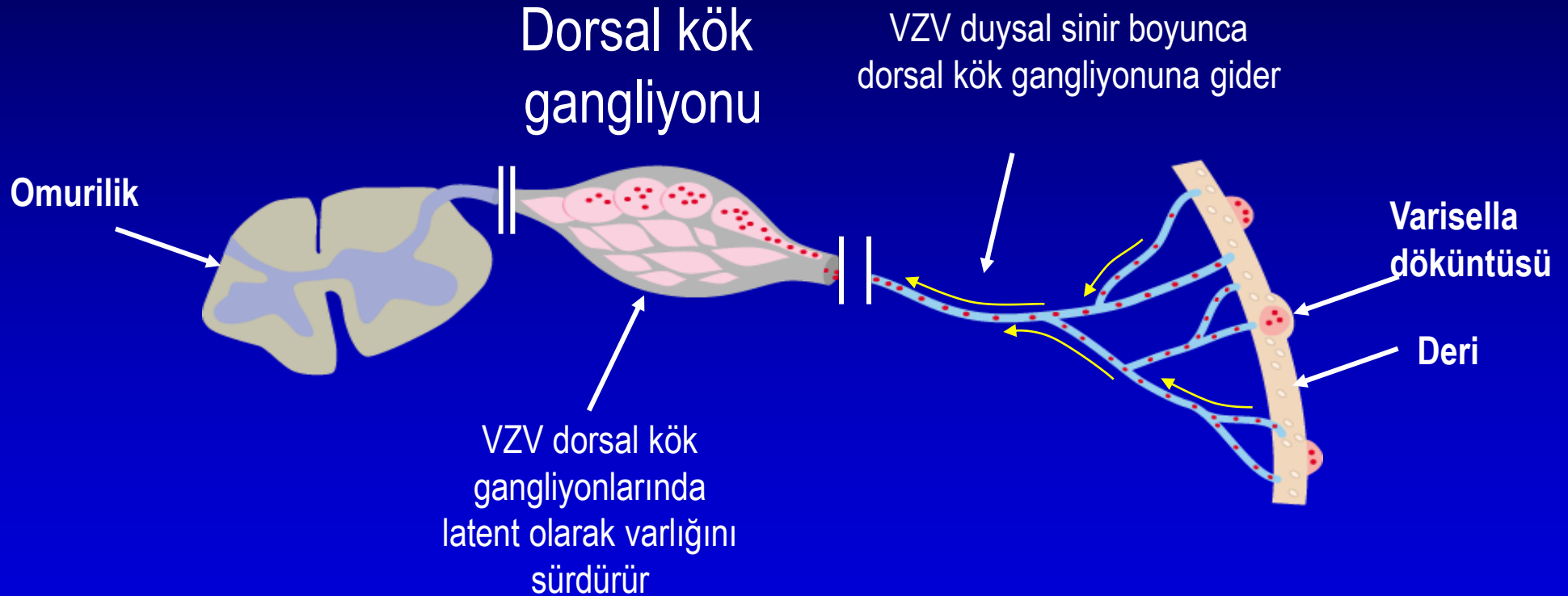
Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi
İnfeksiyon Hast. ve Klin. Mikrobiyoloji AD

VZV aşıları

Varisella - aşı öncesi

- ABD' de yılda 4 milyon vaka
 - % 90' dan fazlası çocuklar
 - yaklaşık 11.000 hastaneye yatış
 - 20 yaş altında yıllık 100-150 ölüm
-
- tek antijenli Varivax (1350 pfu), MMR ile kombine MMRV, ileri yaşta Zostavax (19.400 pfu) –
canlı, zayıflatılmış VZV Oka suşu

Varicella zoster, primer enfeksiyon sürecinde latent hale gelir



VZV=varisella zoster virüsü.

Image adapted from Johnson RW. *Expert Rev Vaccines*. 2010;9(3 Suppl):21–26.

Straus SE et al. In: Freedberg IM et al, eds. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. 5th ed. Vol 2. McGraw-Hill; 1999:2427–2450.

Latent VZV Enfeksiyonunun Yeniden Aktifleşmesi Herpes Zosterin Klinik Tablolarıyla Sonuçlanır¹⁻³



PHN=postherpetik nevralji; VZV=varisella zoster viüsü.

1. Oxman MN. In: Arvin AM et al, eds. *Varicella-Zoster Virus: Virology and Clinical Management*. Cambridge, UK: Cambridge University Press; 2000:246–275.

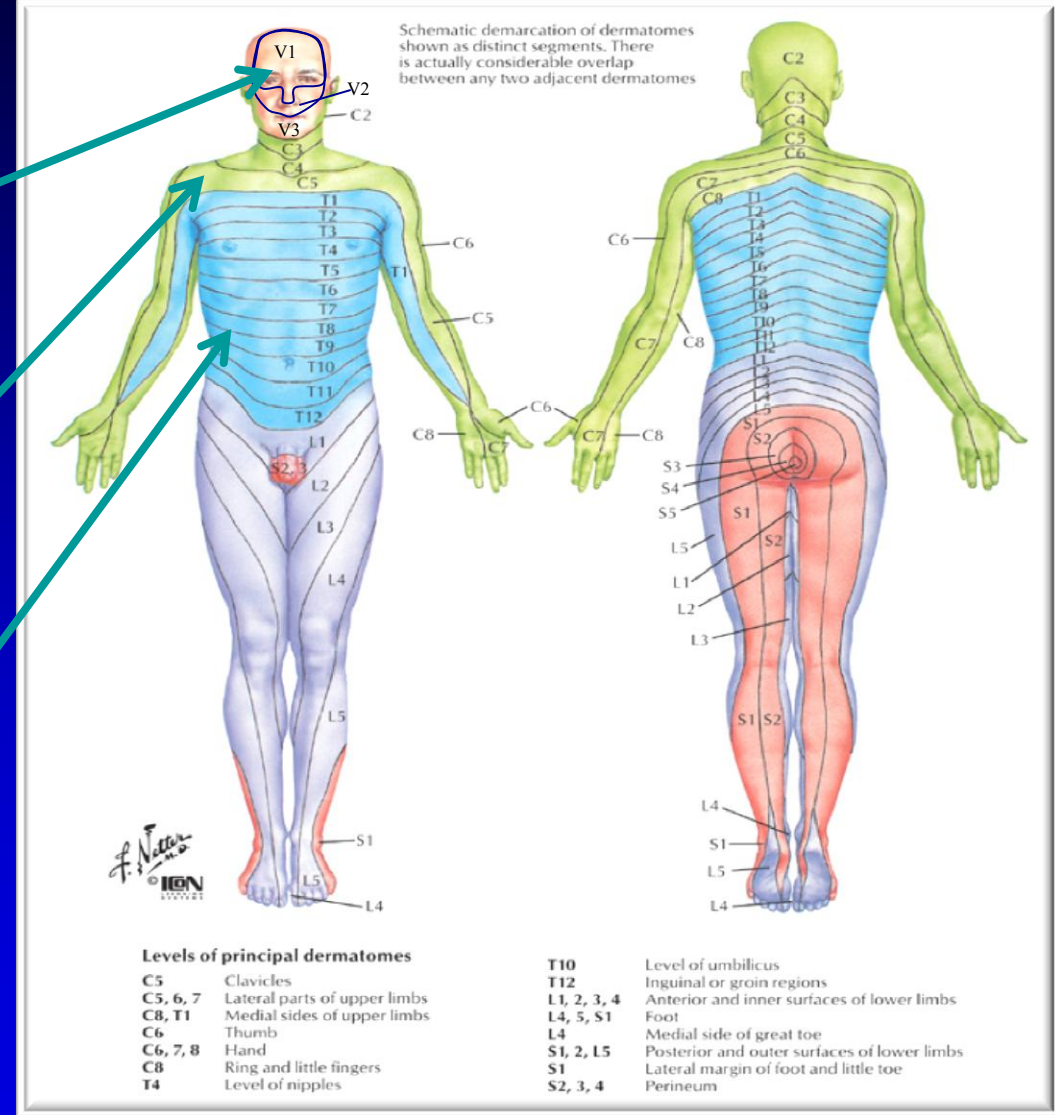
2. Harpaz R et al. *MMWR*. 2008;57(RR-5):1–30.

3. Weaver BA. *J Am Osteopath Assoc*. 2009;109(6 suppl 2):S2–S6.

Herpes Zoster Döküntüsü Dermatomlar Boyunca Dağılım Gösterir



© Dr. P. Marazzi / Photo Researchers, Inc.

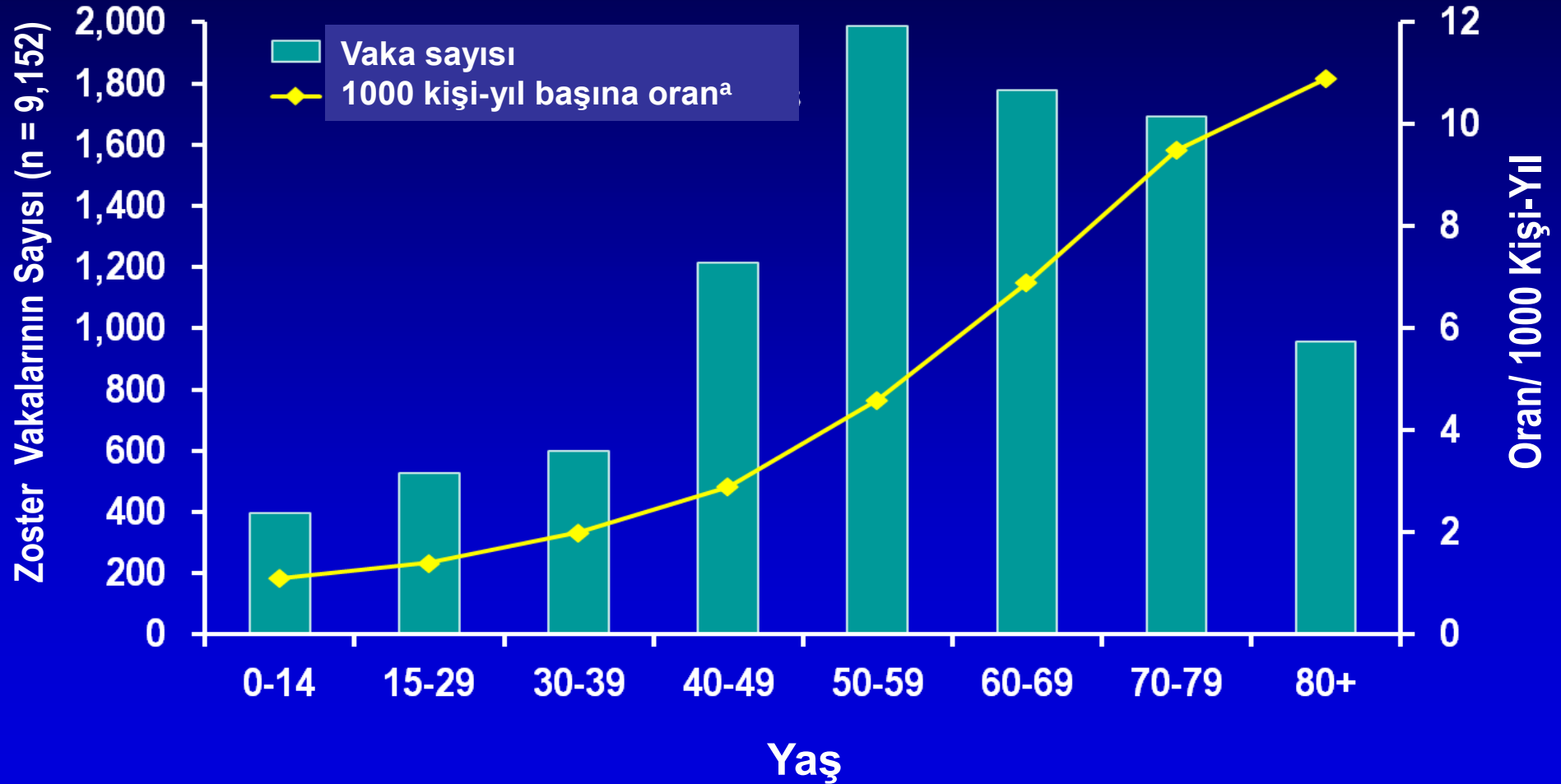


Herpes Zoster Riski

- Amerika Birleşik Devletleri' nde zoster riski yüksektir¹
 - 40 yaş ve üzeri yetişkinlerin yaklaşık %99.5' i, VZV-IgG (+)
- Zosterin insidansı ve şiddeti yaşla birlikte artar^{1,2}
- Batı ülkelerinde hayatın bir döneminde zona olma olasılığı % 20-35 *Benbernou A, Eur J Pain 2011; 15:1100-6*

CDC' ye göre yaklaşık olarak her 3 kişiden 1' inde yaşamlarının bir döneminde zoster gelişecektir¹

2000 Yılında Yaş Grubuna göre Zoster İnsidansı



^a2000 yılındaki A.B.D. nüfusu için yaşa spesifik oranlar

Insinga RP et al. *J Gen Intern Med.* 2005;20:748–753.

Zosterin Komplikasyonları

- Nörolojik^{1,2}
 - Postherpetik nevralji (PHN, en yaygın)
Zosterli hastaların %10-%18' inde görülür
 - Duyum kaybı, allodini (ağrılı olmayan uyarana ağrı yanıtı), kranyal ve motor nöron palsileri, meningoensefalit, işitme kaybı
- Oftalmik^{1,2}
 - Oftalmik Herpes zoster (OHZ)
Zosterli hastaların %10-%25' inde görülür
 - Görme bozukluğu, ptozis (göz kapağı düşüklüğü), ağrı, yüzde skarlaşma
 - Keratit
- Deri tutulumları²
 - Skarlaşma, bakteri süperenfeksiyonu
- İç organların tutulumu (nadir)²
 - Hepatit, miyokardit, perikardit, artrit



© Hemera Technologies/ AbleStock.com/ Jupiter Images. Gerçek hasta değildir.

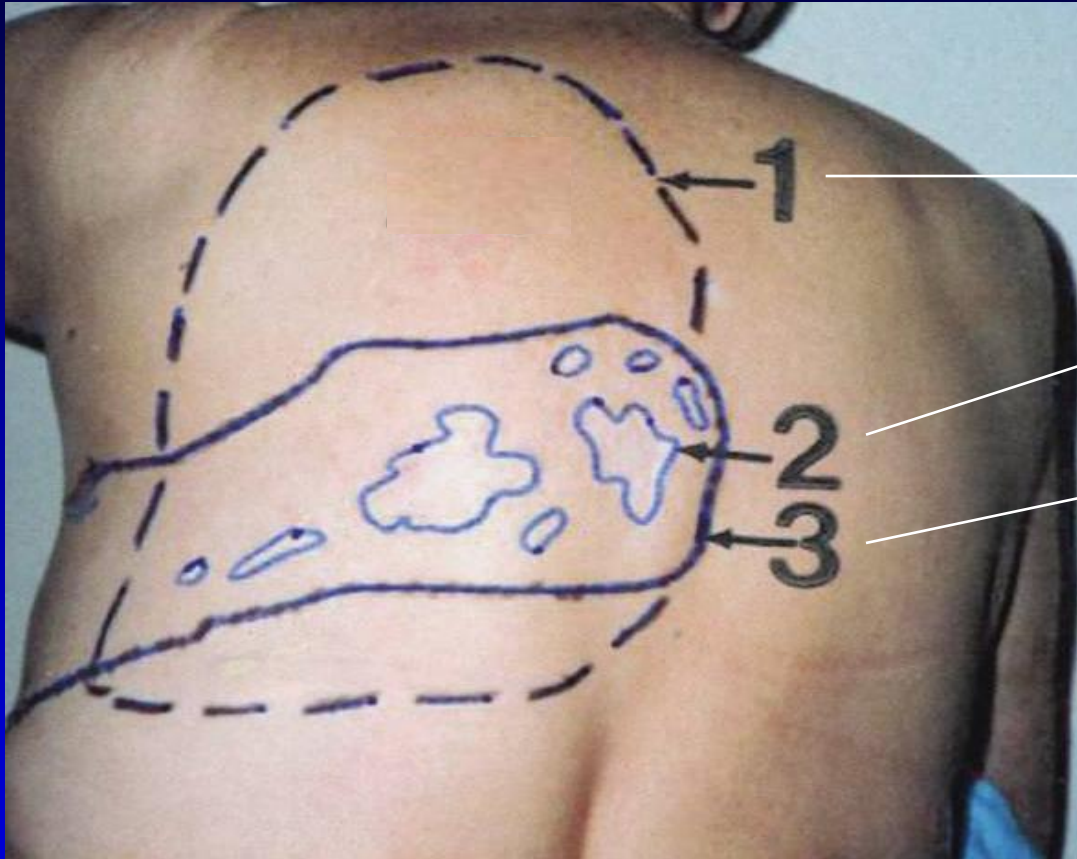


Pavan-Langston D. Ophthalmic zoster. In: Arvin AM, Gershon AA, eds. Varicella-Zoster Virus: Virology and Clinical Management. Cambridge, UK: Cambridge University Press; 2000:276–298. İzinle basılmıştır.

1. Harpaz R et al. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2008;57(RR-5):1–30.

2. Oxman MN. *Varicella-Zoster Virus: Virology and Clinical Management.* Cambridge University Press; 2000:246–275.

PHN - Duysal Anormallikler



Reprinted from Schmader K et al, The epidemiological, clinical, and pathological rationale for the herpes zoster vaccine, J Infect Dis, 2008, Vol 197, Suppl 2, p S207-S215, by permission of Oxford University Press on behalf of the Infectious Diseases Society of America.

Allodini (ağrısız uyarıcı ile ağrı)

Postherpetik skarlaşma

Parestesi: yanma, karıncalanma

Disestezi: dokunma duyumunda değişiklik

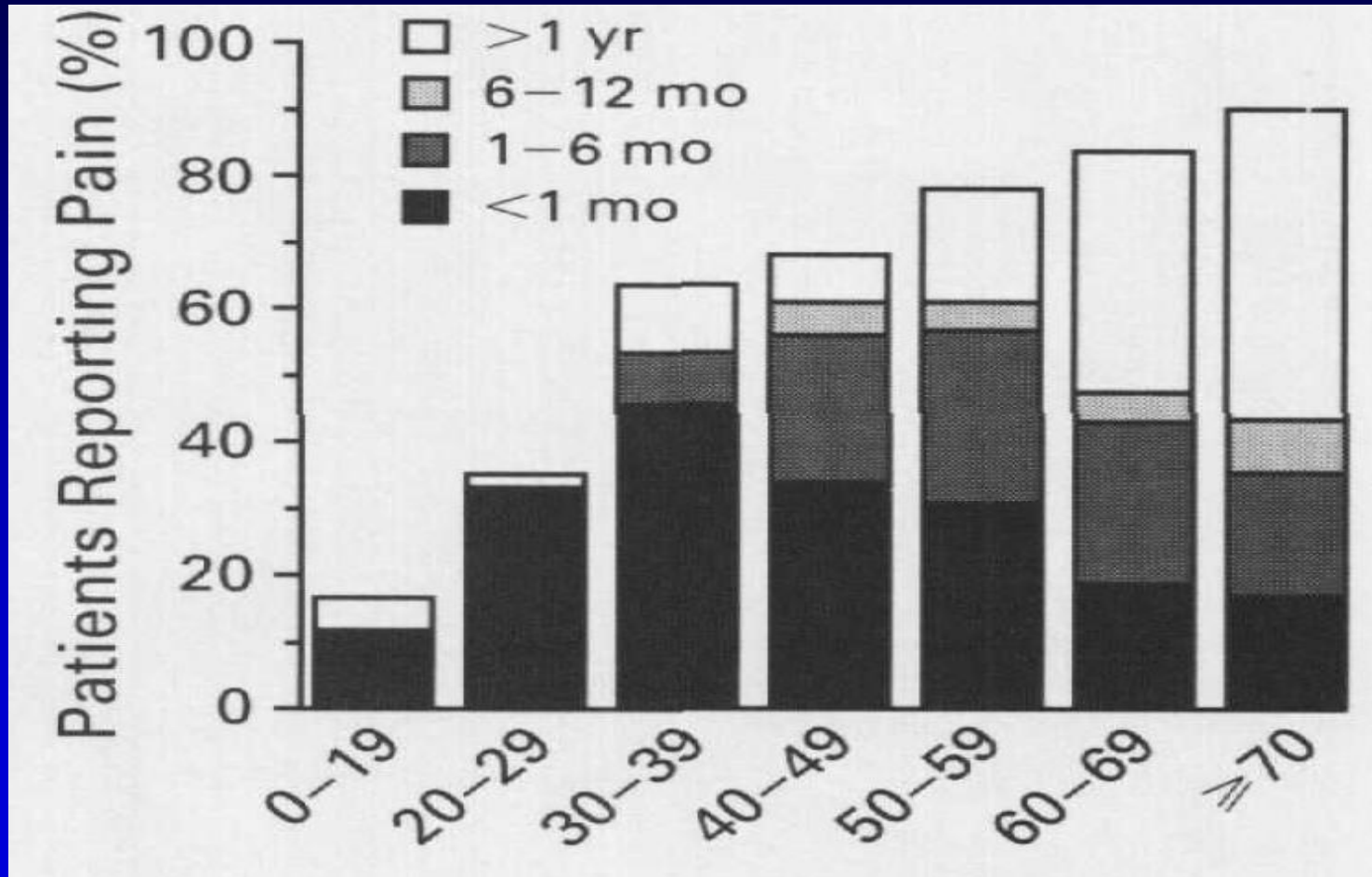
Hiperestezi: ağrıya aşırı cevap

Kaşınma

PHN=postherpetik nevralji.

1. Watson CPN et al. In: Watson CPN, Gershon AA, eds. *Herpes Zoster and Postherpetic Neuralgia, 2nd Revised and Enlarged Edition*. Vol 11. Amsterdam, The Netherlands: Elsevier Science BV; 2001:167-182.

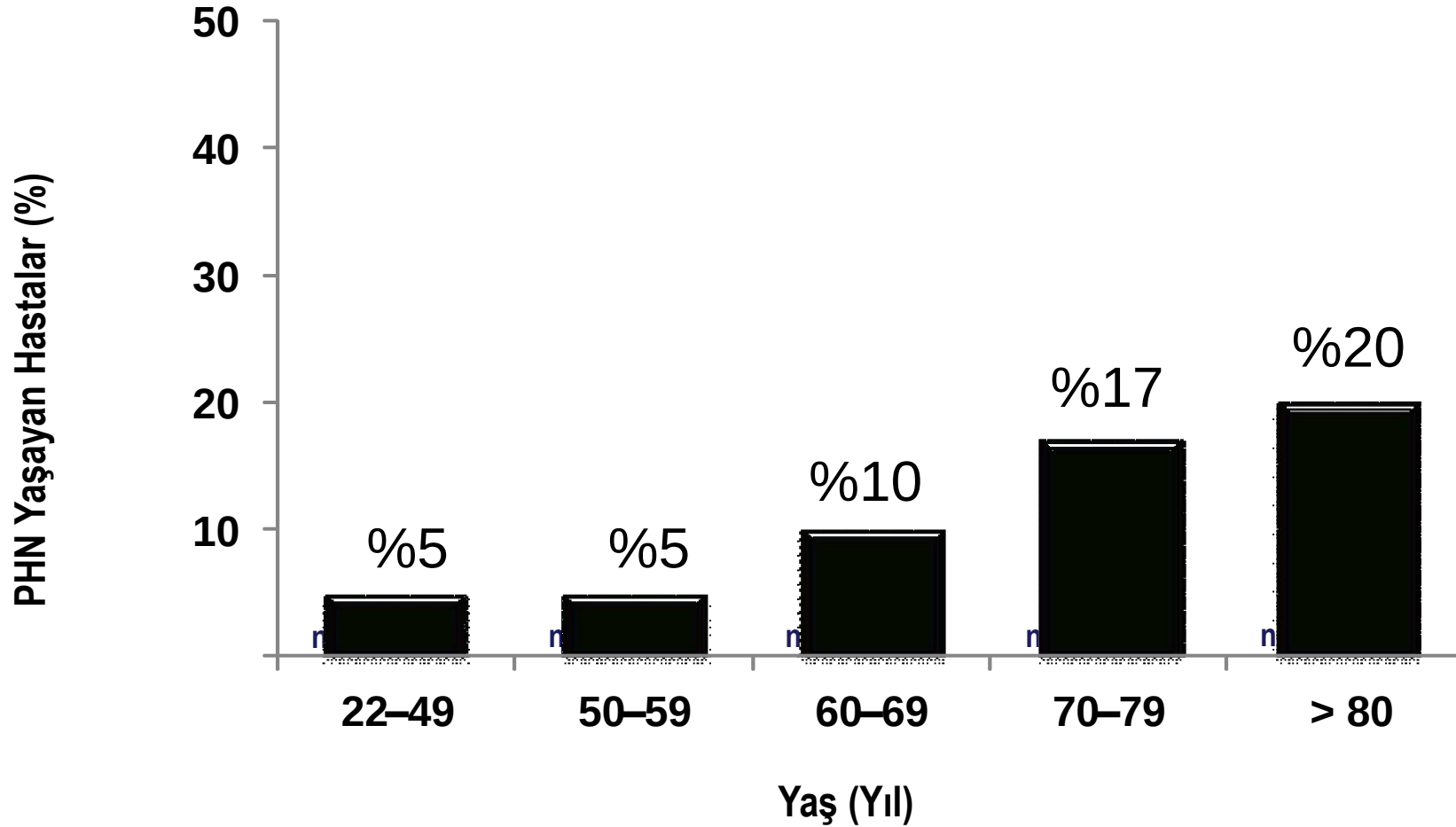
Post herpetik nevralji



Yaş

Kost R et al. N Engl J Med. 1996;335:32-42.

İleri Yaş PHN İnsidansında Artışla İlişkilidir (Amerika Birleşik Devletleri)^{1,a}



PHN=postherpetik nevralji.

^a Bu, Olmsted İli, Minnesota' da ikamet eden, 1 Ocak 1996 ile 31 Aralık 2001 arasında HZ tanısı doğrulanmış 22 yaş ve üzeri 1,669 yetişkini içeren geriye dönük, topluma dayalı bir çalışmaydı. PHN en az 90 gün devam eden ağrı olarak tanımlanmıştır.

1. Yawn BP et al. *Mayo Clin Proc.* 2007;82:1341-1349.

Antiviral tedavi

- İlk 72 saatte verilen antiviral tedavi – yeni lezyon oluşumunu azaltıyor, kurutlanmayı hızlandırıyor, viral saçılma süresini kısaltıyor.

Cohen JI, N Engl J Med 2013;369:255-63.

- Ama meta-analizler PHN'ye önemli etkisi olmadığını gösteriyor.

Tyring SK, Arch Fam Med 2000;9:863-9.



Herpes zoster 'in diğ er komplikasyonları daha seyrek, ancak aynı derecede ciddidir

Ramsay Hunt Sendromu



Kanalda vezik l ve ağırı,
dilde uyuşma,
y z felci

Bakteri S perenfeksiyonu

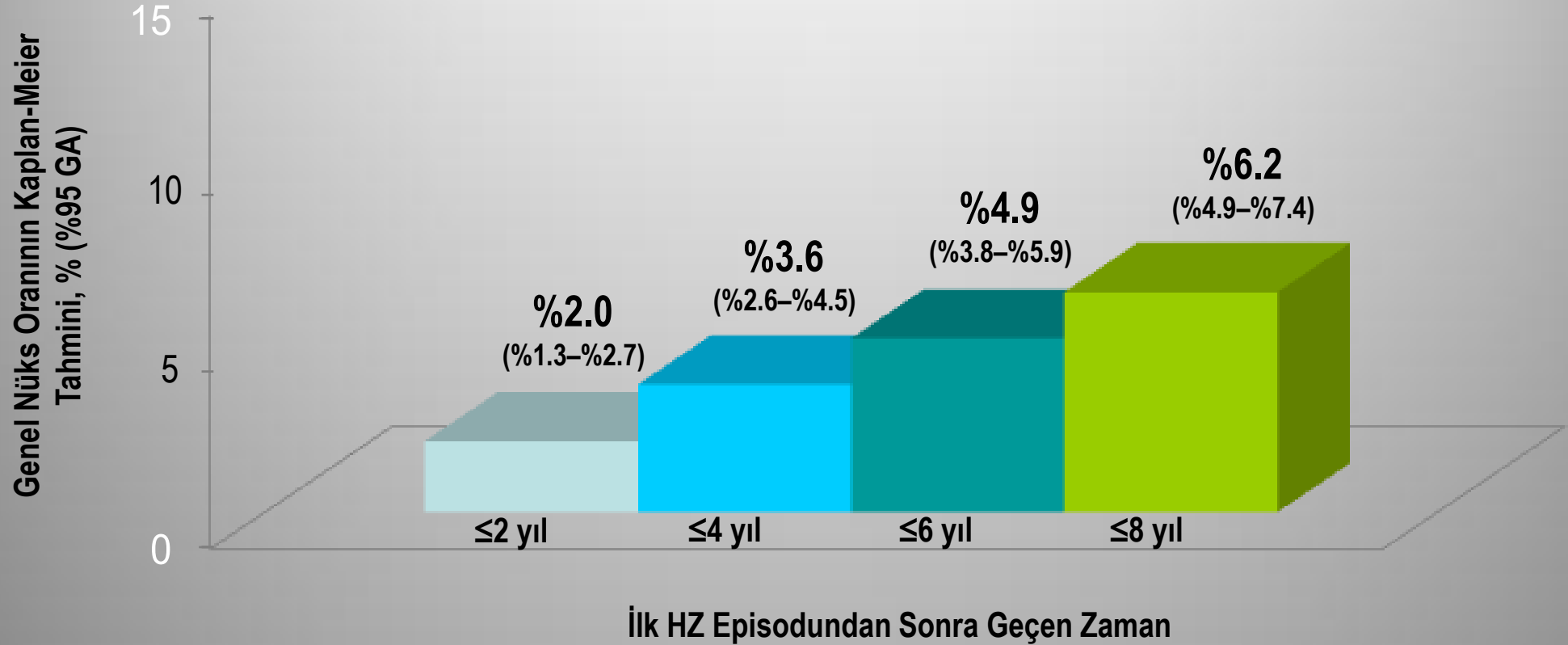


Image courtesy of Manolette Roque, MD, Ophthalmic Consultants
Philippines Co, EYE REPUBLIC Ophthalmology Clinic.

HZ hastalık yükü (Master – Kanada)

	Hastalık dönemi			
	Prodromal	Akut	Subakut	Postherpetik
Raş başlangıcından itibaren gün	Raş öncesi	0-30 g	31-90 g	> 90 g
Dönem başlangıcında ağrı	% 74	% 95	% 58	% 24
Ortalama ağrı şiddeti (/10)	5.9	6.3	3.8	3.8
Ortanca ağrı süresi (gün)	5 g	33 g		77 g

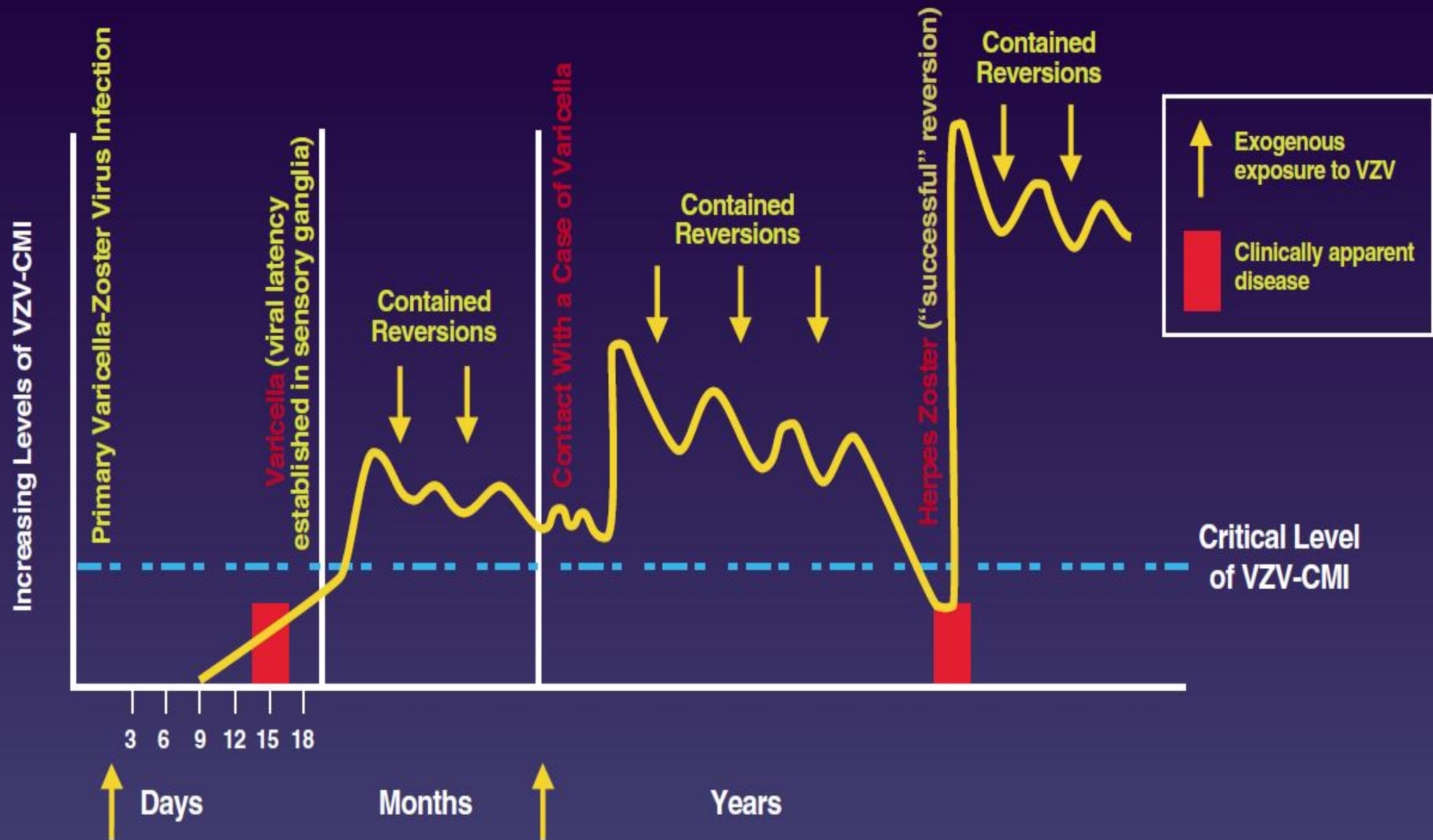
İlk HZ Episodundan Sonra Genel Nüks Oranları (Amerika Birleşik Devletleri)^{1,a}

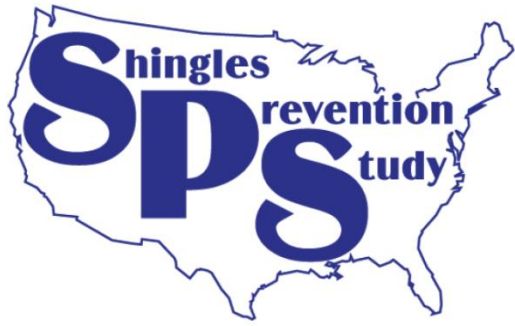


HZ=herpes zoster.

^a Bu, Olmsted İli, Minnesota’da ikamet eden, 1 Ocak 1996 ile 31 Aralık 2001 arasında HZ tanısı doğrulanmış 22 yaş ve üzeri 1,669 yetişkini içeren geriye dönük, topluma dayalı bir çalışmaydı. 31 Aralık 2007’ye kadar devam eden takip döneminde 95 yetişkinde toplam 105 HZ nüksü görülmüştür.

1. Yawn BP et al. *Mayo Clin Proc.* 2007;82:1341–1349.





Zona önleme çalışması

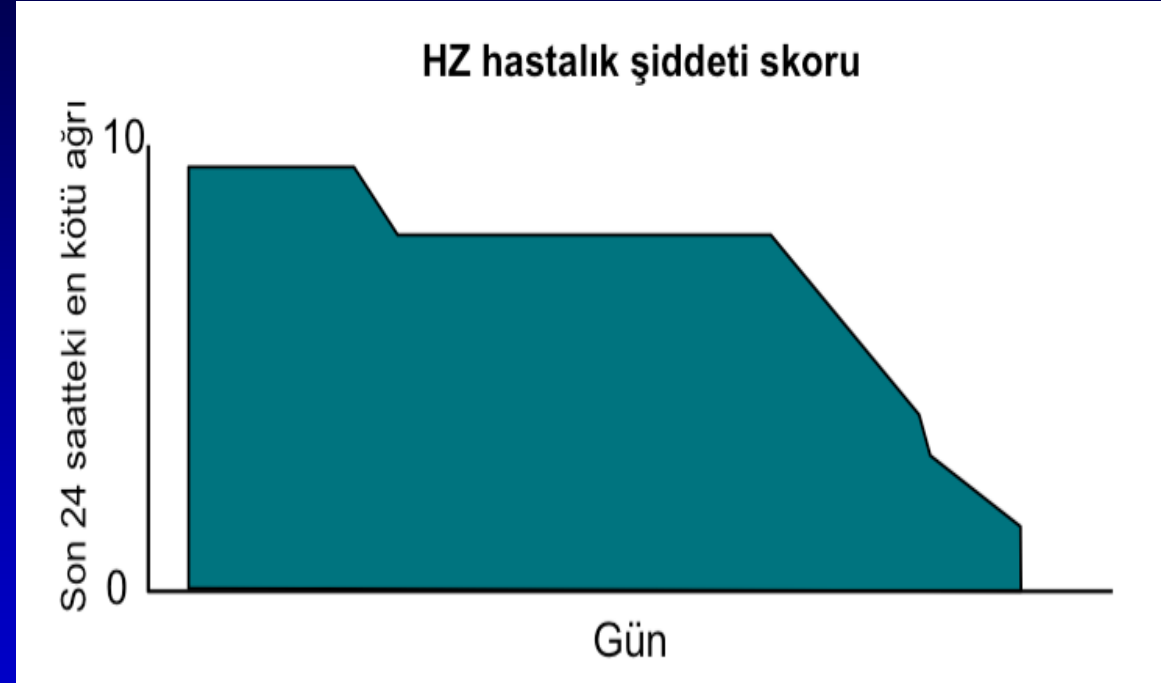
≥ 60 yaşındaki kişilerde yapılmış 1:1 plasebo kontrollü, çift kör, çok merkezli bir çalışma
(n: 38,546)

Sonuçlar:

- Hastalık yükü (süre ile ilişkili ağrı şiddeti)
- PHN insidansı
- Herpes zoster insidansı

Hastalık yükü

- Hastalık yükü: ağrı ve rahatsızlık şiddetini gösterebilen bir indeks: 182 gün boyunca, aşının zona sıklığı ile ağrı şiddet ve süresine etkisini ölçebilmektedir

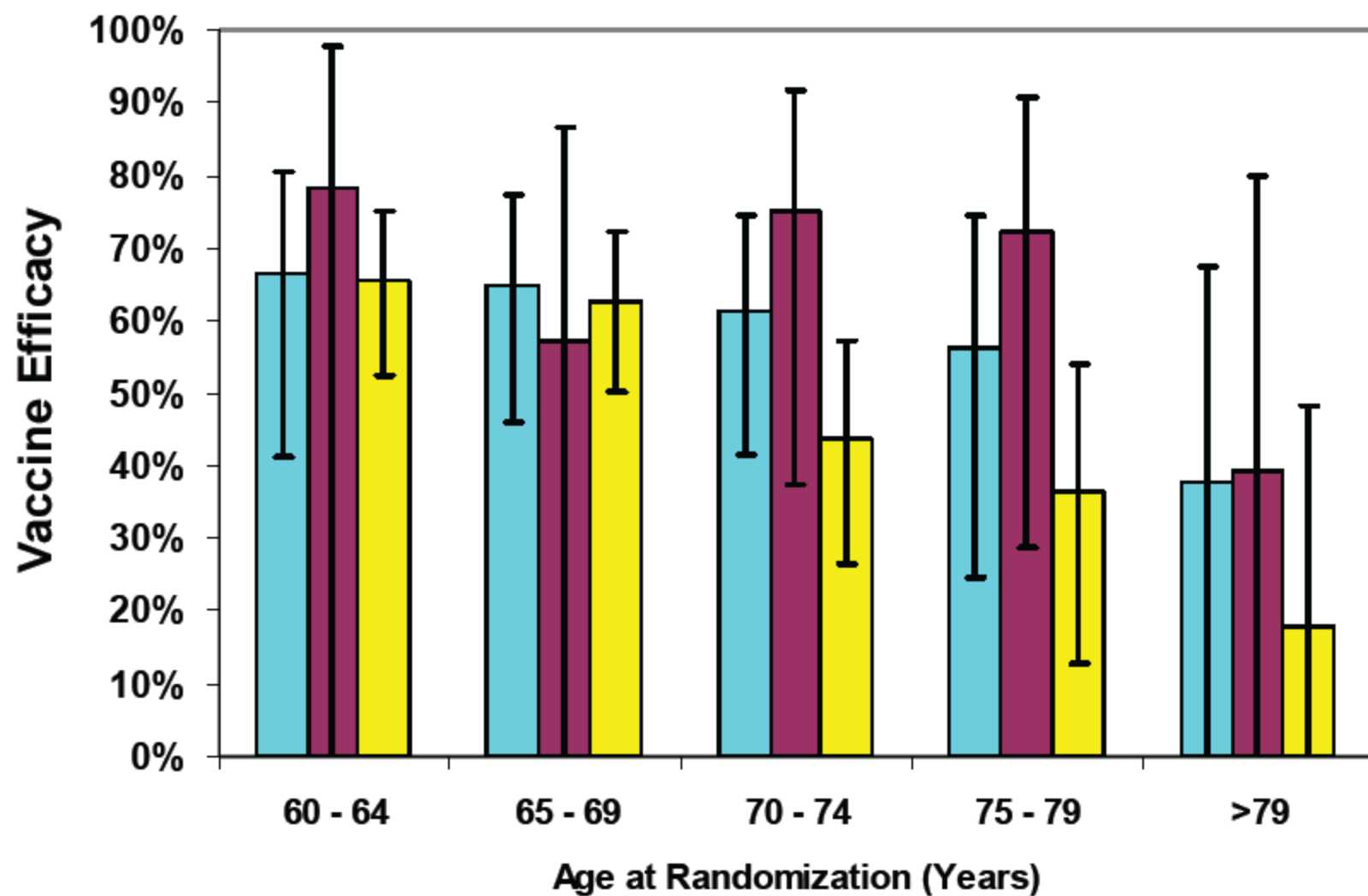


- PHN: 0-10 ağrı skalasında 3 ve üstü şiddetinde ağrı, > 3 ay

SPS – Tüm yaşlar

Sonuç	Aşı etkinliği (%) (95% CI)
Hastalık yükü	61.1 (51.1-69.1)
PHN insidansı	66.5 (47.5-79.2)
HZ insidansı	51.3 (44.2-57.6)

Zoster Vaccine Efficacy vs. Age



■ HZ Burden of Illness (BOI)

■ Incidence of PHN

■ Incidence of HZ

Zostavax – etkinlik sonuçları

	60 yaş üstü etkinlik (SPS)	50-59 (ZEST)	60-69 (SPS)	70 yaş üstü (SPS)
Herpes zoster	% 51	% 70	% 64	% 38
PHN	% 67	NA	% 66	% 67

Enjeksiyon Bölgesindeki ve Sistemik İstenmeyen Olaylar

Zona Önleme Çalışmasının İstenmeyen Olay Takibi (aşılamadan 0-42 gün sonra)

	ZOSTAVAX® [Canlı Zoster Aşısı (Oka/Merck)] (n = 3,345) %	Plasebo (n= 3,271) %
İstenmeyen Olay		
<i>Enjeksiyon Bölgesi</i>		
Eritem*	33.7	6.4
Ağrı/hassasiyet*	33.4	8.3
Şişlik*	24.9	4.3
Hematom	1.4	1.4
Kaşıntı	6.6	1.0
Sıcaklık	1.5	0.3
<i>Sistemik</i>		
Baş ağrısı	1.4	0.8

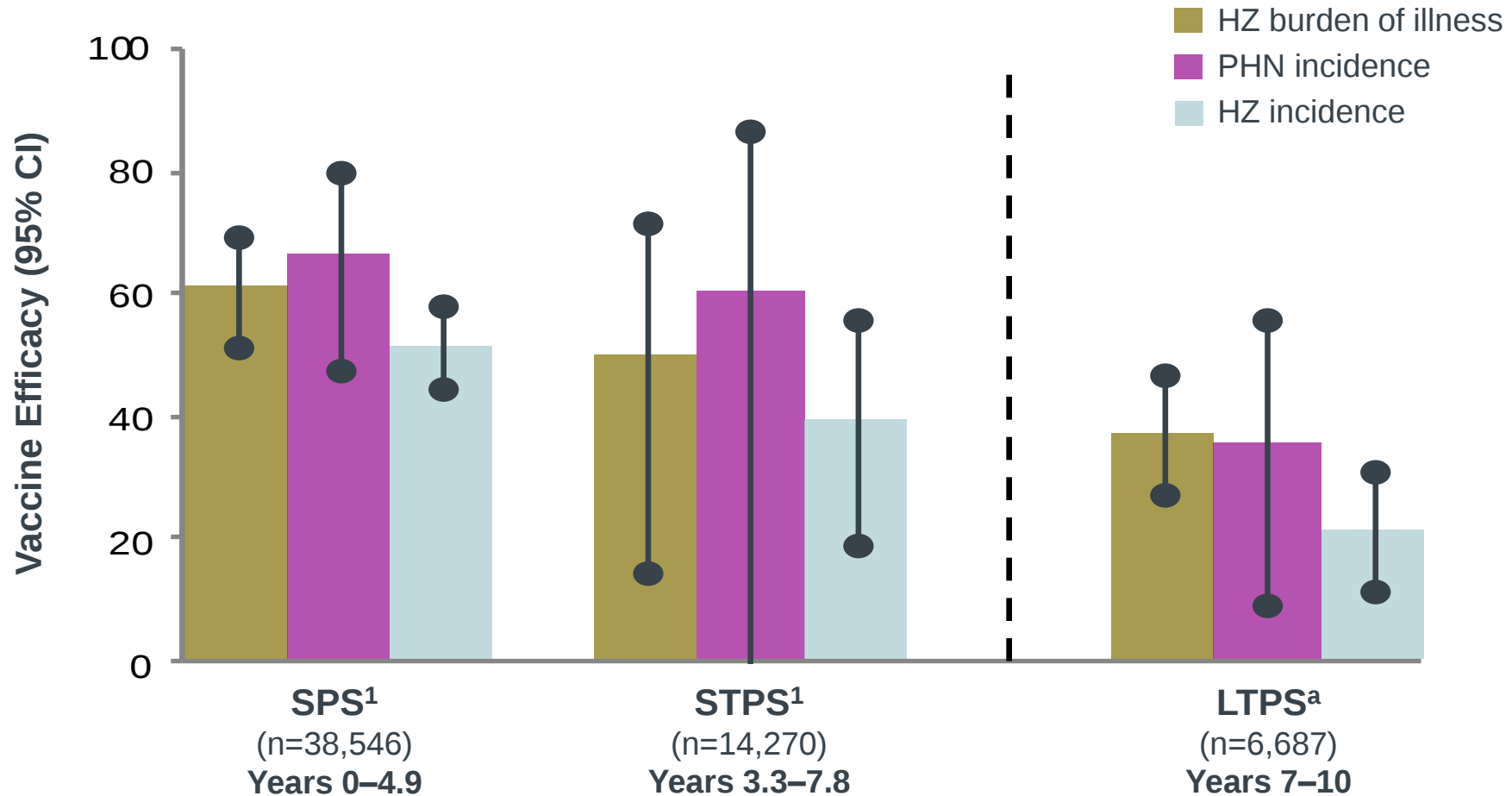
*Sadece talep edilmiş bir istenmeyen olayı ifade eder. Enjeksiyon bölgesindeki istenmeyen olayların bildirimi sadece aşılamadan sonra 0-4 günde talep edilmiştir.

SPS – immunolojik çalışma

- VZV' a karşı oluşan hücresel immun yanıtın Herpes zoster' e bağlı morbiditeyi azalttığı, buna karşın antikor titrelerinin böyle bir etkisi olmadığı
- Zona başlangıcından 3 hafta sonra bakılan antikor titreleri en yüksek olanlarda ise daha şiddetli zona
- İleri yaşlarda hücresel yanıt hafızasının daha düşük olduğunu
- Hastalığın kendisi ve aşı, benzer hücresel yanıt oluşturmakta

LTPS: Canlı Zoster Aşısı [Oka/Merck]) Etkinliği Aşılamadan Sonra Yıllar Boyu Devam Eder ¹

Uzun Süreli Kalıcılık Alt Çalışması



CI=confidence interval; HZ=herpes zoster; LTPS=Long-term Persistence Study; PHN=postherpetic neuralgia; SPS=Shingles Prevention Study; STPS=Short-term Persistence Study.

^aResults from LTPS are not directly comparable to those from SPS or STPS.

1. Schmader KE et al. *Clin Infect Dis*. 2012;55:1320–1328. Adapted with permission, Schmader KE et al, Persistence of the efficacy of zoster vaccine in the Shingles Prevention Study and the Short-Term Persistence Substudy, *Clinical Infectious Diseases*, 2012, Vol. 55, Issue 10, p 1320–1328, by permission of Oxford University Press, on behalf of the Infectious Diseases Society of America.

- İleri yaşlarda aşıya karşı cevabın körelmesinin doz arttırarak veya rapellerle üstesinden gelinip gelinemeyeceği ?
- Birçok gelişmiş ülkede aşı maliyet etkin olarak değerlendirilmektedir (nnv: 22)

ZOSTAVAX® (Canlı Zoster Aşısı) Kullanımına İlişkin ACIP Tavsiyeleri (2008-2014)

- CDC' nin Bağışıklama Uygulamaları Danışma Komitesi'ne göre,

Herpes zoster aşısı 60 yaş ve üzeri uygun nitelikteki tüm hastalara klinikte ilk karşılamada teklif edilmelidir.

(Daha önce zona geçirenlere de verilebilir)

- Gebeler, primer ve akkiz immun yetmezliği olanlar veya jelatin, neomycin veya diğer aşı komponentlerine allerji öyküsü olanlara aşı verilmemeli
- Diğer koruyucu önlemlerle bağlantı kurulmalı

1. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention of herpes zoster: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*. 2008;57(RR-5):1-30.
2. Hales CM, Harpaz R, Ortega-Sanchez I, Bialek SR; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Update on recommendations for use of herpes zoster vaccine. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2014 Aug 22;63(33):729-31.

ZOSTAVAX® (Canlı Zoster Aşısı) ile ilgili ACIP Tavsiyeleri: Özel Gruplar ve Durumlar^{1,a}

- İmmün supresif tedavi alması öngörülen kişiler:
 - Aşı immün supresif tedaviye başlanmadan en az 14 gün önce verilmelidir, ancak 1 ay bekleme süresi tavsiye edilebilir.
- Antiviral ilaçlar alan kişiler:
 - Aşı uygulanmadan en az 24 saat önce ilaçları kesiniz.
 - Bu ilaçlar zoster aşısı uygulandıktan sonra en az 14 gün kullanılmalıdır.
- İmmün supresif tedavi alan kişilere bu tip tedavinin kesilmesinin üzerinden en az 1 ay geçinceye kadar aşı uygulanmamalıdır.
- Şiddetli akut hastalığı olan kişiler:
 - Akut hastalıkta, örneğin ateş varlığında, aşılanmanın ertelenmesi düşünülmelidir.
 - Aktif, tedavi edilmeyen tüberkülozlu hastalarda aşılama ertelenmelidir.

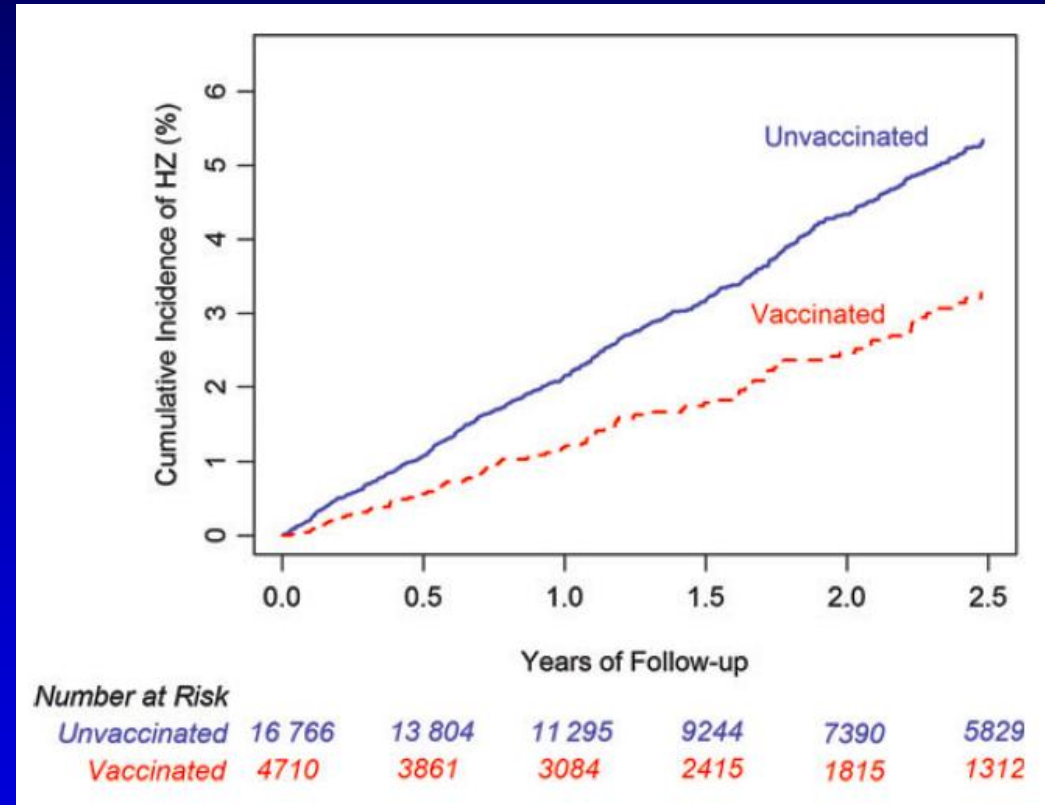
ACIP = Bağışıklama Uygulamaları Danışma Komitesi

^a ACIP tavsiyeleri ZOSTAVAX® (Canlı Zoster Aşısı) Reçeteleme Bilgisi ile her zaman uyumlu olmayabilir. Merck kendi ürünlerinin Reçeteleme Bilgisinde belirtilenden farklı herhangi bir şekilde kullanımını önermez.

1. Harpaz R et al. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2008;57(RR-5):1–30.

HZ aşısı olmuş kişiler kanser kemoterapisi alırsa koruma etkilenir mi ?

- Güney Kaliforniya'da > 60 yaş kemoterapi başlanan, daha önce aşı olmuş ve olmamış
- 30 ay takip boyunca HZ
 - Aşı olmuş: %3.28, 12.87 / 1000 hasta-yılı
 - Aşı olmamış: %5.34, 22.05 / 1000 hasta-yılı
- HR 0.58 (CI: 0.46-0.73), % 42 koruma
- 60 gün içinde aşı olanlarda fark gösterilememiş
- Aşı olanlardan hastaneye yatan yok, olmayanlardan 6 hasta



VZV ve polisakkarit pnömokok aşısı aynı anda verilebilir mi?

- Birlikte verildiğinde 4.hf'da antikor cevabının azaldığını gösteren bir çalışma mevcut

» MacIntyre CR, Hum Vaccine 2010;6:894–902.

- Antikor cavabı reaktivasyonla ilişkili değil

PPSV23 + VZV

(aynı anda)

PPSV23 1 ay – 1yıl önce

4.54/ 1000 hasta yılı

4.51/ 1000 hasta yılı

HZ'de artış olduğunu gösteren bir delil yok

Tseng HF, Vaccine 2011;29:3628–32.

Onay almış - ödenmeyen aşılar (1)

- Hekimlerin rolü
 - bazı malpractice sigortaları sorumluluğu tanıyor
 - ödenmese de hasta bilgilendirilmeli
- Eczacıların rolü (bazı ülkelerde aşı yapma hakları var)
- Halk sağlığı kuruluşlarının rolü (ödense de ödenmese de doktorları ve halkı bilgilendirme yapanlar var)
- Profesyonel organizasyonlar (örn. Dernekler)
- Üreticilerin rolü

Onay almış - ödenmeyen aşılar (2)

- Halkın farkındalığını arttırmak ve eğitim
- Düşük gelirli kişilerin ulaşımını kolaylaştıracak tedbirler (kolay ulaşım programları, indirimler vs)
- Halkın bu aşılara bakış açısını değiştirmek:
(Devletin ödemediği aşı ihmal edilebilir)