

# Zona Aşısı

Dr. Selda Sayın Kutlu  
Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi  
İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik  
Mikrobiyoloji AD

7.

**ULUSAL ERİŞKİN  
BAĞIŞIKLAMASI  
SİMPOZYUMU**

18-19 ŞUBAT 2022 / The Ankara Hotel, Ankara

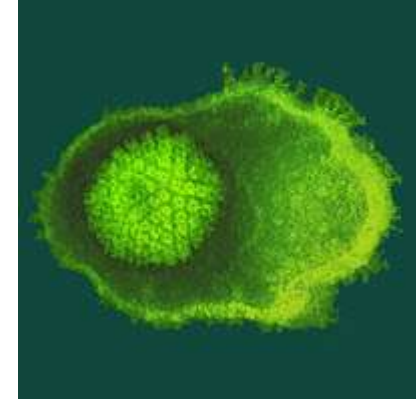
**EBÇG** KLİNİK DERNEĞİ ERİŞKİN  
BAĞIŞIKLAMASI ÇALIŞMA GRUBU

HİBRİT

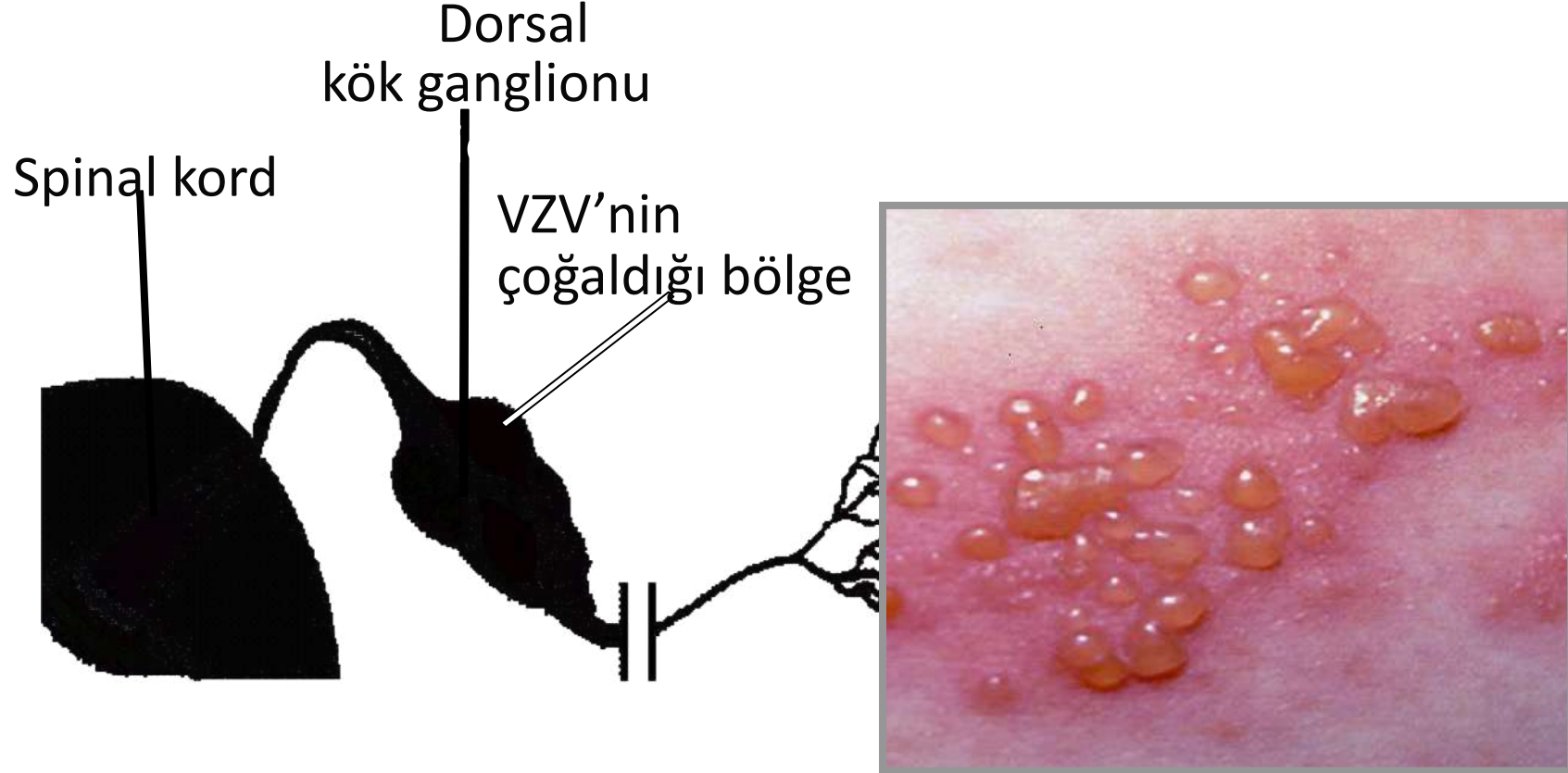


# Sunum planı

- Giriş
- Epidemiyoloji
- Komplikasyonları
- Canlı zoster aşısı
- Rekombinan zoster aşısı
- Aşılama önerileri



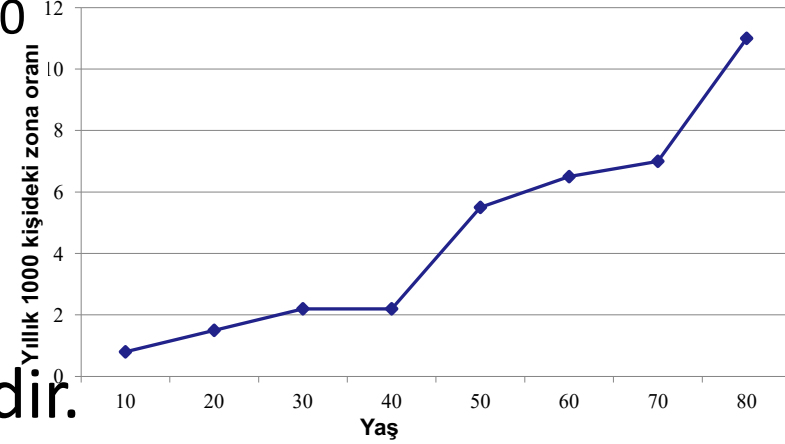
# Herpes zoster, VZV'nin reaktivasyonu sonucu oluşur



Medulla spinalis boyunca arka kök veya bazı kraniyal sinir ganglionlarında latent olarak bulunan VZV'nin reaktivasyonu ile oluşur

# Herpes zoster epidemiyoloji

- Yaşam boyu bir kişinin Herpes Zoster (HZ) geçirme riski yaklaşık %30
  - 50 yaş üstünde zona insidansı artmakta
  - 85 yaşına kadar zona geçirme riski %50
- Yıllık HZ insidansı 1000 kişide 3.4 vaka
- 9. dekatta insidans 1000 kişide 11 vakaya yükselmektedir.



- İmmün kompetan kişide HZ rekürrens riski ~ %4
  - HZ rekürrens riski yılda %1'den az

Insinga RP, et al. *J Gen Intern Med* 2005; 20:748-53.

Yawn BP, et al. *Mayo Clin Proc* 2007; 82: 1341-9

# Herpes zoster epidemiyoloji

- **Önemli risk faktörleri**
  - ✓ Yaş ( $\geq 50$  yaş)
  - ✓ Hücresel immün yetmezlik
  - ✓ İmmün baskılayıcı tedavi
- **Diğer risk faktörleri**
  - ✓ İrk (beyaz ırk > siyah ırk)
  - ✓ Cinsiyet (kadın > erkek)
  - ✓ Stress, kronik hastalık
  - ✓ Travma
  - ✓ Ailede zona geçirme öyküsü
  - ✓ Majör depresyon

# Yaşlanan bağışıklık sistemi latent VZV'nin reaktivasyonuna neden olur

- İmmün yaşlanma, hümmoral ve hücre aracılı bağışıklığın azalmasına neden olur
- İmmün yaşlanmanın özellikleri:
  - Düzensiz sitokin üretimi
  - Birikmiş lenf nodu fibrozisi
  - Lenfosit disfonksiyonu
- İmmün yaşlanma viral ve bakteriyel infeksiyonların artan şiddeti/sekeli ile ilişkili
  - Yaşa bağlı komorbiditeler zona komplikasyon riskini artırır
- Hücre aracılı bağışıklığı azaltan durumlar (lenfoproliferatif hastalık, HIV infeksiyonu vb), aynı yaştaki kişilere göre 20-100 kat daha fazla risk artırır.

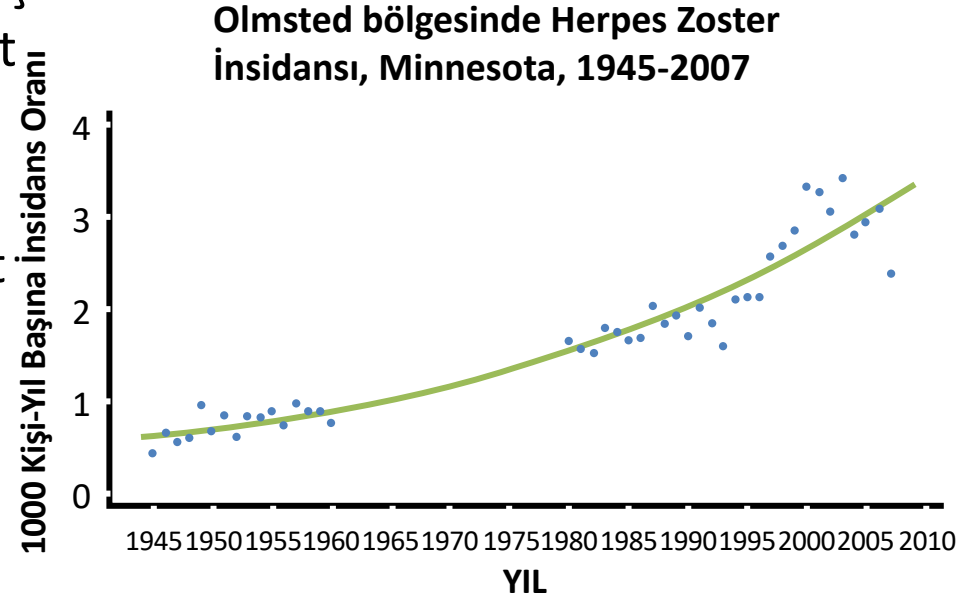


# İmmüntenin rolü

- Normal/yeterli VZV'e karşı antikorlar mevcut–antikor ilişkili immüntenin rolü yok
- **Hücresele immünte önemli!**
- HZ'nin başında yüksek VZV hücresele cevap, daha hafif klinik tablo ve daha az PHN ile ilişkili.
- Zona sonrası yüksek antikor titrelerinin oluşması ciddi klinik tablo ve PHN oluşması ile ilişkili bulunmuş.

# Zamanla zona insidansı artmakta

- 1945-1960 ve 1980-2007 yılları arasında tıbbi kayıtlarla doğrulanmış zona vakalarının retrospektif kohort çalışması (N = 8017)
- Yaş ve cinsiyetin etkisi göz önüne alındıktan sonra HZ insidansı >4 kat artmış.
- 1980'lerin ortalarında antivirallerin ve 1996'da suçiçeği aşısının bulunmasından önce/sonra artış oranında değişiklik olduğuna dair kanıt bulunmamış.
- ABD, Avustralya, Kanada ve Japonya'daki diğer çalışmalarda görülen benzer artışlar

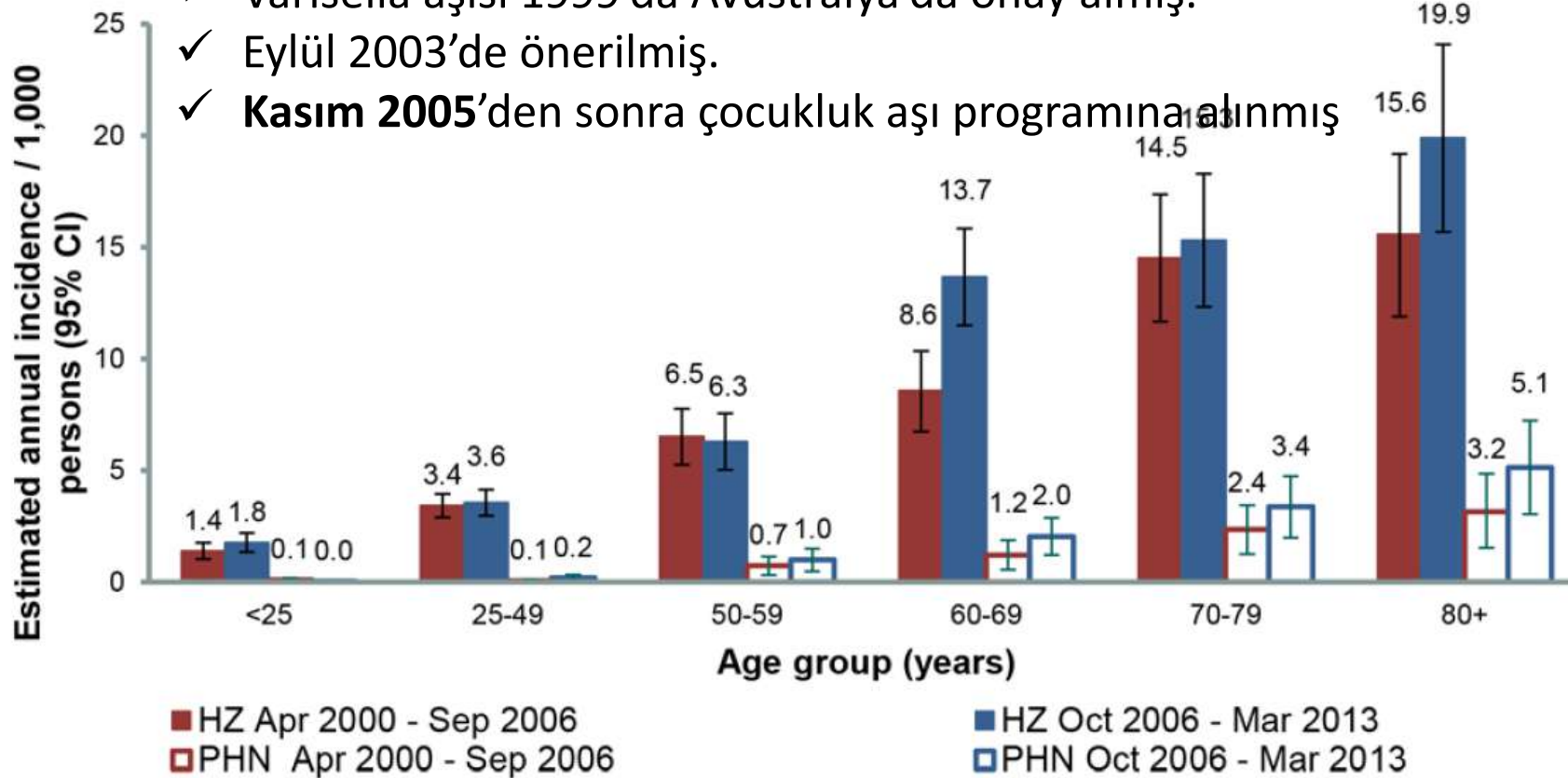


Kawai K, et al. Clin Infect Dis. 2016;63:221-6.



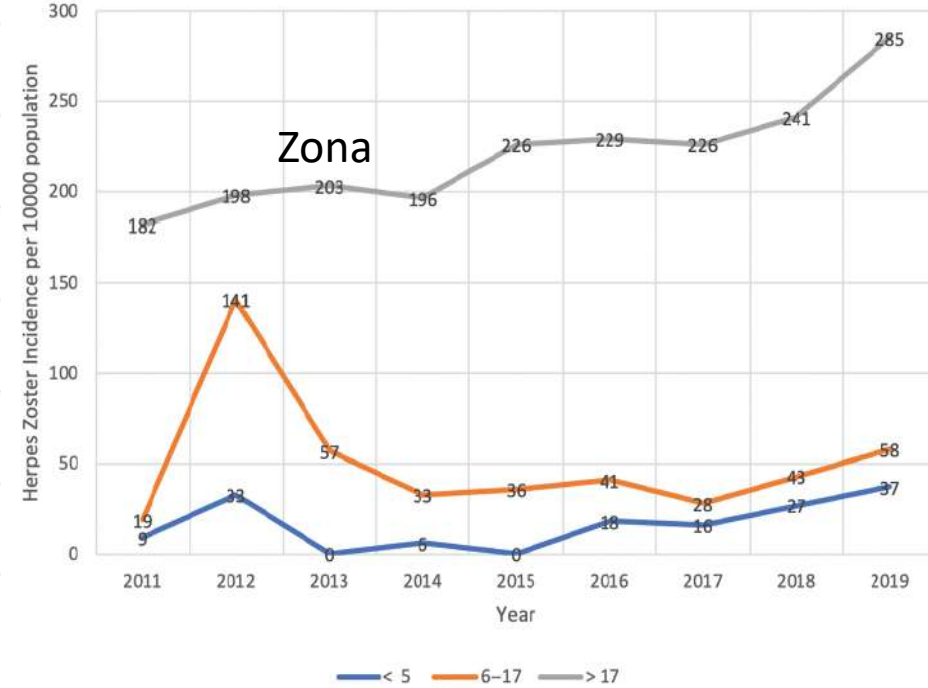
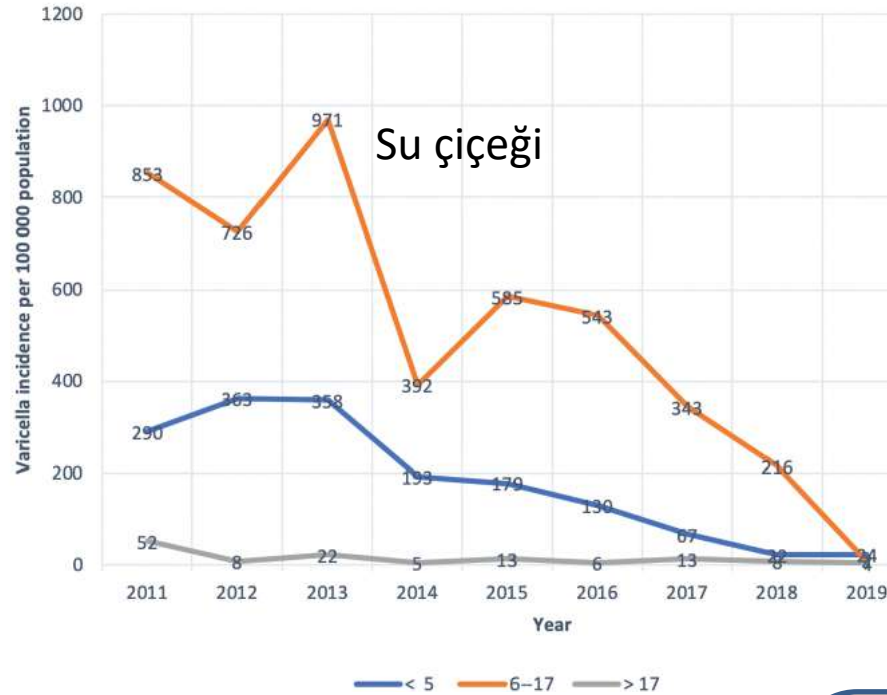
# Increasing Trends of Herpes Zoster in Australia

- ✓ Varisella aşısı 1999'da Avustralya'da onay almış.
- ✓ Eylül 2003'de önerilmiş.
- ✓ **Kasım 2005'den sonra** çocukluk aşısı programına alınmış



# Incidence of varicella and herpes zoster after inclusion of varicella vaccine in national immunization schedule in Turkey: time trend study

Ahmet Soysal<sup>a</sup>, Erdem Gönüllü<sup>a</sup>, İsmail Yıldız<sup>b</sup>, and Metin Karaböcüoğlu<sup>a</sup>



Suçiçeği insidansı;

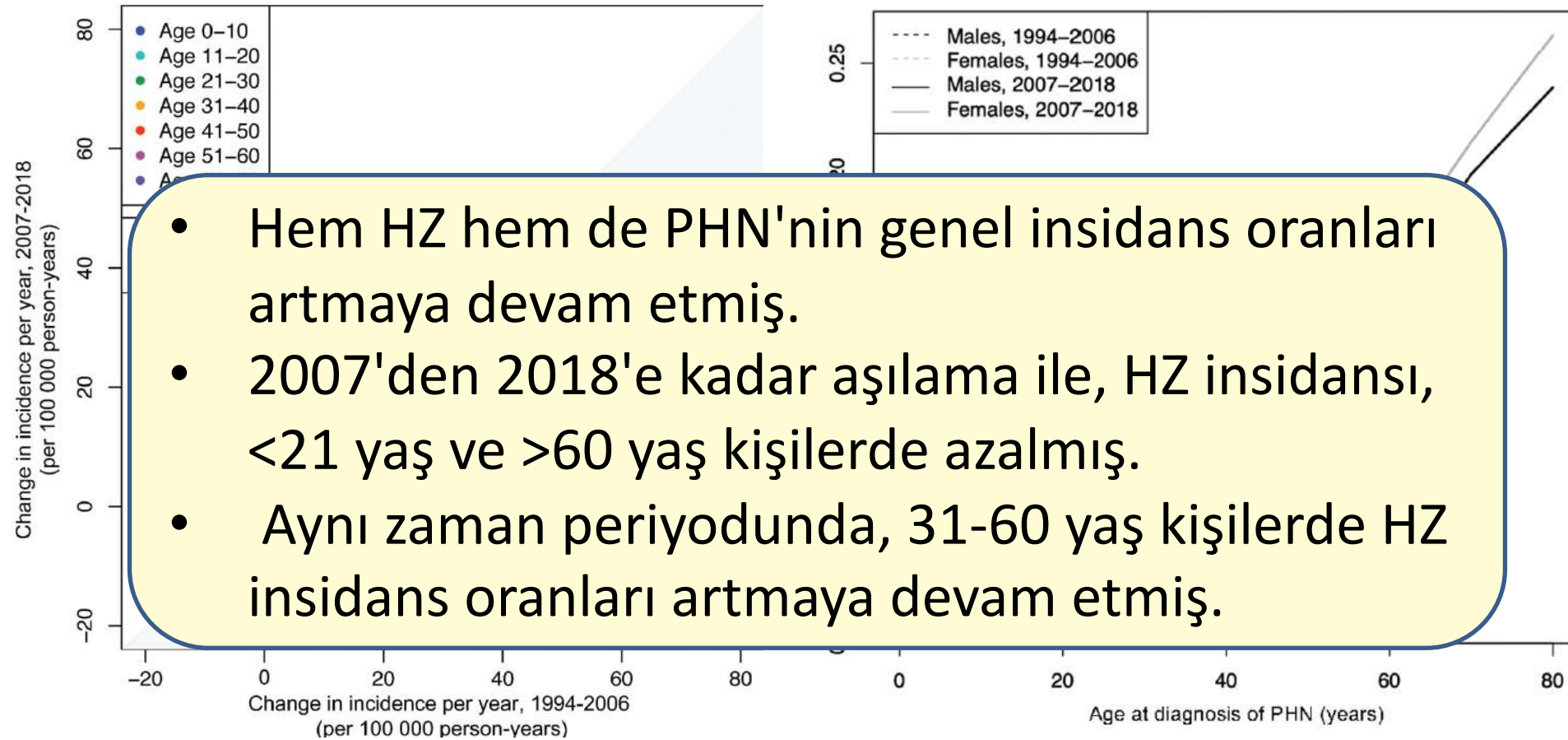
- Çocuklarda azaldı
- >17 yaş suçiçeği insidansı değişmedi

Zona insidansı;

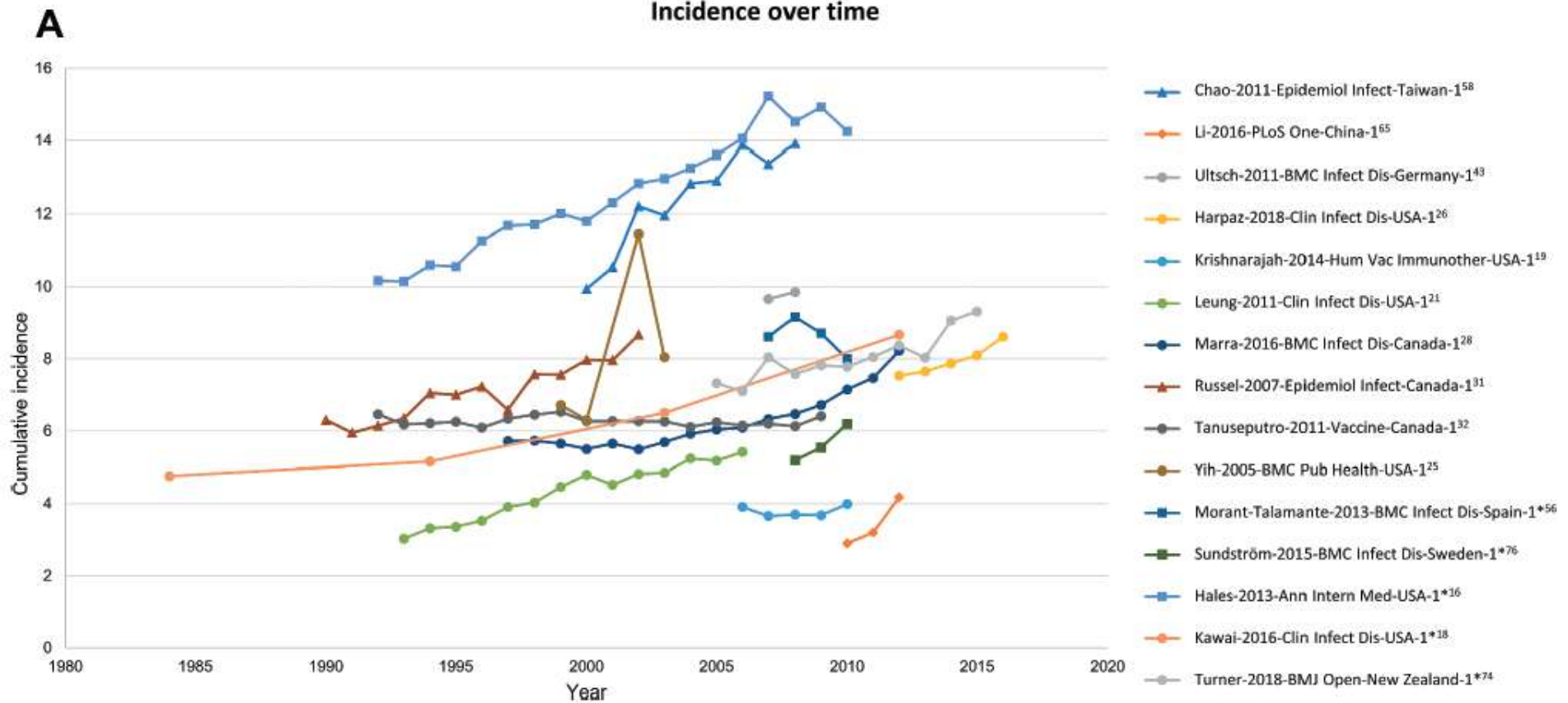
- Çocuklarda önemli bir değişiklik ∅
- Yetişkinlerde artış görüldü.
  - ✓ 18-44 yaş grubunda fazla
  - ✓ 45-64 yaş ve >64 yaş erişkinlerde anlamlı değil

# Herpes Zoster and Postherpetic Neuralgia: Changing Incidence Rates From 1994 to 2018 in the United States

Ryan R. Thompson,<sup>1</sup> Christina L. Kong,<sup>1</sup> Travis C. Porco,<sup>1,2,3</sup> Eric Kim,<sup>1</sup> Caleb D. Ebert,<sup>1</sup> and Nisha R. Acharya<sup>1,2,3,4</sup>



# Tüm dünyada herpes zoster insidansının sistematik bir literatür derlemesi



- Kadınlarda erkeklere göre daha yüksek
- Yaş ve zamanla HZ insidansında artış görülmüş.

# Zonanın artan ekonomik yükü

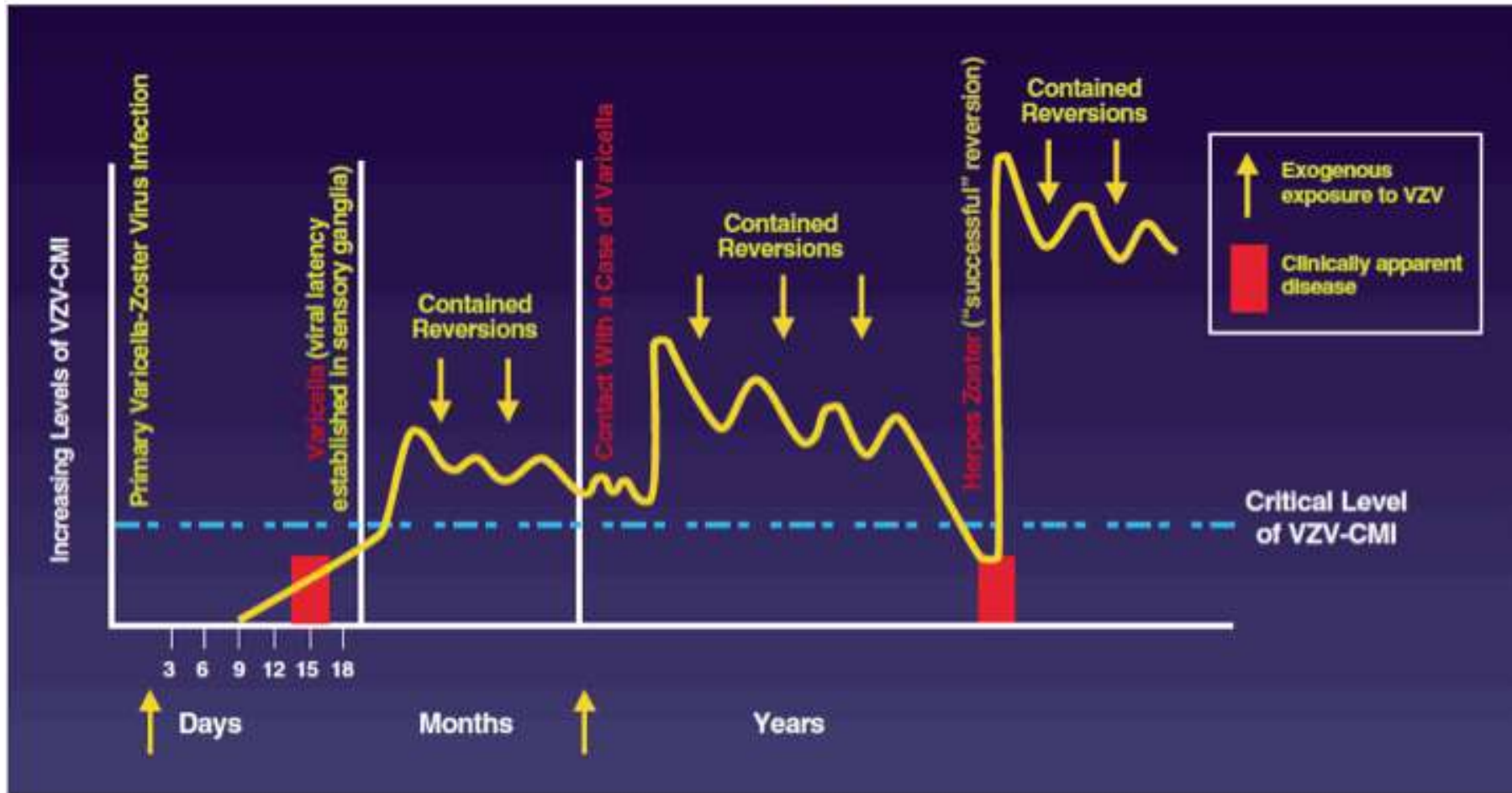
- Yaşlanan popülasyonların zona hastalığı yükü üzerindeki etkisi,  $\geq 65$  yaş kohortta 2030'a kadar modelleme
  - Senaryo1: Artan zona insidansı eğiliminin devam ettiğini varsayar
  - Senaryo 2: (daha ihtiyatlı model) en son bildirilen zona insidans oranının korunduğunu varsayar ve yalnızca değişen yaş demografisi nedeniyle 2030 yılına kadar olan değişiklikleri tahmin eder
- ABD'de 2030'da zona ile ilgili vakaların tahmini yıllık maliyeti: ~ 4,74 milyar dolar

Ülke	2001-2030 zona insidansında öngörülen artış, %	
	Senaryo 1	Senaryo 2
ABD	343	150
Japanyo	176	83
Australya	376	223

# Neden son 20-30 yılda herpes zoster vakalarında artış var?

- **Varisella aşısının uygulanması ile birlikte su çiçeği olguların azalması sonucu VZV ile tekrarlayan karşılaşmalar azalıyor.**
- Yaşlı popülasyon ve ilişkili olarak kronik hastalıklar artıyor.
- İmmün sistemi baskılanmış olgular artıyor.
- Uzun dönem stress ve depresyonun neden olduğu immün baskılanma artıyor.

# VZV'e karşı hücresel immüntenin zamanla değişimi



# Neden son 20-30 yılda herpes zoster vakalarında artış var?

- ✓ Varisella aşısının uygulanması ile birlikte su çiçeği olguları azalması sonucu VZV ile tekrarlayan karşılaşmalar azalıyor.
- **Yaşlı populasyon ve ilişkili olarak kronik hastalıklar artıyor.**
- **İmmün sistemi baskılanmış olgular artıyor.**
- **Uzun dönem stress ve depresyonun neden olduğu immün baskılanma artıyor.**



# Zona ve COVID-19: Etkileşimleri

- COVID-19 ile birlikte VZV reaktivasyonuna ilişkin çoklu vaka raporları
- Bağışıklık yetmezliği olan ve olmayan geniş yaş aralığında (çocuklardan yaşlı yetişkinlere) rapor edilmiştir.
- Varsayılan mekanizma: lenfopeni/fonksiyonel lenfosit tükenmesi nedeniyle T hücre aracılı bağışıklıkta azalma

**COVID-19 döneminde zona aşısında gecikmeleri engellemek için daha fazla neden**

1. Xu. Br J Dermatol. 2020;183:1145. 2. Nofal. Int J Dermatol. 2020;59:1545.
3. Tartari. Int J Dermatol. 2020;59:1028. 4. Elasi. Dermatol Ther. 2020;33:e13666.
5. Maldonado. Epidemiol Infect. 2021;149:e145.

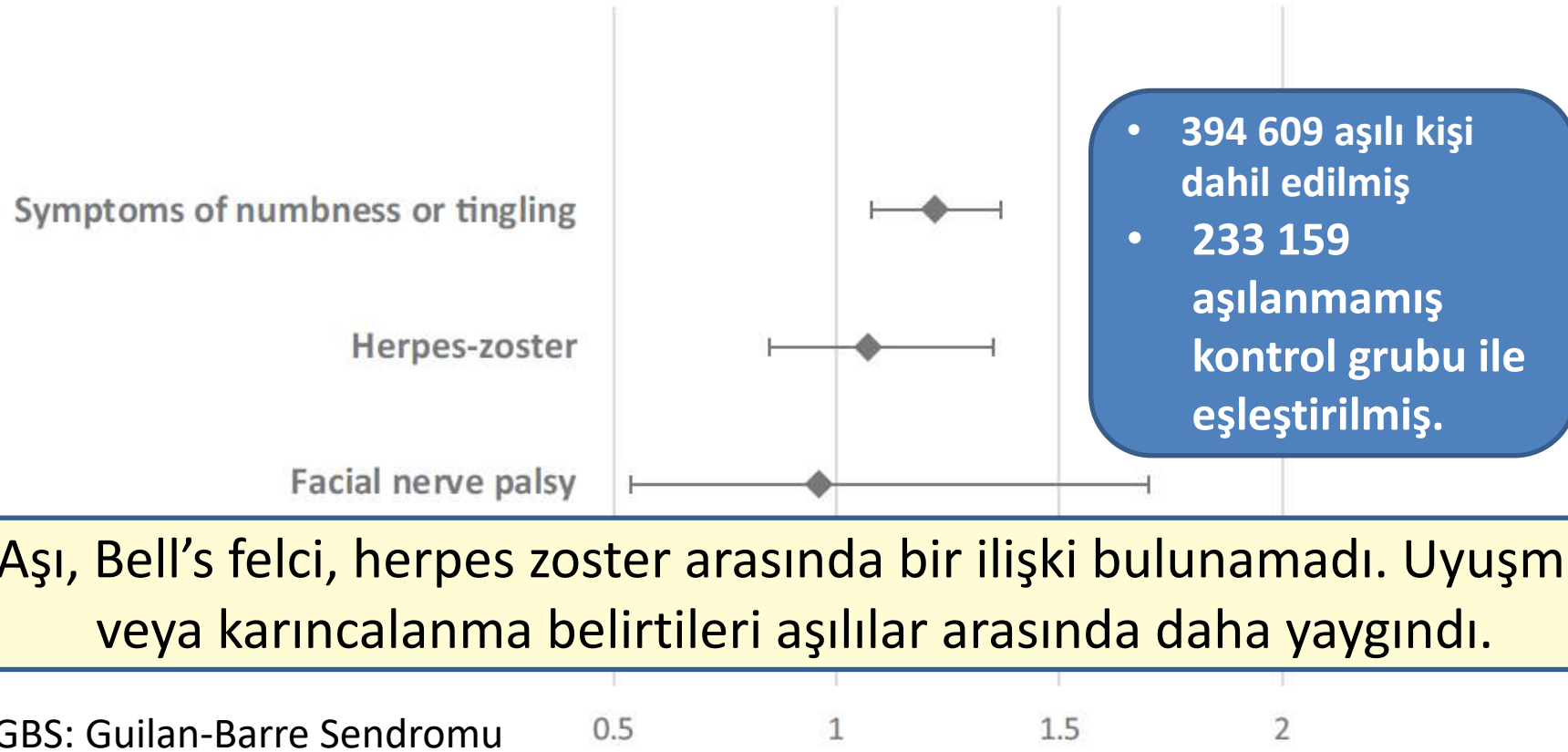
# Safety of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine in a Nationwide Setting

■ Risk difference per 100,000 persons who      ■ Risk difference per 100,000 persons

- İsrail'de BNT162b2 güvenliğinin retrospektif analizinde, aşıli kişilerde (n = 884.828), aşılanmamış COVID-19 olmayan kişilerden oluşan eşleştirilmiş kohorta (n = 884.828) göre 42. güne kadar zona riskinin arttığı bildirildi.
- Risk oranı: 1.43 (%95 GA: 1.20-1.73); risk farkı: 100.000 kişi başına 15.8 (%95 GA: 8,2-24,2) ek vaka
- ✓ Çalışma randomize değil, temel VZV aşılama durumu hakkında veri yok

## Real-world safety data for the Pfizer BNT162b2 SARS-CoV-2 vaccine: historical cohort study

David Shasha<sup>1,2,3,\*</sup>, Ronen Bareket<sup>1,2</sup>, Fabienne Hershkowitz Sikron<sup>1</sup>, Omer Gertel<sup>1</sup>, Judith Tsamir<sup>1</sup>, David Dvir<sup>1</sup>, David Mossinson<sup>1</sup>, Anthony D. Heymann<sup>1,2</sup>, Galia Zacay<sup>1,2</sup>



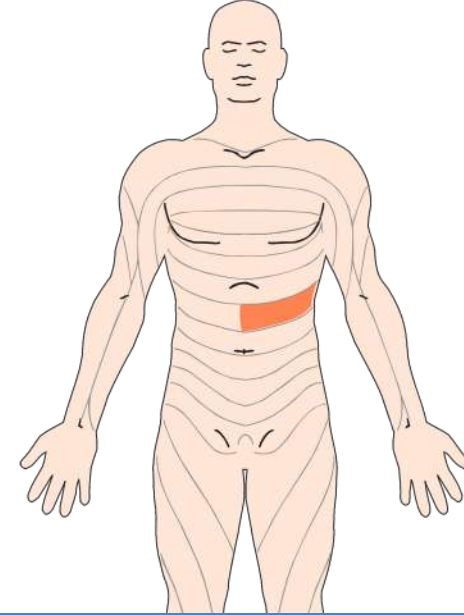
Relative risk and 95% confidence interval are shown for three clinical outcomes. RR for GBS could not be calculated due to paucity of cases.

# Zona Prodromal Dönem

- Yaygın prodromal semptomlar; ateş, ağrı, halsizlik, baş ağrısı, kaşıntı ve parestezi
  - Ağrı, yanma, bıçaklama veya şoka benzer şekilde tanımlanan ağrı
  - Dokunma duyarlılığının değişmesi, önemsiz uyarılardan kaynaklanan aşırı ağrı ve dayanılmaz kaşıntı da sıklıkla bildirilmektedir.
- Prodromal semptomlar, herpes zoster döküntüsünden günler veya haftalar önce olabilir veya VZV reaktivasyonunun tek klinik belirtisi olabilir (**“zoster sine herpete”**)

# Zona erken aktif dönem

- Döküntü en sık olarak tek taraflı, ağrılı, veziküler ve tek dermatomla sınırlı
  - Lezyonlar bazen orta hattı geçer (özellikle sırtta)
- Lezyonlar sıklıkla T1 ve L2 dermatomlarında gelişir.
- Olguların %15'inde trigeminal sinirin oftalmik kısmı etkilenir
- Olguların %20'sinde komşu dermatomlar etkilenir.

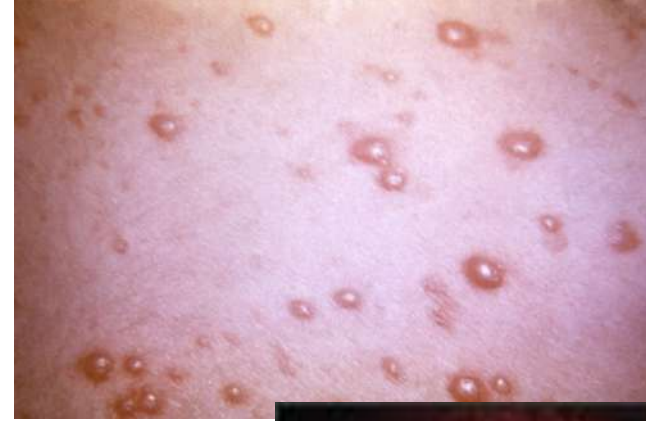


- Torasik bölge %50-62
- Oftalmik zoster %12-21
- Lomber %10-14
- Servikal %11-14
- Sakral bölge %2-8

# Zona aktif dönem

- Eritematöz makülopapüler lezyonlar proksimalden distale doğru ortaya çıkar.
  - Veziküller 12-24 saat
  - Püstüller 1-7 gün
  - Kabuklanma 7-10 gün içinde
- Lezyonlar tipik olarak 2-4 hafta içinde iyileşir
  - Skar ve pigmentasyon değişiklikleri sık görülür

Karakteristik cilt lezyonları



1. Saguil. Am Fam Physician. 2017;96:656.
2. CDC Public Health Image Library. [cdc.gov/shingles/about/photos.html](https://www.cdc.gov/shingles/about/photos.html).

# Zona komplikasyonları

- %20-25 oranında görülür
- Maliyeti 3 kat artırır.
- > 50 yaş komplikasyonlar artmaktadır.
- **Hastaların %1-4'ü hospitalizasyon** gerektirir.
  - Hastaneye yatırılan hastaların %30'u immün baskılanmış hastalar
- En sık görülen komplikasyonları:
  - **Post herpetik nevralji (PHN)**
  - **Bakteriyel süper infeksiyonlar (selülit, sepsis gibi)**



# Postherpetik nevralji

- **Postherpetik nevralji:** HZ'nin en önemli komplikasyonu

- Ağrı, allodini ile birlikte şiddetli, sürekli veya aralıklı yanma ve elektrik çarpması benzeri ve delici ağrıdır (hiperaljezi)

- Zona başlangıcından 90 gün sonra devam eden veya gelişen şiddetli ağrı olarak tanımlanır

- PHN, %10-18 arasında görülür

- >50 yaş daha sık ve ciddi seyreder.

- PHN'li zona vakalarının %80'i >50 yaş hastalarda ortaya çıkar.

- >80 yaş vakaların 1/3'ü etkili

## PHN risk faktörleri

- ✓ İleri yaş

- ✓ Şiddetli akut ağrı

- ✓ Ciddi ve çok sayıda akut döküntü

- ✓ Prodromal ağrı olması

- ✓ Kadın cinsiyeti

- ✓ Oftalmik zoster

- ✓ Üst vücut tutulumu

- ✓ İmmün baskılanma, DM





# Akut ve PHN'nin hayat kalitesine etkisi

Konjestif kalp yetmezliği, MI, DM ve depresyon ile karşılaştırıldığında benzer veya daha fazla etkiler.

<b>Fiziksel</b>	<b>Psikolojik</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Kronik yorgunluk</li><li>• İştahsızlık &amp; Kilo kaybı</li><li>• Hareketsizlik</li><li>• Uykusuzluk</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Anksiyete</li><li>• Konsantrasyon güçlüğü</li><li>• İlaç bağımlılığı, polifarmasi</li><li>• Depresyon, intihar girişimi</li></ul>
<b>Sosyal</b>	<b>Fonksiyonel</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Daha az sosyal toplantılar</li><li>• Sosyal rolde değişiklik</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Günlük aktivelere azalma: giyinme, banyo, yeme, seyahat, yemek pişirme, alışveriş</li></ul>

# Oftalmik herpes zoster ve komplikasyonları



- Trigeminal sinirin oftalmik dalının tutulumu ile %10-20 vakada oluşur.
- Keratit, konjunktivit, episklerit, iritis, anterior üveit, retinit, optik nörit akut retinal nekroz, akut glokom
- Görme bozukluğu, kaybı
- İmmünsüpresiflerde daha fazla görülür

McPherson R. *J Am Optom Assoc* 1997;68:527-538

Shaikh. *Am Fam Physician*. 2002;66:1723. John AR, et al. *Infect Dis Clin N Am* 2017;31 811–826

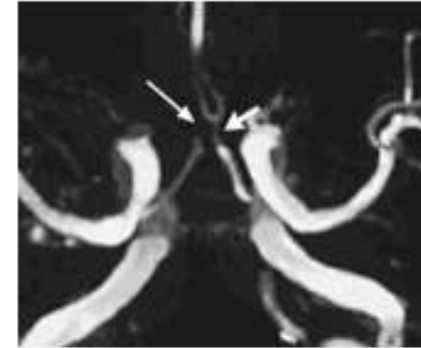
Vrcek. *American Journal of Medicine Open*. 2017;130:21.

# Herpes zosterin nörolojik komplikasyonları

- Bell's paralizi, işitme kaybı
- Ramsay-Hunt sendromu
- Motor nöropati (Zayıflık, diyafram felci), nörojenik mesane, miyozit
- GBS, menenjit, ensefalit
- **VZV vaskülopati; nöbet, inme (iskemik veya hemorajik), geçici iskemik ataklar, miyokard infarktüsü (MI)**



*Taguchi J Infect 2011*



*Gilden et al NEJM 2002*

# Herpes zosterin nörolojik komplikasyonları

- Transvers miyelit (paraparezi, duyu kaybı, sfinkter bozukluğu,
- Anevrizma, subaraknoid ve intraserebral kanama
- Serebral venöz sinüs trombozu
- Dev hücreli temporal arterit
- Fokal nörolojik bulgular
- Kranial ve periferik sinir felçleri
- Spinal kord tutulumu
  - Akut uriner retansiyon
  - Üriner veya barsak fonksiyon bozukluğu

John AR, et al. Infect Dis Clin N Am 2017;31 811–826

Koshy. Indian J Dermatol Venereol Leprol. 2018;84:251.

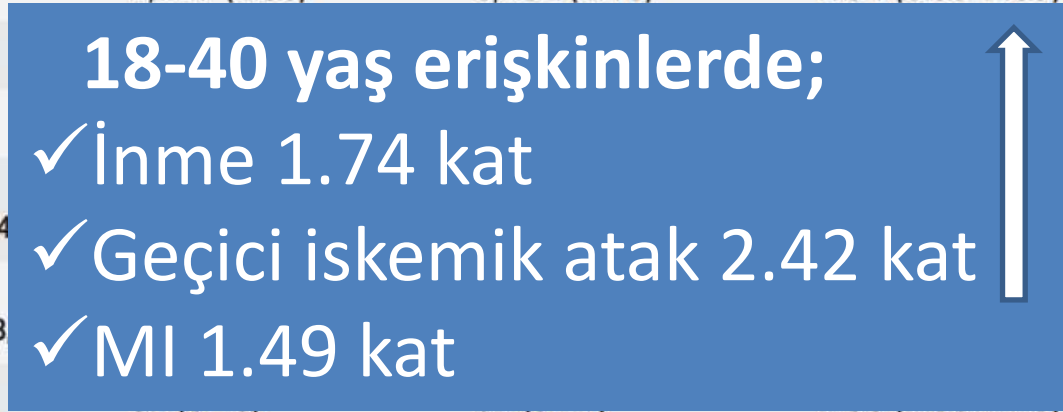
# Herpes zoster as a risk factor for stroke and TIA

A retrospective cohort study in the UK

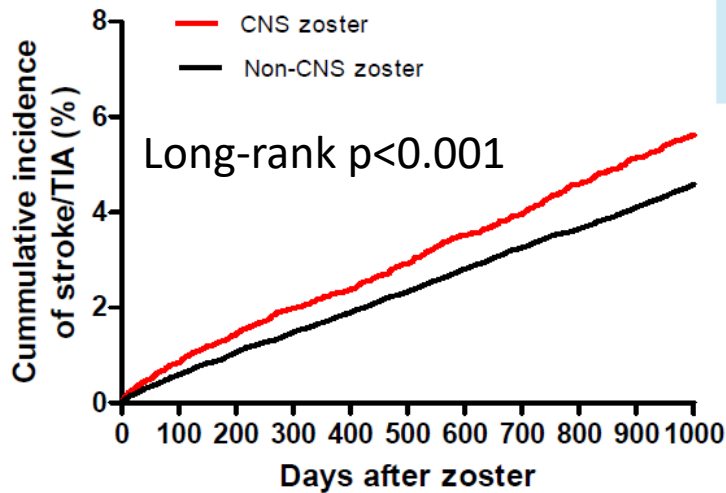
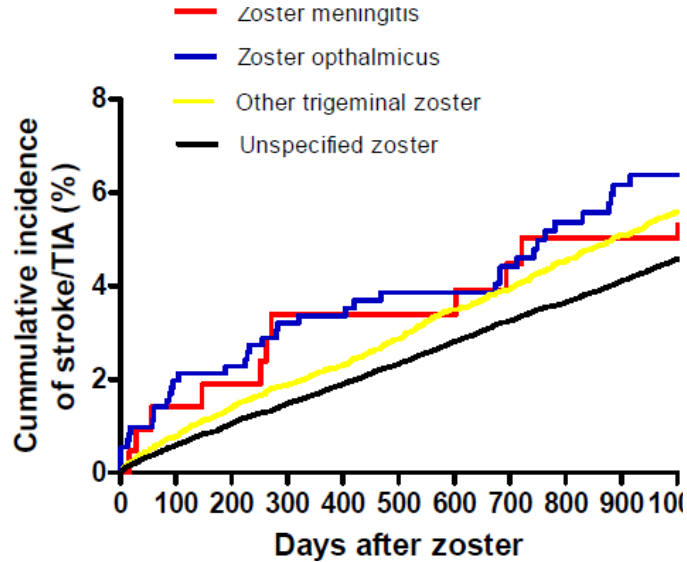
**Table 3** Hazard ratios (95% CI) for stroke, TIA, and MI after herpes zoster occurrence

Vascular event <sup>a</sup>	Cases (n = 106,601), n (%)	Controls (n = 213,202), n (%)	Hazard ratio (95% CI)	
			Unadjusted	Adjusted <sup>b</sup>
Stroke	2,727 (2.56)	5,252 (2.46)	1.04 (0.99-1.09)	1.02 (0.98-1.07)
MI				1.10 (1.05-1.16) <sup>c</sup>
TIA				1.15 (1.09-1.21) <sup>c</sup>
Stroke in patients with HZO (cases = 1,710; controls = 3,240)				1.03 (0.77-1.39)
Stroke in subjects 18-40 y (cases = 19,301; controls = 38,602)				1.74 (1.13-2.66) <sup>c</sup>
MI in subjects 18-40 y (cases = 19,301; controls = 38,602)				1.49 (1.04-2.15) <sup>c</sup>
TIA in subjects 18-40 y (cases = 19,301; controls = 38,602)	25 (0.13)	20 (0.05)	2.51 (1.39-4.52)	2.42 (1.34-4.36) <sup>c</sup>

**18-40 yaş erişkinlerde;**  
 ✓ İnme 1.74 kat  
 ✓ Geçici iskemik atak 2.42 kat  
 ✓ MI 1.49 kat



# Herpes zoster sonrası inme ve geçici iskemik atak riski



**TABLE 4. Incidence rate ratio (IRR) and adjusted hazard ratio (AHR) in the general population**

Age group	IRR	95% CI	Age group	AHR <sup>a</sup>	95% CI
All	1.90	1.85–1.95	All		
18–30 years	2.04	1.71–2.44	18–30 years	1.52	1.26–1.83
30–40 years	1.74	1.55–1.95	30–40 years	1.34	1.19–1.51
40–50 years	1.43	1.34–1.53	40–50 years	1.19	1.12–1.29
50–60 years	1.23	1.16–1.30	50–60 years	1.12	1.06–1.19
60–70 years	1.24	1.17–1.30	60–70 years	1.14	1.08–1.20
>70 years	1.29	1.20–1.38	>70 years	1.14	1.06–1.23

<sup>a</sup>Adjusted for age, male gender, hypertension, hyperlipidaemia, ischaemic heart disease, diabetes, heart failure, peripheral vascular disease, arterial fibrillation or atrial flutter, renal disease and valvular heart disease.

HZ'nin inme veya TIA riskini artırdığı ve HZ'nin inme üzerindeki etkisinin yaşla birlikte azaldığı gösterilmiştir.

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

Sinéad M. Langan,<sup>a</sup> Caroline Minassian,<sup>a</sup> Liam Smeeth, and Sara L. Thomas

- Oftalmik zoster sonrası antiviral tedavi almış ise 5-12. haftalarda inme riski 2.57 kat fazla
- Eğer antiviral tedavi almamış ise oftalmik zoster sonrası inme riski 5,47 kat fazla

Ophthalmic	299			
Risk period post zoster				
1–4 wk	3	1.26 (.40–3.96)	3	3.27 (1.02–10.44)
5–12 wk	12	<u>2.57 (1.43–4.62)</u>	10	<u>5.47 (2.80–10.71)</u>
13–26 wk	12	1.55 (.86–2.79)	3	1.00 (.31–3.18)
27–52 wk	10	0.70 (.37–1.33)	6	1.12 (.48–2.59)

# Herpes zosterin nadir komplikasyonları

- İmmün baskılanmış hastalarda daha fazla görülür.
- İç organların tutulumu
  - Hepatit, miyokardit, perikardit, pankreatit, artrit, akciğer, akut böbrek nekrozu
- Yaygın cilt lezyonları
- Kronik verrüköz cilt lezyonları
- Asiklovire dirençli VZV
- 1000 olguda 1 ölüm görülebilir

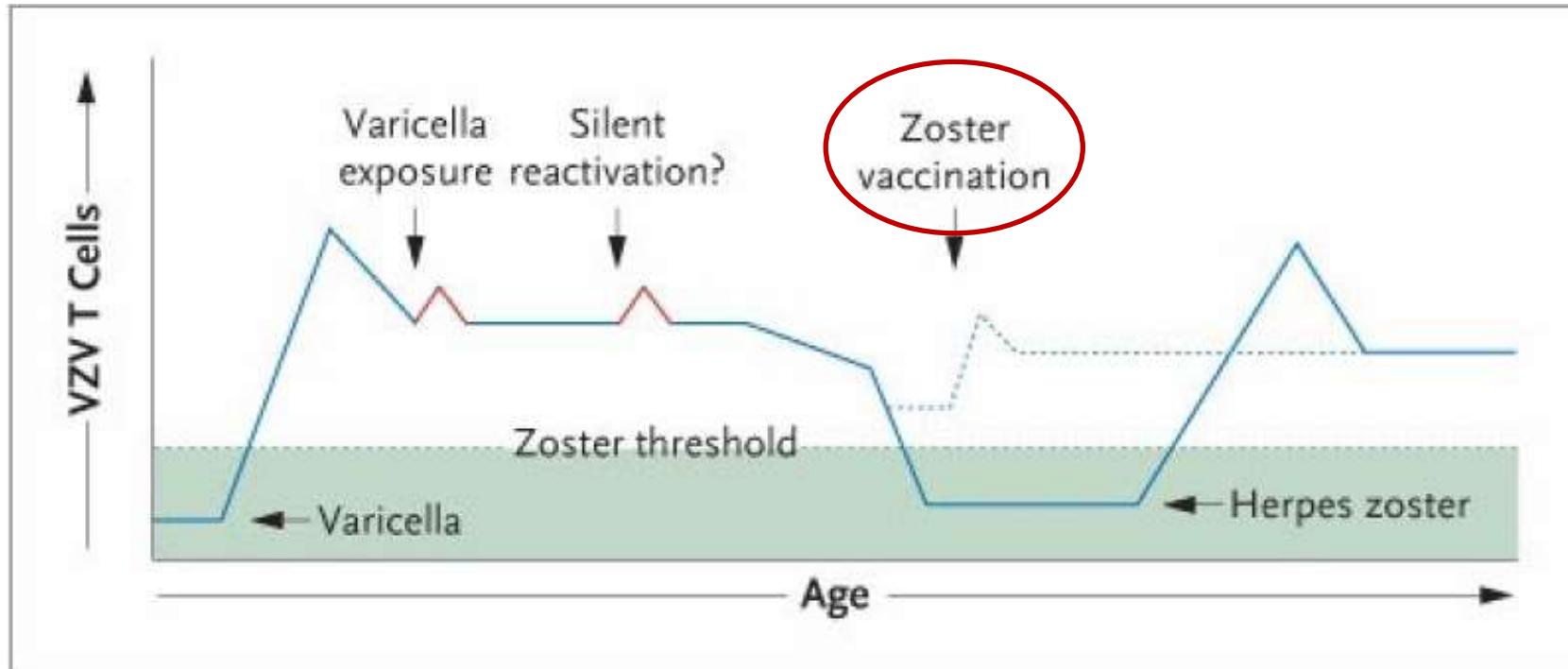


# Herpes zosteri önleme

**Varisella aşısı;** Canlı, zayıflatılmış VZV Oka suşu (1350 pfu)

**Canlı zoster aşısı;** Canlı, zayıflatılmış Oka suşu (19.400 pfu)

**Rekombinan zoster aşısı;** Glikoprotein E ve lipozom bazlı AS01B adjuvan içeren subunit aşı



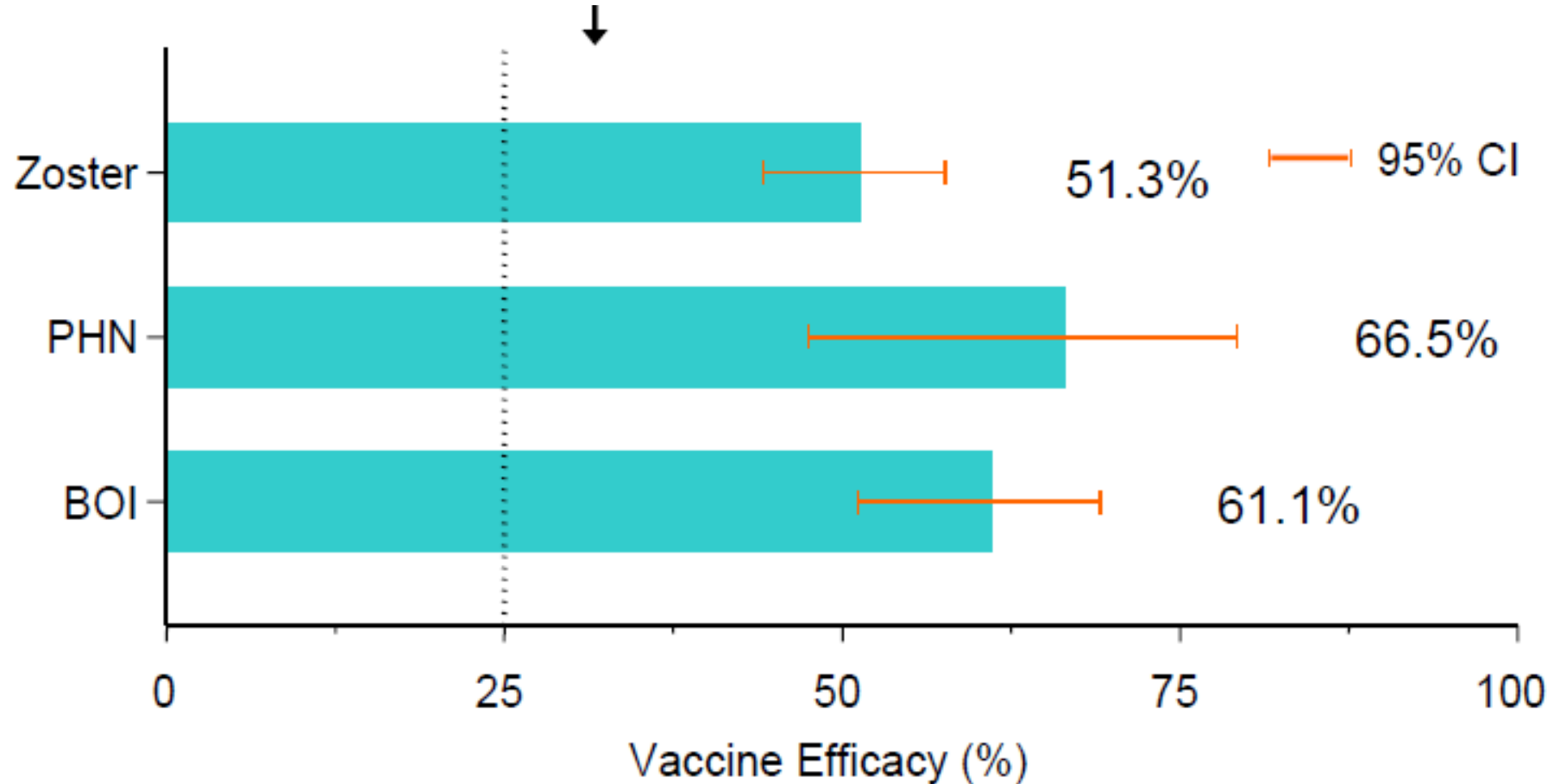
# Zona önleme çalışması (SPS)

## Canlı zona aşısı

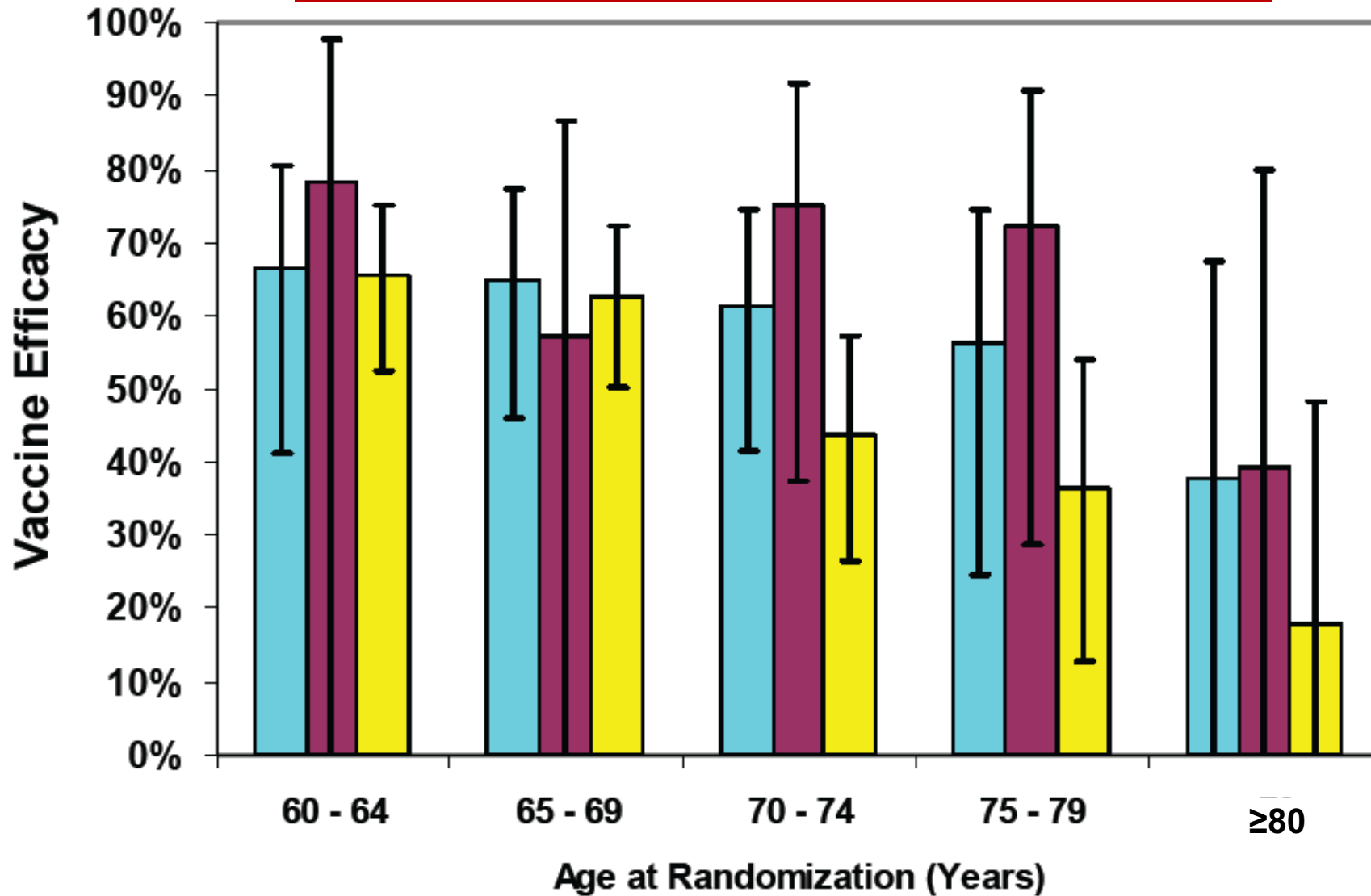
- Randomize, çift kör, plasebo kontrollü, 22 merkezli çalışma
- 38,546 kişi  $\geq$  60 yaş
- Çalışma sonuçları
  - ✓ Primer; Hastalık yükü (hastalık ciddiyet skoru~ ağrı seviyesi ve süresi) süre ile ilişkili ağrı şiddeti
  - ✓ Sekonder: PHN ve HZ insidansı
- Prospektif, 3.12 yıl takip
- Vakaların %94'ünün tanısı laboratuvar tarafından doğrulanmış.



# Zona önleme çalışması (SPS)



# Yaşa göre aşının etkinliği



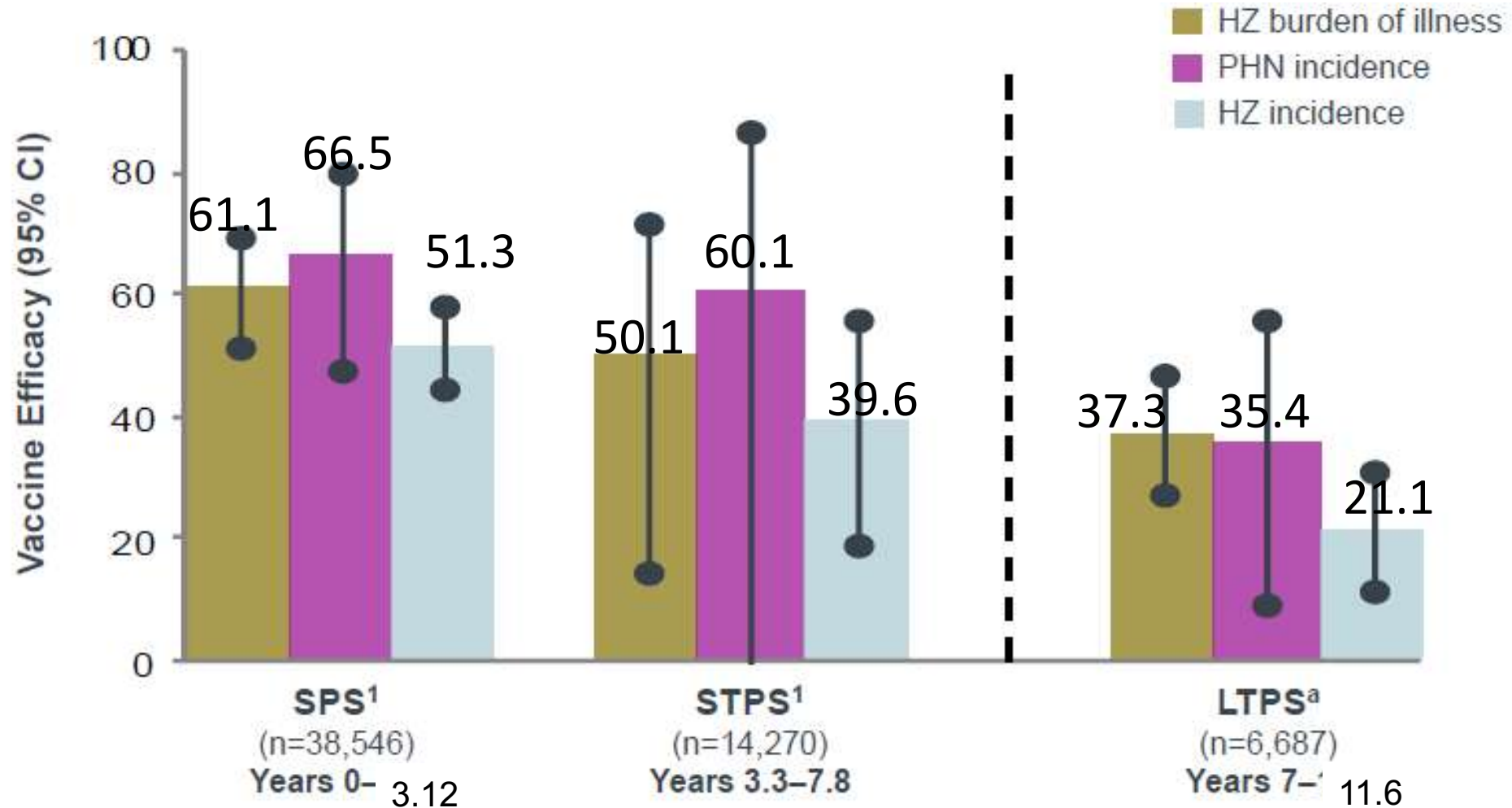
■ HZ Burden of Illness (BOI) ■ Incidence of PHN ■ Incidence of HZ

# Zoster Aşısı: İstenmeyen olaylar

<b>İstenmeyen olay</b>	<b>Aşı</b>	<b>Kontrol</b>	<b>Risk farkı (%95 GA)</b>
<b>Çalışma grubu</b>	<b>19,270</b>	<b>19,276</b>	
<b>Ölüm</b>	<b>%4.1</b>	<b>%4.1</b>	
<b>≥ 1 ciddi İO</b>	<b>%1.4</b>	<b>%1.4</b>	
<b>İO alt grup</b>	<b>3345</b>	<b>1115</b>	
<b>Hastaneye yatış</b>	<b>%34.0</b>	<b>%34.1</b>	
<b>≥ 1 ciddi İO</b>	<b>%1.9</b>	<b>%1.3</b>	<b>0.7 (0.1 – 1.3)</b>
<b>≥ 1 İO</b>	<b>%58.1</b>	<b>%34.4</b>	<b>23.7 (21.3 – 32.6)</b>
<b>Enjeksiyon bölge bulguları*</b>	<b>%48.3</b>	<b>%16.6</b>	<b>31.7 (28.3 – 32.6)</b>
<b>Sistemik etkiler</b>	<b>%6.3</b>	<b>%4.9</b>	<b>1.4 (0.3 to 2.5)</b>

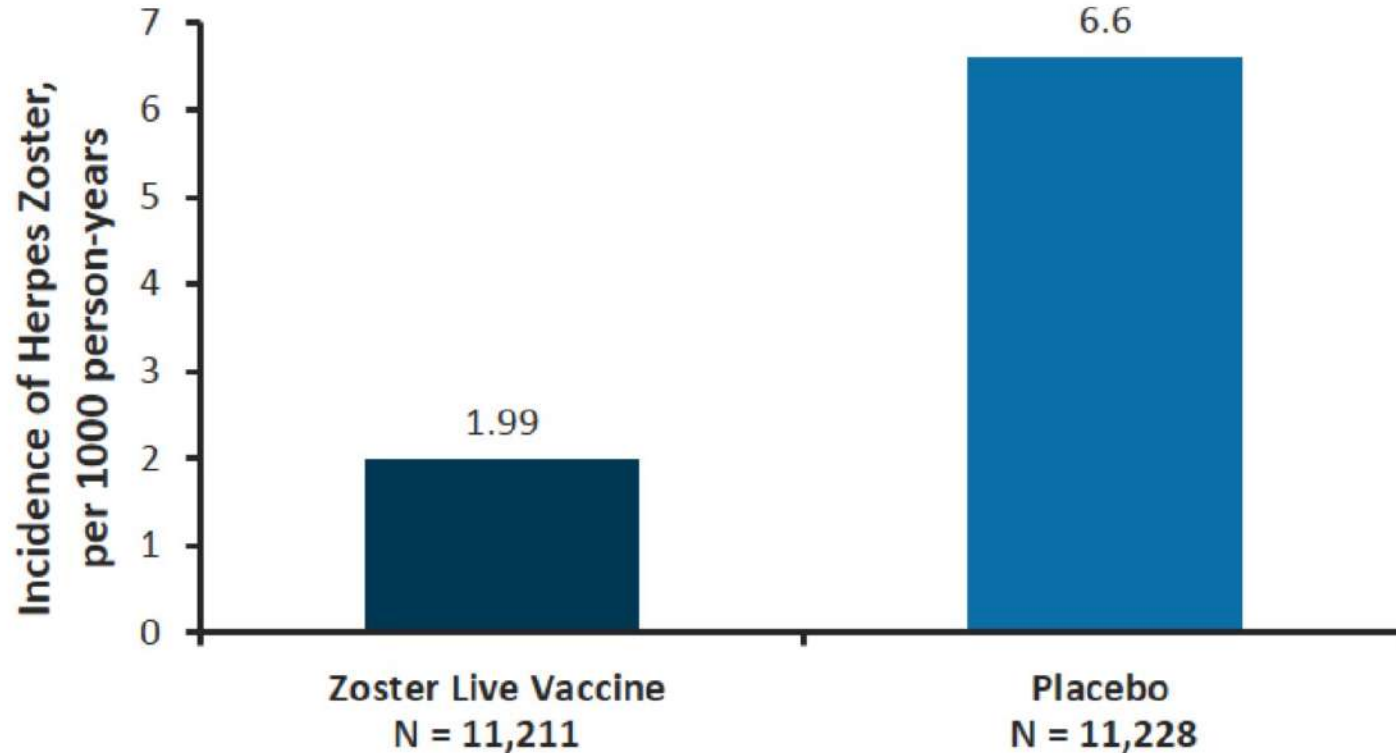
\*Eritem, ağrı, şişlik, kaşıntı, sıcaklık

# SPS, STPS, LTPS sonuçları



Oxman M et al. *N Engl J Med.* 2005;352:2271-2284  
Schmader KE, et al. *Clin Infect Dis* 2012;55(10):1320-8  
Morrison VA, et al. *Clin Infect Dis* 2015;60(6):900-9

# 50-59 yaşlarında Zoster aşısının Herpes zoster insidansına etkisi (ZEST)



Herpes zosteri önlemedeki aşı etkinliği %69.8

7 yıl

# Effectiveness and Duration of Protection Provided by the Live-attenuated Herpes Zoster Vaccine in the Medicare Population Ages 65 Years and Older

Hector S. Izurieta,<sup>1,5</sup> Michael Wernecke,<sup>2</sup> Jeffrey Kelman,<sup>3</sup> Sarah Wong,<sup>2</sup> Richard Forshee,<sup>1</sup> Douglas Pratt,<sup>1</sup> Yun Lu,<sup>1</sup> Qin Sun,<sup>2</sup> Christopher Jankosky,<sup>1</sup> Philip Krause,<sup>1</sup> Chris Worrall,<sup>3</sup> Tom MaCurdy,<sup>2</sup> and Rafael Harpaz<sup>4</sup>

Clinical Infectious Diseases®

2017;64(6):785–93

	Outpatient Herpes Zoster (No. Outpatient)	Hospitalized Herpes Zoster <sup>b</sup> (No. Outpatient)	Outpatient Ophthalmic Zoster (No. Outpatient)	Postherpetic Neuralgia (No. Outpatient)
Ye				
Pr				
Ye				
5				
6				
7+	21%** (11%, 31%)	70%* (25%, 88%)	33% (-1%, 55%)	60%** (28%, 78%)

**Canlı zoster aşısı, zona insidansını ve komplikasyonlarını azaltmakta, ancak zona insidansına olan etkisi zamanla azalırken, PHN ve zona ilişkili hastaneye yatışı azaltma etkisini korumaktadır**



# Effectiveness of the live-attenuated herpes zoster vaccine 2 years after its introduction in Australia



Jialing Lin <sup>a,\*</sup>, Timothy Dobbins <sup>a</sup>, James G. Wood <sup>a</sup>, Carla Bernardo <sup>b</sup>, Nigel P. Stocks <sup>b</sup>, Bette Liu <sup>a</sup>

Incidence and hazard ratios for zoster according to vaccination status among patients turning 70–79 years old in Australia, in 2017 and 2018.

Cohort	Person-years	Number of cases	Incidence (1000 person-years)	Crude HR	Adjusted HR * (95% CI)	VE (95% CI)
2017 cohort						
Vaccinated	9,688	35	3.6	0.43	0.37 (0.25, 0.53)	63.5 (47.5, 74.6)
Unvaccinated	30,317	264	8.7	Ref	Ref	Ref
2018 cohort						
Vaccinated	16,716	66	3.9	0.64	0.52 (0.38, 0.70)	48.2 (30.0, 61.7)
Unvaccinated	24,782	156	6.3	Ref	Ref	Ref

## Aşı etkililiği

- İlk yılda, aşılamadan sonraki yaklaşık 8 ay sonra **%63.5** (%95 GA: 47,5-74.6),
- İkinci yılda yaklaşık 18 ay sonra **%48.2** (%95 GA: 30.0-61.7)

# Herpes Zoster Vaccine Live and Risk of Stroke Among Medicare Beneficiaries

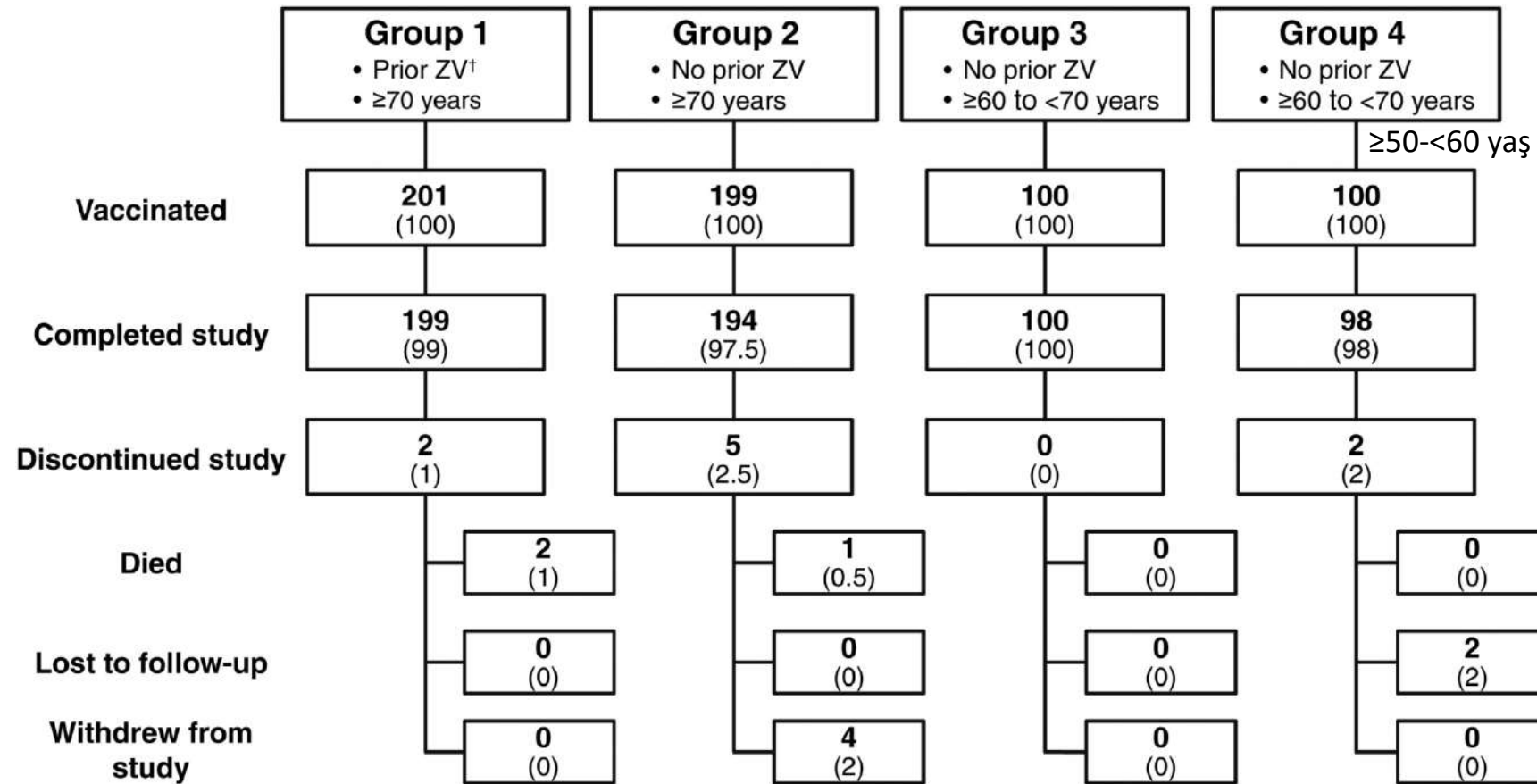
A Population-Based Cohort Study

Quanhe Yang<sup>1</sup>, PhD; Anping Chang, MS; Xin Tong<sup>2</sup>, MPH; Robert Merritt, MA

≥66 yaş  
5.1 yıllık izlem

Characteristics	ZVL status		P value*
	Unvaccinated beneficiaries	Vaccinated beneficiaries	
<b>All stroke</b>			
Events (person-years)†	73 023 (8 517 322)	64 635 (8 755 331)	
Incidence/per 1000 person-years (95% CI)	8.57 (8.57–8.58)	7.38 (7.38–7.38)	
HR (95% CI)	1.0	0.86 (0.85–0.87)	<0.0001
Fully adjusted HR (95% CI)‡	1.0	0.84 (0.83–0.85)	<0.0001
<b>Acute ischemic stroke</b>			
Events (person-years)†	50 476 (8 548 663)	43 954 (8 786 492)	
Incidence/per 1000 person-years (95% CI)	5.90 (5.89–5.91)	5.00 (5.00–5.00)	
HR (95% CI)	1.0	0.84 (0.83–0.86)	<0.0001
Fully adjusted HR (95% CI)‡	1.0	0.83 (0.82–0.84)	<0.0001
<b>Hemorrhagic stroke</b>			
Events (person-years)†	7276 (8 660 334)	6727 (8 887 693)	
Incidence/per 1000 person-years (95% CI)	0.84 (0.84–0.84)	0.76 (0.76–0.76)	
HR (95% CI)	1.0	0.90 (0.87–0.93)	<0.0001
Fully adjusted HR (95% CI)‡	1.0	0.88 (0.85–0.91)	<0.0001

# Yaşlılarda ilk dozdan 10 yıl sonra uygulanan ikinci herpes zoster aşısına hücresel ve hümoral yanıtlar

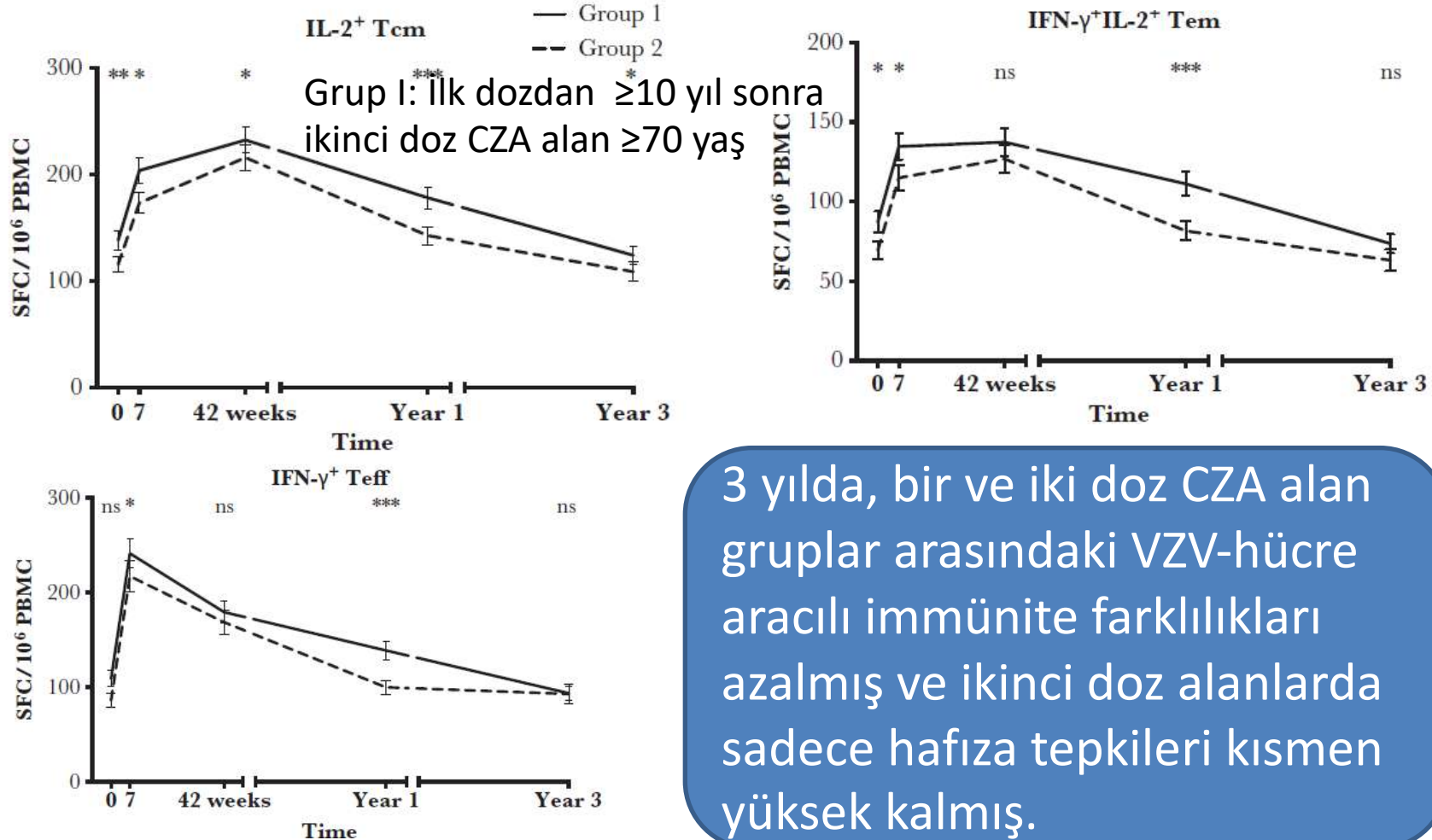


Levin MJ., et al. *J Infect Dis* 2016 ;213(1):14-22.

## Yaşlılarda ilk dozdan 10 yıl sonra uygulanan ikinci herpes zoster aşısına hücresel ve hümoral yanıtlar

- Lokal ve sistemik yan etkiler, ilk doz aşı ve ikinci doz aşı uygulanan kişilerde benzer saptanmış.
- Antikor yanıtları tüm gruplarda benzer bulunmuş
- **VZV spesifik efektör hafıza cevabı, ikinci doz aşı yapılan  $\geq 70$  yaş kişilerde, ilk kez aşı yapılan 60-69 yaş kişiler ile aynı, ilk kez aşı yapılan  $\geq 70$  yaş kişilerden yüksek saptanmış.**
- Klinik sonuçlar değerlendirilmemiş.

# Persistence of Varicella-Zoster Virus Cell-Mediated Immunity After the Administration of a Second Dose of Live Herpes Zoster Vaccine



3 yılda, bir ve iki doz CZA alan gruplar arasındaki VZV-hücre aracılı immünite farklılıkları azalmış ve ikinci doz alanlarda sadece hafıza tepkileri kısmen yüksek kalmış.

\*  $P < .05$ , \*\*  $P < .01$ , \*\*\*  $P < .001$ .

# Canlı Herpes zoster aşısı

- **Varisella aşısı**; Canlı, zayıflatılmış VZV Oka suşu, 1995 yılında FDA tarafından onaylandı.
- **Canlı zoster aşısı (*Zostavax*)**; Canlı, zayıflatılmış Oka suşu, cilt altı uygulanır.
- 2006 yılında  $\geq 60$  yaş, 2011 yılında  $\geq 50$  yaş için FDA tarafından onaylandı.
- CDC'nin Bağışıklama Uygulamaları Danışma Komitesi (ACIP) tarafından 2008 yılından itibaren  $\geq 60$  yaş kişilere önerilmektedir.
- CZA, 18 Kasım 2020'den itibaren ABD'de bulunmamaktadır

# Canlı Zoster Aşısı ile ilgili ACIP Önerileri

- Aşı öncesi suçiçeği geçirme öyküsünün araştırılması veya serolojik inceleme gerekmez.
- Diğer aşılarla birlikte verilebilir.
- Bu aşı çocuklarda suçiçeği aşısı yerine kullanılmamalıdır.
- Antiviral ilaçlar alan kişiler:
  - Aşı uygulanmadan en az 24 saat önce ilaçları kesilmelidir.
  - Bu ilaçlar zoster aşısı uygulandıktan sonra en az 14 gün sonra kullanılmalıdır.
- Şiddetli akut hastalığı olan kişiler:
  - Akut hastalıkta, örneğin ateş varlığında, aşılamamanın ertelenmesi düşünülmelidir.
  - Aktif, tedavi edilmeyen tüberkülozlu hastalarda aşılama ertelenmelidir.

# Zona aşısı kimlere yapılmamalıdır?

- **Gebeler**

- ✓ Gebeler ve FDA'ye göre üç ay (CDC ve EMA'ya göre dört hafta) içinde gebe kalmayı planlayanlar

- **Aşırı duyarlılık öyküsü olanlar**

- ✓ Jelatin, neomisin veya diğer aşı komponentlerine karşı anafilaktik reaksiyon öyküsü olanlara aşı uygulanmamalıdır

- **immün baskılanmış hastalar**

Aşı, immün baskılayıcı tedaviye başlanmadan en az 14 gün (mümkünse **bir ay**) önce uygulanmış olmalıdır.

- ✓ Hematopoetik kök hücre transplant alıcıları

Aşı, kemoterapiden en az üç ay sonra, yüksek doz steroid veya TNF alfa inhibitörü gibi immün baskılayıcı tedavilerden en az bir ay sonra yapılabilir



## İmmün baskılanmış hastalarla yakın teması olan aile bireylerine bu aşı yapılabilir mi?

- Zona aşısı yapılan bir kişiden, aşı suşunun duyarlı olan aile bireyine bulaşı, şu ana kadar bildirilmemiştir.
- İmmün baskılanmış hasta, duyarlı gebe veya infantla teması olan erişkine zona aşısı yapılabilir.

## Aşı sonrası suçiçeği veya zona benzeri döküntü oluşursa ne yapılmalıdır?

- Oka aşı suşu, asiklovir, valasiklovir ve famsiklovire duyarlıdır.
- Aşı sonrası suçiçeği veya zona benzeri döküntü gelişirse, bu antiviral ilaçlar kullanılabilir.

Otolog hemapoietik kök hücre nakli alıcılarında  
**inaktif herpes zoster aşısı: çok merkezli,  
randomize, çift kör, plasebo kontrollü faz III çalışma**

- Oka Merck virüs suşunun **ısıyla inaktive edilmiş** bir inaktif aşı
- $\geq 18$  yaş erişkinde HZ insidansına karşı etkinliği **%63.8** (%95 GA: 48.4-74.6)
- PHN'ye karşı etkinliği **%83.7** (%95 GA: 44.6-95.2)
- **Dört doz gereklidir** ve bağışıklığı baskılanmış hastalar için de uygun olan rekombinant, adjuvanlanmış aşının lisansı ile bu aşının nasıl kullanılacağı belirsiz görünmektedir.

ORIGINAL ARTICLE

## Efficacy of an Adjuvanted Herpes Zoster Subunit Vaccine in Older Adults

- Faz III çalışması, 15411 katılım
- Varisella–zoster virus glikoprotein E ve AS01B adjuvan içeren subünit aşı (HZ/su)
- $\geq 50$  yaş
- İki doz aşı (iki ay ara ile), im
- Ortalama 3.2 yıl takip edilmiş

# Efficacy of an Adjuvanted Herpes Zoster Subunit Vaccine in Older Adults (ZOE-50)

	Aşının etkinliği (%95 GA)
Total	97.2 (93.7–99.0)
50-59 yaş	96.6 (89.6–99.3)
60-69 yaş	97.4 (90.1–99.7)
≥ 70 yaş	97.9 (87.9–100.0)

## Yan etkiler;

- Enjeksiyon yerinde ağrı, kızarıklık, şişlik
- Miyalji
- Baş ağrısı, yorgunluk
- Titreme, ateş

# ≥70 yaş erişkinlerde Herpes Zoster subunit aşının etkinliği (ZOE-70)

- 0,2 ay iki doz aşı, 3,7 yıl izlem, Faz III çalışması, 13900 katılımcı

ZOE-50 ve ZOE-70 (16596)	Aşının etkinliği (%95 GA)
<b>HZ insidansı</b>	<b>91.3 (86.8 - 94.5)</b>
70-79 yaş	91.3 (86.0–94.9)
≥80 yaş	91.4 (80.2–97.0)
<b>HZ insidansı</b>	
1. yıl	97.6 (90.9–99.8)
2. yıl	92 (82.8–96.9)
3. yıl	84.7 (69.0–93.4)
<b>4. yıl</b>	<b>87.9 (73.3 - 95.4)</b>
<b>PHN insidansı</b>	<b>88.8 (68.7 - 97.1)</b>
≥50 yaş	%91.2 (75.9-97.7)
≥70 yaş	%88.8 (68.7-97.1)

# ≥50 yaş yetişkinlerde RZA etkinliği: Retrospektif kohort çalışmaları

## Hawaii'de, 1 Ocak 2018 - 31 Aralık 2019

- 78 356 ≥50 yaş kişi
  - 11 864 (%15.1) kişi iki doz RZA
- Herpes zoster insidans oranı 100.000 kişi-yıl başına;
  - Aşılanmamış kişilerde 1063.3
  - Aşılanmış kişilerde 325.6
- **RZA etkililiği;**
  - HZ'ye karşı **%83.5**
  - HZO'ya karşı **%93.3**

## ABD'de 1 Ocak - 31 Aralık 2019

- 4 769 819 ≥50 yaş kişi
  - 173 745 (3.6) kişi iki doz RZA
- Herpes zoster insidans oranı 100.000 kişi-yıl başına;
  - Aşılanmamış kişilerde 893.1
  - Aşılanmış kişilerde 258.8
- **RZA etkililiği %85.5**
  - 50-79 yaş erişkinlerde %86.8
  - ≥80 yaş erişkinlerde %80.3
  - 5 yıl içinde CZA alan hastalarda aşı etkililiği %84.8

# Recombinant Zoster Vaccine (Shingrix): Real-World Effectiveness in the First 2 Years Post-Licensure

Hector S. Izurieta,<sup>1</sup> Xiyuan Wu,<sup>2</sup> Richard Forshee,<sup>1</sup> Yun Lu,<sup>1</sup> Heng-Ming Sung,<sup>2</sup> Paula Ehrlich Agger,<sup>1</sup> Yoganand Chillarige,<sup>2</sup> Ruth Link-Gelles,<sup>3,6</sup> Bradley Lufkin,<sup>2</sup> Michael Wernecke,<sup>2</sup> Thomas E. MaCurdy,<sup>2,4</sup> Jeffrey Kelman,<sup>5</sup> and Kathleen Dooling<sup>3</sup>

1 Kasım 2017-20 Ekim 2019, prospektif kohort çalışması

**Table 1. Primary Analysis Vaccine Effectiveness Summary, Herpes Zoster Outcome for the General Medicare Population**

Characteristic	Beneficiaries	No. of HZ Outcomes	Person-Time (1000 Person-Years)	HZ Outcome (Per 1000 Person-Years)		Vaccine Effectiveness	
				Rate	95% CI	%	95% CI
Overall unvaccinated (Ref)	15 589 546	258 293	25 026	10.32	(10.28–10.36)	...	...
Overall 1 dose	1 498 275	2152	479	4.50	(4.31–4.69)	56.9	(55.0%–58.8%)
Overall 2 doses	1 006 446	1880	609	3.09	(2.95–3.23)	<b>70.1</b>	(68.6%–71.5%)
Age, y							
65–79							
Unvaccinated (Ref)	11 486 608	191 424	18 962	10.10	(10.05–10.14)	...	...
One dose	1 222 612	1654	386	4.29	(4.08–4.49)	58.6	(56.5%–60.7%)
Two doses	821 731	1473	495	2.98	(2.82–3.13)	<b>70.6</b>	(68.9%–72.1%)
80 +							
Unvaccinated (Ref)	4 102 938	66 869	6064	11.03	(10.94–11.11)	...	...
One dose	275 663	498	93	5.38	(4.91–5.85)	50.9	(46.2%–55.1%)
Two doses	184 715	407	114	3.57	(3.22–3.91)	<b>68.5</b>	(65.1%–71.6%)
Timing of second dose, d							
≤180	912 258	1746	564	3.09	(2.95–3.24)	<b>70.0</b>	(68.4%–71.5%)
>180	94 188	134	44	3.01	(2.50–3.52)	<b>71.7</b>	(66.1%–76.3%)

# Recombinant Zoster Vaccine (Shingrix): Real-World Effectiveness in the First 2 Years Post-Licensure

Hector S. Izurieta,<sup>1</sup> Xiyuan Wu,<sup>2</sup> Richard Forshee,<sup>1</sup> Yun Lu,<sup>1</sup> Heng-Ming Sung,<sup>2</sup> Paula Ehrlich Agger,<sup>1</sup> Yoganand Chillarige,<sup>2</sup> Ruth Link-Gelles,<sup>3,6</sup> Bradley Lufkin,<sup>2</sup> Michael Wernecke,<sup>2</sup> Thomas E. MaCurdy,<sup>2,4</sup> Jeffrey Kelman,<sup>5</sup> and Kathleen Dooling<sup>3</sup>

Table 3. Secondary Analysis Vaccine Effectiveness Summary, Ophthalmic Zoster and Postherpetic Neuralgia Outcomes for the General Medicare Population

Characteristic	No. of Outcomes	Person-Time (1000 Person-Years)	No. Rate (Per 1000 Person-Years)		Vaccine Effectiveness	
			Rate	95% CI	vaccine effectiveness	95% CI
<b>Ophthalmic zoster</b>						
Unvaccinated (Ref)	19 306	25 235	0.77	(0.75–0.78)	...	...
One dose	194	487	0.40	(0.34–0.45)	44.7%	(36.0%–52.3%)
Two doses	157	618	0.25	(0.21–0.29)	66.8%	(60.7%–72.0%)
<b>Postherpetic neuralgia</b>						
Unvaccinated (Ref)	19 586	19 857	0.99	(0.97–1.00)	...	...
One dose	131	295	0.44	(0.37–0.52)	51.4%	(42.0%–59.2%)
Two doses	55	240	0.23	(0.17–0.29)	76.0%	(68.4%–81.8%)

İki doz RZA etkililiği

- HZ insidansı %70.1
- Oftalmik zoster %66.8
- PHN %76.0

İki doz RZA'nın HZ için etkililiği

- İmmün baskılanmış kişilerde %64.1
- Otoimmün hastalığı olanlarda %68



# Effect of Recombinant Zoster Vaccine on Incidence of Herpes Zoster After Autologous Stem Cell Transplantation A Randomized Clinical Trial

- Faz 3, randomize, gözlemci-kör çalışma, 13 Temmuz 2012-1 Şubat 2017
- Yakın zamanda otolog HSCT geçirmiş 18 yaş ve üstü 1846 hasta
- İlk doz nakilden 50-70 gün sonra, ikinci doz ise 1-2 ay sonra
- Ortalama 21 ay takip
- Herpes zoster insidansı **aşı etkinliği %68.2**
- **PHN'e karşı etkinliği %89**
- PHN dışı herpes zoster komplikasyonları ve hastanede yatışı önlemede etkinliği **~%85**

# Immunogenicity and Safety of the Adjuvanted Recombinant Zoster Vaccine in Chronically Immunosuppressed Adults Following Renal Transplant: A Phase 3, Randomized Clinical Trial

**Background.** The incidence of herpes zoster is up to 9 times higher in immunosuppressed solid organ transplant recipients than in the general population. We investigated the immunogenicity and safety of an adjuvanted recombinant zoster vaccine (RZV) in renal transplant (RT) recipients  $\geq 18$  years of age receiving daily immunosuppressive therapy.

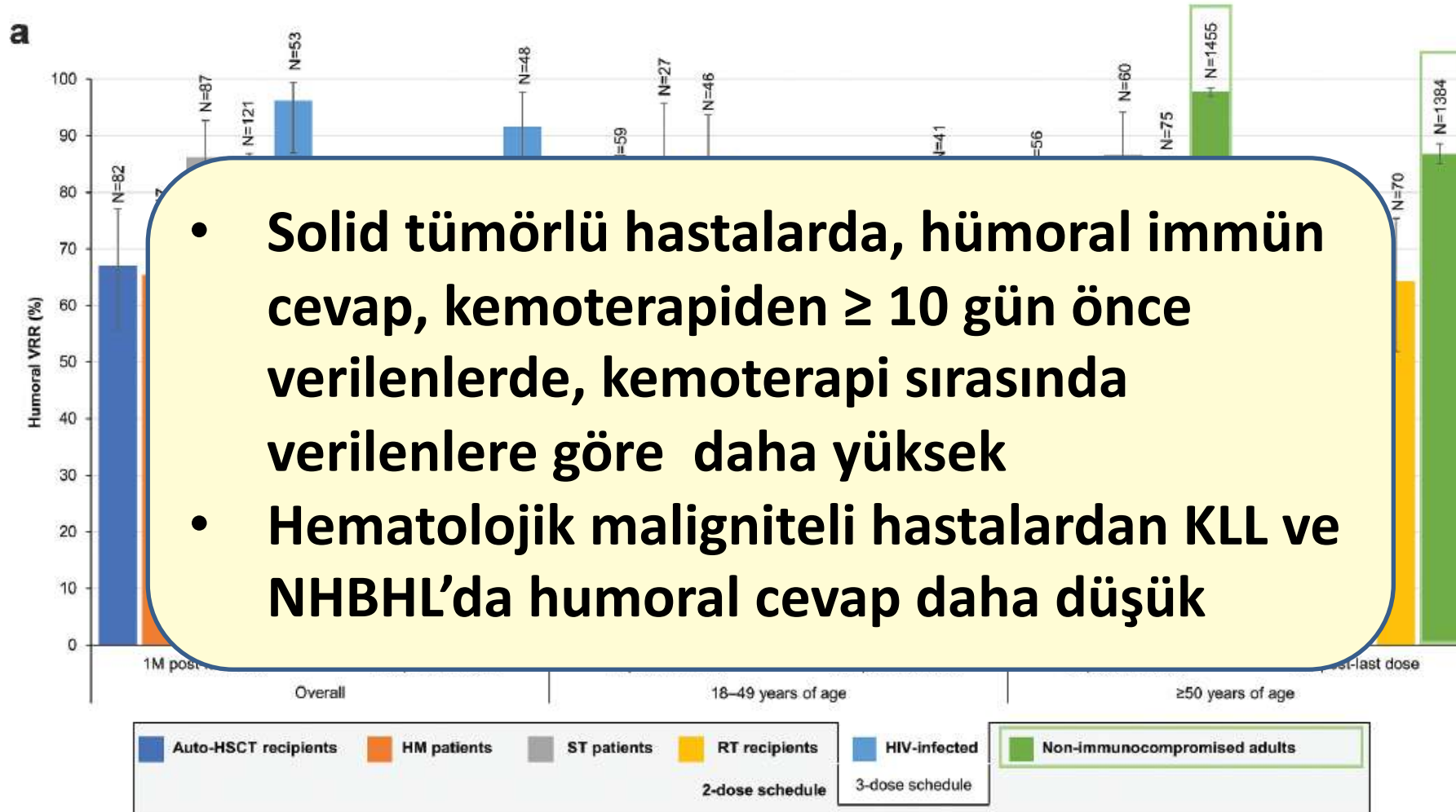
**Methods.** In this phase 3, randomized (1:1), observer-blind, multicenter trial, RT recipients were enrolled and received 2 doses of RZV or placebo 1–2 months (M) apart 4–18M posttransplant. Anti-glycoprotein E (gE) antibody concentrations, gE-specific CD4 T-cell frequencies, and vaccine response rates were assessed at 1M post-dose 1, and 1M and 12M post-dose 2. Solicited and unsolicited adverse events (AEs) were recorded for 7 and 30 days after each dose, respectively. Solicited general symptoms and unsolicited AEs were also collected 7 days before first vaccination. Serious AEs (including biopsy-proven allograft rejections) and potential immune-mediated diseases (pIMDs) were recorded up to 12M post-dose 2.

**Results.** Two hundred sixty-four participants (RZV: 132; placebo: 132) were enrolled between March 2014 and April 2017. gE-specific humoral and cell-mediated immune responses were higher in RZV than placebo recipients across postvaccination time points and persisted above prevaccination baseline 12M post-dose 2. Local AEs were reported more frequently by RZV than placebo recipients. Overall occurrences of renal function changes, rejections, unsolicited AEs, serious AEs, and pIMDs were similar between groups.

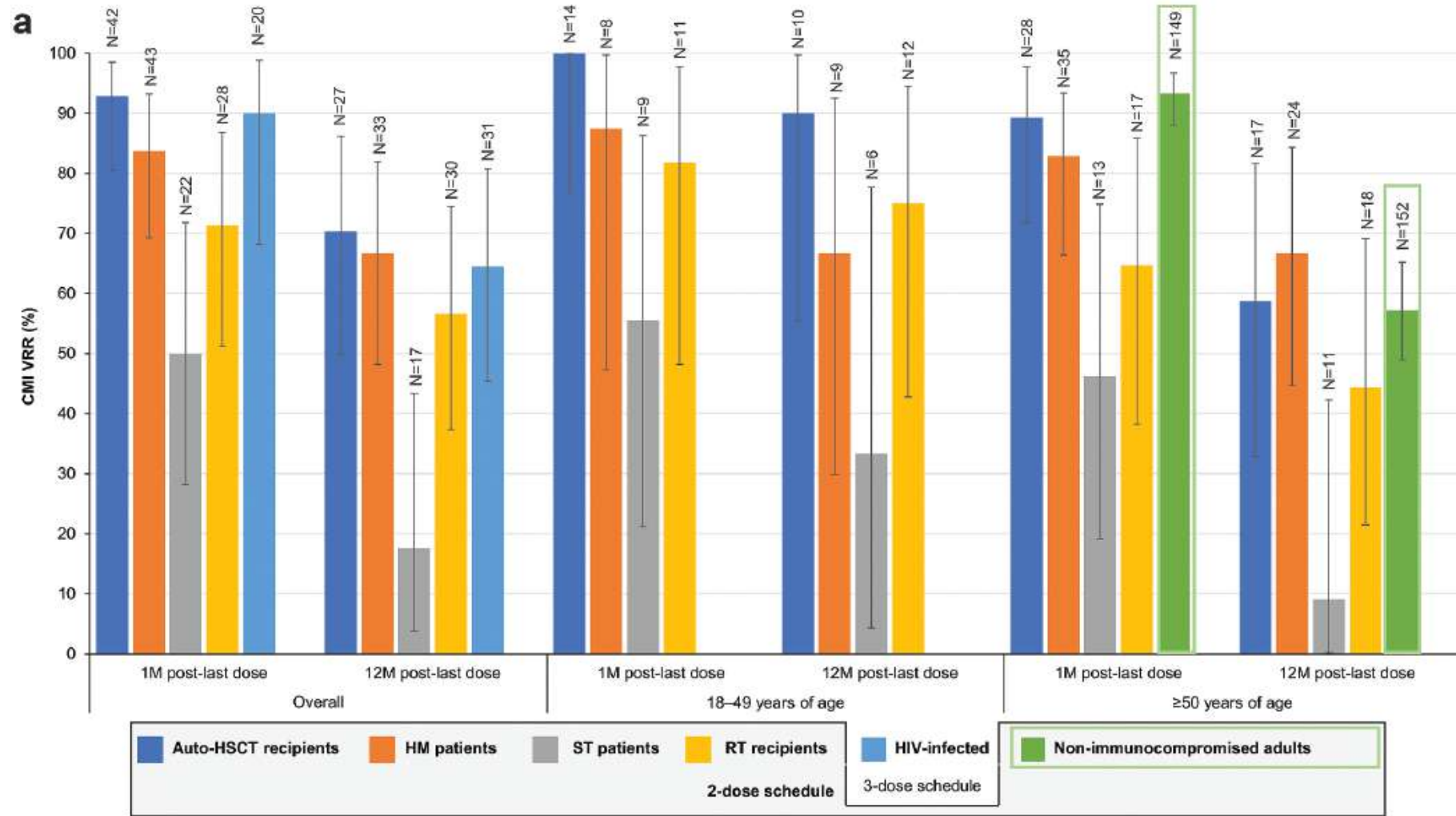
**Conclusions.** RZV was immunogenic in chronically immunosuppressed RT recipients. Immunogenicity persisted through 12M postvaccination. No safety concerns arose.

RZA, renal transplant alıcılarında hücresel ve hümmoral cevap gelişti. İmmünojenisite, aşılama sonrası 12 ay boyunca devam etti. Aşı bu grupta güvenli bulundu.

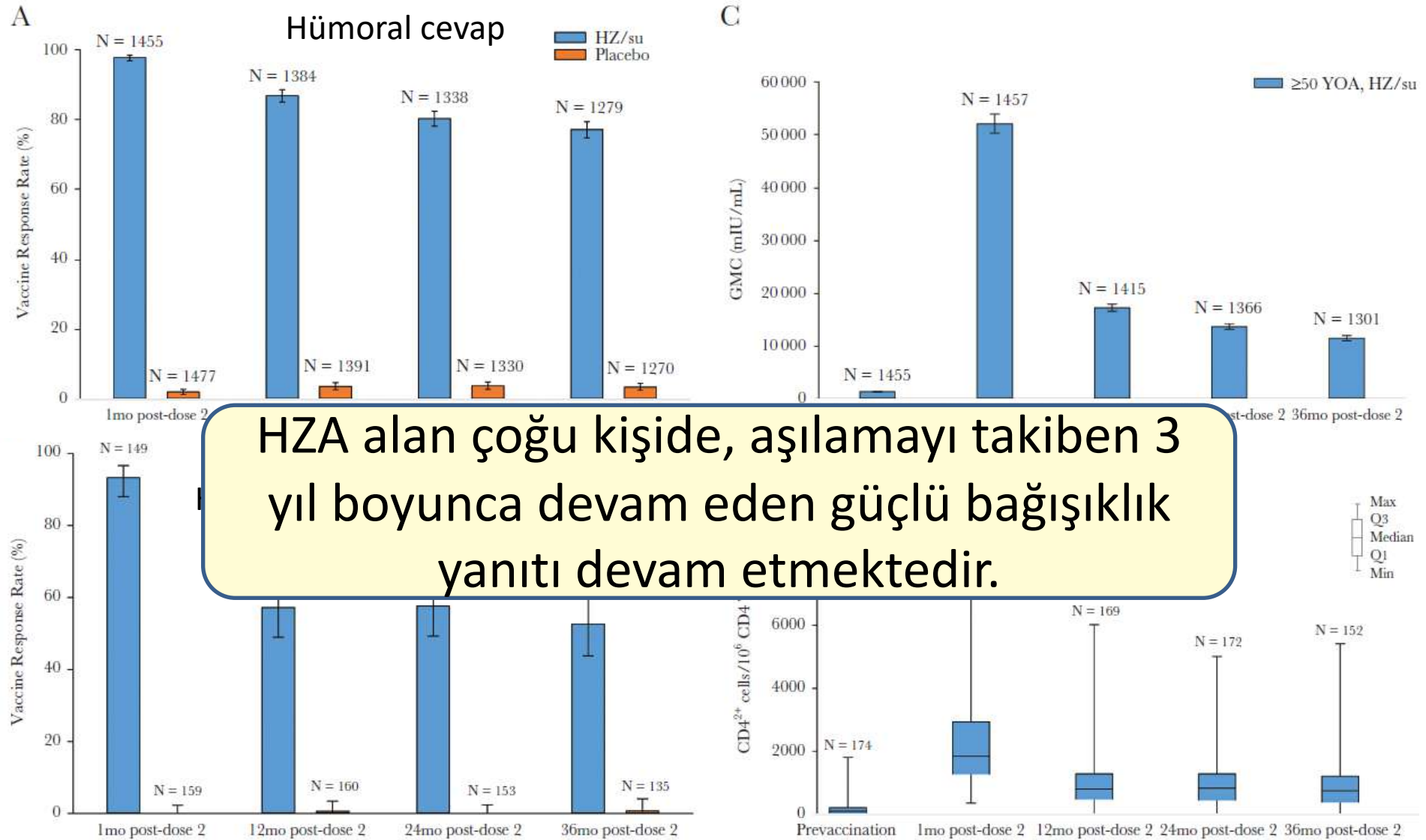
# İmmün baskılanmış konakta RZA'ya karşı hümoral cevap



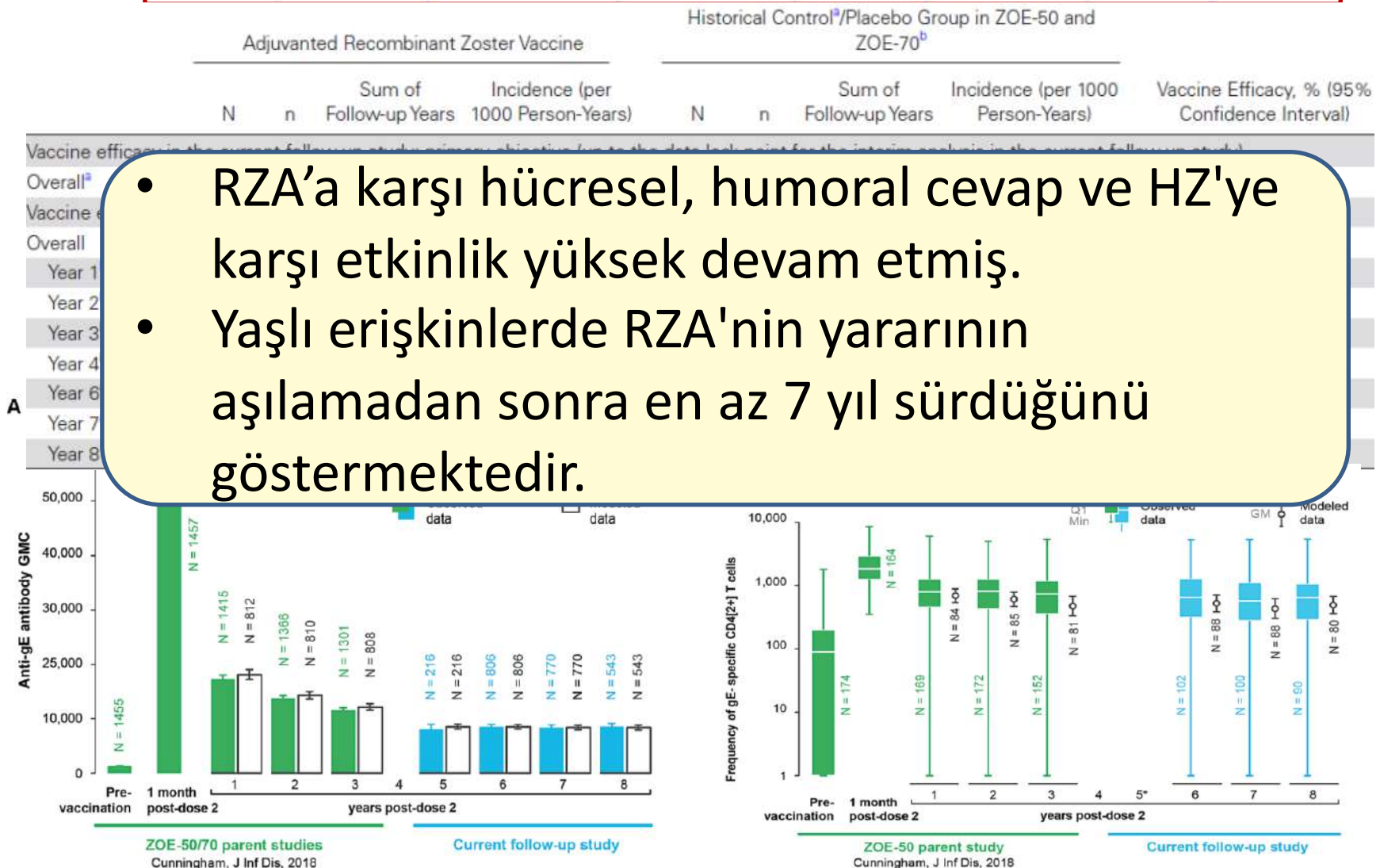
# İmmün baskılanmış konakta RZA'ya karşı hücresel cevap



# ≥50 yaş erişkinlerde RZA immün cevap

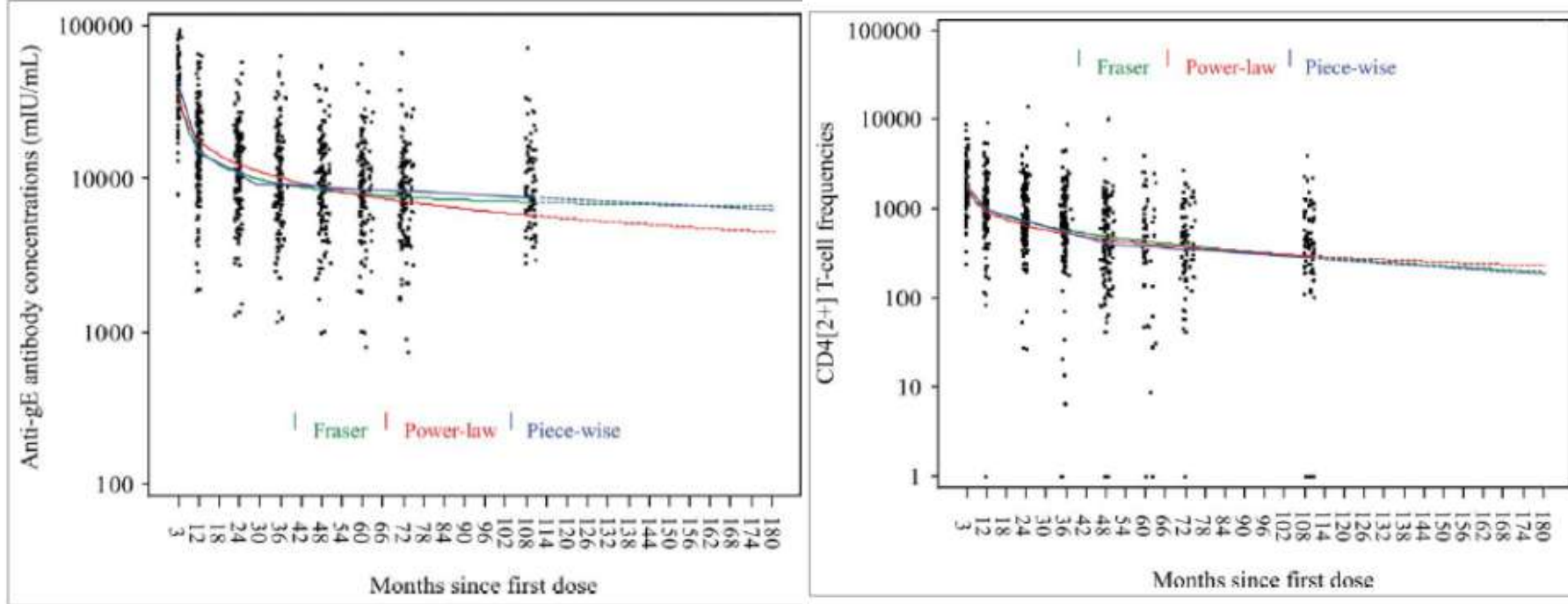


# The Adjuvanted Recombinant Zoster Vaccine Confers Long-Term Protection Against Herpes Zoster: Interim Results of an Extension Study of the Pivotal Phase 3 Clinical Trials ZOE-50 and ZOE-70



- RZA'a karşı hücresel, humoral cevap ve HZ'ye karşı etkinlik yüksek devam etmiş.
- Yaşlı erişkinlerde RZA'nin yararının aşılamaadan sonra en az 7 yıl sürdüğünü göstermektedir.

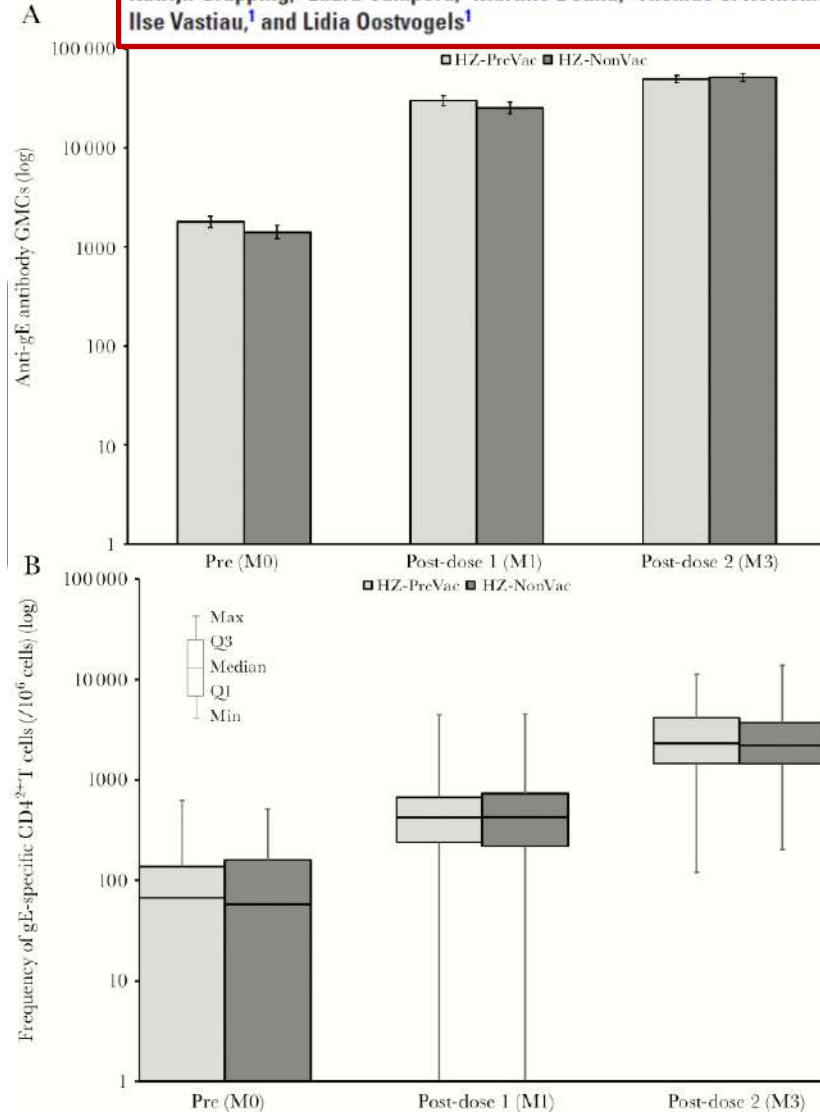
## Persistence of immune response to an adjuvanted varicella-zoster virus subunit vaccine for up to year nine in older adults



- $\geq 60$  yaş erişkinlerde, RZA ile aşılama sonrası, hem hücresel hem de humoral bağışıklık, yaş grubundan bağımsız olarak 9. yıla kadar aşı öncesi seviyelerinin üzerinde kalmış.
- Bağışıklık tepkilerinin, ilk aşılama sonrası 15 yıl sonrasına kadar başlangıç seviyesinin üzerinde kalacağı tahmin edilmektedir.

# Immunogenicity and Safety of the HZ/su Adjuvanted Herpes Zoster Subunit Vaccine in Adults Previously Vaccinated With a Live Attenuated Herpes Zoster Vaccine

Katrijn Grunning,<sup>1</sup> Laura Campora,<sup>1</sup> Martine Douha,<sup>1</sup> Thomas C. Heineman,<sup>2</sup> Nicola P. Klein,<sup>3</sup> HIMAL Lal,<sup>4</sup> James Peterson,<sup>5</sup> Ilse Vastiau,<sup>1</sup> and Lidia Oostvogels<sup>1</sup>



- RZA, CZA ile önceden aşılamadan bağımsız olarak güçlü bir bağışıklık yanıtı göstermiş.
- RZA iyi tolere edilmiş ve herhangi bir güvenlik sorunu görülmemiş.



# CZA'den sonra RZA'nin koruma süresi ve zamanlaması

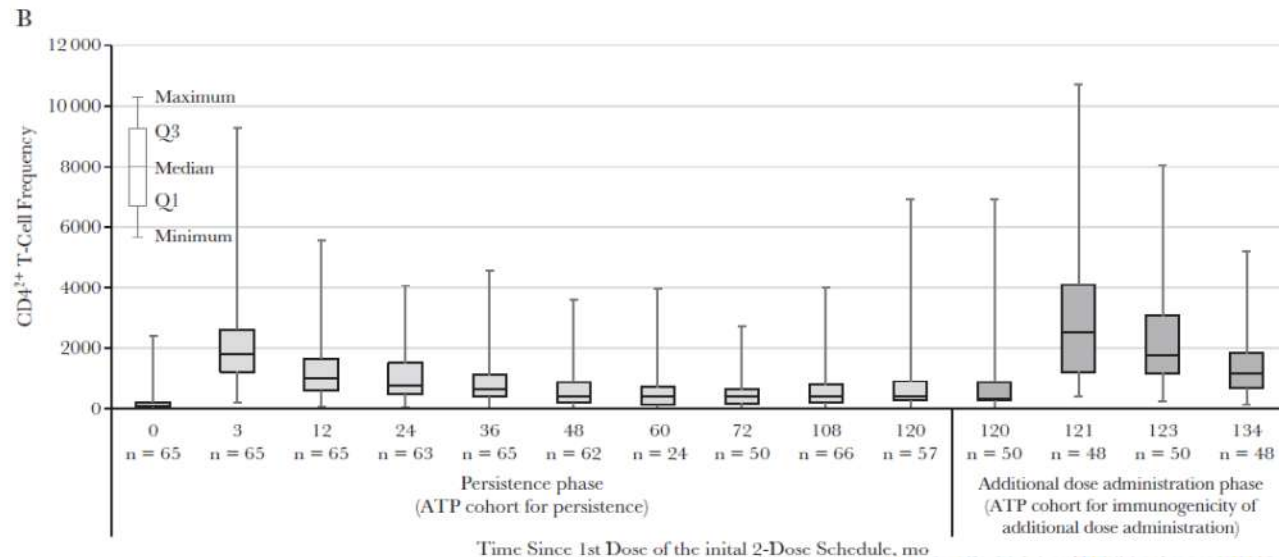
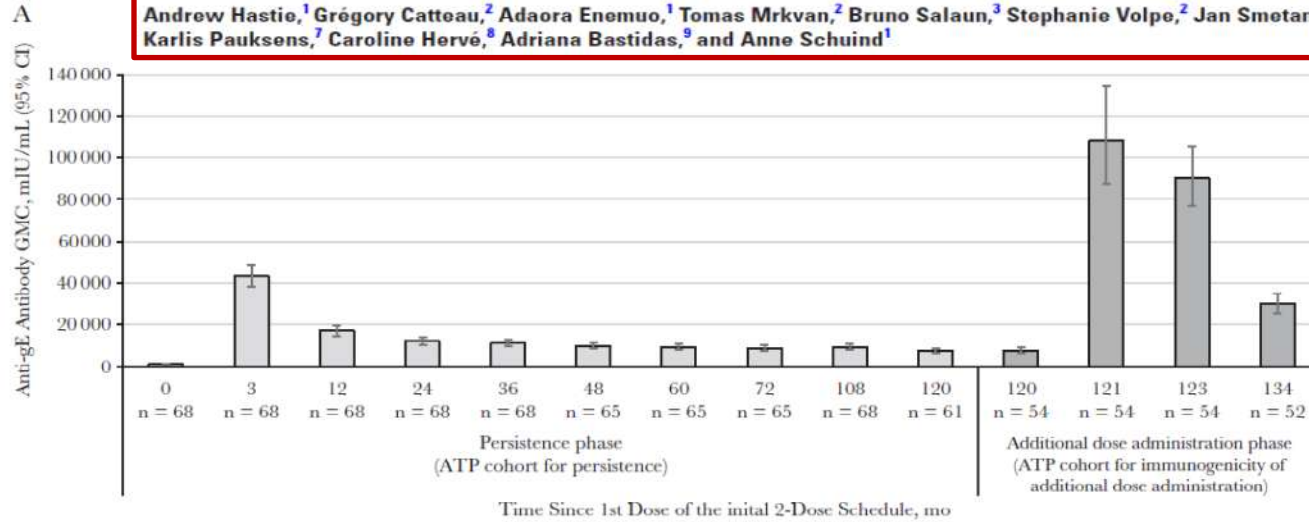
- Çalışmalar, CZA aldıktan  $\geq 5$  yıl sonra verilen RZA'nin güvenliğini incelemiş; daha kısa aralıklar çalışılmamış, ancak daha kısa aralıklarla veri veya teorik kaygı yoktur
- Aşılamadan 3 yıl sonra, ZVA etkinliği,  $\geq 70$  yaşındaki bireylerde %38'e ve  $\geq 80$  yaşındaki kişilerde %18'e azaldığı için; önceki CZA'den bağımsız olarak RZA önerilir.

Önleme % (%95 GA)	CZA	Ortalama takip süresi, yıl	RZA*	Ortalama takip süresi, yıl
<b>Zona</b>				
▪ 50-59 yaş	70 (54-81)	1.3	97 (90-99)	3.2 <sup>†</sup>
▪ 60-69 yaş	64 (56-71)	3.1	97 (90-100)	3.2 <sup>†</sup>
▪ $\geq 70$ yaş	38 (25-48)	3.1	91 (87-95)	3.7
<b>PHN</b>				
▪ $\geq 50$ yaş	—		91 (76-98)	3.2 <sup>†</sup>
▪ $\geq 70$ yaş	67 (43-81)	3.1	89 (69-97)	3.7

\*N >30,000. <sup>†</sup> $\geq 50$  yaş tüm gruplar

# Immunogenicity of the Adjuvanted Recombinant Zoster Vaccine: Persistence and Anamnestic Response to Additional Doses Administered 10 Years After Primary Vaccination

Andrew Hastie,<sup>1</sup> Grégory Catteau,<sup>2</sup> Adaora Enemuoh,<sup>1</sup> Tomas Mrkvan,<sup>2</sup> Bruno Salaun,<sup>3</sup> Stephanie Volpe,<sup>2</sup> Jan Smetana,<sup>4</sup> Lars Rombo,<sup>5</sup> Tino Schwarz,<sup>6</sup> Karlis Pauksens,<sup>7</sup> Caroline Hervé,<sup>8</sup> Adriana Bastidas,<sup>9</sup> and Anne Schuind<sup>1</sup>

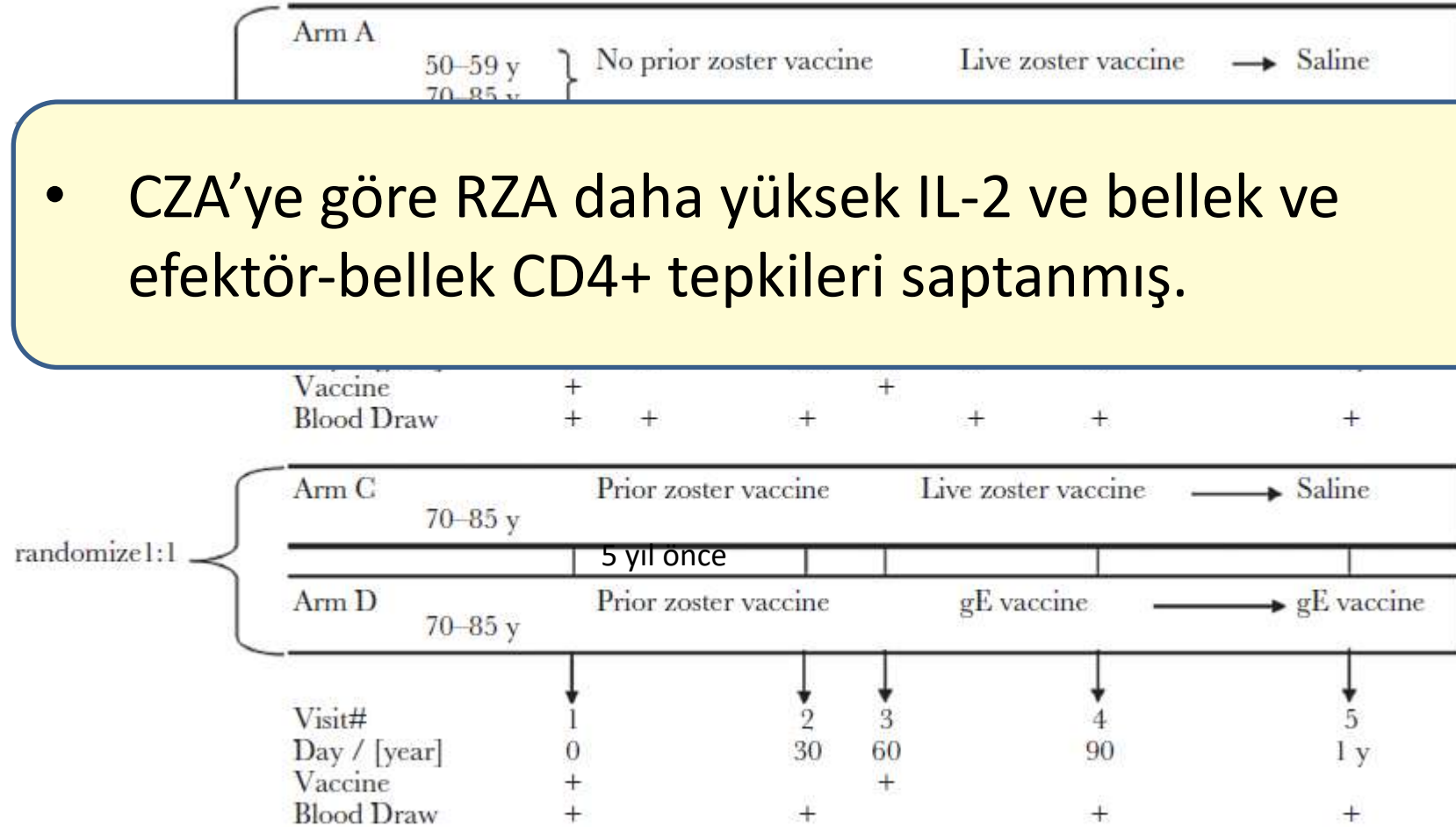


- 10 yıl sonra ek tek doz, güçlü bir anamnestic immün cevap oluşturmuş
- Ek aşı dozları iyi tolere edilmiş.

# Comparative Immune Responses to Licensed Herpes Zoster Vaccines

Adriana Weinberg,<sup>1,2,3</sup> Miranda E. Kroehl,<sup>4</sup> Michael J. Johnson,<sup>1</sup> Andrew Hammes,<sup>4</sup> Dominik Reinhold,<sup>4</sup> Nancy Lang,<sup>1</sup> and Myron J. Levin<sup>1,2</sup>

- CZA'ye göre RZA daha yüksek IL-2 ve bellek ve efektör-bellek CD4+ tepkileri saptanmış.



# Aşı maliyet etkin mi?



- Evet
- Birçok çalışmada CZA maliyet etkin saptanmış.

Lopez-Belmonte JL, et al. *J Med Econ* 2016

Bresse X, et al. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* 2013;13(3):393–406.

Pre aud E, et al. *Hum Vaccines Immunother* 2015;11(4):884–96

- Bazı çalışmalarda maliyet etkin bulunmamış.

Wolf E, et al. *PLOS ONE* 2021; 16(5): e0251644.

- RZA, CZA'den daha maliyet etkin

MMWR / January 26, 2018 / Vol. 67 / No. 3

# Önceki suçiçeği kanıtı olsun veya olmasın RZA'yı önerilmesi

- Dünya çapında,  $\geq 50$  yaş yetişkinlerin %99'undan fazlasının VZV'ye karşı bağışıklığı vardır.
- ABD'de ACIP, 1980'den önce doğanları, çocuklukta maruz kalma yoluyla doğal VZV bağışıklığına sahip olarak kabul eder.
- VZV seroloji testi önerilmez, ancak test edilmiş ve seronegatif ise RZA önerilmez.
  - Bunun yerine suçiçeği aşısı önerilir.

CDC ve ACIP, hastaların suçiçeği geçiririp geçirmediğini bakılmaksızın zona aşısını önermektedir.

Daha önce zona öyküsü olan hastalar, PHN yaşıyor olsalar bile, daha sonraki atakları önlemek için RZA alabilirler.

- ✓ Hastada zona döküntüsü varsa, RZA önerilmeden önce döküntünün geçmesi beklenmeli

# Zona aşısı önerileri immün yetmezliği olan erişkinleri de içeriyor

Özellikler	Recombinan Zoster aşısı (Shingrix)
Doz ve uygulama	0.5 mL im.
Doz şeması	<b>2 doz: İmmünkompetan 2-6 ay ara,* İmmün baskılanmış 1-2 ay ara</b>
FDA onayı	2017 (ABD'de şu anda mevcut olan tek zona aşısı)
FDA endikasyonu	≥50 yaş bağışıklığı yeterli yetişkinlerde ve ≥18 yaş üzeri bağışıklığı baskılanmış yetişkinlerde zona hastalığının önlenmesi
CDC/ACIP önerisi	Daha önce CZA†, zoster veya hatırlanan su çiçeği öyküsü olup olmadığına bakılmaksızın, ≥50 yaş immünokompetan yetişkinler

\*: Minimum aralık 4 hafta; çok erken uygulanırsa dozu tekrarlayın.

†: CZA'den en az 2 ay sonra RZA'yi uygulayın†ZVL, 18 Kasım 2020'den itibaren ABD'de bulunmamaktadır.

# RZA dozu geciktiğinde

- “Zona aşısı, yaşlılarda COVID-19 pandemisi nedeniyle COVID-19 veya şüphesi olmadıkça ertelenmemelidir.
- Yaşlılarda RZA önemli bir koruyucu bakım hizmetidir”

- **Önerilen doz:**
- COVID-19 karantinaları veya başka nedenlerle ilk dozun üzerinden 6 aydan fazla zaman geçtiyse, ikinci doz mümkün olan en kısa sürede uygulanmalıdır.
  - **2 dozluk seriyi yeniden başlatmaya gerek yok**

# COVID-19 pandemisi sırasında RZA

- RZA'nın COVID-19 semptomlarını taklit edebileceği konusunda hastalar bilgilendirilmelidir:
  - Ateş veya titreme
  - Öksürük, nefes darlığı veya nefes almada zorluk
  - Tükenmişlik
  - Kas veya vücut ağrıları
  - Baş ağrısı



≥50 yaş üzeri RZA yan etkileri	Sıklık, %
<b>Yan etki (Grade 3)</b>	
• Aşılı (plasebo)	16.5 (3.1)
<b>Enjeksiyon bölgesi reaksiyonu</b>	
• Ağrı	78
• Kırmızılık	38
• Şişme	26
<b>Systemik yan etki (Grade 1-3 )</b>	
▪ Myalji	45
▪ Halsizlik	45
▪ Başağrısı	38
▪ Ateş	21

1. [cdc.gov/vaccines/vpd/shingles/hcp/shingrix/faqs.html](https://www.cdc.gov/vaccines/vpd/shingles/hcp/shingrix/faqs.html).
2. Dooling. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2018;67:103.
3. Lal H, et al. The New England Journal of Medicine 2015;372:2087-96



# RZA kontrendikasyonları ve önlemleri

- **Kontrendikasyon**
  - **Aşının herhangi bir bileşenine veya önceki dozunu takiben anafilaksi**
- **Diğer önlemler**
  - Gebe/emziren kadınlarda veya 18 yaşından küçük bireylerde güvenlilik veya etkililik verisi yoktur.
  - Kullanılmaya başladıktan sonra gözlemsel bir çalışmada, 65 yaş ve üzeri yetişkinlerde aşılamadan 42 gün sonra Guillain-Barré sendromu riskinde (3-6 fazla vaka/milyon doz) artış bulunmuştur.
  - Hastanın ateşi  $>38,5^{\circ}\text{C}$  veya akut orta -şiddetli hastalığı varsa aşı uygulanmaz

# RZA önerileri

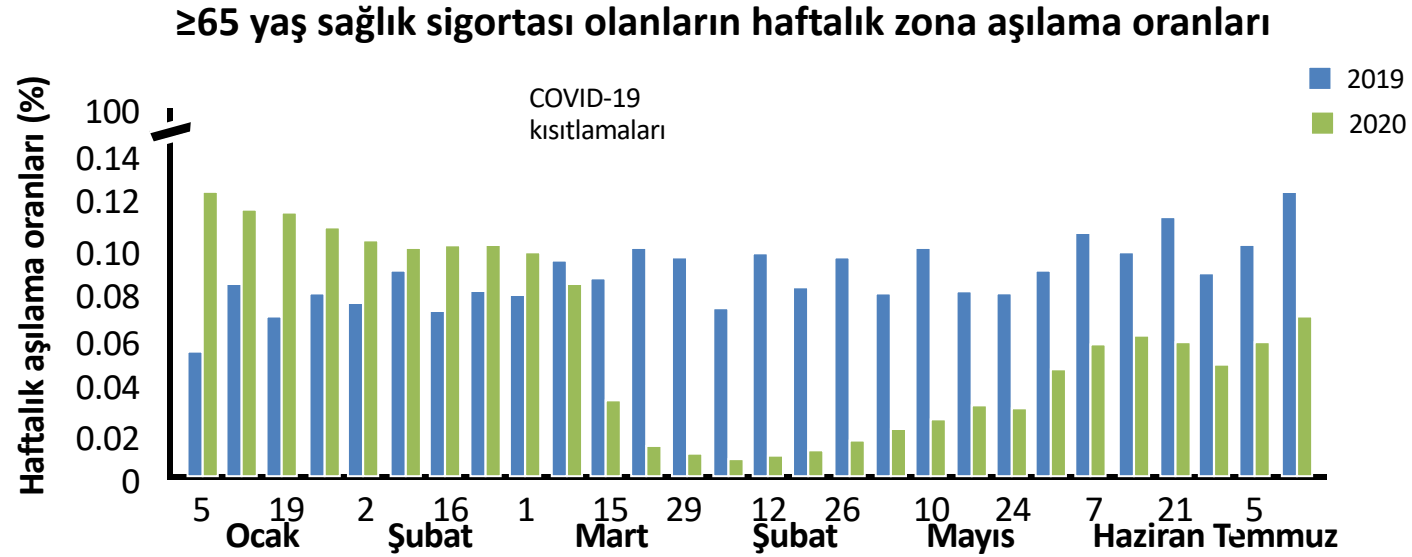
- Hastalar antiviral ilaçlar alırken RZA uygulanabilir.
- RZA gibi adjuvanlı aşular, COVID-19 aşularını dahil olmak üzere diğer yetişkin aşularını ile farklı anatomik bölgelerde eş zamanlı olarak uygulanabilir
- RZA'nin diğer aşularla birlikte uygulanması incelenmiştir ve aşuya karşı bağışıklık yanıt ve güvenlik ile ilgili sorun oluşturmaz.
- RZA'nin adjuvanlı influenza aşısı (Fluad) ve COVID-19 aşularını ile birlikte uygulanması üzerinde çalışılmaktadır.

# Diğer herpes zoster aşı adayları

Company Name	Country	Vaccine Name	Characteristics	Status	Reference
SK Bioscience	South Korea	SKY Zoster (NBP608)	Live-attenuated Oka/SK strain	NCT03120364 Phase 3 (completed); approved in 2017 in Korea for adults ≥50 yoa	Choi WS, Choi JH, Jung DS, et al [255]
Cureva/GC Pharma/IDRI	USA/South Korea	CRV-101	gE subunit vaccine with proprietary adjuvant	NCT03820414 Phase 1 (completed)	<a href="https://curevovaccine.com/2020/09/curevo-vaccine-announces-robust-antibody-response-results-of-phase-i-clinical-trial-of-investigational-vaccine-for-shingles-crv-101/">https://curevovaccine.com/2020/09/curevo-vaccine-announces-robust-antibody-response-results-of-phase-i-clinical-trial-of-investigational-vaccine-for-shingles-crv-101/</a>
EyeGene/Novotech	South Korea/Australia	EG-HZ	Adjuvanted recombinant VZV gE protein	NCT04210752 Phase 1 (completed)	<a href="http://eyegene.co.kr/eng/product_pipeline/EG_HZ/?lang=en_US">http://eyegene.co.kr/eng/product_pipeline/EG_HZ/?lang=en_US</a>
BCHT Biotechnology	China	Zoster Vaccine, Live	Live-attenuated Oka VZV vaccine	NCT04334577 Phase 3 (not yet recruiting)	<a href="https://ichgcp.net/clinical-trials-registry/NCT04334577">https://ichgcp.net/clinical-trials-registry/NCT04334577</a>
Vaccitech/CanSino Biologics	United Kingdom/Hong Kong	VTP-400 (CSB016)	Adenoviral vaccine (ChAdOx1) encoding VZV gE	Preclinical	<a href="http://www.vaccitech.co.uk/pipeline/">www.vaccitech.co.uk/pipeline/</a>
GeneOne Life Science	South Korea	GLS-5100	plasmid containing VZV-derived gene encoding a VZV protein; administered to the body using electroporation	Preclinical	<a href="http://www.genels.com/en/sub/technology/vaccine.asp">www.genels.com/en/sub/technology/vaccine.asp</a>
Akshaya Bio	Canada	Chimigen ShingVax	recombinant proteins, antigens fused to the Fc fragment of a murine monoclonal antibody through proprietary peptide linkers.	Preclinical	<a href="http://www.akshayabio.com/technology.html">www.akshayabio.com/technology.html</a>
Merck/Moderna	USA	VZV gE mRNA/LNP	mRNA expressing truncated VZV gE protein in lipid nanoparticles	Nonhuman primate studies	Monslow MA, Elbashir S, Sullivan NL, et al [260]
CPL Biologicals	India	VZV Vaccine	Based on nanoparticle technology from Novavax (will target varicella and HZ)	In development	<a href="http://cplbio.com/rd/rd-pipeline/">http://cplbio.com/rd/rd-pipeline/</a>

Harbecke R, et al. J Infect Dis. 2021;224(12 Suppl 2):S429-S442.

# COVID-19 pandemisi sırasında sağlık sigortası olanlar arasında zona aşılama oranlarında düşüş



- Kısıtlamalardan kısa bir süre sonra, yaşlı yetişkinler arasındaki RZA aşılama oranları, 2019 haftalık zona aşısı oranlarının %70-89 altında en düşük seviyeye ulaşmış.
  - Mayıs - Temmuz 2020 arasında aşı oranları kısmen toparlanmış ancak 2019 oranlarının oldukça altında kalmış.

# Sonuç olarak

- VZV reaktivasyonu ile ilişkili komplikasyonlar çok fazladır ve yaşamı tehdit edici olabilir.
  - En iyi stratejisi **aşı ile korunma**
- COVID-19 salgını sırasında rutin aşılama programlarının sürdürülmesi gerekli
- Aşılamayı artırmak için kanıta dayalı stratejiler:
  - Hatırlatıcılar/geri çağırımlar gibi sistem tabanlı çözümler kullanılmalı
  - Her hasta geldiğinde değerlendirilmeli
  - Aşılama kuvvetle desteklenmeli