

Nuove raccomandazioni per la vaccinazione contro l'herpes zoster: il vaccino Shingrix®

L'Ufficio federale della sanità pubblica UFSP e la Commissione federale per le vaccinazioni CFV raccomandano la vaccinazione contro l'herpes zoster (= fuoco di Sant'Antonio; HZ) con il vaccino a subunità adiuvato Shingrix®. Questa raccomandazione vale per le persone sane a partire dai 65 anni e per pazienti con immunodeficienza a partire dai 50 anni o con grave immunodeficienza a partire dai 18 anni. La questione sul rimborso del costo di Shingrix® da parte dell'assicurazione obbligatoria delle cure medico-sanitarie è in corso di valutazione. Shingrix® è stato omologato in Svizzera da Swissmedic nell'ottobre 2021.

Le precedenti raccomandazioni del novembre 2017 per il vaccino vivo Zostavax® rimangono valide solo per le persone di età compresa tra i 65 e i 79 anni senza immunodeficienza che preferiscono Zostavax® a Shingrix®.

1. INTRODUZIONE

Dal 2017 il vaccino vivo Zostavax® è raccomandato per le persone di età compresa tra i 65 e i 79 anni, nonché per i pazienti di età compresa tra i 50 e i 79 anni per i quali è previsto un trattamento immunosoppressivo in un futuro prossimo. Zostavax® non viene rimborsato dall'assicurazione obbligatoria delle cure medico-sanitarie (AOMS). Queste raccomandazioni sono state pubblicate nel bollettino UFSP n. 47/17 del 20 novembre 2017 e sul sito web www.bag.admin.ch/varicella.

Shingrix® è stato omologato dalla FDA negli Stati Uniti nel 2017 e dall'EMA nell'Unione Europea nel 2018. I dati sull'efficacia e sulla sicurezza indicano un'efficacia molto più alta e duratura di Shingrix® rispetto a Zostavax®, senza le limitazioni per la somministrazione dei vaccini vivi a pazienti immunosoppressi. In Germania la domanda di vaccinazioni contro l'HZ è aumentata di molto dall'introduzione della raccomandazione per Shingrix®. In Svizzera nel giugno 2021 è stato condotto tra 646 medici di famiglia un sondaggio online relativo al grado di accettazione di una raccomandazione del vaccino per le persone anziane. La disponibilità a raccomandare Shingrix® è risultata elevata, intorno al 7–80%, e solo il 4% ha risposto che non raccomanderebbe attivamente Shingrix®.

Nell'ottobre 2021 Swissmedic ha omologato il vaccino a subunità adiuvato Shingrix® per la prevenzione dell'herpes zoster (fuoco di Sant'Antonio) e delle relative complicazioni per le persone dai 50 anni in su e per le persone con immunodeficienza a partire dai 18 anni. Raccomandazioni simili a quelle ora in vigore in Svizzera esistono (a volte con altre fasce di età) in parte da molti anni in Germania, Austria, Italia, Spagna, Paesi Bassi, Gran Bretagna, Canada e Stati Uniti. La CFV e

l'UFSP raccomandano la vaccinazione contro l'herpes zoster con il vaccino a subunità adiuvato Shingrix®. Shingrix® prevedibilmente sarà disponibile in Svizzera a partire dal 2022. Il presente articolo descrive gli aspetti più importanti di questa raccomandazione. Sul sito www.bag.admin.ch/varicella è pubblicato (in lingua inglese) il quadro analitico alla base di questa raccomandazione, con dettagli e riferimenti scientifici. Le attuali raccomandazioni per Shingrix® si trovano di seguito nel capitolo 7.

2. AGENTE PATOGENO, TRASMISSIONE E PATOGENESI

Il virus varicella-zoster (VVZ) appartiene alla sottofamiglia virale degli Alphaherpesvirinae. È responsabile di due malattie:

1. La **varicella**, causata dall'infezione primaria con VVZ, è una patologia altamente contagiosa che si trasmette per via aerea, cioè tramite «aerosol». Dopo un'infezione da VVZ il virus rimane in forma latente nei gangli nervosi sensoriali del midollo spinale, per cui tutte le persone che ne sono state infettate sono portatrici a vita del VVZ latente. La stragrande maggioranza delle persone ha contratto il VVZ già in età pediatrica, e all'età di 40 anni più del 95% degli adolescenti e adulti in Svizzera e in Europa è entrato in contatto con il VVZ. [1, 2]
2. L'**herpes zoster (= fuoco di Sant'Antonio; HZ)** è causato dalla riattivazione del VVZ nell'organismo. Una riattivazione può avvenire anni o spesso decenni dopo l'infezione primaria da VVZ. La sua frequenza, cioè il rischio di HZ, aumenta in caso di debolezza del sistema immunitario cellulomediato. Questo accade, anche nelle persone sane, con l'aumentare dell'età, così come in presenza di varie malattie e/o nel contesto di terapie con farmaci immunosoppressori. I virus

VZ possono essere trasmessi attraverso il contatto diretto con l'eruzione cutanea (vedi sotto) e scatenare la varicella nelle persone che non sono ancora immuni.

3. QUADRO CLINICO

L'herpes zoster si manifesta sotto forma di eruzione cutanea con vescicole, che è tipicamente unilaterale e limitata a un solo dermatomero (regione cutanea) ed è solitamente accompagnata da una sensazione di bruciore o dolore. La durata della malattia varia da pochi giorni a diverse settimane.

Le opzioni terapeutiche includono antidolorifici, farmaci antivirali (acyclovir, valacyclovir, famciclovir) e altre terapie, che a volte hanno però solo un effetto limitato oppure effetti collaterali significativi. [3, 4]

Complicazioni si verificano in circa il 30% di tutti i casi di HZ e sono nettamente più frequenti nelle persone anziane e nei pazienti con immunodeficienza cellulare. La complicazione più frequente è la nevralgia posterpetica (NPE). All'età di 30 anni circa il 7% dei pazienti con HZ è affetto da NPE, all'età di 50 anni circa il 12% e a 70 anni circa il 18%. [5] Nella NPE i dolori nevralgici possono persistere per diverse settimane, mesi o addirittura anni dopo la scomparsa dell'eruzione. I dolori da NPE sono circoscritti al rispettivo dermatomero e sono tipicamente descritti come brucianti o lancinanti. Gli episodi di dolore possono variare molto da individuo a individuo e in taluni casi possono compromettere notevolmente la qualità della vita. [6] L'herpes zoster oftalmico, una conseguenza della riattivazione del VVZ nel ganglio trigeminale, rappresenta una complicazione particolarmente grave. Può minacciare la vista e richiede un trattamento antivirale urgente. L'herpes zoster oftalmico è responsabile di circa il 5–10% dei casi di HZ. [7] Altre complicazioni più rare sono di natura dermatologica (p. es. superinfezioni batteriche, cicatrici e granulomi), oftalmologica (p. es. cheratite, sclerite, uveite, corioretinite, iridociclite, ptosi, midriasi), neurologica (p. es. paresi dei nervi cranici, disturbi sensoriali, neuropatia motoria, encefalite, cerebellite, mielite, mielopatia, vertigini, sindrome di Ramsay Hunt, emiplegia), nonché complicazioni viscerali e vascolari (p. es. vasculopatia, polmonite, disseminazione viscerale). [3, 6, 8]

4. EPIDEMIOLOGIA

L'HZ è una malattia a insorgenza sporadica senza preferenza stagionale. Uno studio per la Germania mostra che ogni anno più di 306 000 persone dai 50 anni in su sono colpite da HZ. [9] Estrapolando questo dato per la popolazione svizzera, sarebbero circa 30 000 nuovi casi all'anno. Nel complesso, l'incidenza annuale di HZ è comparabile in diversi Paesi europei ed è stimata in 7–8 casi su 1000 persone sopra i 50 anni e 10 casi su 1000 persone sopra gli 80 anni. [10] La frequenza e la gravità aumentano con l'età e uno stato immunitario indebolito. [5] Due terzi dei pazienti hanno più di 50 anni. L'incidenza di HZ è di circa 4 su 1000 persone all'anno nella fascia di età compresa tra i 18 e i 40 anni. Sale a 7 su 1000 all'età di 50 anni, a 11 all'età di 65 anni e a 14 all'età di 75 anni e oltre. [5] Negli Stati Uniti l'incidenza di HZ è aumentata complessivamente dal 1998 per ragioni non chiare, secondo

Elenco delle abbreviazioni

AOMS	Assicurazione obbligatoria delle cure medico-sanitarie
CFV	Commissione federale per le vaccinazioni
EMA	European Medicines Agency (Agenzia europea per i medicinali)
FDA	Food and Drug Administration (USA)
gE	glicoproteina E
GMT	Geometric mean titer (titolo geometrico medio)
GSK	GlaxoSmithKline
HSCT	Hematopoietic stem cell transplant (trapianto di cellule staminali ematopoietiche)
HZ	Herpes zoster
IL	Interleuchina
IMID	Immune-mediated inflammatory diseases (malattie infiammatorie immuno-mediate)
LES	Lupus eritematoso sistemico
JAK	Janus chinasi
NPE	Nevralgia posterpetica
OR	Odds Ratio (rapporto di probabilità)
RCT	Randomized Controlled Trial (studio controllato randomizzato)
RR	Rischio relativo
UFSP	Ufficio federale della sanità pubblica
UST	Ufficio federale di statistica
VE	Vaccine Efficacy/Effectiveness (efficacia vaccinale)
VVZ	Virus varicella-zoster
ZOE-50	Zoster efficacy study in subjects older than 50
ZOE-70	Zoster efficacy study in subjects older than 70

quanto riportato dal CDC nel 2021. Questa tendenza continua tra gli adulti più giovani e di mezza età, mentre tra gli anziani i tassi sono stagnanti dal 2008. [11]

In **Svizzera** l'incidenza annuale delle visite mediche dovute all'HZ nei quattro anni dal 1998 al 2001 è stata stimata nell'ambito del sistema svizzero di monitoraggio Sentinella. Estrapolati, i risultati hanno mostrato un valore medio stabile di circa 17 000 casi all'anno, circa 2700 casi all'anno nella fascia di età dai 60 ai 69 anni, circa 3000 casi all'anno in quella dai 70 ai 79 anni e circa 2200 casi in quella dagli 80 anni in su. [12] Dal 2016 l'HZ viene di nuovo segnalato nel sistema di monitoraggio Sentinella. La tabella 1 mostra le incidenze annuali estrapolate per i due periodi di sorveglianza (valori medi) per gruppo di età. Occorre rilevare che il numero di casi di HZ tra le persone vaccinate (con Zostavax® o Shingrix®) dichiarati al sistema Sentinella è stato esiguo (1–5 casi all'anno).

Tabella 1

Incidenza di herpes zoster/100 000 per gruppo di età, 1998–2001 e 2016–2020. (estrapolato da Sentinella; (www.bag.admin.ch/sentinella-stats-it) così come le ospedalizzazioni (diagnosi principali e secondarie; da Statistica medica ospedaliera, Ufficio federale di statistica UST)

Gruppo di età/anni	Casi di herpes zoster/100 000		Ospedalizzazioni dovute al HZ/100 000
	1998–2001	2016–2020	2014–2019
0–49 anni	118–155	123	5
50–59 anni	306	282	16
60–69 anni	414	522	41
70–79 anni	599	690	157
80–89 anni	748	1012	157
90+ anni	817	1535	157
Tutti i gruppi di età	236	288	22

In diversi studi è stato indagato il **rischio relativo (RR)** di sviluppare un HZ per un ampio ventaglio di **malattie e terapie immunosoppressive**. [13–17] Il rischio è solo leggermente accresciuto in concomitanza di molte malattie croniche, come la nefropatia cronica (RR=1,14), l'asma (RR=1,21), il diabete di tipo 1 (RR=1,27), la malattia polmonare ostruttiva cronica (RR=1,32), le malattie infiammatorie intestinali (RR=1,36) o l'artrite reumatoide (AR) (adj. Odds Ratio=1,46). [18, 19] Il rischio di HZ aumenta al doppio o più in caso di immunodeficienza (chemioterapia: RR circa 1,9–2,0 [20]; mieloma (RR=2,16 [18]; HIV/AIDS (RR=3,22 [21–23]; linfomi (RR=3,90) [18]; il rischio relativo più alto si riscontra nel caso di una terapia con biofarmaci per malattie infiammatorie immuno-mediate (RR=5,5) e inibitori della JAK (RR=11) [24–27], come pure con la terapia corticosteroidica in pazienti sottoposti a emodialisi (OR=20). [28] Una meta-analisi incentrata sul rischio di HZ in persone-immunodepresse negli Stati Uniti ha trovato incidenze molto variabili, da 9 a 92 casi di HZ ogni 1000 persone. Di gran lunga l'incidenza annuale maggiore è stata riscontrata nel caso di tumori maligni ematologici e dopo il trapianto di cellule staminali ematopoietiche, seguiti dal trapianto di organi solidi. [14, 22, 29]

Ospedalizzazioni: nel periodo 2008–2013, in **Svizzera** sono stati ricoverati in ospedale a causa dell'HZ e delle relative complicazioni (diagnosi principali) in media 542 pazienti all'anno. Di questi, una media di 85 ricoveri riguardava lo zoster oftalmico, 24 casi lo zoster generalizzato, 7 la meningite da zoster, 23 l'encefalite da zoster, 183 altre complicazioni del sistema nervoso e 53 altre complicazioni da zoster. La durata media dei ricoveri è stata di 6–21 giorni, a seconda dell'età e delle complicazioni. (Fonte: UST, 2015) Tenendo conto della diagnosi principale e secondaria, il numero medio di ricoveri nel periodo 2014–2019 è stato di 2671 all'anno (più di 16 000 nell'arco di 6 anni). (Fonte: UST, 2021)

La **mortalità** dovuta all'HZ è generalmente inferiore all'1%. La maggior parte dei decessi legati al VVZ interessa persone di età avanzata ed è riconducibile a infezioni disseminate, (meningo)encefalite e polmoniti. [30] Il numero totale di decessi

dovuti all'HZ in Svizzera nel quinquennio 2014–2018 è stato di 86. Di questi, 57 riguardano persone che avevano 80 anni o più. (Fonte: UST, 2021)

5. VACCINAZIONE

5.1. Vaccino

Shingrix® è un **vaccino ricombinante a subunità adiuvato con AS01B**. Si somministra in **due dosi per via intramuscolare** con un **intervallo di due a sei mesi** l'una dall'altra (in casi particolari di 1–2 mesi, vedi cap. 7). Una dose (0,5 ml) contiene 50 µg di antigene glicoproteina E (gE) del VVZ, prodotto mediante tecnologia del DNA ricombinante. L'adiuvante AS01B contiene 50 µg dell'estratto vegetale Quilaja saponaria Molina e 50 µg di monofosforil lipide A (MPL) da Salmonella minnesota.

5.2. Immunogenicità

Shingrix® induce risposte anticorpali e delle cellule T all'antigene del vaccino, cioè l'involucro lipoproteico costituito da glicoproteina E (gE). [31, 32] Nelle analisi di immunogenicità dello studio ZOE-50 (Zoster efficacy study in subjects older than 50), la maggior parte dei soggetti vaccinati ha sviluppato robuste risposte immunitarie per almeno tre anni dopo la vaccinazione. La sierconversione è stata osservata nel 97,8% dei soggetti vaccinati (contro il 2,0% nel gruppo placebo). Il titolo geometrico medio (GMT) anti-gE è aumentato rispettivamente di 39,1 e 8,3 volte rispetto al valore iniziale un mese e 36 mesi dalla somministrazione della seconda dose di Shingrix®. Una risposta IgE specifica delle cellule T CD4+ è stata osservata nel 93% dopo Shingrix® contro lo 0% dopo il placebo. [33, 34] Weinberg et al. hanno messo a confronto l'immunogenicità di **Shingrix® e Zostavax®** in persone vaccinate di età compresa tra i 50 e gli 85 anni. La risposta immunitaria massima (picco) è stata raggiunta il 30.mo giorno dopo Zostavax® e il 90.mo giorno con Shingrix® (cioè 30 giorni dopo la seconda dose). Shingrix® ha prodotto risposte IL-2+ VVZ specifiche, IL-2+ gE specifiche e IFN-γ significativamente maggiori. Le risposte più elevate di IL-2 e delle cellule di memoria potrebbero essere una spiegazione per la migliore efficacia. [35]

Nel frattempo sono disponibili dati immunologici **a lungo termine** per una durata di **10 anni**: i titoli anticorpali specifici erano 6 volte e i parametri dell'immunità cellulo-mediata 3,5 volte maggiori rispetto a prima della vaccinazione. Mediante modellizzazione gli autori hanno estrapolato i risultati a 20 anni dopo la vaccinazione. Sul possibile ruolo dei vaccini di richiamo, hanno anche studiato l'immunogenicità e la sicurezza di due dosi aggiuntive, con un buon effetto booster dopo la prima dose che non è aumentato ulteriormente dopo un secondo richiamo. [36]

Per i pazienti **con immunodeficienza** diversi studi hanno dimostrato che Shingrix® è sicuro e induce una solida immunità umorale cellulo-mediata dopo trapianti di polmone e di rene. [37, 38] Uno studio ha mostrato una parziale bassa immunogenicità dopo il trapianto allogenico di cellule staminali ematopoietiche (HSCT) con due dosi di Shingrix® (n = 135): solo il 27% dei riceventi HSCT allogenici è risultato sierconvertito, rispetto al 73% dei riceventi HCT autologhi. È possibile che si possa compensare il basso tasso di risposta ritardando la vaccinazione di uno o due anni dopo il trapianto, con una dose di richiamo o con una formulazione a dose più alta. [39]

5.3. Efficacia

Lo **studio di efficacia clinica** controllato con placebo ZOE-50 RCT-Study (Randomized controlled trial) ha esaminato 15411 partecipanti di età ≥50 anni durante un periodo di osservazione mediano (follow-up) di 3,2 anni: 6 partecipanti nel gruppo vaccino e 210 nel gruppo placebo hanno sviluppato un HZ (tasso di incidenza 0,3 vs 9,1 ogni 1000 anni persona). L'efficacia del vaccino (**Vaccine efficacy, VE**) contro l'HZ era del **97,2%** (95% CI, 93,7–99,0%; P<0,001). La VE era compresa tra il 96,6% e il 97,9% per tutte le fasce di età. [40] Nello studio «ZOE-70», molto simile, con un totale di 13900 partecipanti (al età di 70 anni e più), l'HZ si è manifestato durante un follow-up mediano di 3,7 anni in 23 partecipanti dopo Shingrix® contro 223 dopo il placebo (0,9 vs 9,2 ogni 1000 anni persona). La VE contro HZ era dell'89,8% (95% CI: 84,2–93,7%; P < 0,001) ed era simile nei partecipanti di età compresa tra i 70 e i 79 anni (90,0%) e nei partecipanti dagli 80 anni in su (89,1%). [41]

Nelle analisi aggregate dei dati ZOE-50 e ZOE-70 dei partecipanti di età ≥70 anni (n=16 596) la VE contro HZ era del 91,3% (95% CI: 86,8–94,5; P<0,001) e la VE contro la NPE era dell'88,8% (95% CI: 68,7–97,1; P < 0,001). [41] In un'altra analisi aggregata ZOE-50/ZOE-70 della VE è stata studiata l'efficacia contro altre complicazioni legate all'HZ. La VE era pari al **93,7%** (95% CI: 59,5–99,9%) all'età ≥50 anni e al **91,6%** (43,3–99,8%) all'età ≥70 anni. Nel gruppo placebo sono stati registrati 5 ricoveri legati all'HZ (contro 0 dopo Shingrix®). [42] In un'analisi di sottogruppo molto simile di ZOE-50/ZOE-70, Oostvogels L. et al. hanno studiato l'efficacia e la sicurezza per quanto riguarda patologie generali pregresse. La VE contro HZ variava dall'84,5% (95% CI: 46,4–97,1%) per le malattie delle vie respiratorie al 97,0% (95% CI: 82,3–99,9%) per la cardiopatia coronarica. [43] Anche Dagnew et al. hanno riportato un'elevata efficacia del 90,5% (95% CI: 73,5–97,5%) in 1943

partecipanti agli studi ZOE-50/ZOE-70 con malattie infiammatorie immuno-mediate (IMID) come la psoriasi, la spondiloartropatia e l'artrite reumatoide (AR). Nella fascia di età dei 70–79enni con una IMID la VE era dell'84,4% (95% CI: 30,8, 98,3%). [44]

In una meta-analisi del 2018 sponsorizzata da GSK, Shingrix® ha mostrato una VE contro HZ significativamente più alta (92% [95% CI: 88–94%]) rispetto a Zostavax® (51% [95% CI: 44–57%]) negli adulti di età ≥60 anni. Negli adulti di età ≥70 anni la VE era 91% (95% CI: 87–94%) per Shingrix® contro 37% (95% CI: 25–48%) per Zostavax®. Shingrix® ha anche mostrato una VE nettamente più alta contro la NPE: negli adulti di età ≥60 anni 89% (95% CI: 70–96%) per Shingrix® contro 66% (95% CI: 48–78%) per Zostavax®. Per gli adulti di età ≥70 le cifre corrispondenti erano 89% (95% CI: 69–96%) per Shingrix® e 67% (95% CI: 44–80%) per Zostavax®. [45] L'effetto protettivo persiste per anni. Da un'analisi parziale eseguita di recente con un periodo mediano di follow-up di **7,1 anni** nei partecipanti agli studi ZOE-50+/ZOE-70+ è emersa una VE del **90,9%**. [36]

L'efficacia per Shingrix® è stata valutata **dopo l'omologazione (Vaccine Effectiveness, cioè in condizioni reali, al di fuori di studi)** dopo un follow-up di due anni in 1,01 milioni di beneficiari di Medicare negli Stati Uniti di età pari o superiore a 65 anni dopo due dosi di vaccino nonché in 1,50 milioni con una sola dose: rispetto a un gruppo di controllo non vaccinato, l'efficacia/effectiveness era del 56,9% (95% CI: 55,0–58,8) dopo una dose e del 70,1% (95% CI: 68,6–71,5) dopo due dosi. L'efficacia/effectiveness (dopo due dosi) era del 68,5% (95% CI: 65,1%–71,6%) all'età ≥80 anni, del 68,0% (95% CI: 62,3%–72,8%) nelle persone con malattie autoimmuni e del 64,1% (95% CI: 57,2%, 69,8%) in quelle con immunodeficienza. Complessivamente, dopo due dosi l'efficacia/effectiveness contro la **NPE** era del **76,0%** (95% CI: 68,4–81,8). [46] Queste stime di efficacia in condizioni reali di circa il 68 a 70% riportate da Izurieta et al. erano inferiori a quelle degli studi clinici (89–97%). Le ragioni di questa differenza potrebbero risiedere nella metodologia adottata: si trattava solo di dati assicurativi, la definizione clinica era meno specifica, e l'età media e la frequenza delle comorbidità della popolazione vaccinata del «mondo reale» erano più alte.

Un RCT in persone di età ≥50 anni ha studiato l'efficacia e la sicurezza dopo il **trapianto** autologo di **cellule staminali ematopoietiche (HSCT)**. 1846 partecipanti con HSCT hanno ricevuto Shingrix® o placebo da 50 a 70 giorni dopo il trapianto e in seguito la seconda dose da 1 a 2 mesi dopo, e sono stati seguiti per 21 mesi: si sono verificati 49 episodi di HZ nel gruppo vaccino e 135 nel gruppo placebo (incidenza rispettivamente di 30 e 94 ogni 1000 anni persona), il che corrisponde a una VE del 68,2%. [29] Da una revisione sistematica relativa a pazienti destinatari di **HSCT** è emersa una VE del **72%** in quelli di età compresa tra i 18 e i 49 anni e del **67%** in quelli di età ≥50 anni (follow-up mediano: 21 mesi). [47]

5.4. Effetti indesiderati delle vaccinazioni (EIV)

Gli «effetti indesiderati delle vaccinazioni (EIV)» sono dei sintomi, dei segni clinici, dei risultati di laboratorio anomali o altri eventi avversi che appaiono in un rapporto temporale con una vaccinazione, indipendentemente dal fatto che ci sia effettivamente una relazione causale o meno.

Shingrix®, che contiene l'adiuvante AS01B, è molto sicuro e ben tollerato. La **reattogenicità** locale è più alta, con dolori al sito di iniezione più frequenti che con la maggior parte degli altri vaccini. In uno studio di fase 2 con 410 adulti sono stati registrati EIV gravi per un periodo di un anno. Non sono stati riscontrati problemi significativi per quanto riguarda la sicurezza di Shingrix®. Gli EIV erano generalmente di gravità da lieve a moderata e transitori. Nel gruppo Shingrix® l'87% ha riportato un sintomo, di cui il 9% è stato classificato di grado 3 (grave) (rispetto al placebo: rispettivamente 21% e 5%). Il dolore è stato il sintomo locale più frequente (83%), seguito da arrossamenti (29%) e gonfiore (15%); (placebo: 8%; 0%; 0%). La stanchezza (48%) è stata il sintomo generale più frequente, seguita da dolori muscolari (41%), mal di testa (37%) e febbre (17%) (placebo: 18%; 5%; 10%; 3%). [48]

Nello studio ZOE-70 le segnalazioni di reazioni al sito di iniezione e di reazioni sistemiche entro 7 giorni dall'iniezione sono state più frequenti con Shingrix® che con il placebo (79,0% contro 29,5%). Eventi indesiderati gravi, potenziali malattie immuno-mediate e decessi si sono verificati con una frequenza simile nei due gruppi di studio. [41] Rispetto a Zostavax®, Shingrix® ha fatto registrare un numero significativamente maggiore di reazioni locali al sito di iniezione e di reazioni sistemiche, ma non c'era alcuna differenza significativa in relazione agli EIV gravi. [45] In un'analisi di sicurezza dei dati degli studi ZOE-50/ZOE-70 sono stati analizzati gli EIV riportati da 14 645 partecipanti nel gruppo Shingrix® e da 14 660 nel gruppo placebo; EIV si sono verificati rispettivamente nel 50,5% e nel 32,0% del totale; nel complesso, a parte gli attesi sintomi locali e sistemici («reattogenicità»), i risultati di sicurezza sono stati comparabili tra i gruppi Shingrix® e placebo, indipendentemente da età, sesso o etnia dei partecipanti. [49]

Sicurezza in presenza di immunodeficienza

Nell'ambito di uno studio RCT in persone vaccinate di età ≥18 anni dopo un trapianto di rene, non sono stati riscontrati problemi di sicurezza. [38] In una revisione sistematica di Shingrix® in persone immunodepresse tra i 18 e i 49 anni, Racine et al. hanno riscontrato EIV gravi nel gruppo Shingrix® nell'8,1–30,8% (contro 4,1–36,5% nel gruppo placebo), ma in seguito ad accertamenti medici è emerso che sia nel gruppo Shingrix® che nel gruppo placebo meno dell'1% era causalmente collegato alla somministrazione del vaccino o del placebo. [47] I risultati di un'analisi di sottogruppo post hoc nei partecipanti agli studi ZOE-50/ZOE-70 con IMiD non hanno mostrato evidenze rilevanti per il profilo di sicurezza. [44] Nello studio RCT condotto da Bastidas A. et al. con 1846 partecipanti dopo un **HSCT** autologo, gli EIV e le ricadute della malattia di base erano simili in tutti i momenti tra i gruppi Shingrix® e placebo. [29] Stevens et al. hanno studiato la sicurezza di Shingrix® in tale

gruppo di pazienti (n=403; 59,3% con artrite reumatoide (AR), 40,7% con malattie del tessuto connettivo come il LES o vasculite sistemica), il 78% dei quali venivano trattati con immunosoppressori (metotrexato, prednisone, inibitori del TNFα). Nel 6,7% (n=27) si è verificata una riacutizzazione entro 12 settimane dal ricevimento della vaccinazione, un po' più frequentemente dopo la prima dose. [50]

5.5. Controindicazioni, precauzioni e interazioni

Controindicazioni:

L'unica **controindicazione** di Shingrix® è un'ipersensibilità ai principi attivi o a uno degli eccipienti, p. es. al polisorbato 80 (E 433), con la possibilità di pseudoallergie o reattività crociata in caso di allergia al glicole polietilenico (PEG).

Precauzioni:

La vaccinazione con Shingrix® dovrebbe essere rimandata in presenza di un **episodio attivo di HZ** fino alla guarigione. **Gravidanza:** per l'uso di Shingrix® durante la gravidanza non esistono dati relativi alla sicurezza per gli esseri umani. Gli studi sperimentali su animali non suggeriscono effetti negativi diretti o indiretti su fertilità (donna e uomo), gravidanza, sviluppo embrionale/fetale, parto e nascita o sviluppo postnatale. A titolo precauzionale si dovrebbe evitare l'uso di Shingrix® durante la gravidanza. Gli effetti di Shingrix® sui lattanti allattati da madri che lo assumono non sono stati esaminati. Non è noto se Shingrix® passi nel latte materno.

Interazioni:

Interazioni: poiché Shingrix® è un vaccino a subunità non vivo, la sua somministrazione simultanea con altri vaccini è considerata sicura. Non sono state riscontrate interazioni con altri vaccini. [51–53]

6. OBIETTIVI DELLA VACCINAZIONE

L'obiettivo principale consiste nel ridurre il carico di malattia da HZ, NPE e altre complicazioni descritte nei capitoli 3 e 4. Ulteriori obiettivi sono la riduzione dell'uso di antivirali e antidolorifici e, in ultima istanza, l'abbattimento dei costi diretti e indiretti per la sanità, l'economia e la collettività. Una strategia più globale per ridurre il fardello della malattia causata da VZV e HZ consiste nella prevenzione dell'infezione primaria da varicella in età infantile. Attualmente la CFV sta verificando una raccomandazione per la vaccinazione contro la varicella. L'impatto di un numero inferiore di persone contagiate dal VZV, che porterà a un minor numero di casi di HZ, si manifesteranno solo tra alcuni anni se non decenni.

7. RACCOMANDAZIONI

7.1 Raccomandazioni per la vaccinazione contro l'herpes zoster con il vaccino a subunità Shingrix®

L'Ufficio federale della sanità pubblica UFSP e la Commissione federale per le vaccinazioni CFV raccomandano la vaccinazione contro l'herpes zoster con **due dosi di Shingrix® con un intervallo minimo di (1)–2 mesi** tra l'una e l'altra nelle due categorie di raccomandazioni:

A) Raccomandazione vaccinale complementare

Shingrix® è raccomandato a tutte le persone immunocompetenti **a partire dall'età di ≥ 65 anni**, a prescindere dalla loro anamnesi individuale relativa a varicella e HZ.

Schema vaccinale: sono raccomandate due dosi di Shingrix® con un intervallo minimo tra le dosi di 2 mesi. Per le persone che sono già state vaccinate con Zostavax® è raccomandato un intervallo minimo di due mesi tra la dose di Zostavax® e la prima dose di Shingrix®. Non sono generalmente raccomandati test sierologici prima della vaccinazione con Shingrix®.

B) Raccomandazione vaccinale per due gruppi a rischio definiti

La vaccinazione con Shingrix® è raccomandata a tutti i pazienti **di età ≥ 50 anni** con un'**immunodeficienza** (in particolare cellulare) attuale o futura, associata a un maggiore rischio di herpes zoster.

Ciò riguarda ad esempio le persone HIV positive, i pazienti prima, durante o dopo una terapia oncologica attiva*, le persone affette da nefropatie allo stadio terminale o in dialisi, le persone che seguono una terapia con biofarmaci, azathioprine, etotrexate a basso dosaggio, terapia di mantenimento corticosteroidea a basso dosaggio o i pazienti affetti da altre malattie di base che pregiudicano l'immunità (in particolare cellulare). Questo include, per esempio, i pazienti con artrite reumatoide, asma grave/COPD, diabete mellito di tipo 1 non adeguatamente controllato e altre malattie autoimmuni.

Schema vaccinale: sono raccomandate due dosi di Shingrix® con un intervallo minimo tra le dosi di 2 mesi.

*) **Schema vaccinale in caso di terapia oncologica:** la prima dose dovrebbe essere somministrata idealmente ≥ 2 settimane prima dell'inizio della chemioterapia. La seconda dose va somministrata con un intervallo minimo di 1 o 2 mesi dopo la prima dose oppure quanto prima in un secondo momento durante o dopo la chemioterapia.

B2. La vaccinazione con Shingrix® è raccomandata ai pazienti **di età ≥ 18 anni** attualmente affetti da **grave immunodeficienza** o che stanno ricevendo o riceveranno in un prossimo futuro una **terapia immunosoppressiva****.

In questo gruppo rientrano per es. pazienti con neoplasie ematologiche maligne, riceventi di cellule staminali ematopoietiche o di trapianto di organi, persone che – a causa di una malattia immunomediata come l'artrite reumatoide o malattie infiammatorie croniche intestinali – sono in terapia con inibitori della JAK o immunosoppressione intensiva (p.es. combinazioni di immunosoppressori, terapia con corticosteroidi ad alto dosaggio). e persone HIV positive con numero di cellule TCD4+ < 200/l o che rappresentano < 15% di tutti i linfociti.

) **Schema vaccinale: la prima dose dovrebbe essere somministrata idealmente ≥ 4 settimane prima dell'inizio ipotizzato, previsto o atteso di un'**intensa** terapia immunosoppressiva. La seconda dose dovrebbe essere somministrata con un intervallo minimo di 1–2 mesi dalla prima dose o quanto prima possibile in un momento successivo favorevole dal punto di vista medico durante o dopo la terapia.

I medici devono **individuare i pazienti** con immunodeficienza (attualmente o in futuro) **con più di 18 anni e con un rischio accresciuto di contrarre l'HZ** e **raccomandare loro attivamente una vaccinazione contro l'HZ (Shingrix®)**, idealmente prima di una terapia immunosoppressiva (2 dosi a distanza di 1–2 mesi) o almeno con la prima dose ≥ 2 settimane prima della terapia immunosoppressiva. Per ottenere la massima efficacia possibile, il momento ottimale per la somministrazione delle due dosi raccomandate in questi pazienti dovrebbe essere determinato dai medici specialisti curanti su base individuale.

Per le **gestanti o le donne che allattano** dovrebbe essere fatta un'accurata valutazione individuale dei rischi e dei benefici. Non è raccomandato eseguire un **esame sierologico VVZ (test degli anticorpi)** prima di somministrare la vaccinazione con Shingrix®.

Né Shingrix® né Zostavax® devono essere utilizzati per la prevenzione della prima infezione da VVZ (varicella).

7.2. Raccomandazioni per il vaccino vivo Zostavax®

Il **vaccino vivo Zostavax®** attualmente disponibile è controindicato per le persone affette da una immunodeficienza e non dovrebbe più essere utilizzato per le persone che in un prossimo futuro riceveranno terapie immunosoppressive. Zostavax® rimane un'opzione per i soggetti immunocompetenti di età compresa tra i 65 e i 79 anni che preferiscono Zostavax® a Shingrix®. Zostavax® non viene rimborsato dall'AOMS.

8. ASSUNZIONE DEI COSTI

In Svizzera la questione del rimborso di Shingrix® da parte dell'assicurazione obbligatoria delle cure medico-sanitarie (AOMS) è attualmente in corso di valutazione.

Contatto

Ufficio federale della sanità pubblica (UFSP)
Commissione federale per le vaccinazioni (CFV)
Divisione malattie trasmissibili
Telefono 058 463 87 06

Bibliografia

- 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 \geq 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 \geq 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 \geq 50 years: A randomized trial. *Vaccine* 2019; 37(39): 5877–85. 10.1016/j.vaccine.2019.08.001.