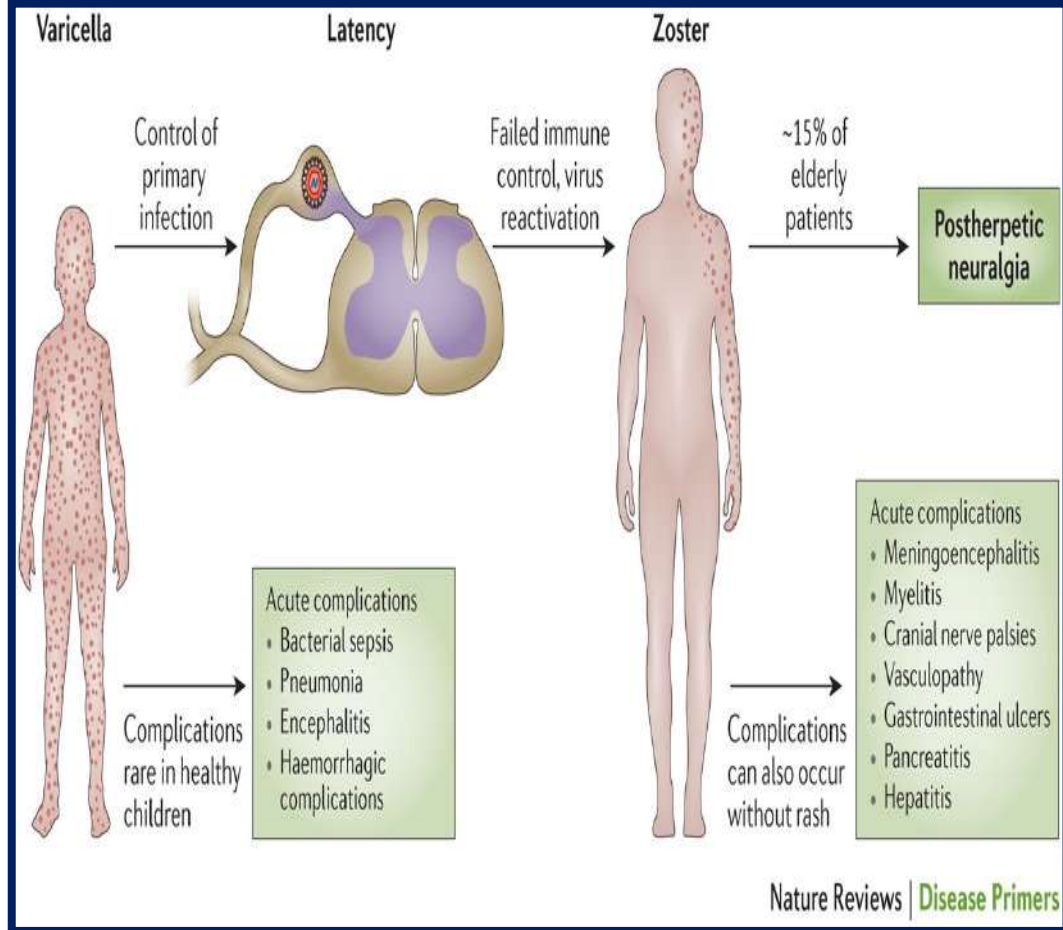




# ERİŞKİNDE ZONA AŞILAMASI

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji  
Dr. Öğretim Üyesi Özge ÖZGEN TOP



VZV latent enfeksiyonun kontrolü

ve

Reaktivasyonun önlenmesinde



Hücresel immün yanıt kritik öneme sahiptir

Özellikle yaşlı ve lenfoproliferatif hastalığı olan hastalarda hücresel immün yanıtta azalma



Bu popülasyonda herpes zoster daha yüksek oranlarda görülmektedir



Döküntü başlangıcında güçlü VZV hücresel immün yanıt

Hastalık şiddetinde azalma

Postherpetik nevralji riskinde azalma

Yeterli hücresel immün yanıtı olmayan bağışıklık sistemi baskılanmış kişiler



Ölümcül seyredebilen uzun süreli reaktivasyon atakları ve dissemine hastalık açısından daha büyük risk altındadır

Mevcut aşılardan herhangi birisi ile yapılan bağışıklama



VZV'ye spesifik T hücresel bağışıklık yanıtlarında artışa yol açar



Bu durum aşının hastalığı önleme veya hafifletmedeki etkinliğine katkıda bulunur



**Herpes zoster aşılamasındaki amaç**

**Virüs reaktivasyonunu önlemek**

**Postherpetik nevralji gelişimini önlemek**

**Zonanın epidemiyolojik ve ekonomik yükünün  
ve  
Yaşam kalitesi üzerindeki negatif etkilerinin azalmasını sağlamaktır**

**Bu amaçla erişkinler için 2 herpes zoster virüs (VZV) aşısı mevcuttur**

**VZV glikoprotein E;**

- Viral replikasyon
- Hücreden hücreye yayılma
- VZV'ye özgü immün yanıtların birincil hedefi



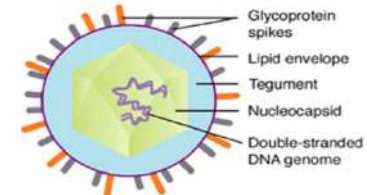
**Canlı zayıflatılmış  
VZV aşısı (CZA)  
Zostavax**



**Rekombinant VZV aşısı  
(RZV)  
Shingrix**

**Oka suşu**  
**Antijen miktarı suçiçeği aşısından 14 kat daha fazla**  
**Tek doz, subkutan**  
**2006 yılında 60 yaş ve üzeri için**  
**2011'de 50 yaş ve üzeri için FDA onayı aldı**

**VZV'nin E glikoproteini ve  
ASO1 adjuvanını içerir**  
**2 doz, im**  
**2017'de FDA onayı aldı**





**Table 1** COVID-19 vaccination recommendations have changed. Find the latest recommendations at [www.cdc.gov/covidschedule](http://www.cdc.gov/covidschedule)  
**Recommended Adult Immunization Schedule for ages 19 years or older, United States, 2023**

Vaccine	19–26 years	27–49 years	50–64 years	≥65 years
COVID-19	2- or 3- dose primary series and booster (See Notes)			
Influenza inactivated (IIV4) or Influenza recombinant (RIV4)	1 dose annually			
Influenza live, attenuated (LAIV4)	1 dose annually			
Tetanus, diphtheria, pertussis (Tdap or Td)	1 dose Tdap each pregnancy; 1 dose Td/Tdap for wound management (see notes)			
	1 dose Tdap, then Td or Tdap booster every 10 years			
Measles, mumps, rubella (MMR)	1 or 2 doses depending on indication (if born in 1957 or later)			For healthcare personnel, see notes
Varicella (VAR)	2 doses (if born in 1980 or later)		2 doses	
Zoster recombinant (RZV)	2 doses for immunocompromising conditions (see notes)		2 doses	
Human papillomavirus (HPV)	2 or 3 doses depending on age at initial vaccination or condition	27 through 45 years		
Pneumococcal (PCV15, PCV20, PPSV23)	1 dose PCV15 followed by PPSV23 OR 1 dose PCV20 (see notes)			See Notes
				See Notes
Hepatitis A (HepA)	2, 3, or 4 doses depending on vaccine			
Hepatitis B (HepB)	2, 3, or 4 doses depending on vaccine or condition			
Meningococcal A, C, W, Y (MenACWY)	1 or 2 doses depending on indication, see notes for booster recommendations			
Meningococcal B (MenB)	2 or 3 doses depending on vaccine and indication, see notes for booster recommendations			
	19 through 23 years			
Haemophilus influenzae type b (Hib)	1 or 3 doses depending on indication			

  Recommended vaccination for adults who meet age requirement, lack documentation of vaccination, or lack evidence of past infection
   Recommended vaccination for adults with an additional risk factor or another indication
   Recommended vaccination based on shared clinical decision-making
   No recommendation/Not applicable

**Table 2** Recommended Adult Immunization Schedule by Medical Condition or Other Indication, United States, 2023

Vaccine	Pregnancy	Immuno-compromised (excluding HIV infection)	HIV infection CD4 percentage and count		Asplenia, complement deficiencies	End-stage renal disease, or on hemodialysis	Heart or lung disease; alcoholism <sup>a</sup>	Chronic liver disease	Diabetes	Health care personnel <sup>b</sup>	Men who have sex with men
			<15% or <200 mm <sup>3</sup>	≥15% and ≥200 mm <sup>3</sup>							
COVID-19		See Notes									
IIV4 or RIV4 or LAIV4		1 dose annually					Contraindicated		Precaution		Or 1 dose annually
Tdap or Td	1 dose Tdap each pregnancy	1 dose Tdap, then Td or Tdap booster every 10 years									
MMR	Contraindicated <sup>a</sup>	Contraindicated	1 or 2 doses depending on indication								
VAR	Contraindicated <sup>a</sup>	Contraindicated		2 doses							
RZV		2 doses at age ≥19 years			2 doses at age ≥50 years						
HPV	Not Recommended <sup>a</sup>	3 doses through age 26 years			2 or 3 doses through age 26 years depending on age at initial vaccination or condition						
Pneumococcal (PCV15, PCV20, PPSV23)		1 dose PCV15 followed by PPSV23 OR 1 dose PCV20 (see notes)									
HepA				2, 3, or 4 doses depending on vaccine							
HepB	3 doses (see notes)	2, 3, or 4 doses depending on vaccine or condition									
MenACWY		1 or 2 doses depending on indication, see notes for booster recommendations									
MenB	Precaution	2 or 3 doses depending on vaccine and indication, see notes for booster recommendations									
Hib		3 doses HSCT <sup>c</sup> recipients only				1 dose					

Recommended vaccination for adults who meet age requirement, lack documentation of vaccination, or lack evidence of past infection
 
 Recommended vaccination for adults with an additional risk factor or another indication
 

 Recommended vaccination based on shared clinical decision-making
 

 Precaution—vaccination might be indicated if benefit of protection outweighs risk of adverse reaction
 

 Contraindicated or not recommended—vaccine should not be administered.
   
\*Vaccinate after pregnancy.

 No recommendation/Not applicable

a. Precaution for LAIV4 does not apply to alcoholism. b. See notes for influenza; hepatitis B; measles, mumps, and rubella; and varicella vaccinations. c. Hematopoietic stem cell transplant.



## Zoster Aşılması

### Rutin Aşılama

#### 50 yaş ve üzeri:

- 2 dozluk seri rekombinant zoster aşısı (RZV)
- 2-6 ay ara ile
- Minimum aralık 4 hafta



2. dozun uygulanmasında gecikme olması durumunda yaklaşım



2. doz, birinciden 4 haftadan daha kısa bir süre içerisinde uygulanırsa

- İlk dozun üzerinden 6 aydan fazla süre geçmişse 2. doz herhangi bir zamanda uygulanabilir
- Aşı serisinin yeniden başlatılmasına gerek yoktur
- Ancak bu durumda aşının etkinliği belirsizdir

- Erken verilen dozdan en az dört hafta sonra aşılmanın tekrarlanması gerekir

Geçirilmiş herpes zoster  
veya canlı zoster aşılması  
yapılmış kişilere RZV  
önerilir mi?



Evet

- Herpes zoster tekrarlama riski nedeni ile aşılama geçirilmiş herpes zoster veya canlı zoster aşılmasına bakılmaksızın önerilir

Aşılama için suçiçeği  
serolojik kanıtı gerekli  
midir?



Hayır

- Aşılama için suçiçeği serolojik kanıtı gerekli değildir

- Fakat su çiçeği serolojik kanıtlarına ulaşılabiliyorsa;
  - Öncelikle suçiçeği aşılması için ACIP önerilerinin uygulanması önerilir
  - RZV su çiçeğinin önlenmesi için endike değildir
  - Su çiçeği öyküsü veya su çiçeği aşısı olmayan kişilerde RZV kullanımına ilişkin sınırlı veri bulunmaktadır

## Zoster Aşılması Özel Durumlar

### Gebelik



- Gebelikte RZV aşılmasına yönelik herhangi bir ACIP önerisi bulunmamaktadır
- Aşılamanın gebelik sonrasına ertelenmesi düşünülmelidir
- Aşılama öncesi gebelik testi yapılmasına dair bir öneri yoktur

### Emzirme



- RZV gibi rekombinant aşılar emziren anneler veya bebekleri için bilinen bir risk oluşturmaz
- RZV'nin endike olduğu durumlarda emzirme durumuna bakılmaksızın aşılama düşünülebilir

### RZV Aşısı Kontrendikasyonları

- Önceki dozdan sonra veya aşı bileşenlerine karşı bilinen ciddi alerjik reaksiyon (Anafilaksi)



### Aşılamaya için dikkat edilmesi gereken durumlar

- **Ateşli veya ateşsiz orta derecede veya şiddetli akut hastalık:** Aşılamaya ertelenmelidir
- **Mevcut herpes zoster enfeksiyonu varlığı:** Hastalığın akut aşaması bitene ve semptomlar düzelene kadar aşılamaya ertelenmelidir
  - Fakat herpes zoster'in kendisi VZV'ye özgü bağışıklığı artıracığından aşılamaya genellikle enfeksiyondan sonra yaklaşık bir yıl ertelenmeli



## İmmüsupresif Hastalarda Aşılama Önerileri

Seçilmiş  
immünmodulator  
tedavi  
Kemoterapi  
Steroid

Bağışıklığı baskılayan  
durumlar  
(CD4 sayısına bakılmaksızın  
HIV'li kişiler dahil)

- 2-6 ay ara ile
- 2 dozluk seri rekombinant RZV aşısı önerilir

- İmmükompromize hastalarda aşılama önce sadece 50 yaş ve üzeri kişiler için onay almış
- 2022'de ACIP;
  - 19 yaş ve üzeri yetişkinler için RZV'yi içerecek şekilde genişletti
- FDA ve Avrupa İlaç Ajansı, immün yetmezlik veya immüsupresyon nedeniyle herpes zoster riski yüksek olan  $\geq 18$  yaş bireyler için RZV kullanımını onaylamıştır

## İmmüsuprese hastalarda aşılama zamanı ?

Aşılama mümkün olduğunca  
immüsupresyondan önce  
yapılmalıdır

Yapılamadığı durumlarda  
Aşının etkinliği  
herpes zoster riski  
ve  
aşılamamanın potansiyel riskleri  
dikkate alınarak  
hasta özelinde  
değerlendirilmelidir

İdeal aşılama  
İmmün yanıtın muhtemel en  
güçlü olduğu durumlarda  
uygulanmalıdır  
(İmmün baskılanmanın en  
düşük olduğu dönemde)

## Bağışıklık sistemi baskılanmış kişilerde

Zoster aşısı uygulanmadan  
önce;

- Suçiçeği bağışıklığının  
doęrulanması gerekli değildir

- Hastaların büyük çoęunluęu  
su çiçeği geęirmiřtir  
veya
- Su çiçeğine karşı aşılanmıştır  
ve
- Antikor titreleri azalmıř  
olabileceęinden serolojik  
testler güvenilir olmayabilir

Fakat su çiçeği seroloji değerlendirmesinin rutin olduğu hasta gruplarında  
(Örneğin organ nakli)

**Bağışıklık kanıtı yoksa;**

- Su çiçeği aşısının uygulanması makul olabilir
- Fakat yaklaşım kısıtlıdır çünkü su çiçeği aşısı genellikle kontrendikedir ve
- RZV'nin su çiçeğini önlemedeki etkinliği ve güvenliği değerlendirilmemiştir

**Ancak uzman görüşü ile;**

- Su çiçeğine karşı kısmi bağışıklık oluşturması muhtemel olduğundan ve
- Su çiçeği maruziyeti her zaman bilinemeyeceğinden
- Herhangi bir maruziyetten önce RZV uygulayabilir





### **Organ nakli alıcıları**

Bazı transplant alıcılarında, RZV'nin adjuvan tarafından oluşturulan immün yanıtı bağı olarak greftin reddedilmesine yol açabileceği gibi teorik bir riski vardır

Çalışmalar halen devam etmektedir

Bu arada RZV ile aşılama kararı ve aşılama yaklaşım kişiye özel olmalıdır

### **ACIP**

Hematopoietik kök hücre nakil alıcılarında:

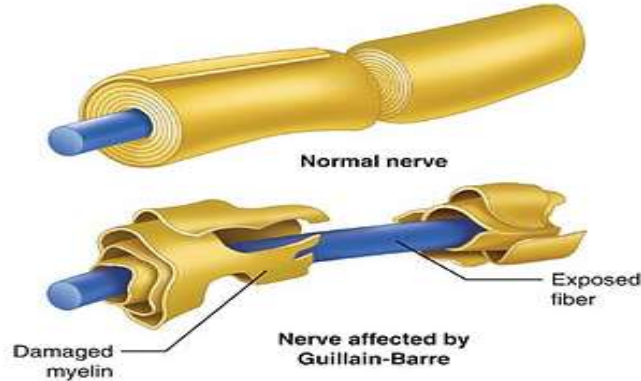
- Antiviral tedavinin kesilmesinden önce aşılama tercih edilir
- Otolog HCT: Nakilden en az 3-12 ay sonra
- Allojeneik HCT: Nakilden en az 6-12 ay sonra

### **ACIP**

Solid organ nakil alıcılarında:

- Mümkün olduğunca nakilden önce
- Mümkün değilse nakilden en az 6-12 ay sonra
- Tercihen greft fonksiyonunun stabil olduğu bir zamanda ve idame immüsupresyon altında

**Guillain-Barré sendromu öyküsü olan hastalar RZV ile GBS arasındaki olası ilişki göz önüne alındığında, genellikle GBS geçmişi olduğu bilinen hastalara RZV uygulamasından kaçınılabilir**



Case Report

iMedPub Journals  
www.imedpub.com

Journal of Neurology and Neuroscience  
ISSN 2171-6625

2019

Vol.10 No.4:301

DOI: 10.36648/2171-6625.10.4.301

**Severe Guillain-Barré Syndrome Following Shingrix® Vaccine Administration**

**Rina Yadav\*,  
Drew Hundley and  
Lannie Cation**

## Recurrence of a Rare Subtype of Guillain-Barré Syndrome Following a Second Dose of the Shingles Vaccine

Sikander Chohan<sup>1</sup>, Ali Chohan<sup>2</sup>

<sup>1</sup>. Medical Education, Wayne State University School of Medicine, Detroit, USA <sup>2</sup>. Family Medicine, Western Michigan University Homer Stryker M.D. School of Medicine, Kalamazoo, USA

Corresponding author: Sikander Chohan, ga7975@wayne.edu

**Otoimmün hastalıkları olan hastalar**  
Multipl skleroz, inflamatuvar bağırsak hastalığı, romatoid artrit gibi otoimmün rahatsızlıkları olan hastalarda, RZV ile aşılama kararının vaka bazında verilmesi gerekmektedir

Adjuvanın ortaya çıkardığı bağışıklık yanıtına bağlı altta yatan hastalığın alevlenmesi gibi olası riskleri ve bağışıklık baskılayıcı ajan alan kişilerde aşının etkinliğini dikkate almalıdır

### **ZOE-50 klinik çalışmasında**

- Çalışma boyunca immün ilişkili hastalıkların RZV grubunda plaseboya göre daha sık görüldüğüne dair hiçbir kanıt saptanmamış

### **ACIP**

Akut hastalık veya alevlenmeler sırasında olmadan hastalığın otoimmün veya inflamatuvar hastalığın en iyi kontrol edildiği durumda yapılmalı

Lal H, Cunningham AL, Godeaux O, et al. Efficacy of an adjuvanted herpes zoster subunit vaccine in older adults. N Engl J Med 2015; 372:2087.

. Dagnew AF, Rausch D, Hervé C, et al. Efficacy and serious adverse events profile of the adjuvanted recombinant zoster vaccine in adults with pre-existing potential immunemediated diseases: a pooled post hoc analysis on two parallel randomized trials. Rheumatology (Oxford) 2021; 60:1226

Satyam VR, Li PH, Reich J, et al. Safety of Recombinant Zoster Vaccine in Patients with Inflammatory Bowel Disease. Dig Dis Sci 2020; 65:2986.



## Safety Profile of the Adjuvanted Recombinant Zoster Vaccine in Immunocompromised Populations: An Overview of Six Trials

Marta López-Fauqued<sup>1</sup> · Maribel Co-van der Mee<sup>1</sup> · Adriana Bastidas<sup>1,4</sup> · Pierre Beukelaers<sup>1</sup> · Alemnew F. Dagnew<sup>2,5</sup> · Juan Jose Fernandez Garcia<sup>3</sup> · Anne Schuind<sup>2,6</sup> · Fernanda Tavares-da-Silva<sup>1</sup> 

Accepted: 23 April 2021 / Published online: 11 June 2021  
© The Author(s) 2021

Bağışıklık sistemi baskılanmış gruplarda


- Otolog hematopoietik kök hücre nakli
- Böbrek nakli
- Hematolojik maligniteleri
- Solid organ malignitesi
- HIV olgularını içeren

6 klinik çalışmadan elde edilen kapsamlı güvenlik verileri

1587 RZV-1529 plasebo

- Ciddi, ölümcül veya potansiyel immün ilişkili hastalık bildirimi RZV ve plasebo için genel olarak benzer
- Genel olarak herhangi bir güvenlik endişesi tespit edilmemiş

Sonuçlar herpes zoster riski yüksek olan bağışıklık sistemi baskılanmış popülasyonlarda RZV aşılmasının olumlu fayda-risk profilini desteklemekte



Yan Etkiler

## RZV Yan Etkileri

Enjeksiyon bölgesinde lokal ve sistemik yan etkilere neden olabilir

### Enjeksiyon bölgesinde reaksiyon

En sık görülen yan etki  
ağrıdır

### Sistemik reaksiyonlar

Miyalji  
Yorgunluk  
Baş ağrısı  
Titreme  
Ateş  
Gis semptomları

Table 3. Adverse Events and Reactogenicity.\*

Variable	HZ/su Group		Placebo Group	
	no. of participants/total no.	% (95% CI)	no. of participants/total no.	% (95% CI)
<b>Reactogenicity subgroup</b>	4460		4466	
<b>Within 30 days after vaccination</b>				
Unsolicited report of adverse event	1308	29.3 (28.0–30.7)	1226	27.5 (26.1–28.8)
Grade 3 unsolicited report of adverse event†	208	4.7 (4.1–5.3)	151	3.4 (2.9–4.0)
<b>Within 7 days after vaccination</b>				
Solicited or unsolicited report of adverse event	3765	84.4 (83.3–85.5)	1689	37.8 (36.4–39.3)
Grade 3 solicited or unsolicited report of adverse event†	760	17.0 (15.9–18.2)	145	3.2 (2.7–3.8)
Grade 3 solicited or unsolicited report of adverse event related to vaccination	694	15.6 (14.5–16.7)	83	1.9 (1.5–2.3)
Solicited report of injection-site reaction	3571/4382	81.5 (80.3–82.6)	522/4377	11.9 (11.0–12.9)
Pain	3464/4382	79.1 (77.8–80.2)	490/4377	11.2 (10.3–12.2)
Redness	1664/4382	38.0 (36.5–39.4)	59/4377	1.3 (1.0–1.7)
Swelling	1153/4382	26.3 (25.0–27.6)	46/4377	1.1 (0.8–1.4)
Grade 3 solicited report of injection-site reaction†	417/4382	9.5 (8.7–10.4)	16/4377	0.4 (0.2–0.6)
Solicited report of systemic reaction	2894/4375	66.1 (64.7–67.6)	1293/4378	29.5 (28.2–30.9)
Myalgia	2025/4375	46.3 (44.8–47.8)	530/4378	12.1 (11.2–13.1)
Fatigue	2008/4375	45.9 (44.4–47.4)	728/4378	16.6 (15.5–17.8)
Headache	1716/4375	39.2 (37.8–40.7)	700/4378	16.0 (14.9–17.1)
Shivering	1232/4375	28.2 (26.8–29.5)	259/4378	5.9 (5.2–6.7)
Fever	939/4375	21.5 (20.3–22.7)	132/4378	3.0 (2.5–3.6)
Gastrointestinal symptoms	788/4375	18.0 (16.9–19.2)	387/4378	8.8 (8.0–9.7)
Grade 3 solicited report of systemic reaction†	498/4375	11.4 (10.5–12.4)	106/4378	2.4 (2.0–2.9)
<b>Total vaccinated cohort</b>	7698		7713	
<b>Throughout study period</b>				
Serious adverse event‡	689	9.0 (8.3–9.6)	686	8.9 (8.3–9.6)
Potential immune-mediated disease	78	1.0 (0.8–1.3)	97	1.3 (1.0–1.5)
Death	167	2.2 (1.9–2.5)	174	2.3 (1.9–2.6)
<b>Within 30 days after vaccination</b>				
Serious adverse event‡	87	1.1 (0.9–1.4)	97	1.3 (1.0–1.5)
Serious adverse event related to vaccination§	1	0.0 (0.0–0.1)	3	0.0 (0.0–0.1)
Death	8	0.1 (0.0–0.2)	7	0.1 (0.0–0.2)

Efficacy of an Adjuvanted Herpes Zoster Subunit Vaccine in Older Adults

Himal Lal, M.D., Anthony L. Cunningham, M.B., B.S., M.D., Olivier Godeaux, M.D., Roman Chlibek, M.D., Ph.D., Javier Diez-Domingo, M.D., Ph.D., Shinn-Jang Hwang, M.D., Myron J. Levin, M.D., Janet E. McElhaney, M.D., Airi Poder, M.D., Joan Puig-Barberà, M.D., M.P.H., Ph.D., Timo Vesikari, M.D., Ph.D., Daisuke Watanabe, M.D., Ph.D., Lily Weckx, M.D., Ph.D., Toufik Zahaf, Ph.D., and Thomas C. Heineman, M.D., Ph.D., for the ZOE-50 Study Group\*

Aşılamadan sonraki 7 gün içinde;

- RZV grubunun %84,4'ünde
  - Plasebo grubunda %37,8 yan etki
  - Yan etkilerin çoğu hafif ila orta şiddette
    - Ancak;
      - RZV grubunun %17'si
      - Plasebo grubunun %3,2'sinde normal günlük aktiviteleri engelleyen (grade 3) semptomlar
  - En yaygın enjeksiyon bölgesi reaksiyonu ağrı
  - En yaygın sistemik reaksiyon miyalji
- Yan etkilerin ortalama geçme süresi 1-3 gün

Table 3. Adverse Events and Reactogenicity.\*

Variable	HZ/su Group		Placebo Group	
	no. of participants/total no.	% (95% CI)	no. of participants/total no.	% (95% CI)
Total vaccinated cohort	7698		7713	
Throughout study period				
Serious adverse event†	689	9.0 (8.3–9.6)	686	8.9 (8.3–9.6)
Potential immune-mediated disease	78	1.0 (0.8–1.3)	97	1.3 (1.0–1.5)
Death	167	2.2 (1.9–2.5)	174	2.3 (1.9–2.6)
Within 30 days after vaccination				
Serious adverse event†	87	1.1 (0.9–1.4)	97	1.3 (1.0–1.5)
Serious adverse event related to vaccination‡	1	0.0 (0.0–0.1)	3	0.0 (0.0–0.1)
Death	8	0.1 (0.0–0.2)	7	0.1 (0.0–0.2)

Aşılamadan sonraki ilk 30 gün içinde;

- RZV alıcılarının %1,1
  - Plasebo alıcılarının %1,3'ünde ciddi yan etki
- Ortalama 3,5 yıllık takipte
- Ciddi advers olayların sayıları ve türleri;
    - RZV grubunda %9,0
    - Plasebo grubunda %8,9 ile benzer

En sık görülen miyokard enfarktüsü ve kalp yetmezliği

Aşı ve plasebo gruplarında

- Ciddi yan etkiler
- İmmün-ilişkili hastalıklar
- Ölüm

Arasında anlamlı bir farklılık saptanmamış

Table 2. Vaccine Reactogenicity and Safety Overall.

Time Period and Event	HZ/su Group		Placebo Group	
	no. of participants/ total no.	% (95% CI)	no. of participants/ total no.	% (95% CI)
<b>Within 7 days after vaccination in the reactogenicity subgroup<sup>a</sup></b>				
Any reaction	399/505	79.0 (75.2–82.5)	149/505	29.5 (25.6–33.7)
Grade 3 reaction <sup>†</sup>	60/505	11.9 (9.2–15.0)	10/505	2.0 (1.0–3.6)
<b>Injection-site reaction</b>	<b>374/505</b>	<b>74.1 (70.0–77.8)</b>	<b>50/505</b>	<b>9.9 (7.4–12.8)</b>
Pain	347/505	68.7 (64.5–72.7)	43/505	8.5 (6.2–11.3)
Redness	198/505	39.2 (34.9–43.6)	5/505	1.0 (0.3–2.3)
Swelling	114/505	22.6 (19.0–26.5)	2/505	0.4 (0.0–1.4)
Grade 3 injection-site reaction <sup>†</sup>	43/505	8.5 (6.2–11.3)	1/505	0.2 (0.0–1.1)
<b>Systemic reaction</b>	<b>267/504</b>	<b>53.0 (48.5–57.4)</b>	<b>127/505</b>	<b>25.1 (21.4–29.2)</b>
Fatigue	166/504	32.9 (28.8–37.2)	77/505	15.2 (12.2–18.7)
Myalgia	157/504	31.2 (27.1–35.4)	41/505	8.1 (5.9–10.9)
Headache	124/504	24.6 (20.9–28.6)	55/505	10.9 (8.3–13.9)
Shivering	75/504	14.9 (11.9–18.3)	22/505	4.4 (2.7–6.5)
Fever	62/504	12.3 (9.6–15.5)	13/505	2.6 (1.4–4.4)
Gastrointestinal symptoms	55/504	10.9 (8.3–14.0)	40/505	7.9 (5.7–10.6)
Grade 3 systemic reaction <sup>†</sup>	30/504	6.0 (4.1–8.4)	10/505	2.0 (1.0–3.6)
<b>Throughout the study period in the total vaccinated cohort<sup>‡</sup></b>				
Serious adverse event	1153/6950	16.6 (15.7–17.5)	1214/6950	17.5 (16.6–18.4)
Serious adverse event considered as related to vaccination <sup>§</sup>	12/6950	0.2 (0.1–0.3)	8/6950	0.1 (0.0–0.2)
Potential immune-mediated disease	92/6950	1.3 (1.1–1.6)	97/6950	1.4 (1.1–1.7)
Death	426/6950	6.1 (5.6–6.7)	459/6950	6.6 (6.0–7.2)

Efficacy of the Herpes Zoster Subunit Vaccine in Adults  
70 Years of Age or Older

A.L. Cunningham, H. Lal, M. Kovac, R. Chlibek, S.-J. Hwang, J. Díez-Domingo, O. Godeaux, M.J. Levin, J.E. McElhaney, J. Puig-Barberá, C. Vanden Abeele, T. Vesikari, D. Watanabe, T. Zahaf, A. Ahonen, E. Athan, J.F. Barba-Gomez, L. Campora, F. de Looze, H.J. Downey, W. Ghesquiere, I. Gorfinkel, T. Korhonen, E. Leung, S.A. McNeil, L. Oostvogels, L. Rombo, J. Smetana, L. Weckx, W. Yeo, and T.C. Heineman, for the ZOE-70 Study Group<sup>¶</sup>

Aşılamadan sonraki 7 gün içinde;

- Lokal ve sistemik yan etkiler RZV alıcılarında plasebo alıcılarına göre daha sık (%79,0'a karşı %29,5)

- Lokal ve sistemik yan etki sıklığı ileri yaşla birlikte azalmakta

Ciddi yan etkiler

Potansiyel immünite ilişkili hastalıklar

Ölümler her 2 grupta benzer sıklıkta



## Postlicensure Safety Surveillance of Recombinant Zoster Vaccine (Shingrix) — United States, October 2017–June 2018

Elisabeth M. Hesse, MD<sup>1,2</sup>; Tom T. Shimabukuro, MD<sup>2</sup>; John R. Su, MD<sup>2</sup>; Beth F. Hibbi, MPH<sup>2</sup>; Kathleen L. Dooling, MD<sup>3</sup>; Ravi Goud, MD<sup>4</sup>; Paige Lewis, MSPH<sup>2</sup>; Carmen S. Ng, MSPH<sup>2</sup>; Maria V. Cano, MD<sup>2</sup>

### Ciddi yan etki

- Hastaneye yatış
- Mevcut hastanede kalış süresinin uzaması
- Yaşamı tehdit eden hastalık
- Kalıcı sakatlık
- Konjenital anomali
- Ölüm

Yaklaşık 3,2 milyon RZV dozunun ilk 8 aylık kullanımı sırasında 4381 yan etki raporunu içeren Lisans sonrası gözetim çalışması değerlendirmesinde

### Lisans sonrası

- 130'u (%3,0) ciddi yan etki
- Yaygın belirti ve semptomlar:
  - Pireksi (ateş) (%23,6)
  - Enjeksiyon bölgesinde ağrı (%22,5)
  - Enjeksiyon bölgesinde eritem (%20,1)

Advers olay veya ciddi advers olay raporlarında beklenmeyen bir durum saptanmamış

RZV kullanımı güvenlik verileri, lisans öncesi güvenlik profiliyle tutarlı  
Ciddi yan etkiler nadir ve beklenmeyen bir durum yok

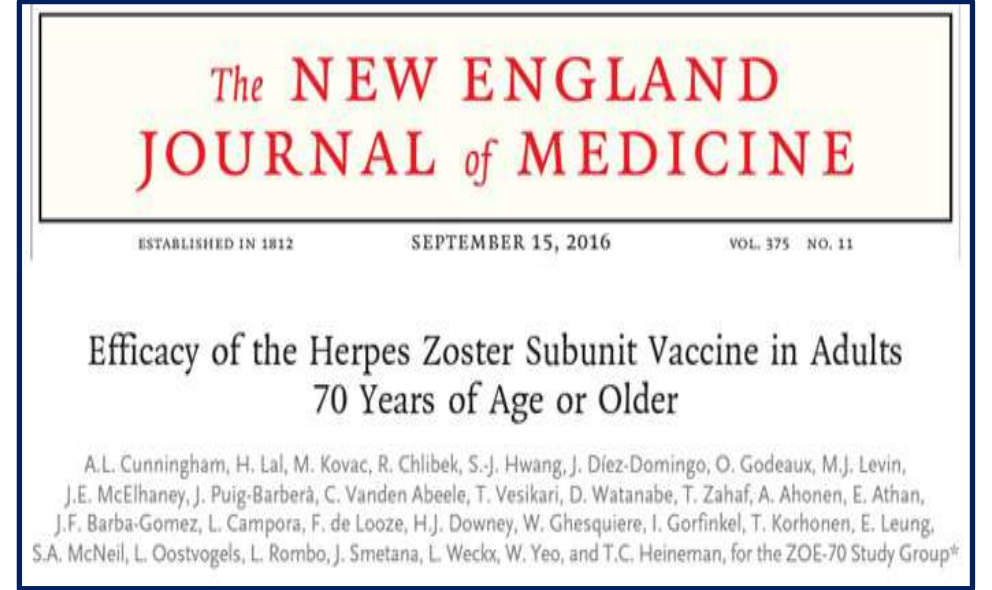
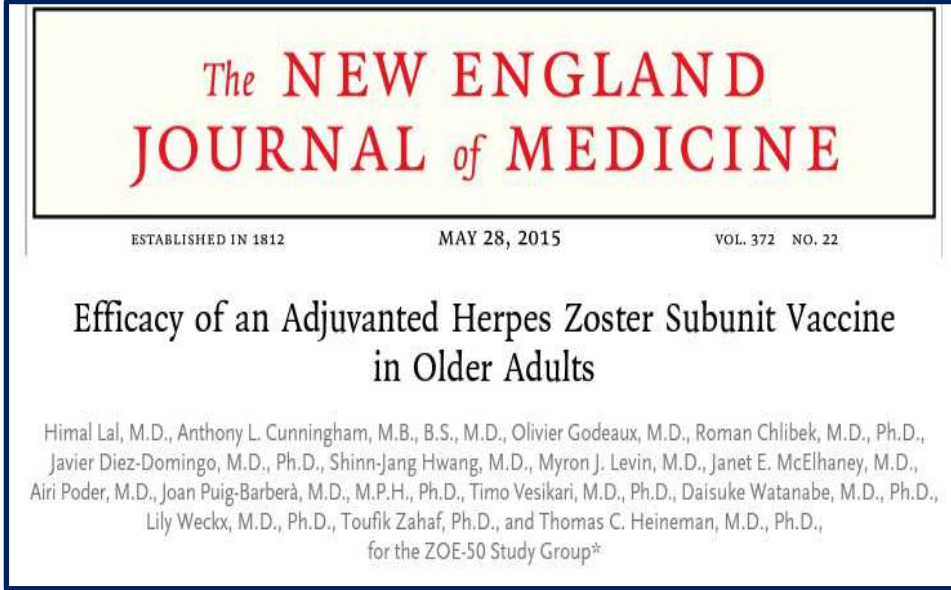
TABLE 1. Characteristics of recombinant zoster vaccine (RZV) reports submitted to VAERS — United States, October 2017–June 2018

Report characteristic	No. (%)
<b>Total reports</b>	<b>4,381 (100)</b>
<b>Sex</b>	
Women	2,870 (65.5)
Men	1,265 (28.9)
Not reported or unknown	246 (5.6)
<b>Seriousness*</b>	
Nonserious	4,251 (97.0)
Serious†	130 (3.0)
<b>Type of reporter</b>	
Health care professional	1,661 (37.9)
Manufacturer	1,661 (37.9)
Patient	801 (18.3)
Other	236 (5.4)
Parent/Guardian/Caretaker	22 (0.5)
<b>Age group (yrs)</b>	
<50 <sup>§</sup>	27 (0.6)
50–59	956 (21.8)
60–69	1,467 (33.5)
70–79	988 (22.6)
≥80	251 (5.7)
Not reported or unknown	692 (15.8)
<b>RZV given alone*</b>	<b>4,167 (95.1)</b>

TABLE 2. Most commonly reported symptoms\* after receipt of recombinant zoster vaccine (RZV) in reports submitted to VAERS (N = 4,381)† — United States, October 2017–June 2018

Sign/Symptom	Total RZV reports, no. (%)	RZV given in combination with other vaccines, no. (%)
Pyrexia	1,034 (23.6)	57 (26.6)
Injection site pain	985 (22.5)	49 (22.9)
Injection site erythema	880 (20.1)	50 (23.4)
Pain	853 (19.5)	45 (21.0)
Chills	847 (19.3)	32 (15.0)
Headache	730 (16.7)	30 (14.0)
Fatigue	703 (16.0)	23 (10.7)
Pain in extremity	691 (15.8)	37 (17.3)
Injection site swelling	588 (13.4)	29 (13.6)
Myalgia	530 (12.1)	19 (8.9)

# RZV Aşısı Etkinlik Verileri



İki randomize kontrollü çalışma (ZOE-50 ve ZOE-70) RZV'nin etkinliğini değerlendirmiştir

# The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

MAY 28, 2015

VOL. 372 NO. 22

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

Himal Lal, M.D., Anthony L. Cunningham, M.B., B.S., M.D., Olivier Godeaux, M.D., Roman Chlibek, M.D., Ph.D., Javier Diez-Domingo, M.D., Ph.D., Shinn-Jang Hwang, M.D., Myron J. Levin, M.D., Janet E. McElhaney, M.D., Airi Poder, M.D., Joan Puig-Barberà, M.D., M.P.H., Ph.D., Timo Vesikari, M.D., Ph.D., Daisuke Watanabe, M.D., Ph.D., Lily Weckx, M.D., Ph.D., Toufik Zahaf, Ph.D., and Thomas C. Heineman, M.D., Ph.D., for the ZOE-50 Study Group\*

## ZOE-50 Clinical Trials

Table 2. Vaccine Efficacy against the First or Only Episode of Herpes Zoster Infection.\*

Cohort and Age Group	HZ/su Group				Placebo Group				Vaccine Efficacy†
	No. of Participants	No. of Confirmed Cases	Cumulative Follow-up Period‡	Rate of Herpes Zoster no./1000 person-yr	No. of Participants	No. of Confirmed Cases	Cumulative Follow-up Period‡	Rate of Herpes Zoster no./1000 person-yr	
<b>Modified vaccinated cohort</b>									
All participants in cohort	7344	6	23,297.0	0.3	7415	210	23,170.5	9.1	97.2 (93.7–99.0)
50–59 yr	3492	3	11,161.3	0.3	3525	87	11,134.7	7.8	96.6 (89.6–99.3)
60–69 yr	2141	2	7,007.9	0.3	2166	75	6,952.7	10.8	97.4 (90.1–99.7)
70 yr or older	1711	1	5,127.9	0.2	1724	48	5,083.0	9.4	97.9 (87.9–100.0)
<b>Total vaccinated cohort</b>									
All participants in cohort	7698	9	25,584.5	0.4	7713	235	25,359.9	9.3	96.2 (92.7–98.3)
50–59 yr	3645	3	12,244.9	0.2	3644	95	12,162.5	7.8	96.9 (90.6–99.4)
60–69 yr	2244	5	7,674.1	0.7	2246	83	7,581.8	10.9	94.1 (85.6–98.1)
70 yr or older	1809	1	5,665.5	0.2	1823	57	5,615.6	10.2	98.3 (89.9–100.0)

- 18 ülke
- ≥50 yaşında 15.411 kişi
  - 7698 RZV grubu
  - 7713 plasebo grubu
- Ortalama 3,2 yıllık takipte
- Herpes zoster'a karşı genel aşı etkinliği %97,2
- Yaş grupları arasında aşı etkinliği için anlamlı bir fark yok
  - Aşı etkinliği tüm yaş grupları için %96,6 ila %97,9 arasında

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

Himal Lal, M.D., Anthony L. Cunningham, M.B., B.S., M.D., Olivier Godeaux, M.D., Roman Chlibek, M.D., Ph.D.,  
Javier Diez-Domingo, M.D., Ph.D., Shinn-Jang Hwang, M.D., Myron J. Levin, M.D., Janet E. McElhaney, M.D.,  
Airi Poder, M.D., Joan Puig-Barberà, M.D., M.P.H., Ph.D., Timo Vesikari, M.D., Ph.D., Daisuke Watanabe, M.D., Ph.D.,  
Lily Weckx, M.D., Ph.D., Toufik Zahaf, Ph.D., and Thomas C. Heineman, M.D., Ph.D.,  
for the ZOE-50 Study Group\*

## ZOE-50 Clinical Trials

Table 2. Vaccine Efficacy against the First or Only Episode of Herpes Zoster Infection.\*

Cohort and Age Group	HZ/su Group				Placebo Group				Vaccine Efficacy† % (95% CI)
	No. of Participants	No. of Confirmed Cases	Cumulative Follow-up Period ‡ person-yr	Rate of Herpes Zoster no./1000 person-yr	No. of Participants	No. of Confirmed Cases	Cumulative Follow-up Period ‡ person-yr	Rate of Herpes Zoster no./1000 person-yr	
<b>Modified vaccinated cohort</b>									
All participants in cohort	7344	6	23,297.0	0.3	7415	210	23,170.5	9.1	97.2 (93.7–99.0)
50–59 yr	3492	3	11,161.3	0.3	3525	87	11,134.7	7.8	96.6 (89.6–99.3)
60–69 yr	2141	2	7,007.9	0.3	2166	75	6,952.7	10.8	97.4 (90.1–99.7)
70 yr or older	1711	1	5,127.9	0.2	1724	48	5,083.0	9.4	97.9 (87.9–100.0)
<b>Total vaccinated cohort</b>									
All participants in cohort	7698	9	25,584.5	0.4	7713	235	25,359.9	9.3	96.2 (92.7–98.3)
50–59 yr	3645	3	12,244.9	0.2	3644	95	12,162.5	7.8	96.9 (90.6–99.4)
60–69 yr	2244	5	7,674.1	0.7	2246	83	7,581.8	10.9	94.1 (85.6–98.1)
70 yr or older	1809	1	5,665.5	0.2	1823	57	5,615.6	10.2	98.3 (89.9–100.0)

- 1000 kişi-yıl başına herpes zosterin genel görülme sıklığı;
  - RZV grubunda 0,3
  - Plasebo grubunda 9,1
- Herpes zoster;
  - RZV grubunda 6 kişide
  - Plasebo grubunda 210 kişide gelişmiş
- Postherpetik nevralji;
  - RZV grubunda hiç bildirilmemiş
  - Plasebo grubunda 18 vaka

Sonuç olarak;

- RZV aşısı 50 yaş ve üzeri yetişkinlerde herpes zoster riskini önemli ölçüde azaltmış
- 70 yaş ve üzeri yetişkinlerde aşının etkinliği diğer iki yaş grubundakilere benzer saptanmış

Efficacy of the Herpes Zoster Subunit Vaccine in Adults  
70 Years of Age or Older

A.L. Cunningham, H. Lal, M. Kovac, R. Chlibek, S.-J. Hwang, J. Díez-Domingo, O. Godeaux, M.J. Levin, J.E. McElhany, J. Puig-Barberá, C. Vanden Abeele, T. Vesikari, D. Watanabe, T. Zahaf, A. Ahonen, E. Athan, J.F. Barba-Gomez, L. Campora, F. de Looze, H.J. Downey, W. Chesquiere, I. Gorfinkel, T. Korhonen, E. Leung, S.A. McNeil, L. Oostvogels, L. Rombo, J. Smetana, L. Weckx, W. Yeo, and T.C. Heineman, for the ZOE-70 Study Group\*

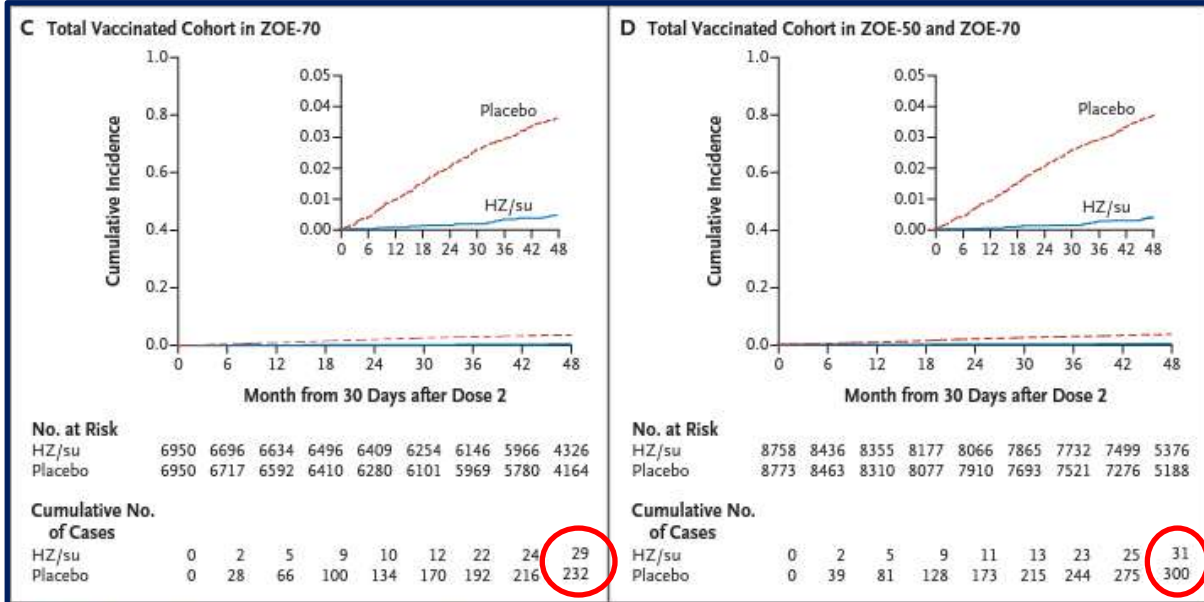
# RZV Aşısı Etkinlik Verileri

ZOE-70  
Clinical Trials

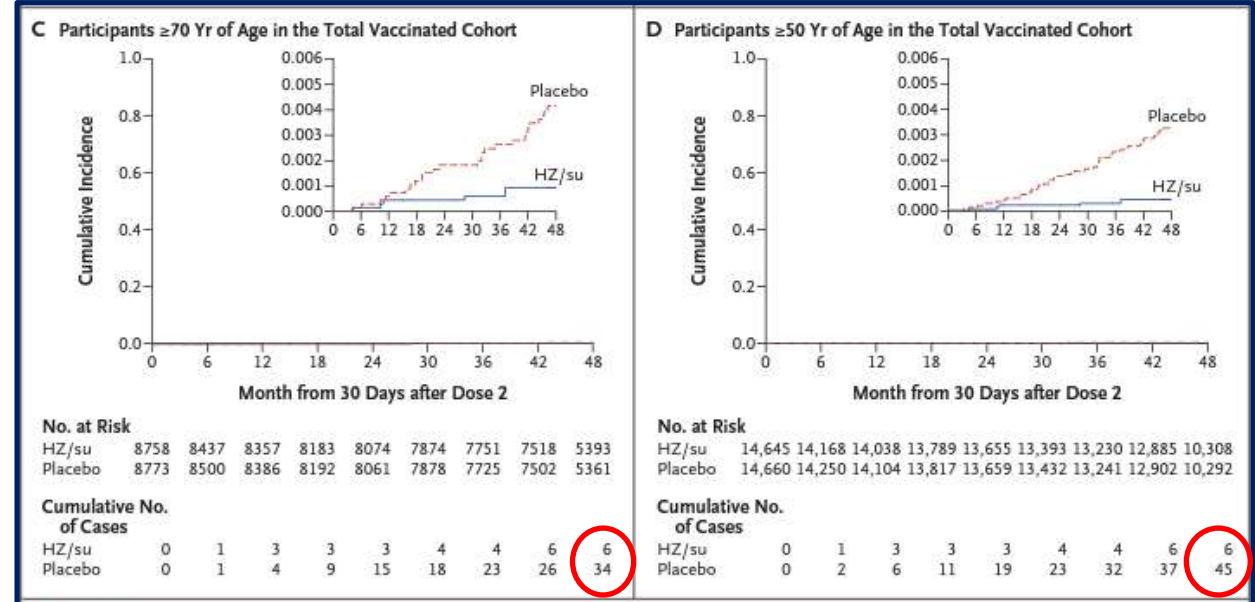
**Table 1. Vaccine Efficacy against the First or Only Episode of Herpes Zoster and Postherpetic Neuralgia in the Modified Vaccinated Cohort.\***

Condition and Cohort	HZ/su Group				Placebo Group				Vaccine Efficacy†
	Participants	Cases	Cumulative Follow-up Period‡	Incidence Rate	Participants	Cases	Cumulative Follow-up Period‡	Incidence Rate	
	number		person-yr	cases/1000 person-yr	number		person-yr	cases/1000 person-yr	% (95% CI)
<b>Herpes zoster</b>									
<b>ZOE-70</b>									
Age group									
Overall	6,541	23	24,405.1	0.9	6,622	223	24,167.8	9.2	89.8 (84.2 to 93.7)
70–79 yr	5,114	17	19,346.5	0.9	5,189	169	19,247.5	8.8	90.0 (83.5 to 94.4)
≥80 yr	1,427	6	5,058.5	1.2	1,433	54	4,920.3	11.0	89.1 (74.6 to 96.2)
Year‡									
1	6,541	2	6,464.7	0.3	6,622	68	6,511.2	10.4	97.0 (88.8 to 99.7)
2	6,379	6	6,281.0	1.0	6,372	68	6,240.4	10.9	91.3 (79.9 to 96.9)
3	6,137	9	6,043.5	1.5	6,076	48	5,943.0	8.1	81.6 (61.9 to 92.1)
4	5,898	6	5,615.9	1.1	5,776	39	5,473.2	7.1	85.1 (74.4 to 94.9)
<b>Pooled ZOE-70 and ZOE-50</b>									
Age group									
Overall	8,250	25	30,725.5	0.8	8,346	284	30,414.7	9.3	91.3 (86.8 to 94.5)
70–79 yr	6,468	19	24,410.9	0.8	6,554	216	24,262.8	8.9	91.3 (86.0 to 94.9)
≥80 yr	1,782	6	6,314.6	1.0	1,792	68	6,151.9	11.1	91.4 (80.2 to 97.0)
Year‡									
1	8,250	2	8,156.2	0.2	8,346	83	8,206.2	10.1	97.6 (90.9 to 99.8)
2	8,039	7	7,916.9	0.9	8,024	87	7,860.5	11.1	92.0 (82.8 to 96.9)
3	7,736	9	7,612.2	1.2	7,661	58	7,488.4	7.7	84.7 (79.0 to 93.4)
4	7,426	7	7,040.3	1.0	7,267	56	6,859.6	8.2	87.9 (73.3 to 95.4)
<b>Postherpetic neuralgia</b>									
<b>Pooled ZOE-70 and ZOE-50</b>									
≥70 yr¶	8,250	4	30,760.3	0.1	8,346	36	30,942.0	1.2	88.8 (68.7 to 97.1)
≥50 yr	13,881	4	53,171.5	0.1	14,035	46	53,545.0	0.9	91.2 (75.9 to 97.7)

- ≥ 70 yaş 13.900 yetişkin
- Ortalama 3,7 yıllık takip
- Aşı etkinliği %89,8
- 70-80 ve 80 yaş üzeri aşı etkinliği benzer
- Herpes zoster;
  - RZV grubunda 23 hastada
  - Plasebo grubunda 223 hastada gelişmiş
  - 1000 kişi-yıl başına 0,9'a karşı 9,2
- 1000 kişi yılı başına postherpetik nevralji insidansı;
  - RZV grubunda 0,1
  - Plasebo grubunda 0,9
- Postherpetik nevraljiye karşı aşının etkinliği %88,8



**Figure 2. Risk of Development of Herpes Zoster after Vaccination.**  
 Shown are the Kaplan–Meier estimates of the cumulative incidence (expressed as the percentage of the participants at risk) of the development of herpes zoster during the period from 30 days after receiving the second dose of HZ/su or placebo to the end of follow-up among participants 70 years of age or older. Because of the declining numbers of participants at risk, the Kaplan–Meier curves have been truncated at 48 months after the second dose of HZ/su. Some cases occurred after 48 months. In each panel, the inset shows the same data on an expanded y axis.



**Figure 3. Risk of Development of Postherpetic Neuralgia after Vaccination in the Pooled Population.**  
 Shown are the Kaplan–Meier estimates of the cumulative incidence (expressed as the percentage of the participants at risk) of the development of postherpetic neuralgia during the period from 30 days after receipt of the second dose of HZ/su or placebo to the end of follow-up in the pooled ZOE-70 and ZOE-50 populations. Because of the declining numbers of participants at risk, the Kaplan–Meier curves have been truncated at 48 months after the second dose of HZ/su. Some cases occurred after 48 months. In each panel, the inset shows the same data on an expanded y axis.

## 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

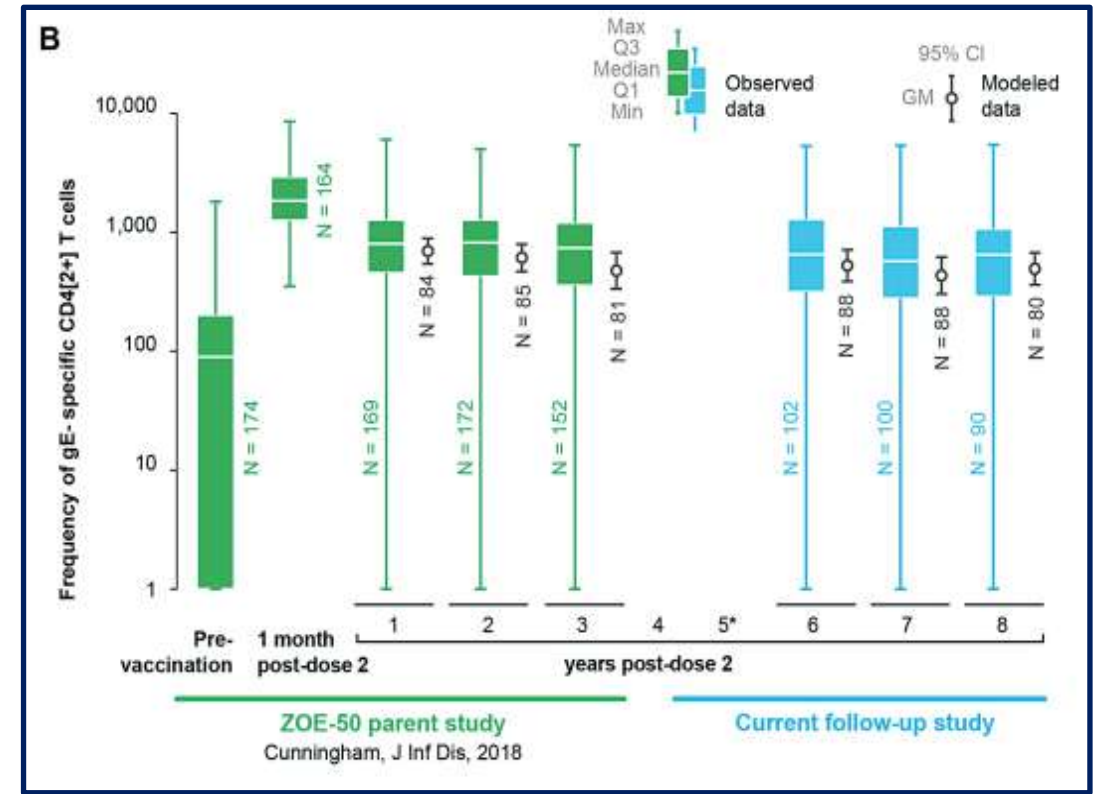
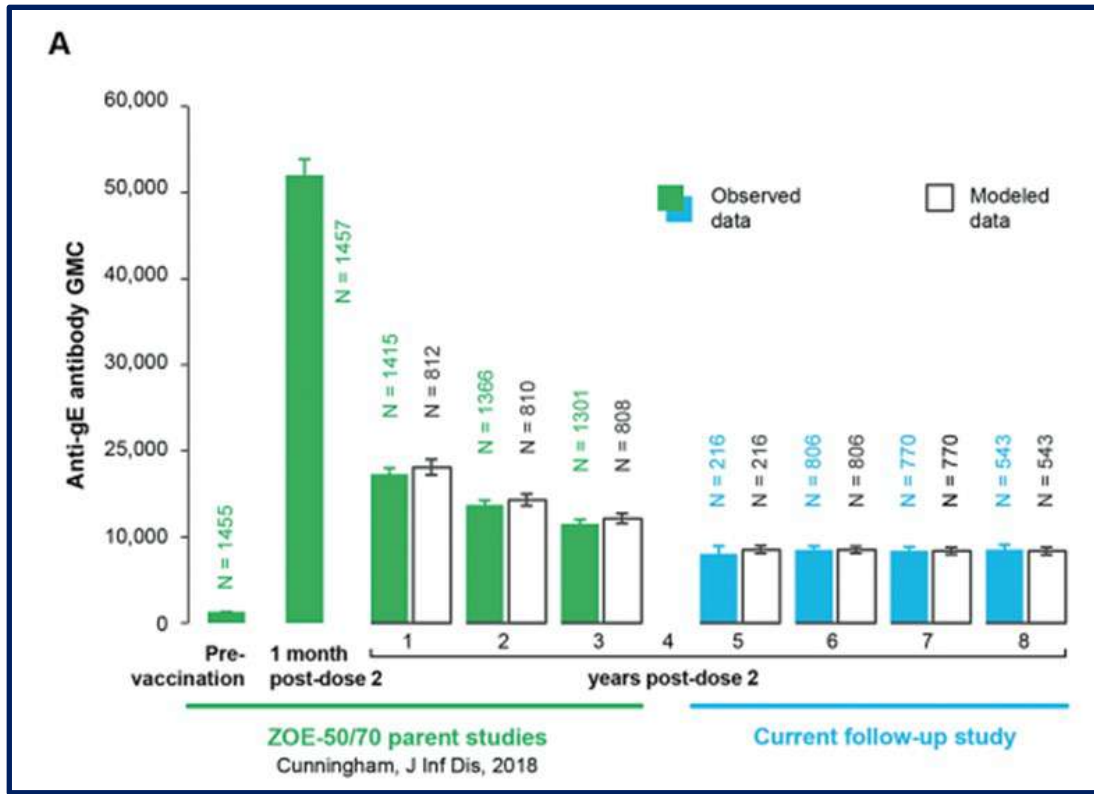
Table 2. Vaccine Efficacy in the ZOE-50 and ZOE-70 Studies and the Current Long-Term Follow-up Study After at Least 2 Additional Years of Follow-up

	Adjuvanted Recombinant Zoster Vaccine				Historical Control <sup>a</sup> /Placebo Group in ZOE-50 and ZOE-70 <sup>b</sup>				Vaccine Efficacy, % (95% Confidence Interval)
	N	n	Sum of Follow-up Years	Incidence (per 1000 Person-Years)	N	n	Sum of Follow-up Years	Incidence (per 1000 Person-Years)	
Vaccine efficacy in the current follow-up study: primary objective (up to the data lock point for the interim analysis in the current follow-up study)									
Overall <sup>c</sup>	7277	27	19 621.7	1.4	7277	169	19 621.7	8.6	84.0 (75.9–89.8)
Vaccine efficacy from 1 month post-dose 2: secondary objective (up to the data lock point for the interim analysis in the current follow-up study)									
Overall	13 881	59	72 744.6	0.8	13 881	651	72 744.6	8.9	90.9 (88.2–93.2)
Year 1 <sup>d</sup>	13 881	3	13 744.5	0.2	14 035	130	13 823.3	9.4	97.7 (93.1–99.5)
Year 2 <sup>d</sup>	13 569	10	13 415.6	0.7	13 564	136	13 332.5	10.2	92.7 (86.2–96.6)
Year 3 <sup>d</sup>	13 185	9	13 016.1	0.7	13 074	116	12 834.0	9.0	92.4 (85.0–96.6)
Year 4 <sup>d</sup>	12 757	10	12 946.7	0.8	12 517	95	12 637.4	7.5	89.8 (80.3–95.2)
Year 6 <sup>d</sup>	7277	10	7208.8	1.4	7277	66	7208.8	9.2	84.9 (70.4–93.1)
Year 7 <sup>d</sup>	7097	10	6993.1	1.4	7097	68	6993.1	9.7	85.3 (71.3–93.3)
Year 8 <sup>d,e</sup>	6876	7	5160.2	1.4	6876	44	5160.2	8.5	84.1 (74.4–94.0)

## Korumanın Sürekliliği

### 2 klinik çalışmanın ara analiz sonuçları

- 7277 katılımcı
- Aşı sonrası ortalama 5,1-7,1 yıl takip boyunca
- Aşı etkinliği;
  - Bu takip çalışmasının başlangıcından itibaren (genel aşı etkinliği) %84,0
  - ZOE-50/70'de çalışmasından itibaren %90,9
  - Yıllık aşı etkinliği tahminleri, aşılardan bu yana her yıl için >%84



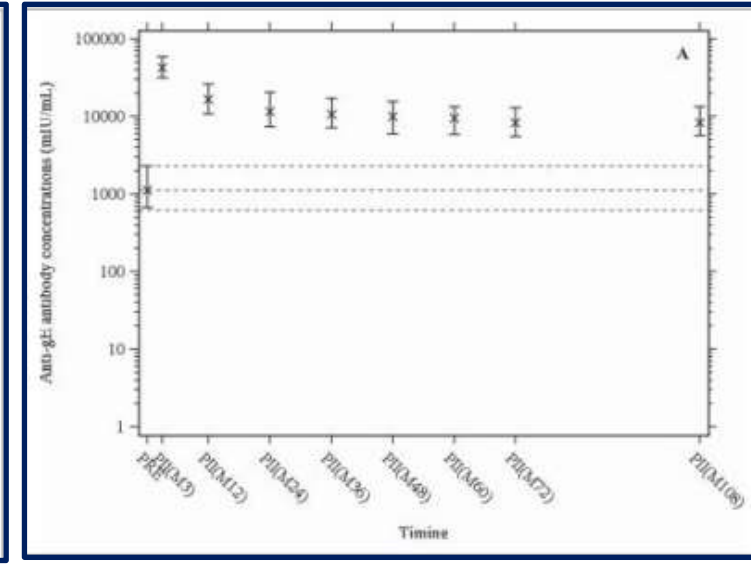
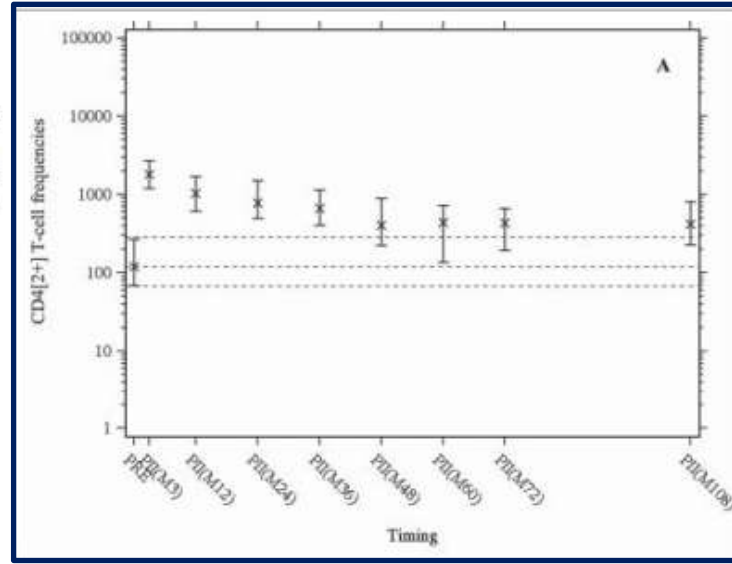
- Humoral ve hücreyel yanıtlar 2. dozdan 1 ay sonra zirveye ulaştı
- Yanıtlar 1 yıl boyunca hızla azalarak, sonrasında 1. yıldan 3. yıla kadar yavaş yavaş azalarak platoya ulaştı
- Glikoprotein E'ye özgü CD4 T hücrelerinin anti-gE antikor ortalama konsantrasyonları, aşılamadan önceki seviyelerin yaklaşık 6 kat üzerinde bir platoya ulaştı

Çalışma sonuçları RZV'nin yaşlı yetişkinlerdeki klinik faydasının aşılamadan sonra en az 7 yıl boyunca devam ettiğini göstermekte



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

Tino F. Schwarz<sup>a</sup>, Stephanie Volpe<sup>b</sup>, Gregory Catteau<sup>c</sup>, Roman Chlibek<sup>d</sup>, Marie Pierre David<sup>e</sup>, Jan Hendrik Richardus<sup>f</sup>, Himal Lal<sup>g</sup>, Lidia Oostvogels<sup>b</sup>, Karlis Pauksens<sup>h</sup>, Stephanie Ravault<sup>i</sup>, Lars Rombo<sup>j</sup>, Gerard Sonder<sup>k</sup>, Jan Smetana<sup>d</sup>, Thomas Heineman<sup>l</sup>, and Adriana Bastidas<sup>b</sup>



70 katılımcı

İmmünojenitenin ilk aşılamadan 9 yıl sonra değerlendirildiği bir çalışmada

- Anti-glikoprotein E antikoru ortalama konsantrasyonları 4. yıldan itibaren sabitlenmiş ve aşılama öncesi seviyelerin üzerinde kalmış
- 9. yıldaki immünojenite, yaş grupları (60-69, ≥70 yaş) genelinde benzer
- 9. yıla kadar tüm verileri kullanan ileri modelleme, öngörülen bağışıklık tepkilerinin 15. yıla kadar aşılama öncesi seviyenin üzerinde kalacağını göstermiş

Sonuç olarak;

- ≥60 yaşındaki yetişkinlerde RZV kaynaklı immünojenite
  - İlk aşılamadan sonra en az 9 yıl boyunca aşılama öncesi seviyelerin üzerinde

**Canlı zayıflatılmış VZV aşısı (CZA)  
Zostavax**



Rekombinant aşının  
mevcut olmadığı  
immunkompetan  
hastalar için bir  
alternatiftir

RZV aşısı serisini  
tamamlama olasılığı  
düşük olan kişiler için  
tek doz uygulama  
kolaylığı nedeniyle  
tercih edilebilir

**2006 yılında 60 yaş ve üzeri için  
2011'de 50 yaş ve üzeri için FDA onayı aldı**



CZA kullanım yaş önerileri ülkeye göre değişmektedir

- Onay 50 yaş üzeri için alınmasına rağmen ACIP 60 yaş ve üzeri uygulama önermiş
  - CZA tarafından sağlanan uzun vadeli korumanın sınırlı olması
  - 50 ila 59 yaşları arasındaki kişilerde 60 yaş ve üzeri kişilerle karşılaştırıldığında daha düşük bir herpes zoster oranının bulunması
  - Maliyet etkinlik nedeniyle 60 yaş sınırını kullanmıştır

## Daha önce CZA uygulanmış hastalarda aşılama önerileri



Daha önce CZA uygulanmış hastalara RZV güvenle uygulanabilir

- Yeniden aşılanmanın optimal zamanlaması belirsiz
- Zamanlama ülkeden ülkeye değişiklik göstermekte
- ACIP en az 8 hafta sonra verilmesini önermekte
- Almanya ve İspanya 5 yıllık aralık önermekte



# CZA Aşısı Etkinlik Verileri

The NEW ENGLAND  
JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

JUNE 2, 2005

VOL. 352 NO. 22

## A Vaccine to Prevent Herpes Zoster and Postherpetic Neuralgia in Older Adults

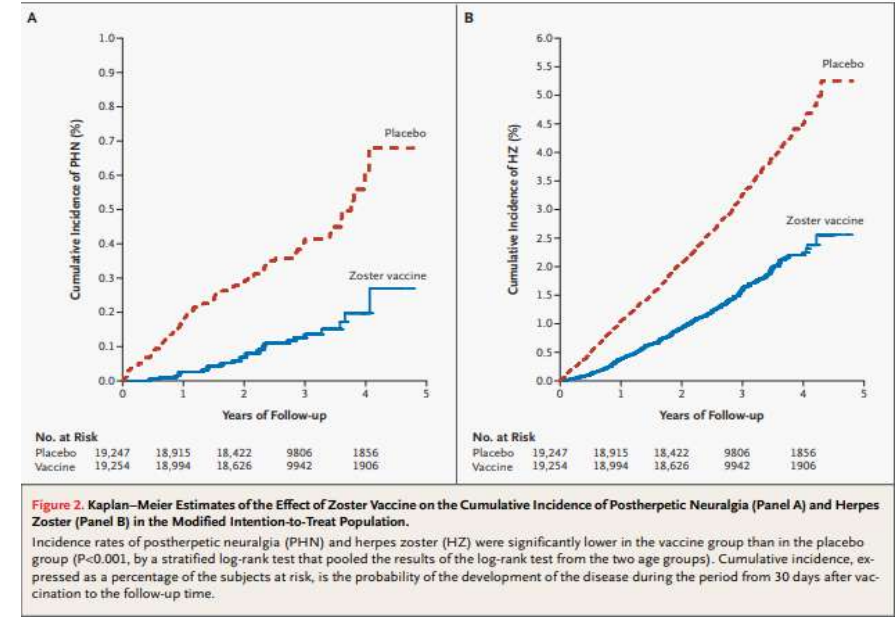
### Zona Önleme Çalışması (SPS)

Randomize, çift kör,  
plasebo kontrollü klinik  
çalışma  
22 merkez  
≥60 yaş  
38.546 yetişkin

- 957 herpes zoster
  - Aşı grubu: 315
  - Plasebo: 642
- 107 postherpetik nevralsi
  - Aşı grubu: 27
  - Plasebo: 80

### Prospektif 3,12 yıl takip

- Aşı etkinliği zosteri önlemede %51,3
  - Etkinlik
    - 60 ila 69 yaş ≥ 70 yaş  
(%63,9-%37,6)
- Postherpetik nevralsi etkinliği %66,5
  - Zosterin aksine etkinlik 70 yaş  
üzeri daha yüksek



# Efficacy, Safety, and Tolerability of Herpes Zoster Vaccine in Persons Aged 50–59 Years

Kenneth E. Schmader,<sup>1,2</sup> Myron J. Levin,<sup>3</sup> John W. Gnann Jr.,<sup>4,5</sup> Shelly A. McNeil,<sup>6</sup> Timo Vesikari,<sup>7</sup> Robert F. Betts,<sup>8</sup> Susan Keay,<sup>9</sup> Jon E. Stek,<sup>10</sup> Nickoya D. Bundick,<sup>10</sup> Shu-Chih Su,<sup>10</sup> Yanli Zhao,<sup>10</sup> Xiaoming Li,<sup>10</sup> Ivan S. F. Chan,<sup>10</sup> Paula W. Annunziato,<sup>10</sup> and Janie Parrino<sup>10</sup>

<sup>1</sup>Duke University, <sup>2</sup>Geriatric Research Education and Clinical Centers, Durham Veterans Affairs Medical Center, North Carolina; <sup>3</sup>University of Colorado School of Medicine, Aurora; <sup>4</sup>University of Alabama at Birmingham, <sup>5</sup>Birmingham Veterans Affairs Medical Center, Alabama; <sup>6</sup>Dalhousie University, Halifax, Nova Scotia, Canada; <sup>7</sup>University of Tampere, Finland; <sup>8</sup>University of Rochester, New York; <sup>9</sup>Veterans Affairs Maryland Health Care System, Baltimore, and <sup>10</sup>Merck, Sharp, and Dohme Corp, Whitehouse Station, New Jersey

(See the Editorial Commentary by Li et al, on pages 929–30.)

- Kuzey Amerika ve Avrupa
- Randomize, çift kör, plasebo kontrollü klinik çalışma
- 50-59 yaş
- 22.439 yetişkin

- Ortalama 1,3 yıllık takip
- Aşının HZ insidansını azaltmadaki etkinliği %69,8

Table 2. Incidence of Confirmed Herpes Zoster Cases

Population	Zoster Vaccine (N = 11 211)				Placebo (N = 11 228)				Vaccine Efficacy (95% CI)
	HZ Cases	No.	Total Follow-up <sup>a</sup>	Estimated Incidence <sup>b</sup>	HZ Cases	No.	Total Follow-up <sup>a</sup>	Estimated Incidence <sup>b</sup>	
ITT (entire study duration)	30	11 211	15 042.85	1.99	99	11 228	15 009.62	6.60	69.8% (54.1–80.6)
ITT 0.0–0.5 years	9	11 186	5536.77	1.62	39	11 210	5541.08	7.04	76.9% (51.5–90.2)
ITT >0.5–1.0 years	13	10 954	5420.64	2.40	36	10 953	5407.72	6.66	64.0% (30.4–82.5)
ITT >1.0–1.5 years	7	10 747	3513.60	2.00	20	10 712	3496.06	5.72	65.2% (14.3–87.6)
ITT >1.5 years	1	3743	571.84	1.75	4	3728	564.76	7.08	75.3% (–149.5–99.5)
MITT	26	11 165	14 124.16	1.84	94	11 189	14 091.27	6.67	72.4% (57.0–82.9)

Abbreviations: CI, confidence interval; HZ, herpes zoster; ITT, intent-to-treat population; MITT, modified intent-to-treat population.

<sup>a</sup> Total follow-up calculated as person-years.

<sup>b</sup> Estimated incidence calculated as per 1000 person-years.

> JAMA. 2011 Jan 12;305(2):160-6. doi: 10.1001/jama.2010.1983.

## Herpes zoster vaccine in older adults and the risk of subsequent herpes zoster disease

Hung Fu Tseng<sup>1</sup>, Ning Smith, Rafael Harpaz, Stephanie R Bialek, Lina S Sy, Steven J Jacobsen

75.000'den fazla aşılanmış hasta  
Lisans sonrası gözlemsel bir çalışma



- 60 yaş ve üzeri immünkompetan kişilerde;
  - Aşılama ile herpes zoster insidansı ↓
- Risk tüm yaş gruplarında ve kronik hastalığı olan bireylerde ↓
- Oftalmik zoster ve hastane yatış riski de yaklaşık üçte iki ↓

## Korumanın Kalıcılığı

### Long-term Persistence of Zoster Vaccine Efficacy

Vicki A. Morrison,<sup>1</sup> Gary R. Johnson,<sup>2</sup> Kenneth E. Schmader,<sup>3</sup> Myron J. Levin,<sup>4</sup> Jane H. Zhang,<sup>2</sup> David J. Looney,<sup>5</sup> Robert Betts,<sup>6</sup> Larry Gelb,<sup>7</sup> John C. Guatelli,<sup>8</sup> Ruth Harbecke,<sup>9</sup> Connie Pachucki,<sup>9</sup> Susan Keay,<sup>9</sup> Barbara Menzies,<sup>10</sup> Marie R. Griffin,<sup>11</sup> Carol A. Kauffman,<sup>12</sup> Adriana Marques,<sup>13</sup> John Toney,<sup>14</sup> Kathy Boardman,<sup>15</sup> Shu-Chih Su,<sup>16</sup> Xiaoming Li,<sup>16</sup> Ivan S. F. Chan,<sup>16</sup> Janie Parrino,<sup>16</sup> Paula Annunziato,<sup>16</sup> and Michael N. Oxman<sup>16</sup>; for the Shingles Prevention Study Group<sup>a</sup>

<sup>1</sup>Veterans Affairs Medical Center and University of Minnesota, Minneapolis; <sup>2</sup>Cooperative Studies Program Coordinating Center, Veterans Affairs Connecticut Healthcare System, West Haven; <sup>3</sup>Geriatric Research Education and Clinical Centers (GRECC), Durham Veterans Affairs Medical Center and Duke University, North Carolina; <sup>4</sup>University of Colorado Denver, Anschutz Medical Campus, Aurora; <sup>5</sup>Veterans Affairs San Diego Healthcare System and University of California, San Diego; <sup>6</sup>University of Rochester, New York; <sup>7</sup>Veterans Affairs Medical Center, St. Louis, Missouri; <sup>8</sup>Hines Veterans Affairs Medical Center, Chicago, Illinois; <sup>9</sup>Veterans Affairs Maryland Health Care System and University of Maryland, Baltimore; <sup>10</sup>Veterans Affairs Medical Center, Seattle, Washington; <sup>11</sup>Vanderbilt University and Mid-South GRECC, Veterans Affairs Tennessee Valley Healthcare System, Nashville; <sup>12</sup>Veterans Affairs Ann Arbor Health Care System and University of Michigan, Ann Arbor; <sup>13</sup>National Institute of Allergy and Infectious Diseases, Bethesda, Maryland; <sup>14</sup>Veterans Affairs Medical Center, Tampa, Florida; <sup>15</sup>Cooperative Studies Program Central Research Pharmacy Coordinating Center, Albuquerque, New Mexico; and <sup>16</sup>Merck and Co., Whitehouse Station, New Jersey

(See the Editorial Commentary by Whitley on pages 910–11.)

- Aşılama
  - HZ insidansını
  - HZ hastalık yükünü
  - PHN insidansını
- Aşılamadan 7-11 yıl sonra azaltmaya devam ederken
- Etkinlikte sırasıyla %21,1, %37,3 ve %35,4'e düşüş

HZ için istatistiksel olarak anlamlı aşı etkinliği aşılamadan sonraki 10. yılda da devam ederken, HZ için anlamlı aşı etkinliği yalnızca 8. yıl boyunca devam etti

(LTPS)

## Aşı etkinliği süresinin değerlendirildiği alt çalışma

Table 3. Vaccine Efficacy of Zoster Vaccine Estimated for Years Postvaccination in the Shingles Prevention Study, the Short-Term Persistence Substudy, and the Long-Term Persistence Substudy

Time Period Since Randomization <sup>a</sup> , y	No. of PY	Burden of Illness (Zoster Vaccine Group)	Vaccine Efficacy for HZ BOI Point Estimate (95% CI)	Incidence of PHN (Zoster Vaccine Group)	Vaccine Efficacy for Incidence of PHN Point Estimate (95% CI)	Incidence of HZ (Zoster Vaccine Group)	Vaccine Efficacy for Incidence of HZ Point Estimate (95% CI)
<b>SPS + STPS<sup>b</sup></b>							
Year 1	17 584	0.43	79.2 (66.8–86.9)	0.28	83.4 (56.7–95.0)	3.9	62.0 (49.6–71.6)
Year 2	18 869	0.78	54.9 (32.0–70.1)	0.37	69.8 (27.3–89.1)	5.4	48.9 (34.7–60.1)
Year 3	15 181	0.98	44.4 (17.6–62.5)	0.66	38.3 (–44.7 to 75.0)	6.1	46.8 (31.1–59.2)
Year 4 <sup>a</sup>	6 264	0.76	66.9 (37.5–82.5)	0.64	60.7 (–36.3 to 91.0)	7.8	44.6 (20.5–61.8)
Year 5 <sup>a</sup>	3 180	0.68	74.9 (48.6–87.7)	0.63	73.8 (–37.8 to 97.3)	8.2	43.1 (5.1–66.5)
Year 6 <sup>a</sup>	4 850	1.81	23.6 (–58.1 to 63.1)	0.83	32.0 (–100.0 to 87.3)	9.9	30.6 (–3.0 to 54.6)
<b>LTPS</b>							
Year 7 <sup>c</sup>	6 865	1.37	47.7 (20.9–65.5)	1.31	26.3 (–40.0 to 66.3)	7.0	46.0 (21.4–60.2)
Year 8 <sup>c</sup>	6 564	1.46	46.2 (25.8–61.0)	1.37	27.5 (–37.5 to 66.9)	9.0	31.1 (1.2–47.6)
Year 9	6 280	2.04	27.6 (4.5–45.1)	0.80	60.5 (7.7–87.2)	12.3	6.8 (–6.5 to 26.4)
Year 10	5 005	1.95	33.3 (1.5–54.8)	1.20	44.2 (–21.5 to 79.5)	11.4	14.1 (–1.3 to 34.9)
Year 11	1 470	2.80	7.9 (–48.6 to 42.9)	2.04	11.5 (–100.0 to 81.7)	13.6	–1.7 (–57.1 to 37.9)
SPS (years 0.0–4.9) <sup>b</sup>	58 203	0.73	61.1 (51.1–69.1)	0.46	66.5 (47.5–79.2)	5.4	51.3 (44.2–57.6)
STPS (years 3.3–7.8) <sup>b</sup>	9 967	1.42	50.1 (14.1–71.0)	0.70	60.1 (–8.8 to 86.7)	8.4	39.6 (18.2–55.5)
LTPS (years 4.7–11.6)	25 250	1.74	37.3 (26.7–46.4)	1.27	35.4 (8.8–55.8)	10.3	21.1 (0.9–30.4)

# Korumanın Kalıcılığı



## Practice of Epidemiology

### Long-Term Effectiveness of the Live Zoster Vaccine in Preventing Shingles: A Cohort Study

Roger Baxter<sup>†</sup>, Joan Bartlett, Bruce Fireman<sup>\*</sup>, Morgan Marks, John Hansen, Edwin Lewis, Laurie Aukes, Yong Chen, Nicola P. Klein, and Patricia Saddier

<sup>\*</sup> Correspondence to Bruce Fireman, Kaiser Permanente Division of Research, 2000 Broadway, Oakland, CA 94612 (e-mail: [bruce.fireman@kp.org](mailto:bruce.fireman@kp.org)).

<sup>†</sup>Deceased.

**Table 4.** Effectiveness of Zoster Vaccine Against Herpes Zoster, by Time Since Vaccination and Age at Vaccination, Kaiser Permanente Northern California, 2007–2014

Years Since Vaccination	Age Range, Years									
	50–59		60–69		70–79		≥80		All Ages Combined	
	VE <sup>a</sup>	95% CI	VE <sup>a</sup>	95% CI	VE <sup>a</sup>	95% CI	VE <sup>a</sup>	95% CI	VE <sup>a</sup>	95% CI
<1	64.6	55.1, 72.2	70.6	67.9, 73.2	64.5	60.5, 68.1	63.7	57.3, 69.1	67.5	65.4, 69.5
1 to <2	55.7	43.4, 65.3	48.8	44.5, 52.7	45.2	39.5, 50.3	41.8	31.9, 50.3	47.2	44.1, 50.1
2 to <3	58.1	37.9, 71.8	40.5	35.1, 45.5	36.8	29.9, 43.0	35.4	22.3, 46.3	39.3	35.4, 42.9
3 to <4	35.8	–54.7, 73.3	40.0	33.8, 45.6	44.2	36.9, 50.7	34.7	18.8, 47.5	41.0	36.6, 45.2
4 to <5			39.9	32.8, 46.2	32.6	23.6, 40.5	39.8	21.8, 53.7	37.2	32.1, 42.0
5 to <6			34.3	25.3, 42.2	29.1	18.3, 38.4	35.8	12.0, 53.2	32.6	26.2, 38.5
6 to <7			34.7	22.7, 44.7	26.9	12.3, 39.0	–1.9	–43.5, 27.6	29.2	20.5, 37.0
7 to <8			32.1	8.1, 49.9	21.8	–8.1, 43.5			31.8	15.1, 45.2

## Etkinlik;

- Aşılama ilk yıl içinde zonayı önlemede %68 etkili
  - Etkinlik 2. yılda %47'ye düşüyor
  - Sonraki 6 yılda giderek daha da azalıyor
- 80 yaş üzeri ve daha genç aşılananlarda etkinlik benzer



## Yan Etkiler

### Lokal Yan Etkiler

- En sık yan etki enj. bölgesinde eritem, ağrı, şişlik, kaşıntı

### Akut retinal nekroz

- 6 hastada
    - Optik nörit
    - Akut retinal nekroz
    - Üveit
    - Keratit vakası
- Aşılamaı takiben 6 günden 2 aya kadar görme kaybı

### Aşı ilişkili zoster

- Aşıyla ilişkili VZV latent kalabilir
- Aşıdan 9 ay sonra aşı virüs suşuyla lokalize herpes zoster enfeksiyonu geliştiren bağışıklık sistemi yeterli bir hastayla ilgili tek bir vaka

Genel olarak büyük çoğunluğunun (%93) enjeksiyon bölgesi reaksiyonları gibi yalnızca minör yan etkiler yaşadığını gösteren 10 yıllık gözetim raporlarıyla iyi tolere edilmiş

### **CZA Aşısı Kontrendikasyonları**

- Jelatin veya neomisin'e karşı anafilaktik reaksiyon
- İmmünyetmezlik;
  - Primer immün yetmezlik
  - Lösemi, lenfoma, kemik iliği veya lenfatik sistemi etkileyen diğer maligniteler
  - Solid organ ve hematopoietik hücre nakli
  - HIV ve CD4 200 altı
  - Sitotoksik ajanlar,  $\geq 14$  gün boyunca  $\geq 20$  mg/gün dozunda prednizon veya eşdeğeri ile kortikosteroid tedavisi gibi immünsüpresif tedaviler ve/veya rituksimab, tümör nekroz faktörü (TNF)-alfa antagonistleri veya blokerleri gibi biyolojik ajanlar alan hastalar ve Janus kinaz inhibitörleri
- Gebelik



## Aşı Farkındalığı



Türkiye’de herpes zoster aşılara yönelik farkındalık düşük

### Toplum Farkındalığı:

- 65 yaş ve üzeri 543 hasta
  - %6,6'sı daha önce HZ aşısını duymuş
- 155 kişi ile gerçekleştirilen prospektif bir çalışma;
  - %12,7'sinin HZ aşısı hakkında bilgi sahibi
- 19-63 yaş arası 100 katılımcıyla yapılan başka bir araştırmada
  - %1'i aşı hakkında bilgiye sahip

### Hekim Farkındalığı:

- 2014 yılında 263 aile hekimi
- %59,7'si HZ aşısı hakkında bilgi sahibi
  - %65,7'si aşığı önermeye olumlu bakmakta

# Maliyet Etkinlik



Aşı maliyet etkin mi?



Evet

Yapılan bir modellemede  
RZV

- 1 milyon kişide
- Doğrudan maliyetlerde yaklaşık 218 milyon dolar
- Dolaylı maliyetlerde 71 milyon dolar tasarruf

Başka bir modelleme

- Hem CZA hem de aşılama yapılmamasına kıyasla RZV'nin yüksek maliyet etkinliği konusunda benzer sonuçlar

**Table 3** Studies reporting HZ, pneumococcal, and influenza vaccination prevalence in Turkey

Reference	Individuals vaccinated, <i>n</i> (%)			<i>N</i>	Mean age, years
	HZ	Pneumococcus	Influenza		
Sütlü and Til [104]	4 (0.8)	13 (2.7)	160 (32.8)	488	NR <sup>a</sup>
Kızmaz et al. [100]	6 (1.8)	14 (4.3)	71 (21.8)	326	71.59
İlhan and Bakkaloğlu [99]	0 (0)	2 (0.7)	22 (8.2)	268	76.7

*HZ* herpes zoster

<sup>a</sup>Mean age was not reported; however, the surveyed individuals were aged  $\geq 65$  years.

Her üç çalışma da pnömokok ve influenza ile karşılaştırıldığında belirgin derecede düşük HZ immünizasyon oranları bildirmiştir

Aşıyı nasıl temin edebilirim?



Türk Eczacılar Birliği'ne  
Beyaz reçete ile başvuru  
Ücret ödeme  
Yaklaşık 3-5 gün içerisinde temin

# Sonuç

- Zona erişkin ve immünsupresif hasta grubunda önemli bir morbidite nedenidir
- Zonanın önlenmesine yönelik ana strateji aşılamaadır
- Zona aşılamaasındaki amaç VZV reaktivasyonu ve zona komplikasyonlarını önlemektir
- Canlı ve rekombinant olmak üzere onay almış mevcut 2 zona aşısı mevcuttur
- Bu aşılar arasında yüksek etkinlik verileri ve immunsupresyon durumlarında da kullanılabilme avantajı ile rekombinant aşı öne çıkmaktadır



İlginiz için teşekkürler...