

Statusartikel

Ugeskr Læger 2021;183:V07210585

Vaccination mod herpes zoster

Carsten Schade Larsen¹ & Marie Helleberg²

1) Infektionsmedicinsk Afdeling, Aarhus Universitetshospital, 2) Infektionsmedicinsk Klinik, Københavns Universitetshospital – Rigshospitalet

Ugeskr Læger 2021;183:V07210585

HOVEDBUDSKABER

- En ud af fire vil på et tidspunkt i livet opleve et udbrud af herpes zoster (HZ), med stor risiko for at få postherpetisk neuralgi (PHN).
- En ny rekombinant vaccine giver langvarig beskyttelse > 90% mod HZ og PHN, selv hos ældre ≥ 70 år.
- Man bør overveje vaccination mod HZ hos alle ældre > 50 år og immunsupprimerede.

Herpes zoster (HZ) er et halvsidigt, smertefuldt udslæt med vesikler, der skyldes varicella zoster-virus (VZV) [1]. Efter primær infektion etablerer VZV latent infektion i neuroner i nerveganglier i hele neuroaksen. HZ skyldes reaktivering af VZV, hvilket medfører en ganglionitis. Virus vandrer ud langs en nerve til det område af huden, som nerven forsyner, og medfører smerter og udslæt. Ganglionitis er årsag til prodromale smerter, føleforstyrrelser og postherpetisk neuralgi (PHN). Dissemineret HZ er en alvorlig infektion med involvering af flere dermatomer og evt. organpåvirkning, som primært ses hos immunsupprimerede [1-3].

HZ starter ofte med hovedpine, utilpashed og evt. feber. Efterfølgende kommer der kløe, prikken, stikken og smerter i det afficerede hudområde. Efter 3-6 dage kommer der et udslæt med blærer. Smerterne kan være meget kraftige, deraf navnet helvedesild. Af patienter > 50 år med HZ vil 10-20% udvikle langvarige nervesmerter, kaldet PHN, defineret som smerter i > 3 måneder efter fremkomst af udslæt. PHN kan vare måneder til år og er svær at behandle. Særlige typer er HZ-ophthalmicus, som udgør 10-20% af tilfældene og rammer første gren af trigeminusnerven, giver symptomer i panden og næsetippen og kan afficere cornea og medføre permanent synstab. Ramsey-Hunts syndrom (HZ-oticus) rammer n. facialis og kan give ansigtsslammelse. Der kan ses påvirkning af motoriske nerver, hvilket medfører kraftnedsættelse. VZV kan også i sjældne tilfælde spredes til centralnervesystemet og medføre meningitis eller meningoencefalitis med eller uden udslæt. En sjælden komplikation er infektion i cerebrale kar, hvilket kan medføre cerebral iskæmi og apopleksi. Hos voksne er risikoen for apopleksi øget med 30% et år efter HZ [1]. Ca. 1-4% af personerne med HZ må indlægges, og omkring 30% af disse er immunkompromitterede. HZ-mortalitetsraten er lav: 0,04% [4].

Antiviral behandling af HZ anbefales til personer > 50 år, immunsupprimerede, personer, der har zoster ophthalmicus og komplicerede tilfælde. Om muligt skal behandlingen være påbegyndt inden for 72 timer efter fremkomsten af udslæt. Antiviral behandling kan reducere varighed og sværhedsgrad af udslæt, men forbygger ikke PHN [1, 5, 6].

EPIDEMIOLOGI

I lande, hvor der ikke er indført vaccination mod skoldkopper, bliver omkring 90% af børnene smittet med VZV inden tiårsalderen. I Danmark er 98% af voksne VZV-seropositive, hvilket betyder, at stort set alle er i risiko for at få HZ. Det estimeres at 20-30% af de seropositive personer vil få HZ i løbet af livet, og 50% af 85-årige har haft mindst én episode med HZ [2, 7].

I 1965 observerede *Edgar Hope-Simpson*, at incidens og sværhedsgrad af HZ steg med alderen. Hans hypotese var, at det skyldtes et fald i VZV-specifik cellemedieret immunitet (VZV-CMI) [2]. Det er efterfølgende dokumenteret, at alder og immunsuppression er de to afgørende faktorer for risikoen for at få HZ [8]. Niveaueet af antistoffer mod VZV er stabilt efter primærinfektion, mens der ses et aldersbetinget fald i VZV-CMI. Incidensen af HZ korrelerer med VZV-CMI, men ikke med antistofniveau. VZV-CMI kan boostes ved subklinisk reaktivering af VZV eller eksposition for børn med skoldkopper [9]. Sidstnævnte har givet bekymring for, at indførelse af skoldkoppevaccination i børnevaccinationsprogrammet vil medføre en stigning i tilfælde af HZ hos ældre [10]. Man kan få HZ mere end én gang, og nyere data tyder på, at incidensen af HZ efter et udbrud ikke ændres væsentligt [11].

Globalt ses to tredjedele af HZ-tilfældene hos personer > 50 år [12]. Incidensen af HZ i Europa er 2,0-4,6 pr. 1.000 personår, men kraftigt stigende med alderen fra 1 hos børn < 10 år, 2 hos voksne < 40 år, 1-4 hos 40-50-årige, 7-8 hos > 50-årige og 10 hos > 80-årige [7]. I et dansk registerstudie var incidensen af HZ 2,2 pr. 1.000 personår hos 40-årige og 9,5 hos 95-årige [13]. Den aldersspecifikke hospitaliseringsrate steg fra 6 til 92 pr. 100.000 personår i alderen 50 til ≥ 90 år [14]. Der er i placeboarmen i de store HZ-vaccinestudier set en incidens af HZ på 9-11 pr. 1.000 personår hos ældre > 60 år [5, 15, 16]. Køn, etnicitet og familieanamnese er risikofaktorer for HZ. Kvinder har ca. 30% større risiko for at få HZ end mænd [8].

Desuden har patienter med nedsat cellulær immunitet en øget risiko for reaktivering af VZV. Det gælder knoglemarvs- og organtransplanterede, patienter med maligne hæmatologiske sygdomme og cancer samt personer, som er i kemoterapi, hiv-smittede og patienter med autoimmune sygdomme, inflammatoriske tarmsygdomme og dermatologiske lidelser samt patienter, som har multipel sklerose og er i immundæmpende behandling. Specielt knoglemarvs- og organtransplanterede personer har betydeligt øget risiko. Efter autolog knoglemarvstransplantation er incidensen af HZ 15-30% det første år og hos hjertetransplanterede er den 40 pr. 1.000 personår [8, 14, 17].

VACCINER MOD HERPES ZOSTER

Der findes to forskellige godkendte vacciner mod HZ: en levende svækket vaccine (ZVL) og en rekombinant adjuveret vaccine (RZV), som er godkendt af EMA i henholdsvis 2007 og 2018.

Levende svækket herpes zoster-vaccine

I 1974 udviklede *Takahasi* en levende svækket vaccine mod variceller. VZV-Oka-stammen er udviklet ved at isolere VZV fra et japansk barn med skoldkopper og svække den ved seriel passage i cellelinjer. VZV-Oka-stammen etablerer i lighed med vildtypen latent infektion og kan reaktiveres og medføre HZ, men incidensen er lavere og sværhedsgraden mindre [2].

Det VZV-specifikke immunrespons kan ved vaccination boostes hos seropositive voksne ≥ 55 år [18]. Det er den samme VZV Oka-stamme, der anvendes i vaccinerne mod skoldkopper og HZ, men mængden i ZLV er betydelig højere end i skoldkoppevaccinen, 19.400 mod ≥ 1.350 plaquedannende enheder [4].

I The Shingles Prevent Study (SPS) blev 38.546 personer ≥ 60 år randomiseret til én dosis ZLV eller placebo. Den gennemsnitlige opfølgningstid var ca. tre år. Vaccinens effektivitet mod HZ og PHN var henholdsvis 51% og 67%. Effektiviteten mod HZ faldt med alderen og var i aldersgruppen 60-69 år 64%, 70-79 år 41% og hos de over 80-

årige kun 18% og ikke signifikant [4, 15]. I perioden 3,3-7,8 år faldt beskyttelsen mod HZ til 40% [19]. Der var flere i vaccine- end i placebo-gruppen, 48,3% versus 6,6%, der havde reaktion på indstiksstedet. Der var ingen forskel i forekomst af systemiske bivirkninger, alvorlige bivirkninger og død op til 42 dage efter vaccination [15]. I Zoster Efficacy and Safety Trial (ZEST) med 22.439 deltagere i alderen 50-59 år og en medianfollowuptid på 1,3 år blev der påvist en vaccineeffektivitet på 70%. Der var flere lokale bivirkninger i vaccinegruppen end i placebo-gruppen, men ingen forskel på alvorlige bivirkninger og død [20]. En gennemgang af ti års postmarketersikkerhedsdata, hvor der er distribueret > 34 mio. doser, var i overensstemmelse med data fra de kliniske studier og bekræftede, at vaccinen er sikker [21].

I Long-term Persistence of Zoster Vaccine Efficacy, et opfølgingsstudie på SPS, sås et fald i beskyttelsen i perioden 4-11 år efter vaccination til 21% for HZ og for PHN til 35% [22]. I et stort observationsstudie med personer ≥ 60 år faldt effektiviteten fra 69% i første år til 4% i det ottende år. Den kumulerede risiko for HZ over otte år var 7% blandt vaccinerede og 11% blandt ikkevaccinerede [23].

ZLV administreres som en enkelt dosis (0,65 ml) intramuskulært eller subkutan og er indiceret til forebyggelse af HZ og PHN hos voksne ≥ 50 år (Tabel 1). Nødvendigheden af en booster er ikke fastlagt. Revaccination > 10 år efter første dosis med ZLV er sikkert og kan booste VZV-specifik immunitet [24]. I et mindre, klinisk studie fandt man, at samtidig administration med pneumokokpolysakkaridvaccine medførte signifikant lavere antistofniveau, men i et kohortestudie er der ikke påvist forskel i incidens af HZ hos personer vaccineret samtidigt eller med fire ugers interval [25]. VZV-Oka-stammen er fuldt følsom for aciclovir, famciclovir og valaciclovir, hvorfor disse ikke bør gives samtidig med vaccination med ZLV [2].

TABEL 1 Levende svækket versus rekombinant adjuveret vaccine mod herpes zoster.

	Zostavax	Shingrix
Vaccinetype	Levende svækket	Rekombinant adjuveret subunit
Antigen	VZV-Oka/Merck-stamme	Rekombinant VZV-glykoprotein E
Adjuvant	Intet	AS01 _B
Administration	Intramuskulær eller subkutan injektion	Kun intramuskulær injektion
Styrke	1 x 0,65 ml	2 x 0,5 ml
Interval	-	2-6 mdr.
Effektivitet mod HZ, %	51	91
Alderseffekt	Udtalt	Minimal
Varighed af beskyttelse, år	5-8	≥ 9
Booster	Behov for revaccination ikke klarlagt	Behov for revaccination ikke klarlagt
Indikationer	Forebyggelse af HZ og PHN hos voksne ≥ 50 år	Forebyggelse af HZ og PHN hos voksne ≥ 50 år Voksne ≥ 18 år med øget risiko for HZ
Immunsupprimerede	Kontraindiceret ^a	Kan anvendes

HZ = herpes zoster; PHN = postherpetisk neuralgi; VZV = varicella-zoster-virus.

a) Det vurderes, at Zostavax kan anvendes til mildt-moderat immunsupprimerede patienter: prednisolon < 20 mg/dag, topikale steroider/ inhalationskortikosteroider, azathioprin < 3 mg/kg/dag, methotrexat < 0,4 mg/kg/uge og hiv-smittede med CD4+-celletal > 200/ μ l.

Rekombinant adjuveret herpes zoster-vaccine

Rekombinant adjuveret herpes zoster-vaccine (RZV) er en rekombinant subunitvaccine, som indeholder 50 μ g trunkeket rekombinant VZV-glykoprotein E samt et adjuvans AS01_B bestående af MPL, en toll-like receptor 4-agonist og QS21, der aktiverer caspase-1-signalvejen og medfører forbigående lokal cytokinproduktion og aktivering af dendritceller og makrofager. AS01_B inducerer kraftigt CD4+ T-celleimmunrespons og humoralt immunrespons [4, 6].

Der er gennemført to større randomiserede multicenterforsøg med RZV. I Zoster Efficacy Study in Adults 50 Years of Age or Older (ZOE-50) blev 15.411 deltagere, som ikke tidligere havde haft HZ, randomiseret til to doser (0,5 ml) vaccine eller placebo givet med to måneders interval. Den gennemsnitlige opfølgningstid var 3,3 år.

Vaccinens effektivitet til forebyggelse af HZ var 97% og uafhængig af alder. Der var hyppigere lokale og systemiske bivirkninger af vaccinen end af placebo. Lokal reaktion på indstiksstedet opstod hos 82% af de vaccinerede og systemiske bivirkninger hos 66%, hyppigst muskelsmerter (46%), træthed (46%), hovedpine (39%), kulderystelser (28%), feber (22%) og gastrointestinale symptomer (11%). Der var ingen forskel på forekomsten af alvorlige bivirkninger eller død mellem vaccinegruppen og placebogruppen. I [5] ZOE-70, der blev udført på samme måde som ZOE-50, blev der inkluderet 13.900 deltagere med en gennemsnitlig opfølgningstid på 3,7 år. Studiet viste en vaccineeffektivitet på 90% mod HZ. Første år efter vaccination var beskyttelsen 97% og fortsat 85% fjerde år efter vaccination. Lokale bivirkninger var hyppige (74%), og 53% havde systemiske bivirkninger [5]. Samlede data fra ZOE-50 og ZOE-70 viste 91% beskyttelse mod PHN. I vaccinegruppen udviklede ingen < 70 år PHN. I aldersgruppen 70-79 år og ≥ 80 år var beskyttelsen mod PHN henholdsvis 93% og 71% [5].

Der er persisterende immunitet mod HZ i op til ni år hos personer ≥ 60 år, som er vaccineret med to doser RZV [26]. Behovet for revaccination er ikke klarlagt.

I modsætning til ZLV er RZV ikke kontraindiceret til patienter med svækket immunsystem. Vaccinen har vist sig immunogen hos hiv-patienter med CD4+-celletal på 200-500/ μ l, nyretransplanterede, patienter med maligne hæmatologiske sygdomme og kræftpatienter i kemoterapi [6]. Et nyligt publiceret studie viste, at vaccination af voksne, der for nylig havde gennemgået autolog knoglemarvstransplantation, reducerede risikoen for HZ og PHN med henholdsvis 68% og 90% over en medianopfølgningstid på 21 måneder [27].

RZV er indiceret til beskyttelse mod HZ og PHN hos voksne ≥ 50 år og voksne ≥ 18 år med øget risiko for HZ (Tabel 1). RZV er ikke undersøgt hos VZV-seronegative personer og er ikke indiceret til forebyggelse af skoldkopper [28].

DISKUSSION

HZ er årsag til betydelig morbiditet hos personer > 50 år og hos immunsupprimerede personer. Der er nu to tilgængelige vacciner mod HZ. Der er ingen head-to-head-studier, men ZVL, en levende svækket vaccine, giver kun en moderat og aldersafhængig beskyttelse (50%), der aftager over 5-8 år og er kontraindiceret til immunsupprimerede, mens RZV, en rekombinant adjuveret vaccine, giver høj beskyttelse (> 90%) i alle aldersgrupper i ≥ 9 år og også er effektiv og sikker hos immunsupprimerede. RZV er derfor den foretrukne vaccine i internationale guidelines. Numbers needed to vaccinate (NNTV) for at forhindre et tilfælde af HZ er 8-11 for RZV og 20-50 for ZVL. For PHN er NNTV henholdsvis 39-53 og 94-198 [28]. RZV er den mest omkostningseffektive vaccine. Vaccination af personer ≥ 60 år vil ud fra et økonomisk synspunkt give den største sundhedsmæssige gevinst [29].

I flere europæiske lande har man indført et program med vaccination af ældre mod HZ, influenza og pneumokokker. De amerikanske myndigheder anbefaler vaccination med RZV til alle > 50 år og alle immunsupprimerede voksne, også dem, der tidligere er vaccineret med ZLV. RZV kan gives til personer, som tidligere er vaccineret med ZLV, efter ≥ 2 måneders interval [30].

Vaccination af ældre > 50 år og immunsupprimerede med RZV er et effektivt og sikkert middel til reduktion af HZ-sygdomsbyrden, men der er behov for oplysning til sundhedspersonale og målgrupper om brug af vaccinen samt nationale anbefalinger.

Korrespondance Carsten Schade Larsen. E-mail: carslars@rm.dk

Antaget 9 september 2021

Publiceret på ugeskriftet.dk 22. november 2021

Interessekonflikter Der er anført potentielle interessekonflikter. Forfatternes ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på ugeskriftet.dk

Referencer findes i artiklen publiceret på ugeskriftet.dk

Artikelreference Ugeskr Læger 2021;183:V07210585

SUMMARY

Vaccination against herpes zoster

Carsten Schade Larsen & Marie Helleberg

Ugeskr Læger 2021;183:V07210585

During their lifetime, 25% of Danes will experience an episode of herpes zoster (HZ). In 15-20% of these 25% HZ will be complicated by postherpetic neuralgia (PHN). The European Medicines Agency has approved two vaccines against HZ, a live attenuated vaccine (ZLV) and a recombinant adjuvanted vaccine (RZV). The efficacy of ZLV against HZ is moderate (51%), age-dependent and declines in 5-8 years. RZV has shown > 90% protection against HZ and PHN across age groups for ≥ 9 years as summarised in this review. Vaccination of everybody > 50 years of age and immunocompromised patients > 18 years of age against HZ with RZV is recommend in several countries and should also be considered in Denmark.

REFERENCER

1. Gershon AA, Breuer J, Cohen JI et al. Varicella zoster virus infection. *Nat Rev Dis Primers* 2015;1:15016.
2. Oxman MN. Zoster vaccine: current status and future prospects. *Clin Infect Dis* 2010;51:197-213.
3. Gilden D, Nagel M, Cohrs R et al. Varicella zoster virus in the nervous system. *F1000Researc* 2015;4:1356.
4. Lecrenier N, Beukelaers P, Colindres R et al. Development of adjuvanted recombinant zoster vaccine and its implications for shingles prevention. *Expert Rev Vaccines* 2018;17:619-34.
5. Cunningham AL, Lal H, Kovac M et al. Efficacy of herpes zoster subunit vaccine in adults 70 years of age or older. *New Engl J Med* 2016;375:1019-32.
6. Cunningham AL, McIntyre P, Subbarao K et al. Vaccines for older adults *BMJ* 2021;372:n188.
7. Pinchinat S, Cebrián-Cuenca AM, Bricout H et al. Similar herpes zoster incidence across Europe: re-sults from a systematic literature review. *BMC Infect Dis* 2013;13:170.
8. Kawai K, Yawn BP. Risk factors for herpes zoster: a systematic review and meta-analysis. *Mayo Clin Proc* 2017;92:1806-21.
9. Forbes H, Douglas I, Finn A et al. Risk of herpes zoster after exposure to varicella to explore the exogenous boosting hypothesis: self controlled case series study using UK electronic healthcare data. *BMJ* 2020;368:16987.
10. Warren-Gash C, Forbes H, Breuer J. Varicella and herpes zoster vaccine development: lessons learned. *Expert Rev Vaccines* 2017;16:1191-201.
11. Tseng HF, Bruxvoort K, Ackerson B et al. The epidemiology of herpes zoster in immunocompe-tent, unvaccinated adults ≥ 50 years old: incidence, complications, hospitalization, mortality, and recurrence. *J Infect Dis* 2020;222:798-806.
12. Gabutti G, Bolognesi N, Sandri F. Varicella zoster virus vaccines: an update. *Immuotargets Ther* 2019;8:15-28.
13. Schmidt SAJ, Vestergaard M, Baggesen LM et al. Pre vaccination epidemiology of herpes zoster in Denmark: quantification of occurrence and risk factors. *Vaccine* 2017;35:5589-96.
14. Schmidt SAJ, Kahlert J, Vestergaard M et al. Hospital-based herpes zoster diagnoses in Denmark: rate, patient characteristics, and all-cause mortality. *BMC Infect Dis* 2016;16:99.
15. Oxman MN, Levin MJ, Johnson Gr et al. A vaccine to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults. *New Engl J Med* 2005;352:2274-84.

16. Lal H, Cunningham MB, Godeaux O et al. Efficacy of an adjuvanted herpes zoster subunit vaccine in older adults. *New Eng J Med* 2015;372:2087-96.
17. Pergam SA, Forsberg CW, Boeckh MJ et al. Herpes zoster incidence in a multi-center cohort of solid organ transplant recipients. *Transpl Infect Dis* 2011;13:15-23.
18. Levin MJ, Barber D, Goldblatt E. Use of a live attenuated varicella vaccine to boost varicella-specific immune responses in seropositive people 55 years of age and older: duration of booster effect. *J Infect Dis* 1998;178:S109-S112.
19. Schmader KE, Oxman MN, Levin MJ et al. Persistence of the efficacy of zoster vaccine in the shingles preventions study and short-term persistence substudy. *Clin Infect Dis* 2012;55:1320-8.
20. Schmader KE, Levin MJ, Gnann Jr. JW et al. Efficacy, safety, and tolerability of herpes zoster vaccine in persons aged 50-59 years. *Clin Infect Dis* 2012;54:922-8.
21. Willis ED, Woodward M, Brown E et al. Herpes zoster vaccine live: a 10 year review of post-marketing safety. *Vaccine* 2017;35:7231-9.
22. Morrison VA, Johnson GR, Svhmader KE et al. Long-term persistence of zoster vaccine efficacy. *Clin Infect Dis* 2015;60:900-9.
23. Tseng HF, Harpaz R, Luo Y et al. Declining effectiveness of herpes zoster vaccine in adults aged ≥ 60 years. *J Infect Dis* 2016;213:1872-5.
24. Levin MJ, Schmader KE, Pang L et al. Cellular and humoral responses to a second dose of herpes zoster vaccine administered 10 years after the first dose among older adults. *J Infect Dis* 2016;213:14-22.
25. Tseng HF, Smith N, Sy LS et al. Evaluation of the incidence of herpes zoster after concomitant administration of zoster vaccine and polysaccharide pneumococcal vaccine. *Vaccine* 2011;29:3628-32.
26. Schwarz TF, Volpe S, Catteau G et al. Persistence of immun response to an adjuvanted varicella-zoster virus subunit vaccine for up to year nine in older adults. *Hum Vaccin Immunother* 2018;14:1370-7.
27. Bastidas A, de la Serna J, El Idrissi M et al, ZOE-HSCT Study Group Collaborators. Effect of recombinant zoster vaccine on incidence of herpes zoster after autologous stem cell transplantation: a randomized clinical trial. *JAMA* 2019;322:123-33.
28. Curran D, van Oorschot D, Varghese L et al. Assessment of the potential public health impact of Herpes Zoster vaccination in Germany. *Hum Vaccines Immunother* 2017;13:2213-21.
29. Van Oorschot D, Anastassopoulou A, Nautrup BP et al. Cost-effectiveness of the recombinant zoster vaccine in the German population aged ≥ 60 years. *Hum Vaccin Immunother* 2019;15:34-44.
30. Dooling KL, Guo A, Patel M et al. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices for use of herpes zoster vaccines. *MMRW Morb Mortal Wkly Rep* 2018;67:103-8.