

# Herpes zoster vaccination. An update

## Szczepienia przeciw półpaścowi. Aktualne dane

Khairuddin Djawad, Safruddin Amin, Anni Adriani, Widyawati Djamaluddin, Dirmawati Kadir, Sri Vitayani Muchtar

Department of Dermatology and Venereology, Faculty of Medicine, Hasanuddin University, Makassar, Indonesia

Klinika Dermatologii i Wenerologii, Wydział Medycyny, Uniwersytet Hasanuddin, Makassar, Indonezja

Dermatol Rev/Przeł Dermatol 2021, 108, 517–525

DOI: <https://doi.org/10.5114/dr.2021.114604>

**CORRESPONDING AUTHOR/  
ADRES DO KORESPONDENCJI:**  
Khairuddin Djawad  
Department of Dermatology  
and Venereology  
Faculty of Medicine  
Hasanuddin University  
Makassar, Indonesia  
E-mail: [duddin@ymail.com](mailto:duddin@ymail.com)

### ABSTRACT

Herpes zoster/shingles is a cutaneous condition caused by the reactivation of varicella zoster virus. The condition mostly occurs when the cell mediated immunity towards varicella zoster virus, which was developed during the varicella zoster virus primary infection that causes varicella, decreases with increased age. The disease can cause various complications, most notably post herpetic neuralgia, which cause both significant health and socioeconomic burden, as well as impact the patient's quality of life. One of the steps we can take in combating this matter is vaccination. This article seeks to review the current options of herpes zoster vaccination and its efficacy, from the long-established live attenuated zoster vaccine and the recombinant adjuvant subunit vaccine.

**Key words:** herpes zoster, live attenuated zoster vaccine, recombinant adjuvant subunit vaccine.

### STRESZCZENIE

Półpasiec (*herpes zoster*) jest chorobą skóry spowodowaną reaktywacją utajonego zakażenia wirusem ospy wietrznej i półpaśca. Choroba pojawia się najczęściej, gdy wraz z wiekiem ulega osłabieniu odporność komórkowa przeciw wirusowi ospy wietrznej i półpaśca, która rozwinęła się podczas pierwotnego zakażenia wirusem wywołującym ospę wietrzną. Półpasiec może powodować różne powikłania, w szczególności neuralgię półpaścową, która stanowi znaczące obciążenie zdrowotne i społeczno-ekonomiczne oraz niekorzystnie wpływa na jakość życia. Jednym ze sposobów ochrony przed półpaścem jest szczepienie. Celem pracy jest przegląd aktualnie dostępnych szczepionek przeciw półpaścowi i ich skuteczności. W artykule uwzględniono szczepionkę zawierającą żywego atenuowanego wirusa, która jest stosowana w profilaktyce półpaśca już od wielu lat, oraz rekombinowaną szczepionkę z adiuwantem.

**Słowa kluczowe:** półpasiec, żywa atenuowana szczepionka przeciw półpaścowi, rekombinowana szczepionka z adiuwantem.

## INTRODUCTION

Herpes zoster or shingles is a cutaneous disease caused by reactivation of varicella zoster virus (VZV) which clinically presents as grouped vesicular rash on an erythematous base [1, 2]. The name of this disease comes from the Greek word „zoster”, which means “belt”, and “shingles” comes from the Latin *cingulum*, which means to bind. This refers to the clinical symptoms of herpes zoster, which can cause extensive lesions and cover one side of dermatome [3]. Primary VZV infection of the host, which generally occurs in children, may lead to varicella, a highly infectious, acutely erupting, and self-limiting cutaneous disease [1, 4]. Following its resolution, latent VZV infection stays dormant in the dorsal ganglia until reactivation occurs [5].

Varicella vaccination or varicella infection will result in the production of antibodies specific to VZV and provide protection against dormant virions in the dorsal ganglia after the resolution of varicella, but along with age and other various factors, this immunity may wane, and at a certain level, reactivation of VZV may occur, which may manifest as herpes zoster [1, 6, 7].

The occurrence of herpes zoster in the elderly population, along with other complications, may cause significant morbidity and may affect the patient's quality of life. Apart from the health impacts, herpes zoster also has a large socioeconomic impact, for example in the United States nearly \$1.3 billion is spent annually on the treatment of herpes zoster and its complications, and \$1.7 billion on the indirect effects of herpes zoster [8–10].

The global increase of life expectancy is directly correlated with the increasing incidence of herpes zoster [11]. According to data from the Centres for Disease Control (CDC), 1,000,000 cases of herpes zoster occur annually in the United States. Epidemiological data on herpes zoster in Indonesia are scarce, but data from 13 teaching hospitals in Indonesia in 2011–2013 recorded that there were 2232 cases of herpes zoster in the age group of 45–64 years. Similar to global data, in Indonesia the incidence rate for women is higher [12].

Although antiviral therapy has been available for a long time in the treatment of herpes zoster, the outcome of therapy may be unsatisfactory, especially among immunocompromised patients [4]. To prevent complications of herpes zoster, vaccination against herpes zoster for elderly patients has been developed, which has been shown to reduce both the incidence of herpes zoster along with its complications and severity [4]. Currently there are two types of herpes zoster vaccinations available in the market, and it is expected that increasing vaccinations will reduce the incidence and complications of herpes zoster [13].

## WPROWADZENIE

Półpasiec (*herpes zoster*) jest chorobą skóry, która rozwija się wskutek reaktywacji utajonego zakażenia wirusem ospy wietrznej i półpaśca (*varicella zoster virus* – VZV). Klinicznie objawia się występowaniem zmian skórnych w postaci zgrupowanych pęcherzyków na podłożu rumieniowym [1, 2]. Nazwa choroby pochodzi od greckiego słowa „zoster” oznaczającego „pas”. Nazwy te odnoszą się do objawów klinicznych choroby, która może wywoływać rozległe zmiany umiejscowione jednostronnie w obrębie dermatomu [3]. Pierwotne zakażenie VZV, które zazwyczaj występuje u dzieci, może wywoływać ospę wietrzną – wysoce zakaźną chorobę o ostrym początku ze zmianami skórnymi i samoograniczającym się przebiegu [1, 4]. Po przechorowaniu ospy wietrznej wirus pozostaje w postaci utajonej w zwojach nerwowych, a w sprzyjających mu warunkach może ulec uaktywnieniu [5].

Szczepienie przeciw ospie wietrznej lub zakażenie ospą wietrzną powoduje wytwarzanie przeciwciał swoistych dla VZV, co zapewnia ochronę przed wirionami bytującymi w postaci utajonej w zwojach grzbietowych po przechorowaniu ospy wietrznej. Jednak z wiekiem i po wystąpieniu określonych czynników odporność ta może zanikać, a na pewnym etapie może dojść do uaktywnienia VZV, które klinicznie przyjmuje postać półpaśca [1, 6, 7].

U osób w podeszłym wieku występowanie półpaśca, podobnie jak inne powikłania, może powodować znaczną chorobowość i niekorzystnie wpływać na jakość życia. Oprócz bezpośredniego wpływu na zdrowie, półpasiec wiąże się również z wysokim obciążeniem społeczno-ekonomicznym. Przykładowo, w Stanach Zjednoczonych na leczenie półpaśca i jego powikłań wydaje się rocznie prawie 1,3 mld dolarów, a na pośrednie skutki półpaśca aż 1,7 mld dolarów [8–10].

Globalny wzrost średniej długości życia wykazuje bezpośrednią dodatnią korelację z rosnącą częstością występowania półpaśca [11]. Według danych amerykańskiego Centrum Kontroli i Zapobiegania Chorób (*Centres for Disease Control* – CDC), w Stanach Zjednoczonych co roku stwierdza się milion przypadków tej choroby. Dane epidemiologiczne dotyczące występowania półpaśca w Indonezji są ograniczone, ale w latach 2011–2013 w 13 indonezyjskich szpitalach klinicznych odnotowano łącznie 2232 przypadki półpaśca w grupie wiekowej 45–64 lat. Analogicznie do danych światowych, w Indonezji wskaźnik zachorowalności u kobiet jest wyższy niż u mężczyzn [12].

Chociaż już od dawna dostępne są leki przeciwiwirusowe wskazane w leczeniu półpaśca, ich skuteczność może być niezadowalająca, zwłaszcza u pacjentów z obniżoną odpornością [4]. Aby zapobiegać rozwojowi powikłań, opracowano szczepionki dla pacjentów w podeszłym wieku. Zmniejszają one częstość wy-

## IMMUNOLOGY OF HERPES ZOSTER

VZV is an  $\alpha$ -herpesvirus of the *Varicellovirus* genus that is endemic in many countries globally and usually causes relatively mild infections in children aged 2–8 years in the form of varicella/chickenpox [1, 14] and herpes zoster [2]. VZV infection in humans begins with inhalation of viral particles, which will replicate locally in the mucosal epithelium and will spread to the tonsils and the surrounding lymphoid tissue. VZV will then infect T-cells and ride on these T-cells causing viremia, and may replicate in the skin, which may manifest clinically as varicella. After the resolution, the virus may be transferred to the neuronal nuclei along the neuronal axons in the sensory ganglia, and the reactivation of VZV may manifest as herpes zoster. When the cell mediated immunity (CMI) levels in the body are suppressed, especially in cases of immunosuppression, reactivation of VZV may occur and cause neuronal necrosis as well as severe inflammatory processes and neuropathic pain. The viral replication then spreads antidromically [2].

At the cellular level, the process infection cellular of VZV begins with the attachment of the envelope protein to the cell membrane, followed by fusion of the viral matrix, and then followed by the release of the viral capsid and the injection of viral DNA into the cell nucleus, which then starts the replication process in the cell and then subsequently the release of VZV virions out of the cell to infect other cells [2].

## HERPES ZOSTER VACCINATION

The aim of herpes zoster vaccination is to increase the immunity to VZV, thereby reducing either the risk of reactivation of VZV leading to herpes zoster, or the complications associated with herpes zoster, including post-herpetic neuralgia (NPH) [15]. The development of herpes zoster vaccination began with the attenuated VZV (live attenuated zoster vaccine – LZV) vaccination, which was approved in the United States in 2006 for populations older than 60 years, which was later expanded to people of 50–59 years old. In October 2017, the second type of vaccine, which is made of the recombinant adjuvant subunit vaccine (RZV) was approved for use and provides a higher and longer protective effect than LZV (table 1). Currently, a third type of vaccine, which is based on inactivated VZV is under development [15, 16].

## LIVE ATTENUATED HERPES ZOSTER VACCINE

Live attenuated herpes zoster vaccine (LZV) was the first type of vaccine for herpes zoster and has been available for more than a decade. As the name implies, LZV is a vaccine made from attenuated VZV.

stępowania choroby, a także ograniczają powikłania i ciężki przebieg [4]. Obecnie na rynku dostępne są dwa rodzaje szczepionek przeciw półpaścowi. Oczekuje się, że wzrost liczby szczepień zmniejszy częstość występowania półpaśca i ograniczy powikłania [13].

## IMMUNOLOGIA PÓŁPAŚCA

VZV jest  $\alpha$ -herpeswirusem należącym do rodzaju *Varicellovirus*, który występuje endemicznie w wielu krajach na świecie. Zwykle powoduje stosunkowo łagodne zakażenia u dzieci w wieku 2–8 lat w postaci ospy wietrznej [1, 14] oraz półpaśca [2]. Zakażenie VZV u ludzi rozpoczyna się od wnikięcia cząstek wirusa do organizmu drogą wziewną. Wirus namnaża się lokalnie w nabłonku błony śluzowej, skąd rozprzestrzenia się do migdałków i otaczającej tkanki limfoidalnej. Następnie VZV zakaża limfocyty T i przemieszcza się na nich, wywołując wiremę. Może replikować się w skórze, co objawia się klinicznie w postaci ospy wietrznej. Po ustąpieniu choroby wirus może przemieszczać się wzdłuż aksonów do jąder komórek nerwowych w zwojach czuciowych. Po uaktywnieniu zakażenia VZV może dojść do rozwoju półpaśca. Gdy odporność komórkowa (*cell mediated immunity* – CMI) w organizmie ulega obniżeniu, zwłaszcza w stanach immunosupresji, może nastąpić reaktywacja VZV, powodując martwicę neuronów, a także ciężki proces zapalny i ból neuropatyczny. Rozprzestrzenianie replikującego się wirusa następuje antydromowo [2].

Na poziomie komórkowym proces zakażenia komórek przez VZV rozpoczyna się od przyłączenia białka otoczki wirusa do błony komórkowej, po którym następuje połączenie z macierzą wirusa, uwolnienie kapsydu i wprowadzenie wirusowego DNA do jądra komórki. Kolejnym etapem jest proces replikacji w komórce gospodarza oraz uwolnienie z komórki wirionów VZV, które zakażają kolejne komórki organizmu [2].

## SZCZEPIENIA PRZECIW PÓŁPAŚCOWI

Celem szczepienia przeciw półpaścowi jest zwiększenie odporności organizmu na VZV, a także zmniejszenie ryzyka reaktywacji VZV prowadzącej do półpaśca lub rozwoju powikłań związanych z półpaścem, m.in. neuralgii półpaścowej (*post-herpetic neuralgia* – PHN) [15]. Pierwszą szczepionką przeciw półpaścowi była żywa, atenuowana szczepionka przeciw VZV (*live attenuated zoster vaccine* – LZV), która została dopuszczona do stosowania w Stanach Zjednoczonych w 2006 roku u osób powyżej 60. roku życia (rejestracja EMA-2006 r.). Grupę docelową rozszerzono następnie na osoby w wieku 50–59 lat. W październiku 2017 roku dopuszczono do stosowania szczepionkę innego typu, zawierającą podjednostkę rekombinowaną (*recombinant adjuvant*

**Table 1.** Types of herpes zoster vaccinations [16]

**Tabela 1.** Rodzaje szczepionek przeciw półpaścowi [16]

Vaccine type/Typ szczepionki	Live attenuated herpes zoster vaccine (LZV)/Szczepionka przeciw półpaścowi (żywa, atenuowana) (LZV)	Recombinant adjuvant subunit vaccine (RZV)/Szczepionka przeciw półpaścowi (rekombinowana, z adiuwantem) (RZV)
Brand name/Nazwa handlowa	Zostavax®	Shingrix®
Pharmaceutical company/ Firma farmaceutyczna	Merck & Co., Inc.	GlaxoSmithKline
Dose/Dawka	Single dose/Pojedyncza	2 doses (interval of 2–6 months)/Dwie dawki (podawane w odstępie 2–6 miesięcy)
Route of administration/Droga podania	Subcutaneous injection/Podskórnie	Intramuscular injection/Domięśniowo
Duration of immunity/Okres utrzymywania się skuteczności	Up to 5 years/Do 5 lat	Up to 9 years/Do 9 lat

One of the disadvantages of this type of vaccination is a short period of protection; its effectiveness may wane with age, and its use is contraindicated in immunocompromised patients [17].

There are various differences regarding the efficacy of LZV. A report from Cunningham and Levin found that the efficacy of LZV was found to be 64% at the age of 60–69 years, but at the age of 70–79 years, the efficacy could decrease to only 41%. In addition, the use of LZV is known to prevent NPH in about 67% of patients up to the age of the 8<sup>th</sup> decade. Two additional studies reported that efficacy may decrease to 20–40% after 4–8 years of vaccination. However, larger studies have found that the efficacy after 4 years of vaccination is around 50% and the protective effect against NPH is about 60–70% regardless of age at vaccination [18, 19].

Studies have shown that vaccination against herpes zoster is successful in reducing complications associated with herpes zoster, including NPH occurring > 3 months after the onset of the herpes zoster rash [20]. The use of LZV under the trademark Zostavax® was approved in the United States by the CDC in 2006 to reduce the risk of herpes zoster and PHN in adults > 50 years of age and by the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) in people > 60 years of age. A dose of this vaccine is 0.65ml and contains 19,400 plaque forming units (PFU) of the VZV Oka/Merck strain with a higher potency than the other type attenuated varicella vaccine, Varivax®, which contains only 1,350 PFU of the same viral strain. It is administered as a single dose of subcutaneous injection in the deltoid region [16, 20].

The purpose of this vaccine is to trigger a cellular immune response/cell mediated immunity (CMI) against VZV. The protective effect of this vaccination is maintained up to 8 years, although some studies show that the maximum protection period is around 5 years and may decrease with age. Administration of LZV is relatively safe in immunocompetent patients,

*subunit vaccine* – RZV). Szczepionka ta charakteryzuje się wyższą skutecznością i dłuższym działaniem ochronnym niż szczepionka LZV (tab. 1). Obecnie trwają prace nad trzecim rodzajem szczepionki bazującej na inaktywowanym wirusie VZV [15, 16].

#### ŻYWA, ATENUOWANA SZCZEPIONKA PRZECIW PÓŁPAŚCOWI

Żywa, atenuowana szczepionka (LZV) to pierwsza wprowadzona do obrotu szczepionka przeciw półpaścowi. Jest dostępna od ponad dekady. Szczepionka LZV zawiera żywą, atenuowaną postać wirusa. Jedną z wad szczepionki tego typu jest krótki okres ochrony. Skuteczność może zmniejszać się, a stosowanie szczepionki jest przeciwwskazane u pacjentów z obniżoną odpornością [17].

Dostępne dane dotyczące skuteczności LZV są zróżnicowane. W pracy autorstwa Cunninghama i Levina wykazano, że skuteczność LZV wynosi 64% u osób w wieku 60–69 lat, ale w przedziale wiekowym 70–79 lat może zmniejszyć się do zaledwie 41%. Potwierdzono również, że stosowanie LZV zapobiega rozwojowi PHN u około 67% pacjentów w wieku do 80 lat. W dwóch innych badaniach stwierdzono, że skuteczność może zmniejszać się do 20–40% po 4–8 latach od szczepienia. W badaniach przeprowadzonych na większą skalę ustalono, że skuteczność po 4 latach od szczepienia wynosi około 50%, a poziom ochrony przed PHN około 60–70%, niezależnie od wieku osoby w czasie szczepienia [18, 19].

Badania wykazały, że szczepienie przeciw półpaścowi skutecznie ogranicza powikłania związane z półpaścem, m.in. PHN, pojawiające się po upływie powyżej 3 miesięcy od wystąpienia wykwitów półpaśca [20]. Szczepionka LZV (Zostavax®) została dopuszczona do użytku w Stanach Zjednoczonych przez CDC w 2006 roku w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia półpaśca i PHN u osób dorosłych w wieku powyżej 50 lat oraz przez amerykański Komitet Doradczy ds. Szczepień Ochronnych (*Advi-*

with mild side effects. LZV can also be administered to patients with comorbidities such as diabetes mellitus, chronic kidney failure, or rheumatoid arthritis. Some contraindications to LZV include patients with immunodeficiency, both primary and acquired, patients who are on immunosuppressive therapy, including the use of biologic agents, patients with untreated pulmonary tuberculosis, and pregnancy [16, 21].

Long-term studies have found that additional/booster doses given 10 years after the first dose can increase cellular immunity close to the level of the initial vaccination, indicating that memory immunity to VZV has a long-term effect for more than 10 years. However, further studies to confirm this hypothesis are still ongoing.

Studies conducted in the United Kingdom found that by vaccinating 5,500,000 people, up to 17,000 cases of herpes zoster and up to 3,300 cases of NPH can be prevented, which subsequently has a direct impact on the country's health burden and results in the improvement of the quality of life of the geriatric patient population. This finding serves as a basis to advocate the herpes zoster vaccination program in the elderly [21].

#### RECOMBINANT SUBUNIT HERPES ZOSTER VACCINE

The latest type of herpes zoster vaccination is the recombinant subunit herpes zoster vaccine (RZV). Its use in the United States was started in 2017 and is recommended by ACIP for immunocompetent adults > 50 years of age, and its use in Canada was approved by the National Advisory Committee on Immunization (NACI) in 2018 for populations > 50 years of age with no other pre-existing contraindications, therefore the vaccine can also be used for immunocompromised adults > 50 years of age [5]. Comparison between RZV and LZV found that RZV can induce both humoral and cell-mediated immunity greater than LZV, and for a longer period of time [16]. RZV is given in two doses of intramuscular injections with an interval of 2–6 months, and can be stored in the refrigerator without the need to reach freezing temperatures [16, 21].

RZV contains 50 µg glycoprotein E (gE), a protein essential for intracellular viral replication and diffusion/cell-to-cell transfer of the virus, which later will be targeted by specific immune responses. gE is the most abundant envelope protein in VZV, therefore it serves as the main target for the immune system. In addition, the vaccine also contains 50 µg of liposome-based adjuvant in RZV in the form of AS01B which contains 3-O-desacyl-4'-monophosphoryl lipid A and saponin QS-21. Monophosphoryl lipids will stimulate

*sory Committee on Immunization Practices – ACIP*) u osób w wieku powyżej 60 lat. Jedna dawka szczepionki (o objętości 0,65 ml) zawiera 19 400 jednostek PFU (*plaque forming unit – PFU*) szczepu VZV Oka/Merck i ma większą moc niż atenuowana szczepionka przeciw ospie wietrznej innego typu, Varivax<sup>®</sup>, zawierająca tylko 1350 PFU tego samego szczepu wirusa. Pojedynczą dawkę szczepionki podaje się w postaci wstrzyknięcia podskórnego w okolicę mięśnia naramiennego [16, 20].

Celem szczepionki jest wywołanie komórkowej odpowiedzi odpornościowej/odporności komórkowej (*cell mediated immunity – CMI*) przeciw VZV. Działanie ochronne tej szczepionki utrzymuje się do 8 lat, choć niektóre badania wskazują, że maksymalny okres ochronny wynosi około 5 lat i może zmniejszać się z upływem czasu. Stosowanie szczepionki LZV u osób bez zaburzeń odporności jest bezpieczne, a ewentualne działania niepożądane mają łagodny przebieg. LZV może być stosowana u pacjentów z chorobami współistniejącymi, takimi jak cukrzyca, przewlekła niewydolność nerek lub reumatoidalne zapalenie stawów. Przeciwwskazania do stosowania LZV obejmują: pierwotne i nabyte stany niedoboru odporności, leczenie immunosupresyjne (także przy użyciu leków biologicznych), nieleczoną gruźlicę oraz ciążę [16, 21].

Badania długoterminowe wykazały, że podanie dodatkowej dawki lub szczepienie przypominające po 10 latach od pierwszej dawki może zwiększać odporność komórkową do poziomu zbliżonego jak po pierwotnym szczepieniu. Oznacza to, że odporność pamięciowa na VZV utrzymuje się przez ponad 10 lat. Badania mające na celu potwierdzenie tej hipotezy są nadal w toku.

W badaniach przeprowadzonych w Wielkiej Brytanii wykazano, że zaszczepienie 5 500 000 osób pozwala zapobiec 17 000 przypadków półpaśca i 3300 przypadków PHN. Przyczynia się to bezpośrednio do zmniejszenia obciążenia systemu opieki zdrowotnej i skutkuje poprawą jakości życia pacjentów geriatrycznych. Wyniki te uzasadniają rozpowszechnianie programu szczepień przeciw półpaścowi u osób w podeszłym wieku [21].

#### REKOMBINOWANA SZCZEPIONKA PRZECIW PÓŁPAŚCOWI

Najnowszym typem szczepionki przeciw półpaścowi jest rekombinowana szczepionka z adiuwantem (*recombinant zoster vaccine – RZV*). Szczepionka została zatwierdzona w Stanach Zjednoczonych w 2017 roku, w 2018 roku przez EMA, a jej stosowanie jest zalecane przez ACIP u osób dorosłych bez zaburzeń odporności, w wieku powyżej 50 lat. W Kanadzie szczepionka została dopuszczona do obrotu przez Narodowy Komitet Doradczy ds. Szczepień (*National Advisory Committee on Immunization – NACI*) w 2018 roku u osób w wieku powyżej 50 lat, bez przeciwwskazań w wywiadzie. Z tego względu szczepionka może być również stosowana

the activation of non-specific immune responses or innate immune responses by increasing the production of cytokines, and QS-21 stimulates CD4+ and CD8+ cells and antigen-specific antibody responses resulting in CMI and humoral responses to VZV [21].

One of the parameters for assessing the effectiveness of RZV is its immunogenicity, which is reflected by the ability of antigens to trigger both cellular and humoral immune responses. In addition, an assessment was also carried out on the anti-gE antibody titre and the frequency of gE-specific CD4[2+] T-cells. The assessment of humoral response is considered to be successful in initially seronegative patients if there is a fourfold increase in post-vaccination antibody titre from the cut-off of ELISA examination. Meanwhile, for seropositive patients, a fourfold increase in titre after vaccination compared to before vaccination is considered to be successful [5]. As for cellular immunity, the parameter assessed was the frequency of viable CD4 T-cells expressing two or more activation markers (CD4 T cells [2+]) per 10<sup>6</sup> CD4 T-cell. Vaccination is said to be successful if in pre-vaccinated patients there is a 2-fold increase in the frequency of T-cells < 320 CD4[2+] T-cells per 10<sup>6</sup> CD4 T-cell, or if pre-vaccinated patients have number of T-cells exceeds the limit also a twofold increase [5]. Effectiveness in the population aged 18–49 years against RZV is estimated to be around 72% [5]. Effectiveness in immunocompromised patients such as patients with HIV, organ transplant, and haemopoietin stem cell transplant patients is slightly lower than the immunocompetent population [5]. A follow-up study for 24 months post-vaccination found no significant change in the immune response [5].

Two main studies on the efficacy of RZV, namely the Zoster Efficacy Study in Adults > 50 years (ZOE-50) and ZOE-70 for ages >70 years, are summarized in table 2

u osób z obniżoną odpornością [5]. Porównanie szczepionek RZV i LZV wykazało, że odporność zarówno humoralna, jak i komórkowa indukowana przez RZV może być wyższa i utrzymywać się dłużej niż w przypadku szczepionki LZV [16]. Szczepionka RZV podawana jest we wstrzyknięciu domięśniowym, a pacjent otrzymuje dwie dawki w odstępie 2–6 miesięcy. Szczepionkę można przechowywać w lodówce bez konieczności zamrażania [16, 21].

RZV zawiera 50 µg glikoproteiny E (gE). Jest to białko kluczowe dla wewnątrzkomórkowej replikacji wirusa i jego rozprzestrzeniania/przemieszczania między komórkami, na którym koncentruje się swoista odpowiedź odpornościowa. gE jest białkiem występującym w największej ilości w otoczce VZV, dlatego służy jako główny cel dla układu odpornościowego. Szczepionka RSV zawiera ponadto 50 µg adiuwantu liposomowego w postaci AS01B (3-O-deacylo-4'-monofosforylolipid A i saponinę QS-21). Lipidy monofosforylowe pobudzają aktywację nieswoistej odpowiedzi odpornościowej lub wrodzonej odpowiedzi odpornościowej poprzez zwiększanie produkcji cytokin. QS-21 stymuluje limfocyty CD4+ i CD8+ oraz odpowiedź przeciwciał swoistych dla antygeny, co pobudza CMI i odpowiedź humoralną na VZV [21].

Jednym z parametrów oceny skuteczności RZV jest analiza immunogenności, która odzwierciedla zdolność antygenów do wywoływania zarówno komórkowej, jak i humoralnej odpowiedzi odpornościowej. Przeprowadzono również ocenę miana przeciwciał anti-gE i częstości występowania limfocytów T CD4[2+] swoistych względem gE. Odpowiedź humoralną uważa się za skuteczną u pacjentów początkowo seronegatywnych, jeśli po szczepieniu następuje czterokrotny wzrost miana przeciwciał w stosunku do wartości odcięcia w badaniu ELISA. U pacjentów seropozytywnych za korzystne działanie uznaje się czterokrotny wzrost miana przeciwciał po szczepieniu w stosunku do stanu sprzed szcze-

**Table 2.** Comparison of studies of RZV [16]

**Tabela 2.** Porównanie badań nad szczepionką RZV [16]

Characteristics/Parametr	ZOE-50	ZOE-70
Population of study/Grupa badana	n = 14 411 Age > 50 years/Wiek > 50 lat	n = 13 900 Age > 70 years/Wiek > 70 lat
Median follow-up duration [years]/Mediana czasu trwania obserwacji [lata]	3.2	3.7
Risk reduction for herpes zoster (%)/ Obniżenie ryzyka wystąpienia półpaśca (%)	Overall/Łącznie: 97.2 50–59 years/50–59 lat: 96.6 60–69 years/60–69 lat: 97.4 > 70 years/> 70 lat: 97.9	Overall/Łącznie: 89.8
Risk reduction for PHN (%)/Obniżenie ryzyka wystąpienia PHN (%)	> 50 years/> 50 lat: 91.2	> 70 years/> 70 lat: 88
Side effects/Działania niepożądane	n = 1 (vs. n = 3 in the placebo group/ vs n = 3 w grupie przyjmującej placebo)	n = 12 (vs. n = 8 in the placebo group/ vs n = 8 w grupie przyjmującej placebo)

[16]. A systematic review of the use of RZV found some side effects experienced by patients after vaccination. The most common reported side effect (79.5–98.6%) was pain, followed by myalgia (47.3–75.3%). Other reported side effects include erythema, oedema, gastrointestinal complaints, cephalgia, and fever [5].

RZV can be administered simultaneously with other vaccinations. Studies have shown that administration of RZV with quadrivalent influenza, 23-valent pneumococcal polysaccharide, and tetanus toxoid vaccination do not show any effect in both the immune response and side effects, but it is recommended to administer the vaccines at different locations [22]. RZV is not recommended to be administered to patients with acute episodes of herpes zoster and NPH. Data regarding the safety profile of its use in pregnant and lactating women are still not available, and it is currently recommended to postpone the administration of RZV during pregnancy and lactation. The only contraindication to administration of RZV applies to individuals with a history of severe allergic reactions such as anaphylaxis to the RZV component [8].

#### HERPES ZOSTER VACCINATION RECOMMENDATIONS FOR IMMUNOCOMPETENT AND IMMUNOCOMPROMISED PATIENTS

The ACIP recommends the use of LZV in immunocompetent adults > 60 years of age, and since this recommendation was published, the vaccination rate in the United States has continued to increase to 33% [8].

ACIP issued recommendations on the herpes zoster vaccination in 2018. RZV is recommended to be given to adults > 50 years who are immunocompetent to prevent herpes zoster and its complications. For patients who have previously received LZV, RZV can be given with an interval of > 2 months after LZV administration. Overall, the effectiveness of RZV is better than LZV [22].

Patients can receive RZV vaccination regardless of the previous history of LZV administration, and there is no need to be screened for any history of varicella. If the patient is beyond the 6-month interval for the second dose, there is no need to repeat the first dose of RZV, and the patient can proceed to the second dose. However, there is no study to confirm the efficacy of this scheme of vaccination [22].

For immunocompromised adults, ACIP has issued several recommendations for conditions in which LZV vaccination should not be given, including patients with acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) with CD4+ T-lymphocyte levels < 200/mm<sup>3</sup> or < 15% of total lymphocytes, patients on immunosuppressive therapy such as the current use of gluco-

pienia [5]. W badaniu odporności komórkowej ocenie poddano częstość występowania limfocytów T CD4 wykazujących ekspresję co najmniej dwóch markerów aktywacji (limfocytów T CD4[2+]) na 10<sup>6</sup> CD4 T. Szczepienie uważa się za skuteczne, jeśli u wcześniej zaszczepionych pacjentów następuje dwukrotny wzrost częstości występowania limfocytów T < 320 limfocytów T CD4[2+] na 10<sup>6</sup> limfocytów T CD4 lub liczba limfocytów T przekracza także wartość graniczną dwukrotnego wzrostu [5]. Skuteczność szczepionki RSV w populacji w wieku 18–49 lat jest szacowana na około 72% [5]. Skuteczność u osób z obniżoną odpornością, m.in. pacjentów z HIV, po przeszczepach narządów i krwiotwórczych komórek macierzystych, jest nieco niższa niż u osób bez zaburzeń odporności [5]. Badanie kontrolne obejmujące czas 24 miesięcy od szczepienia wykazało brak istotnych zmian pod względem odpowiedzi odpornościowej [5].

Dwa główne badania analizujące skuteczność działania szczepionki RZV (*Zoster Efficacy Study*) – badanie ZOE-50 przeprowadzone u osób dorosłych w wieku powyżej 50 lat (ZOE-50) i badanie ZOE-70 przeprowadzone u osób w wieku ponad 70 lat – podsumowano w tabeli 2 [16]. W przeglądzie systematycznym dotyczącym stosowania szczepionki RZV stwierdzono pewne działania niepożądane, które wystąpiły u pacjentów po szczepieniu. Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych (79,5–98,6%) należały ból w miejscu wstrzyknięcia oraz ból mięśni (47,3–75,3%). Oprócz tego zgłaszano: rumień, obrzęk, dolegliwości żołądkowo-jelitowe, bóle głowy i gorączkę [5].

Szczepionkę RZV można podawać jednocześnie z innymi szczepionkami. W badaniach wykazano, że podawanie RZV z czterowalentną szczepionką przeciw grypie, 23-walentną polisacharydową szczepionką przeciw pneumokokom i szczepionką przeciw tężcowi zawierającą toksoid tężcowy nie ma żadnego wpływu na odpowiedź odpornościową oraz występowanie działań niepożądanych. Zaleca się jednak podawanie szczepionek w różnych lokalizacjach [2]. Szczepionka RSV nie jest rekomendowana u pacjentów z ostrym epizodem półpaśca i PHN. Brakuje danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania szczepionki RSV u kobiet w ciąży i karmiących piersią. Z tego względu aktualnie zaleca się unikanie stosowania tej szczepionki u kobiet z tej grupy. Jedynym przeciwwskazaniem do szczepienia RZV jest ciężka reakcja alergiczna (np. anafilaktyczna) w wywiadzie, wywołana składnikami szczepionki RZV [8].

#### ZALECENIA DOTYCZĄCE SZCZEPIENIA PRZECIW PÓŁPAŚCOWI U OSÓB BEZ OBNIŻONEJ ODPORNOŚCI I OSÓB Z OBNIŻONĄ ODPORNOŚCIĄ

ACIP zaleca stosowanie szczepionki LZV u osób dorosłych w wieku powyżej 60 lat, bez zaburzeń odporności.

corticosteroids equivalent to prednisone 20 mg/day for > 2 weeks, or 1 month after immunosuppressive therapy, patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation, and patients on immunomodulatory therapy such as anti-tumour necrosis factor/biological agents (adalimumab, etanercept, and infliximab) [23]. For RZV, no recommendations have been published by ACIP since the populations in both ZOE-50 and ZOE-70 studies have excluded immunocompromised patients [22].

Because herpes zoster can be recurrent, the vaccination can be given after the acute onset and clinical symptoms of herpes zoster have decreased. Further studies are underway regarding safety and immunogenicity profiles in this population.

## CONCLUSIONS

Vaccination against herpes zoster is readily available and has been scientifically proven to reduce the incidence of herpes zoster and its associated complications which pose a health and socioeconomic burden. The use of RZV is preferred over LZV due to its efficacy and a longer protection period.

## ACKNOWLEDGMENTS

The authors would like to thank Jonathan Kurnia Wijaya, MD for assistance in layout and editing of the manuscript.

## CONFLICT OF INTEREST

The authors declare no conflict of interest.

Od czasu ogłoszenia zalecenia odsetek szczepień w Stanach Zjednoczonych wzrasta i wynosi obecnie 33% [8].

ACIP wydał zalecenia dotyczące szczepień przeciw półpaścowi w 2018 roku. Szczepionka RZV jest wskazana do stosowania u osób dorosłych w wieku powyżej 50 lat bez obniżonej odporności, w profilaktyce półpaśca i jego powikłań. Pacjentom, którzy wcześniej otrzymali szczepionkę LZV, można podać szczepionkę RZV po upływie ponad 2 miesięcy od szczepienia LZV. Ogólna skuteczność RZV jest wyższa od LZV [22].

Pacjenci mogą przyjmować szczepionkę RZV, niezależnie od wcześniejszego przyjęcia szczepionki LZV. Nie ma również potrzeby wykonywania badań przesiewowych w kierunku ospy wietrznej w wywiadzie. Jeśli u pacjenta minął 6-miesięczny odstęp wymagany przed podaniem drugiej dawki RSV, nie ma potrzeby powtórzenia pierwszej dawki i można od razu podać drugą dawkę. Nie ma jednak badań potwierdzających skuteczność tego schematu szczepień [22].

W przypadku osób dorosłych z obniżoną odpornością ACIP wydał kilka zaleceń określających stany, w których podawanie szczepionki LZV nie jest zalecane. Dotyczy to pacjentów z zespołem nabytego niedoboru odporności (*acquired immunodeficiency syndrome* – AIDS), u których stężenie limfocytów T CD4+ wynosi < 200/mm<sup>3</sup> lub stanowią one mniej niż 15% całkowitej liczby limfocytów, a także pacjentów leczonych immunosupresyjnie – przyjmujących glikokortykosteroidy w dawce równoważnej prednizonowi w dawce 20 mg/dobę przez ponad 2 tygodnie i pacjentów miesiąc po leczeniu immunosupresyjnym, chorych poddawanych przeszczepowi krwiotwórczych komórek macierzystych oraz terapii immunomodulacyjnej, np. z zastosowaniem inhibitorów TNF (adalimumabu, etanerceptu i infliksymabu) [23]. Dla szczepionki RZV ACIP nie opublikował żadnych zaleceń, ponieważ populacje analizowane w badaniach ZOE-50 i ZOE-70 nie obejmowały pacjentów z obniżoną odpornością [22].

Ponieważ półpasiec może mieć charakter nawrotowy, szczepionkę można podać po ostrym początku i zmniejszeniu objawów klinicznych choroby. Toczą się badania analizujące profile bezpieczeństwa i immunogenności w tej populacji.

## WNIOSKI

Szczepionki przeciw półpaścowi są łatwo dostępne. Na podstawie dowodów naukowych można stwierdzić, że szczepienia zmniejszają częstość występowania półpaśca i związanych z nim powikłań, które stanowią obciążenie zarówno zdrowotne, jak i społeczno-ekonomiczne. Szczepionka RZV jest opcją preferowaną w stosunku do LZV ze względu na wyższą skuteczność i dłuższy okres ochronny.



**PODZIĘKOWANIA**

Autorzy dziękują dr. Jonathanowi Kurnia Wijaya za pomoc w uporządkowaniu i redakcji manuskryptu.

**KONFLIKT INTERESÓW**

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

**References  
Piśmiennictwo**

1. Levin M.J., Schmader K.E., Oxman M.N.: Varicella and herpes zoster. [In:] S. Kang, M. Amagai, A.L. Bruckner, A.H. Enk, D.J. Margolis, A.J. McMichael, et al. (eds.). Fitzpatrick's Dermatology. McGraw-Hill, New York 2019, 3035-64.
2. Zerboni L., Sen N., Oliver S.L., Arvin A.M.: Molecular mechanisms of varicella zoster virus pathogenesis. *Nature Rev Microbiol* 2014, 12, 197-210.
3. Nair P., Gharote H., Singh P., Jain-Choudhary P.: Herpes zoster on the face in the elderly. *BMJ Case Rep* 2014, 2014, bcr2013200101.
4. Mbinta J.F., Nguyen B.P., Awuni P.M.A., Eme P.E., Simpson C.R.: Postlicensure herpes zoster vaccine effectiveness: systematic review protocol. *BMJ Open* 2021, 11, e040964.
5. 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, 6205-6214.
6. Navaratnam A.M.D., Ma N., Farrukh M., Abdulla A.: Chickenpox: an ageless disease. *BMJ Case Rep* 2017, 2017, bcr2017222027.
7. Mohan R.P.S., Verma S., Singh U., Agarwal N.: Herpes zoster. *BMJ Case Rep* 2013, 2013, bcr2013010246.
8. Curran D., Patterson B., Varghese L., Van Oorschot D., Buck P., Carrico J., et al.: Cost-effectiveness of an adjuvanted recombinant zoster vaccine in older adults in the United States. *Vaccine* 2018, 36, 5037-5045.
9. Fashner J., Bell A.L.: Herpes zoster and postherpetic neuralgia: prevention and management. *Am Fam Phys* 2011, 83, 1432-1437.
10. Miyachi M., Imafuku S.: Relationship between prior knowledge about herpes zoster and the period from onset of the eruption to consultation in patients with herpes zoster. *J Dermatol* 2016, 43, 1184-1187.
11. van Oorschot D., Vroiling H., Bunge E., Diaz-Decaro J., Curran D., Yawn B.: A systematic literature review of herpes zoster incidence worldwide. *Hum Vaccin Immunother* 2021, 17, 1714-1732.
12. Yuwanda V.: Human vaccines and herpes zoster ophthalmicus: clinical manifestation, treatment, and prevention. *Open Access Maced J Med Sci* 2020, 8, 203-207.
13. Maltz F., Fidler B.: Shingrix: a new herpes zoster vaccine. *P&T* 2019, 44, 406-433.
14. Lang P.O., Aspinall R.: Vaccination for quality of life: herpes-zoster vaccines. *Aging Clin Exp Res* 2021, 33, 1113-1122.
15. Wutzler P., Casabona G., Cnops J., Akpo E.I.H., Safadi M.A.P.: Herpes zoster in the context of varicella vaccination – an equation with several variables. *Vaccine* 2018, 36, 7072-7082.
16. Singh G., Song S., Choi E., Lee P.B., Nahm F.S.: Recombinant zoster vaccine (Shingrix®): a new option for the prevention of herpes zoster and postherpetic neuralgia. *Korean J Pain* 2020, 33, 201-207.
17. Cunningham A.L., Levin M.J.: Herpes zoster vaccines. *J Infect Dis* 2018, 218 (Suppl\_2), S127-S133.
18. Morrison V.A., Johnson G.R., Schmader K.E., Levin M.J., Zhang J.H., Looney D.J., et al.: Long-term persistence of zoster vaccine efficacy. *Clin Infect Dis* 2015, 60, 900-909.
19. Tseng H.F., Harpaz R., Luo Y., Hales C.M., Sy L.S., Tartof S.Y., et al.: Declining effectiveness of herpes zoster vaccine in adults aged ≥60 years. *J Infect Dis* 2016, 213, 1872-1875.
20. Keating G.M.: Shingles (Herpes zoster) vaccine (Zostavax®): a review of its use in the prevention of herpes zoster and postherpetic neuralgia in adults aged ≥50 years. *Drugs* 2013, 73, 1227-1244.
21. Gabutti G., Bolognesi N., Sandri F., Florescu C., Stefanati A.: Varicella zoster virus vaccines: an update. *Immunotargets Ther* 2019, 8, 15-28.
22. Dooling K.L., Guo A., Patel M., Lee G.M., Moore K., Belongia E.A., et al.: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices for Use of Herpes Zoster Vaccines. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2018, 67, 103-108.
23. Levin M.J., Bresnitz E., Popmihajlov Z., Weinberg A., Liaw K.L., Willis E., et al.: Studies with herpes zoster vaccines in immune compromised patients. *Expert Rev Vaccines* 2017, 16, 1217-1230.

Received: 7.12.2021

Accepted: 31.12.2021

Otrzymano: 7.12.2021 r.

Zaakceptowano: 31.12.2021 r.

**How to cite this article**

Djawad K., Amin S., Adriani A., Djamaluddin W., Kadir D., Muchtar S.V.: Herpes zoster vaccination. An update. *Dermatol Rev / Przegl Dermatol* 2021, 108, 517–525. DOI: <https://doi.org/10.5114/dr.2021.114604>.