

ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO

Szczepionka przeciw półpaścowi Shingrix®
w profilaktyce półpaśca oraz neuralgii półpaścowej
u osób w wieku 65 lat i starszych

Autorzy:



Wersja 2.00

Kraków, sierpień 2023 r.



Pracownia HTA Magdalena Mrożek-Gąsiorowska, Marcin Gąsiorowski, Oskar Pankiewicz S.C.

ul. Rusznikarska 12/42

31-261 Kraków

tel.: +48 508 086 987

e-mail: biuro@pracowniaHTA.pl

www.pracowniaHTA.pl

Autorzy analizy i ich wkład w opracowanie analizy:

[Redacted text]

*Projekt sfinansowany i zrealizowany na zlecenie firmy GSK Services Sp. z o.o.
Brak innego konfliktu interesów zgłoszony przez wszystkich autorów analizy*

Projekt został sfinansowany i zrealizowany na zlecenie:

GSK Services Sp. z o.o.

ul. Rzymowskiego 53

02-697 Warszawa

Kopiowanie, powielanie lub jakiegokolwiek inne wykorzystywanie tekstu w całości lub we fragmentach bez zgody właściciela praw majątkowych – zabronione.

Spis treści

1.	Wstęp.....	11
1.1.	Cel analizy	11
1.2.	Zakres i metodyka analizy.....	11
2.	Problem zdrowotny.....	13
2.1.	Definicja jednostki chorobowej i rozpoznanie według klasyfikacji ICD-10 / ICD-11	13
2.2.	Etiologia i czynniki ryzyka	14
2.3.	Rozpoznanie oraz obraz kliniczny i naturalna historia choroby	19
2.4.	Epidemiologia oraz obciążenie chorobą w Polsce i na świecie	23
2.4.1.	Półpasiec	23
2.4.2.	Neuralgia półpaścowa	33
2.5.	Leczenie półpaśca i neuralgii półpaścowej w Polsce.....	35
3.	Oceniana interwencja i możliwe komparatory.....	39
4.	Wytyczne i zalecenia postępowania w ocenianym wskazaniu w Polsce i na świecie.....	43
4.1.	Źródła danych i wyniki wyszukiwania	43
4.2.	Zalecenia dotyczące profilaktyki półpaśca i neuralgii półpaścowej	44
4.2.1.	Profilaktyka półpaśca i neuralgii półpaścowej w Polsce	44
4.2.2.	Profilaktyka półpaśca i neuralgii półpaścowej w innych krajach	47
4.2.3.	Grupy ryzyka.....	63
5.	Rekomendacje oraz decyzje finansowe/refundacyjne wybranych instytucji i agencji HTA	66
6.	Szczepienia przeciwko półpaścowi w Polsce i w innych krajach	71
7.	Wstępna analiza kliniczna	80
8.	Podsumowanie.....	91
9.	Definiowanie problemu decyzyjnego (zakres planowanych analiz HTA) wraz z uzasadnieniem wyboru komparatorów	93
9.1.	Populacja	93
9.2.	Interwencja.....	94
9.3.	Komparatory i uzasadnienie ich wyboru.....	95
9.4.	Punkty końcowe	96
9.5.	Rodzaj włączanych doniesień naukowych oraz metodyka analiz HTA	97
10.	Bibliografia	99
11.	Spis tabel.....	108
12.	Spis rysunków.....	110

Wykaz skrótów i akronimów

ACIP	Amerykański Komitet Doradczy ds. Szczepień Ochronnych (<i>Advisory Committee on Immunization Practices</i>)
ACSt/NACI	<i>Advisory Committee Statement/National Advisory Committee on Immunization</i>
AE	Zdarzenie/zdarzenia niepożądane (<i>Adverse Event(s)</i>)
AIDS	Zespół nabytego upośledzenia odporności (<i>Acquired Immune Deficiency Syndrome</i>)
AOTMI	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (<i>Agency for Health Technology Assessment and Tariff System</i>)
APD	Analiza problemu decyzyjnego
ATAGI	<i>Australian Technical Advisory Group on Immunisation</i>
AWA	Analiza weryfikacyjna AOTMI
BOI	Ocena uciążliwości choroby (<i>Burden-of-Illness</i>)
CADTH	Kanadyjska agencja HTA (<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>)
CDC	Centrum Zwalczania i Zapobiegania Chorobom (<i>Centers for Disease Control and Prevention</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego (<i>Summary of Product Characteristics</i>)
CI95%	95% przedział ufności (<i>95% Confidence Interval</i>)
DNA	Kwas deoksyrybonukleinowy (<i>Deoxyribonucleic Acid</i>)
ECDC	Europejskie Centrum ds. Zapobiegania i Kontroli Chorób (<i>European Centre for Disease Prevention and Control</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (<i>European Medicines Agency</i>)
GKS	Glikokortykosteroidy (<i>Glucocorticosteroids</i>)
GUS	Główny Urząd Statystyczny (<i>Statistics Poland</i>)
HAS	Francuska agencja HTA (<i>Haute Autorite de Sante</i>)
HHV-3	Wirus ospy wietrznej i półpaśca (<i>Human Herpesvirus-3</i>)
HIV	Ludzki wirus niedoboru odporności (<i>Human Immunodeficiency Virus</i>)
HSCT	Przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych (<i>Hematopoietic Stem Cell Transplantation</i>)
HTA	Ocena technologii medycznych (<i>Health Technology Assessment</i>)
HZ	Półpasiec (<i>Herpes Zoster</i>)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (<i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>)
JCVI	<i>Joint Committee on Vaccination and Immunisation</i>
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów
LZV	Szczepionka żywa przeciwko półpaścowi (<i>Live Zoster Vaccine</i>)
MZ	Minister Zdrowia (<i>Ministry of Health</i>)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia (<i>National Health Fund</i>)
NICE	Brytyjska agencja HTA (<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>)
NIZP-PZH-PIB	Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego – Państwowy Zakład Higieny – Państwowy Instytut Badawczy (<i>National Institute of Public Health - National Institute of Hygiene - National Research Institute</i>)
NOP	Niepożądany odczyn poszczepienny (<i>Adverse Event Following Immunization</i>)
OR	Iloraz szans (<i>Odds Ratio</i>)
p	Wartość p, prawdopodobieństwo testowe (<i>p-value, Probability Value</i>)
PBAC	Australijska agencja HTA (<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>)
PHARMAC	<i>Pharmaceutical Management Agency</i>
PHN	Neuralgia półpaścowa (<i>Postherpetic Neuralgia</i>)
PICO	Populacja, Interwencja, Komparator, Efekty zdrowotne (<i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i>)
PSO	Program Szczepień Ochronnych (<i>Immunization Programme</i>)
PTBB	Polskie Towarzystwo Badania Bólu
PTEILCHZ	Polskie Towarzystwo Epidemiologów i Lekarzy Chorób Zakaźnych
PTH	Polskie Towarzystwo Higieniczne
PTIDiK	Polskie Towarzystwo Immunologii Doświadczalnej i Klinicznej

RCT	Randomizowane badanie kliniczne (<i>Randomized Controlled Trial</i>)
RR	Ryzyko względne (<i>Relative Risk</i>)
RZV	Szczepionka rekombinowana przeciwko półpaścowi (<i>Recombinant Zoster Vaccine</i>)
SAE	Ciężkie zdarzenie/zdarzenia niepożądane (<i>Serious Adverse Event(s)</i>)
SIGN	Szkocka baza wytycznych klinicznych (<i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i>)
UE	Unia Europejska (<i>The European Union</i>)
VZV	Wirus ospy wietrznej i półpaśca (<i>Varicella Zoster Virus</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (<i>World Health Organization</i>)

Streszczenie

Cel analizy

Celem niniejszej analizy była m.in. ocena skali problemu zdrowotnego, jakim jest półpasiec i jego powikłania, a także wskazanie roli i miejsca szczepień przeciwko wirusowi półpaśca (w tym szczepionki Shingrix®) w procesie profilaktyczno-lecznym. Niniejsza analiza dotyczy oceny stosowania tej szczepionki w grupie osób w wieku 65 lat i starszych.

Problem zdrowotny

Półpasiec (ang. *shingles*, *herpes zoster*, HZ) to reaktywacja (uczynnienie) utajonego zakażenia wirusowego wywołanego przez wirus ospy wietrznej i półpaśca (ang. *varicella zoster virus*, VZV). Neuralgia popółpaścowa (nerwoból postherpetyczny, ang. *postherpetic neuralgia*, PHN) to najczęstsze powikłanie półpaśca.

Do reaktywacji wirusa VZV może dojść w stanach o obniżonej odporności. Główne czynniki ryzyka półpaśca związane są z obniżeniem odporności typu komórkowego. Wśród czynników ryzyka wymienia się m.in.: wiek powyżej 65 lat, a zwłaszcza osoby w 8. i 9. dekadzie życia, nowotwory złośliwe, zakażenie HIV i inne przyczyny znacznego upośledzenia odporności komórkowej. Wykazano, że ryzyko półpaśca jest wyższe u osób z chorobami współistniejącymi takimi jak np. cukrzyca, choroby sercowo-naczyniowe, astma, choroby nerek, reumatoidalne zapalenie stawów i szereg innych chorób o podłożu immunologicznym.

Znaczącym problemem związanym z półpaścem są jego powikłania, a w szczególności długo utrzymujący się ból nerwowy - nerwoból poherpetyczny występujący u nawet 20-50% przypadków - częściej u osób w podeszłym wieku, który może trwać wiele miesięcy a nawet lat po ustąpieniu objawów skórnych i prowadzić do depresji, a nawet prób samobójczych.

Półpasiec oraz powikłania tej choroby, w tym neuralgia półpaścowa, to globalny problem zdrowotny. Szacuje się, że u prawie co trzeciej osoby dojdzie w ciągu życia do rozwoju półpaśca. W praktyce w Polsce prawie wszystkie osoby starsze są narażone na zachorowanie na półpasiec, ponieważ przechorowały kiedyś ospę wietrzną. W przeglądzie systematycznym van Oorschot 2021 zapadalność na półpasiec w populacji ogólnej w wieku ≥ 50 lat w Europie została oszacowana na poziomie od 5,23 do 10,9 nowych przypadków półpaśca na 1 000 osobolat. Częstość występowania choroby wzrasta wraz z wiekiem. Wyniki odnalezionych analiz potwierdzają także wzrost zapadalności na półpasiec w czasie w poszczególnych grupach wiekowych i trend ten jest widoczny niezależnie od regionu geograficznego.

Pacjenci z półpaścem wymagają leczenia przeciwwirusowego. Często, szczególnie w przypadku wystąpienia neuralgii półpaścowej, konieczne jest wdrożenie terapii skojarzonej lekami przeciwdepresyjnymi, lekami przeciwdrgawkowymi, lekami działającymi powierzchniowo oraz lekami przeciwbólowymi, w tym opioidami. Tylko część z tych leków jest refundowana lub częściowo refundowana w Polsce. W przypadku pozostałych pacjent ponosi koszty zakupu leków.

Oceniana interwencja i możliwe komparatory

W Polsce dopuszczone do obrotu są dwie szczepionki przeciwko półpaścowi – żywa atenuowana szczepionka Zostavax® oraz szczepionka rekombinowana z adiuwantem Shingrix®. Oba produkty mogą być stosowane u osób dorosłych od 50 r.ż., natomiast tylko szczepionka Shingrix® może być także stosowana u osób od 18 r.ż. z obniżoną odpornością. Obecnie w Polsce dostępna jest wyłącznie szczepionka Shingrix®. Szczepionka Zostavax® nigdy nie była dostępna na rynku polskim.

Wytyczne i zalecenia postępowania w Polsce i innych krajach

W 2023 r. opublikowane zostały polskie rekomendacje w zakresie szczepień przeciwko półpaścowi. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Wakcynologii, Polskiego Towarzystwa Medycyny Rodzinnej, Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego, Polskiego Towarzystwa Badania Bólu i Polskiego Towarzystwa Neurologicznego rekomendują rutynowe szczepienie przeciwko półpaścowi u osób w wieku >50 lat, jak również zalecają szczepienie u młodszych osób dorosłych (≥18 lat), u których występują czynniki ryzyka rozwoju tej choroby.

Wytyczne kliniczne/rekomendacje wydane przez narodowe/rządowe agencje w Europie, Stanach Zjednoczonych, Australii, Nowej Zelandii i Kanadzie rekomendują prowadzenie populacyjnych szczepień przeciwko półpaścowi i powikłaniom związanym z tą chorobą. Szczepionka Shingrix® jest zalecana w ramach rutynowych szczepień m.in. w Stanach Zjednoczonych, Niemczech, Kanadzie i Nowej Zelandii. W Wielkiej Brytanii, w celu realizacji zaleceń JCVI, od 1 września 2023 roku szczepionka Shingrix® zastąpi szczepionkę Zostavax®.

Rekomendacje oraz decyzje refundacyjne

Szczepionka Shingrix® nie była do tej pory przedmiotem oceny AOTMiT. Pozytywne rekomendacje finansowe dla szczepionki Shingrix® zostały wydane przez m.in. agencje: brytyjską, australijską, nowozelandzką, kanadyjską, niemiecką i holenderską.

Szczepienia przeciwko półpaścowi w Polsce i innych krajach

Szczepienia przeciwko półpaścowi nie znajdują się w polskim programie szczepień ochronnych. Szczepionka Shingrix® jest zalecana i stosowana w ramach rutynowych szczepień m.in. w Niemczech, Stanach Zjednoczonych, Kanadzie i Nowej Zelandii, a także w innych krajach (np. Wielka Brytania).

Wstępna analiza kliniczna

W ramach wstępnego wyszukania odnaleziono łącznie 19 randomizowanych badań klinicznych dla szczepionki Shingrix®. Najważniejszymi badaniami dla tego produktu w ocenianej populacji są badania Zoster-006 i Zoster-022 (ZOE 50 i ZOE-70), w których skuteczność i bezpieczeństwo szczepienia względem placebo oceniano u osób dorosłych odpowiednio w wieku od 50 i 70 roku życia. Dodatkowo odnaleziono również wiele badań oceniających Shingrix® w populacji osób od 18 r.ż. z różnymi czynnikami ryzyka, tj. chorobami nowotworowymi, po przeszczepie, czy też zakażonych HIV. Wykazano, że szczepionka Shingrix® może zapobiec większości przypadków półpaśca i neuralgii półpaścowej.

Problem decyzyjny

Populacja

Populację docelową w analizach HTA stanowić będą osoby w wieku 65 lat i starsze, które mogą być zaszczepione przeciwko półpaścowi szczepionką Shingrix®.

W ramach analizy klinicznej, jeśli tylko będą dostępne, zostaną przedstawione wyniki w podgrupach ze względu na wiek (w tym wyniki w podgrupie osób w wieku 65 lat i starszych). Wyniki analizy ekonomicznej zostaną przedstawione również w podgrupach wiekowych wyodrębnionych w modelu ekonomicznym (tj. 65-69 lat, 70-79 lat oraz 80+ lat).

Analiza zaleceń i rekomendacji finansowych/refundacyjnych w innych krajach wskazuje, że w programach szczepień przeciwko półpaścowi finansowanych ze środków publicznych uczestniczą najczęściej osoby w wieku powyżej 60/65 lat. Szczepienie oferowane jest bezpłatnie dla zawężonej, względem wskaźników rejestracyjnych szczepionki Shingrix®, populacji w wieku od 50 lat.

Dostępne w Polsce i finansowane ze środków publicznych inne szczepionki stosowane u osób starszych, tj. szczepionka przeciwko grypie oraz szczepionka przeciwko pneumokokom, mają także zawężone kryteria refundacyjne (częściowo refundowane są obecnie tylko u osób w wieku 65 lat i starszych, dodatkowo szczepionka przeciwko grypie jest bezpłatna dla osób w wieku 75+ lat).

Interwencja

Ocenianą interwencją jest szczepionka Shingrix® podawana w schemacie 2-dawkowym i refundowana częściowo ze środków publicznych z odpłatnością świadczeniobiorcy na poziomie 50%. Przyjęto to założenie, uwzględniając proponowaną cenę zbytu netto oraz biorąc pod uwagę całkowitą długość czasu stosowania szczepionki Shingrix®. [REDACTED]

Dodatkowo przeprowadzone zostaną analizy, uwzględniające inny poziom odpłatności świadczeniobiorcy - odpłatność ryczałtową lub dodanie szczepionki na listę leków bezpłatnych dla seniorów w ramach programu Lekki 75+.

Scenariusz uwzględniający odpłatność ryczałtową świadczeniobiorcy za szczepionkę Shingrix® może mieć zastosowanie przy założeniu, że interwencja, zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, wymaga stosowania dłużej niż 30 dni (przyjmując w tym przypadku, że długość ocenianej interwencji wynosi 2 miesiące, tj. tyle, ile wynosi minimalny zalecany okres pomiędzy podaniem dwóch dawek szczepionki Shingrix®). [REDACTED]

Scenariusz uwzględniający wpisanie szczepionki Shingrix® na listę leków bezpłatnych dla seniorów w ramach programu Lekki 75+ również może mieć zastosowanie, biorąc pod uwagę większe potrzeby zdrowotne osób starszych wynikające ze wzrostu ryzyka wystąpienia półpaśca wraz z wiekiem (wiek jest głównym czynnikiem ryzyka w przypadku półpaśca i jego powikłań). Zapadalność na półpaśiec rośnie wraz z wiekiem i jest najwyższa u osób w 8. i 9. dekadzie życia.

Komparator

Na podstawie przeprowadzonej analizy zdecydowano, że w ramach analiz HTA szczepionka Shingrix® zostanie porównana względem braku szczepienia przeciwko półpaścowi/placebo niezawierające aktywnej substancji jako tzw. istniejącą praktyką kliniczną w Polsce.

W obecnej chwili żadna ze szczepionek przeciwko półpaścowi nie jest finansowana ze środków publicznych w Polsce, dlatego brak refundowanej technologii opcjonalnej, z którą można byłoby porównać szczepionkę Shingrix®.

Jedyną potencjalną aktywną technologią opcjonalną dla szczepionki Shingrix®, czyli procedurą medyczną możliwą do zastosowania w danym stanie klinicznym, mogłaby być inna zarejestrowana do stosowania szczepionka przeciwko półpaścowi, tj. szczepionka Zostavax®. Nie jest ona jednak obecnie stosowana ani w ramach programów polityki zdrowotnej ani na rynku prywatnym. Szczepionka ta nigdy nie była dostępna w Polsce, tym samym nie stanowi technologii opcjonalnej.

Punkty końcowe

W ocenie skuteczności i bezpieczeństwa przeprowadzonej w analizie klinicznej uwzględnione zostaną następujące punkty końcowe:

1. skuteczność:

- występowanie takich zdarzeń jak:

- pódpasiec,
- neuralgia popódpaścowa,
- powikłania pódpaśca,

- poziom:

- jakości życia,
- nasilenia bólu,

a także:

- czas trwania klinicznie istotnego bólu związanego z pódpaścem,
- stosowanie leków przeciwbólowych,
- czas trwania leczenia przeciwbólowego związanego z pódpaścem,

2. bezpieczeństwo:

- zgony,
- utrata z badania z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych,
- zdarzenia niepożądane ogółem,
- ciężkie zdarzenia niepożądane,
- potencjalne choroby o podłożu autoimmunologicznym,
- spodziewane miejscowe niepożądane odczyny poszczepienne,
- spodziewane systemowe niepożądane odczyny poszczepienne,
- niespodziewane zdarzenia niepożądane.

W analizie ekonomicznej zostanie oceniona efektywność kosztowa szczepienia i oszacowane zostaną:

- uniknięte przypadki HZ,
- uniknięte przypadki PHN,
- uniknięte przypadki innych komplikacji u osób z pódpaścem,
- uniknięte zgony związane z zakażeniem HZ,
- zyskane lata życia skorygowane jakością (QALY),
- koszty leczenia,
- koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego jakością (ICUR).

W analizie wpływu na budżet oszacowane zostaną natomiast inkrementalne wydatki ponoszone przez płatnika publicznego lub płatnika publicznego oraz świadczeniobiorców w przypadku decyzji o finansowaniu ze środków publicznych szczepień przeciwko pódpaścowi z zastosowaniem produktu Shingrix® w profilaktyce pódpaśca oraz neuralgii pódpaścowej.

Rodzaj włączanych doniesień naukowych oraz metodyka analiz HTA

Wszystkie analizy zostaną opracowane zgodnie z Wytycznymi Oceny Technologii Medycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) oraz wymaganiami dotyczącymi analiz HTA zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy z dnia 8 stycznia 2021 roku.

Celem analizy klinicznej będzie ocena efektywności klinicznej (skuteczności i profilu bezpieczeństwa) szczepionki przeciw pódpaścowi Shingrix® względem braku szczepienia w profilaktyce pódpaśca oraz neuralgii

półpaścowej u osób w wieku 65 lat i starszych. W analizie uwzględnione zostaną przede wszystkim prace bezpośrednio porównujące szczepionkę Shingrix® względem braku szczepienia.

Analiza kliniczna zostanie przeprowadzona na podstawie wyników randomizowanych badań klinicznych oraz systematycznych opracowań wtórnych odnalezionych w ramach systematycznego przeglądu literatury, przeprowadzonego zgodnie z wytycznymi przeprowadzania przeglądów systematycznych opracowanymi przez The Cochrane Collaboration. Zostaną przeszukane m.in. bazy Medline, Embase i The Cochrane Library oraz inne źródła informacji wymieniane w Wytycznych HTA AOTMiT, w tym rejestry badań klinicznych. Analiza skuteczności praktycznej zostanie poszerzona o badania nierandomizowane oceniające skuteczność szczepionki Shingrix® w praktyce klinicznej. Analiza profilu bezpieczeństwa szczepionki Shingrix® zostanie przeprowadzona na podstawie wszystkich randomizowanych badań klinicznych i opracowań wtórnych włączonych do analizy, a także zostanie poszerzona zgodnie z zaleceniami Wytycznych AOTMiT i wymogami Rozporządzenia MZ.

Analiza ekonomiczna oraz analiza wpływu na budżet, podobnie jak analiza kliniczna, zostaną przeprowadzone zgodnie ze schematem PICO określonym we wcześniejszych podrozdziałach.

Celem analizy ekonomicznej będzie porównanie kosztów i efektów zdrowotnych szczepionki Shingrix® z kosztami i efektami zdrowotnymi braku szczepienia przeciwko półpaścowi (naturalny przebieg choroby). W analizie ekonomicznej wykorzystany zostanie model wykonany dla innych krajów i dostosowany do polskiej praktyki. W ramach prac nad analizą w modelu uwzględnione zostaną dane epidemiologiczne oraz dotyczące zużycia zasobów i kosztów odpowiadające polskiej praktyce klinicznej. Analiza zostanie przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego oraz z łącznej perspektywy płatnika publicznego i świadczeniobiorców.

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia, w tym analizy wpływu na budżet będzie oszacowanie wydatków płatnika w przypadku podjęcia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych szczepień przeciwko półpaścowi z zastosowaniem szczepionki Shingrix® w analizowanej populacji. Analiza będzie przeprowadzona, tak jak analiza ekonomiczna, z perspektywy płatnika publicznego oraz z łącznej perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców, przy uwzględnieniu współpłacenia za technologie medyczne. Liczebność populacji, która będzie poddana szczepieniu, zostanie określona na podstawie polskich danych demograficznych i epidemiologicznych oraz danych dotyczących zużycia innych technologii medycznych. W ramach analizy porównane zostaną wydatki ponoszone aktualnie na profilaktykę i leczenie następstw zachorowania na półpasiec w populacji docelowej z prognozowanymi wydatkami po podjęciu decyzji o finansowaniu szczepionki Shingrix® ze środków publicznych.

1. Wstęp

1.1. Cel analizy

Celem analizy jest jasne sprecyzowanie badanej interwencji – Shingrix[®], stosowanej w określonej sytuacji klinicznej. Szczepionka Shingrix[®] zgodnie z ChPL jest wskazana do profilaktyki półpaśca (*herpes zoster*, HZ) oraz neuralgii półpaścowej (*post-herpetic neuralgia*, PHN) u osób w wieku 50 lat i starszych lub u osób w wieku 18 lat i starszych o zwiększonym ryzyku zachorowania na półpasiec [1]. Niniejsza analiza dotyczy oceny stosowania tej szczepionki w grupie osób w wieku 65 lat i starszych.

Analiza zawiera m.in. przegląd podstawowych informacji dotyczących procesu profilaktyczno-terapeutycznego półpaśca i jego powikłań oraz wskazuje rolę i miejsce szczepionek przeciwko półpaścowi, w tym w szczególności produktu Shingrix[®], w profilaktyce półpaśca.

1.2. Zakres i metodyka analizy

Analiza problemu decyzyjnego (APD) stanowi przegląd podstawowych informacji niezbędnych do poprawnego wykonania raportu HTA [2] i obejmuje m.in.:

1. opis problemu zdrowotnego,
2. przegląd najważniejszych danych epidemiologicznych dotyczących m.in. zapadalności na półpasiec i neuralgię półpaścową (w szczególności dla Polski),
3. opis interwencji (Shingrix[®]) i możliwych komparatorów/technologii opcjonalnych,
4. przedstawienie aktualnych, polskich i zagranicznych, wytycznych praktyki klinicznej oraz odniesienie zaleceń klinicznych do obecnie finansowanych ze środków publicznych w Polsce technologii medycznych stosowanych w profilaktyce i leczeniu półpaśca,
5. przegląd rekomendacji i decyzji refundacyjnych dla szczepionek przeciwko półpaścowi, wydanych przez wybrane instytucje oraz agencje HTA w Polsce i na świecie, a także schemat szczepienia i sposób finansowania ze środków publicznych oraz poziom wyszczepialności,
6. wstępną analizę kliniczną - identyfikację kluczowych badań klinicznych dla ocenianej interwencji,

7. wybór opcji, z którymi należy porównać Shingrix® w analizach HTA wraz z uzasadnieniem (uwzględniając zalecenia odnośnie do wyboru komparatorów zawarte w wytycznych AOTMiT z 2016 r. [2] oraz Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy [3], zgodnie z Ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [4]),
8. kierunek i zakres oraz metodykę raportu HTA dla ocenianej interwencji (Shingrix®).

2. Problem zdrowotny

2.1. Definicja jednostki chorobowej i rozpoznanie według klasyfikacji ICD-10 / ICD-11

Półpasiec (ang. *shingles*, łac. *herpes zoster*, *zoster*, HZ) to reaktywacja (uczynnienie) utajonego zakażenia wirusowego wywołanego przez wirus ospy wietrznej i półpaśca (ang. *varicella zoster virus*, VZV, określane jako *Human Herpesvirus-3* – HHV-3). Neuralgia półpaścowa (ang. *postherpetic neuralgia*, PHN) to jedno z powikłań półpaśca [5].

W tabelach poniżej zestawiono kody rozpoznania zgodnie z klasyfikacją ICD-10 oraz ICD-11 dla ocenianego w analizie problemu zdrowotnego (Tabela 1, Tabela 2).

Tabela 1. Klasyfikacja ICD-10 – półpasiec oraz neuralgia półpaścowa [6, 7]

Kod ICD-10	Opis
B02	Choroba zakaźna wywołana przez wirus herpes zoster [półpasiec] (Zoster [herpes zoster])
B02.0	Zapalenie mózgu wywołane przez wirus herpes zoster (<i>Zoster encephalitis</i>) (<i>Zoster meningoencephalitis</i>)
B02.1	Zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych wywołane przez wirus herpes zoster (<i>Zoster meningitis</i>)
B02.2	Półpasiec z zajęciem innych części układu nerwowego (<i>Zoster with other nervous system involvement</i>)
B02.3	Choroba gałki ocznej wywołana przez wirus herpes zoster (<i>Zoster ocular disease</i>)
B02.7	Półpasiec rozsiany (<i>Disseminated zoster</i>)
B02.8	Półpasiec z innymi powikłaniami (<i>Zoster with other complications</i>)
B02.9	Półpasiec bez powikłań (<i>Zoster without complication</i>)
G53.0	Nerwoból po przebyłym półpaścu (<i>Postzoster neuralgia</i>)

Tabela 2. Klasyfikacja ICD-11 – półpasiec oraz neuralgia półpaścowa [8]

Kod ICD-11		Opis
1E91	Zoster	
1E91.0	Zoster without complications	
1E91.1	Ophthalmic zoster <ul style="list-style-type: none"> • Zoster keratoconjunctivitis • Zoster conjunctivitis • Zoster keratitis • Zoster scleritis • Zoster anterior uveitis • Zoster infection of eyelid 	
1E91.2	Disseminated zoster	
1E91.3	Zoster with central nervous system involvement	
1E91.4	Acute neuropathy of cranial nerve due to zoster	
<i>1E91.40</i>	<i>Acute trigeminal zoster neuropathy</i>	
<i>1E91.41</i>	<i>Acute herpetic geniculate ganglionitis</i> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Zoster oticus</i> 	
<i>1E91.4Y</i>	<i>Other specified acute neuropathy of cranial nerve due to zoster</i>	
1E91.5	Postherpetic polyneuropathy <ul style="list-style-type: none"> • Postherpetic neuralgia 	
1E91.Y	Zoster with other specified complications	
1E91.Z	Zoster, unspecified	

2.2. Etiologia i czynniki ryzyka

Półpasiec występuje u osób, które przebyły pierwotne zakażenie VZV. Wirus pozostaje w postaci utajonej w komórkach zwojowych rdzenia i zwojach nerwów czaszkowych, a w sprzyjających warunkach (zmniejszenie odporności) ulega reaktywacji [5].

Do reaktywacji wirusa VZV może dojść w stanach o obniżonej odporności u osób, które chorowały wcześniej na ospę wietrzną (niezależnie od tego, czy przebieg tej choroby był łagodny czy ciężki) lub, choć zdecydowanie rzadziej, przeszły zakażenie pierwotne tym wirusem bezobjawowo, albo sporadycznie w następstwie szczepienia przeciwko ospie wietrznej [9, 10].

Półpasiec jest zaraźliwy, ale zakaźność u osób z kontaktu w przypadku półpaśca jest dużo niższa niż w ospie wietrznej. Po kontakcie z chorym na półpasiec osoby podatne na zakażenie, czyli takie, które dotąd nie chorowały na ospę wietrzną, mogą na nią zachorować [10]. Dotyczy to głównie osób wrażliwych na zakażenie VZV w przypadku kontaktu ze zmianami pęcherzykowymi na odsłoniętej skórze chorego na półpasiec [5, 9]. Ryzyko półpaśca oraz jego powikłań rośnie wraz z wiekiem.

Śmiertelność z powodu półpaśca jest stosunkowo niewysoka, zwłaszcza u osób młodszych, ale również rośnie wraz z wiekiem, szczególnie u osób w wieku 75 lat i starszych, które mają często choroby współistniejące [11].

Główne czynniki ryzyka półpaśca związane są z obniżeniem odporności typu komórkowego. Wiele lat po przebyciu ospy wietrznej dochodzi do mnożenia się VZV i reaktywacji zakażenia, co klinicznie objawia się jako półpasiec [9, 10]. Spadek odporności może wynikać ze stopniowego zanikania odporności związanego z wiekiem i czasem, który upłynął od pierwotnego zakażenia, albo współistniejących chorób niekorzystnie wpływających na odporność lub przyjmowania leków immunosupresyjnych [5, 9, 10].

Wśród czynników ryzyka wymienia się m.in.:

- wiek powyżej 65 lat, a zwłaszcza osoby w 8. i 9. dekadzie życia,
- nowotwory złośliwe,
- leczenie immunosupresyjne,
- leczenie statynami,
- cukrzyca,
- zakażenie HIV i inne przyczyny znacznego upośledzenia odporności komórkowej,
- u dzieci - ryzyko większe, gdy matka przeżyła ospę wietrzną podczas ciąży (po 20. tygodniu ciąży) - nie występuje wówczas ospa wrodzona, ale VZV może ulec reaktywacji już w wieku dziecięcym [5].

Analiza Chen 2014 [12] wskazuje, że częstość występowania półpaśca jest najwyższa u pacjentów po przeszczepieniu szpiku kostnego lub komórek macierzystych, a następnie u pacjentów po przeszczepieniu narządu mięszonego, zakażeniu HIV i chorych z toczeniem rumieniowatym układowym. Częstość występowania półpaśca jest wyższa u osób przyjmujących leki immunosupresyjne/chemioterapię niż u osób niestosujących tych leków. Zapadalność na półpasiec rośnie wraz z wiekiem (18-49 lat: 3,37/1 000 osobolat; 65+ lat: 8,43/1 000 osobolat; $p < 0,01$) i wyższe ryzyko półpaśca występuje u kobiet.

W ramach niniejszej analizy odnaleziono 6 systematycznych opracowań dotyczących oceny czynników ryzyka wystąpienia półpaśca (Marra 2016 [13], Marra 2020 [14], Kwon 2021 [15], Kawai 2017 [16] oraz Sullivan 2023 [17]) lub neuralgii półpaścowej (Forbes 2016 [18]).

Przegląd wraz metaanalizą Marra 2016 [13] dotyczył oceny ryzyka wystąpienia półpaśca związanego ze stosowaniem leków immunosupresyjnych, takich jak leki biologiczne, niebiologiczne leki przeciwreumatyczne modyfikujące przebieg choroby (nbDMARD) lub kortykosteroidy. W analizie

uwzględniono 40 RCT (20 136 pacjentów) oraz 19 badań obserwacyjnych (810 939 pacjentów). Wykazano (zarówno na podstawie wyników RCT, jak i badań obserwacyjnych), że stosowanie leków biologicznych istotnie statystycznie zwiększa ryzyko półpaśca. W badaniach obserwacyjnych zaobserwowano także istotnie statystycznie zwiększone ryzyko półpaśca w przypadku stosowania nbDMARDs i kortykosteroidów.

Celem przeglądu i metaanalizy Marra 2020 [14] było zidentyfikowanie czynników ryzyka, z wyłączeniem leków immunosupresyjnych, predysponujących do rozwoju półpaśca. Do analizy włączono 88 badań (N = 3 768 691 przypadków HZ). Wykazano, że immunosupresja wywołana przez HIV/AIDS, wcześniejsze wystąpienie choroby w rodzinie, występowanie nowotworu złośliwego, toczeń rumieniowaty układowy, uraz fizyczny oraz wiek to czynniki, które najbardziej zwiększają ryzyko wystąpienia półpaśca, natomiast populacja osób rasy czarnej jest mniej narażona na wystąpienie choroby (Tabela 3).

Tabela 3. Analiza czynników ryzyka wystąpienia półpaśca - Marra 2020 [14]

Czynnik ryzyka	Liczba badań	Ryzyko względne/iloraz szans (CI95%)	Wartość p
Cechy wrodzone			
wcześniejsze wystąpienie choroby w rodzinie	9	OR=2,48 (1,70; 3,60)	<0,0001
wiek	39	RR=1,65 (1,37; 1,97)	<0,0001
płeć (kobiety)	56	RR=1,19 (1,14; 1,24)	<0,0001
rasa (czarna)	17	RR=0,69 (0,56; 0,85)	<0,0001
Choroby immunosupresyjne			
HIV/AIDS	16	RR=3,22 (2,40; 4,33)	<0,0001
nowotwory złośliwe	40	RR=2,17 (1,86; 2,53)	<0,0001
Choroby współistniejące			
toczeń rumieniowaty układowy	13	RR=2,08 (1,56; 2,78)	<0,0001
reumatoidalne zapalenie stawów	12	RR=1,51 (1,31; 1,75)	<0,0001
przewlekła obturacyjna choroba płuc	12	RR=1,41 (1,28; 1,55)	<0,0001
choroby sercowo-naczyniowe	16	RR=1,34 (1,17; 1,54)	<0,0001
choroby zapalne jelit	8	RR=1,32 (1,24; 1,40)	<0,0001
przewlekła choroba nerek	18	RR=1,29 (1,10; 1,51)	<0,0001
astma	12	RR=1,24 (1,16; 1,31)	<0,0001
cukrzyca	32	RR=1,24 (1,14; 1,35)	<0,0001
depresja	14	RR=1,23 (1,11; 1,36)	<0,0001
Inne			
trauma fizyczna	6	RR=2,01 (1,39; 2,91)	<0,0001
stres psychologiczny	8	RR=1,47 (1,03; 2,10)	<0,0001
palenie	8	RR=0,96 (0,95; 0,97)	0,0057

Celem kolejnej analizy, Kawai 2017 [16], był systematyczny przegląd badań oceniających czynniki ryzyka półpaśca. Włączono 84 badania i przeprowadzono metaanalizę 62 z nich. Uzyskane wyniki są podobne do tych uzyskanych w pracy Marra 2020 (Tabela 4).

Tabela 4. Analiza czynników ryzyka wystąpienia półpaśca - Kawai 2017 [16]

Czynnik ryzyka	Ryzyko względne/iloraz szans (CI95%)
Kobiety	RR=1,31 (CI95% 1,27; 1,34)
Rasa czarna	RR=0,54 (CI95% 0,47; 0,63)
Wcześniejsze wystąpienie w rodzinie	OR=3,59 (CI95% 2,39; 5,40)
Reumatoidalne zapalenie stawów	RR=1,67 (CI95% 1,41; 1,98)
Toczeń rumieniowaty układowy	RR=2,10 (CI95% 1,40; 3,15)
Astma	RR=1,25 (CI95% 1,13; 1,39)
Cukrzyca	RR=1,30 (CI95% 1,17; 1,45)
Przewlekła obturacyjna choroba płuc	RR=1,31 (CI95% 1,22; 1,41)

Celem metaanalizy Kwon 2021 [15] była natomiast ocena częstości występowania półpaśca u biorców przeszczepu narządu litego, u których stosowano przewlekłą terapię immunosupresyjną. Do analizy włączono 12 badań obserwacyjnych (6 560 biorców przeszczepu). Dodatkowo zebrano dane z jednego ośrodka od stycznia 2001 r. do grudnia 2017 r. (3 498 biorców przeszczepu). Ogólna zapadalność na półpaśiec wyniosła 9,1%. Najwyższą zapadalność odnotowano w przypadku pacjentów po przeszczepie serca oraz płuc (Tabela 5). Analiza metaregresji wykazała, że rozwój półpaśca ma związek z odrzuceniem przeszczepu w przeszłości ($p=0,024$).

Tabela 5. Analiza zapadalności na półpaśiec po przeszczepie u biorców przeszczepu narządu litego - Kwon 2021 [15]

Czynnik ryzyka	Liczba badań	Wskaźnik zapadalności (CI95%)	Wartość p
Ogółem	21	9,1% (CI95% 7,6%; 10,8)	<0,01
Przeszczep:	nerka	6,7% (CI95% 5,1; 8,8%)	<0,01
	wątroba	8,6% (CI95% 7,2%; 10,2%)	0,04
	płuco	11,0% (CI95% 8,3%; 14,4%)	0,10
	serce	15,2% (CI95% 12,6%; 18,2%)	0,46
Mężczyźni	15	8,7% (CI95% 7,0%; 10,8%)	<0,01
Kobiety	15	10,4% (CI95% 7,9%; 13,4%)	<0,01

Wyniki najnowszego opracowania (Sullivan 2023 [17]), w którym zapadalność na półpaśiec w grupie osób dorosłych immunokompetentnych oszacowano na 4,47/1 000 osobolat, wskazują, że pacjenci z obniżoną odpornością z powodu przeszczepu, choroby nowotworowej lub HIV są narażeni na najwyższe ryzyko półpaśca. Wyższe ryzyko półpaśca związane jest również z chorobami przewlekłymi współistniejącymi, takimi jak przewlekła obturacyjna choroba płuc, toczeń rumieniowaty układowy, reumatoidalne zapalenie stawów, nieswoiste zapalenie jelit, stwardnienie rozsiane, łuszczyca, cukrzyca i astma (Tabela 6).

Tabela 6. Analiza czynników ryzyka wystąpienia półpaśca - Sullivan 2023 [17]

Czynnik ryzyka	Wskaźnik zapadalności na półpasiec u osób dorosłych (na 1 000 osobolat)
przeszczep szpiku kostnego lub komórek macierzystych	42,4-95,6
nowotwór hematologiczny	31,4-66,2
przeszczep serca	31,6-40,0
przeszczep nerki	24,4-28
guz lity	12,3-22,05
przeszczep wątroby	18,3
zakażenie HIV	9,3-17,41
POChP (przewłękła obturacyjna choroba płuc)	11,0-16,4
toczeń rumieniowaty układowy	10,95-15,19
RZS (reumatoidalne zapalenie stawów)	12,1-12,24
nieswoiste zapalenie jelit	7,55-9,31
stwardnienie rozsiane	8,6
łuszczyca	8,03
cukrzyca	7,22
astma	6,9
pacjenci immunokompetentni (wszystkie grupy wiekowe)	4,47

Do przeglądu systematycznego Forbes 2016, w którym oceniono czynniki ryzyka wystąpienia neuralgii popółpaścowej, włączono 19 badań prospektywnych i przeprowadzono metaanalizę wyników tych badań. Wyniki metaanalizy wskazują, że ryzyko neuralgii popółpaścowej jest wyższe u osób, które przeszły półpasiec z bólem prodromalnym/zwiastunowym, ostrym bólem, ciężką wysypką i/lub z zajęciem oczu (półpasiec oczny). Ryzyko neuralgii popółpaścowej jest wyższe także u osób starszych. Dodatkowo część badań wskazuje na zwiększone ryzyko PHN u osób poddanych immunosupresji oraz u osób z cukrzycą. Pojedyncze dowody naukowe, wskazujące na wzrost ryzyka PHN, odnaleziono również dla toczenia rumieniowatego układowego, niedawnego urazu i zaburzeń osobowości. Nie wykazano, by osoby z depresją lub chorobą nowotworową miały wyższe ryzyko wystąpienia PHN [18].

Wyniki ostatnich badań, wskazują także na wzrost ryzyka zachorowania na półpasiec wynikający z pandemii Covid-19. W badaniu Bhavsar 2022 [19] porównano częstość występowania półpaśca u osób w wieku ≥ 50 lat, u których zdiagnozowano Covid-19 z osobami, u których nigdy nie zdiagnozowano tej choroby. Łącznie 394 677 osób w wieku ≥ 50 lat z Covid-19 porównano z 1 577 346 osobami bez Covid 19 (stosunek 1:4). Wyniki analizy wskazały, że rozpoznanie Covid-19 u osób w wieku ≥ 50 lat wiąże się ze znacznie zwiększonym ryzykiem wystąpienia półpaśca. Osoby, które chorowały na Covid-19 mają o 15% wyższe ryzyko półpaśca niż osoby, które nie przeszły Covid-19 (aIRR=1,15; CI95%: 1,07-1,24; $p < 0,001$). W podgrupie osób ≥ 65 lat wartość ta wynosiła odpowiednio 11% (aIRR=1,11; CI95%: 0,99-1,24; $p = 0,07$). Dla tej grupy osób nie wykazano wprawdzie istotnej statystycznie różnicy, ale autorzy tej pracy wskazują, że badanie nie było zaprojektowane do oceny

związku między Covid-19 a ryzykiem półpaśca w różnych podgrupach wiekowych. Odnotowano również, że ryzyko półpaśca wzrasta o 21% w przypadku osób wymagających hospitalizacji z powodu Covid-19 (aIRR=1,21; CI95%: 1,03-1,41; p=0,02) w grupie osób 50+ lat. W innym badaniu (brazylijskie badanie Maia 2021 [20]) stwierdzono również wzrost ryzyka półpaśca w okresie pandemii Covid-19, co może wskazywać na korelację dwóch chorób, Covid-19 i półpaśca.

Dodatkowo badany jest obecnie wpływ szczepienia przeciwko Covid-19 na ryzyko wystąpienia półpaśca. W ramach analizy odnaleziono zostały zarówno prace wskazujące, że szczepienie przeciwko Covid-19 zwiększa ryzyko półpaśca, jak i prace, w których wykazano brak istotnego statystycznie wpływu tego szczepienia na ryzyko półpaśca. W przeglądzie systematycznym Chen 2023 [21] na podstawie przeprowadzonej metaanalizy wykazano, że szczepienie przeciwko Covid-19 wiąże się ze zwiększonym ryzykiem półpaśca (OR=1,32; 95%CI: 1,09-1,62) w porównaniu z grupą kontrolną. W analizie w podgrupach stwierdzono, że szczepienie szczepionką mRNA wiąże się z wyższym ryzykiem półpaśca w porównaniu ze szczepieniem szczepionką adenowirusową (OR=1,67; 95%CI: 1,19-2,35). W innym przeglądzie systematycznym (Chu 2022 [22]) nie wykazano natomiast istotnego statystycznie wzrostu ryzyka półpaśca u osób zaszczepionych przeciwko Covid-19 w porównaniu z placebo (RR=1,06; 95%CI: 0,91-1,24). W retrospektywnym badaniu kohortowym Akpandak 2022 [23], przeprowadzonym w grupie ponad 2 mln osób, które otrzymały co najmniej jedną dawkę szczepienia przeciwko Covid-19, nie stwierdzono również związku między szczepieniem przeciwko Covid-19 a zwiększeniem ryzyka zakażenia półpaścem.

2.3. Rozpoznanie oraz obraz kliniczny i naturalna historia choroby

Półpasiec zazwyczaj zaczyna się **okresem objawów zwiastunowych** (70-80% przypadków) tj.: ból w obrębie jednego dermatomu (obszaru skóry, który jest unerwiony przez jeden/pojedynczy nerw rdzeniowy), ciągły lub przerywany, częsty lub sporadyczny, piekący, kłujący, pulsujący, czasem wyzwalany głównie przez dotyk; może dominować świąd skóry lub uczucie mrowienia i inne parestezje; występuje w dzień i w nocy; pojawia się zwykle 3-4 dni przed wykwitami skórnymi, niekiedy utrzymuje się ponad tydzień po ich ustąpieniu; dodatkowo może wystąpić gorączka lub stan podgorączkowy, złe samopoczucie i ból głowy [5].

Zwykle po około 3-4 dniach następuje **okres zmian skórnych**, w którym występuje polimorficzna osutka w obrębie dermatomu - początkowo rumieniowo-plamista (utrzymuje się krótko, łatwo ją przeoczyć). Następnie pojawiają się skupiska grudek, z których po 1-2 dniach powstają pęcherzyki wypełnione płynem surowicznym lub mętym, a następnie krosty. Po kolejnych 4-5 dniach pęcherzyki pękają, pozostawiając bolesne nadżerki i owrzodzenia pokrywane się strupami (po upływie 7-10 dni). Nowe

wykwity pojawiają się rzutami przez około 7 dni. Po 3-4 tygodniach strupy odpadają; często pozostają blizny, odbarwienia lub przebarwienia. Wykwity (nadżerki i drobne owrzodzenia) mogą się pojawić na błonach śluzowych. W typowym przebiegu wykwity występują w skupiskach na obszarze unerwionym przez gałęzie nerwów czuciowych - jednego dermatomu i jednej połowy ciała, najczęściej skóry tułowia (w obrębie dermatomów od Th3 do L3) lub głowy, w okolicy unerwionej przez nerwy czaszkowe: V (zwłaszcza pierwszą gałąź V₁), VII i VIII. Rzadziej występują zmiany w obrębie kończyn. Osutce towarzyszą świąd i ból (podobne jak w okresie zwiastunowym) oraz objawy ogólne (<20%) - gorączka, ból głowy, gorsze samopoczucie i uczucie zmęczenia [5].

Wśród innych objawów wymienia się: niedowład (5-15%), najczęściej kończyn, w wyniku zajęcia nerwów ruchowych; szczególne postaci: porażenie typu Bella (zajęcie nerwu VII - obwodowy niedowład nerwu twarzowego), zespół Ramsaya Hunta (zajęcie zwoju kolanka i nerwu VII – obwodowy niedowład nerwu twarzowego i półpasiec uszny po tej samej stronie; może towarzyszyć także zaburzenie wrażeń smakowych, wydzielania łez i śliny) [5].

Wyróżnia się kilka szczególnych postaci klinicznych półpaśca:

- półpasiec oczny – zmiany wzdłuż nerwu trójdzielnego (zwłaszcza V₁); obejmują skórę czoła, powiek oraz spojówkę i rogówkę oka; przebieg bywa ciężki; w rogówce mogą powstawać owrzodzenia; nieleczony może prowadzić do upośledzenia widzenia (nawet ślepoty) i porażenia nerwu okoruchowego;
- półpasiec uszny – zmiany wzdłuż nerwów obwodowych zwoju kolanka, obejmują skórę małżowiny usznej i okolicę zamażowinową, przewód słuchowy zewnętrzny, błonę bębenkową, a towarzyszy im silny ból ucha, szum uszny, niedosłuch i zawroty głowy (zajęcie nerwu VIII), może się pojawić także obwodowe porażenie nerwu VII (zespół Ramsaya Hunta);
- półpasiec rozsiany (uogólniony) – występujący u osób z ciężkimi zaburzeniami odporności, głównie u chorych na chłoniaka Hodgkina lub chłoniaki nie-Hodgkina (40%); osutka może obejmować całą skórę, przypomina zmiany w ospie wietrznej, ale towarzyszy jej ból; często zapalenie płuc, wątroby i mózgu;
- półpasiec nawracający – występujący w ≤5% przypadków; może wskazywać na występowanie nowotworu złośliwego lub zaburzenia odporności komórkowej [5, 9].

Możliwy jest ciężki przebieg kliniczny półpaśca. Opisano postać krwotoczną przebiegającą z wylewami do skóry oraz zgorzelinową, w której dochodzi do rozpadu zmian skórnych z pozostawieniem zgorzelinowych owrzodzeń [9].

W przypadkach typowych u osób, które chorowały wcześniej na ospę wietrzną, rozpoznanie ustala się na podstawie wywiadu i charakterystycznego obrazu klinicznego [5]. Metodami potwierdzającymi

zakażenie (wskazane u chorych z upośledzoną odpornością, w postaciach o nietypowym przebiegu lub w przypadkach wątpliwych) są:

- izolacja wirusa z pobranego wymazu ze zmiany – wyodrębnienie DNA wirusa metodą PCR (*polymerase chain reaction*) lub hodowla wirusa,
- wykrywanie antygenów VZV w komórkach naskórka metodą immunofluorescencji bezpośredniej,
- badania serologiczne – nie nadają się do szybkiej diagnostyki, mogą być przydatne właściwie tylko w celu wykrywania swoistych IgG w surowicy jako potwierdzenie przebytego zakażenia VZV i odporności. Komercyjnie dostępne testy ELISA nie nadają się do oceny swoistych przeciwciał po szczepieniu (często wyniki fałszywie ujemne) – nie zaleca się badania odpowiedzi immunologicznej po szczepieniu [5, 9].

Znaczącym problemem związanym z półpaścem są jego powikłania, a w szczególności długo utrzymujący się ból nerwowy - nerwoból poherpetyczny (neuralgia półpaścowa, PHN, *postherpetic neuralgia*) występujący u około 20-50% przypadków - częściej u osób w podeszłym wieku, utrzymujący się >30 dni od początku choroby albo pojawiający się ponownie po 4 tygodniach, który może trwać wiele miesięcy a nawet lat po ustąpieniu objawów skórnych i prowadzić do depresji, a nawet prób samobójczych. Objawia się przewlekłym bólem neuropatycznym zlokalizowanym w miejscu występowania wysypki pomimo jej ustąpienia. Ból może znacznie ograniczać codzienną aktywność i znacznie obniża jakość życia. Nerwoból poherpetyczny najczęściej dotyczy osób starszych (ryzyko wystąpienia nerwobólu wzrasta wraz z wiekiem i u osób poniżej 40. roku życia jest znikome). Występuje często po postaci ocznej. Około 10% osób, głównie starszych, nadal odczuwa uporczywy ból po roku od zachorowania na półpasiec [5, 9].

Wśród innych miejscowych powikłań można wymienić:

- świąd poherpetyczny - może się utrzymywać wiele miesięcy po ustąpieniu zmian skórnych i towarzyszyć nerwobólowi lub jest jedynym objawem, ma podłoże neuropatyczne,
- blizny, przebarwienia lub odbarwienia skóry,
- w półpaścu ocznym - zapalenie spojówek, rogówki, błony naczyniowej oka, nerwu wzrokowego.

Do powikłań neurologicznych półpaśca należą:

- aseptyczne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych - przebieg łagodny, ustępuje całkowicie bez leczenia w ciągu 1-2 tygodni; bezobjawowe zmiany w płynie mózgowo-rdzeniowym charakterystyczne dla aseptycznego zapalenia opon występują nawet w 1/3 przypadków półpaśca u pacjentów z prawidłową odpornością;

- ostre zapalenie mózgu (rzadko) – występuje zwykle kilka dni po pojawieniu się osutki (rzadziej kilka tygodni przed lub po); czynniki ryzyka: upośledzona odporność, zajęcie dermatomów unerwionych przez nerwy czaszkowe, półpasiec rozsiany, ryzyko zgonu do 25% zależnie od stanu odporności;
- przewlekłe zapalenie mózgu - prawie wyłącznie u chorych ze znacznym upośledzeniem odporności komórkowej, zwłaszcza chorych na AIDS; występuje kilka miesięcy po przebyciu półpaśca (u 30-40% chorych bez postaci skórnej), rokowanie jest złe, przebieg postępujący, prowadzi do zgonu;
- udar mózgu - rzadkie powikłanie półpaśca ocznego w wyniku odcinkowego zapalenia, zwężenia lub zakrzepicy bliższej gałęzi tętnicy środkowej lub przedniej mózgu; może wystąpić także u osób z prawidłową odpornością, zwykle około 7 tygodni po zachorowaniu na półpasiec (czasem do 6 mies.), śmiertelność 20-25%, pozostawia trwałe uszkodzenia neurologiczne;
- zapalenie rdzenia kręgowego - rzadko, głównie u osób z upośledzoną odpornością komórkową (szczególnie AIDS), najczęściej po półpaścu w okolicach unerwionych przez nerwy wychodzące z odcinka piersiowego rdzenia kręgowego, ale także u osób, które nie przebyły półpaśca skórno, objawy to: niedowłady (przy zajęciu dróg ruchowych) w tym samym segmencie co zmiany skórne i/lub utrata czucia (zajęcie dróg czuciowych) poniżej zajętego dermatomu, pojawiają się około 12 dni po pierwszych wykwitach, ciężkie postaci to połowiczne uszkodzenie rdzenia kręgowego (zespół Browna-Séquarda) lub całkowite poprzeczne uszkodzenie rdzenia, rokowanie jest niepewne;
- zapalenie siatkówki - u osób immunokompetentnych ostra martwica siatkówki, a u chorych na AIDS: zapalenie siatkówki, postępująca martwica obwodowa siatkówki lub szybko postępująca herpetyczna martwica siatkówki, zazwyczaj po półpaścu ocznym (kilka tygodni lub miesięcy) lub w czasie zmian skórnych, w miarę postępu choroba może objąć też drugie oko, w badaniu dna oka: ziarniste, żółtawe, niedokrwiennie zmiany, rozprzestrzeniające się i zlewające, siatkówka może ulec odwarstwieniu, postęp szybki, doprowadza do zlewnej martwicy i w 75-85% do ślepoty;
- porażenie nerwu twarzowego [5].

Wśród powikłań półpaśca wymienia się także rozsiew pozaneuronalny, wiramię i rozsiew skórny. Zwykle spotyka się je u pacjentów z ciężkimi niedoborami odporności komórkowej. W przypadku zajęcia narządów wewnętrznych ryzyko zgonu jest duże [5].

U chorych immunokompetentnych rokowanie co do wyleczenia jest dobre, ale często przez wiele miesięcy utrzymuje się ból poherpetyczny. U osób z upośledzoną odpornością i w przypadku powikłań ryzyko trwałych następstw i zgonu zależy od przebiegu [5].

2.4. Epidemiologia oraz obciążenie chorobą w Polsce i na świecie

Półpasiec oraz powikłania tej choroby, w tym neuralgia półpaścowa, to globalny problem zdrowotny, który dotyczy głównie osób starszych. Szacuje się, że u prawie co trzeciej osoby dojdzie w ciągu życia do rozwoju półpaśca. W praktyce w Polsce prawie wszystkie osoby starsze są narażone na zachorowanie na półpasiec, ponieważ przechorowały kiedyś ospę wietrzną. Ryzyko półpaśca gwałtownie wzrasta po 50. roku życia. Podobnie wraz z wiekiem gwałtownie wzrasta ryzyko rozwoju neuralgii półpaścowej. Starsze grupy wiekowe stanowią coraz większy odsetek ludności w wielu krajach, w tym w Polsce, co ma konsekwencje między innymi dla sektora opieki zdrowotnej. W przypadku półpaśca obserwuje się znaczny wzrost zapadalności wraz z wiekiem, dlatego bezwzględna liczba osób z półpaścem jest coraz większa. Chociaż bóle u większości pacjentów zwykle ustępują w ciągu kilku miesięcy, niemniej u niektórych mogą utrzymywać się przez wiele lat. Zapadalność na półpasiec u osób w wieku powyżej 50 lat jest na tyle znaczna, a konsekwencje/powikłania w przebiegu półpaśca poważne, że stanowi to poważny problem medyczny i ekonomiczny. Półpasiec i jego powikłania są przyczyną licznych porad w POZ i AOS, w tym m.in. w poradniach okulistycznych, dermatologicznych, neurologicznych i leczenia bólu, a także hospitalizacji w najcięższych przypadkach z powodu groźnych powikłań [9, 10, 11, 24].

2.4.1. Półpasiec

Odnaleziono kilka przeglądów systematycznych dotyczących zapadalności na półpasiec na świecie. W przeglądach tych prezentowane są dane z różnych krajów/kontynentów oraz z różnych okresów. W niektórych krajach wprowadzono w ostatnich latach szczepienia przeciwko półpaścowi, gdy na rynku pojawiła się najpierw szczepionka żywa Zostavax®, a później szczepionka rekombinowana Shingrix®, co wpłynęło na zapadalność na półpasiec i co należy uwzględnić przy interpretacji dostępnych danych epidemiologicznych.

Ryzyko zachorowania na półpasiec różni się w zależności od regionu świata. Wyższe wskaźniki zapadalności obserwuje się w Oceanii, Azji oraz Ameryce Północnej niż w Europie [25].

W przeglądzie systematycznym Pinchinat 2013 zapadalność na półpasiec wynosiła od 2,0 do 4,6/1 000 osobolat. Wskaźniki te gwałtownie rosły w starszych grupach wiekowych i wynosiły około 7-8/1 000 w grupie osób po 50 r.ż. do 10/1 000 w grupie osób po 80 r.ż.. Oceniono, że ryzyko półpaśca w krajach europejskich jest zbliżone. Dane dotyczące zapadalności na półpasiec charakteryzują się pewnymi brakami i są niepełne, co utrudnia ocenę częstości występowania półpaśca w czasie. Konieczne jest wprowadzenie wystandaryzowanych metod nadzoru w celu poprawy możliwości porównania danych pomiędzy poszczególnymi krajami oraz monitorowania wpływu szczepień na epidemiologię półpaśca

[26]. W większości krajów, w tym krajów europejskich (m.in. również w Polsce), nie prowadzi się aktywnego nadzoru i monitorowania w zakresie występowania półpaśca i jego powikłań przez co dane epidemiologiczne mogą być niedoszacowane. Dane pochodzą najczęściej z baz systemów opieki zdrowotnej. Jak wskazano w pracy Yawn 2013 [27], dane z systemów opieki zdrowotnej są ograniczone do przypadków objętych opieką medyczną i mogą pomijać te, które są łagodniejsze lub mają utrudniony dostęp do systemu medycznego.

W innym z odnalezionych przeglądów systematycznych (van Oorschot 2021 [28]) ogólna zapadalność na półpaśiec w populacji ogólnej w wieku ≥ 50 lat w Europie została oszacowana na poziomie od 5,23 do 10,9 nowych przypadków HZ na 1 000 osobolat, natomiast zapadalność skumulowana na 5,77-9,85 nowych przypadków HZ na 1 000 osób. Na rysunku poniżej przedstawiono skumulowaną zapadalność na półpaśiec według wieku i kraju (Rysunek 1). Podobne wyniki przedstawiono również w przeglądzie Pan 2022 [29] (Tabela 7).

Rysunek 1. Skumulowana zapadalność na półpaśiec (liczba nowych przypadków na 1 000 populacji) według wieku i kraju [28]

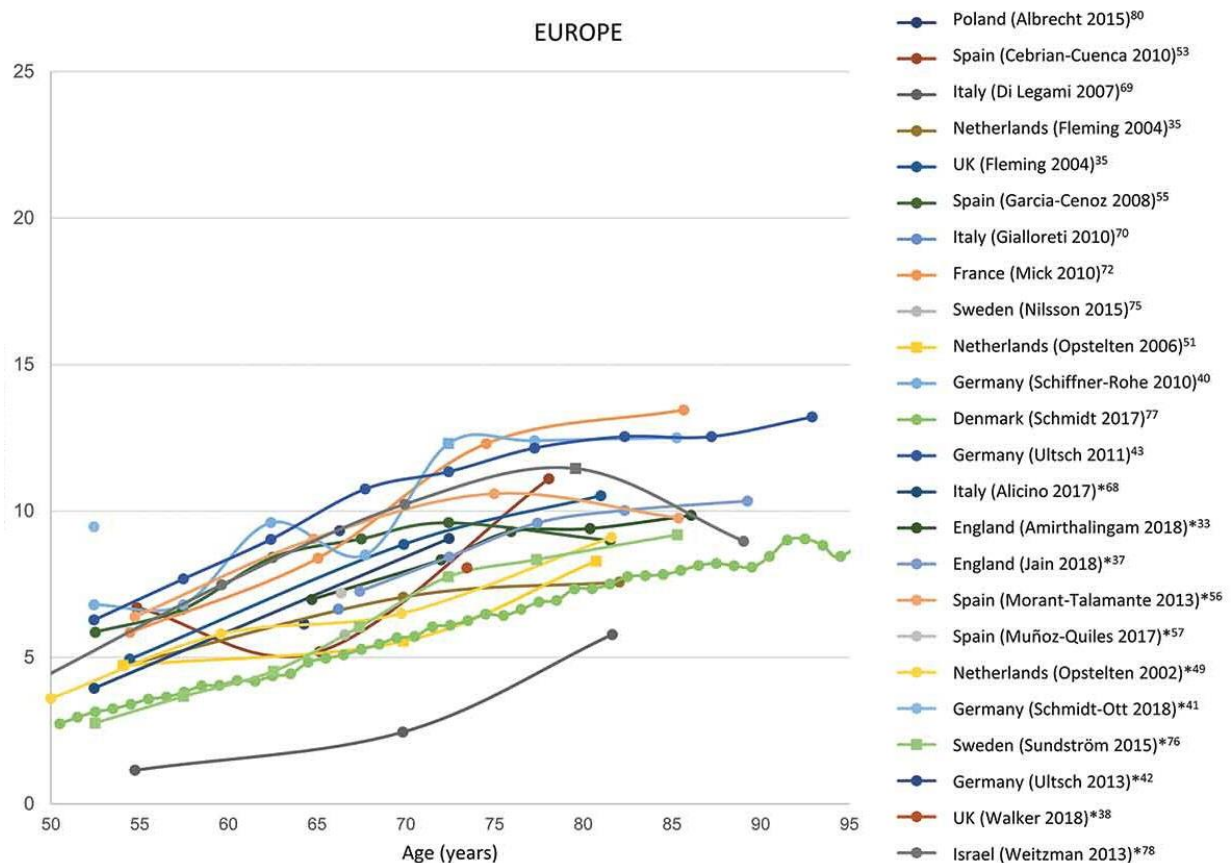
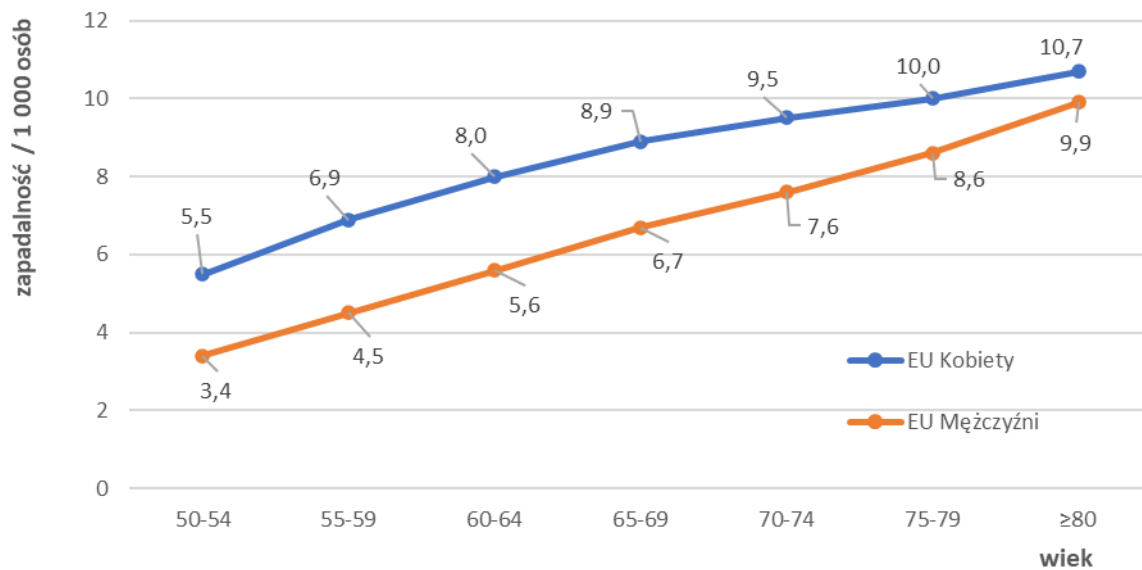


Tabela 7. Zapadalność na półpasiec w krajach europejskich – Pan 2022 [29]

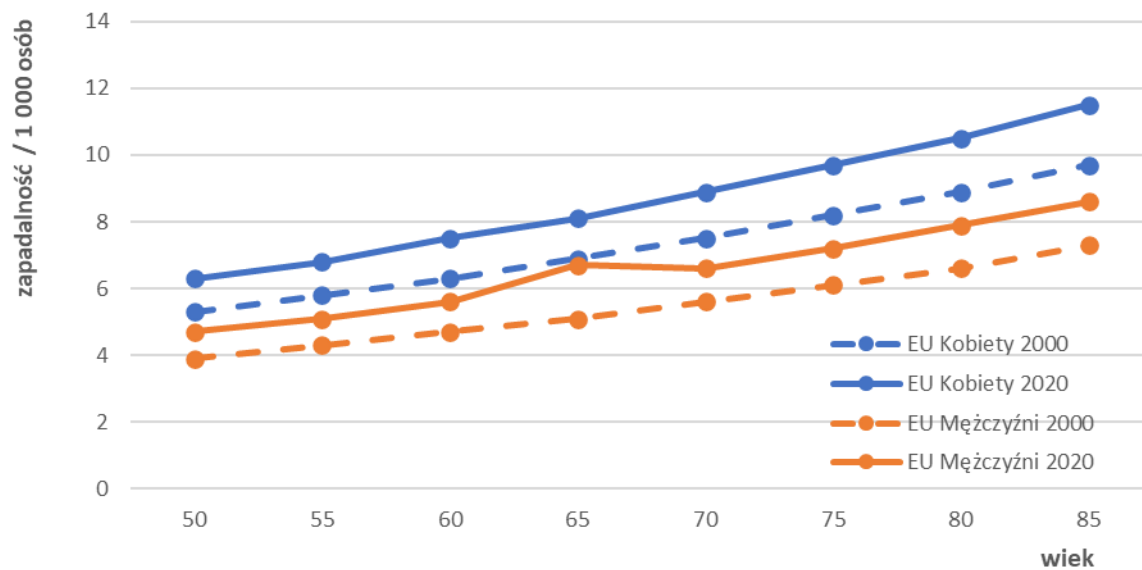
Kraj	Szacowana roczna zapadalność na 1 000 osobołat (przedział wiekowy)
Austria	-
Czechy	2008: 1,55 (70+)
Francja	2005-8: 4,16 (45-54), 5,77 (55-64), 8,68 (65-74), 9,85 (75-84)
Niemcy	2007-8: 6,21 (50-54), 7,59 (55-59), 8,94 (60-64), 10,70 (65-69), 11,34 (70-74), 12,15 (75-79)
Grecja	2007-9: 1,6 (ogółem)
Irlandia	-
Włochy	2013-15: 3,95 (50-54), 5,55 (55-59), 6,45 (60-64), 6,07 (65-69), 9,06 (70-74), 8,19 (75-79)
Hiszpania	2006-7: 6,7 (50-59), 5,2 (60-69), 11,1 (70+)
Holandia	2011: 3,6 (ogółem)
Norwegia	2008-14: 2,77 (50-59), 4,38 (60-69), 6,63 (70-79), 7,59 (80+)
Polska	3,39 (ogółem), 2,00 (18-49), 6,14 (50+)
Szwecja	2011: 3,15 (ogółem), 5,77 (50+)
Szwajcaria	2010: 3,06 (50-54), 3,06 (55-59), 4,14 (60-64), 4,14 (65-69), 5,99 (70-74), 5,99 (75-79)
UK	2000-6: 4,90 (60-69), 5,96 (65-69), 6,34 (70-74), 7,09 (75-79)

Odnaleziono również analizę Curran 2022 [25], w której bazując na danych z przeglądu systematycznego Oorschot 2021 [28]), oszacowano zapadalność na półpasiec w grupie osób w wieku 50 lat i starszych. Do analizy włączono 61 badań (Europa - 25, Ameryka Północna - 20, Azja - 11 oraz Oceania – 5). Stwierdzono różnice w metodologii tych badań i wynikach (niejednorodność wskaźników zapadalności była największa wśród badań przeprowadzonych w Azji). Wykazano, że częstość występowania choroby wzrasta wraz z wiekiem i jest niższa u mężczyzn niż u kobiet. Na ogół jest niższa w Europie i Ameryce Północnej w porównaniu z Azją i Oceanią. Wyniki analizy wskazują, że w populacji ogólnej w wieku powyżej 50 lat, wiek jest najważniejszym czynnikiem predykcyjnym. Wyniki analizy Curran 2022 wskazują na wzrost zapadalności na półpasiec w Unii Europejskiej w latach 2000-2020 (Rysunek 2, Rysunek 3).

Rysunek 2. Przewidywana zapadalność na półpasiec w krajach UE w zależności od wieku i płci (2020 r.) - Curran 2022 [25]



Rysunek 3. Oszacowana zapadalność na półpasiec w roku 2000 i 2020 w krajach UE - Curran 2022 [25]



Analizę wzrostu zapadalności na półpasiec w czasie przeprowadzono także w 3 innych pracach (Kawai 2014 [30], Varghese 2017 [31], Thompson 2021 [32]). Wyniki wszystkich tych analiz potwierdzają wzrost zapadalności na półpasiec w czasie w poszczególnych grupach wiekowych i trend ten jest widoczny niezależnie od regionu geograficznego. W większości badań włączonych do odnalezionych przeglądów systematycznych wykazano tendencję wzrostową częstości występowania półpaśca wraz z wiekiem w danej populacji, jak i w czasie dla poszczególnych podgrup wiekowych.

W przeglądzie systematycznym Kawai 2014 [30] oceniano dane dotyczące zachorowalności z badań obejmujących okres od 1945 r. do 2012 r. Do przeglądu włączono łącznie 130 badań, z tego 25 badań

oceniających zmianę zapadalności na półpasiec w czasie. W zdecydowanej większości tych badań wykazano wzrost zapadalności na półpasiec w czasie. Spośród wszystkich badań, dla których podano dane dotyczące zmiany zapadalności w czasie, 3 badania dotyczyły krajów europejskich: 1 badanie dotyczyło Wielkiej Brytanii (lata 1979-1997) oraz 2 badania dotyczyły Hiszpanii (lata 1997-2004 oraz lata 2005-2012). Tylko w jednym badaniu hiszpańskim uwzględniono okres po rozpoczęciu powszechnego szczepienia przeciwko ospie wietrznej – okres po 2006 roku. Na podstawie przedstawionych w przeglądzie danych średnioroczny wzrost zapadalności dla Wielkiej Brytanii oszacowano na poziomie 1,2% rocznie (z 3,2 na 3,9/1000 w okresie 18 lat), natomiast dla Hiszpanii w okresie uwzględniającym powszechne szczepienia przeciwko ospie wietrznej na poziomie 4,8% (w drugim badaniu wzrost zapadalności w czasie wynosił 6,3%).

W badaniu Varghese 2017 [31] wykorzystano strategię i wyniki przeszukania przeglądu systematycznego Kawai 2014 [30], rozszerzając okres przeszukania od stycznia 2014 r. do listopada 2016 r. i odnajdując dodatkowo 5 nowych publikacji. Do szczegółowej analizy włączono 3 publikacje, które prezentowały roczne dane dotyczące zachorowalności dla grupy wiekowej ≥ 65 lat, jednocześnie przedstawiając dane dotyczące zapadalności w wystarczająco długim okresie, aby wykonać prognozę. Włączono badania dla USA (lata 1997-2006), Japonii (lata 1997-2006) oraz Australii (lata 2003-2012). Wyniki analizy wykazały średni roczny wzrost zapadalności na półpasiec od 2,35% (Japonia) do 3,74% (USA).

Podobne wyniki uzyskano również w amerykańskiej analizie Thompson 2021 [32], obejmującej okres od 1 stycznia 1994 r. do 31 grudnia 2018 r., gdzie kryteria włączenia do analizy spełniało łącznie 63 mln pacjentów (121 mln osobolat). W tym okresie zgłoszono 610 766 przypadków półpaśca. Wskazano, że w latach 1994-2018 częstość występowania półpaśca wzrosła z 286,0 do 579,6 przypadków na 100 000 osobolat, co stanowi roczny wzrost o 3,1% (CI_{95%}: 2,5%; 3,6%). Zaobserwowano również, że od 2007 r. roczne wskaźniki zachorowalności na półpasiec zmniejszyły się u osób w wieku ≤ 20 lat i > 60 lat, natomiast nadal rosły dla osób w wieku 31-60 lat. Obserwowany spadek częstości występowania półpaśca u starszych pacjentów można wyjaśnić wprowadzeniem szczepień przeciwko HZ z zastosowaniem LZV i RZV w tej grupie wiekowej.

Omówione powyżej opracowania, jeśli prezentują dane dla Polski, to są to wyniki badania Albrecht 2015 [24]. Jest to jedyne odnalezione w ramach niniejszej analizy badanie oceniające zapadalność na półpasiec w Polsce. Badanie to obejmuje dane dla województwa świętokrzyskiego pochodzące z bazy świętokrzyskiego Oddziału NFZ, które ekstrapolowano na Polskę. Tym samym dane te obejmują wyłącznie przypadki osób z półpaścem, które zostały objęte opieką medyczną i dla których w dokumentacji wskazano rozpoznanie ICD-10: B02 bez lub z podtypami. Wyniki badania Albrecht 2015 wskazują, że zapadalność na półpasiec w Polsce w 2013 roku wynosiła średnio

338,8/100 000. Zapadalność na półpasiec jest najwyższa w grupie osób w wieku >50 lat i wynosiła 614,3/100 tys. (CI95%: 592,38; 636,77) w 2013 roku. Ryzyko zachorowania na półpasiec rośnie istotnie wraz z wiekiem. W badaniu tym nie przedstawiono jednak wyników w podgrupach wiekowych wyodrębnionych w populacji osób w wieku powyżej 50 lat (Tabela 8).

Tabela 8. Zapadalność na półpasiec w Polsce - Albrecht 2015 [24]

Grupa wiekowa	Współczynnik
ogółem	338,8 / 100 tys.
< 18 r.ż.	108,0 / 100 tys.
18-49 r.ż.	199,8 / 100 tys.
>50 r.ż.	614,3 / 100 tys.

Półpasiec nie znajduje się na Wykazie zakażeń i chorób zakaźnych objętych Ustawą z dnia 5 grudnia 2008 r. o zapobieganiu oraz zwalczaniu zakażeń i chorób zakaźnych u ludzi (Dz. U. 2008 nr 234 poz. 1570 z późn. zm.). Tym samym choroba ta nie podlega obowiązkowi zgłaszania do Powiatowych Stacji Sanitarно-Epidemiologicznych i dlatego dokładna liczba przypadków półpaśca w Polsce nie jest znana.

Brak danych epidemiologicznych dotyczących częstości zachorowania na półpasiec w Polsce w meldunkach o zachorowaniach na choroby zakaźne, zakażeniach i zatruciach w Polsce publikowanych przez NIZP-PZH-PIB [33]. W biuletynie „Choroby zakaźne i zatrucia w Polsce” publikowanym przez NIZP-PZH-PIB dostępne są wyłącznie dane o liczbie zgonów z powodu półpaśca (ICD-10: B02). Informacje te opierają się na danych Departamentu Badań Demograficznych Głównego Urzędu Statystycznego (GUS). W ciągu ostatnich lat (lata 2015-2020) w Polsce zmarło łącznie 21 osób z powodu półpaśca (w 2015 r. – 3 przypadki, 2016 r. – 4 przypadki, 2017 r. – 1 przypadek, 2018 r. – 3 przypadki, 2019 r. – 4 przypadki, 2020 r. – 6 przypadków). Wszystkie zgony w 2020 r. dotyczą osób w wieku co najmniej 70 lat (2 przypadki – osoby w wieku 70-74 lat, 2 przypadki – 80-84 lata, 2 przypadki - +85 lat). Dodatkowo dostępne są dane NIZP-PZH-PIB dotyczące zachorowań na wirusowe zapalenie mózgu oraz wirusowe zapalenie opon mózgowych, z których część mogła być spowodowana półpaścem, jednak nie wyszczególniono danych tylko dla półpaśca. W 2021 r. odnotowano 7 przypadków wirusowego zapalenia mózgu – innego określonego (ICD-10: A81.1; A83; A85; B02.0) oraz 185 przypadków wirusowego zapalenia opon mózgowych - innego określonego i nieokreślonego (ICD-10: A87.1-A87.9; B02.1) [34].

Cięższe przypadki półpaśca oraz jego powikłań leczone są w Polsce w warunkach szpitalnych. Zgodnie z Charakterystyką JGP leczenie szpitalne półpaśca (jako rozpoznanie zasadnicze ICD-10) u osób dorosłych może być realizowane w ramach następujących grup JGP:

- J46 Duże choroby infekcyjne skóry,

- B98A Leczenie zachowawcze okulistyczne > 17 r.ż.,
- S57 Inne choroby wirusowe,

natomiast u dzieci w ramach grup:

- P05 Główne infekcje (w tym choroby immunologiczne),
- P06 Mniejsze infekcje (w tym choroby immunologiczne),
- P49 Leczenie zachowawcze okulistyczne < 18 r.ż..

Ani w ramach grup JGP B98A i S57 dotyczących hospitalizacji osób dorosłych, ani w ramach żadnej z grup pediatrycznych, świadczeniodawcy nie rozliczyli jednak w ostatnich latach leczenia pacjentów z rozpoznaniem zasadniczym ICD-10 B02 (półpasiec).

W tabeli poniżej (Tabela 9) zestawiono dane NFZ dotyczące hospitalizacji pacjentów z półpaścem rozliczonych w grupie JGP J46 Duże choroby infekcyjne skóry w latach 2010-2020 (baza Statystyki NFZ). Liczba tych hospitalizacji z roku na rok malała, w tym w szczególności w 2020 r., który był pierwszym rokiem pandemii Covid-19 w Polsce. Na uwagę zasługuje znaczna, prawie dwukrotna redukcja hospitalizacji w okresie pandemii COVID-19. Nie znaczy to jednak, że było mniej zachorowań, natomiast wynika to ze zmniejszenia wykrywalności. Pojawiły się opisy aktywacji zakażenia wirusem *herpes zoster* zarówno w przebiegu samego COVID-19, jak i po szczepieniach przeciwko koronawirusowi 2 wywołującemu zespół ostrej niewydolności oddechowej (*severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*, SARS-CoV-2) [118].

Tabela 9. Hospitalizacje rozliczone w ramach grupy J46 Duże choroby infekcyjne skóry – dane NFZ [35] (lata 2010-2020)

Rok	ICD-10	Nazwa	Liczba hospitalizacji	Udział (%) w grupie JGP	Mediana czasu pobytu (dni)	Liczba hospitalizacji łącznie
2010	B02.9	Półpasiec bez powikłań	1138	12,33	7	1963
	B02.8	Półpasiec z innymi powikłaniami	621	6,73	8	
	B02.7	Półpasiec rozsiany	204	2,21	7	
2011	B02.9	Półpasiec bez powikłań	1067	11,08	7	1827
	B02.8	Półpasiec z innymi powikłaniami	545	5,66	8	
	B02.7	Półpasiec rozsiany	215	2,23	8	
2012	B02.9	Półpasiec bez powikłań	1053	10,59	6	1776
	B02.8	Półpasiec z innymi powikłaniami	519	5,22	7	
	B02.7	Półpasiec rozsiany	204	2,05	8	
2013	B02.9	Półpasiec bez powikłań	1036	8,48	7	1780
	B02.8	Półpasiec z innymi powikłaniami	566	4,63	7	
	B02.7	Półpasiec rozsiany	178	1,46	8	
2014	B02.9	Półpasiec bez powikłań	1028	8,67	7	1697
	B02.8	Półpasiec z innymi powikłaniami	497	4,19	7	
	B02.7	Półpasiec rozsiany	172	1,45	8	
2015	B02.9	Półpasiec bez powikłań	995	8,75	6	1 713

wynosiła około 160-165 tys. w okresie przed pandemią Covid-19 i około 140-145 tys. w latach 2020-2021 (brak na razie danych dla wszystkich miesięcy 2022 r.) [36] (Tabela 10).

Tabela 10. Liczba porad i liczba pacjentów leczonych z powodu półpaśca (korzystających z porad lekarskich) w ramach POZ

Rok	Liczba	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	XI	XII	RAZEM
2018	porad	13 356	11 876	12 926	12 263	13 051	14 244	14 688	15 102	13 135	14 745	12 984	11 420	159 790
	pacjentów	10 964	9 884	10 671	10 062	10 652	11 571	12 052	12 403	10 723	11 920	10 649	9 568	x
2019	porad	13 370	12 100	13 061	13 683	13 889	13 079	16 078	15 062	14 716	14 643	12 823	12 798	165 302
	pacjentów	10 930	10 052	10 737	11 271	11 346	10 892	13 036	12 320	12 027	11 893	10 461	10 632	x
2020	porad	13 353	12 573	12 479	11 413	11 004	12 709	13 019	12 268	12 297	11 628	10 416	10 691	143 850
	pacjentów	10 928	10 417	10 088	8 920	8 656	10 202	10 347	9 809	9 730	9 284	8 260	8 520	x
2021	porad	10 481	11 104	12 535	11 265	11 622	12 435	13 752	13 757	12 623	12 037	11 976	12 019	145 606
	pacjentów	8 365	8 750	9 860	9 053	9 247	10 069	11 208	10 967	10 256	9 735	9 674	9 781	x
2022	porad	11 372	10 997	12 381	11 245	12 072	12 742	x	x	x	x	x	x	70 809
	pacjentów	9 256	8 920	10 070	9 240	9 856	10 584	x	x	x	x	x	x	x

W publikacji Albrecht 2015 [24] przedstawiono dane dotyczące zapadalności na półpasiec w województwie świętokrzyskim w 2013 r. według miejsca uzyskiwania świadczeń zdrowotnych. Uwzględniając te dane oraz dane GUS o wielkości populacji, oszacowano liczbę leczonych przypadków półpaśca w Polsce. Oszacowana na tej podstawie liczba hospitalizacji wynosi około 4 tys. osób rocznie dla całej populacji i jest ponad 2-krotnie większa niż liczba hospitalizacji rozliczonych w grupie JGP-J46 na podstawie danych NFZ. Na podstawie danych Albrecht 2015 szacuje się, że rocznie około 109 tys. osób z półpaścem jest leczonych w ramach POZ, natomiast około 19 tys. osób z półpaścem jest leczonych w ramach AOS (Tabela 11).

Tabela 11. Zapadalność na półpasiec w Polsce / 100 tys. osób wg miejsca uzyskiwania świadczeń zdrowotnych

	< 18 lat	18-49 lat	> 50 lat	Ogółem
Zapadalność na półpasiec / 100 tys. #				
AOS	6,8	25,1	99,8	49,8
POZ	100,0	174,7	509,2	286,8
Hospitalizacja	1,2	2,6	24,3	10,6
Liczba pacjentów z półpaścem @				
AOS	496	4 111	14 383	18 964
POZ	7 288	28 616	73 385	109 215
Hospitalizacja	87	426	3 502	4 037

- na podstawie danych z województwa świętokrzyskiego w 2013 r. - Albrecht 2015 [24]

@ - uwzględniając wielkość populacji w Polsce w poszczególnych grupach wiekowych (dane GUS)

Tak jak wskazano wcześniej, w Polsce nie prowadzi się aktywnego monitorowania przypadków półpaśca, co utrudnia pełną ocenę skali obciążenia chorobą populacji przez półpasiec i jego powikłania.

Aktywny nadzór i monitorowanie występowania półpaśca oraz jego powikłań, a także zgonów z powodu półpaśca prowadzi się w Niemczech. W kraju tym szczepienia przeciwko półpaścowi szczepionką Zostavax® wprowadzono w 2013 roku, natomiast szczepionka Shingrix® jest finansowana ze środków publicznych od 2019 roku. Najpełniejsze dane z okresu przed wprowadzeniem szczepień dotyczące zapadalności na półpaśiec w Niemczech przedstawiono w badaniu Hillebrand 2015 obejmującym dane z lat 2005-2009. Analiza Hillebrand 2015 nie była ograniczona do wybranych grup wiekowych ani regionów lub miejsca realizacji świadczeń zdrowotnych, jak to miało miejsce w innych badaniach niemieckich, jak również w innych krajach europejskich. Obejmowała 7 mln ubezpieczonych, co pozwoliło na przeprowadzenie stratyfikacji według wieku, płci i statusu immunologicznego [37]. Wyniki badania Hillebrand 2015 przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 12).

Tabela 12. Ryzyko zachorowania na półpaśiec w poszczególnych grupach wiekowych w Niemczech w latach 2005-2009 [37]

Grupa wiekowa	Ryzyko zachorowania na HZ – Niemcy (lata 2005-2009)
50-59 lat	0,007716
60-64 lat	0,009972
65-69 lat	0,011371
70-79 lat	0,013336
80+ lat	0,013804

Dane dotyczące współczynników śmiertelności z powodu półpaśca są rzadkie i niejednorodne. Odnaleziono jeden przegląd systematyczny (Bricout 2015 [11]) dotyczący oceny ryzyka zgonu z powodu półpaśca w Europie. W przeglądzie tym brak danych dla Polski. Nie odnaleziono również innych badań polskich oceniających ryzyko zgonu z powodu półpaśca w różnych grupach wiekowych. Tak jak wskazano wcześniej, przypadki półpaśca w Polsce nie muszą być obligatoryjnie zgłaszane i statystyki NIZP-PZH-PIB wskazują tylko na pojedyncze przypadki zgonów z powodu półpaśca (dane te nie obejmują dodatkowo zgonów z powodu powikłań popółpaścowych).

W przeglądzie Bricout 2015 uwzględniono dane dla takich krajów jak: Belgia, Francja, Niemcy, Holandia, Portugalia, Hiszpania oraz Anglia i Walia. Dane te są prezentowane dla różnych grup wiekowych oraz pochodzą z różnych okresów. Najwyższe współczynniki zgonów z powodu półpaśca odnotowano we Francji w grupie osób w wieku 95+ lat (19,48/100 000). W europejskiej bazie danych WHO śmiertelność (*mortality*) z powodu półpaśca wynosiła od 0 do >0,07/100 000. Współczynnik śmiertelności CFR (*Case Fatality Rate*) wynosi 2/100 000 w grupie osób w wieku 45-65 lat oraz 61/100 000 w grupie osób w wieku 65 lat i starszych [11].

2.4.2. Neuralgia pólpaćcowa

Odnaleziono 2 publikacje (Świstak 2017 [38], Biesiada 2010 [39]), prezentujące wyniki odnoszące się do występowania neuralgii pólpaćcowej w przebiegu pólpaćca w Polsce. W badaniu Świstak 2017 [38] ocenie poddano 85 pacjentów (średnia wieku 71 lat) hospitalizowanych z powodu pólpaćca w latach 2010-2015. W badaniu Biesiada 2010 [39] poddano ocenie natomiast 67 chorych leczonych w latach 2001-2006. W badaniu Biesiada 2010 wykazano, że neuralgia wystąpiła u 16,7% pacjentów w wieku poniżej 65 lat i 35,1% pacjentów w wieku powyżej 65 lat, natomiast w badaniu Świstak 2017 neuralgia wystąpiła u 31% chorych. Częstość występowania PHN w przebiegu HZ jest stosunkowo wysoka, ponieważ ocena dotyczy osób hospitalizowanych.

Na podstawie wyników pracy Drolet 2013 szacuje się, że powikłania pólpaćca występują u 13-40% osób z pólpaćcem. PHN jest najczęstszym powikłaniem i rozwija się u 8% do 27% osób z pólpaćcem. Ponadto ryzyko rozwoju PHN jako powikłania pólpaćca znacznie wzrasta wraz z wiekiem [40].

Na podstawie wyników przeglądu systematycznego Kawai 2014 ocenia się, że ryzyko rozwoju PHN waha się od 5% do ponad 30%, w zależności od badania, grupy wiekowej i przyjętej definicji PHN. Ponad 30% pacjentów z PHN odczuwa ból utrzymujący się dłużej niż 1 rok [30].

W badaniu Hillebrand 2015 [37] przedstawiono wyniki w podziale ze względu na grupy wiekowe. Wykazano, że PHN występuje u od 13% pacjentów z pólpaćcem w grupie wiekowej 50-59 lat do ponad 20% pacjentów z pólpaćcem w grupie wiekowej powyżej 80 lat.

W celu odnalezienia dodatkowych polskich danych dotyczących częstości występowania neuralgii pólpaćcowej przeszukano zlecenia MZ do AOTMiT dotyczące ocenianego problemu zdrowotnego.

Odnaleziono m.in. AWA do zlecenia nr 39/2015 [41] dotyczącego oceny produktu leczniczego Lyrica® (pregabalina) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z neuralgią pólpaćcową, w której przedstawiono dane oraz opinie ekspertów dotyczące liczebności chorych z PHN w Polsce:

- „chorobowość PHN określono na poziomie 3/10 000, co daje około 11,5 tys. osób w Polsce”,
- „chorobowość w neuralgii popólpaćcowej wynosi 300 tys. osób w populacji Polski, z czego 1-2% ma silne i bardzo silne dolegliwości, w związku z czym liczbę chorych wymagających leczenia szacuje się na 3-6 tys. osób”,
- „w Polsce liczba chorych na PHN wyniesie 15 tys. osób, z czego leczenia będzie wymagało poniżej 7 tys. chorych (po odliczeniu pacjentów z PHN i chorobą nowotworową, u których jest aktualnie refundowana pregabalina)”,
- „nowe przypadki choroby w ciągu roku oszacowano na 2 550-36 000 (10-20% z pólpaćcem) lub 18 tys. lub też na około 10% pacjentów, którzy przeszli zakażenie wirusem pólpaćca”,

- „ból neuropatyczny dotyczy około 10% pacjentów po przebytych półpaścu i jest zazwyczaj bardzo nasilony i oporny na leczenie”.

Odnaleziono także AWA do zlecenia nr 105/2018 dotyczącego zastosowania substancji czynnych lamotrygina, kwas walproinowy oraz wenlafaksyna w zakresie wskazania: "leczenie neuralgii i neuropatii w obrębie twarzy" [42]. Zgodnie z danymi NFZ przedstawionymi w tym dokumencie, roczna liczba pacjentów z neuralgią półpaścową (ICD-10: G53.0) w latach 2015-2017 wynosiła od 1 524 do 1 743 przypadków (Tabela 13).

Tabela 13. Roczna liczebność pacjentów leczonych z powodu neuralgii półpaścowej w latach 2015-2017 (dane NFZ) [42]

Rozpoznanie	Rok	Liczba pacjentów >18 r.ż.	Źródło
G53.0 nerwoból po przebytych półpaścu	2015	1 524	Dane NFZ
	2016	1 555	
	2017	1 743	

Zgodnie z Charakterystyką JGP w Polsce leczenie szpitalne neuralgii półpaścowej jako rozpoznania zasadniczego ICD-10 może być realizowane tylko w ramach grupy JGP A56 Choroby nerwów czaszkowych, jednak świadczeniodawcy nie rozliczyli w ostatnich latach żadnej hospitalizacji pacjentów z rozpoznaniem zasadniczym ICD-10 G53.0 (nerwoból po przebytych półpaścu (B02.0+)) w tej grupie JGP.

Na podstawie innych odnalezionych danych na stronie AOTMiT można wskazać, że w zależności od użytej definicji szacuje się, że neuralgia półpaścowa występuje u od 9-14% (Polska) do nawet 34% chorych (USA), którzy zachorowali na półpasiec. Zgodnie z wynikami brytyjskiego badania epidemiologicznego częstość występowania półpaśca szacuje się na 5,23/1 000 osób na rok, przy czym u 13,7% z nich po upływie 3 miesięcy stwierdza się objawy neuralgii półpaścowej. Odsetek występowania neuralgii półpaścowej w populacji ogólnej jest oceniany na 0,4/1 000 osób na rok. Częstość występowania neuralgii półpaścowej zwiększa się wraz z wiekiem - występuje u 27% chorych w wieku powyżej 55 lat, u 48% chorych w wieku powyżej 60 r.ż. oraz u około 50% osób w wieku powyżej 70 lat. Według innych danych ryzyko wystąpienia PHN wynosi 2% u chorych na półpasiec w wieku <50 lat, ponad 20% u pacjentów w wieku >50 lat oraz około 35% u pacjentów w wieku >80 lat. Natężenie i czas trwania bólu zależą również od wieku: ból trwa ponad 1 rok u 22% pacjentów w wieku 55 lat i u 48% chorych z półpaścem w wieku 70 lat. Ból ustępuje samoistnie w ciągu kilku miesięcy, jednak u części chorych może utrzymywać się latami lub może trwać nawet do końca życia (REK 37/2015 [43], REK 40/2016 [44], AWA 2016 [45]).

2.5. Leczenie półpaśca i neuralgii półpaścowej w Polsce

W Polsce nie obowiązują jednolite zalecenia dotyczące leczenia półpaśca i jego powikłań.

W leczeniu półpaśca stosuje się leki przeciwwirusowe (acyklowir, walacyklowir, famcyklowir), które zmniejszają nasilenie i czas trwania objawów półpaśca. Leczenie przyczynowe nie jest wymagane u każdego chorego na półpasiec. Należy je jednak wdrożyć u:

- chorych z prawidłową odpornością i w wieku ≥ 50 lat lub gdy występuje umiarkowany lub silny ból, lub osutka jest co najmniej umiarkowana bądź zlokalizowana poza tułowiem,
- chorych z upośledzoną odpornością, po przeszczepieniu narządu, z nowotworem złośliwym lub z rozsiewem narządowym półpaśca [5].

Wczesne rozpoczęcie leczenia, jak najszybciej po pojawieniu się wysypki, jest warunkiem skuteczności terapii. Udowodniono, że szybkie podanie leków przeciwwirusowych istotnie zmniejsza ryzyko wystąpienia PHN oraz redukuje jej ciężkość, jeśli się pojawi. Wykazano, że najbardziej efektywne jest wdrożenie leczenia przeciwwirusowego w ciągu 72 godzin (najlepiej w ciągu 48 godzin) od wystąpienia pierwszych objawów [9].

Wszystkim osobom powyżej 50. roku życia z prawidłową odpornością oraz w przypadku osób poniżej 50. roku życia, gdy występuje umiarkowany lub silny ból, lub osutka jest co najmniej umiarkowana albo zlokalizowana poza tułowiem, należy podać:

- acyklowir doustnie 800 mg 5 razy dziennie przez 7-10 dni (u pacjentów ze znacznym upośledzeniem odporności lub z zaburzeniami wchłaniania z przewodu pokarmowego dawkę można podwoić lub rozważyć drogę podania i.v.) albo
- walacyklowir doustnie 1000 mg 3 razy dziennie/co 8 godzin przez 7 dni [5] albo
- famcyklowir doustnie 500 mg 3 razy dziennie przez 7 dni (żaden produkt leczniczy zawierający substancję czynną famcyklowir nie jest obecnie dostępny w Polsce [46]) [9].

Noworodki, chorych, u których wystąpiły powikłania (łącznie z neurologicznymi), z upośledzoną odpornością, po przeszczepieniu narządu, z nowotworem złośliwym lub rozsiewem narządowym półpaśca należy hospitalizować w celu podawania leków dożylnie (acyklowir 10 mg/kg mc. i.v. / 500 mg/m² pc. co 8 godzin). Gdy stan chorego się poprawi (nie pojawiają się nowe wykwyty, objawy kliniczne ustępują, w tym zmniejsza się nasilenie bólu), można kontynuować leczenie doustnie do czasu poprawy stanu odporności w warunkach szpitalnych lub w niektórych przypadkach można rozważyć dalsze leczenie ambulatoryjne [5, 9]. Szacuje się, że leczenia szpitalnego z powodu powikłań półpaśca wymaga około 1-4% chorych na półpasiec [10].

Odnaleziono zalecenia Polskiej Grupy Ekspertów ds. Chorób Zakaźnych dotyczące stosowania acyklowiru w leczeniu i prewencji zakażeń VZV. Lek ten w postaci doustnej jest zalecany u pacjentów immunokompetentnych w wieku 50 lat z półpaścem (poziom dowodów II). Ponadto doustne leczenie acyklowirem należy rozważyć u pacjentów w każdym wieku, u których półpasiec rozwija się w miejscach innych niż tułów (zwłaszcza twarz i głowa), przebiega z ciężką wysypką lub zapaleniem nerwów (poziom dowodów IV). Dożylnie podawanie acyklowiru jest natomiast wskazane w przypadku półpaśca, który obejmuje błony śluzowe, a zwłaszcza oko (poziom dowodów IV). Acyklowir podawany dożylnie jest również zalecany u osób chorych na półpasiec z obniżoną odpornością (poziom dowodów II). Szczegóły dotyczące zalecanego dawkowania przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 14) [47].

Tabela 14. Dawkowanie acyklowiru w terapii półpaśca [47]

Populacja	Dawka	Wiek	Droga podania	Wskazanie terapeutyczne
Osoby immunokompetentne	80 mg/kg/dobę w 4 dawkach przez 5 do 7 dni, maksymalna dawka: 3200 mg/dobę	<12 lat	doustna	półpasiec bez zajęcia błon śluzowych
	800 mg 4 lub 5 razy na dobę przez 5 do 7 dni	≥12 lat	doustna	półpasiec bez zajęcia błon śluzowych
Osoby z upośledzeniem układu odpornościowego	60 mg/kg/dobę w 3 dawkach przez 7 do 10 dni	<12 lat	dożylnie	półpasiec
	30 mg/kg/dobę w 3 dawkach przez 7 do 10 dni	≥12 lat	dożylnie	półpasiec

Miejscowe leki przeciwwirusowe, antybiotyki oraz inne leki stosowane miejscowo w postaci proszku czy maści nie są zalecane w leczeniu zakażeń VZV (poziom dowodów VI). Rutynowe stosowanie acyklowiru jako profilaktyki poekspozycyjnej nie jest zalecane (poziom dowodów VI). Profilaktykę poekspozycyjną acyklowirem można rozważyć u osób wrażliwych, jeśli istnieje uzasadniona potrzeba, nie można wykonać szczepienia, a immunoglobulina przeciwko VZV nie jest dostępna (poziom dowodów VI) [47].

W leczeniu należy zwrócić uwagę na higienę zmian skórnych. Nie zaleca się stosowania miejscowych leków przeciwwirusowych ani leków przeciwbólowych w postaci pudru i papek, gdyż ich stosowanie sprzyja nadkażeniom zmian skórnych. Odpowiednim zaopatrzeniem wykwitów jest ich dezynfekcja (np. z użyciem preparatu oktenidyny z fenoksyetanolem), a gdy dojdzie do zakażenia — antybiotyki o spektrum obejmującym gronkowce i paciorkowce [9].

Dolegliwości bólowe leczy się objawowo [10]. W leczeniu bólu o słabym lub umiarkowanym nasileniu można zastosować paracetamol lub niesterydowe leki przeciwzapalne, ewentualnie dodatkowo słaby analgetyk opioidowy (np. tramadol). W przypadku silnego bólu należy rozważyć silny opioid (np. fentanyl lub buprenorfinę w postaci plastra). Jeśli to okaże się nieskuteczne, można dodać jeden z leków: gabapentynę (p.o. początkowo 300 mg przed snem, stopniowo zwiększana do 3 x dzień, maksymalnie 3600 mg/dzień), pregabalinę (p.o. początkowo 75 mg przed snem, stopniowo zwiększana

do 2 x dzień; maks. 600 mg/dzień), amitryptylinę (początkowo 10 mg przed snem, stopniowo zwiększana do maksymalnie 150 mg/dzień), glikokortykosteroidy (wyłącznie w skojarzeniu z leczeniem przeciwwirusowym, np. prednizon 20 mg 3 x dz. przez 4 dni, potem stopniowo należy zmniejszać dawkę). W razie braku poprawy w przypadku silnego i uporczywego bólu można rozważyć blokady farmakologiczne [5].

Do leczenia PHN, oprócz konwencjonalnych leków przeciwbólowych w różnych formach (tabletki, maści, systemy transdermalne), często niezbędne jest wprowadzenie koanalgetyków w postaci leków przeciwdepresyjnych (amitryptylina) oraz przeciwdrgawkowych (gabapentynoidy - pregabalina i gabapentyna) [9].

W zaleceniach Polskiego Towarzystwa Badania Bólu i Towarzystwa Neurologicznego dotyczących rozpoznania i leczenia bólu neuropatycznego wśród leków o udokumentowanej skuteczności w neuralgii półpaścowej w pierwszej kolejności zaleca się gabapentynę, pregabalinę, trójcykliczne leki przeciwdepresyjne (m.in. amitryptylina), 5% lidokainę w plastrach, 8% kapsaicynę i opioidy. Także skuteczne uśmierzanie bólu w ostrej fazie choroby poprzez zastosowanie leków nieopiodowych, słabych lub silnych opioidów, blokad układu współczulnego, dożylnych wlewów lidokainy oraz leków z grupy przeciwdepresyjnych i przeciwdrgawkowych zmniejsza częstość występowania PHN. Nie ustalono silnych zaleceń do zastosowania technik interwencyjnych w leczeniu PHN. Mimo braku udokumentowanych dowodów na skuteczność blokad układu współczulnego w niektórych ośrodkach są one stosowane. Skuteczność blokad jest tym większa, im wcześniej rozpocznie się jej stosowanie, co może wynikać z zahamowania odpowiedzi wynikającej z nadwrażliwości uszkodzonych aksonów lub ich zakończeń na uwalnianą noradrenalinę [48, 49].

Wybór pierwszego leku powinien być dokonany na podstawie nasilenia i charakterystyki bólu, a także współistniejących objawów i chorób. W zależności od nasilenia bólu stosuje się:

- ból słaby lub umiarkowany – paracetamol lub NSLPZ, ewentualnie dodatkowo słaby analgetyk opioidowy (np. tramadol),
- ból silny – silny opioid (np. fentanyl), a przy braku skuteczności dodanie jednego z leków: gabapentyna, pregabalina, amitryptylina, GKS [5].

Analgetyki nieopiodowe są zazwyczaj nieskuteczne w monoterapii w leczeniu PHN, lecz wspomagają działanie leków z wyższych poziomów drabiny analgetycznej. W razie, gdy leki z pierwszego szczebla drabiny analgetycznej okażą się nieskuteczne, można dołączyć opioid z drugiego szczebla drabiny analgetycznej Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, World Health Organization) (np. tramadol). Przy silnym bólu należy wziąć pod uwagę silny opioid. Wygodnym rozwiązaniem są leki w formie plastrów, jak na przykład fentanyl, buprenorfina lub lidokaina [47].

W jednych z odnalezionych zaleceń wskazuje się, że aktualnie standardem w farmakoterapii neuralgii popółpaścowej jest łączne stosowanie: leku przeciwdepresyjnego (amitryptyliny, duloksetyny), leku przeciwdrgawkowego – gabapentynoidu (gabapentyny, pregabaliny), leku działającego powierzchniowo (5-proc. lidokainy i/lub 8-proc. kapsaicyny) oraz opioidu (tramadol lub silne opioidy: oksykodon, morfina, buprenorfina, metadon, fentanyl) [50, 51].

W leczeniu PHN stosuje się następujący schemat leczenia:

- pregabalina - początkowa dawka 75 mg przed snem, następnie 75 mg 2 razy dziennie, w miarę potrzeb aż do dawki maksymalnej 600 mg/dzień w dwóch dawkach podzielonych,
- gabapentyna – początkowa dawka 300 mg przed snem (poprawia jakość snu u osób z PHN) i stopniowo zwiększać dawkę do maksymalnej dawki 3600 mg/dzień (1200 mg 3 razy dziennie lub 800 mg 4 razy dziennie),
- amitryptylina - dawka początkowa 10 mg przed snem, podawana w dawce 25-75 mg/dzień; stopniowo zwiększana do maksymalnie 150 mg/dzień,
- glikokortykosteroidy (GKS) podawane wyłącznie w skojarzeniu z leczeniem przeciwwirusowym, na przykład 20 mg prednizonu 3 razy dziennie przez 4 dni, następnie stopniowo należy zmniejszać dawkę [9, 50].

3. Oceniana interwencja i możliwe komparatory

W Unii Europejskiej zarejestrowane są obecnie dwie szczepionki przeciwko półpaścowi, szczepionka rekombinowana z adiuwantem, który wzmacnia odpowiedź immunologiczną - Shingrix® oraz szczepionka żywa atenuowana - Zostavax®.

Szczepionka Shingrix® ma szersze wskazania do stosowania, które obejmują, oprócz osób w wieku 50 r.ż. i starszych, także osoby w wieku od 18 r.ż. o zwiększonym ryzyku zachorowania na półpasiec (osoby z obniżoną odpornością lub osłabionym układem odpornościowym) (Tabela 16).

Szczepionkę Shingrix® podaje się w schemacie 2-dawkowym domięśniowo (z odstępem 2-6 miesięcy pomiędzy dawkami), natomiast w przypadku szczepionki Zostavax® stosuje się jedną dawkę podskórnie lub domięśniowo.

Poniżej w tabelach zestawiono najważniejsze informacje dotyczące dopuszczonych do obrotu w Polsce szczepionek przeciwko półpaścowi: ocenianej interwencji - Shingrix® oraz potencjalnego komparatora – Zostavax®, wskazanych w obowiązującym Urzędowym Wykazie Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej [46] (Tabela 15) oraz w Charakterystykach tych produktów leczniczych (ChPL) [1, 52] (Tabela 16).

Tabela 15. Zestawienie dopuszczonych do obrotu w Polsce szczepionek przeciwko półpaścowi [46]

Nazwa produktu leczniczego	Nazwa powszechnie stosowana	Postać farmaceutyczna / kategoria dostępności	Wielkość opakowania	Podmiot odpowiedzialny/ Wytwórca	Numer GTIN
Shingrix	Szczepionka przeciw półpaścowi (rekombinowana, z adiuwantem)	proszek i zawiesina do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań /Rp	1 fiol. proszku + 1 fiol. zawiesiny 0,5 ml	GlaxoSmithKline Biologicals S.A.	05909991364885
			10 fiol. proszku + 10 fiol. zawiesiny 0,5 ml		05909991364892

Nazwa produktu leczniczego	Nazwa powszechnie stosowana	Postać farmaceutyczna / kategoria dostępności	Wielkość opakowania	Podmiot odpowiedzialny/ Wytwórca	Numer GTIN
Zostavax	Szczepionka przeciw półpaścowi Herpes zoster żywa	proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań / Rp	1 fiol. proszku + 1 fiol. rozp.	MSD Vaccins / Merck Sharp & Dohme B.V.	-
			1 fiol. proszku + 1 amp.-strzyk. rozp. + 1 igła		
			1 fiol. proszku + 1 amp.-strzyk. rozp.		
			1 fiol. proszku + 1 amp.-strzyk. rozp.		
			1 fiol. proszku + 1 amp.-strzyk. rozp. + 2 igły		
			10 fiol. proszku + 10 amp. -strzyk. rozp. + 10 igieł		
			10 fiol. proszku + 10 amp.-strzyk. rozp.		
			10 fiol. proszku + 10 amp.-strzyk. rozp. + 20 igieł		
			10 fiol. proszku + 10 fiol. rozp.		
			10 fiol. proszku + 10 amp.-strzyk. rozp.		
			20 fiol. proszku + 20 amp.-strzyk. rozp.		
			20 fiol. proszku + 20 amp.-strzyk. rozp. + 40 igieł		
20 fiol. proszku + 20 amp.-strzyk. rozp. + 20 igieł					

Tabela 16. Zestawienie najważniejszych informacji z ChPL – Shingrix® oraz Zostavax® [1, 52]

Cecha	Shingrix® [1]	Zostavax® [52]
Nazwa produktu leczniczego	Shingrix proszek i zawiesina do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań Szczepionka przeciw półpaścowi (rekombinowana, z adiuwantem)	ZOSTAVAX proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań ZOSTAVAX proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce Szczepionka przeciw półpaścowi (herpes zoster) (żywa)
Skład jakościowy i ilościowy	Po rekonstytucji jedna dawka (0,5 ml) zawiera: Glikoproteina E – antygen ^{2,3} wirusa <i>Varicella zoster</i> ¹ 50 mikrogramów ¹ Wirus <i>Varicella zoster</i> = VZV ² związany z adiuwantem AS01B zawierającym: ekstrakt roślinny <i>Quillaja saponaria</i> Molina, frakcja 21 (QS-21) 50 mikrogramów 3-O-deacylo-4'-monofosforylolid A (MPL) uzyskiwany z <i>Salmonella minnesota</i> 50 mikrogramów ³ glikoproteina E (gE) wytwarzana w komórkach jagnięcia chomika chińskiego (CHO) metodą rekombinacji DNA	Po rekonstytucji, jedna dawka (0,65 ml) zawiera: Wirus ospy wietrznej-półpaśca ¹ , szczep Oka/Merck, (żywy, atenuowany) nie mniej niż 19 400 PFU ² ¹ namnażany w hodowli ludzkich diploidalnych komórek (MRC-5) ² PFU = jednostki określające miano wirusa (ang. Plaque-forming units) Szczepionka może zawierać śladowe pozostałości neomycyny.
Postać farmaceutyczna	Proszek i zawiesina do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań. Proszek ma biały kolor. Zawiesina jest opalizującym płynem, bezbarwnym do lekko brązowego.	Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań. Proszek ma postać białej lub białawej zwartej masy krystalicznej. Rozpuszczalnik jest przezroczystym, bezbarwnym płynem.

Cecha	Shingrix® [1]	Zostavax® [52]
Wskazania do stosowania	<p>Szczepionka Shingrix jest wskazana do profilaktyki półpaśca (<i>herpes zoster</i>, HZ) oraz neuralgii półpaścowej (ang. <i>post-herpetic neuralgia</i>, PHN) u:</p> <ul style="list-style-type: none"> osób w wieku 50 lat i starszych osób w wieku 18 lat i starszych, o zwiększonym ryzyku zachorowania na półpaściec. <p>Szczepionkę Shingrix należy stosować zgodnie z oficjalnymi zaleceniami.</p>	<p>ZOSTAVAX jest wskazany do zapobiegania wystąpieniu półpaśca i nerwobólu wywołanego półpaścem (ang. <i>Post-Herpetic Neuralgia</i> - PHN). ZOSTAVAX jest przeznaczony do uodpornienia osób w wieku 50 lat i starszych.</p>
Dawkowanie i sposób podawania	<p><u>Dawkowanie</u> Schemat szczepienia podstawowego składa się z dwóch dawek po 0,5 ml: dawki początkowej oraz drugiej dawki podanej 2 miesiące później. Jeśli jest konieczność zastosowania elastycznego schematu szczepienia, druga dawka może być podana w okresie 2 do 6 miesięcy po podaniu pierwszej dawki.</p> <p>U osób, u których występuje lub może wystąpić niedobór odporności lub obniżenie odporności związane z chorobą lub stosowaną terapią, i dla których korzystne byłoby zastosowanie skróconego schematu szczepienia, druga dawka szczepionki może być podana w okresie 1 do 2 miesięcy po podaniu pierwszej dawki.</p> <p>Konieczność podawania dawek przypominających po szczepieniu podstawowym nie została określona.</p> <p>Szczepionka Shingrix może być podawana zgodnie z tym samym schematem szczepienia osobom wcześniej zaszczepionym żywą atenuowaną szczepionką przeciw półpaścowi.</p> <p>Szczepionka Shingrix nie jest wskazana do stosowania w celu zapobiegania ospie wietrznej jako pierwotnej infekcji wirusem VZV.</p> <p><u>Dzieci i młodzież</u> Nie określono profilu bezpieczeństwa ani skuteczności stosowania szczepionki Shingrix u dzieci i młodzieży. Dane nie są dostępne.</p> <p><u>Sposób podawania</u> Wyłącznie do wstrzykiwania domięśniowego, najlepiej w mięsień naramienny.</p>	<p><u>Dawkowanie</u> Stosuje się jedną dawkę (0,65 ml). Nie wiadomo, czy istnieje potrzeba podania dawki przypominającej.</p> <p><u>Dzieci i młodzież</u> Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności szczepionki ZOSTAVAX u dzieci i młodzieży. Dane nie są dostępne. Nie ma właściwego wskazania do stosowania szczepionki ZOSTAVAX u dzieci i młodzieży w celu zapobiegania pierwotnej infekcji ospy (ospa wietrzna).</p> <p><u>Sposób podawania</u> Szczepionkę można podawać podskórnie (sc.) lub domięśniowo (im.), najlepiej w okolicy mięśnia naramiennego. Szczepionkę należy podawać podskórnie u pacjentów z ciężką małopłytkowością lub jakimkolwiek zaburzeniem krzepliwości krwi. Szczepionki w żadnym wypadku nie należy wstrzykiwać donaczyniowo.</p>
Właściwości farmakodynamiczne	<p><u>Grupa farmakoterapeutyczna:</u> Szczepionki przeciw <i>Varicella zoster</i>, kod ATC: J07BK03</p> <p><u>Mechanizm działania</u> Szczepionka Shingrix, poprzez połączenie antygeny swoistego dla VZV (gE) z systemem adiuwantowym (AS01_B), jest przeznaczona do wywoływania specyficznej antygenowo odpowiedzi immunologicznej (komórkowej i humoralnej) u osób z wcześniej istniejącą odpornością wobec VZV.</p>	<p><u>Grupa farmakoterapeutyczna:</u> Szczepionki, Szczepionka przeciwwirusowa; kod ATC: J07BK02</p> <p><u>Mechanizm działania</u> U każdego, kto był zakażony wirusem ospy wietrznej, w tym także u osób, u których nie występowała ospa wietrzna w wywiadzie, istnieje ryzyko wystąpienia półpaśca. Ryzyko to wydaje się być związane przyczynowo ze zmniejszeniem odporności swoistej na wirusa ospy wietrznej-półpaśca. Wykazano, że ZOSTAVAX zwiększa odporność swoistą na wirusa ospy wietrznej-półpaśca, co chroni przed wystąpieniem półpaśca i związanych z nim powikłań.</p>

Cecha	Shingrix® [1]	Zostavax® [52]
Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	GlaxoSmithKline Biologicals S.A. Rue de l'Institut 89 B-1330 Rixensart Belgia	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39 2031 BN Haarlem Holandia
Data wydania i numery pozwolenia na dopuszczenie do obrotu (UE) zgodnie z ChPL	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 21 III 2018 r. EU/1/18/1272/001 EU/1/18/1272/002	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 19 V 2006 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 11 II 2016 r. EU/1/06/341/001; EU/1/06/341/002; EU/1/06/341/005; EU/1/06/341/006; EU/1/06/341/007; EU/1/06/341/008; EU/1/06/341/009; EU/1/06/341/010; EU/1/06/341/011; EU/1/06/341/012; EU/1/06/341/013

4. Wytyczne i zalecenia postępowania w ocenianym wskazaniu w Polsce i na świecie

4.1. Źródła danych i wyniki wyszukiwania

W celu odnalezienia wytycznych i zaleceń postępowania dotyczących profilaktyki i leczenia półpaśca, a także oceny aktualnej sytuacji dotyczącej szczepień przeciwko półpaścowi w Polsce i na świecie przeszukano następujące bazy informacji medycznej:

- bazę *Trip Database*,
- bazę *The Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)*,

oraz strony internetowe instytucji międzynarodowych lub zagranicznych zajmujących się ocenianym problemem zdrowotnym, w tym:

- WHO – *World Health Organization*,
- CDC – *Centers for Disease Control and Prevention*,
- ECDC - *European Centre for Disease Prevention and Control*,
- *Herpes Viruses Association*,

a także strony internetowe krajowych towarzystw naukowych:

- PTEILCHZ - Polskie Towarzystwo Epidemiologów i Lekarzy Chorób Zakaźnych,
- PTIDiK - Polskie Towarzystwo Immunologii Doświadczalnej i Klinicznej,
- PTH - Polskie Towarzystwo Higieniczne,
- PTBB – Polskie Towarzystwo Badania Bólu,
- PTHiT - Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów.

Wykorzystano także wyszukiwarkę Google oraz wyniki wyszukiwania przeprowadzonego w ramach wstępnej analizy klinicznej. Słowa kluczowe zastosowane w strategii wyszukiwania oraz sposób i wyniki wyszukiwania przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 17) oraz w rozdziale 7. Wyszukiwanie rekomendacji i zaleceń klinicznych przeprowadzono w dniu 10 lipca 2022 r. oraz 8 września 2022 r., aktualizując je 31 marca 2023 roku. W analizie uwzględniono dokumenty opublikowane od 2018 r., kiedy szczepionka Shingrix® została dopuszczona do obrotu w UE.

W ramach aktualizacji analiz HTA w procesie ich oceny przez AOTMiT przeprowadzono dodatkowe wyszukanie rekomendacji i zaleceń klinicznych w dniu 1 sierpnia 2023 roku.

Tabela 17. Wyszukiwanie wytycznych i zaleceń postępowania dotyczących półpaśca (ostatnie wyszukiwanie: 1.08.2023 r.)

Źródło informacji medycznej	Zapytanie / sposób wyszukiwania	Wynik
<i>Trip Database</i>	shingles OR herpes zoster (wynik wyszukiwania w zakładce <i>Guidelines</i>)	267
<i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)</i>	Wyszukanie w zakładce <i>Guidelines</i>	0
<i>World Health Organization (WHO)</i>	Wyszukanie na stronie internetowej instytucji dla produktu leczniczego Shingrix® pod kątem oceny skuteczności i rekomendacji / zaleceń klinicznych	0
<i>Herpes Viruses Association</i>	Wyszukanie na stronie internetowej organizacji - https://herpes.org.uk/	1
<i>Centers for Disease control and Prevention (CDC)</i>	Wyszukanie na stronie internetowej organizacji – https://www.cdc.gov/vaccines/vpd/shingles/index.html https://www.cdc.gov/shingles/index.html	9
<i>European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC)</i>	Wyszukanie na stronie internetowej organizacji - http://ecdc.europa.eu/en/Pages/home.aspx	55
Polskie Towarzystwo Epidemiologów i Lekarzy Chorób Zakaźnych (PTEILCHZ)	Wyszukanie na stronie internetowej organizacji – http://www.pteilchz.org.pl/	0
Polskie Towarzystwo Immunologii Doświadczalnej i Klinicznej (PTIDiK)	Wyszukanie na stronie internetowej organizacji – http://ptidik.pl/	0
Polskie Towarzystwo Higieniczne (PTH)	Wyszukanie na stronie internetowej organizacji – http://www.pth.pl/	0
Polskie Towarzystwo Badania Bólu (PTBB)	Wyszukanie na stronie internetowej organizacji – https://ptbb.pl/	2
Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów (PTHiT)	Wyszukanie na stronie internetowej organizacji – https://pthit.pl/	0

Szczegółowe zalecenia poszczególnych instytucji i organizacji przedstawiono poniżej.

4.2. Zalecenia dotyczące profilaktyki półpaśca i neuralgii półpaścowej

4.2.1. Profilaktyka półpaśca i neuralgii półpaścowej w Polsce

Odnaleziono jedno doniesienie naukowe opublikowane w 2023 r. zawierające polskie rekomendacje w zakresie szczepień przeciwko półpaścowi i neuralgii półpaścowej z zastosowaniem szczepionki Shingrix® w populacji ogólnej wydane przez grupę ekspertów Polskiego Towarzystwa Wakcynologii, Polskiego Towarzystwa Medycyny Rodzinnej, Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego, Polskiego Towarzystwa Badania Bólu i Polskiego Towarzystwa Neurologicznego [117]. Polskie wytyczne rekomendują rutynowe szczepienie przeciwko półpaścowi u osób w wieku >50 lat, jak również zalecają

szczepienie u młodszych osób dorosłych (≥ 18 lat), u których występują czynniki ryzyka rozwoju tej choroby. Szczegółowe zalecenia opracowane przez ekspertów z polskich towarzystw naukowych przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 18).

Ponadto wielu ekspertów wskazuje szczepienia przeciwko półpaścowi jako najskuteczniejszą formę profilaktyki półpaśca i jego powikłań [m.in. 5, 9, 10, 48].

Tabela 18. Polskie wytyczne i zalecenia w zakresie szczepień przeciwko półpaścowi w populacji ogólnej

Organizacja / dokument	Rekomendacje
Kuchar 2023 [117]	Zalecenie 1. Szczepienie przeciwko półpaścowi zalecamy wszystkim osobom w wieku >50 lat.
	Zalecenie 2. Szczepienie przeciwko półpaścowi z użyciem szczepionki rekombinowanej zalecamy wszystkim osobom w wieku ≥ 18 lat, u których stosowane jest leczenie immunosupresyjne.
	Zalecenie 3. Szczepienie przeciwko półpaścowi zalecamy wszystkim osobom w wieku >18 lat z chorobami współistniejącymi zwiększającymi ryzyko zachorowania na półpasiec (patrz Tabela 22).
	Zalecenie 4. Szczepienia przeciwko półpaścowi zalecamy szczególnie osobom z grup ryzyka, które mają regularny i bliski kontakt z małymi dziećmi.
	Zalecenie 5. Przed szczepieniem przeciwko półpaścowi szczepionką rekombinowaną nie jest konieczne potwierdzanie przebycia w przeszłości ospy wietrznej.
	Zalecenie 6. Jedynym trwałym przeciwwskazaniem do szczepienia przeciwko półpaścowi jest nadwrażliwość na którykolwiek składnik szczepionki lub po podaniu jej poprzedniej dawki.
	Zalecenie 7. Pełny schemat szczepienia przeciwko półpaścowi wymaga podania 2 dawek w odstępie 2-6 miesięcy. Szczepionkę należy podawać wyłącznie we wstrzyknięciu domięśniowym, optymalnie w mięsień naramienny.
	Zalecenie 8. Rekombinowaną szczepionkę przeciwko półpaścowi można podawać podczas jednej wizyty z innymi szczepionkami. Jeśli podczas jednej wizyty planuje się podać kilka szczepionek, każde wstrzyknięcie należy wykonać w inną okolicę anatomiczną (w drugie ramię lub w odległości >3 cm od pozostałych).

W rekomendacjach Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów (PTHiT) z 2018 r. wskazuje się, że zastosowanie żywej szczepionki przeciwko VZV z wysokim mianem wirusa (Zostavax®) u chorych na nowotwory hematologiczne lub z asplenią jest przeciwwskazane, natomiast po zastosowaniu szczepionki żywej przeciwko VZV u członka rodziny lub osób przebywających w najbliższym otoczeniu chorych na nowotwory hematologiczne należy ograniczyć kontakt z chorym przez około 2-4 tygodnie [53].

Zalecenia PTN AIDS z 2023 r. zalecają natomiast stosowanie szczepienia przeciwko półpaścowi szczepionką Shingrix® u osób zakażonych HIV z >200 limfocytów CD4 [kom/ μ l] [54].

Tabela 19. Polskie wytyczne i zalecenia w zakresie szczepień przeciwko półpaścowi u osób w grupie podwyższonego ryzyka zachorowania na półpasiec

Organizacja / dokument	Rekomendacje
PTHiT 2018 [53]	Zastosowanie żywej szczepionki przeciwko VZV z wysokim mianem wirusa (Zostavax®) u chorych na nowotwory hematologiczne lub z asplenią jest przeciwwskazane, natomiast po zastosowaniu szczepionki żywej przeciwko VZV u członka rodziny lub osób przebywających

Organizacja / dokument	Rekomendacje
	w najbliższym otoczeniu chorych na nowotwory hematologiczne należy ograniczyć kontakt z chorym przez około 2-4 tygodnie.
PTN AIDS 2023 [54]	<p>Zaleca się szczepienie przeciwko półpaścowi w schemacie dwudawkowym (2 dawka po 2-6 miesiącach) Nie przewiduje się konieczności podania dawki przypominającej.</p> <p>Szczepienie zalecane jest u osób z HIV z >200 liczbą limfocytów CD4 [kom/μl].</p> <p>Szczepionka zalecana do stosowania u osób >18 r.ż. i starszych o zwiększonym ryzyku zachorowania na półpasiec. Osoby z negatywnym wywiadem w kierunku ospy wietrznej/półpaśca powinny mieć wcześniej wykonane badanie serologiczne na obecność przeciwciał przeciw VZV w klasie IgG.</p> <p>Przeciwwskazane jest stosowanie preparatu żywego.</p> <p>Reaktywacja zakażenia VZV prowadzi do rozwoju półpaśca – dotyczy to 15-20% populacji zakażonej VZV, u osób zakażonych HIV częstość ta jest ponad 15 razy wyższa. W czasie pierwszego półrocza stosowania cART częstość występowania półpaśca wzrasta. Kontynuacja skutecznego cART obniża ryzyko klinicznie jawnej reaktywacji zakażenia VZV, ale i tak pozostaje ono około 3× wyższe w porównaniu występującym u osób niezakażonych HIV.</p> <p>U osób zakażonych HIV rozległość zmian skórnych jest zwykle większa, obejmuje kilka dermatomów, może przybierać postać uogólnioną, klinicznie trudną do odróżnienia od ospy wietrznej. Czas utrzymywania się zmian skórnych i proces ich gojenia (przysychanie i tworzenie strupów) jest zwykle wolniejszy niż w populacji osób wolnych od zakażenia HIV. Blizny, przebarwienia i odbarwienia skóry mogą stanowić pozostałość po wygojonych zmianach. U pacjentów ze znacznym uszkodzeniem układu odpornościowego zmiany skórne mogą utrzymywać się przewlekłe, a długotrwała terapia acyklowirem w takich przypadkach może prowadzić do rozwoju oporności na lek.</p> <p>U osób zakażonych HIV 10 razy częściej niż w populacji ogólnej dochodzi do reaktywacji latentnej postaci VZV. Zmiany są atypowe, przebieg choroby ciężki, z obecnością głębokich, przewlekających się owrzodzeń, zmian krwotocznych i zgorzeliń, czasem z wtórną infekcją bakteryjną. Półpasiec w tej grupie chorych często rozwija się jako postać uogólniona z zajęciem rozległych powierzchni skóry lub przetrwała z obecnością hiperkeratocyticznych strupów.</p> <p>W przypadku typowych zmian skórnych rozpoznanie można ustalić na podstawie obrazu klinicznego. Przypadki wątpliwe, o nietypowej morfologii i/lub lokalizacji wymagają potwierdzenia laboratoryjnego. Barwienia immunohistochemiczne zeszkobin skórnych cechują się 90% czułością i 95% swoistością; wykrywanie wirusowego DNA umożliwi ustalenie rozpoznania nawet w przypadku zmian „starych” (strupy).</p> <p>Rozpoznanie narządowych postaci zakażenia VZV wymaga potwierdzenia tkankowej obecności wirusa za pośrednictwem badań immunohistochemicznych lub wykazania obecności VZV DNA.</p> <p>W przypadku zajęcia OUN w ustaleniu rozpoznania pomocne są badania obrazowe. W badaniu metodą rezonansu magnetycznego stwierdza się obecność zmian demielinizacyjnych głównie w obrębie istoty białej; w przypadku przewlekłego zapalenia mózgu w przebiegu zakażenia VZV zmianom demielinizacyjnym towarzyszyć mogą obszary niedokrwienia i wylewy. Zapalenia siatkówki rozpoznawane są na podstawie oftalmoskopii.</p> <p>U osób zakażonych HIV leczenia przeciw-VZV należy rozpoczynać na każdym etapie choroby dopóki zmiany nie są w pełni przyschnięte.</p> <p>W terapii półpaśca obejmującego pojedynczy dermatom stosuje się acyklowir (ACV) doustnie 5× dz. po 800 mg lub valACV 1000 mg 3× dz. lub famcyklowir 500 mg 3× dz., do uzyskania przyschnięcia zmian, co najmniej 10 dni.</p> <p>W przypadku rozsianych i narządowych postaci półpaśca należy zastosować dożylny wlewy ACV w dawce 10 mg/kg m.c. co 8 godzin.</p> <p>Półpasiec oczny wymaga dożylnego podawania ACV w dawce 10 mg/kg m.c. co 8 godzin w połączeniu z miejscowo działającym antybiotykiem, lekami rozszerzającymi źrenicę i</p>

Organizacja / dokument	Rekomendacje
	<p>miejscowo stosowanym steroidem. Należy rozważyć zastosowanie leków obniżających ciśnienie śródgałkowe.</p> <p>W ostrej martwicy siatkówki (ARN) należy podawać dożylnie wysokie dawki ACV 10-15 mg/kg m.c. co 8 godzin przez 10-14 dni, a następnie valACV 3× dziennie 1 g przez 4-6 tygodni. Efekty leczenia RPHRN są na ogół niepomyślne mimo agresywnego leczenia gancyklowirem (GCV) lub GCV z foskarnetem; można rozważyć doszkliskowe wstrzyknięcia GCV; czas leczenia jest niezdefiniowany.</p>

W ramach profilaktyki można zastosować również metody nieswoiste, takie jak izolacja (zwłaszcza od osób z grupy ryzyka). Chorych z upośledzoną odpornością oraz chorych immunokompetentnych z postacią rozsianą półpaśca należy izolować przez cały czas trwania choroby. Chorych immunokompetentnych z postacią zlokalizowaną półpaśca należy izolować do przyschnięcia wszystkich wykwitów. Zakrycie zmian skórnych (np. ubraniem) zmniejsza ryzyko zakażenia VZV osób kontaktujących się z chorym [5].

4.2.2. Profilaktyka półpaśca i neuralgii półpaścowej w innych krajach

Wytyczne kliniczne/rekomendacje zalecające szczepienia przeciwko półpaścowi zostały wydane przez narodowe/rządowe agencje w Europie, Stanach Zjednoczonych, Australii, Nowej Zelandii i Kanadzie. Towarzystwa naukowe działające w danym kraju często powołują się na dokumenty wydane przez te agencje. Nie odnaleziono wytycznych lub zaleceń postępowania, w których nie rekomendowano szczepień przeciwko półpaścowi. Wśród odnalezionych prac zaobserwowano jedynie różnice co do wyboru jednej z dwóch obecnych na rynku szczepionek oraz w zakresie wieku osób lub grupy pacjentów, dla których szczepienie przeciwko półpaścowi jest zalecane.

W tabeli poniżej (Tabela 21) szczegółowo przedstawiono wytyczne i zalecenia w zakresie rutynowych szczepień przeciwko półpaścowi znaczących instytucji światowych, europejskich, amerykańskich i innych, w tym m.in. kanadyjskich, nowozelandzkich oraz australijskich zajmujących się problematyką szczepień, w tym szczepień przeciwko półpaścowi. Wszystkie zalecenia rekomendują prowadzenie populacyjnych szczepień przeciwko półpaścowi i powikłaniom związanym z tą chorobą.

W zależności od kraju różne szczepionki są stosowane czy zalecane. Szczepionka Shingrix® jest zalecana i stosowana w ramach rutynowych szczepień m.in. w Stanach Zjednoczonych, Niemczech, Kanadzie i Nowej Zelandii. Z kolei szczepionka Zostavax® jest stosowana w Australii (*Australian Technical Advisory Group on Immunisation* (ATAGI) rekomenduje jednak stosowanie szczepionki Shingrix®) i do tej pory była stosowana w Wielkiej Brytanii. W Wielkiej Brytanii w celu realizacji zaleceń JCVI od 1 września 2023 roku szczepionka Shingrix® (podawana w schemacie dwudawkowym) zastępuje

szczepionkę Zostavax® i będzie stosowana w ramach rutynowych szczepień profilaktycznych u osób w wieku 60-79 lat. Zmiany w programie profilaktyki półpaśca obejmują:

- zastąpienie szczepionki Zostavax® szczepionką Shingrix® (w schemacie 2-dawkowym) w związku z zakończeniem produkcji szczepionki Zostavax®,
- stosowanie 2-dawkowej szczepionki Shingrix® dla obecnej grupy wiekowej 70-79 lat z okresem od 26 do 52 tygodni pomiędzy dawkami po wyczerpaniu szczepionki Zostavax®,
- rozszerzenie kohorty osób z obniżoną odpornością - 2-dawkowa szczepionka Shingrix® przeznaczona dla osób w wieku ≥ 50 lat z przerwą między dawkami wynoszącą od 8 do 26 tygodni,
- rozszerzenie kohorty immunokompetentnej – rutynowo 2-dawkowa szczepionka Shingrix® oferowana osobom w wieku ≥ 60 lat do 79. roku życia włącznie z przerwą między dawkami od 26 do 52 tygodni [116].

Obie szczepionki są zarejestrowane w prewencji półpaśca u osób powyżej 50 lat. Shingrix® dodatkowo jest dopuszczona do stosowania u osób w wieku ≥ 18 lat z obniżoną odpornością. W niektórych krajach szczepionki te są dostępne w ściśle określonych grupach wiekowych lub rocznikach. Przykładowo w Szkocji i Australii rutynowe szczepienia przeciwko półpaścowi są realizowane u osób w wieku 70 lat, a szczepienia wychwytyjące w grupie wiekowej 71-79 lat. Decyzję taką podjęto, gdy zauważono, że u osób w wieku 50-69 lat obciążenie chorobą półpaśca na ogół nie jest tak poważne jak w przypadku osób starszych. Ponadto, ochrona uzyskana po szczepieniu z czasem maleje, a podawanie szczepionki po 80 roku życia jest mniej opłacalne ze względu na mniejszą skuteczność szczepionki u osób starszych. W Anglii zaplanowano zmiany w szczepieniach przeciwko półpaścowi i docelowo objęte nimi zostaną osoby w wieku 60-79 lat. W Niemczech szczepienia przeciwko półpaścowi są dostępne w 60 r.ż., a w Nowej Zelandii u 65-latków.

Szczegółowe zalecenia dotyczące szczepień przeciwko półpaścowi wybranych instytucji przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 20. Zagraniczne/międzynarodowe wytyczne i zalecenia w zakresie szczepień przeciwko półpaścowi w populacji ogólnej

Kraj / Region	Organizacja / dokument	Rekomendacje
USA	ACIP 2022 [55, 57]	W Stanach Zjednoczonych szczepienie przeciwko półpaścowi jest zalecane wszystkim osobom w wieku ≥ 50 lat, które nie mają przeciwwskazań, w tym osobom, które zgłosiły wcześniejszy epizod półpaśca lub cierpią na przewlekłe schorzenia. Osobom, które nie posiadają w dokumentacji medycznej potwierdzenia otrzymania szczepionki, należy ją podać przy pierwszym spotkaniu klinicznym pacjenta z lekarzem. Zalecane są dwie dawki szczepionki Shingrix® w odstępie 2-6 miesięcy, domięśniowo. Minimalny odstęp pomiędzy dawkami to 4 tygodnie. Szczepienie nie jest wskazane w leczeniu ostrego półpaśca, zapobieganiu rozwojowi neuralgii półpaścowej u osób z ostrym półpaścem ani w leczeniu trwającej neuralgii półpaścowej. Pacjenci nie muszą

Kraj / Region	Organizacja / dokument	Rekomendacje
		<p>być pytani o historię ospy wietrznej ani przeprowadzać testów serologicznych w celu określenia odporności na półpasiec przed podaniem szczepionki.</p> <hr/> <p>CDC zaleca Shingrix® w zapobieganiu półpaścowi i powikłanym z nim powikłaniom. CDC zaleca dwie dawki tej szczepionki w odstępie od 2 do 6 miesięcy dla osób dorosłych z prawidłową odpornością w wieku 50 lat i starszych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • niezależnie od tego, czy zgłaszają wcześniejszy epizod półpaśca, • niezależnie od tego, czy zgłoszą wcześniejszą dawkę Zostavax®, która nie jest już dostępna do użytku w Stanach Zjednoczonych, • nie jest konieczne przeprowadzanie wywiadu, badań przesiewowych lub serologicznych, w celu potwierdzenia przebycia ospy wietrznej. <p>Szczepionki rekombinowane z adiuwantem, takie jak Shingrix®, można podawać jednocześnie, w różnych miejscach anatomicznych, z innymi szczepionkami przeznaczonymi dla dorosłych, w tym szczepionkami przeciwko COVID-19. Obecnie badane jest jednoczesne podawanie RZV z adiuwantową szczepionką przeciw grypie (Fluad) i szczepionkami przeciwko COVID-19.</p> <p>Shingrix® nie powinien być podawany:</p> <ul style="list-style-type: none"> • osobom z historią ciężkiej reakcji alergicznej, tj. anafilaksja, na którykolwiek składnik szczepionki, • osobom doświadczającym ostrego epizodu półpaśca (Shingrix® nie jest lekiem na półpasiec, ani neuralgię półpaścową).
Europa	<p>European consensus-based (S2k) Guideline 2020 [59], German Standing Committee on Vaccination (STIKO) / Robert Koch Institute 2019 [60, 61]</p>	<p>W opracowaniu S2K brak jest zaleceń dotyczących szczepień. Autorzy jednak wskazują, że półpasiec i jego powikłania stanowią poważne wyzwanie dla opieki zdrowotnej i pilnie wskazana jest zatem profilaktyka poprzez szczepienie. Podstawowym celem szczepienia przeciwko półpaścowi jest zahamowanie reaktywacji VZV, a tym samym zapobieganie półpaścowi, PHN i innym powikłaniom. Mimo zatwierdzenia w Niemczech, Niemiecki Komitet ds. Szczepień (STIKO) generalnie nie zaleca rutynowych szczepień żywą atenuowaną szczepionką Zostavax® ze względu na jej ograniczoną skuteczność i czas działania. Szczepionka Shingrix® jest dostępna w Niemczech od maja 2018 r. STIKO zaleca inaktywowaną szczepionkę z adiuwantem Shingrix® w zapobieganiu półpaścowi i PHN u osób w wieku ≥60 lat (szczepienie standardowe).</p>
	<p>European Interdisciplinary Council on Ageing (EICA) 2019 [65]</p>	<p>LZV jest bezpieczna i skuteczna w zapobieganiu półpaścowi i jego najbardziej wyniszczającemu powikłaniu - neuralgii popółpaścowej. Wykazano również, że szczepionka jest bezpieczna i odpowiednio immunogenna, gdy jest podawana jednocześnie z innymi szczepionkami, takimi jak szczepionki przeciw grypie i pneumokokom. Jednoczesne podawanie jest użyteczną strategią zwiększania poziom wyszczepienia poprzez kilka mechanizmów. Po pierwsze, poprzez efekt „przeniesienia”, w wyniku którego osoby, które są przekonane do jednego szczepienia, będą bardziej podatne na przekonanie do innych szczepionek i mogą zostać nakłonięte do przyjęcia więcej niż jednej szczepionki podczas zaplanowanych wizyt. Po drugie, eliminuje barierę wynikającą z niedogodności związanych z umawianiem dodatkowych wizyt lub brakiem czasu na wielokrotne konsultacje, wykorzystując możliwości tam, gdzie pacjent jest już obecny. Lokalne władze ds. zdrowia, lekarze rodzinni i farmaceuci powinni przedstawić wspólny front i spójny komunikat na rzecz jednoczesnego podawania szczepionek, podając szczepionkę przeciwko półpaścowi w tym samym czasie co szczepionki przeciw grypie lub pneumokokom. Można to osiągnąć poprzez kontynuację edukacji medycznej lub szkoleń dla pracowników służby zdrowia w kontekście krajowego planu szczepień. W związku z tym istnieje pilna potrzeba opracowania konsensusu przez organizację krajową, która ma znaczenie dla wszystkich zawodów związanych z opieką zdrowotną.</p>

Kraj / Region	Organizacja / dokument	Rekomendacje
UK	<p data-bbox="325 551 592 629">UK Health Security Agency, Department of Health and Social Care</p> <p data-bbox="344 656 572 678">GREEN BOOK [71, 115]</p>	<p data-bbox="635 286 1385 371">Od września 2023 r. szczepionka Shingrix®, podawana w schemacie dwudawkowym, zastępuje szczepionkę Zostavax® i jest zalecaną szczepionką do stosowania w programie szczepień rutynowych.</p> <p data-bbox="635 376 1385 546">Program rutynowych szczepień dla osób dorosłych w wieku 60-79 lat JCVI zalecił, aby Shingrix zastąpił Zostavax® w rutynowym programie i aby program był oferowany w wieku 60 lat. Wybór grupy wiekowej opierał się na dowodach, że największej liczbie przypadków można zapobiec, podając szczepionkę w tym wieku. Program ma być wdrażany etapowo w okresie 10 lat, począwszy od osób w wieku 65 i 70 lat.</p> <p data-bbox="635 551 1385 663">Ci, którzy byli wcześniej uprawnieni do szczepienia, będą kwalifikować się do szczepienia do swoich 80. urodzin. Jeśli dana osoba ukończyła 80 lat po przyjęciu pierwszej dawki szczepionki Shingrix®, druga dawka powinna zostać podana przed 81. urodzinami tej osoby.</p> <p data-bbox="635 667 1385 779">Osobom z prawidłową odpornością drugą dawkę można podać 8 tygodni po pierwszej dawce. Ze względów operacyjnych stosuje się dłuższe odstępy między dawkami (od 6 do 12 miesięcy w Anglii, Walii i Irlandii Północnej oraz od 2 do 6 miesięcy w Szkocji).</p> <p data-bbox="635 784 1385 954">Dorośli w wieku od 70 do 79 lat przed 1 września 2023 r. będą kwalifikować się do szczepienia do ukończenia 80. roku życia. Osobom, które wcześniej kwalifikowały się do Zostavax®, zostanie zaoferowany Zostavax® do wyczerpania zapasów. Zostavax® jest podawany w dawce pojedynczej. Shingrix® nie jest wskazany do zapobiegania pierwotnemu zakażeniu VZV (ospa wietrzna) i nie powinien być stosowany u dzieci i młodzieży.</p>
	<p data-bbox="411 1279 504 1301">NICE [72]</p>	<p data-bbox="635 1008 1385 1120">Program szczepień przeciwko półpaścowi został wprowadzony we wrześniu 2013 r. w celu zmniejszenia częstości występowania i nasilenia choroby u osób dorosłych w wieku 70 lat i starszych, u których ryzyko i nasilenie choroby oraz późniejszej neuralgii półpaścowej jest wyższe.</p> <p data-bbox="635 1124 1385 1178">Obecnie program zostaje rozszerzony i szczepienia będą proponowane osobom od 60 r.ż.</p> <p data-bbox="635 1182 1385 1214">O ile nie ma przeciwwskazań, 2 dawki szczepionki Shingrix® należy podać:</p> <ul data-bbox="683 1218 1385 1559" style="list-style-type: none"> <li data-bbox="683 1218 1385 1294">• osobom w wieku 70-79 lat, z odstępem pomiędzy dawkami od 26 do 52 tygodni (szczepionka Zostavax® będzie nadal oferowana w tej grupie do wyczerpania zapasów), <li data-bbox="683 1299 1385 1411">• osobom w wieku od 60 lat, z odstępem pomiędzy dawkami od 26 do 52 tygodni – to rozszerzenie programu szczepień ochronnych w grupie osób immunokompetentnych będzie realizowane w dwóch 5-letnich etapach: <ul data-bbox="730 1415 1385 1559" style="list-style-type: none"> <li data-bbox="730 1415 1385 1500">✓ etap 1 (od 1.09.2023 do 31.08.2028 r.) Shingrix® będzie oferowany osobom, które ukończą 70 lat i 65 lat w dniu 1 września 2023 r. lub później, <li data-bbox="730 1505 1385 1559">✓ etap 2 (od 1.09.2028 do 31.08.2033 r.) Shingrix® będzie oferowany osobom kończącym 65. i 60. rok życia. <p data-bbox="635 1563 1034 1594">Programem będą objęte osoby do 80 r.ż.</p>
Szkocja	<p data-bbox="312 1805 603 1827">The Scottish Government [74]</p>	<p data-bbox="635 1617 1385 1671">Program szczepień w Szkocji został oparty podobnie jak w Anglii na wytycznych JCVI i zaleceniach zawartych w Green Book [71].</p> <p data-bbox="635 1675 1385 1872">Szczepienia powinny być rutynowo oferowane osobom w wieku 70 lat, a oportunistycznie oferowane osobom w wieku 71-79 lat, które wcześniej nie były szczepione Zostavax®. Jednakże komisje zdrowia/uczestniczące w programie przychodnie lekarzy pierwszego kontaktu muszą zidentyfikować osoby, które wcześniej nie zostały zaszczepione z powodu przeciwwskazań do szczepienia Zostavax® i aktywnie zaprosić je na szczepienie szczepionką Shingrix®.</p> <p data-bbox="635 1877 1385 1989">Od 1 grudnia 2021 r. osobom, które kwalifikują się do szczepienia (dorośli w wieku 70-79 lat), ale którym przeciwwskazane jest podanie Zostavax® (tj. osobom z ciężką immunosupresją), należy zaproponować szczepionkę Shingrix®.</p> <p data-bbox="635 1993 1385 2024">Szczepionka nie powinna być oferowana osobom w wieku 80 lat i starszym.</p>

Kraj / Region	Organizacja / dokument	Rekomendacje
		<p>Szczepienie można wykonać o każdej porze roku – może być podane w tym samym czasie, co szczepienie przeciwko grypie sezonowej.</p> <p>Zostavax® można podawać w tym samym czasie co inaktywowane szczepienie przeciwko grypie. Niezależnie od tego, czy podaje się je w tym samym czasie co inne szczepionki, czy oddzielnie, ważne jest sprawdzenie, czy biorca nie ma przeciwwskazań do podania żywej szczepionki (jeśli Zostavax® jest używany), z uwagi na to, że u osób kwalifikujących się do szczepienia istnieje duże prawdopodobieństwo występowania chorób współistniejących.</p> <p>Ze względu na brak danych dotyczących równoczesnego podawania szczepionki Shingrix® ze szczepionką przeciw grypie z adiuwantem, nie powinno się rutynowo oferować szczepień oboma szczepionkami w czasie jednej wizyty. Zalecany jest odstęp co najmniej 7 dni, aby uniknąć nieprawidłowego przypisania potencjalnych zdarzeń niepożądanych.</p> <p>W przypadku, gdy zgłaszają się osoby wymagające podania obu szczepionek i wymagają szybkiej ochrony lub istnieje prawdopodobieństwo, że podanie drugiej szczepionki w innym terminie nie będzie możliwe, można rozważyć jednoczesne podanie obu szczepionek.</p> <p>Z uwagi na brak danych dotyczących bezpieczeństwa jednoczesnego podania szczepionki przeciwko półpaścowi i COVID-19, zaleca się, aby zachować 7-dniową przerwę pomiędzy szczepieniami.</p>
Australia	<p>Australian Government Department of Health and Aged Care 2022 [75]</p>	<p>Szczepienie przeciwko półpaścowi jest rutynowo zalecane u osób dorosłych w wieku ≥50 lat.</p> <p>Wszystkim osobom w wieku ≥50 lat z i bez zaburzeń układu odporności należy zaoferować szczepionkę półpaśca. Optymalny termin szczepienia przeciwko półpaścowi u osób w wieku ≥50 lat należy ustalać indywidualnie.</p> <p>Osobom z prawidłową odpornością zaleca się przyjmowanie 2-dawkowego schematu Shingrix w odstępie 2–6 miesięcy w celu zapobiegania półpaścowi i powikłaniom z nim związanym.</p> <p>Zarówno Shingrix®, jak i Zostavax® cechuje dobra skuteczność w zapobieganiu półpaścowi. Szczepionki te nie były bezpośrednio porównywane w badaniach klinicznych. Jednak badania z placebo sugerują, że szczepionka Shingrix® może być znacznie skuteczniejsza, zwłaszcza u osób starszych, i może zapewniać trwalszą ochronę przed półpaścem.</p> <p>Pojedyncza dawka szczepionki Zostavax® jest skuteczną alternatywą dla szczepionki Shingrix® u osób z prawidłową odpornością. Stan odporności danej osoby należy dokładnie ocenić przed podaniem szczepionki Zostavax®, korzystając z narzędzia do sprawdzania przeciwwskazań dla szczepienia szczepionką Zostavax®. Jeśli status immunologiczny danej osoby jest niepewny, nie należy podawać szczepionki Zostavax® i przed podjęciem dalszych działań należy skonsultować się z lekarzem specjalistą danej osoby lub specjalistą ds. szczepień.</p>
	<p>ATAGI 2022 [76]</p>	<p>U osób w wieku 50 lat i starszych Shingrix® jest bardziej preferowany niż Zostavax® w zapobieganiu półpaścowi i jego komplikacjom ze względu na wyższą skuteczność. Shingrix® jest dostępny w Australii wyłącznie na receptę. Nie jest obecnie dostępny w ramach Narodowego Programu Szczepień.</p> <p>U immunokompetentnych osób w wieku ≥50 lat Zostavax® pozostaje łatwo dostępną i skuteczną szczepionką alternatywną zmniejszającą ryzyko półpaśca. Jest rekomendowany i finansowany w ramach Narodowego Programu Szczepień (NIP) dla osób immunokompetentnych w wieku 70 lat (z dopłatą dla osób w wieku 71-79 lat do października 2023 r.).</p> <p>Shingrix® wiąże się z umiarkowanie wysokim ryzykiem reakcji miejscowych i ogólnoustrojowych, które na ogół nie uniemożliwiają normalnej aktywności i ustępują w okresie 1-3 dni. Świadczeniodawcy powinni informować pacjentów, czego mogą się spodziewać po szczepieniu.</p> <p>Należy poinformować pacjentów otrzymujących szczepionkę Shingrix® o konieczności wypełnienia schematu dwudawkowego w celu zapewnienia odpowiedniego poziomu i czasu trwania ochrony.</p> <p>Obecnie nie ma wystarczających dowodów, aby sformułować zalecenia dotyczące dawek przypominających dla którejkolwiek szczepionki przeciwko półpaścowi.</p>

Kraj / Region	Organizacja / dokument	Rekomendacje
		<p>W razie potrzeby dopuszczalne jest jednoczesne podawanie szczepionki COVID-19, innych szczepionek i szczepionek przeciwko półpaścowi. Istnieje możliwość nasilenia działań niepożądanych o nasileniu łagodnym do umiarkowanego, gdy w tym samym czasie podaje się więcej niż jedną szczepionkę. Preferowane jest oddzielne podanie Shingrix® od innych szczepionek.</p>
Kanada		<p><i>Zalecenia NACI dotyczących stosowania szczepionek przeciwko półpaścowi do podejmowania decyzji na poziomie programów zdrowia publicznego</i></p> <p>RZV należy podawać populacjom/osobom w wieku ≥ 50 lat bez przeciwwskazań (silna rekomendacja NACI, dowody stopnia A). RZV należy podawać populacjom/osobom w wieku ≥ 50 lat bez przeciwwskazań, które były wcześniej szczepione LZV (silna rekomendacja NACI, dowody stopnia A). Ponowną immunizację 2 dawkami RZV można rozważyć rok po LZV (uznaniowa rekomendacja NACI, dowody stopnia I). RZV należy zaoferować w populacjach/u osób w wieku ≥ 50 lat bez przeciwwskazań, u których wystąpił poprzedni epizod półpaśca (silna rekomendacja NACI, dowody stopnia B). Szczepienie dwiema dawkami RZV można rozważyć rok po epizodzie półpaśca (uznaniowa rekomendacja NACI, dowody stopnia I). LZV można rozważyć w populacjach/u osób immunokompetentnych w wieku ≥ 50 lat bez przeciwwskazań, gdy RZV jest przeciwwskazane lub niedostępne (uznaniowa rekomendacja NACI, dowody stopnia A).</p>
	<p>NACI 2022 [77]</p>	<p><i>Podsumowanie zaleceń NACI dotyczących stosowania szczepionek przeciwko półpaścowi do podejmowania decyzji na poziomie indywidualnym</i></p> <p>NACI zaleca RZV osobom w wieku ≥ 50 lat bez przeciwwskazań (silna rekomendacja NACI, dowody stopnia A). NACI zaleca, aby szczepionkę RZV podawać osobom w wieku ≥ 50 lat bez przeciwwskazań, które były wcześniej szczepione LZV (silna rekomendacja NACI, dowody stopnia A). NACI zaleca, aby w przypadku osób dorosłych w wieku ≥ 50 lat, które były wcześniej szczepione LZV, ponowne szczepienie dwiema dawkami RZV można było rozważyć rok po podaniu LZV (uznaniowe zalecenie NACI; na podstawie opinii ekspertów). NACI zaleca RZV osobom w wieku ≥ 50 lat bez przeciwwskazań, które miały poprzedni epizod półpaśca (silna rekomendacja NACI, dowody stopnia B). NACI zaleca, aby u dorosłych w wieku ≥ 50 lat, u których wystąpił epizod półpaśca, można rozważyć szczepienie dwiema dawkami RZV co najmniej rok po epizodzie półpaśca (uznaniowe zalecenie NACI; na podstawie opinii ekspertów). NACI zaleca, aby LZV można było rozważyć u osób immunokompetentnych w wieku ≥ 50 lat bez przeciwwskazań, gdy RZV jest przeciwwskazane lub niedostępne (uznaniowe zalecenie NACI, dowody stopnia A).</p>
	<p>Government of Canada 2022 [78]</p>	<p>Szczepienie dwudawkową serią RZV jest zalecane w przypadku: profilaktyki HZ i PHN u dorosłych w wieku 50 lat i starszych bez przeciwwskazań. U dorosłych w wieku ≥ 50 lat bez przeciwwskazań, którzy byli szczepieni LZV, należy zaproponować immunizację dwudawkową serią RZV. Ponowną immunizację RZV można rozważyć co najmniej rok po LZV. Dorosłym w wieku ≥ 50 lat bez przeciwwskazań, którzy przebyli półpaśca, należy zaproponować szczepienie dwudawkową RZV. Szczepienie RZV można rozważyć co najmniej rok po epizodzie półpaśca. Osoby z aktywnym półpaścem nie powinny być szczepione. Jeśli RZV jest przeciwwskazane lub niedostępne, LZV można rozważyć u osób immunokompetentnych w wieku od 50 lat bez przeciwwskazań. RZV należy podawać osobom, u których wskazana jest szczepionka, niezależnie od tego, czy dana osoba miała historię zakażenia ospą wietrzną. LZV jest przeciwwskazana w czasie ciąży. Należy unikać zaiscicia w ciążę przez 3 miesiące po podaniu LZV. Należy również zachować ostrożność podczas karmienia piersią, ponieważ nie wiadomo, czy wirus ospy wietrznej - półpaśca przenika do mleka ludzkiego. Ponieważ brak jest danych dotyczących</p>

Kraj / Region	Organizacja / dokument	Rekomendacje
		podawania RZV w czasie ciąży lub karmienia piersią, w takich sytuacjach należy stosować środki ostrożności. Mieszkańcy placówek opieki długoterminowej powinni otrzymać wszystkie rutynowe szczepienia odpowiednie dla ich wieku i czynników ryzyka, w tym RZV.
Australia i Nowa Zelandia	Australian and New Zealand College of Anaesthetists and Faculty of Pain Medicine 2020 [80]	Szczepienie osób w wieku 60 lat lub starszych zmniejsza częstość występowania półpaśca, a tym samym neuralgii półpaścowej za pomocą Zostavax® (U) (Poziom I [Przegląd Cochrane]) i Shingrix® (N) (Poziom II). Szczepienie osób w wieku ≥60 lat żywą atenuowaną szczepionką przeciwko wirusowi VZV zmniejsza częstość występowania półpaśca, a tym samym częstość występowania neuralgii półpaścowej; jednak nie ma dowodów na to, że immunizacja zapobiega neuralgii półpaścowej (Chen 2011; Poziom I [Cochrane], 1 RCT, n=38 546).
Nowa Zelandia	Ministry of Health NZ 2020 [81]	Shingrix® jest finansowana u osób w wieku 65 lat (2 dawka jest finansowana u osób wieku 66 lat, pod warunkiem przyjęcia 1 dawki w wieku 65 lat). Shingrix® jest zalecany, ale nie jest finansowany, u osób >50 r.ż., w tym osób w wieku >66 lat i dorosłych w wieku 18 lat i starszych, u których występuje zwiększone ryzyko półpaśca z powodu upośledzenia odporności.

W tabeli poniżej (Tabela 21) szczegółowo przedstawiono wytyczne i zalecenia w zakresie szczepień przeciwko półpaścowi u osób ze zwiększonym ryzykiem zachorowania na półpasiec (w grupach ryzyka). Piętnaście z odnalezionych wytycznych dotyczy ogólnie pacjentów z obniżoną odpornością, 10 to zalecenia dla bardziej szczegółowych grup pacjentów takich jak: osoby z nowotworami (4 zalecenia), osoby z chorobami o podłożu autoimmunologicznym (1 zalecenie), osoby z autoimmunologicznymi chorobami reumatycznymi (2 zalecenia), osoby z nieswoistym zapaleniem jelit (1 zalecenie), osoby z łuszczycą i łuszczycowym zapaleniem stawów (1 zalecenie) oraz osoby po HSCT (1 zalecenie).

Wszystkie zalecenia rekomendują szczepienia przeciwko półpaścowi osób dorosłych z niedoborami odporności, także osób, u których w wyniku choroby lub planowanej terapii takie obniżenie odporności wystąpi w przyszłości. Według niemieckich wytycznych [59, 60, 61] osoby z wysokim stopniem immunosupresji mają największe ryzyko zachorowania na półpasiec, tj. chorzy na nowotwory lub z HIV, osoby po przeszczepie narządu mięszzowego lub szpiku kostnego oraz pacjenci leczenia immunosupresyjnie. Choroby związane z nieznacznie podwyższonym ryzykiem półpaśca obejmują reumatoidalne zapalenie stawów, toczeń rumieniowaty układowy, nieswoiste zapalenie jelit, przewlekłą obturacyjną chorobę płuc, astmę, przewlekłą chorobę nerek i cukrzycę typu 1.

Z uwagi na przeciwwskazania szczepionka Zostavax® nie jest rekomendowana u osób z obniżoną odpornością. Szczepionką rekomendowaną w tej populacji w odnalezionych wytycznych jest szczepionka Shingrix®. Aczkolwiek wytyczne australijskie u osób w wieku ≥50 lat, gdy upośledzenie układu immunologicznego nie jest znaczne, dopuszczają możliwość zastosowania Zostavax® po wcześniejszej dogłębnej ocenie stanu zdrowia pacjenta. U osób w wieku 18–49 lat z obniżoną

odpornością lub u których przewiduje się, że wkrótce wystąpi obniżona odporność, szczepionka Shingrix® jest jedyną dostępną szczepionką zapobiegającą półpaścowi.

Wytyczne ACIP 2022 zalecają przyjęcie dwóch dawek RZV niezależnie od wcześniejszego przebycia półpaśca lub wcześniejszego otrzymania żywej szczepionki przeciwko półpaścowi (Zostavax®). Druga dawka RZV rutynowo powinna być podana w odstępie 2–6 miesięcy po pierwszej, natomiast w przypadku osób z niedoborem odporności lub immunosupresją, które odniosłyby korzyści z krótszego schematu szczepień, drugą dawkę można podać 1–2 miesiące po pierwszej. Minimalny okres pomiędzy dawkami wynosi 4 tygodnie. Jeśli druga dawka RZV zostanie podana wcześniej niż po upływie 4 tygodni po pierwszej, ważną drugą dawkę należy powtórzyć co najmniej 4 tygodnie po dawce podanej zbyt wcześnie [55, 57].

U osób z nowotworami zaleca się, aby strategię opartą na szczepieniu (RZV) uzupełnić konwencjonalną profilaktyką farmakologiczną w celu dalszego ograniczenia ryzyka zachorowania na półpasiec [62, 63, 68].

U osób, u których planowane jest rozpoczęcie terapii immunosupresyjnej, szczepienie RZV należy zakończyć co najmniej 2 tygodnie przed jej rozpoczęciem (o ile jest to możliwe), aby zapewnić maksymalną odpowiedź immunologiczną [67, 71]. Jeśli szczepienie przed immunosupresją nie jest możliwe, lekarze powinni ustalić moment szczepienia w okresie, kiedy odpowiedź immunologiczna może być najsilniejsza [55, 57].

U dorosłych osób po HSCT zaleca się dwie dawki szczepionki Shingrix® w odstępie co najmniej 2 miesięcy [73].

Szczegółowe zalecenia dotyczące szczepień przeciwko półpaścowi w grupach ryzyka wybranych instytucji i organizacji przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 21. Zagraniczne/międzynarodowe wytyczne i zalecenia w zakresie szczepień przeciwko półpaścowi u osób w grupie podwyższonego ryzyka zachorowania na półpasiec

Kraj / Region	Organizacja / dokument	Rekomendacje
Rekomendacje u osób z obniżoną odpornością		
USA	ACIP 2022 [55, 57]	ACIP zaleca dwie dawki RZV w celu zapobiegania półpaścowi i związanym z nim powikłaniom u dorosłych w wieku ≥ 19 lat, którzy mają lub będą mieć niedobory odporności lub obniżenie odporności związane z chorobą lub stosowaną terapią. Przyjęcie dwóch dawek RZV jest niezbędne niezależnie od wcześniejszego przebycia półpaśca lub wcześniejszego otrzymania żywej szczepionki przeciwko półpaścowi (Zostavax® – szczepionka niedostępna w USA od 18.XI. 2020). Druga dawka RZV powinna być zazwyczaj podana w odstępie 2–6 miesięcy po pierwszej. Jednak w przypadku osób z niedoborem odporności lub z immunosupresją, które odniosłyby korzyści z ukończenia serii w krótszym okresie, drugą dawkę można podać 1–2 miesiące po pierwszej. Jeśli druga dawka RZV zostanie podana wcześniej niż 4 tygodnie po pierwszej, ważną drugą dawkę należy powtórzyć co najmniej 4 tygodnie

Kraj / Region	Organizacja / dokument	Rekomendacje
		<p>po podaniu zbyt wcześnie dawki. Serii szczepień nie trzeba wznowiać, jeśli od podania pierwszej dawki upłynęło ponad 6 miesięcy.</p> <p>Jeśli to możliwe, pacjenci powinni zostać zaszczepieni przed podaniem immunosupresji. Jeśli szczepienie przed immunosupresją nie jest możliwe, lekarze powinni ustalić moment szczepienia w czasie, kiedy odpowiedź immunologiczna może być najsilniejsza.</p> <p>Wszystkie osoby mające bliski kontakt z chorym z niedoborem odporności (np. wspólne mieszkanie) powinny otrzymać wszystkie szczepionki zgodnie z obowiązującym programem szczepień, a także szczepienia poekspozycyjne, z wyjątkiem szczepionki przeciwko ospie. RZV można podawać pacjentom przyjmującym leki przeciwwirusowe, jeśli jest to wskazane. Rekombinowane i adiuwantowane szczepionki, takie jak RZV, mogą być podawane jednocześnie w różnych miejscach anatomicznych z innymi szczepionkami dla dorosłych, w tym szczepionkami przeciwko COVID-19.</p>
	CDC 2022 [56, 58]	CDC zaleca 2 dawki RZV w profilaktyce półpaśca i powiązanych z nim powikłań u dorosłych w wieku ≥ 19 lat, którzy mają lub będą mieć niedobory odporności lub obniżenie odporności związane z chorobą lub stosowaną terapią. Druga dawka powinna być podana 2–6 miesięcy po pierwszej. Jednak w przypadku osób z niedoborem odporności lub z immunosupresją, które odniosłyby korzyści z ukończenia serii w krótszym okresie, 2 dawkę można podać 1–2 miesiące po pierwszej.
Europa	European consensus-based (S2k) Guideline 2020 [59], German Standing Committee on Vaccination (STIKO) / Robert Koch Institute 2019 [60, 61]	STIKO zaleca inaktywowaną szczepionkę z adiuwantem Shingrix® w zapobieganiu półpaścowi i PHN u osób powyżej 50. roku życia, które ponoszą zwiększone ryzyko zachorowania z powodu choroby podstawowej czy też niedoboru odporności. Do tej drugiej grupy należą m.in. osoby z wrodzonym lub nabytym niedoborem odporności lub immunosupresją, reumatoidalnym zapaleniem stawów, toczniem rumieniowatym układowym, przewlekłą chorobą zapalną jelit, przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POCHP) lub astmą oskrzelową, przewlekłą chorobą nerek, cukrzycą oraz zakażone wirusem HIV.
Nowa Zelandia	Ministry of Health NZ 2020 [81]	<p>Shingrix® jest finansowany tylko dla osób w wieku 65 lat.</p> <p>Shingrix® jest zalecany, ale nie jest finansowany, dla osób >50 r.ż., w tym osób >66 lat i dorosłych w wieku 18 lat i starszych, u których występuje zwiększone ryzyko półpaśca z powodu upośledzenia odporności:</p> <ul style="list-style-type: none"> – przed, w trakcie lub po leczeniu immunosupresyjnym, – z zakażeniem HIV, – ze schyłkową chorobą nerek (stadia CKD 4-5), – przed lub po przeszczepieniu narządu mięszkowego, – przed lub po HSCT, – z chorobą zapalną o podłożu immunologicznym leczoną przy pomocy leków modyfikujących przebieg choroby (np. reumatoidalne zapalenie stawów, tocznię rumieniowatą układową, nieswoiste zapalenie jelit, choroba Leśniowskiego-Crohna, wrzodziejące zapalenie jelita grubego), <p>Inne choroby, które mogą zwiększać ryzyko zachorowania na półpasiec u osób dorosłych to:</p> <ul style="list-style-type: none"> – cukrzyca, – przewleka obturacyjna choroba płuc, - przewleka zapalna choroba skóry, - osoby po splenektomii, - przewlekłe zapalenie trzustki, – zaburzenia psychiczne, w tym depresją lub stany lękowe, - zaburzenia snu.
UK	UK Health Security Agency, Department of	Od września 2023 r. szczepionka Shingrix®, podawana w schemacie dwudawkowym, zastępuje szczepionkę Zostavax® i jest zalecaną szczepionką do stosowania w programie szczepień rutynowych. Osoby z poważnie obniżoną odpornością w wieku 50 lat i starsze

Kraj / Region	Organizacja / dokument	Rekomendacje
	Health and Social Care GREEN BOOK [71, 115]	<p>Od września 2021 r. szczepionka Shingrix® jest dostępna dla osób z obniżoną odpornością w wieku od 70 do 79 lat, u których istnieje przeciwwskazanie do podania szczepionki Zostavax® w ramach programu szczepień przeciwko półpaścowi. Od 1 września 2023 r. program zostanie rozszerzony i obejmie osoby z ciężką immunosupresją w wieku od 50 lat (bez górnej granicy wieku), którym zostaną zaoferowane dwie dawki szczepionki Shingrix®. Drugą dawkę należy podać w tej kohorcie od 8 tygodni do 6 miesięcy po pierwszej dawce, zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL).</p> <p>Osoby ze znacznie obniżoną odpornością stanowią grupę priorytetową w programie szczepień przeciwko półpaścowi, biorąc pod uwagę ryzyko ciężkiego przebiegu choroby, dlatego wszystkie kwalifikujące się osoby w wieku co najmniej 50 lat powinny zostać zaszczepione w ramach szczepień wychwytyjących w pierwszym roku wdrażania programu.</p> <p>Poniżej zestawiono szczegółowe wskazania do szczepienia Shingrix® dla osób w tej grupie.</p> <p>Osoby z pierwotnym lub nabytym niedoborem odporności z powodu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ostrej i przewlekłej białaczki oraz chłoniaków o agresywnym przebiegu klinicznym (w tym chłoniak Hodgkina), u których upłynęło mniej niż 12 miesięcy od wyleczenia, • osoby pod obserwacją w kierunku przewlekłych zaburzeń limfoproliferacyjnych, w tym nowotworów hematologicznych, takich jak chłoniak indolentny, przewlekła białaczka limfatyczna, szpiczak, makroglobulinemia Waldenstroma i inne dyskrazje plazmocytowe (uwaga: ta lista nie została wyczerpana), • immunosupresji spowodowanej HIV/AIDS z aktualną liczbą CD4 poniżej 200 komórek/μl, • pierwotnych lub nabytych komórkowych i złożonych niedoborów odporności – te z limfopenią (<1000 limfocytów/μl) lub z funkcjonalnym zaburzeniem limfocytów, • allogenicznego lub autologicznego przeszczepu komórek macierzystych w ciągu ostatnich 24 miesięcy, • przeszczepu komórek macierzystych ponad 24 miesiące temu, ale z trwającą immunosupresją lub chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi (GVHD). <p>Osoby w trakcie leczenia immunosupresyjnego lub immunomodulującego, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> • osoby, które otrzymują lub otrzymywały w ciągu ostatnich 6 miesięcy immunosupresyjną chemioterapię lub radioterapię z jakiegokolwiek wskazania, • osoby, które otrzymują lub otrzymywały w ciągu ostatnich 6 miesięcy leczenie immunosupresyjne w celu przeszczepienia narządu miąższowego, • ci, którzy otrzymują lub otrzymywali w ciągu ostatnich 3 miesięcy terapię celowaną z powodu choroby autoimmunologicznej, taką jak inhibitory JAK lub biologiczne modulatory odporności, w tym: <ul style="list-style-type: none"> - terapie ukierunkowane na limfocyty B (w tym rytuksymab, ale dla których okres 6 miesięcy należy uznać za immunosupresyjny), inhibitory TNF, modulatory kostymulacji limfocytów T, rozpuszczalne receptory TNF, inhibitory receptora interleukiny (IL)-6, - inhibitory IL-17, inhibitory IL 12/23, inhibitory IL 23 (uwaga: ta lista nie została wyczerpana). <p>Osoby z przewlekłą chorobą zapalną o podłożu immunologicznym, które otrzymują lub otrzymywały leczenie immunosupresyjne:</p> <ul style="list-style-type: none"> • umiarkowane do dużych dawek kortykosteroidów (co odpowiada ≥ 20 mg prednizolonu na dobę) przez ponad 10 dni w poprzednim miesiącu, • długotrwałe umiarkowane dawki kortykosteroidów (co odpowiada ≥ 10 mg prednizolonu na dobę przez ponad 4 tygodnie) w okresie ostatnich 3 miesięcy, • wszelkie niebiologiczne doustne leki modyfikujące przebieg choroby, np. metotreksat >20mg/tydz. (doustnie i podskórnie), azatiopryna 3,0 mg/kg/dobę; 6-merkaptopuryna $>1,5$ mg/kg/dobę, mykofenolan >1 g/dobę) w okresie ostatnich 3 miesięcy, • niektóre terapie skojarzone w indywidualnych dawkach niższych niż podane powyżej, w tym $\geq 7,5$ mg prednizolonu na dobę w połączeniu z innymi lekami immunosupresyjnymi (innymi niż hydroksychlorochina lub sulfasalazyna) oraz osoby otrzymujące metotreksat (dowolna dawka) z leflunomidem w okresie ostatnich 3 miesięcy.

Kraj / Region	Organizacja / dokument	Rekomendacje
		<p>Osoby, które otrzymały krótkotrwałe leczenie przy pomocy dużych dawek steroidów (odpowiednik >40 mg prednizolonu dziennie przez ponad tydzień) z jakiegokolwiek powodu w poprzednim miesiącu.</p> <p>W razie wątpliwości pacjent powinien omówić konieczność podania szczepionki ze swoim specjalistą.</p> <p>Osoby z poważnie obniżoną odpornością, które otrzymały już 2 dawki szczepionki Shingrix®, nie wymagają ponownego szczepienia.</p> <p>Pierwotne niedobory odporności humoralnej, takie jak agammaglobulinemia sprzężona z chromosomem X, same w sobie nie stanowią wskazania do wcześniejszego szczepienia szczepionką Shingrix®, chyba że są związane z defektami funkcji limfocytów T. W przypadku jakichkolwiek wątpliwości należy zasięgnąć specjalistycznej porady immunologa.</p> <p>Osoby, które otrzymują krótkotrwałą immunosupresję w dużych dawkach z powodu ostrych epizodów choroby, takich jak astma / przewlekła obturacyjna choroba płuc (POCHP) lub COVID-19, nie są uważane za osoby z poważną immunosupresją. Preparatu Shingrix® nie należy podawać wcześniej osobom przyjmującym terapię zastępczą kortykosteroidami z powodu niewydolności kory nadnerczy ani przyjmującym miejscowe lub wziewne kortykosteroidy lub terapię zastępczą kortykosteroidami.</p>
	NICE [72]	<p>O ile nie ma przeciwwskazań, 2 dawki szczepionki Shingrix® należy zaoferować osobom w wieku od 50 lat z obniżoną odpornością, które nie otrzymały szczepienia przeciwko półpaścowi wcześniej. Druga dawka powinna zostać podana w odstępie od 8 tygodni do 6 miesięcy po dawce pierwszej.</p>
Szkocja	The Scottish Government [74]	<p>Od 1 grudnia 2021 r. osobom, które kwalifikują się do szczepienia (dorośli w wieku 70-79 lat), ale którym przeciwwskazane jest podanie Zostavax® (tj. osobom z ciężką immunosupresją), należy zaproponować szczepionkę Shingrix®.</p>
Australia	Australian Government Department of Health and Aged Care 2022 [75]	<p>Osobom w wieku ≥18 lat z obniżoną odpornością lub gdy oczekuje się obniżenia odporności zaleca się 2-dawkowe podanie szczepionki Shingrix® w odstępie 1–2 miesięcy w celu zapobiegania półpaścowi i jego powikłaniom. Szczepienie zalecane jest u osób, które obecnie mają lub wkrótce będą w stanie obniżonej odporności w wyniku pierwotnego lub nabytego schorzenia lub otrzymywanego leczenia (w tym leczenia, które niedawno zostało przerwane).</p> <p>W porównaniu z osobami z prawidłową odpornością, osoby z obniżoną odpornością częściej zapadają na półpasiec i jego powikłania, takie jak neuralgia popółpaścowa. Półpasiec może wystąpić w młodszym wieku u osób z obniżoną odpornością, istnieje również większe ryzyko nawrotu.</p> <p>Nie zaleca się stosowania szczepionki Zostavax® u osób z obniżoną odpornością lub osób, u których przewiduje się, że wkrótce wystąpi obniżona odporność, szczególnie u osób z ciężkim upośledzeniem odporności, u których jest przeciwwskazany. Jednakże, gdy szczepionka Shingrix® nie jest dostępna, Zostavax® może być stosowany u osób w wieku powyżej 50 lat z łagodnym upośledzeniem odporności, jeśli pacjent jest w pełni poinformowany, został poinstruowany o monitorowaniu istotnych zdarzeń niepożądanych i sposobie postępowania w przypadku ich wystąpienia, a przewidywane korzyści przewyższają ryzyko. Przed zastosowaniem szczepionki Zostavax® u osób z łagodnym upośledzeniem odporności należy dokładnie ocenić stopień upośledzenia odporności za pomocą narzędzia do sprawdzania przeciwwskazań dla szczepienia żywą szczepionką przeciwko półpaścowi (Zostavax®). Wynika to z ryzyka replikacji wirusa VZV, który jest zawarty w szczepionce Zostavax®, co może prowadzić do śmierci. Ryzyko to wzrasta wraz z poziomem immunosupresji. U osób w wieku 18–49 lat z obniżoną odpornością lub u których przewiduje się, że wkrótce wystąpi obniżona odporność, szczepionka Shingrix® jest jedyną dostępną szczepionką zapobiegającą półpaścowi.</p> <p>Szczepionka Shingrix® jest skuteczną metodą ochrony przed półpasiec i jego powikłaniami u niektórych osób w wieku ≥18 lat ze znacznie obniżoną odpornością przez okres do 2 lat po szczepieniu, w tym u osób po przeszczepach hematopoetycznych komórek macierzystych lub z nowotworami hematologicznymi w wywiadzie.</p>

Kraj / Region	Organizacja / dokument	Rekomendacje
	ATAGI 2022 [76]	<p>U osób dorosłych z obniżoną odpornością w wieku 18-49 lat Shingrix® jest jedyną dostępną szczepionką zapobiegającą półpaścowi.</p> <p>U osób dorosłych z obniżoną odpornością w wieku ≥50 lat Zostavax® jest ogólnie przeciwwskazany i należy stosować Shingrix®. Jednak Zostavax® można podawać osobom z łagodnym upośledzeniem odporności, dla których szczepionka Shingrix® jest niedostępna, po dokładnej ocenie stopnia upośledzenia odporności za pomocą narzędzia „Live shingles vaccine (Zostavax) screening for contraindications”.</p> <p>Świadczeniodawcy powinni pamiętać o ostrzeżeniu dotyczącym przeciwwskazań do stosowania Zostavax® u osób z ciężkim obniżeniem odporności oraz o konieczności przeprowadzenia oceny ryzyka w oparciu o wstępne badanie przesiewowe przed podaniem szczepionki.</p>
Kanada	NACI 2022 [77]	<p><i>Zalecenia NACI dotyczące stosowania szczepionek przeciwko półpaścowi do podejmowania decyzji na poziomie programów zdrowia publicznego</i></p> <p>RZV (nie LZV) można rozważać u dorosłych z obniżoną odpornością w wieku ≥50 lat indywidualnie dla każdego przypadku (uznaniowa rekomendacja, dowody stopnia I).</p> <p><i>Podsumowanie zaleceń NACI dotyczących stosowania szczepionek przeciwko półpaścowi do podejmowania decyzji na poziomie indywidualnym</i></p> <p>NACI zaleca, aby RZV (nie LZV) rozważać u dorosłych z obniżoną odpornością w wieku ≥50 lat indywidualnie dla każdego przypadku (uznaniowe zalecenie NACI; na podstawie opinii ekspertów).</p>
	Government of Canada 2022 [78]	<p>Osoby z obniżoną odpornością z powodu chorób podstawowych lub przyjmowania leków immunosupresyjnych mają zwiększone ryzyko rozwoju półpaśca. Mogą być bardziej podatni na wystąpienie półpaśca o nietypowym przebiegu i/lub cięższym przebiegu wraz z powikłaniami. Należy rozważyć RZV na podstawie indywidualnej oceny korzyści i ryzyka. Jeśli jest to wskazane, należy podawać RZV przed rozpoczęciem leczenia immunosupresyjnego. Zaleca się zakończenie szczepienia RZV co najmniej 14 dni przed leczeniem.</p> <p>Chociaż brakuje ostatecznych danych, osoby z chorobami autoimmunologicznymi nieleczone lekami immunosupresyjnymi nie są uważane za istotnie narażone na obniżoną odporność. Osoby w wieku ≥50 lat bez przeciwwskazań powinny otrzymać RZV.</p>
	Government of Canada 2022 [79]	<p>Szczepionka RZV może być rozważana indywidualnie u osób dorosłych w wieku ≥50 lat z obniżoną odpornością. Dane dotyczące stosowania RZV u osób z obniżoną odpornością są ograniczone, ale biorąc pod uwagę obciążenie chorobą półpaśca w tej populacji i ogólne bezpieczeństwo szczepionek inaktywowanych, oczekuje się, że korzyści ze szczepienia przewyższą ryzyko.</p> <p>Szczepionkę RZV można rozważać u osób w odpowiednim wieku:</p> <ul style="list-style-type: none"> • z niedoborem limfocytów B (odporność humoralna), • ze skojarzonym niedoborem limfocytów T i limfocytów B (odporność komórkowa i humoralna), • z zaburzeniami komórek fagocytykujących i neutrofilii, • z niedoborami dopełniacza, • z zaburzeniami odporności wrodzonej, • po przeszczepie komórek krwiotwórczych, • przed lub po przeszczepie narządów mięszzowych (min. 2 tyg. przed przeszczepem). <p>LZV jest przeciwwskazania u osób:</p> <ul style="list-style-type: none"> • z niedoborem limfocytów B (odporność humoralna), • z niedobór limfocytów T, skojarzony niedobór limfocytów T i limfocytów B (odporność komórkowa i humoralna), • z zaburzeniami odporności wrodzonej, • po przeszczepie komórek krwiotwórczych lub narządów mięszzowych. <p>Gdy szczepionka RZV jest przeciwwskazana lub niedostępna, LZV można rozważać u osób w odpowiednim wieku z:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zaburzeniami komórek fagocytykujących i neutrofilii, • niedoborami dopełniacza, • przed przeszczepem narządów mięszzowych (min. 4 tyg. przed przeszczepem).

Kraj / Region	Organizacja / dokument	Rekomendacje
		<p>LZV można rozważyć u osób otrzymujących małe dawki metotreksatu ($\leq 0,4$ mg/kg/tydzień); azatiopryny (≤ 3 mg/kg/dobę) lub 6-merkaptopuryny ($\leq 1,5$ mg/kg/dobę). W czasie lub po terapii immunosupresyjnej można rozważyć RZV, chyba że jest ona przeciwwskazana lub niedostępna.</p> <p>U osób zakażonych HIV preferowana jest RZV. LZV można rozważyć, jeśli nie ma objawów ciężkiej immunosupresji, gdy RZV jest przeciwwskazana lub niedostępna. LZV jest przeciwwskazana u osób z liczbą komórek CD4 $< 200 \times 10^6/l$.</p> <p>Osoby przebywające w bliskim kontakcie z osobą z obniżoną odpornością powinny otrzymać szczepionkę przeciwko półpaścowi.</p>
Hiszpania	Spanish Ministry of Health [114]	<p>Osoby z podwyższonym ryzykiem półpaśca można szczepić szczepionką Shingrix w wieku od 18 lat, przestrzegając następujących wytycznych dotyczących szczepień w określonych grupach:</p> <ol style="list-style-type: none"> przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych (HSCT): Szczepienia od 18 roku życia. Dwie dawki w odstępie dwóch miesięcy. U osób szczepionych bezpośrednio po przeszczepie pierwszą dawkę należy podać 2 miesiące po przeszczepie. Transplantacja narządów litych (SOT): Szczepienia od 18 roku życia. Dwie dawki w odstępie dwóch miesięcy. W przypadku szczepienia po przeszczepie, pierwsza dawka szczepionki zostanie podana 4-8 miesięcy po przeszczepie. Leczenie inhibitorami kinaz janusowych (JAK): Szczepienia od 18 roku życia. Dwie dawki w odstępie dwóch miesięcy, jeśli to możliwe, szczepienie należy podać przed rozpoczęciem leczenia. Osoby zakażone wirusem HIV: Szczepienie zostanie przeprowadzone u osób stabilnych, które od co najmniej roku są leczone antyretrowirusowo. Dwie dawki w odstępie dwóch miesięcy. Nowotwory hematologiczne: Dwie dawki w odstępie dwóch miesięcy. U osób, które mają rozpocząć chemioterapię, pierwszą dawkę szczepionki należy podać co najmniej 10 dni przed rozpoczęciem pierwszego cyklu leczenia. Guzy łone w trakcie chemioterapii: Dwie dawki w odstępie dwóch miesięcy. Pierwszą dawkę można podać po zakończeniu chemioterapii lub pomiędzy cyklami bez aktywnego leczenia przeciwnowotworowego.
Osoby z chorobami o podłożu autoimmunologicznym		
Kanada	Canadian Dermatology Association 2019 [70]	<p>Aby zoptymalizować immunogenność żywej, atenuowanej szczepionki przeciwko półpaścowi u wcześniej nieleczonych pacjentów z chorobami o podłożu immunologicznym, sugeruje się wykonanie immunizacji co najmniej 2 do 4 tygodni przed rozpoczęciem leczenia immunosupresyjnego. (zalecenie warunkowe; dowody na średnim poziomie)</p> <p>U pacjentów z chorobami o podłożu immunologicznym przyjmujących leki immunosupresyjne żywą atenuowaną szczepionkę przeciwko półpaścowi można bezpiecznie podawać pacjentom z grupy ryzyka, ale preferowaną alternatywą jest szczepionka rekombinowana. W przypadku pacjentów leczonych kombinacją leków immunosupresyjnych, każdorazowo należy ocenić indywidualne ryzyko, jeśli rozważa się podanie LZV. (Silna rekomendacja; dowody na średnim poziomie.)</p>
Osoby po HSCT		
UK	the British Society of Blood and Marrow Transplantation and Cellular Therapy (BSBMTCT), the Children's Cancer and Leukaemia Group (CCLG), and British Infection	<p>Ryzyko reaktywacji półpaśca wzrasta po HSCT. W celu zmniejszenia tego ryzyka stosuje się profilaktykę przeciwwirusową, ale wymagany czas trwania profilaktyki jest niejasny, a ryzyko reaktywacji wzrasta u wielu osób po odstawieniu leków przeciwwirusowych.</p> <p>Biorąc pod uwagę wysokie ryzyko reaktywacji półpaśca w ciągu pierwszych 2-3 lat po HSCT i przeciwwskazania do szczepienia żywymi szczepionkami przeciw ospie wietrznej do 24 miesięcy po przeszczepie, zaleca się, aby wszyscy dorośli po HSCT otrzymali 2 dawki szczepionki Shingrix® w odstępie co najmniej 2 miesięcy.</p> <p>Pacjenci otrzymujący szczepionkę Shingrix® powinni mieć wykonane badania serologiczne w kierunku obecności przeciwciał skierowanych przeciwko VZV po 24 miesiącach od przeszczepu, a jeśli przeciwciała są ujemne, otrzymać 2 dawki żywej</p>

Kraj / Region	Organizacja / dokument	Rekomendacje
	Association (BIA) 2023 [73]	szczepionki przeciwko ospie wietrznej (Varivax lub Varilrix), o ile spełnione są wszystkie kryteria dla podania żywych szczepionek. Żywe atenuowane szczepionki przeciwko półpaścowi (np. Zostavax) są przeciwwskazane u osób po HSCT i nie należy ich podawać.
Osoby z nowotworami		
Europa	Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society for Hematology and Medical Oncology (DGHO) 2020 [63]	Półpasiec często występuje po upływie 6 miesięcy od przeszczepu, szczególnie u pacjentów nieszczepionych. Kilka badań, w tym badania kontrolowane placebo i metaanalizy (ale nie skupione na pacjentach z przeszczepem autologicznym komórek macierzystych) wykazało, że acyklowir jest przydatny w zapobieganiu i leczeniu chorób wywołanych przez HSV i VZV. Zaleca się profilaktykę acyklowirem przez co najmniej 6 miesięcy, w szczególności w przypadku stosowania przeszczepów wyselekcjonowanych pod kątem CD34. Inaktywowana szczepionka VZV jest zdecydowanie zalecana dla wszystkich seropozytywnych pacjentów otrzymujących chemioterapię wysokodawkową i po przeszczepie komórek krwiotwórczych .
	Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society for Hematology and Medical Oncology (DGHO) 2022 [62]	Szczepienie rekombinowaną szczepionką przeciwko półpaścowi Shingrix® pacjentów z guzami litymi i nowotworami hematologicznymi jest zalecane ze względu na bezpieczeństwo i immunogenność, chociaż dane dotyczące skuteczności klinicznej w przypadku niektórych nowotworów złośliwych są wstępne, a wskaźniki ochrony długoterminowej są nieliczne. Z uwagi na brak dostatecznej liczby danych, zwłaszcza z badań porównawczych dotyczących szczepień i profilaktyki farmakologicznej, sugeruje się dodatkowe stosowanie acyklowiru w grupach pacjentów wysokiego ryzyka. Niemniej jednak przewiduje się, że zwiększone stosowanie szczepionki Shingrix® u pacjentów z obniżoną odpornością doprowadziłoby, w przypadku wykazania jej skuteczności klinicznej, do zmniejszenia stosowania profilaktyki farmakologicznej.
	European Myeloma Network 2021 [68]	Pacjenci leczeni inhibitorami proteasomu, daratumumabem, dużymi dawkami melfalanu, a następnie autologicznym przeszczepem komórek macierzystych (ASCT) oraz dużymi dawkami glikokortykosteroidów są bardziej narażeni na reaktywację VZV. Szczepionki zawierające żywy atenuowany wirus opryszczki, chociaż okazały się bezpieczne i aktywne u chorych na szpiczaka, generalnie nie były zalecane u chorych na szpiczaka mnogiego z często upośledzonym układem odpornościowym. U praktycznie wszystkich pacjentów ze szpiczakiem mnogim uzasadnione wydaje się zastosowanie rekombinowanej szczepionki przeciwko półpaścowi zamiast szczepionki żywej, ponieważ wielu z nich otrzyma ASCT i prawie wszyscy będą leczeni lekami immunosupresyjnymi. Pacjenci powinni otrzymać dwie dawki w odstępie 2–6 miesięcy. Strategię tę należy uzupełnić konwencjonalną profilaktyką acyklowirem lub walacyklowirem w celu dalszego zmniejszenia ryzyka. Ma to szczególne znaczenie u pacjentów otrzymujących inhibitory proteasomu lub przeciwciała anti-CD38.
Włochy	Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM) 2022 [113]	<ol style="list-style-type: none"> Onkolodzy powinni być świadomi konieczności badania przesiewowego każdego chorego na raka, który jest kandydatem do aktywnej terapii onkologicznej, w kierunku VZV, przy braku danych dotyczących seroprewalencji. Korzystne jest wykonanie testów serologicznych przed szczepieniem, ale nie jest to wymóg obowiązkowy. Szczepionka rekombinowana w profilaktyce półpaśca (RZV) jest bezpieczna i skuteczna. Zmniejsza prawdopodobieństwo półpaśca u osób z obniżoną odpornością, w tym pacjentów z rakiem. Wobec braku ostatecznych danych dotyczących immunogenności szczepionki w różnych typach nowotworów i stosowanej terapii zaleca się indywidualną ocenę kliniczną przy decyzji, którzy pacjenci będą kandydatami do szczepienia przeciwko półpaścowi. Chemioterapia powodująca limfopenię/głęboką neutropenię przez ≥ 7 dni może wiązać się ze zwiększonym ryzykiem reaktywacji VZV, dlatego u tych chorych należy zaproponować RZV. U pacjentów z ciężką limfopenią spowodowaną chemioterapią, konieczność rozpoczęcia profilaktycznego leczenia wirusostatycznego przed podaniem RZV może być przedyskutowana z wirusologami i lekarzami zakaźnikami, ponieważ skuteczność szczepionki może być w tych warunkach wyraźnie ograniczona. Ze szczepienia mogą skorzystać chorzy z chorobami współistniejącymi, osoby starsze (≥ 65 lat) oraz osoby, których oczekiwana długość życia przekracza 3 miesiące, niezależnie od rodzaju nowotworu i rodzaju aktywnej terapii.

Kraj / Region	Organizacja / dokument	Rekomendacje
		<p>6. Ostateczne dane dotyczące półpaśca podczas terapii inhibitorami ICI i/lub terapii celowanej są niedostępne. Z tego powodu zalecenie dotyczące szczepienia powinno opierać się na stanie ogólnym pacjenta, oczekiwanej długości życia i wieku.</p> <p>7. U pacjentów wolnych od choroby >5 lat po aktywnym leczeniu oraz pacjentów po operacjach niewymagających dodatkowego leczenia należy rozważyć szczepienie przeciwko HZ zgodnie z zaleceniami dla osób immunokompetentnych.</p> <p>8. Idealny czas na podanie szczepionki u pacjentów w trakcie aktywnego leczenia jest nadal niejasny. Najlepiej zaplanować szczepienie na 2-3 tygodnie przed rozpoczęciem terapii onkologicznej, aby uniknąć fazy leukopenii w przypadku rozpoczętego leczenia. Zasadniczo zaleca się sprawdzenie ogólnego statusu szczepień pacjentów przed rozpoczęciem terapii przeciwnowotworowej.</p> <p>9. RZV można podawać jednocześnie z innymi szczepionkami, w tym szczepionkami przeciw COVID-19 i przeciw grypie, aczkolwiek sugeruje się wykonywanie szczepień w różnych terminach (w odstępie 2 tygodni), aby uniknąć ryzyka kumulacji działań niepożądanych (np. gorączki).</p> <p>10. Dobrze zaprojektowane prospektywne badania kliniczne dotyczące poziomu i czasu trwania odpowiedzi humoralnej i komórkowej wywołanej przez szczepienie w większych kohortach pacjentów onkologicznych, poddawanych różnym rodzajom leczenia, będą przydatne w celu ustalenia wytycznych opartych na dowodach.</p>
Osoby z nieswoistym zapaleniem jelit		
Kanada	Canadian Association of Gastroenterology 2021 [64]	<p>Dane z 9 badań kohortowych wykazały zwiększone ryzyko półpaśca u pacjentów z nieswoistym zapaleniem jelit (NZJ) w porównaniu z populacją ogólną (1,2–1,8 razy wyższe ryzyko). Sześć badań kohortowych wykazało zwiększone ryzyko półpaśca wraz z wiekiem u osób z NZJ. Dane z 5 badań kohortowych wykazały, że pacjenci z NZJ stosujący terapie immunosupresyjną (monoterapie i w skojarzeniu) mieli zwiększone ryzyko półpaśca w porównaniu z pacjentami z NZJ nieleczonymi immunosupresyjnie lub z populacją ogólną. Dane z 3 jednoramiennych badań RCT wykazały, że tofacytynib, ale nie wedolizumab czy ustekinumab jest związany ze zwiększoną częstością występowania półpaśca u pacjentów z NZJ.</p> <p>U dorosłych pacjentów z NZJ w wieku 50 lat i starszych zaleca się podanie rekombinowanej szczepionki przeciwko półpaścowi. (silna rekomendacja, umiarkowana pewność dowodów).</p> <p>U dorosłych pacjentów z NZJ w wieku poniżej 50 lat sugeruje się podanie rekombinowanej szczepionki przeciwko półpaścowi (zalecenie warunkowe, niska pewność dowodów).</p>
Osoby z autoimmunologicznymi chorobami reumatycznymi (AIIRD)		
Międzynarodowe	UpToDate 2023 [67]	<p>Pacjenci z AIIRD, którzy nie zaszczepieni rutynowo zalecanymi szczepionkami (zgodnie z wiekiem lub innymi czynnikami ryzyka), powinni otrzymywać wszelkie potrzebne szczepionki inaktywowane (nieżywe), niezależnie od statusu terapii immunosupresyjnej. Oprócz rutynowych szczepień zalecanych dla populacji ogólnej, dorośli pacjenci z AIIRD, którzy planują rozpocząć leczenie immunosupresyjne lub są w trakcie tego leczenia, wymagają następujących szczepionek inaktywowanych przeciw pneumokokom oraz przeciw półpaścowi, niezależnie od wieku i innych czynników ryzyka. Żywe szczepionki powinny być podawane na 4 tyg. przed zastosowaniem immunosupresji. Można jednak zrobić wyjątki w przypadku pacjentów przyjmujących małe dawki leków immunosupresyjnych, którzy wymagają określonych żywych szczepionek (np. szczepionka przeciw ospie wietrznej, żywa przeciwko półpaścowi) oraz w innych wybranych okolicznościach, gdy korzyści ze szczepienia przewyższają ryzyko odstawienia lub zmniejszenia dawki leków immunosupresyjnych.</p> <p>Zgodnie z zaleceniami ACIP, osoby dorosłe z obniżoną odpornością w wieku ≥ 19 lat mogą otrzymać szczepienie przeciwko półpaścowi rekombinowaną (nieżywą) szczepionką RZV. Zalecenie to obejmuje pacjentów z AIIRD, którzy obecnie otrzymują lub planują rozpocząć leczenie immunosupresyjne; bezpośrednie dane w tej konkretnej populacji są bardzo ograniczone, ale korzyści prawdopodobnie przewyższają ryzyko.</p> <p>Szczepionka RZV jest preferowaną opcją u pacjentów z AIIRD. W idealnym przypadku szczepienie należy zakończyć ≥ 2 tygodnie przed rozpoczęciem immunosupresji, aby zapewnić maksymalną odpowiedź immunologiczną. Jeśli nie można podać szczepionki przed immunosupresją, podajemy szczepionkę tak szybko, jak to możliwe, najlepiej w</p>

Kraj / Region	Organizacja / dokument	Rekomendacje
		<p>okresie, gdy immunosupresja jest niska. Chociaż odpowiedź immunologiczna może być osłabiona, nadal oczekuje się, że szczepienie przyniesie korzyści ochronne u większości pacjentów.</p> <p>Osoby, które otrzymały LZV w przeszłości, powinny zostać ponownie zaszczepione szczepionką RZV, niezależnie od tego, kiedy podano LZV, ze względu na suboptymalną skuteczność i słabnącą z czasem immunogenność.</p> <p>Nie ma danych dotyczących skuteczności klinicznej RZV u pacjentów z aktywną AIIRD. Wykazano, że RZV jest bezpieczna w populacji ogólnej. Nowy adiuwant szczepionki wiąże się z wysokimi wskaźnikami reaktogenności u zdrowych osób dorosłych, co prowadzi do obaw, że może on potencjalnie spowodować zaostrzenie niektórych podstawowych chorób autoimmunologicznych. Jednak większość dowodów pochodząca z badań obserwacyjnych sugeruje, że nie ma znacząco zwiększonego ryzyka zaostrzenia choroby po szczepieniu RZV.</p> <p>W sytuacjach, w których RZV nie jest dostępny, LZV może być alternatywą dla szczepienia pacjentów z AIIRD, którzy planują wkrótce rozpocząć immunosupresję. LZV jest podawany jednorazowo i najlepiej, aby był podany co najmniej miesiąc przed rozpoczęciem leczenia immunosupresyjnego, aby uniknąć ryzyka rozszewu. Aczkolwiek dopuszcza się zastosowanie LZV u pacjentów otrzymujących małe dawki leków immunosupresyjnych. Wykazano, że LZV można bezpiecznie podawać osobom stosującym inhibitory TNF w monoterapii lub w połączeniu z metotreksatem lub prednizonem <10 mg/dobę.</p> <p>Nie ma wyraźnego konsensusu co do tego, kiedy można podać LZV po otrzymaniu umiarkowanych lub wysokich dawek leków immunosupresyjnych. Zasadniczo uzasadnione jest odczekanie co najmniej jednego miesiąca (w zależności od okresu półtrwania leku immunosupresyjnego) lub jednej przerwy między kolejnymi dawkami, a po szczepieniu odroczenie ewentualnego dodatkowego leczenia immunosupresyjnego o min 1 miesiąc.</p> <p>Wykazano, że odporność wywołana przez LZV zmniejsza się w ciągu pięciu do dziesięciu lat po szczepieniu. Tak więc ci, którzy otrzymują LZV, powinni zostać ponownie zaszczepieni szczepionką RZV, gdy tylko stanie się ona dostępna.</p>
Europa	European League Against Rheumatism (EULAR) 2019 [66]	<p>Pacjenci z AIIRD są narażeni na zwiększone ryzyko półpaśca w porównaniu z populacją ogólną, przy czym największe ryzyko zakażenia występuje u pacjentów z zapaleniem wielomięśniowym i toczniem rumieniowatym układowym w każdym wieku. Odnalezione badania wskazują, że LZV jest skuteczna, immunogenna i bezpieczna u pacjentów z AIIRD. Szczepienie powinno być wykonane co najmniej na 4 tygodnie przed podaniem leków modyfikujących przebieg choroby (syntetycznych i biologicznych). Brak wystarczających danych dotyczących skuteczności długoterminowej oraz konieczności podania dawki przypominającej. Ostatnio zarejestrowana szczepionka Shingrix® charakteryzująca się lepszą skutecznością u starszych osób. Skuteczność i bezpieczeństwo RZV nie było dotychczas badane u osób z AIIRD. Z uwagi na fakt, że Shingrix nie jest szczepionką żywą, może ona zastąpić LZV.</p> <p>U pacjentów z grupy wysokiego ryzyka z AIIRD można rozważyć szczepienie przeciwko półpaścowi za pomocą szczepionki LZV.</p>
Osoby z łuszczycą i łuszczycowym zapaleniem stawów (PsA)		
Międzynarodowe	National Psoriasis Foundation 2019 [69]	<p>Szczepionkę żywą LZV można podawać pacjentom z łuszczycą i łuszczycowym zapaleniem stawów (PsA) u pacjentów > 50 r.ż. nie leczonych ogólnoustrojowo lub otrzymujących niskie dawki immunosupresantów (metotreksat<0,4 mg/kg/tydzień lub prednizon<20 mg/dobę). LZV nie należy podawać pacjentom z łuszczycą lub PsA otrzymującym średnie i wysokie dawki konwencjonalnych syntetycznych, biologicznych DMARD lub celowanych syntetycznych DMARD. Jeśli możliwe jest przerwanie podawania tych leków, można podać LZV (zalecenie słabe [siła 2A] oparte na dowodach o ograniczonej jakości [poziomy A, B i C]).</p> <p>U pacjentów z łuszczycą i PsA preferuje się szczepionkę RZV. Jeśli to możliwe, RZV należy podawać pacjentom z łuszczycą i PsA przed rozpoczęciem leczenia ogólnoustrojowego, aczkolwiek można ją bezpiecznie podawać w trakcie stosowania biologicznych DMARD, celowanych syntetycznych DMARD i konwencjonalnych syntetycznych DMARD.</p> <p>RZV należy podawać wszystkim pacjentom z łuszczycą i PsA w wieku >50 lat oraz pacjentom w wieku <50 lat leczonym tofacytynibem, kortykosteroidami</p>

Kraj / Region	Organizacja / dokument	Rekomendacje
		ogólnoustrojowymi lub skojarzoną terapią ogólnoustrojową, ponieważ u tych pacjentów występuje zwiększone ryzyko półpaśca. RZV można rozważyć u pacjentów z łuszczycą i PsA w wieku <50 lat stosujących inne terapie ogólnoustrojowe każdorazowo po indywidualnej ocenie ryzyka (zalecenie słabe [siła 2A] oparte na dowodach o ograniczonej jakości [poziomy A, B i C]).

4.2.3. Grupy ryzyka

Półpasiec może wystąpić tylko u osób, które wcześniej zostały zakażone wirusem ospy wietrznej, najczęściej w następstwie naturalnego zakażenia i przebycia ospy wietrznej lub rzadziej w następstwie szczepienia przeciw ospie wietrznej [10]. Każda osoba, która chorowała na ospę wietrzną, jest zagrożona rozwojem półpaśca. Najczęściej choroba ta dotyczy osób starszych i osób z obniżoną odpornością (niezależnie czy powodem jest choroba podstawowa czy też stosowane leczenie). W tabeli poniżej (Tabela 22) przedstawiono czynniki ryzyka zachorowania i powikłań półpaśca wskazywane w polskich i zagranicznych zaleceniach klinicznych.

Tabela 22. Czynniki zwiększonego ryzyka zachorowania i powikłań półpaśca wskazywane w zaleceniach klinicznych

Kraj / Region	Organizacja / dokument	Grupy ryzyka
	Kuchar 2023 [117]	<p>Wśród czynników i grup ryzyka zachorowania na półpasiec autorzy zaleceń wymieniają:</p> <ul style="list-style-type: none"> wiek >50 lat, wrodzony lub nabyty niedobór odporności, w tym: immunosupresja jatrogena, zakażenie wirusem ludzkiego nabytego niedoboru odporności (HIV), choroba nowotworowa (białaczka, chłoniak, szpiczak mnogi), przeszczepienie narządu mięszowego lub macierzystych komórek krwiotwórczych (HSCT), przewlekła choroba serca, przewlekła choroba wątroby, przewlekła choroba płuc, przewlekła choroba nerek, choroby autoimmunizacyjne, cukrzyca, depresja.
Polska	Opinie ekspertów	<p>Wśród czynników sprzyjających wystąpieniu półpaśca należy wymienić:</p> <ul style="list-style-type: none"> wiek (ryzyko choroby rośnie wraz z wiekiem, szczególnie po 50 r.ż., po 85. roku życia ryzyko półpaśca wynosi 50%), choroby prowadzące do obniżenia odporności typu komórkowego, takie jak rozsiane nowotwory, w tym m.in. białaczki i chłoniaki, zakażenie ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV), choroby autoimmunologiczne, a także leczenie immunosupresyjne (glikokortykosteroidy, leki podawane po przeszczepieniu narządów). <p>Na ciężki przebieg półpaśca narażeni są szczególnie pacjenci po przeszczepieniu szpiku kostnego oraz narządów litych (nerek, serca, wątroby i płuc), którzy przyjmują leki immunosupresyjne, w tym glikokortykosteroidy. Czynnikiem ryzyka jest leczenie choroby nowotworowej za pomocą radioterapii lub chemioterapii [5].</p> <p>Czynniki ryzyka wystąpienia neuralgii półpaścowej są: wiek, płeć żeńska, silny ból przed pojawieniem się wysypki, lokalizacja w obrębie I gałęzi nerwu trójdzielnego, zajęcie dermatomów, które ze sobą nie sąsiadują, cukrzyca, choroba nowotworowa lub inne choroby osłabiające odporność w wywiadzie oraz bardzo ciężki przebieg ostrej fazy choroby, z dużym natężeniem bólu i zajęciem większej liczby dermatomów [18].</p>
USA	ACIP 2022 [55]	<p>Ze względu na swoje zwiększone ryzyko zachorowania szczepienia przeciwko półpaścowi zalecane są u osób z pierwotnymi i wtórnymi niedoborami odporności tj.</p> <ol style="list-style-type: none"> zaburzenia dotyczące limfocytów B (odporność humoralna):

Kraj / Region	Organizacja / dokument	Grupy ryzyka
		<ul style="list-style-type: none"> ciężkie niedobory przeciwciał (np. agammaglobulinemia sprzężona z chromosomem X, pospolity zmienny niedobór odporności), niedobory przeciwciał o łagodniejszym przebiegu (np. izolowany niedobór IgA oraz niedobór podklas IgG), <ol style="list-style-type: none"> zaburzenia dotyczące limfocytów T (odporność komórkowa i humoralna): <ul style="list-style-type: none"> całkowite niedobory odporności (np. SCID, całkowity zespół Di George'a), częściowe niedobory odporności (np. większość chorych z zespołem Di George'a, zespół Wiskotta i Aldricha, ataksja–teleangiectazja), niedobór receptora dla interferonu alfa, niedobór receptora dla interferonu gamma, zaburzenia osi IFN γ – interleukina 12, zaburzenia komórek fagocytyzujących: <ul style="list-style-type: none"> przewlekła choroba ziarniniakowa, zaburzenia fagocytozy niezdefiniowane lub ze współistniejącymi zaburzeniami limfocytów T i komórek NK (np. zespół Chediaka i Higashiego, zaburzenie adhezji leukocytów [LAD], niedobór mieloperoksydazy), zakażenie HIV i AIDS, nowotwór złośliwy, stan po przeszczepieniu, leczenie immunosupresyjne lub radioterapia.
Europa (UE)	European consensus-based (S2k) Guideline 2019 [59]	<p>Wśród czynników ryzyka ciężkiego przebiegu lub powikłań półpaśca wymienia się:</p> <ul style="list-style-type: none"> półpasiec w obrębie głowy i/lub szyi, ból prodromalny o umiarkowanym lub dużym nasileniu lub ból z ostrymi objawami, ciężkie zmiany skórne i/lub objawy rozsiewu w obrębie skóry, objawy zajęcia ośrodkowego układu nerwowego, objawy zajęcia narządów wewnętrznych, wiek >50 lat, niedobór odporności (w przebiegu nowotworu, choroby krwi lub zakażenia HIV, po przeszczepieniu narządu albo szpiku kostnego lub z powodu terapii immunosupresyjnej), półpasiec u pacjenta z ciężką predysponującą chorobą skóry (np. atopowym zapaleniem skóry), obecność zmian w różnych stadiach rozwoju, ogólne pogorszenie stanu zdrowia. <p>Wśród czynników ryzyka wystąpienia PHN wymienia się:</p> <ul style="list-style-type: none"> płeć żeńska, wiek >50 lat, liczba zmian >50, zajęcie dermatomów czaszkowych lub krzyżowych, zmiany krwotoczne i ból prodromalny.
	German Standing Committee on Vaccination (STIKO) / Robert Koch Institute 2019 [60]	<p>Wśród osób powyżej 50. roku życia, które mają zwiększone ryzyko zachorowania z powodu choroby podstawowej czy też niedoboru odporności wymienia się osoby z:</p> <ul style="list-style-type: none"> wrodzonym lub nabytym niedoborem odporności lub immunosupresją, reumatoidalnym zapaleniem stawów, toczkiem rumieniowatym układowym, przewlekłą chorobą zapalną jelit, przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) lub astmą oskrzelową, przewlekłą chorobą nerek, cukrzycą oraz osoby zakażone wirusem HIV.
UK	UK Health Security Agency 2022 [71]	<p>Wśród czynników zwiększonego ryzyka półpaśca autorzy wymieniają generalnie wiek. Ryzyko półpaśca jest również zwiększone u osób z obniżoną odpornością oraz u osób z pewnymi schorzeniami, w tym toczkiem rumieniowatym układowym, reumatoidalnym zapaleniem stawów, cukrzycą oraz ziarniniakowością Wegenera.</p>
Australia	Australian Government Department of Health and Aged Care 2022 [75]	<p>Półpasiec występuje najczęściej u osób, które:</p> <ul style="list-style-type: none"> są w starszym wieku — szczególnie >50 lat, mają obniżoną odporność, przeszły ospę wietrzną w 1. roku życia. <p>Ryzyko reaktywacji wirusa ospy wietrznej i półpaśca w trakcie całego życia wynosi około 50%. Dotyka połowy osób w wieku powyżej 80 lat.</p>

Kraj / Region	Organizacja / dokument	Grupy ryzyka
Kanada	NACI 2022 [77]	<p>Półpasiec występuje najczęściej u osób:</p> <ul style="list-style-type: none"> • w wieku >50 lat, • płci żeńskiej, • z obniżoną odpornością z powodu chorób podstawowych lub terapii immunosupresyjnej, • z chorobami autoimmunologicznymi, w tym reumatoidalnym zapaleniem stawów, toczeniem rumieniowatym układowym i nieswoistym zapaleniem jelit.
	Government of Canada 2022 [78]	<p>Każda osoba, która chorowała na ospę wietrzną, jest zagrożona rozwojem półpaśca. Półpasiec występuje najczęściej u osób starszych i osób z obniżoną odpornością. Najważniejszym czynnikiem ryzyka rozwoju półpaśca jest wiek. Ponad dwie trzecie przypadków występuje u osób powyżej 50 roku życia. To związane z wiekiem ryzyko można wyjaśnić zarówno osłabieniem odporności w miarę upływu czasu po początkowym zakażeniu ospą wietrzną, jak i utratą odporności komórkowej swoistej dla VZV w wyniku naturalnych procesów starzenia. Nasilenie objawów choroby i jej powikłań również wyraźnie wzrasta wraz z wiekiem. Do 10% osób powyżej 65 roku życia zostanie przyjętych do szpitala z epizodem półpaśca.</p>

5. Rekomendacje oraz decyzje finansowe/refundacyjne wybranych instytucji i agencji HTA

W ramach niniejszej analizy poszukiwano rekomendacji oraz decyzji finansowych/refundacyjnych dotyczących stosowania szczepień przeciwko półpaścowi (dla szczepionek Shingrix® lub Zostavax®), wydanych przez następujące instytucje i agencje HTA działające w systemach ochrony zdrowia w różnych krajach:

- AOTMiT – Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (Polska),
- JCVI - *Joint Committee on Vaccination and Immunisation* (Wielka Brytania),
- PBAC – *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (Australia),
- PHARMAC – *Pharmaceutical Management Agency* (Nowa Zelandia),
- CADTH – *Canada's Drug and Health Technology Agency / National Advisory Committee on Immunization* (NACI) (Kanada),
- HAS – *Haute Autorite de Sante* (Francja),
- G-BA - *Gemeinsamen Bundesausschusses* (Niemcy),
- IQWiG - *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen* (Niemcy),
- *Zorginstituut Nederland* (Holandia).

Tabela 23. Wyszukiwanie rekomendacji i decyzji finansowych/refundacyjnych dla szczepionek przeciwko półpaścowi

Źródło informacji medycznej	Zapytanie/sposób wyszukiwania	Wynik	Data ostatniego przeszukania
Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) – http://www.aotm.gov.pl/	Shingrix herpes półpasiec OR półpa* OR półpaśca <i>Przeszukanie strony AOTMiT („Zlecenia MZ” oraz BIP)</i>	2 2 1	1 VIII 2023
<i>Joint Committee on Vaccination and Immunisation</i> (JCVI) - https://www.gov.uk/government/groups/joint-committee-on-vaccination-and-immunisation	herpes zoster shingles shingrix	179 82 340 16	1 VIII 2023

Źródło informacji medycznej	Zapytanie/sposób wyszukiwania	Wynik	Data ostatniego przeszukania
<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)</i> – http://www.pbs.gov.au/	herpes zoster shingles shingrix Wyszukanie na stronie: http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/public-summary-documents-by-product#S	0 6 0 2	1 VIII 2023
<i>Pharmaceutical Management Agency (PHARMAC)</i> – https://pharmac.govt.nz/	herpes zoster shingles shingrix	11 27 20 8	1 VIII 2023
<i>Canada's Drug and Health Technology Agency (CADTH) / National Advisory Committee on Immunization (NACI)</i> – https://www.cadth.ca/	herpes zoster shingles shingrix	93 62 24 1	1 VIII 2023
<i>Haute Autorite de Sante (HAS)</i> – http://www.has-sante.fr/	shingles shingrix	6 3	1 VIII 2023
<i>Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA)</i> - https://www.g-ba.de/	shingles shingrix	12 15	1 VIII 2023
<i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)</i> - https://www.iqwig.de/	herpes zoster shingles shingrix	119 84 7 0	1 VIII 2023
<i>Zorginstituut Nederland</i> - https://www.zorginstituutnederland.nl/ (przeszukanie w zakładce <i>Publication</i>)	herpes zoster shingles shingrix	3 3 3 1	1 VIII 2023

Ani szczepionka Shingrix® ani Zostavax® nie była do tej pory przedmiotem oceny AOTMiT w ramach oceny wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego. W badanym problemie zdrowotnym AOTMiT oceniała tylko wybrane leki stosowane w leczeniu neuralgii półpaścowej (Zlecenia MZ 056/2014; 39/2015; 105/2018).

Spośród pozostałych instytucji JCVI, PBAC, PHARMAC oraz NACI wydały rekomendacje odnośnie do stosowania zarówno szczepionki Shingrix®, jak również szczepionki Zostavax®, natomiast HAS – do tej pory wydał rekomendację tylko dla szczepionki Zostavax® i w listopadzie 2022 r. rozpoczął prace nad przygotowaniem rekomendacji dla szczepionki Shingrix®, a Zorginstituut Nederland – wydał rekomendację tylko dla szczepionki Shingrix®. Nie odnaleziono rekomendacji wydanych przez niemieckie instytucje IQWiG i G-BA w sprawie szczepienia przeciwko półpaścowi, ale szczepionka Shingrix® jest rekomendowana w Niemczech m.in. przez STIKO i finansowana ze środków publicznych (Tabela 24).

Tabela 24. Rekomendacje finansowe wybranych instytucji oraz agencji HTA dotyczące szczepionek przeciwko półpaścowi

Agencja / instytucja	Shingrix®	Zostavax®
Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT)	brak rekomendacji	brak rekomendacji
Joint Committee on Vaccination and Immunisation (JCVI)	pozytywna rekomendacja (II.2018 r.) [88, 90]	pozytywna rekomendacja (IX.2013 r.) (zdecydowano, że szczepionka będzie wycofana z rynku od kwietnia 2023 r.) [88]
Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)	pozytywna rekomendacja (III.2023 r.) [93]	pozytywna rekomendacja (XI.2014 r.) [94]
Pharmaceutical Management Agency (PHARMAC)	pozytywna rekomendacja (VII.2022 r.) [95, 96, 97]	pozytywna rekomendacja (IX.2017 r.) (szczepionka została wycofana z rynku w październiku 2022 r.) [95, 96]
Canada's Drug and Health Technology Agency (CADTH) / National Advisory Committee on Immunization (NACI)	pozytywna rekomendacja (VI.2018 r.) [98, 99]	pozytywna rekomendacja tylko gdy brak możliwości zastosowania Shingrix® (VI.2018 r.) [98, 99]
Haute Autorite de Sante (HAS)	w trakcie przygotowania rekomendacji [100]	pozytywna rekomendacja (X.2014 r.) [101]
Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA)	szczepionka jest rekomendowana i finansowana ze środków publicznych w Niemczech	brak rekomendacji
Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)		
Zorginstituut Nederland	pozytywna rekomendacja (VI.2021 r.) [102]	brak rekomendacji

W lutym 2018 roku **brytyjski JCVI** zalecił stosowanie szczepionki **Shingrix®** u osób z obniżoną odpornością, w przypadku których szczepienie szczepionką **Zostavax®** jest przeciwwskazane, ale które kwalifikują się do szczepień w ramach programu (osoby w wieku 70-79 lat), wskazując, że szczepienie w tej grupie osób jest szczególnie ważne ze względu na wyższe ryzyko wystąpienia półpaśca. W tamtym okresie zapasy szczepionki **Shingrix®** były jednak niewystarczające, by wdrożyć tą rekomendację (szczepionka **Shingrix®** miała być dostępna od 1 września 2021 roku) [88, 89]. W lutym 2019 JCVI zalecił ponadto, aby szczepionka **Shingrix®** była oferowana osobom z obniżoną odpornością w wieku powyżej 50 lat oraz aby powołać grupę roboczą w ramach *Public Health England* w celu opracowania definicji obniżenia odporności, która pomogłaby w kwalifikacji odpowiednich osób z tej grupy do szczepienia przeciwko półpaścowi [90]. W dniu 26 lipca 2023 r. wydano nowe rekomendacje dotyczące programu szczepień przeciwko półpaścowi, które mają obowiązywać od 1 września 2023 r. **Od września 2023 r. szczepionka Shingrix® zastąpi szczepionkę Zostavax® w rutynowym programie szczepień** (szczepienie powinno być oferowane dla osób w wieku 60 lat wraz z programem szczepień wychwytyjących do 80 r.ż.). W przypadku osób z ciężką immunosupresją szczepienie zalecane jest od 50 r.ż. (bez górnej

granicy wieku) [91] (szczegółową definicję tej grupy pacjentów przedstawiono w opisie wytycznych klinicznych w rozdziale 4.2.2).

Australijski PBAC po raz pierwszy ocenił szczepionkę **Shingrix®** w listopadzie 2018 r., wydając negatywną decyzję o jej stosowaniu w ramach narodowego programu szczepień ze względu na niepewność co do wielkości korzyści zdrowotnych, oszacowanego poziomu efektywności kosztowej oraz wpływu na budżet (wniosek dotyczył stosowania szczepienia u osób dorosłych w wieku 60 lat z pięcioletnim okresem szczepień wychwytyjących) [92]. W marcu 2023 roku wydano pozytywną rekomendację dla szczepionki Shingrix® w określonych subpopulacjach. Rekomendacja ta dotyczy stosowania szczepionki w ramach programu szczepień u:

- osób niebędących rdzennymi mieszkańcami Australii **w wieku 70 lat**,
- Aborygenów i mieszkańców wysp w Cieśninie Torresa w wieku ≥ 50 lat oraz
- **osób z obniżoną odpornością w wieku ≥ 18 lat ze stanami wysokiego ryzyka zakażenia półpaścem** (zgodnie z definicją ATAGI są to: przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych, przeszczep narządów mięszzowych, nowotwory hematologiczne oraz zaawansowany lub nieleczony HIV z CD4 $< 250/\mu\text{l}$ lub z wyższą wartością dla CD4, której nie można ustalić na podstawie skutecznej terapii przeciwretrowirusowej; dodatkowo ATAGI wskazuje, że wszystkie osoby otrzymujące regularnie duże dawki ogólnoustrojowych kortykosteroidów, leki modyfikujące przebieg choroby (DMARD) lub chemioterapię są w grupie wysokiego ryzyka półpaśca) [93].

PBAC odłożył w czasie decyzję dotyczącą szerszej populacji osób w wieku ≥ 18 lat z obniżoną odpornością ze zwiększonym ryzykiem zakażenia półpaścem do dalszej oceny ATAGI w zakresie właściwej definicji tej populacji. PBAC nie zaleca szczepienia osób niebędących rdzennymi mieszkańcami w wieku od 65 do 69 lat oraz osób w wieku ≥ 71 lat [93].

W dniu 29 lipca 2022 roku na stronie **nowozelandzkiej PHARMAC** opublikowano decyzję dotyczącą zmiany w programie szczepień przeciwko półpaścowi. Szczepionka Zostavax®, która stosowana była do tej pory, miała być dostępna do czasu wykorzystania posiadanych zapasów w związku z zaprzestaniem dostarczania tej szczepionki przez producenta (szacowano, że do VIII-IX 2022 r.), a później miała być zastąpiona przez szczepionkę **Shingrix®**, która miała być dostępna **dla osób w wieku 65 lat** (szczepionka Shingrix® została wpisana do programu od 1 sierpnia 2022 r.). W dniu 25 października 2022 r. wydano komunikat o wycofaniu szczepionki Zostavax® i od tego czasu finansowana ze środków publicznych jest tylko szczepionka Shingrix®, której dostawy rozpoczęły się od 1 grudnia 2022 roku [95, 96, 97].

Kanadyjski NACI w czerwcu 2018 r. wydał rekomendacje dotyczące stosowania w pierwszej kolejności szczepionki **Shingrix®** ze względu na jej wyższą skuteczność względem **Zostavax®**. Szczepienie zalecano **u osób w wieku od 50 lat** (bez przeciwwskazań). Szczepionka **Shingrix®** jest również rekomendowana u osób, które otrzymały wcześniej szczepionkę **Zostavax®** (po co najmniej roku od szczepienia), albo chorowały na półpasiec (po co najmniej roku od zachorowania). **Jej podanie może być rozważone także u osób w wieku ≥50 lat z obniżoną odpornością** na podstawie indywidualnej oceny stosunku korzyści do ryzyka (szczepionkę należy podać co najmniej 14 dni przed rozpoczęciem leczenia immunosupresyjnego). **Obecnie oceniane jest przez NACI stosowanie szczepionki Shingrix® u osób w wieku 18 lat lub starszych z obniżoną odpornością** (które są lub będą narażone na zwiększone ryzyko półpaśca z powodu niedoboru odporności lub immunosupresji spowodowanej znaną chorobą lub terapią) [98, 99].

Francuski HAS nie wydał do tej pory rekomendacji dla szczepionki **Shingrix®**, choć w odnalezionych dokumentach wskazano, że trwają prace nad opracowaniem zakresu rekomendacji dla szczepionki **Shingrix®** (wydanie rekomendacji planowane było na czerwiec 2023 r.) i program szczepień ma być zmodyfikowany ewentualnie od 2024 roku [100].

Holenderski Zorginstituut Nederland w czerwcu 2021 r. wydał pozytywną opinię dotyczącą szczepionki **Shingrix®**, rekomendując uwzględnienie tej szczepionki na wykazie leków refundowanych (lista 1B i 2). Szczepionka ta miała być dostępna **dla osób powyżej 18 r.ż.:**

- które niedawno przeszły przeszczep komórek macierzystych (allogeniczny lub autologiczny) lub u których planowany jest przeszczep komórek macierzystych,
- z guzem litym lub nowotworem hematologicznym, które są leczone immunosupresyjnie,
- które niedawno przeszły przeszczep narządu; lub dla których planowane jest przeszczepienie narządu,
- zarażonych ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV) [102].

Żadna z dwóch **niemieckich** instytucji (**IQWiG, G-BA**) nie wydała rekomendacji finansowych dotyczących szczepionki przeciwko półpaścowi **Shingrix®**. **STIKO / Robert Koch Institute** zaleca inaktywowaną szczepionkę z adiuwantem **Shingrix®** w zapobieganiu półpaścowi i PHN **u osób w wieku ≥60 lat (szczepienie standardowe) oraz u osób powyżej 50. roku życia, które mają zwiększone ryzyko zachorowania z powodu choroby podstawowej czy też niedoboru odporności**. Szczegółowe zalecenia **STIKO** przedstawione zostały w rozdziale 4.2.2. Szczepionka **Shingrix®** jest finansowana ze środków publicznych w Niemczech.

6. Szczepienia przeciwko półpaścowi w Polsce i w innych krajach

W Programie Szczepień Ochronnych (PSO) na 2023 r. brak szczepień przeciwko półpaścowi (zarówno na wykazie szczepień obowiązkowych, jak i zalecanych) [82]. W biuletynie NIZP-PZH-PIB „Szczepienia ochronne w Polsce” brak danych dotyczących poziomu wyszczepialności przeciwko półpaścowi. Szczepionki Shingrix® i Zostavax® są dopuszczone do stosowania, w praktyce jednak były niedostępne i niesprzedawane na polskim rynku. Obecnie szczepionka Shingrix® jest dostępna w Polsce [83].

Rekomendacje WHO dotyczące programu szczepień rutynowych u dzieci i dorosłych nie obejmują szczepienia przeciwko półpaścowi [84]. Na stronie WHO dostępne są dane dotyczące schematów szczepień, w tym szczepień przeciwko półpaścowi u dorosłych, stosowanych w różnych krajach, które zestawiono w tabeli poniżej (Tabela 25). Tylko w przypadku 16 krajów, w tym 6 krajów europejskich, przedstawiono informacje dotyczące szczepień przeciwko półpaścowi [85].

Tabela 25. Szczepienia przeciwko półpaścowi na świecie – dane WHO [85]

Kraj	Rok	Populacja	Grupa wiekowa (lata)	Opis
Kraje europejskie				
Hiszpania	2022	Grupy ryzyka	≥60	Realizowane tylko w regionach kraju; w wybranych grupach ryzyka
Wielka Brytania i Irlandia Północna	2022	Dorośli Szczepienie wychwytyjące u dorosłych	70 70-80	Szczepienie wychwytyjące dostępne tylko do 80 r.ż.
Izrael	2021	Dorośli	≥60	-
Włochy	2022	Dorośli	65	-
San Marino	2022	Grupy ryzyka	bd	-
Szwajcaria	2022	Dorośli	≥65	Osoby z obniżoną odpornością od 50 roku życia i osoby z poważnie obniżoną odpornością od 18 roku życia
		Grupy ryzyka	≥50 / ≥18	
Pozostałe kraje				
Arabia Saudyjska	2022	Dorośli	≥50	-
Bermudy	2022	Grupy ryzyka	50	Na podstawie skierowania
Kanada	2022	Dorośli	prowinccje: ON (65-70), PEI (≥60) oraz YT (65-79)	Realizowane tylko w niektórych regionach kraju
Kajmany	2022	Dorośli	≥60	-
		Grupy ryzyka	przy pierwszym kontakcie	-
USA	2022	Dorośli	50	-

Kraj	Rok	Populacja	Grupa wiekowa (lata)	Opis
Zjednoczone Emiraty Arabskie	2022	Grupy ryzyka	bd	-
Australia	2022	Dorośli Szczepienie wychwytyjące u dorosłych	70 71-79	Szczepienie wychwytyjące dostępne tylko do 71-79 r.ż.
Guam	2021	Dorośli Grupy ryzyka	50 ≥18	- -
Mariany Północne	2022	Dorośli	50-85	-
Nowa Zelandia	2022	Dorośli	65	-

Dane dotyczące stosowanych schematów szczepienia w różnych krajach dostępne są również na stronie *European Centre for Disease Prevention and Control* (ECDC). W tabeli poniżej (Tabela 26) przedstawiono rekomendowany schemat szczepień przeciwko półpaścowi obowiązujący w poszczególnych krajach europejskich na podstawie danych ECDC [86]. Tylko w przypadku 10 krajów dostępne są dane o zalecanym schemacie szczepień (Austria, Czechy, Estonia, Francja, Niemcy, Grecja, Włochy, Liechtenstein, Luksemburg oraz Hiszpania). W przypadku Austrii i Czech wskazano, że szczepienie nie jest finansowane ze środków publicznych.

Występują różnice pomiędzy krajami w rekomendowanych schematach szczepień:

- tylko w Grecji, Luksemburgu i Hiszpanii zaleca się zastosowanie szczepienia u osób dorosłych poniżej 50 r.ż. (od 18 r.ż.) w wybranych grupach ryzyka, natomiast w przypadku pozostałych krajów szczepienie zalecane jest dopiero u osób w wieku od 50 lat albo starszych,
- w Estonii, Francji, Grecji, we Włoszech, a także w Luksemburgu i Hiszpanii szczepienie rekomendowane jest dopiero od 64 r.ż. lub 65 r.ż. (dodatkowo we Włoszech zaleca się stosowanie szczepienia pomiędzy 50 a 64 r.ż., a w Grecji, Luksemburgu i Hiszpanii od 18 r.ż., ale tylko dla wybranych grup ryzyka),
- w Niemczech szczepienie stosowane jest u osób w wieku 60 lat i tylko z zastosowaniem szczepionki inaktywowanej (Tabela 26).

Tabela 26. Zalecany schemat szczepienia przeciwko półpaścowi w poszczególnych krajach europejskich (dane ECDC) [86]

Kraj	Wiek (lata)							
	18-49	50	60	64	65	74	75	≥76
Austria					#			
Czechy					#			
Estonia								
Francja					1			
Niemcy			2					
Grecja		3			4			
Włochy								
Liechtenstein								

Kraj	Wiek (lata)							
	18-49	50	60	64	65	74	75	≥76
Luksemburg		5					6	
Hiszpania		7					8	
	Rekomendacja ogólna							
	Rekomendacja tylko dla wybranych grup							

- brak finansowania ze środków publicznych

1: Więcej informacji można znaleźć na stronie: <http://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=389>

2: 2 dawki z odstępem 2 do 6 miesięcy pomiędzy dawkami. Szczepienie inaktywowaną szczepionką przeciwko półpaścowi (dokument informacyjny z zaleceniami: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00103-019-02882-5>)

3: 2 dawki (szczepionka RZV) u osób z obniżoną odpornością z 2 lub więcej epizodami półpaśca

4: LZV dla osób w wieku 60-75 lat, RZV dla osób z obniżoną odpornością

5: w okresie immunosupresji lub przed okresem immunosupresji. 2 dawki w odstępie 1-2 miesięcy

6: 2 dawki w odstępie 6-8 miesięcy

7: zalecane dla dorosłych z określonymi czynnikami ryzyka. Dwie dawki z minimalnym odstępem 2 miesięcy między dawkami. Szczepienie inaktywowaną szczepionką (dodatkowe informacje:

https://www.sanidad.gob.es/areas/promocionPrevencion/vacunaciones/programasDeVacunacion/docs/HeipesZoster_RecomendacionesVacunacion.pdf)

8: dwie dawki z minimalnym odstępem 2 miesięcy między dawkami. Szczepienie inaktywowaną szczepionką (dodatkowe informacje:

https://www.sanidad.gob.es/areas/promocionPrevencion/vacunaciones/programasDeVacunacion/docs/HeipesZoster_RecomendacionesVacunacion.pdf)

Dane dotyczące dostępności szczepień przeciwko półpaścowi m.in. w krajach europejskich zaprezentowano również w przeglądzie Pan 2022 [29] (Tabela 27). Do danych tych należy jednak podchodzić z pewną ostrożnością. Na przykład w przypadku Polski w przeglądzie Pan 2022 oparto się na publikacji Albrecht 2015, w której wskazano, że tylko LZV została zarejestrowana w Polsce [24], podczas gdy obecnie obie szczepionki przeciwko półpaścowi są w Polsce zarejestrowane, ale tylko szczepionka Shingrix® jest dostępna.

Tabela 27. Dostępność szczepień przeciwko półpaścowi w krajach europejskich – Pan 2022 [29]

Kraj	Rok wprowadzenia szczepień	Wiek osób (lata)	Stosowana aktualnie szczepionka
Austria	2019	50+, 18+ (ICs)	RZV
Czechy	2019	50+, 18+ (ICs)	LZV/RZV
Francja	2015	65-74	LZV
Niemcy	2018	60+, 50+ (MCs)	RZV
Grecja	2011	60+	LZV
Irlandia	-	50+ (MCs)	LZV/RZV
Włochy	2017	65+, 50+ (MCs)	LZV/RZV
Hiszpania	2021	50+, 18+ (ICs)	LZV/RZV
Holandia	2019 (warunkowo)	60+	LZV/RZV
Norwegia	-	50+	LZV
Polska	-	-	LZV*

Kraj	Rok wprowadzenia szczepień	Wiek osób (lata)	Stosowana aktualnie szczepionka
Szwecja	-	50+	LZV/RZV
Szwajcaria	2017	65–79, 50+ w przypadku podejrzenia immunosupresji	LZV
UK	2013	70–79	LZV

RZV- szczepionka rekombinowana lub Shingrix; LZV - szczepionka żywa lub Zostavax; ICs - z obniżoną odpornością; MCs – z chorobami współistniejącymi;

* - dane opierają się wyłącznie na publikacji Albrecht 2015; szczepionka Zostavax® jest zarejestrowana w Polsce, jednak niedostępna, dodatkowo szczepionka Shingrix® jest również zarejestrowana w Polsce i obecnie już dostępna na rynku

Brak danych dotyczących poziomu wyszczepialności przeciwko półpaścowi w różnych krajach w bazach takich jak baza WHO *Immunization Data* (<https://immunizationdata.who.int/>), UNICEF Immunization Data (<https://data.unicef.org/resources/dataset/immunization/>), World Bank (<https://data.worldbank.org/indicator>) albo Eurostat (<https://ec.europa.eu/eurostat/data/database>).

Na podstawie odnalezionych doniesień można wskazać, że:

- **poziom wyszczepialności przeciwko półpaścowi różni się w zależności od kraju;**
- na poziom wyszczepialności ma wpływ m.in. poziom finansowania szczepienia ze środków publicznych oraz okres, jaki upłynął od wprowadzenia szczepienia (im dłużej program funkcjonuje, tym poziom wyszczepialności jest najczęściej wyższy, dotyczy to w szczególności krajów, w których wprowadzono szczepienia wychwytyjące dla starszych roczników, albo szczepienie jest dostępne dla szerszej grupy osób starszych, nie tylko dla jednego rocznika);
- najnowsze dane *UK Health Security Agency* (na koniec marca 2023 r.) wskazują, że w **Wielkiej Brytanii** w grupie osób, do których kierowany jest publiczny program szczepień (osoby w wieku 70-79 lat), poziom wyszczepialności jest najwyższy w najstarszych rocznikach kwalifikujących się do szczepień - najwyższą skumulowaną wyszczepialność zaobserwowano wśród osób w wieku 79 lat (82,6%), natomiast najniższą (48,3%) odpowiednio u osób w wieku 71 lat; poziom wyszczepialności w kohorcie, która ukończyła 70 lat w III kwartale 2022 r., mierzony na koniec marca 2023 r. wynosił 35,1% [103]; wyszczepialność (dorośli w wieku 70 lat) spadła od początku programu z 61,8% w 2013/14 do 31,2% w 2021/22. Mimo to dzięki programowi szczepień wychwytyjących do 80 r.ż. wyszczepialność sięgała 80,7% dla 79-latków w latach 2021/2022 [91];
- w **Szkocji** w sezonie 2020/21 poziom wyszczepialności wynosiły 53,9% w grupie osób w wieku od 70 do 79 lat (dane od września 2020 r. do czerwca 2021 r. włącznie) [87];

- w **Kanadzie** mimo pozytywnych rekomendacji NACI szczepionka przeciwko półpaścowi jest refundowana tylko w niektórych prowincjach; na podstawie badania przeprowadzonego w prowincji Alberta oszacowano, że 8% osób w wieku 60 lat lub starszych zaszczepionych jest przeciwko półpaścowi, pomimo braku publicznego programu szczepień, natomiast w prowincji Ontario, gdzie funkcjonuje publiczny program szczepień, poziom wyszczepialności jest wyższy (brak dokładniejszych danych) [98]; na podstawie innego źródła danych można wskazać, że w 2019 r. wyszczepialność przeciwko półpaścowi wynosiła 27,6% w grupie Kanadyjczyków w wieku 50 lat lub starszych [104] i poziom ten był bardzo podobny w 2021 r. – 27,4% [105];
- szacuje się, że w **Stanach Zjednoczonych** około 35% osób starszych jest zaszczepiona przeciwko półpaścowi [106], szczepionka Zostavax® nie jest już dostępna w Stanach Zjednoczonych od 18 listopada 2020 r., rekomendowaną i stosowaną szczepionką jest szczepionka Shingrix® [107];
- w **Australii** oszacowany skumulowany wskaźnik wyszczepialności (dla populacji w wieku 70-79 lat) na dzień 31 grudnia 2018 roku w grupie osób korzystających regularnie (co najmniej jedna wizyta rocznie w ciągu ostatnich 2 lat) z podstawowej opieki zdrowotnej wynosił 46,9% (lub odpowiednio 41,6%, przyjmując inną definicję regularności korzystania ze świadczeń) [108];
- w **Niemczech** w pierwszym roku (2019 r.) po wprowadzeniu szczepionki Shingrix® poziom wyszczepialności wynosił 1,5%; w kolejnych latach poziom ten rósł i wynosił odpowiednio 5,0% w drugim roku (2020 r.) oraz 11,5% w trzecim roku (2021 r.). Poziom *compliance*, tj. odsetek osób, które przyjęły drugą dawkę szczepienia przeciwko półpaścowi, wynosił natomiast około 70% (w 2021 roku) [109, 110, 111];
- w **Grecji** szacowany poziom wyszczepialności przeciwko półpaścowi u osób starszych wynosi 20% [112].

Oparte na dowodach wytyczne i zalecenia dotyczące szczepienia przeciw półpaścowi są często aktualizowane w odpowiedzi na nowe dowody naukowe. W ramach niniejszej analizy odnaleziono przegląd rekomendacji (Sullivan 2023 [17]) dotyczących szczepień przeciwko półpaścowi w grupie osób immunokompetentnych oraz w grupach ryzyka. U osób z prawidłową odpornością w wieku 50 lat i starszych powszechnie zaleca się RZV i LZV. Większość krajów nie zaleca LZV w grupach ryzyka, natomiast zalecenia dotyczące RZV często zależą od określonych warunków, w tym wieku i ryzyka półpaśca (Tabela 28).

Tabela 28. Zestawienie wytycznych i rekomendacji dotyczących szczepień przeciwko półpaścowi na podstawie przeglądu Sullivan 2023 [17]

Wytyczne		Populacja immunokompetentna	Grupy ryzyka	Grupy ryzyka – uszczegółowienie rekomendacji
Międzynarodowe	WHO	Ze względu na nieznaną obciążenie półpaścem w większości krajów i niewystarczające dane dotyczące stosowania tego stosunkowo nowego szczepienia, WHO nie wydaje obecnie żadnych zaleceń dotyczących rutynowego stosowania szczepień przeciwko HZ.		Kraje, zwłaszcza te ze starzejącą się populacją, mogą zdecydować się na wprowadzenie rutynowego szczepienia przeciw półpaścowi, jeśli uznają to za korzystne.
	Ameryka Północna			
USA	CDC, ACIP	RZV: ≥50 lat, w tym osoby wcześniej zaszczepione LZV, szczepionką przeciw ospie wietrznej lub z historią półpaśca LZV: nie jest już dostępna	RZV: ≥19 lat, u których występują lub będą występowały niedobory odporności lub obniżona odporność z powodu choroby lub terapii LZV: nie jest już dostępna	brak
Kanada	NACI	RZV: ≥50 lat, w tym osoby, które wcześniej otrzymały LZV lub przeszły półpaśca LZV: ≥60 lat, jeśli RZV jest przeciwwskazana	RZV: w indywidualnych przypadkach można rozważyć u osób w grupie ryzyka w wieku ≥50 lat LZV: niezalecana	Rekomendacja w oparciu o opinię eksperta. NACI dokona przeglądu dowodów w miarę ich rozwoju
	CIQ	RZV: ≥50 lat, w tym osoby, które wcześniej otrzymały LZV lub przeszły półpaśca (≥12 miesięcy) LZV: niezalecana	RZV: ≥18 lat i dopuszczona do stosowania u dorosłych w wieku 18–49 lat z przewlekłymi schorzeniami zwiększającymi ryzyko półpaśca lub jego powikłań (w tym RZS, SLE, nieswoiste zapalenia jelit, POChP, astma oskrzelowa, przewlekła choroba nerek i cukrzyca insulinozależna) LZV: niezalecana	CIQ preferuje RZV zamiast LZV
Ameryka Południowa				
Brazylia	SBIIm	RZV: ≥50 lat, w tym osoby, które wcześniej otrzymały LZV lub przeszły półpaśca LZV: rutynowe szczepienie dla osób w wieku ≥60 lat	RZV: ≥18 lat u osób z grup ryzyka lub osób z innymi chorobami zwiększającymi ryzyko półpaśca, np. cukrzycą LZV: niezalecana	SBIIm preferuje RZV zamiast LZV
Europa				
Niemcy	STIKO	RZV: ≥60 lat, w tym osoby wcześniej zaszczepione LZV, szczepionką przeciw ospie wietrznej lub z historią półpaśca LZV: niezalecana	RZV: ≥50 lat u osób z niedoborem odporności lub immunosupresją LZV: niezalecana	STIKO podaje listę przykładów grup ryzyka, w tym wrodzony lub nabyty niedobór odporności lub immunosupresja, HIV, RZS, SLE, przewlekłe nieswoiste zapalenie jelit, POChP lub astma oskrzelowa, przewlekła niewydolność nerek i cukrzyca

Wytyczne		Populacja immunokompetentna	Grupy ryzyka	Grupy ryzyka – uszczegółowienie rekomendacji
UK	JCVI	RZV: ≥ 60 lat LZV: ≥ 70 lat ze szczepieniem wychwytyjącym u dorosłych w wieku 70–79 lat	RZV: podawana osobom w wieku 70–79 lat z zaburzeniami odporności lub leczeniem immunosupresyjnym LZV: niezalecana	Osoby w klinicznych grupach ryzyka: RZS, IBD, choroby dermatologiczne, choroby nerek, brak lub dysfunkcja śledziony, otrzymujące leczenie mesalazyną, lekiem przeciwwirusowym lub kortykosteroidami
Holandia	Health Council, National Health Care Institute	RZV: ≥ 50 lat LZV: niezalecana	RZV: ≥ 18 lat ze zwiększonym ryzykiem półpaśca	Zwiększone ryzyko zdefiniowano jako osoby, które niedawno przeszły przeszczep komórek macierzystych lub mają planowany przeszczep, osoby z guzem litym lub rakiem hematologicznym, które są leczone immunosupresyjnie, osoby, które niedawno przeszły przeszczep narządu lub mają planowany przeszczep oraz osoby zakażone HIV
Hiszpania	CISNS	RZV: ≥ 65 lat (po potwierdzeniu dostępności dawki), w tym osoby, które wcześniej otrzymały LZV	RZV: ≥ 18 lat z grupy ryzyka	Grupy ryzyka obejmują: HSCT, transplantacja narządów, HIV, guzy łagodne w trakcie chemioterapii, nowotwory hematologiczne i leczenie lekami anty-JAK (kinaza janusowa)
Czechy	Vaccinology Society	RZV: ≥ 50 lat LZV: ≥ 50 lat	brak	Brak określonych zaleceń dla grup ryzyka
Austria	National Vaccination Committee	RZV: ≥ 50 lat, w tym osoby, które wcześniej otrzymały LZV lub przeszły półpaśca RZV jest preferowana	RZV: ≥ 50 lat z grupy wysokiego ryzyka lub < 50 lat z grupy wysokiego ryzyka na podstawie indywidualnych przypadków	Wysokie ryzyko jest klasyfikowane jako ciężkie choroby podstawowe i/lub ciężka immunosupresja
Francja	HSCP	LZV: rutynowe szczepienie dla osób w wieku 65–74 lat, w tym osób, które miały już jeden lub więcej epizodów półpaśca	LZV: przeciwwskazana u osób z grup ryzyka	brak
Szwecja	Public Health Authority	RZV: ≥ 50 lat LZV: ≥ 50 lat	RZV: ≥ 18 lat i zwiększone ryzyko półpaśca według indywidualnej oceny LZV: niezalecana u osób z grup ryzyka, chorych na gruźlicę i kobiet w ciąży	Indywidualna ocena uwzględnia zwiększone ryzyko półpaśca i neuralgii popółpaścowej wraz z wiekiem oraz indywidualne czynniki ryzyka oprócz wieku wystąpienia półpaśca i jego powikłań
Belgia	SHC	RZV: ≥ 60 lat RZV preferowana względem LZV	RZV: osoby z grup ryzyka, w tym osoby w wieku ≥ 16 lat leczone immunosupresyjnie i leczone terapią anty-JAK (kinaza janusowa)	Rekomendacja preferująca stosowanie RZV
Włochy	Ministerstwo Zdrowia, National Vaccination Plan	RZV: ≥ 65 lat LZV: ≥ 65 lat	RZV: ≥ 50 lat dla osób z grupy ryzyka LZV: ≥ 50 lat dla osób z grupy ryzyka	Grupy ryzyka obejmują cukrzycę, choroby sercowo-naczyniowe, POChP oraz konieczność terapii immunosupresyjnej

Wytyczne		Populacja immunokompetentna	Grupy ryzyka	Grupy ryzyka – uszczegółowienie rekomendacji
Grecja	Ministerstwo Zdrowia	LZV: ≥60 lat	LZV: ≥60 lat, z wyjątkiem kobiet w ciąży i osób z obniżoną odpornością	W przypadku przeciwwskazań szczepić co najmniej 1 miesiąc przed rozpoczęciem leczenia immunosupresyjnego
Szwajcaria	Federal Vaccination Commission	RZV: ≥65 lat, niezależnie od historii ospy wietrznej i półpaśca LZV: 65-79 lat	RZV: ≥18 lat z obecnym ciężkim niedoborem odporności lub z leczeniem immunosupresyjnym w najbliższej przyszłości, ≥50 lat z obecnym lub przyszłym niedoborem odporności związanym ze zwiększonym ryzykiem półpaśca LZV: przeciwwskazana	Podwyższone ryzyko definiuje się jako: aktywne leczenie raka Dotyczy to również np. pacjentów z RZS, ciężką astmą/POChP, niedostatecznie kontrolowaną cukrzycą typu 1 i innymi chorobami autoimmunologicznymi
Irlandia	NIAC	RZV: ≥50 lat, w tym osoby z HZ w wywiadzie lub które otrzymały wcześniej LZV LZV: ≥50 lat	RZV: brak LZV: brak ostatecznej rekomendacji	LZV: moment szczepienia zależy od tego, kiedy planowana jest immunosupresja i od stanu zdrowia. Szczepienie powinno nastąpić ≥4 tygodnie przed rozpoczęciem leczenia immunosupresyjnego
Azja i Pacyfik				
Australia	ATAGI	RZV: ≥50 lat, w tym osoby, które wcześniej otrzymały LZV lub przeszły półpaśca LZV: ≥50 lat RZV jest preferowana w stosunku do LZV	RZV: ≥18 lat u osób z grup ryzyka LZV: ≥50 lat jest ogólnie przeciwwskazana, ale może być podawana osobom z łagodnym upośledzeniem odporności, jeśli RZV jest niedostępna (w indywidualnych przypadkach)	Osoby z grup ryzyka definiuje się jako osoby z wrodzonym lub nabytym zaburzeniem odporności, z określonym stanem zdrowia lub leczone immunosupresyjnie
Tajlandia	IDAT	LZV: ≥60 lat	brak	brak
Malezja	Ministerstwo Zdrowia	LZV: ≥50 lat	LZV: ≥50 lat w grupie wysokiego ryzyka	brak
Korea Południowa	KSID Committee on Adult Immunization	LZV: ≥60 lat, o ile nie ma przeciwwskazań	LZV: 50–59 lat, w zależności od indywidualnych uwarunkowań zdrowotnych	brak
Hong Kong	HKMA	RZV: ≥50 lat, w tym osoby z HZ w wywiadzie lub które otrzymały wcześniej LZV (w miarę zmniejszania się ochrony) RZV jest preferowany	brak	brak

Wytyczne		Populacja immunokompetentna	Grupy ryzyka	Grupy ryzyka – uszczegółowienie rekomendacji
Nowa Zelandia	Ministerstwo Zdrowia	<p>RZV: ≥50 lat (zalecana, ale niefinansowana), w tym osoby, które wcześniej otrzymały LZV lub przeszły półpaśca; finansowana od 65 r.ż.</p> <p>LZV: ≥65 lat, w tym osoby z HZ w wywiadzie (wcześniej finansowana, ale dostawy przerwane w sierpniu 2022 r.; do zastąpienia przez RZV)</p>	<p>RZV: ≥18 lat u osób ze zwiększonym ryzykiem półpaśca (zalecana, ale niefinansowana)</p> <p>LZV: zalecana, ale niefinansowana u osób, u których występuje zwiększone ryzyko półpaśca (dostawa przerwana w sierpniu 2022 r.; zastąpienie przez RZV)</p> <p>RZV jest preferowana w stosunku do LZV u osób z grup ryzyka ≥50 lat</p>	<p>RZV: w tym osoby, które otrzymały lub były po przeszczepie narządów mięszzowych, terapii immunosupresyjnej, HSCT lub radioterapii ogólnoustrojowej oraz osoby z chorobą zapalną o podłożu immunologicznym, schyłkową chorobą nerek, POChP, cukrzycą, depresją, zaburzeniami psychicznymi lub zakażeniem HIV</p>
Bliski Wschód				
Izrael	Ministerstwo Zdrowia	LZV: ≥60 lat	brak	brak
Arabia Saudyjska	Ministerstwo Zdrowia	LZV: ≥50 lat	brak	brak

7. Wstępna analiza kliniczna

W celu odnalezienia najważniejszych badań klinicznych dotyczących szczepionki Shingrix, przeszukano bazę informacji medycznej *Medline* (przez *PubMed*) oraz rejestry badań klinicznych *ClinicalTrials.gov* (<https://www.clinicaltrials.gov/>) i *GSK Study Register* (<https://www.gsk-studyregister.com/en/>). Wstępne przeszukanie przeprowadzono w dniu 19 lipca 2022 r. (strategie oraz sposób i wyniki wyszukiwania przedstawiono w tabelach poniżej).

Tabela 29. Strategia wyszukiwania w bazie *Medline* (*PubMed*)

Lp.	Słowo kluczowe	Wynik wyszukiwania
#1	herpes zoster	18,966
#2	human herpesvirus 3	7,783
#3	zoster	23,189
#4	zona	38,280
#5	shingles OR shingl*	20,230
#6	varicella	20,175
#7	varicellovirus	14,557
#8	varicellovir*	454
#9	"Herpes Zoster"[Mesh]	12,835
#10	hhv3	7,801
#11	hhv-3	7,794
#12	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11	57,536
#13	vaccines OR vaccine OR immunization OR vaccin* OR immuni*	162,435
#14	#12 AND #13	13,406
#15	"Herpes Zoster Vaccine"[Mesh]	1,035
#16	herpes zoster vaccine	2,466
#17	Shingrix	288
#18	Zostavax	2,481
#19	GSK1437173A OR GSK-1437173A OR 1437173A	2
#20	HZ/su	41
#21	#14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20	13,514
#22	randomized OR randomly OR random OR random* OR RCT OR double-blind OR single-blind OR crossover	1,664,727
#23	#21 AND #22	874

Tabela 30. Strategia wyszukiwania w rejestrze badań *ClinicalTrials.gov*

Lp.	Słowo kluczowe	Wynik wyszukiwania
#1	Shingrix OR HZ/su OR 1437173A	59

Tabela 31. Strategia wyszukiwania w rejestrze badań *GSK Study Register*

Lp.	Słowo kluczowe	Wynik wyszukiwania
#1	herpes OR shingles OR zoster OR shingrix (zakończone badania interwencyjne dotyczące szczepionek)	42
#2	Shingrix OR HZ/su OR 1437173A (badania dotyczące szczepionek)	47

By odnaleźć wszystkie kluczowe badania kliniczne, przeprowadzono również weryfikację wyszukania, porównując odnalezione badania z wynikami przeszukania przeprowadzonego w ramach przeglądu systematycznego *The Cochrane Collaboration*, w którym oceniono skuteczność i bezpieczeństwo szczepień przeciwko półpaścowi w grupie zdrowych osób starszych – Gagliardi 2019 [122]. Niniejsza analiza zawiera wszystkie badania włączone do tego przeglądu, a także wiele innych, nie zawężając wyszukania do populacji osób bez czynników ryzyka oraz uwzględniając także najnowsze doniesienia naukowe opublikowane po 2019 roku.

Łącznie w ramach niniejszej analizy **zidentyfikowano 19 zakończonych randomizowanych badań** klinicznych (badania z opublikowanymi wynikami w formie publikacji pełnotekstowej w czasopiśmie naukowym lub wynikami dostępnymi w rejestrze badań klinicznych) oceniających zastosowanie szczepionki Shingrix® przeciwko półpaścowi, w tym badania dla porównania:

- Shingrix® vs brak szczepienia/placebo w populacji osób od 50 r.ż. bez czynników ryzyka – 3 badania, w tym 2 duże badania III fazy – ZOE-50/70 (Zoster-006 i Zoster-022),
- Shingrix® vs brak szczepienia/placebo u osób od 18 r.ż. w grupach ryzyka – 6 badań,
- Shingrix® vs Shingrix® w różnych schematach / formułach albo inna szczepionka – 10 badań;

Charakterystykę i najważniejsze wnioski badań przedstawiono poniżej (Tabela 32 i Tabela 33).

Dodatkowo zidentyfikowano 13 randomizowanych badań w toku lub w przypadku których brak publikacji wyników (Tabela 34).

Najważniejszymi badaniami dla szczepionki Shingrix® są 2 duże randomizowane badania III fazy – ZOE-50 i ZOE-70 (Zoster-006 i Zoster-022), w których oceniono podanie domięśniowe Shingrix® w schemacie 2-dawkowym (z odstępem 2 miesiące pomiędzy dawkami) względem placebo w grupie osób starszych (odpowiednio w wieku co najmniej 50 lat lub co najmniej 70 lat).

Do badania **ZOE-50** zakwalifikowano 15 411 osób (wiek: śr. 62,3 lat) – 7 698 zaszczepiono szczepionką przeciwko półpaścowi, a 7 713 otrzymało placebo. W ciągu ponad 3 lat obserwacji w całej populacji (niezależnie od liczby otrzymanych dawek) skuteczność kliniczną szczepionki w zapobieganiu zachorowaniom na półpasiec oszacowano na **97,2%** (CI95%: 93,7–99,0). W analizie uwzględniającej przynależność uczestników do grup wiekowych (50–59 lat, 60–69 lat, ≥60 lat i ≥70 lat) skuteczność szczepienia była podobna i wyniosła odpowiednio: 96,6% (CI95%: 89,6–99,4), 97,4% (CI95%: 90,1–99,7), 97,6 (CI95%: 92,7–99,6) i 97,9% (CI95%: 87,9–100,0) [1, 123].

Do badania **ZOE-70** włączono 13 900 osób (wiek śr.: 75,6 lat) – 6 950 zaszczepiono szczepionką przeciwko półpaścowi, a kolejne 6 950 otrzymało placebo. W ciągu prawie 4 lat obserwacji skuteczność kliniczną (niezależnie od liczby otrzymanych dawek) szczepionki, w porównaniu z placebo,

w zapobieganiu zachorowaniom na półpasiec oszacowano na **89,8%** (CI95%: 84,2–93,7). W analizie w grupach wiekowych wykazano podobną skuteczność: 90% (CI95%: 83,5–94,4) u osób w wieku 70-79 lat oraz 89,1% (CI95%: 74,6–96,2) u osób w wieku 80 lat i starszych [124].

W **łączonej analizie wyników ZOE-50 i ZOE-70** dla populacji 16 596 osób w wieku ≥ 70 lat skuteczność kliniczna szczepionki wyniosła **91,3%** (CI95%: 86,8–94,5) **w zapobieganiu zachorowaniom na półpasiec i 88,8%** (CI95%: 68,7–97,1) **w profilaktyce nerwoból popółpaścowego** [124].

Badania ZOE-50 i ZOE-70 nie były zaplanowane w celu wykazania skuteczności w podgrupach osób osłabionych, w tym osób z wieloma chorobami współistniejącymi, niemniej jednak osoby te nie były wykluczone z badań. W badaniach tych wzięło udział około 13 000 osób z zaburzeniami zdrowotnymi, w tym ze schorzeniami zwiększającymi ryzyko wystąpienia HZ. Analiza retrospektywna (*post hoc*) dotycząca skuteczności w zapobieganiu potwierdzonemu HZ u osób z typowymi schorzeniami (przewlekła choroba nerek, przewlekła obturacyjna choroba płuc, choroba wieńcowa, depresja lub cukrzyca) wykazała, że skuteczność szczepionki w tej grupie jest zgodna z ogólną skutecznością w zapobieganiu HZ [1].

W analizie zbiorczej dla **ZOE-50 i ZOE-70**, szczepionka Shingrix® wpływała na znaczące **zmniejszenie częstości występowania powikłań związanych z półpaścem innych niż PHN** (zapalenie naczyń na tle HZ, choroba o przebiegu rozsianym, powikłania oczne, powikłania neurologiczne (w tym udar) oraz powikłania trzewne) o 93,7% (CI95%: 59,5; 99,9) i 91,6% (CI95%: 43,3; 99,8), odpowiednio u osób w wieku ≥ 50 lat (1 w porównaniu do 16 przypadków) i osób w wieku ≥ 70 lat (1 w porównaniu do 12 przypadków). W badaniach nie stwierdzono powikłań trzewnych lub udaru [1].

W badaniach **ZOE-50 i ZOE-70** obserwowano ogólną tendencję do występowania mniej nasilonego **bólu związanego z HZ** u osób zaszczepionych Shingrix® w porównaniu z placebo. U osób w wieku ≥ 70 lat z co najmniej jednym potwierdzonym epizodem HZ (analiza zbiorcza badań ZOE-50 i ZOE-70), szczepionka Shingrix® znacząco zmniejszała **wykorzystanie i czas przyjmowania leków przeciwbólowych** w związku z HZ, odpowiednio o 39,0% (CI95%: 11,9; 63,3) i 50,6% (CI95%: 8,8; 73,2). Mediana czasu przyjmowania leków przeciwbólowych w grupie osób zaszczepionych szczepionką Shingrix® i w grupie placebo wynosiła odpowiednio 32 i 44 dni [1].

Przeprowadzono również **ocenę uciążliwości choroby** (ang. *burden-of-illness*, BOI), uwzględniając częstość występowania półpaśca oraz nasilenie i czas trwania ostrego i przewlekłego bólu związanego z półpaścem w okresie 6 miesięcy po wystąpieniu wysypki. Skuteczność w redukcji BOI wynosiła 98,4% (CI95%: 92,2; 100) u osób w wieku ≥ 50 lat (ZOE-50) i 92,1% (CI95%: 90,4; 93,8) u osób w wieku ≥ 70 lat (analiza zbiorcza badań ZOE-50 i ZOE-70) [1].

Szczepionka Shingrix® oceniana była również w badaniach randomizowanych ukierunkowanych na ocenę szczepień w wybranych subpopulacjach, grupach ryzyka półpaśca. Dostępne są wyniki randomizowanych badań klinicznych, które potwierdzają skuteczność/immunogenność szczepionki i dobry profil bezpieczeństwa w takich grupach dorosłych pacjentów jak:

- po przeszczepie autologicznym krwiotwórczych komórek macierzystych (HSCT) (ZOE-HSCT, Zoster-002),
- po przeszczepie nerek (leczeni immunosupresyjnie) (Zoster-041),
- z nowotworami hematologicznymi (leczeni immunosupresyjnie) (Zoster-039),
- z guzami litymi (leczeni chemioterapią) (Zoster-028),
- z HIV (Zoster-015).

Szczepionka Shingrix® badana również jest (badania trwające) bądź była (badania zakończone) **w wielu badaniach nierandomizowanych** w takich grupach pacjentów jak:

- oczekujący na przeszczep nerki (NCT04128189),
- po przeszczepie płuc (NCT03493776),
- z umiarkowanym do ciężkiego wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego przyjmujący tofacytynib (NCT03591770),
- z zapaleniem jelit leczeni wedolizumabem (NCT03798691),
- w przewlekłej białaczce limfocytowej (CLL) i CLL leczonej inhibitorem kinazy tyrozynowej Brutona (BTK-I) (NCT03702231),
- z RZS leczeni inhibitorami JAK (NCT03886038),
- z przewlekłą białaczką limfocytową i makroglobulinemią Waldenströma leczonych inhibitorami BTK pierwszego rzutu (NCT03771157),
- po przeszczepie narządu litego (NCT03993717),
- którzy wcześniej otrzymali szczepionkę Zostavax® (NCT02581410),
- którzy w przeszłości przeszli półpaśca (NCT01827839).

Odnalezione w ramach niniejszej analizy 2 przeglądy systematyczne z metaanalizą wskazują na:

- istotnie statystycznie wyższą skuteczność szczepionki Shingrix® w porównaniu z placebo w odniesieniu do zapobiegania przypadkom półpaśca oraz neuralgii półpaścowej,
- brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy Zostavax® a placebo w odniesieniu do zapobiegania przypadkom półpaśca,
- istotnie statystycznie wyższą skuteczność szczepionki Shingrix® w porównaniu ze szczepionką Zostavax® w odniesieniu do zapobiegania przypadkom półpaśca oraz neuralgii półpaścowej [125, 126].

Tabela 32. Charakterystyka odnalezionych badań randomizowanych dla szczepionki Shingrix®

Badanie (kraj)	Typ badania	Okres obserwacji	Interwencja		Liczebność populacji		Opis populacji
			grupa badana	grupa kontrolna	grupa badana	grupa kontrolna	
RZV vs brak szczepienia w populacji osób od 50 r.ż. bez czynników ryzyka							
ZOE-70 Zoster-022 Cunningham 2016 [129] (Europa, Ameryka Pn., Ameryka Łac., Azja, Australia) NCT01165229 NCT01165177	RCT, podwójnie zaślepienie, III faza	3,7 lata (skuteczność) 4 lata (bezpieczeństwo) follow-up do 10 lat	Shingrix® 2 dawki w odstępie 2 mies. (IM) (GSK1437173A)	placebo IM 2 dawki w odstępie 2 mies.	6950	6950	≥70 lat
ZOE-50 Zoster-006 LaI 2015 [130] (Europa, Ameryka Pn., Ameryka Łac., Azja, Australia) NCT01165177	RCT, podwójnie zaślepienie, III faza	3,2 lata follow-up do 10 lat	Shingrix® 2 dawki w odstępie 2 mies. (IM) (GSK1437173A)	placebo IM 2 dawki w odstępie 2 mies.	7698	7713	≥50 lat
Chlibek 2013 [127] (USA, Hiszpania, Czechy) NCT00802464	RCT, podwójnie zaślepienie, II faza	14 mies.	1. Shingrix® (gE/AS01B 0,5 ml) IM 2 dawki w odstępie 2 mies. (wyższa dawka adiuwantu) 2. Shingrix® (gE/AS01E 0,5 ml) IM 2 dawki w odstępie 2 mies. (niższa dawka adiuwantu) 3. Shingrix® (gE/sól fizjologiczna 0,5 ml) IM 2 dawki w odstępie 2 mies. (bez adiuwantu)	sól fizjologiczna 0,5 ml IM 2 dawki w odstępie 2 mies.	1. 150 2. 149 3. 73	38	≥50 lat
RZV vs brak szczepienia w populacji osób od 18 r.ż. o zwiększonym ryzyku zachorowania na półpasiec							
ZOE-HSCT Zoster-002 Bastidas 2019 [136] (międzynarodowe, wieloośrodkowe) NCT01610414	RCT, podwójnie zaślepienie, III faza	21 mies. mediana (do 10 lat)	Shingrix® 2 dawki w odstępie 1-2 mies. (IM)	placebo (IM)	922	924	≥18 lat, po przeszczepie autologicznym krwiotwórczych komórek macierzystych (HSCT)
Stadtmauer 2014 [142] (USA) NCT00920218	RCT, podwójnie	do 15 mies.	1. Shingrix® (gE/AS01B) IM 3 dawki w 0., 1. i 3. mies.	placebo IM 3 dawki w 0., 1. i 3. mies.	1. 30 2. 29 3. 31	30	≥18 lat, po przeszczepie autologicznym

Badanie (kraj)	Typ badania	Okres obserwacji	Interwencja		Liczebność populacji		Opis populacji
			grupa badana	grupa kontrolna	grupa badana	grupa kontrolna	
	zaślepienie, II faza		2. Shingrix® (gE/AS01E) IM 3 dawki w 0., 1. i 3. mies. 3. 1 dawka placebo + 2 dawki Shingrix® (gE/AS01B) IM w odstępie 2 mies.				krwiotwórczych komórek macierzystych (HCT)
Zoster-041 Vink 2020 [138] (Belgia, Kanada, Korea, Włochy, Finlandia, Czechy, Panama, Hiszpania, Tajwan) NCT02058589	RCT, podwójnie zaślepione, III faza	12 mies.	Shingrix® 2 dawki w odstępie 1-2 mies. (IM)	placebo (IM)	132	132	≥18 lat, po przeszczepie nerek, leczeni immunosupresyjnie
Zoster-039 Dagnev 2019 [137] (USA, Australia, kraje europejskie, Kanada, Hong Kong, Korea, Nowa Zelandia, Pakistan, Panama, Singapur, Tajwan, Turcja) NCT01767467	RCT, podwójnie zaślepione, III faza	13 mies.	Shingrix® 2 dawki w odstępie 1-2 mies. (IM)	placebo (IM)	286	283	≥18 lat, nowotwory hematologiczne, leczeni immunosupresyjnie
Zoster-028 Vink 2019 [139] (Kanada, Francja, Korea Pd., Hiszpania, UK) NCT01798056	RCT, podwójnie zaślepione, III faza	12 mies.	Shingrix® 2 dawki w odstępie 1-2 mies. (IM)	placebo (IM)	117	115	≥18 lat, z guzami litymi, leczeni chemioterapią
Zoster-015 Berkowitz 2015 [140] (USA, Niemcy, UK) NCT01165203	RCT, podwójnie zaślepione, II faza	18 mies.	Shingrix® 3 dawki w schemacie 0., 2. i 6. mies. (IM)	placebo (IM)	74	49	≥18 lat, z HIV
RZV vs RZV w różnych schematach lub formułach albo inna szczepionka							
Strezova 2017 [144] (USA, Belgia, Kanada) NCT02075515	RCT, podwójnie zaślepione, III faza	14 mies.	1. Shingrix lot1 (IM) dwie dawki w odstępie 2 mies. 2. Shingrix lot2 (IM) dwie dawki w odstępie 2 mies. 3. Shingrix lot3 (IM) dwie dawki w odstępie 2 mies.	x	1. 218 2. 217 3. 216	x	≥50 lat

Badanie (kraj)	Typ badania	Okres obserwacji	Interwencja		Liczebność populacji		Opis populacji
			grupa badana	grupa kontrolna	grupa badana	grupa kontrolna	
Lal 2018 [131] (USA, Estonia) NCT01751165	RCT, otwarte, III faza	12 mies.	1. Shingrix® 2 dawki w odstępie 6 mies. (IM) 2. Shingrix® 2 dawki w odstępie 12 mies. (IM)	1. Shingrix® 2 dawki w odstępie 2 mies. (IM)	1. 119 2. 116	119	≥50 lat
Maréchal 2018 [132] (USA, Kanada, Estonia) NCT02045836	RCT, otwarte, III faza	12 mies.	Shingrix® w dniu 0. + PPSV23 (Pneumovax23) w dniu 0. + Shingrix® po 2 mies.	PPSV23 w dniu 0. + Shingrix® po 2 mies. + Shingrix® po 4 mies.	432	433	≥50 lat
Chlibek 2014 [128] (Czechy, Holandia, Niemcy, Szwecja) NCT00434577	RCT, z pojedynczo ślełą próbą, II faza	36 mies.	1. Shingrix® 25 µg gE/AS01B 0,5 ml IM 2 dawki w odstępie 2 mies. 2. Shingrix® 50 µg gE/AS01B 0,5 ml IM 2 dawki w odstępie 2 mies. 3. Shingrix® 100 µg gE/AS01B 0,5 ml IM 2 dawki w odstępie 2 mies.	1. sól fizjol. (1 dawka) + 100 µg gE/AS01B 2 mies. później 0,5 ml 2. 100 µg gE/sól fizjol. 0,5 ml 2 dawki w odstępie 2 mies.	1. 164 2. 166 3. 165	1. 165 2. 54	≥60 lat
Schwarz 2017 [134] (Kanada, Niemcy, USA) NCT01954251	RCT, otwarte, III faza	12 mies.	Shingrix® + szczepionka przeciw grypie i 2 dawka Shingrix® po 2 mies.	szczepionka przeciw grypie w dniu 0. + Shingrix® po 2 i 4 mies.	413	415	≥50 lat
Strezova 2019 [133] (USA) NCT02052596	RCT, otwarte, III faza	14 mies.	Shingrix® + TDaPV (Boostrix®) w 0. dniu + Shingrix® po 2 mies.	TDaPV w dniu 0. + Shingrix® po 2 mies. + Shingrix® po 4 mies.	412	418	≥50 lat
Min 2022 [145] (USA, Kanada, Niemcy, Estonia) NCT03439657	RCT, brak zaślepienia, IIIb faza	12 mies.	Shingrix® + Prevenar13® w 1. dniu oraz Shingrix® po 2 mies. (IM)	Prevenar13® w 1. dniu, Shingrix® po 2 mies. oraz Shingrix® po 4 mies. (IM)	449	463	≥50 lat
Vink 2017 [135] (Japonia) NCT01777321	RCT, otwarte, III faza	12 mies.	Shingrix® dwie dawki w odstępie 2 mies. (SC)	Shingrix® dwie dawki w odstępie 2 mies. (IM)	30	30	≥50 lat
Leroux-Roels 2012 [143] (Belgia) NCT00492648	RCT, brak zaślepienia, II faza	do 42 mies.	1. Shingrix® podawany w odstępach 2 mies. 2. Varilrix® podawany w odstępach 2 mies. (<i>live attenuated VZV vaccine</i>)	1. Shingrix® + Varilrix® podawane łącznie w odstępach 2 mies.	1. 45 2. 45	45	50-70 lat
			Shingrix® podawany w odstępach 2 mies.	Varilrix® podawany w odstępach 2 mies.	10	10	18-30 lat
13-3192 Weinberg 2018 [141] (USA) NCT02114333	RCT, pojedyncze zaślepienie, I faza	do 5 lat	Zostavax® + placebo (SC)	Shingrix® 2 dawki w odstępie 60 dni (IM)	80	80	50-85 lat

Tabela 33. Wnioski z odnalezionych badań randomizowanych dla szczepionki Shingrix®

Badanie	Oceniane punkty końcowe	Wnioski
RZV vs brak szczepienia w populacji osób od 50 r.ż. bez czynników ryzyka		
ZOE-50/70 Cunningham 2016 [129]	skuteczność (częstość półpaśca, neuralgii półpaścowej, ból związany z półpaścem i inne), bezpieczeństwo (w tym miejscowe i systemowe NOP, niespodziewane AE, SAE, zgony, choroby autoimmunologiczne)	Szczepienie przeciwko półpaścowi zmniejsza ryzyko wystąpienia półpaśca i neuralgii półpaścowej. Reakcje w miejscu wstrzyknięcia i reakcje ogólnoustrojowe w okresie 7 dni po szczepieniu były częstsze wśród otrzymujących szczepionkę niż w grupie placebo. Poważne działania niepożądane, potencjalne choroby o podłożu immunologicznym i zgony występowały z podobną częstością w obu grupach.
ZOE-50 Lal 2015 [130]	skuteczność (częstość półpaśca, neuralgii półpaścowej, ból związany z półpaścem i inne), bezpieczeństwo (w tym miejscowe i systemowe NOP, niespodziewane AE, SAE, zgony, choroby autoimmunologiczne)	Szczepienie znacząco zmniejsza ryzyko wystąpienia półpaśca u osób dorosłych w wieku 50 lat lub starszych. Skuteczność szczepionki u osób dorosłych w wieku 70 lat lub starszych jest podobna do tej w pozostałych dwóch grupach wiekowych (50-59 lat, 60-69 lat). W grupie zaszczepionej częściej zgłaszano przypadki reakcji w miejscu wstrzyknięcia i reakcji ogólnoustrojowych w okresie 7 dni po szczepieniu. Spodziewane i niespodziewane AE w 3 stopniu nasilenia objawów wystąpiły u 17,0% zaszczepionych i 3,2% niezaszczepionych. Odsetek osób, u których odnotowano SAE lub potencjalne choroby o podłożu immunologicznym, lub którzy zmarli, były podobne w obu grupach.
Chlibek 2013 [127]	immunogenność, bezpieczeństwo (w tym spodziewane miejscowe i systemowe NOP, niespodziewane AE, SAE)	Zastosowanie adiuwantu AS01 poprawia immunogenność, zachowując jednocześnie akceptowalny profil bezpieczeństwa i reaktogenności. Wzmocnienie odpowiedzi komórkowej i humoralnej specyficznej dla gE było zależne od dawki adiuwantu.
RZV vs brak szczepienia w populacji osób od 18 r.ż. o zwiększonym ryzyku zachorowania na półpaśiec		
ZOE-HSCT Bastidas 2019 [136]	skuteczność (częstość półpaśca, neuralgii półpaścowej i innych komplikacji, czas trwania dolegliwości bólowych), immunogenność, bezpieczeństwo (w tym miejscowe i systemowe NOP, niespodziewane AE, potencjalne choroby o podłożu immunologicznym, nawroty choroby, z powodu której wykonano przeszczep, SAE, zgony)	Wśród osób dorosłych po przeszczepie autologicznym podanie 2 dawek szczepionki RZV w porównaniu z placebo znacząco zmniejsza częstość występowania półpaśca w okresie obserwacji o medianie 21 miesięcy. Oprócz zmniejszenia ryzyka półpaśca i jego powikłań, RZV znacząco zmniejsza negatywny wpływ półpaśca na jakość życia pacjentów.
Stadtmauer 2014 [142]	immunogenność, bezpieczeństwo (miejscowe i systemowe NOP, niespodziewane AE, SAE, nowe choroby o podłożu immunologicznym), parametry hematologiczne i biochemiczne, częstość półpaśca	Obie formuły i oba schematy szczepień były immunogenne i dobrze tolerowane w analizowanej populacji.
Zoster-041 Vink 2020 [138]	immunogenność, bezpieczeństwo (miejscowe i systemowe NOP, niespodziewane AE, potencjalne choroby o podłożu immunologicznym, SAE,	RZV jest immunogenna u osób po przeszczepie nerek leczonych przewlekłą terapią immunosupresyjną. Odpowiedź immunologiczna utrzymywała się przez 12 mies. po szczepieniu. Nie pojawiły się żadne obawy dotyczące profilu bezpieczeństwa szczepionki.

Badanie	Oceniane punkty końcowe	Wnioski
	odrzućcie przeszczepu, zmiany w funkcjonowaniu przeszczepu)	
Zoster-039 Dagnew 2019 [137]	immunogenność, bezpieczeństwo (miejscowe i systemowe NOP, niespodziewane AE, potencjalne choroby o podłożu immunologicznym, SAE)	Populacja osób dorosłych z obniżoną odpornością i nowotworami hematologicznymi jest narażona na wysokie ryzyko półpaśca. Rekombinowana szczepionka przeciwko półpaścowi może przynieść korzyści tej populacji.
Zoster-028 Vink 2019 [139]	immunogenność, bezpieczeństwo (miejscowe i systemowe NOP, niespodziewane AE, potencjalne choroby o podłożu immunologicznym, SAE)	RZV jest immunogenna u pacjentów z guzami litymi leczonych chemioterapią immunosupresyjną. Odpowiedź immunologiczna utrzymywała się przez 12 mies. po szczepieniu. Nie pojawiły się żadne obawy dotyczące profilu bezpieczeństwa szczepionki RZV.
Zoster-015 Berkowitz 2015 [140]	bezpieczeństwo (SAE, zgony, AE ogółem, miejscowe i systemowe NOP, niespodziewane AE), parametry hematologiczne i biochemiczne, zmiana w terapii antyretrowirusowej	RZV jest immunogenna i ma klinicznie akceptowalny profil bezpieczeństwa u dorosłych zakażonych wirusem HIV.
RZV vs RZV w różnych schematach lub formułach albo inna szczepionka		
Strezova 2017 [144]	immunogenność, bezpieczeństwo (miejscowe i systemowe NOP, niespodziewane AE, potencjalne choroby o podłożu immunologicznym, SAE)	Trzy serie produkcyjne szczepionki HZ/su wykazały stałą immunogenność. Nie zidentyfikowano żadnych obaw dotyczących profilu bezpieczeństwa ocenianej szczepionki.
Lal 2018 [131]	immunogenność, częstość półpaśca, bezpieczeństwo (spodziewane miejscowe i systemowe NOP, niespodziewane AE, SAE, zgony, choroby autoimmunologiczne, utrata z badania)	Odpowiedź immunologiczna na RZV podawaną w schemacie 0., 6. mies. była nie gorsza od tej uzyskanej w grupie stosującej RZV w schemacie 0., 2. mies. RZV cechuje akceptowalny profil bezpieczeństwa dla wszystkich badanych schematów dawkowania.
Maréchal 2018 [132]	immunogenność, częstość półpaśca, powikłania półpaśca, bezpieczeństwo (systemowe i miejscowe NOP, niespodziewane AE, SAE)	Jednoczesne podawanie RZV i PPSV23 osobom dorosłym w wieku ≥ 50 lat nie wpływa na zmianę odpowiedzi immunologicznej. Nie zgłoszono żadnych obaw dotyczących bezpieczeństwa związanego z jednoczesnym podaniem obu szczepionek.
Chlibek 2014 [128]	immunogenność, bezpieczeństwo (w tym spodziewane miejscowe i systemowe NOP, niespodziewane AE, SAE)	Trzy formuły gE/AS01B okazały się immunogenne i dobrze tolerowane przez dorosłych w wieku ≥ 60 lat. Dwie dawki szczepienia gE/AS01B indukowały wyższą odpowiedź immunologiczną niż jedna dawka, a dawka gE wpływała na poziom odpowiedzi humoralnej, ale nie komórkową odpowiedź immunologiczną.
Schwarz 2017 [134]	immunogenność, bezpieczeństwo (systemowe i miejscowe NOP, niespodziewane AE)	Jednoczesne podawanie RZV i szczepionki przeciw grypie nie wpływało na zaburzenie odpowiedzi immunologicznej stosowanych szczepionek. Nie zidentyfikowano żadnych obaw dotyczących profilu bezpieczeństwa.
Strezova 2019 [133]	immunogenność, bezpieczeństwo (systemowe i miejscowe NOP, potencjalne	Jednoczesne podawanie RZV i Tdap nie wpływało na humoralną odpowiedź immunologiczną wywoływaną przez RZV ani 4 z 5 antygenów Tdap. Nie zidentyfikowano żadnych obaw dotyczących profilu bezpieczeństwa.

Badanie	Oceniane punkty końcowe	Wnioski
	choroby o podłożu immunologicznym, niespodziewane AE, SAE)	
Min 2022 [145]	immunogenność, bezpieczeństwo (miejscowe i systemowe NOP, niespodziewane AE, SAE, potencjalne choroby o podłożu immunologicznym)	Szczepionka RZV podawana razem z PCV13 ma akceptowalny profil bezpieczeństwa. Odpowiedzi immunologiczne na obie szczepionki nie były gorsze przy równoczesnym podaniu w porównaniu z podaniem sekwencyjnym. Osoby dorosłe mogą odnieść korzyści z otrzymania RZV i PCV podczas tej samej wizyty lekarskiej.
Vink 2017 [135]	immunogenność, częstość półpaśca, bezpieczeństwo (systemowe i miejscowe NOP, SAE, niespodziewane AE, utrata z badania)	Podanie RZV wywołało znaczną odpowiedź immunologiczną, która była porównywalna w grupie SC i IM, aczkolwiek miejscowe NOP występowały częściej w grupie SC.
Leroux-Roels 2012 [143]	immunogenność, bezpieczeństwo (SAE, miejscowe i systemowe NOP)	Szczepionka rekombinowana HZ/su jest dobrze tolerowana i bardziej immunogenna niż żywa atenuowana szczepionka przeciwko VZV.
13-3192 Weinberg 2018 [141]	immunogenność, bezpieczeństwo (niespodziewane AE)	Wykazano lepszą odpowiedź immunologiczną po szczepieniu RZV w porównaniu z LZV, co może się przełożyć na wyższą skuteczność. Wyższe parametry w zakresie odpowiedzi immunologicznej w grupie RZV utrzymują się do 5 lat.

Tabela 34. Badania w toku lub zakończone bez opublikowanych wyników odnalezione w rejestrze Clinicaltrials.gov

Numer NCT	Tytuł	Status	Populacja	Wielkość populacji	Data rozpoczęcia	Planowana data zakończenia
Shingrix vs placebo/Shingrix/inna szczepionka						
NCT04748939	Shingrix in Patients With Rheumatic Diseases: a Double-blind Placebo-controlled RCT	Przed rekrutacją	≥18 lat	140	Maj 2022 r.	Maj 2024 r.
NCT04516408	Recombinant Zoster Vaccine in Stable SLE Patients	Rekrutacja	≥50 lat	464	Kwiecień 2021 r.	Wrzesień 2023 r.
NCT04523246	Training the Innate Immune System Against SARS-CoV-2 (COVID-19) Using the Shingrix Vaccine in Nursing Home Residents	Aktywne, nie rekrutacja	65-100 lat	217	Wrzesień 2020 r.	Wrzesień 2022 r.
NCT04869982	Efficacy, Immunogenicity and Safety Study of GSKs Recombinant Zoster Vaccine Shingrix (GSK1437173A) in Chinese Adults Aged ≥50 Years	Aktywne, nie rekrutacja	≥50 lat	6 138	Maj 2021 r.	Luty 2023 r.
NCT05082688	Age Differences in Influenza and Herpes Zoster Vaccine Responses (INFLUENZA-SHINGRIX)	Aktywne, nie rekrutacja	≥18 lat	148	Wrzesień 2021 r.	Kwiecień 2024 r.
NCT04091451	A Study to Evaluate the Safety and Immunogenicity of GlaxoSmithKline's Herpes Zoster Subunit Vaccine (HZ/su) When Given on a Two-dose Schedule to Adults at Least 50 Years of Age (YOA) Who Had Prior Episode of Shingles	Aktywne, nie rekrutacja	≥50 lat	1 426	Wrzesień 2019 r.	Styczeń 2024 r.
NCT05219253	A Study on the Immune Response and Safety of a Vaccine Against Herpes Zoster in Adults Aged 50 Years and Older in India	Rekrutacja	≥50 lat	288	Luty 2022 r.	Kwiecień 2023 r.
NCT03604406	The Immunogenicity and Safety of Zostavax® and Shingrix® in Rheumatoid Arthritis Patients Using Abatacept	Rekrutacja	≥18 lat	130	Maj 2014 r.	Czerwiec 2024 r.

Numer NCT	Tytuł	Status	Populacja	Wielkość populacji	Data rozpoczęcia	Planowana data zakończenia
NCT05245838	Trial to Evaluate the Safety, Tolerability, and Immunogenicity of an Investigational Herpes Zoster Vaccine (Z-1018) Compared to Shingrix® in Healthy Adult Volunteers	Rekrutacja	50-69 lat	150	Styczeń 2022 r.	Styczeń 2023 r.
NCT05304351	Safety and Immunogenicity of CRV-101 Vaccine for the Prevention of Herpes Zoster in Adults Aged 50 Years and Older	Rekrutacja	≥50 lat	678	Luty 2022 r.	Wrzesień 2028 r.
NCT05047770	A Study on the Immune Response and Safety of the Shingles Vaccine and the Influenza Vaccine When Either is Given to Healthy Adults at the Same Time or Following a COVID-19 Booster Vaccine	Aktywne, nie rekrutacja	≥18 lat	1 546	Październik 2021 r.	Wrzesień 2022 r.
NCT05007041	Simultaneous RZV and aIIV4 Vaccination	Zawieszono	≥65 lat	400	Wrzesień 2021 r.	Kwiecień 2023 r.
NCT05371080	A Study on the Long-term Efficacy, Safety and Persistence of Immune Response of a Vaccine Against Herpes Zoster in Older Adults	Przed rekrutacją	≥50 lat	3 662	Sierpień 2022 r.	Sierpień 2027 r.

8. Podsumowanie

Celem niniejszej pracy była m.in. ocena skali problemu zdrowotnego, jakim jest półpasiec i jego powikłania, a także wskazanie roli i miejsca szczepień przeciwko wirusowi półpaśca (w tym szczepionki Shingrix®) w procesie profilaktyczno-leczniczym.

Półpasiec oraz powikłania tej choroby, w tym neuralgia półpaścowa, to globalny problem zdrowotny. Szacuje się, że u prawie co trzeciej osoby dojdzie w ciągu życia do rozwoju półpaśca. W praktyce w Polsce prawie wszystkie osoby starsze są narażone na zachorowanie na półpasiec, ponieważ przechorowały kiedyś ospę wietrzną. Pacjenci z półpaścem wymagają leczenia przeciwwirusowego, natomiast w przypadku wystąpienia neuralgii półpaścowej wskazuje się na konieczność wdrożenia terapii skojarzonej lekami przeciwdepresyjnymi (amitryptylina, duloksetyna), lekami przeciwdrgawkowymi – gabapentynoidami (gabapentyna, pregabalina), lekami działającymi powierzchniowo (5 proc. lidokaina i/lub 8-proc. kapsaicyna) oraz opioidami (tramadol lub silne opioidy: oksykodon, morfina, buprenorfina, metadon, fentanyl). Tylko część z tych leków jest refundowana w Polsce, natomiast w przypadku pozostałych pacjenci muszą ponieść cały koszt leczenia. Neuralgia półpaścowa, która objawia się przewlekłym, często bardzo silnym bólem neuropatycznym, może trwać wiele miesięcy a nawet lat.

Zarejestrowane są dwie szczepionki przeciwko półpaścowi – żywa atenuowana szczepionka Zostavax® oraz szczepionka rekombinowana z adiuwantem Shingrix®. Oba produkty mogą być stosowane u osób dorosłych od 50 r.ż., natomiast tylko szczepionka Shingrix® może być także stosowana u osób od 18 r.ż. z obniżoną odpornością. Obecnie w Polsce dostępna jest wyłącznie szczepionka Shingrix®.

Szczepienia przeciwko półpaścowi nie znajdują się w polskim programie szczepień ochronnych. WHO również nie wskazuje ich w swoich rekomendacjach dotyczących rutynowych szczepień stosowanych u dorosłych. Są kraje, które zdecydowały się jednak na wprowadzenie szczepień przeciwko półpaścowi do programów szczepień i finansowanie ich ze środków publicznych. Szczepionka Shingrix® jest zalecana i stosowana w ramach rutynowych szczepień m.in. w Niemczech, USA, Kanadzie i Nowej Zelandii, a także w innych krajach (np. Wielka Brytania).

W wyniku wstępnego wyszukiwania przeprowadzonego w bazie Pubmed oraz rejestrach badań klinicznych odnaleziono łącznie 19 randomizowanych badań klinicznych dla szczepionki Shingrix®.

Najważniejszymi badaniami dla tego produktu są badania Zoster-006 i Zoster-022 (ZOE-50 i ZOE-70), w których skuteczność i bezpieczeństwo szczepienia względem placebo oceniano u osób dorosłych odpowiednio w wieku od 50 lub 70 roku życia. Dodatkowo odnaleziono również wiele badań oceniających Shingrix® w populacji osób od 18 r.ż. z różnymi czynnikami ryzyka, tj. chorobami nowotworowymi, po przeszczepie, czy też zakażonych HIV. Wykazano, że szczepienie przeciwko półpaścowi z zastosowaniem szczepionki Shingrix® może zapobiec większości przypadków półpaśca i neuralgii półpaścowej.

9. Definiowanie problemu decyzyjnego (zakres planowanych analiz HTA) wraz z uzasadnieniem wyboru komparatorów

9.1. Populacja

Szczepionka Shingrix[®], zgodnie z ChPL, jest wskazana do profilaktyki półpaśca oraz neuralgii półpaścowej u:

- osób w wieku 50 lat i starszych,
- osób w wieku 18 lat i starszych, o zwiększonym ryzyku zachorowania na półpasiec.

Populację docelową w analizach HTA będą stanowić osoby w wieku 65 lat i starsze, które mogą być zaszczepione przeciwko półpaścowi szczepionką Shingrix[®].

W analizie nie jest planowana ocena szczepionki Shingrix[®] u osób w wieku 18 lat i starszych, o zwiększonym ryzyku zachorowania na półpasiec, np. osób zakażonych HIV, z chorobą nowotworową lub po przeszczepie (badania ukierunkowane tylko na wybrane subpopulacje osób o zwiększonym ryzyku zachorowania na półpasiec zostaną wykluczone z analizy).

Najważniejszymi badaniami klinicznymi dla szczepionki Shingrix[®], w planowanym do oceny wskazaniu do stosowania, są dwa randomizowane badania III fazy – ZOE-50 i ZOE-70 (Zoster-006 i Zoster-022), w których oceniono podanie Shingrix[®] względem placebo w grupie osób odpowiednio w wieku 50 lat lub 70 lat i starszych.

W analizie klinicznej zostaną uwzględnione badania dotyczące populacji osób w wieku 50 lat i starszych. W ramach analizy klinicznej, jeśli tylko będą dostępne, zostaną przedstawione wyniki w podgrupach ze względu na wiek (w tym wyniki w podgrupie osób w wieku 65 lat i starszych). W analizie ekonomicznej oraz analizie wpływu na budżet populację stanowić będą natomiast osoby w wieku 65 i starsze. Wyniki analizy ekonomicznej zostaną przedstawione również w podgrupach wiekowych wyodrębnionych w modelu ekonomicznym (tj. 65-69 lat, 70-79 lat oraz 80+ lat).

Populacja, której dotyczyć będą analizy HTA, jest zawężona do starszych grup wiekowych (tj. osoby w wieku 65 lat i starsze) ze względu na większe obciążenie chorobą tej grupy. Zapadalność na półpasiec rośnie wraz z wiekiem. Duży wzrost zapadalności obserwuje się już u osób w wieku 50 lat, ale osoby w wieku 65+ lat są znacznie bardziej narażone na wystąpienie półpaśca i jego powikłań niż osoby

młodsze, które mogą być również zaszczepione przeciwko półpaścowi (osoby w wieku 50-64 lat). Dodatkowo wraz z wiekiem rośnie częstość występowania chorób współistniejących, które zwiększają ryzyko wystąpienia półpaśca i jego powikłań.

Analiza zaleceń i rekomendacji finansowych/refundacyjnych w innych krajach wskazuje, że w programach szczepień przeciwko półpaścowi finansowanych ze środków publicznych uczestniczą najczęściej osoby w wieku powyżej 60/65 lat. Szczepienie oferowane jest bezpłatnie dla zawężonej, względem wskazań rejestracyjnych szczepionki Shingrix®, populacji w wieku od 50 lat.

Dostępne w Polsce i finansowane ze środków publicznych inne szczepionki stosowane u osób starszych, tj. szczepionka przeciwko grypie oraz szczepionka przeciwko pneumokokom, mają także zawężone kryteria refundacyjne (częściowo refundowane są obecnie tylko u osób w wieku 65 lat i starszych, dodatkowo szczepionka przeciwko grypie jest bezpłatna dla osób w wieku 75+ lat).

9.2. Interwencja

Ocenianą interwencją w analizach HTA będzie rekombinowana szczepionka przeciwko półpaścowi - Shingrix®, stosowana zgodnie z zalecanym schematem dawkowania w ocenianej populacji, opisanym w ChPL, tj. dwie dawki po 0,5 ml podane domięśniowo (dawka początkowa oraz druga dawka podana 2 miesiące później lub jeśli jest konieczność zastosowania elastycznego schematu szczepienia druga dawka podana w okresie od 2 do 6 miesięcy po podaniu pierwszej dawki) [1].

W scenariuszu bazowym przyjęte zostanie, że szczepionka Shingrix® będzie refundowana częściowo ze środków publicznych z odpłatnością świadczeniobiorcy na poziomie 50%. [REDACTED]

Dodatkowo przeprowadzone zostaną analizy, uwzględniające inny poziom odpłatności świadczeniobiorcy - odpłatność ryczałtową lub dodanie szczepionki na listę leków bezpłatnych dla seniorów w ramach programu Leki 75+.

Scenariusz uwzględniający odpłatność ryczałtową świadczeniobiorcy za szczepionkę Shingrix® może mieć zastosowanie przy założeniu, że interwencja, zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, wymaga stosowania dłużej niż 30 dni (przyjmując w tym przypadku, że długość ocenianej interwencji wynosi

2 miesiące, tj. tyle, ile wynosi minimalny zalecany okres pomiędzy podaniem dwóch dawek szczepionki Shingrix®).

Scenariusz uwzględniający wpisanie szczepionki Shingrix® na listę leków bezpłatnych dla seniorów w ramach programu Leki 75+ również może mieć zastosowanie, biorąc pod uwagę większe potrzeby zdrowotne osób starszych wynikające ze wzrostu ryzyka wystąpienia półpaśca wraz z wiekiem (wiek jest głównym czynnikiem ryzyka w przypadku półpaśca i jego powikłań). Zapadalność na półpasiec rośnie wraz z wiekiem i jest najwyższa u osób w 8. i 9. dekadzie życia.

9.3. Komparatory i uzasadnienie ich wyboru

Zgodnie z Wytycznymi AOTMiT komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być tzw. istniejąca (aktualna) praktyka medyczna, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię. Zaleca się przeprowadzenie porównania również z innymi komparatorami, jeśli istnieją ku temu merytoryczne przesłanki, z technologiami: najtańszą lub uznawaną za najskuteczniejszą. Wybrane komparatory mają odpowiadać warunkom polskim [2].

Dodatkowo zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z 8 stycznia 2021 r. w ramach analizy należy porównać ocenianą interwencję z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną (technologia opcjonalna finansowana ze środków publicznych na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku), a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną (procedura medyczna możliwa do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępna na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku) [3].

W obecnej chwili żadna ze szczepionek przeciwko półpaścowi nie jest finansowana ze środków publicznych w Polsce, dlatego brak refundowanej technologii opcjonalnej, z którą można byłoby porównać szczepionkę Shingrix®.

Brak szczepienia przeciwko półpaścowi jest obecnie tzw. istniejącą praktyką (sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię) i będzie stanowić komparator dla szczepionki Shingrix® w analizach HTA.

Jedyną aktywną technologią opcjonalną dla szczepionki Shingrix®, czyli procedurą medyczną możliwą do zastosowania w danym stanie klinicznym, mogłaby być inna zarejestrowana do stosowania szczepionka przeciwko półpaścowi, tj. szczepionka Zostavax®. Nie jest ona jednak obecnie stosowana

ani w ramach programów polityki zdrowotnej [119] ani na rynku prywatnym [120]. Szczepionka ta nigdy nie była dostępna w Polsce [121].

W ramach wstępnej analizy klinicznej odnaleziono randomizowane badania kliniczne opublikowane w postaci pełnych tekstów porównujące szczepionkę Shingrix® z brakiem szczepienia w populacji docelowej (m.in. badania ZOE-50/70 (Zoster 006 i Zoster-022)).

9.4. Punkty końcowe

W ocenie skuteczności i bezpieczeństwa przeprowadzonej w analizie klinicznej uwzględnione zostaną następujące punkty końcowe:

3. skuteczność:

- występowanie takich zdarzeń jak:

- półpasiec,
- neuralgia popółpaścowa,
- powikłania półpaśca,

- poziom:

- jakości życia,
- nasilenia bólu,

a także:

- czas trwania klinicznie istotnego bólu związanego z półpaścem,
- stosowanie leków przeciwbólowych,
- czas trwania leczenia przeciwbólowego związanego z półpaścem,

4. bezpieczeństwo:

- zgony,
- utrata z badania z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych,
- zdarzenia niepożądane ogółem,
- ciężkie zdarzenia niepożądane,
- potencjalne choroby o podłożu autoimmunologicznym,
- spodziewane miejscowe niepożądane odczyny poszczepienne,
- spodziewane systemowe niepożądane odczyny poszczepienne,
- niespodziewane zdarzenia niepożądane.

W analizie ekonomicznej zostanie oceniona efektywność kosztowa szczepienia i oszacowane zostaną:

- uniknięte przypadki HZ,
- uniknięte przypadki PHN,

- uniknięte przypadki innych komplikacji u osób z półpaścem,
- uniknięte zgony związane z zakażeniem HZ,
- zyskane lata życia skorygowane jakością (QALY),
- koszty leczenia,
- koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego jakością (ICUR).

W analizie wpływu na budżet oszacowane zostaną natomiast inkrementalne wydatki ponoszone przez płatnika publicznego lub płatnika publicznego oraz świadczeniobiorców w przypadku decyzji o finansowaniu ze środków publicznych szczepień przeciwko półpaścowi z zastosowaniem produktu Shingrix® w profilaktyce półpaśca oraz neuralgii półpaścowej.

9.5. Rodzaj włączanych doniesień naukowych oraz metodyka analiz HTA

Wszystkie analizy zostaną opracowane zgodnie z Wytycznymi Oceny Technologii Medycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) [2] oraz wymaganiami dotyczącymi analiz HTA zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy z dnia 8 stycznia 2021 roku [3].

Celem analizy klinicznej będzie ocena efektywności klinicznej (skuteczności i profilu bezpieczeństwa) szczepionki przeciw półpaścowi Shingrix® względem braku szczepienia w profilaktyce półpaśca oraz neuralgii półpaścowej u osób w wieku 65 lat i starszych. W analizie uwzględnione zostaną przede wszystkim prace bezpośrednio porównujące szczepionkę Shingrix® względem braku szczepienia.

Analiza kliniczna zostanie przeprowadzona na podstawie wyników randomizowanych badań klinicznych oraz systematycznych opracowań wtórnych odnalezionych w ramach systematycznego przeglądu literatury, przeprowadzonego zgodnie z wytycznymi przeprowadzania przeglądów systematycznych opracowanymi przez The Cochrane Collaboration. Zostaną przeszukane m.in. bazy Medline, Embase i The Cochrane Library oraz inne źródła informacji wymieniane w Wytycznych HTA AOTMiT, w tym rejestry badań klinicznych. Analiza skuteczności praktycznej zostanie poszerzona o badania oceniające skuteczność szczepionki Shingrix® w praktyce klinicznej (badania zarówno z grupą kontrolną, jak i bez grupy kontrolnej). Analiza profilu bezpieczeństwa szczepionki Shingrix® zostanie przeprowadzona na podstawie wszystkich randomizowanych badań klinicznych i opracowań wtórnych włączonych do analizy, a także zostanie poszerzona zgodnie z zaleceniami Wytycznych AOTMiT [2] i wymogami Rozporządzenia MZ [3].

Analiza ekonomiczna oraz analiza wpływu na budżet, podobnie jak analiza kliniczna, zostaną przeprowadzone zgodnie ze schematem PICO określonym we wcześniejszych podrozdziałach.

Celem analizy ekonomicznej będzie porównanie kosztów i efektów zdrowotnych szczepionki Shingrix® z kosztami i efektami zdrowotnymi braku szczepienia przeciwko półpaścowi (naturalny przebieg choroby). W analizie ekonomicznej wykorzystany zostanie model wykonany dla innych krajów i dostosowany do polskiej praktyki. W ramach prac nad analizą w modelu uwzględnione zostaną dane epidemiologiczne oraz dotyczące zużycia zasobów i kosztów odpowiadające polskiej praktyce klinicznej. Analiza zostanie przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego oraz z łącznej perspektywy płatnika publicznego i świadczeniobiorców.

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia, w tym analizy wpływu na budżet będzie oszacowanie wydatków płatnika w przypadku podjęcia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych szczepień przeciwko półpaścowi z zastosowaniem szczepionki Shingrix®. Analiza będzie przeprowadzona, tak jak analiza ekonomiczna, z perspektywy płatnika publicznego oraz z łącznej perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców, przy uwzględnieniu współpłacenia za technologie medyczne. Liczebność populacji, która będzie poddana szczepieniu, zostanie określona na podstawie polskich danych demograficznych i epidemiologicznych oraz danych dotyczących zużycia innych technologii medycznych. W ramach analizy porównane zostaną wydatki ponoszone aktualnie na profilaktykę i leczenie następstw zachorowania na półpaśiec w populacji docelowej z prognozowanymi wydatkami po podjęciu decyzji o finansowaniu szczepionki Shingrix® ze środków publicznych.

10. Bibliografia

1. Charakterystyka Produktu Leczniczego Shingrix – https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/shingrix-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 3.04.2023]
2. AOTMiT. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment), wersja 3.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Warszawa, sierpień 2016; http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytyczne_hta/2016/20160913_Wytyczne_AOTMiT.pdf [dostęp: 31.03.2023]
3. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. 2021 poz. 74)
4. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2011 r. Nr 122, poz. 696 z późn. zm)
5. Szczelik A, Gajewski P (red). Duża Interna Szczeklika 2022, część XI. Choroby zakaźne, rozdział D.14 Choroby wirusowe. Zakażenia herpeswirusami (14.2 Ospa wietrzna, 14.3 Półpasiec), str. 2437-2441.
6. Międzynarodowa statystyczna klasyfikacja chorób i problemów zdrowotnych ICD-10 Tom I. Wydanie 2008. Rewizja dziesiąta. WHO. CSIOZ - <http://stat.gov.pl/Klasyfikacje/doc/icd10/pdf/ICD10TomI.pdf> [dostęp: 31.03.2023]
7. ICD-10 version:2019 - WHO - <https://icd.who.int/browse10/2019/en> [dostęp: 31.03.2023]
8. ICD-11 for Mortality and Morbidity Statistics (version:01/2023) – WHO – <https://icd.who.int/browse11/l-m/en> [dostęp: 31.03.2023]
9. Bujnowska-Fedak MM, Węgierek P. Pacjent z półpaścem w praktyce lekarza rodzinnego. Forum Medycyny Rodzinnej 2018, 12(3):107-14.
10. Kuchar E. Półpasiec - <https://www.mp.pl/pacjent/choroby-zakazne/choroby/zakazenia-wirusowe/158210,polpasiec> [dostęp: 31.03.2023]
11. Bricout H, Haugh M, Olatunde O, Prieto RG. Herpes zoster-associated mortality in Europe: a systematic review. BMC Public Health (2015) 15:466.
12. Chen SY, Suaya JA, Li Q, Galindo CM, Misurski D, Burstin S, Levin MJ. Incidence of herpes zoster in patients with altered immune function. Infection. 2014 Apr;42(2):325-34.
13. Marra F, Lo E, Kalashnikov V, Richardson K. Risk of Herpes Zoster in Individuals on Biologics, Disease-Modifying Antirheumatic Drugs, and/or Corticosteroids for Autoimmune Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis. Open Forum Infect Dis. 2016 Sep 28;3(4):ofw205.
14. Marra F, Parhar K, Huang B, Vadlamudi N. Risk Factors for Herpes Zoster Infection: A Meta-Analysis. Open Forum Infect Dis. 2020 Jan; 7(1): ofaa005.
15. Kwon DE, Lee HS, Lee KH, La Y, Han SH, Song YG. Incidence of herpes zoster in adult solid organ transplant recipients: A meta-analysis and comprehensive review. Transpl Infect Dis. 2021 Aug;23(4):e13674.
16. Kawai K, Yawn BP. Risk Factors for Herpes Zoster: A Systematic Review and Meta-analysis. Mayo Clin Proc. 2017; 92(12):1806-21.
17. Sullivan KM, Farraye FA, Winthrop KL, Willer DO, Vink P, Tavares-Da-Silva F. Safety and efficacy of recombinant and live herpes zoster vaccines for prevention in at-risk adults with chronic diseases and immunocompromising conditions. Vaccine. 2023 Jan 4;41(1):36-48.
18. Forbes HJ, Thomas SL, Smeeth L, Clayton T, Farmer R, Bhaskaran K, Langan SM. A systematic review and meta-analysis of risk factors for postherpetic neuralgia. Pain. 2016 Jan;157(1):30-54.
19. Bhavsar A, Lonnet G, Wang C, Chatzikonstantinidou K, Parikh R, Brabant Y, Servotte N, Shi M, Widenmaier R, Aris E. Increased Risk of Herpes Zoster in Adults ≥50 Years Old Diagnosed With COVID-19 in the United States. Open Forum Infect Dis. 2022 Mar 9;9(5):ofac118.

20. Maia CMF, Marques NP, de Lucena EHG, de Rezende LF, Martelli DRB, Martelli-Júnior H. Increased number of Herpes Zoster cases in Brazil related to the COVID-19 pandemic. *Int J Infect Dis*. 2021 Mar;104:732-733.
21. Chen IL, Chiu HY. Association of Herpes zoster with COVID-19 vaccination: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Acad Dermatol*. 2023 Mar 29;S0190-9622(23)00519-4.
22. Chu CW, Jiesisibieke ZL, Yang YP, Wu PC, Lin HL, Tung TH. Association of COVID-19 vaccination with herpes zoster: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Vaccines*. 2022 May;21(5):601-608.
23. Akpandak I, Miller DC, Sun Y, Arnold BF, Kelly JD, Acharya NR. Assessment of Herpes Zoster Risk Among Recipients of COVID-19 Vaccine. *JAMA Netw Open*. 2022 Nov 1;5(11):e2242240.
24. Albrecht P, Patrzalek M, Goryński P. Zagrożenie półpaścem i jego powikłaniami w polsce i na świecie w zależności od wieku. *Przegl Epidemiol*. 2015; 69: 841-3.
25. Curran D, Callegaro A, Fahrbach K, Neupane B, Vroiling H, et al. Meta-Regression of Herpes Zoster Incidence Worldwide. *Infect Dis Ther*. 2022 Feb; 11(1): 389–403.
26. Pinchinat S, Cebrián-Cuenca AM, Bricout H, Johnson RW. Similar herpes zoster incidence across Europe: results from a systematic literature review. *BMC Infectious Diseases* 2013, 13:170.
27. Yawn BP, Gilden D. The global epidemiology of herpes zoster. *Neurology*. 2013;81(10):928-30.
28. van Oorschot D, Vroiling H, Bunge E, Diaz-Decaro J, Curran D, Yawnd B. A systematic literature review of herpes zoster incidence worldwide. *Hum Vaccin Immunother*. 2021; 17(6): 1714–1732.
29. Pan CX. Global herpes zoster incidence, burden of disease, and vaccine availability: a narrative review. *Ther Adv Vaccines Immunother*. 2022;10:1-19.
30. Kawai K, Gebremeskel BG, Acosta CJ. Systematic review of incidence and complications of herpes zoster: towards a global perspective. *BMJ Open* 2014;4:e004833.
31. Varghese, L., Standaert, B., Olivieri, A. et al. The temporal impact of aging on the burden of herpes zoster. *BMC Geriatr* 17, 30 (2017).
32. Thompson RR, Kong CL, Porco TC, Kim E, Ebert CD, Acharya NR. Herpes Zoster and Postherpetic Neuralgia: Changing Incidence Rates From 1994 to 2018 in the United States. *Clin Infect Dis*. 2021 Nov 2;73(9):e3210-e3217.
33. NIZP-PZH-PIB. Meldunki o zachorowaniach na choroby zakaźne, zakażeniach i zatruciach w Polsce - http://wwwold.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/index_p.html#01 [dostęp: 31.03.2023]
34. NIZP-PZH-PIB. Choroby zakaźne i zatrucia w Polsce – http://wwwold.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/index_p.html#04 [dostęp: 31.03.2023]
35. Statystyki NFZ - <https://statystyki.nfz.gov.pl/Benefits/1a> [dostęp: 31.03.2023]
36. NFZ. Raport z miesięcznej działalności POZ - <https://ezdrowie.gov.pl/portal/home/badania-i-dane/zdrowe-dane/raporty> [dostęp: 4.04.2023]
37. Hillebrand K, Bricout H, Schulze-Rath R, Schink T, Garbe E. Incidence of herpes zoster and its complications in Germany, 2005-2009. *J Infect*. 2015 Feb;70(2):178-86.
38. Świstak M, Nowowiejska J, Bielska K, Flisiak I, Baran A. Półpasiec — interdyscyplinarne aspekty choroby. Analiza retrospektywna. III Ogólnopolska Konferencja Naukowa „Interdyscyplinarne Aspekty Chorób Skóry i Błon Śluzowych”
39. Biesiada G, Czepiel J, Sobczyk-Krupiarz, Mach T, Garlicki A. Powikłania neurologiczne w przebiegu półpaśca w materiale Kliniki Chorób Zakaźnych w Krakowie w latach 2001-2006. *Przegląd Lekarski* 2010;67(3):149-150.
40. Drolet M, Oxman MN, Levin MJ, Schmader KE, Johnson RW, et al. Vaccination against herpes zoster in developed countries: state of the evidence. *Hum Vaccin Immunother*. 2013 May;9(5):1177-84.
41. AOTMiT. AWA do zlecenia nr 39/2015. Lyrica, Pregabalinum, kapsułki twarde, 75 mg, 14 kaps., EAN 5909990009282; Lyrica, Pregabalinum, kapsułki twarde, 75 mg, 56 kaps., EAN 5909990009299; Lyrica, Pregabalinum, kapsułki twarde, 150 mg, 14 kaps., EAN 5909990009350; Lyrica, Pregabalinum, kapsułki twarde, 150 mg, 56 kaps., EAN 5909990009367. - <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2015/829-materialy-2015/3966-039-2015-zlc> [dostęp: 2.04.2023]
42. AOTMiT. Lamotrygina, kwas walproinowy, wenflaksyna we wskazaniu: leczenie neuralgii i neuropatii w obrębie twarzy. Opracowanie na potrzeby oceny zasadności objęcia refundacją leków zawierających daną substancję czynną we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego - <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2018/883-materialy-2018/5565-105-2018-zlc> [dostęp: 2.04.2023]
43. AOTMiT. Rekomendacja nr 37/2015 Prezesa AOTMiT 37/2015 do zlecenia 039/2015 - <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2015/829-materialy-2015/3966-039-2015-zlc> [dostęp: 2.04.2023]
44. AOTMiT. Rekomendacja Prezesa AOTMiT 40/2016 do zlecenia 108/2016 - <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2016/837-materialy-2016/4575-108-2016-zlc> [dostęp: 2.04.2023]

45. AOTMiT. Analiza weryfikacyjna. Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Lyrica (Pregablina) we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z neuralgią popółpaścową w przypadku braku skuteczności co najmniej 1 uprzednio zastosowanej terapii. AOTMiT-OT-4350-12/2015.
46. Obwieszczenie Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych z dnia 28 listopada 2022 r. w sprawie ogłoszenia Urzędowego Wykazu Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej - <https://urpl.gov.pl/pl/informacja-prezesa-urz%C4%99du-z-dnia-29-listopada-2022-r-w-sprawie-publicacji-urz%C4%99dowego-wykazu> [dostęp: 31.03.2023]
47. Szenborn L, Kraszewska-Głomba B, Jackowska T, Duszczyk E, Majda-Stanisławska E, Marczyńska M, Ołdak E, Pawłowska M, Służewski W, Wysocki J, Stryczyńska-Kazubska J, Kuchar E. Polish consensus guidelines on the use of acyclovir in the treatment and prevention of VZV and HSV infections. *J Infect Chemother*. 2016 Feb;22(2):65-71.
48. Szczudlik A, Dobrogowski J, Wordliczek J, Stępień A, Krajnik M, et al. Rozpoznanie i leczenie bólu neuropatycznego: przegląd piśmiennictwa i zalecenia Polskiego Towarzystwa Badania Bólu i Towarzystwa Neurologicznego – część pierwsza. *Ból* 2014, 15 (2): 8-18.
49. Szczudlik A, Dobrogowski J, Wordliczek J, Stępień A, Krajnik M, et al. Rozpoznanie i leczenie bólu neuropatycznego: przegląd piśmiennictwa i zalecenia Polskiego Towarzystwa Badania Bólu i Towarzystwa Neurologicznego - część druga. *Ból* 2014; 15 (3): 8-21.
50. Malec-Milewska M. Półpasiec i neuralgia popółpaścowa. *Magazyn PULS* 10/2015 - <https://izba-lekarska.pl/numer/numer-102015/polpasiec-i-neuralgia-popolpascowa/> [dostęp: 31.03.2023]
51. Malec-Milewska M. Leczenie bólu w neuralgii popółpaścowej. *Magazyn PULS* 12-1/2019 - <https://izba-lekarska.pl/numer/numer-12-1-2019/leczenie-bolu-w-neuralgii-popolpascowej/> [dostęp: 31.03.2023]
52. Charakterystyka Produktu Leczniczego Zostavax – https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zostavax-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 31.03.2023]
53. Hus, A, Piekarska, J, Roliński, et al. Szczepienia ochronne u dorosłych chorych na nowotwory hematologiczne oraz u chorych z asplenią – zalecenia PTHiT i sekcji do spraw zakażeń PALG. *Acta Haematologica Polonica*, 2018; Volume 49: Issue 3.
54. Polskie Towarzystwo Naukowe AIDS. Zasady opieki nad osobami zakażonymi HIV. Zalecenia PTN AIDS 2023 - https://www.ptnaids.pl/images/pliki/aids_2023-zakladki.pdf [dostęp: 2.08.2023]
55. Kroger A, Bahta L, Hunter P. General Best Practice Guidelines for Immunization. Best Practices Guidance of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) - <https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/general-recs/downloads/general-recs.pdf> [dostęp: 1.08.2023]
56. Clinical Considerations for Use of Recombinant Zoster Vaccine (RZV, Shingrix) in Immunocompromised Adults Aged ≥19 Years - <https://www.cdc.gov/shingles/vaccination/immunocompromised-adults.html#clinical-guidance> [dostęp: 1.08.2023]
57. Anderson TC, Masters NB, Guo A, Shepersky L, Leidner AJ, Lee GM, Kotton CN, Dooling KL. Use of Recombinant Zoster Vaccine in Immunocompromised Adults Aged ≥19 Years: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices - United States, 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2022 Jan 21;71(3):80-84.
58. CDC. Summary of Recommendations. <https://www.cdc.gov/vaccines/vpd/shingles/hcp/shingrix/recommendations.html#summary-recommendations> [dostęp: 1.08.2023]
59. Gross G.E., Eisert L., Doerr H.W., i wsp.: S2k guidelines for the diagnosis and treatment of herpes zoster and postherpetic neuralgia. *J. Dtsch. Dermatol. Ges*. 2020; 18(1): 55-78.
60. Siedler, A., Koch, J., Garbe, E. et al. Background paper to the decision to recommend the vaccination with the inactivated herpes zoster subunit vaccine. *Bundesgesundheitsbl* 62, 352–376 (2019).
61. German Standing Committee on Vaccination (STIKO) at the Robert Koch Institute (RKI). Background paper to the decision not to recommend a standard vaccination with the live attenuated herpes zoster vaccine for the elderly in Germany : Statement of the German Standing Committee on Vaccination (STIKO) at the Robert Koch Institute (RKI). *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*. 2017 Oct;60(10):1162-1179.
62. Henze, L., Buhl, C., Sandherr, M. et al. Management of herpesvirus reactivations in patients with solid tumours and hematologic malignancies: update of the Guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society for Hematology and Medical Oncology (DGHO) on herpes simplex virus type 1, herpes simplex virus type 2, and varicella zoster virus. *Ann Hematol* 101, 491–511 (2022).
63. Christopheit M, Schmidt-Hieber M, Sprute R, Buchheidt D, Hentrich M, Karthaus M, Penack O, Ruhnke M, Weissinger F, Cornely OA, Maschmeyer G. Prophylaxis, diagnosis and therapy of infections in patients undergoing high-dose chemotherapy and autologous haematopoietic stem cell transplantation. 2020 update of the recommendations of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Medical Oncology (DGHO). *Ann Hematol*. 2021 Feb;100(2):321-336.

64. Jones JL, Tse F, Carroll MW, deBruyn JC, McNeil SA, Pham-Huy A, Seow CH, Barrett LL, Bessisow T, Carman N, Melmed GY, Vanderkooi OG, Marshall JK, Benchimol EI. Canadian Association of Gastroenterology Clinical Practice Guideline for Immunizations in Patients With Inflammatory Bowel Disease (IBD)-Part 2: Inactivated Vaccines. *J Can Assoc Gastroenterol*. 2021 Jul 29;4(4):e72-e91.
65. Ecartot F, Bernabei R, Gabutti G, Giuffrida S, Michel JP, Rezza G, Maggi S. Adult vaccination as the cornerstone of successful ageing: the case of herpes zoster vaccination. A European Interdisciplinary Council on Ageing (EICA) expert focus group. *Aging Clin Exp Res*. 2019 Mar;31(3):301-307.
66. Furer V, Rondaan C, Heijstek MW, Agmon-Levin N, van Assen S, Bijl M, Breedveld FC, D'Amelio R, Dougados M, Kapetanovic MC, van Laar JM, de Thurah A, Landewé RB, Molto A, Müller-Ladner U, Schreiber K, Smolar L, Walker J, Warnatz K, Wulffraat NM, Elkayam O. 2019 update of EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*. 2020 Jan;79(1):39-52.
67. Kotton CN, Winthrop KL. Immunizations in autoimmune inflammatory rheumatic disease in adults. <https://www.uptodate.com/contents/immunizations-in-autoimmune-inflammatory-rheumatic-disease-in-adults/print#disclaimerContent> [dostęp: 1.08.2023]
68. Ludwig H, Boccadoro M, Moreau P, San-Miguel J, Cavo M, Pawlyn C, Zweegman S, Facon T, Driessen C, Hajek R, Dimopoulos MA, Gay F, Avet-Loiseau H, Terpos E, Zozer N, Mohty M, Mateos MV, Einsele H, Delforge M, Caers J, Weisel K, Jackson G, Garderet L, Engelhardt M, van de Donk N, Leleu X, Goldschmidt H, Beksac M, Nijhof I, Abildgaard N, Brinthen S, Sonneveld P. Recommendations for vaccination in multiple myeloma: a consensus of the European Myeloma Network. *Leukemia*. 2021 Jan;35(1):31-44.
69. Baumrin E, Van Voorhees A, Garg A, Feldman SR, Merola JF. A systematic review of herpes zoster incidence and consensus recommendations on vaccination in adult patients on systemic therapy for psoriasis or psoriatic arthritis: From the Medical Board of the National Psoriasis Foundation. *J Am Acad Dermatol*. 2019 Jul;81(1):102-110.
70. Papp KA, Haraoui B, Kumar D, Marshall JK, Bissonnette R, Bitton A, Bressler B, Gooderham M, Ho V, Jamal S, Pope JE, Steinhart AH, Vinh DC, Wade J. Vaccination Guidelines for Patients With Immune-Mediated Disorders on Immunosuppressive Therapies. *J Cutan Med Surg*. 2019 Jan/Feb;23(1):50-74.
71. Immunisation against infectious disease -The Green Book. Chapter 28a Shingles (herpes zoster). <https://www.gov.uk/government/publications/shingles-herpes-zoster-the-green-book-chapter-28a> [dostęp: 1.08.2023].
72. NICE. Clinical Knowledge Summaries. Shingles: Scenario: Prevention - <https://cks.nice.org.uk/topics/shingles/management/prevention/#prevention> [dostęp: 01.08.2023].
73. Miller P, Patel SR, Skinner R, Dignan F, Richter A, Jeffery K, Khan A, Heath PT, Clark A, Orchard K, Snowden JA, de Silva TI. Joint consensus statement on the vaccination of adult and paediatric haematopoietic stem cell transplant recipients: Prepared on behalf of the British society of blood and marrow transplantation and cellular therapy (BSBMTCT), the Children's cancer and Leukaemia Group (CCLG), and British Infection Association (BIA). *J Infect*. 2023 Jan;86(1):1-8
74. The Scottish Government. Details of the shingles (herpes zoster) vaccination programme. [https://www.sehd.scot.nhs.uk/cmo/CMO\(2021\)30.pdf](https://www.sehd.scot.nhs.uk/cmo/CMO(2021)30.pdf) [dostęp: 1.08.2023]
75. Australian Government Department of Health and Aged Care. Australian Immunisation Handbook. 2022. <https://immunisationhandbook.health.gov.au/contents/vaccine-preventable-diseases/zoster-herpes-zoster> [dostęp: 1.08.2023]
76. The Australian Technical Advisory Group on Immunisation (ATAGI). Statement on the clinical use of zoster vaccine in older adults in Australia. 2022 - <https://www.health.gov.au/sites/default/files/documents/2022/05/statement-on-the-clinical-use-of-zoster-vaccine-in-older-adults-in-australia-statement-on-the-clinical-use-of-zoster-vaccine-in-older-adults-in-australia.pdf> [dostęp: 1.08.2023]
77. An Advisory Committee Statement (ACS) National Advisory Committee on Immunization (NACI). Updated Recommendations on the Use of Herpes Zoster Vaccines. 2018. <https://www.canada.ca/en/public-health/services/reports-publications/canada-communicable-disease-report-ccdr/monthly-issue/2018-44/issue-9-september-6-2018/article-6-2018-naci-update-herpes-zoster-vaccines.html> [dostęp: 1.08.2023]
78. Government of Canada. Herpes zoster (shingles) vaccine: Canadian Immunization Guide. 2022. [https://www.canada.ca/en/public-health/services/publications/healthy-living/canadian-immunization-guide-part-4-active-vaccines/page-8-herpes-zoster-\(shingles\)-vaccine.html](https://www.canada.ca/en/public-health/services/publications/healthy-living/canadian-immunization-guide-part-4-active-vaccines/page-8-herpes-zoster-(shingles)-vaccine.html) [dostęp: 1.08.2023]
79. Government of Canada. Immunization of immunocompromised persons: Canadian Immunization Guide.2022 <https://www.canada.ca/en/public-health/services/publications/healthy-living/canadian-immunization-guide-part-3-vaccination-specific-populations/page-8-immunization-immunocompromised-persons.html> [dostęp: 1.08.2023]
80. Schug SA, Palmer GM, Scott DA, Alcock M, Halliwell R, Mott JF; APM:SE Working Group of the Australian and New Zealand College of Anaesthetists and Faculty of Pain Medicine (2020), Acute Pain Management: Scientific Evidence

- (5th edition), ANZCA & FPM, Melbourne - <https://www.anzca.edu.au/resources/college-publications/acute-pain-management/apmse5.pdf> [dostęp: 1.08.2023]
81. Ministry of Health NZ. 2020. Immunisation Handbook. Chapter 23. Zoster (herpes zoster/shingles). Wellington: Ministry of Health - <https://www.health.govt.nz/publication/immunisation-handbook-2020> [dostęp: 1.08.2023]
 82. Komunikat Głównego Inspektora Sanitarnego z dnia 28 października 2022 r. w sprawie Programu Szczepień Ochronnych na rok 2023 - https://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM_MZ/2022/113/oryginal/akt.pdf [dostęp: 20.07.2023]
 83. Shingrix – szczepionka firmy GSK przeciwko półpaścowi – jest już dostępna w Polsce - <https://www.termedia.pl/mz/Shingrix-szczepionka-firmy-GSK-przeciwko-polpascowi-jest-juz-dostepna-w-Polsce,51053.html> [dostęp: 20.07.2023]
 84. WHO. Summary of WHO Position Papers - Recommendations for Routine Immunization <https://www.who.int/teams/immunization-vaccines-and-biologicals/policies/who-recommendations-for-routine-immunization---summary-tables> (updated: November 2021) [dostęp: 20.07.2023]
 85. WHO. Vaccination schedule for Varicella - https://immunizationdata.who.int/pages/schedule-by-disease/varicella.html?ISO_3_CODE=&TARGETPOP_GENERAL= [dostęp: 20.07.2023]
 86. ECDC Vaccine Scheduler - <https://vaccine-schedule.ecdc.europa.eu/> [dostęp: 24.07.2023]
 87. The Scottish Government - Details of the shingles (herpes zoster) vaccination programme 2021/22 – [https://www.sehd.scot.nhs.uk/cmo/CMO\(2021\)30.pdf](https://www.sehd.scot.nhs.uk/cmo/CMO(2021)30.pdf) [dostęp: 4.07.2023]
 88. UK Health Security Agency. Vaccine update: issue 336, March 2023 - <https://www.gov.uk/government/publications/vaccine-update-issue-336-march-2023/vaccine-update-issue-336-march-2023> [dostęp: 4.07.2023]
 89. Joint Committee on Vaccination and Immunisation Statement on varicella and herpes zoster vaccines https://webarchive.nationalarchives.gov.uk/ukgwa/20130107105354/http://www.dh.gov.uk/prod_consum_dh/groups/dh_digitalassets/@dh/@ab/documents/digitalasset/dh_133599.pdf [dostęp: 31.03.2023]
 90. Joint Committee on Vaccination and Immunisation. Minute of the meeting held on 06 February 2019. <https://app.box.com/s/iddfb4ppwkmjtjusr2tc/file/424913874479> [dostęp: 5.04.2023]
 91. GOV.UK. Shingles: the green book chapter 28a (from 1 September 2023) - https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/1174008/Shingles_Green_Book_on_Immunisation_Chapter_28a_26_7_23.pdf [1.08.2023]
 92. PBAC – Shingrix - <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2018-11/files/varicella-zoster-virus-recombinant-vaccine-psd-november-2018.pdf> [dostęp: 1.08.2023]
 93. PBAC – Shingrix - <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2023-03/files/varicella-zoster-vaccine-psd-03-2023.pdf> [dostęp: 1.08.2023]
 94. PBAC – Zostavax – 2014/11 – <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2014-11/files/zoster-vaccine-psd-11-2014.pdf> [dostęp: 3.04.2023]
 95. PHARMAC. Shingles vaccine: Shingrix will be the new funded brand, 25.10.2022 - <https://pharmac.govt.nz/medicine-funding-and-supply/medicine-notice/shingrix/> [dostęp: 1.08.2023]
 96. PHARMAC. <https://pharmac.govt.nz/news-and-resources/consultations-and-decisions/2022-12-08-meningococcal-b-vaccine-notification/> [dostęp: 1.08.2023]
 97. PHARMAC. Pharmaceutical Schedule Application. Shingrix - <https://pharmac.govt.nz/assets/OIA-data/2022-23-073-OIA-release-Immunisation-AC-2022-zoster-vaccine.pdf> [dostęp: 1.08.2023]
 98. An Advisory Committee Statement (ACS) National Advisory Committee on Immunization (NACI). Updated Recommendations on the Use of Herpes Zoster Vaccines. June 2018 – <https://www.canada.ca/content/dam/phac-aspc/documents/services/publications/healthy-living/updated-recommendations-use-herpes-zoster-vaccines-eng.pdf> [dostęp: 1.08.2023]
 99. Government of Canada. Herpes zoster (shingles) vaccine: Canadian Immunization Guide - [https://www.canada.ca/en/public-health/services/publications/healthy-living/canadian-immunization-guide-part-4-active-vaccines/page-8-herpes-zoster-\(shingles\)-vaccine.html#t1](https://www.canada.ca/en/public-health/services/publications/healthy-living/canadian-immunization-guide-part-4-active-vaccines/page-8-herpes-zoster-(shingles)-vaccine.html#t1) [dostęp: 1.08.2023]
 100. HAS. Recommandation vaccinale contre le Zona - Note de cadrage. - https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-12/strategie_de_prevention_du_zona_note_de_cadrage_2022-12-05_15-00-22_696.pdf [dostęp: 1.08.2023]
 101. HAS. ZOSTAVAX, live attenuated shingles (herpes zoster) vaccine. Haute Autorité de Santé 2015. Brief summary of the transparency committee opinion. October 2014 – https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2015-06/zostavax_en_sapub_ct13478_val.pdf [dostęp: 3.04.2023]
 102. Zorginstituut Nederland. GVS advice RZV (Shingrix®) for the prevention of herpes zoster and related post-herpetic neuralgia 2021 - <https://english.zorginstituutnederland.nl/publications/reports/2021/06/14/gvs-advice-shingrix> [dostęp: 1.08.2023]

103. UK Health Security Agency. Shingles vaccine coverage (England): report for quarter 3 of the financial year 2022 to 2023 (Updated 19 July 2023) - <https://www.gov.uk/government/publications/herpes-zoster-shingles-immunisation-programme-2022-to-2023-evaluation-reports/shingles-vaccine-coverage-england-report-for-quarter-3-of-the-financial-year-2022-to-2023> [dostęp: 1.08.2023]
104. Government of Canada. Vaccine uptake in Canadian adults 2019 – <https://www.canada.ca/en/public-health/services/publications/healthy-living/2018-2019-influenza-flu-vaccine-coverage-survey-results.html> [dostęp: 4.07.2023]
105. Government of Canada. Vaccine uptake in Canadian adults 2021 - <https://www.canada.ca/en/public-health/services/immunization-vaccines/vaccination-coverage/highlights-2020-2021-seasonal-influenza-survey/full-report.html#a5.5> [dostęp: 4.07.2023]
106. UCRiverside. Study helps explain how shingles vaccination coverage differs among social group (2021) – <https://insideucr.ucr.edu/stories/2021/05/04/study-helps-explain-how-shingles-vaccination-coverage-differs-among-social> [dostęp: 4.07.2023]
107. CDC. Shingles (Herpes Zoster) - <https://www.cdc.gov/shingles/hcp/clinical-overview.html> [dostęp: 4.07.2023]
108. Lin J, Wood JG, Bernardo C, Stocks NP, Liu B. Herpes zoster vaccine coverage in Australia before and after introduction of a national vaccination program. *Vaccine* 2020 Apr 29;38(20):3646-3652.
109. Robert Koch Institut. Aktuelle daten und informationen zu infektionskrankheiten und public health. *Epidemiologisches Bulletin*. 2020;47 - https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2020/Ausgaben/47_20.pdf
110. Robert Koch Institut. Aktuelle daten und informationen zu infektionskrankheiten und public health. *Epidemiologisches Bulletin*. 2021;50 - https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2021/Ausgaben/50_21.pdf
111. Robert Koch Institut. Aktuelle daten und informationen zu infektionskrankheiten und public health. *Epidemiologisches Bulletin*. 2022;49 - https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2022/Ausgaben/49_22.pdf
112. Papagiannis D, Rachiotis G, Mariolis A, Zafiriou E, Gourgoulialis KI. Vaccination Coverage of the Elderly in Greece: A Cross-Sectional Nationwide Study. *Can J Infect Dis Med Microbiol*. 2020 Jun 27;2020:5459793.
113. Pedrazzoli P, Lasagna A, Cassaniti I, Ferrari A, Bergami F, Silvestris N, Sapuppo E, Di Maio M, Cinieri S, Baldanti F. Vaccination for herpes zoster in patients with solid tumors: a position paper on the behalf of the Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM). *ESMO Open*. 2022 Aug;7(4):100548.
114. Molero García JM, Moreno Guillén S, Rodríguez-Artalejo FJ, Ruiz-Galiana J, Cantón R, De Lucas Ramos P, García-Botella A, García-Lledó A, Hernández-Sampelayo T, Gómez-Pavón J, González Del Castillo J, Martín-Delgado MC, Martín Sánchez FJ, Martínez-Sellés M, Bouza E. Status of Herpes Zoster and Herpes Zoster Vaccines in 2023: A position paper. *Rev Esp Quimioter*. 2023 Feb 8:molero08feb2023.
115. UK Health Security Agency. Vaccination against shingles. Information for healthcare practitioners. 2023 <https://www.gov.uk/government/publications/shingles-vaccination-guidance-for-healthcare-professionals> [dostęp: 1.08.2023]
116. NHS England. Changes to the GP Contract in 2023/24. <https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2023/03/PRN00257-changes-to-the-gp-contract-in-23-24.pdf> [dostęp: 1.08.2023]
117. Kuchar E., Rudnicka L., Kocot-Kępska M. i wsp.: Szczepienie przeciwko półpaścowi. Zalecenia grupy ekspertów Polskiego Towarzystwa Wakcynologii, Polskiego Towarzystwa Medycyny Rodzinnej, Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego, Polskiego Towarzystwa Badania Bólu i Polskiego Towarzystwa Neurologicznego. *Med. Prakt.*, 2023; 5: 64-72.
118. Albrecht P., Goryński P. Zagrożenie półpaścem i jego powikłaniami w Polsce wobec możliwości zapobiegania drogą szczepień. *Terapia w gabinecie lekarza rodzinnego*. 2023; 4(423):20-29.
119. AOTMiT. Programy polityki zdrowotnej - <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/repozytorium-ppz-2/opinie-o-projektach-programow-zdrowotnych-realizowanych-przez-jst> [dostęp: 12.05.2023]
120. Portal Gdzie po lek. Zostavax - <https://www.gdziepolec.pl/produkty/86340/zostavax-iniekcja/apteki> [dostęp: 12.05.2023]
121. Albrecht P, Goryński P. Zagrożenie półpaścem i jego powikłaniami w Polsce wobec możliwości zapobiegania drogą szczepień. *Terapia* 2023;4(423):20-9.
122. Gagliardi AMZ, Andriolo BNG, Torloni MR, Soares BGO, de Oliveira Gomes J, Andriolo RB, Canteiro Cruz E. Vaccines for preventing herpes zoster in older adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2019, Issue 11. Art. No.: CD008858.
123. *Medycyna Praktyczna* - <https://www.mp.pl/szczepienia/aktualnosci/119774,wieksza-skuteczosc-nowej-rekombinowanej-szczepionki-podjednostkowej-przeciwko-polpascowi> [dostęp: 4.04.2023]

124. Medycyna Praktyczna - <https://www.mp.pl/szczepienia/przeglad/ospawietrznapolpasciec/158414,jaka-jest-skuteczosc-nowej-rekombinowanej-szczepionki-podjednostkowej-przeciwno-polpascowi-u-osob-w-wieku-70-lat> [dostęp: 4.04.2023]
125. Tricco AC, Zarin W, Cardoso R, Veroniki AA, Khan PA, Nincic V, Ghassemi M, Warren R, Sharpe JP, Page AV, Straus SE. Efficacy, effectiveness, and safety of herpes zoster vaccines in adults aged 50 and older: systematic review and network meta-analysis. *BMJ*. 2018 Oct 25;363:k4029.
126. McGirr A, Widenmaier R, Curran D, Espié E, Mrkvan T, Oostvogels L, Simone B, McElhaney JE, Burnett H, Haeussler K, Thanó A, Wang X, Newson RS. The comparative efficacy and safety of herpes zoster vaccines: A network meta-analysis. *Vaccine*. 2019 May 16;37(22):2896-2909.

Odnalezione badania kliniczne

127. Chlibek R, Bayas JM, Collins H, Pinta MLR, Ledent E, Johann F, et al. Safety and immunogenicity of an AS01 adjuvanted varicella-zoster virus subunit candidate vaccine against herpes zoster in adults \geq 50 years of age. *Journal of Infectious Diseases* 2013;208:1953–61.
128. Chlibek R, Smetana J, Pauksens K, Rombo L, Van den Hoek JA, Richardus JH, et al. Safety and immunogenicity of three different formulations of an adjuvanted varicella-zoster virus subunit candidate vaccine in older adults: a phase II, randomized, controlled study. *Vaccine* 2014;32(15):1745-53.
129. ZOE-50/70
Cunningham AL, Lal H, Kovac M, et al.; ZOE-70 Study Group. Efficacy of the Herpes Zoster Subunit Vaccine in Adults 70 Years of Age or Older. *N Engl J Med*. 2016 Sep 15;375(11):1019-32.
- Cunningham AL, Heineman TC, Lal H, et al.; Study Group. Immune Responses to a Recombinant Glycoprotein E Herpes Zoster Vaccine in Adults Aged 50 Years or Older. *J Infect Dis*. 2018 May 5;217(11):1750-1760.
- López-Fauqued M, Campora L, Delannois F, El Idrissi M, Oostvogels L, De Looze FJ, Diez-Domingo J, Heineman TC, Lal H, McElhaney JE, McNeil SA, Yeo W, Tavares-Da-Silva F; ZOE-50/70 Study Group. Safety profile of the adjuvanted recombinant zoster vaccine: Pooled analysis of two large randomised phase 3 trials. *Vaccine*. 2019 Apr 24;37(18):2482-2493.
- Kim JH, Diaz-Decaro J, Jiang N, Hwang SJ, Choo EJ, Co M, Hastie A, Hui DSC, Irimajiri J, Lee J, Leung EM, Tang H, Tsuru T, Watson P, Wu Z, Yu CJ, Yuan Y, Zahaf T, Cunningham AL, Schuind A. The adjuvanted recombinant zoster vaccine is efficacious and safe in Asian adults \geq 50 years of age: a sub-cohort analysis of the ZOE-50 and ZOE-70 randomized trials. *Hum Vaccin Immunother*. 2021 Jul 3;17(7):2050-2057.
- Dagnew AF, Rausch D, Hervé C, Zahaf T, Levin MJ, Schuind A; ZOE-50/70 study group. Efficacy and serious adverse events profile of the adjuvanted recombinant zoster vaccine in adults with pre-existing potential immune-mediated diseases: a pooled post hoc analysis on two parallel randomized trials. *Rheumatology (Oxford)*. 2021 Mar 2;60(3):1226-1233.
- Ikematsu H, Yamashita N, Ogawa M, Hirano M, Kovac M, Watanabe D. Efficacy, safety and immunogenicity of new adjuvanted herpes zoster subunit vaccine for Japanese over 50 years old and over 70 years old. *Kansenshogaku Zasshi* 2018;92(2):103-14.
- Willer DO, Oostvogels L, Cunningham AL, Gervais P, Gorfinkel I, Hyung Kim J, Talarico C, Wascotte V, Zahaf T, Colindres R, Schuind A; ZOE 50/70 study groups. Efficacy of the adjuvanted recombinant zoster vaccine (RZV) by sex, geographic region, and geographic ancestry/ethnicity: A post-hoc analysis of the ZOE-50 and ZOE-70 randomized trials. *Vaccine*. 2019 Oct 8;37(43):6262-6267.
- Kovac M, Lal H, Cunningham AL, Levin MJ, Johnson RW, Campora L, Volpi A, Heineman TC; ZOE-50/70 Study Group. Complications of herpes zoster in immunocompetent older adults: Incidence in vaccine and placebo groups in two large phase 3 trials. *Vaccine*. 2018 Mar 14;36(12):1537-1541.
- Oostvogels L, Heineman TC, Johnson RW, et al. Medical conditions at enrollment do not impact efficacy and safety of the adjuvanted recombinant zoster vaccine: a pooled post-hoc analysis of two parallel randomized trials. *Hum Vaccin Immunother*. 2019;15(12):2865-2872.
- Zoster-064 Study Group. Recombinant Zoster Vaccine Is Efficacious and Safe in Frail Individuals. *J Am Geriatr Soc*. 2021 Mar;69(3):744-752.
- Ocran-Appiah J, Boutry C, Hervé C, Soni J, Schuind A; ZOSTER-056 Study Group. Safety of the adjuvanted recombinant zoster vaccine in adults aged 50 years or older. A phase IIIB, non-randomized, multinational, open-label study in previous ZOE-50 and ZOE-70 placebo recipients. *Vaccine*. 2021 Jan 3;39(1):6-10.

130. Lal H, Cunningham AL, Godeaux O, Chlibek R, Diez-Domingo J, Hwang SJ, et al. Efficacy of an adjuvanted herpes zoster subunit vaccine in older adults. *New England Journal of Medicine* 2015;372(22):2087-96.
131. Lal H, Poder A, Campora L, Geeraerts B, Oostvogels L, Abeele CV, et al. Immunogenicity, reactogenicity and safety of 2 doses of an adjuvanted herpes zoster subunit vaccine administered 2, 6 or 12 months apart in older adults: results of a phase III, randomized, open-label, multicenter study. *Vaccine* 2018;36(1):148-54.
132. Maréchal C, Lal H, Poder A, Ferguson M, Enweonye I, Heineman TC, et al. Immunogenicity and safety of the adjuvanted recombinant zoster vaccine co-administered with the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in adults ≥ 50 years of age: randomized trial. *Vaccine* 2018;36(29):4278-86.
133. Strezova A, Lal H, Enweonye I, Campora L, Beukelaers P, Segall N, Heineman TC, Schuind AE, Oostvogels L. The adjuvanted recombinant zoster vaccine co-administered with a tetanus, diphtheria and pertussis vaccine in adults aged ≥ 50 years: A randomized trial. *Vaccine*. 2019 Sep 16;37(39):5877-5885.
134. Schwarz TF, Aggarwal N, Moeckesch B, Schenkenberger I, Claeys C, Douha M, et al. Immunogenicity and safety of an adjuvanted herpes zoster subunit vaccine co-administered with seasonal influenza vaccine in adults aged 50 years or older. *Journal of Infectious Diseases* 2017;216(11):1352-61.
135. Vink P, Shiramoto M, Ogawa M, Eda M, Douha M, Heineman T. Safety and immunogenicity of a Herpes Zoster subunit vaccine in Japanese population aged ≥ 50 years when administered subcutaneously vs. intramuscularly. *Human Vaccines and Immunotherapeutics* 2017;13(3):574-8.
136. ZOE-HSCT
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 Jul 9;322(2):123-133.
- Curran D, Matthews S, Rowley SD, et al; ZOE-HSCT Study group collaborators. Recombinant Zoster Vaccine Significantly Reduces the Impact on Quality of Life Caused by Herpes Zoster in Adult Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients: A Randomized Placebo-Controlled Trial (ZOE-HSCT). *Biol Blood Marrow Transplant*. 2019 Dec;25(12):2474-2481.
- Stadtmauer EA, Sullivan KM, El Idrissi M, Salaun B, Alonso Alonso A, Andreadis C, Anttila VJ, Bloor AJ, Broady R, Cellini C, Cuneo A, Dagnew AF, Di Paolo E, Eom H, González-Rodríguez AP, Grigg A, Guenther A, Heineman TC, Jarque I, Kwak JY, Lucchesi A, Oostvogels L, Polo Zarzuela M, Schuind AE, Shea TC, Sinisalo UM, Vural F, Yáñez San Segundo L, Zachée P, Bastidas A. Adjuvanted recombinant zoster vaccine in adult autologous stem cell transplant recipients: polyfunctional immune responses and lessons for clinical practice. *Hum Vaccin Immunother*. 2021 Nov 2;17(11):4144-4154.
137. Dagnew AF, Ilhan O, Lee WS, et al; Zoster-039 study group. Immunogenicity and safety of the adjuvanted recombinant zoster vaccine in adults with haematological malignancies: a phase 3, randomised, clinical trial and post-hoc efficacy analysis. *Lancet Infect Dis*. 2019 Sep;19(9):988-1000.
138. Vink P, Ramon Torrell JM, Sanchez Fructuoso A, Kim SJ, Kim SI, Zaltzman J, Ortiz F, Campistol Plana JM, Fernandez Rodriguez AM, Rebollo Rodrigo H, Campins Marti M, Perez R, González Roncero FM, Kumar D, Chiang YJ, Doucette K, Pipeleers L, Agüera Morales ML, Rodríguez-Ferrero ML, Secchi A, McNeil SA, Campora L, Di Paolo E, El Idrissi M, López-Fauqued M, Salaun B, Heineman TC, Oostvogels L; Z-041 Study Group. Immunogenicity and Safety of the Adjuvanted Recombinant Zoster Vaccine in Chronically Immunosuppressed Adults Following Renal Transplant: A Phase 3, Randomized Clinical Trial. *Clin Infect Dis*. 2020 Jan 2;70(2):181-190.
139. Vink P, Delgado Mingorance I, Maximiano Alonso C, Rubio-Viqueira B, Jung KH, Rodríguez Moreno JF, Grande E, Marrupe Gonzalez D, Lowndes S, Puente J, Kristeleit H, Farrugia D, McNeil SA, Campora L, Di Paolo E, El Idrissi M, Godeaux O, López-Fauqued M, Salaun B, Heineman TC, Oostvogels L; Zoster-028 Study Group. Immunogenicity and safety of the adjuvanted recombinant zoster vaccine in patients with solid tumors, vaccinated before or during chemotherapy: A randomized trial. *Cancer*. 2019 Apr 15;125(8):1301-1312.
140. Berkowitz EM, Moyle G, Stellbrink HJ, Schürmann D, Kegg S, Stoll M, El Idrissi M, Oostvogels L, Heineman TC; Zoster-015 HZ/su Study Group. Safety and immunogenicity of an adjuvanted herpes zoster subunit candidate vaccine in HIV-infected adults: a phase 1/2a randomized, placebo-controlled study. *J Infect Dis*. 2015 Apr 15;211(8):1279-87.
141. 13-3192
Weinberg A, Kroehl ME, Johnson MJ, Hammes A, Reinhold D, Lang N, Levin MJ. Comparative Immune Responses to Licensed Herpes Zoster Vaccines. *J Infect Dis*. 2018 Sep 22;218(suppl_2):S81-S87.
- Johnson MJ, Liu C, Ghosh D, Lang N, Levin MJ, Weinberg A. Cell-Mediated Immune Responses After Administration of the Live or the Recombinant Zoster Vaccine: 5-Year Persistence. *J Infect Dis*. 2022 Apr 19;225(8):1477-1481.
- Levin MJ, Kroehl ME, Johnson MJ, Hammes A, Reinhold D, Lang N, Weinberg A. Th1 memory differentiates recombinant from live herpes zoster vaccines. *J Clin Invest*. 2018 Oct 1;128(10):4429-4440.

- Schmid DS, Miao C, Leung J, Johnson M, Weinberg A, Levin MJ. Comparative Antibody Responses to the Live-Attenuated and Recombinant Herpes Zoster Vaccines. *J Virol*. 2021 May 24;95(12):e00240-21.
142. Stadtmauer EA, Sullivan KM, Marty FM, Dadwal SS, Papanicolaou GA, Shea TC, Mossad SB, Andreadis C, Young JA, Buadi FK, El Idrissi M, Heineman TC, Berkowitz EM. A phase 1/2 study of an adjuvanted varicella-zoster virus subunit vaccine in autologous hematopoietic cell transplant recipients. *Blood*. 2014 Nov 6;124(19):2921-9.
143. Leroux-Roels I, Leroux-Roels G, Clement F, Vandepapelière P, Vassilev V, Ledent E, Heineman TC. A phase 1/2 clinical trial evaluating safety and immunogenicity of a varicella zoster glycoprotein e subunit vaccine candidate in young and older adults. *J Infect Dis*. 2012 Oct;206(8):1280-90.
- Keersmaekers N, Ogunjimi B, Van Damme P, Beutels P, Hens N. An ODE-based mixed modelling approach for B- and T-cell dynamics induced by Varicella-Zoster Virus vaccines in adults shows higher T-cell proliferation with Shingrix than with Varilrix. *Vaccine*. 2019 May 1;37(19):2537-2553.
144. Strezova A, Godeaux O, Aggarwal N, Leroux-Roels G, Lopez-Fauqued M, Van Damme P, Vanden Abeele C, Vastiau I, Heineman TC, Lal H. A randomized lot-to-lot immunogenicity consistency study of the candidate zoster vaccine HZ/su. *Vaccine*. 2017 Dec 4;35(48 Pt B):6700-6706.
145. Min JY, Mwakingwe-Omari A, Riley M, Molo LY, Soni J, Girard G, Danier J. The adjuvanted recombinant zoster vaccine co-administered with the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in adults aged ≥ 50 years: A randomized trial. *J Infect*. 2022 Apr;84(4):490-498.

11. Spis tabel

Tabela 1.	Klasyfikacja ICD-10 – półpasiec oraz neuralgia półpaścowa [6, 7]	13
Tabela 2.	Klasyfikacja ICD-11 – półpasiec oraz neuralgia półpaścowa [8]	14
Tabela 3.	Analiza czynników ryzyka wystąpienia półpaśca - Marra 2020 [14]	16
Tabela 4.	Analiza czynników ryzyka wystąpienia półpaśca - Kawai 2017 [16].....	17
Tabela 5.	Analiza zapadalności na półpasiec po przeszczepie u biorców przeszczepu narządu litego - Kwon 2021 [15]	17
Tabela 6.	Analiza czynników ryzyka wystąpienia półpaśca - Sullivan 2023 [17].....	18
Tabela 7.	Zapadalność na półpasiec w krajach europejskich – Pan 2022 [29]	25
Tabela 8.	Zapadalność na półpasiec w Polsce - Albrecht 2015 [24]	28
Tabela 9.	Hospitalizacje rozliczone w ramach grupy J46 Duże choroby infekcyjne skóry – dane NFZ [35] (lata 2010-2020).....	29
Tabela 10.	Liczba porad i liczba pacjentów leczonych z powodu półpaśca (korzystających z porad lekarskich) w ramach POZ	31
Tabela 11.	Zapadalność na półpasiec w Polsce / 100 tys. osób wg miejsca uzyskiwania świadczeń zdrowotnych	31
Tabela 12.	Ryzyko zachorowania na półpasiec w poszczególnych grupach wiekowych w Niemczech w latach 2005-2009 [37]	32
Tabela 13.	Roczna liczebność pacjentów leczonych z powodu neuralgii półpaścowej w latach 2015-2017 (dane NFZ) [42]	34
Tabela 14.	Dawkowanie acyklowiru w terapii półpaśca [47].....	36
Tabela 15.	Zestawienie dopuszczonych do obrotu w Polsce szczepionek przeciwko półpaścowi [46]	39
Tabela 16.	Zestawienie najważniejszych informacji z ChPL – Shingrix® oraz Zostavax® [1, 52]	40
Tabela 17.	Wyszukiwanie wytycznych i zaleceń postępowania dotyczących półpaśca (ostatnie wyszukiwanie: 1.08.2023 r.).....	44
Tabela 18.	Polskie wytyczne i zalecenia w zakresie szczepień przeciwko półpaścowi w populacji ogólnej	45
Tabela 19.	Polskie wytyczne i zalecenia w zakresie szczepień przeciwko półpaścowi u osób w grupie podwyższonego ryzyka zachorowania na półpasiec	45
Tabela 20.	Zagraniczne/międzynarodowe wytyczne i zalecenia w zakresie szczepień przeciwko półpaścowi w populacji ogólnej	48
Tabela 21.	Zagraniczne/międzynarodowe wytyczne i zalecenia w zakresie szczepień przeciwko półpaścowi u osób w grupie podwyższonego ryzyka zachorowania na półpasiec.....	54

Tabela 22. Czynniki zwiększonego ryzyka zachorowania i powikłań półpaśca wskazywane w zaleceniach klinicznych.....	63
Tabela 23. Wyszukiwanie rekomendacji i decyzji finansowych/refundacyjnych dla szczepionek przeciwko półpaścowi.....	66
Tabela 24. Rekomendacje finansowe wybranych instytucji oraz agencji HTA dotyczące szczepionek przeciwko półpaścowi.....	68
Tabela 25. Szczepienia przeciwko półpaścowi na świecie – dane WHO [85].....	71
Tabela 26. Zalecany schemat szczepienia przeciwko półpaścowi w poszczególnych krajach europejskich (dane ECDC) [86].....	72
Tabela 27. Dostępność szczepień przeciwko półpaścowi w krajach europejskich – Pan 2022 [29].....	73
Tabela 28. Zestawienie wytycznych i rekomendacji dotyczących szczepień przeciwko półpaścowi na podstawie przeglądu Sullivan 2023 [17].....	76
Tabela 29. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (PubMed).....	80
Tabela 30. Strategia wyszukiwania w rejestrze badań ClinicalTrials.gov.....	80
Tabela 31. Strategia wyszukiwania w rejestrze badań GSK Study Register.....	80
Tabela 32. Charakterystyka odnalezionych badań randomizowanych dla szczepionki Shingrix®.....	84
Tabela 33. Wnioski z odnalezionych badań randomizowanych dla szczepionki Shingrix®.....	87
Tabela 34. Badania w toku lub zakończone bez opublikowanych wyników odnalezione w rejestrze Clinicaltrials.gov.....	89

12. Spis rysunków

Rysunek 1. Skumulowana zapadalność na półpasiec (liczba nowych przypadków na 1 000 populacji) według wieku i kraju [28]	24
Rysunek 2. Przewidywana zapadalność na półpasiec w krajach UE w zależności od wieku i płci (2020 r.) - Curran 2022 [25]	26
Rysunek 3. Oszacowana zapadalność na półpasiec w roku 2000 i 2020 w krajach UE - Curran 2022 [25]	26



PRACOWNIA HTA

Pracownia HTA

ul. Rusznikarska 12/42, 31-261 Kraków

tel.: +48 508 086 987

NIP: 945-214-67-35, REGON: 1212 92 227

www.pracowniaHTA.pl



PRACOWNIA HTA