

## Doporučení České vakcinologické společnosti ČLS JEP pro očkování proti pásovému oparu (herpes zoster)

21. září 2023

### Úvod

Pásový opar, herpes zoster (HZ) je onemocnění způsobené reaktivací viru varicella-zoster a je hrozbou pro každého, kdo v minulosti onemocněl planými neštovicemi. V Evropě prodělá onemocnění planými neštovicemi více jak 90 % osob, v České republice (ČR) podle údajů sérologického přehledu z let 1996–1997 dokonce 90–98 % osob starších 40 let. Většina české populace je tak v riziku možného rozvoje pásového oparu. K reaktivaci viru dochází v důsledku poklesu specifické buněčné imunity, proto jsou v nejvyšším riziku výskytu HZ osoby starší než 50 let a lidé se sníženou imunitou bez ohledu na věk. Se stárnutím populace a zvyšujícím se počtem imunosuprimovaných pacientů, např. po transplantacích či v důsledku polymorbidit, přibývá osob v riziku onemocnění pásovým oparem, proto narůstá význam očkování proti HZ a jeho nejčastější komplikaci, postherpetické neuralgie. Také prodělané onemocnění covid-19 je asociováno s významně vyšším rizikem vzniku HZ u osob ve věku 50 let a starších.

V roce 2018 byla Evropskou lékovou agenturou a Evropskou komisí schválena pro používání v Evropě nová očkovací látka proti pásovému oparu pro dospělé (v České republice reálně dostupná od roku 2023). Jedná se o neživou, subjednotkovou, rekombinantní, adjuvantní vakcínu Shingrix (výrobce GlaxoSmithKline). Vakcína je indikována k prevenci HZ a postherpetické neuralgie (PHN) u dospělých ve věku  $\geq 50$  let a u dospělých ve věku  $\geq 18$  let se zvýšeným rizikem HZ. Aplikuje se ve dvoudávkovém schématu s intervalem mezi dávkami 2–6 měsíců. Pro dostatečnou ochranu je nezbytná aplikace obou dávek.

Na rozdíl od předchozí, živé atenuované vakcíny, má rekombinantní očkovací látka díky svému receptorovému adjuvantnímu prostředku vyšší účinnost (zjišťovanou v ideálních podmínkách klinických studií) i efektivitu (zjišťovanou v praktických podmínkách reálné populace), která neklesá s věkem a přetrvává více jak 10 let. Rekombinantní vakcínu je možné použít také u imunosuprimovaných jedinců, u kterých je podání živé očkovací látky kontraindikované. Živá vakcína (Zostavax) již není na českém trhu několik let dostupná.

Rekombinantní očkovací látka byla vyvinuta zejména s ohledem na překonání věkem souvisejícího poklesu výkonnosti imunitního systému a účinnosti u imunosuprimovaných osob. Díky adjuvantnímu systému vakcína indukuje nejenom získanou složku imunity, ale také vrozené – nespecifické imunitní mechanismy.

### Pásový opar

Pásový opar je virová infekce s typickou kožní manifestací s projevy vezikulózního exantému a bolestivostí. Původce onemocnění, varicella-zoster virus (VZV), je příčinou dvou klinicky odlišných onemocnění: varicely (plané neštovice) a herpes zoster. Varicela je obrazem primoinfekce, která proběhne většinou v dětském věku. HZ vzniká zpravidla v dospělosti jako důsledek reaktivace VZV latentně přetrvávajícího v organismu. Prodělání varicely (primoinfekce) je předpokladem vzniku pásového oparu. Po primární infekci dojde k navození latence, kdy virus celoživotně zůstává nejčastěji v dorzálních spinálních gangliích nebo v gangliích trigeminálních. Při reaktivaci, ať už v důsledku endogenního, nebo exogenního podnětu, dochází k rozvoji pásového oparu šířením viru především do kožních okrsků inervovaných senzitivními větvemi příslušných nervů s následným rozvojem kožní manifestace a komplikací. Nejčastější komplikací je postherpetická neuralgie (PHN), která postihne asi 20 % nemocných. PHN je spojena s výraznou bolestivostí, která může přetrvávat 3–6 měsíců i déle. Tato

bolest významně snižuje kvalitu života nemocných, spojenou s poruchami spánku, nálady a psychickými obtížemi. Mezi časté komplikace HZ patří bakteriální superinfekce kožních lézí, parézy lícního nervu, postižení zraku. Další komplikací mohou být postižení sluchu, meningoencefalitida, postižení mozku nebo generalizovaný HZ. Možné je i postižení vnitřních orgánů, které se vyskytuje spíše u těžce imunosuprimovaných osob. K reaktivaci viru dochází vlivem oslabení imunitního systému, zejména buňkami zprostředkované imunity, která hraje hlavní roli v ochraně proti infekci VZV. Právě pokles specifické imunity s narůstajícím věkem vede k nárůstu incidence onemocnění a rizika závažnějšího průběhu vč. rozvoje komplikací a následků. Kromě věku k poklesu imunity dochází také vlivem vybraných chronických onemocnění, patří mezi ně řada nemocí (hematoonkologické malignity, malignity solidních orgánů, infekce HIV apod.), ale i některé léčebné postupy (transplantace kostní dřeně i solidních orgánů, chemoterapie, radioterapie apod.). K poklesu imunity dochází také vlivem imunosupresivní léčby nebo přechodně také při některých akutních virových infekcích alterujících buněčnou imunitu (virus Epstein-Barrové, cytomegalovirus atd.), psychických poruchách, stresu či traumatu.

Zvýšené riziko rozvoje pásového oparu bylo dále popsáno u řady chronických onemocnění, které primárně neřadíme mezi choroby negativně ovlivňující imunitu. Jedná se například o bronchiální astma, chronickou obstrukční plicní nemoc, revmatoidní artritidu, zánětlivá střevní onemocnění, ischemickou chorobu srdeční nebo diabetes mellitus 1. typu. Data poukazují na v průměru o 30 % vyšší riziko rozvoje pásového oparu u pacientů s těmito diagnózami.

Zatím co plané neštovice jsou onemocněním typickým pro dětský věk, tak pásový opar se dominantně vyskytuje v dospělosti, zejména ve vyšším věku. V případě imunokompetentních osob vede prodělaný pásový opar ke stimulaci specifické imunity, proto je opakované onemocnění méně pravděpodobné, ale nelze ho vyloučit. Prodělané onemocnění HZ nezanechává celoživotní imunitu. Opakované onemocnění je tak možné i u imunokompetentních osob, s 2–6% pravděpodobností, zejména v období 8 let po první epizodě HZ. U imunosuprimovaných pacientů je pravděpodobnost recidivy HZ podstatně vyšší. U nich byl opakovaný herpes zoster zaznamenán až ve 12 % případů.

## Epidemiologie HZ

Hlášení výskytu případů pásového oparu je prováděno v rámci systémů pro hlášení infekčních onemocnění EpiDat (do roku 2017) a ISIN (od roku 2018). V ČR bylo v období let 2010–2022 hlášeno celkem 74 759 případů onemocnění pásovým oparem, ročně v rozmezí 3 344 až 6 737 případů, se statisticky významným poklesem zaznamenaným v letech 2020–2022 (průměr 3 766) oproti období 2010–2019 (průměr 6 346). Roční incidence se pohybovala v rozmezí od 31,8/100 000 v roce 2022 do 63,8/100 000 v roce 2016 (medián incidence 58,7/100 000). Při porovnání vlivu pohlaví se ve všech sledovaných letech vyskytovalo méně případů u mužů (31 349 případů, incidence 46,4/100 000) než u žen (43 410 případů, incidence 62,2/100 000), přičemž podíl mužů a žen se významně nemění. Ženské pohlaví bylo potvrzeno jako rizikový faktor vzniku onemocnění HZ. Dostupná data dokládají, že onemocnění nevykazuje sezónnost výskytu. Nejvyšší incidence je každoročně hlášena v nejvyšších věkových skupinách osob. Nárůst incidence byl v letech 2018–2022 patrný od věkové skupiny 45–54 let, přičemž tento trend dále výrazně narůstal ve vyšších věkových skupinách. Celkově bylo 61 % případů pásového oparu zaznamenáno u osob starších 55 let. Nejnižší incidence byla v období let 2018–2022 zaznamenána u nejmenších dětí do 1 roku věku (10,8/100 000) s pozvolným nárůstem do vrcholu ve věkové skupině 10–14 let (133,6/100 000). Následoval mírný pokles a vyrovnané hodnoty incidence do věkové skupiny 35–44 let. Následně byl zaznamenán začátek trendu nárůstu incidence onemocnění ve věkové skupině 45–54 let (188,5/100 000) s vrcholem ve skupině osob ve věku 75 let a starších (540,2/100 000). Analyzovaná data ukazují na s věkem narůstající riziko rozvoje komplikací a nutnosti hospitalizace, které je nejvyšší u nejstarších osob, kdy v období 2018–2022 bylo 76,9 % hospitalizací zaznamenáno u osob starších 55 let. Nejčastěji hlášenou komplikací bylo oční postižení. V letech 2018–2022 bylo hlášeno celkem 15 úmrtí na HZ a jeho komplikace.

## Doporučení k očkování proti HZ

Očkování proti HZ je doporučeno všem osobám ve věku 50 a více let, dále pak osobám ve věku 18 a více let pokud patří mezi osoby se zvýšeným rizikem HZ z některé níže uvedené indikační skupiny. Vakcinace je doporučena také osobám, které HZ v minulosti prodělaly nebo byly v minulosti očkovány živou atenuovanou vakcínou (Zostavax) nebo byly v minulosti očkovány proti planým neštovicím. K očkování proti HZ se doporučuje používat subjednotkovou, rekombinantní, adjuvantní vakcínu. Živá očkovací látka se v současnosti již nedoporučuje.

### Indikační skupiny osob ve zvýšeném riziku HZ

Očkování proti HZ je doporučeno osobám ve věku 18 a více let, pokud se u nich vyskytují následující stavy či postižení.

- Vrozená nebo získaná imunodeficience v důsledku chronického onemocnění či léčby
- Transplantace kmenových buněk
- Orgánové transplantace
- Infekce HIV
- Systémový lupus erythematosus a psoriáza
- Revmatoidní artritida (zejména při léčbě inhibitory JAK)
- Chronická obstrukční plicní nemoc (CHOPN) a bronchiální astma
- Chronické zánětlivé onemocnění střev
- Chronické onemocnění ledvin (renální insuficience)
- Kardiovaskulární onemocnění
- Diabetes mellitus
- Hematoonkologická onemocnění
- Onkologická onemocnění

### Očkování dětí

Očkovací látka není schválena ani určena pro děti, proto se očkování dětí do 18 let věku nedoporučuje.

### Očkování osob v minulosti očkovaných proti varicele

Není dostatek důkazů o tom, že by osoby, které byly v minulosti očkovány proti planým neštovicím živou, atenuovanou vakcínou byly chráněny také proti vzniku HZ. Po očkování živou vakcínou může VZV přetrvávat v organismu. Riziko reaktivace vakcinačního VZV je nižší než u divokého VZV, ale nelze jej zcela vyloučit. Proto se očkování proti HZ doporučuje také osobám v minulosti očkovaným proti planým neštovicím.

### Očkovací schéma

Inaktivovaná vakcína se podává intramuskulárně ve dvou dávkách, v intervalu 2 měsíců (možno 2 až 6 měsíců); v případě imunodeficitu/imunosuprese lze 2. dávku podat již 1-2 měsíce po 1. dávce. Po dokončeném dvoudávkovém schématu se očekává dlouhodobý ochranný efekt inaktivované vakcíny, potřeba přeočkování nebyla stanovena.

V případě očkování pacientů po transplantaci solidních orgánů nebo kmenových buněk se doporučuje aplikace první dávky nejdříve za 4-8 měsíců po transplantaci.

U HIV pozitivních pacientů, pokud je hodnota CD4 <200/μl, je doporučeno zvážit očkování až po individuálním lékařském vyšetření a podání vakcíny může být odloženo, pokud se očekává zlepšení stavu imunity v krátké době (2-3 měsíce) po zahájení antiretrovirové léčby. Doporučuje se aplikace 2 dávek s odstupem dvou měsíců.

U onkologických pacientů, kde se plánuje zahájení chemoterapeutické léčby, se doporučuje aplikace první dávky nejméně 10 dní před zahájením prvního léčebného cyklu. Dokončení schématu se doporučuje za 1 měsíc po první dávce.

Osoby, které byly očkovány v minulosti živou, oslabenou vakcínou proti HZ (Zostavax), se mohou očkovat neživou, rekombinantní očkovačím látkou proti HZ. Aplikace první dávky se doporučuje za 5 let po předchozím očkování živou, oslabenou vakcínou proti HZ. V případě rizika nedostatečné imunitní odpovědi po aplikaci živé očkovačím látky je možné aplikovat rekombinantní vakcínu dříve, minimálně 8 týdnů po předchozí vakcinaci živou očkovačím látkou.

Očkování proti HZ je bezpečné a možné také po prodělání herpes zoster a zhojení kožních projevů. Přestože důkazy jsou omezené, doporučuje se u imunokompetentních osob odložit očkování o 6 měsíců až 1 rok po prodělaném HZ. Vzhledem k vysokému riziku recidiv u osob s imunosupresí, lze očkování provést ihned po zotavení z tohoto onemocnění.

#### **Kontraindikace očkování**

Vakcínu není možné aplikovat osobám, které mají hypersenzitivitu na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v jejím složení.

#### **Přeočkování a simultánní vakcinace**

V současné době se nedoporučuje podání posilovací (booster) dávky. Vakcína se aplikuje intramuskulárně. Na základě dostupných dat klinického hodnocení je možné současné podání s neadjuvantní inaktivovanou očkovačím látkou proti sezónní chřipce, 23valentní pneumokokovou polysacharidovou vakcínou, vakcínou proti covid-19, vakcínou proti infekcím vyvolaným RSV nebo vakcínou proti difterii, tetanu a černému kašli. Vzhledem k obecně platným principům aplikace vakcín je možná simultánní aplikace s jakoukoli jinou očkovačím látkou. Aplikace se provádí vždy do jiného místa podání.

Inaktivovaná vakcína proti HZ Shingrix není registrována pro prevenci primární infekce varicelou, ale pro prevenci herpes zoster a postherpetické neuralgie. Za zvláštních okolností však může být základní imunizace vakcínou Shingrix k profylaxi primární infekce varicelou provedena u séronegativních osob např. se vzácnými vrozenými imunodeficity po pečlivém posouzení poměru rizika a prospěchu (rozšířená informace, off-label).

#### **Bezpečnost očkování**

U dospělých ve věku 50 let a starších byly nejčastěji hlášenými nežádoucími reakcemi po očkování bolest v místě vpichu (68,1 % celkově/dávka; 3,8 % závažnost/dávka), myalgie (32,9 % celkově/dávka; 2,9 % závažnost/dávka), únava (32,2 % celkově/dávka; 3,0 % závažnost/dávka) a bolest hlavy (26,3 % celkově/dávka; 1,9 % závažnost/dávka). Většina těchto reakcí nebyla dlouhodobá (medián trvání 2 až 3 dny). Reakce hlášené jako závažné trvaly 1 až 2 dny. U dospělých ve věku ≥ 18 let s imunodeficiencí nebo podstupujících imunosupresivní léčbu byl bezpečnostní profil shodný s profilem u dospělých ve věku 50 let a starších. U dospělých ve věku 18–49 let bez alterace (postižení) imunity a u nichž existuje zvýšené riziko onemocnění HZ, jsou údaje omezené. Celkově byl zaznamenán vyšší výskyt některých nežádoucích účinků u mladších věkových skupin než u osob starších 50 let. Podrobnější data o bezpečnosti vakcíny lze dohledat v Souhrnu údajů o přípravku.

## Těhotenství a kojení

V současné době nejsou k dispozici dostatečná data o bezpečnosti a možnosti použití rekombinantní vakcíny proti HZ u těhotných žen, proto by očkující lékaři měli zvážit odložení očkování až do období po porodu. Provádění těhotenského testu před očkováním není nutné. Rekombinantní vakcíny nepředstavují žádné známé riziko pro kojící matky ani jejich kojenice, proto očkování kojících žen je možné zvážit. Účinek na kojené děti, jejichž matkám byla podána očkovací látka Shingrix, nebyl v klinických studiích hodnocen a není známo, zda se vakcína Shingrix vylučuje do lidského mateřského mléka.

Schváleno výborem České vakcinologické společnosti ČLS JEP dne 21. září 2023

### Reference:

1. Anderson TC, Masters NB, Guo A, et al. Use of Recombinant Zoster Vaccine in Immunocompromised Adults Aged  $\geq 19$  Years: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices — United States, 2022. *MMWR*. 2022;71(3):80–84.
2. Bastidas A, de la Serna J, El Idrissi M, et al. Effect of Recombinant Zoster Vaccine on Incidence of Herpes Zoster After Autologous Stem Cell Transplantation: A Randomized Clinical Trial [published correction appears in *JAMA*. 2019 Aug 27;322(8):785]. *JAMA*. 2019;322(2):123-133. doi:10.1001/jama.2019.9053
3. Batram M, Witte J, Schwarz M, et al. Burden of Herpes Zoster in Adult Patients with Underlying Conditions: Analysis of German Claims Data, 2007-2018. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2021;11(3):1009-1026. doi:10.1007/s13555-021-00535-7
4. Bhavsar A, Lonnet G, Wang C, et al. Increased Risk of Herpes Zoster in Adults  $\geq 50$  Years Old Diagnosed With COVID-19 in the United States. *Open Forum Infect Dis*. 2022;9(5):ofac118. Published 2022 Mar 9. doi:10.1093/ofid/ofac118
5. Boutry C, Hastie A, Diez-Domingo J, et al. The Adjuvanted Recombinant Zoster Vaccine Confers Long-Term Protection Against Herpes Zoster: Interim Results of an Extension Study of the Pivotal Phase 3 Clinical Trials ZOE-50 and ZOE-70. *Clin Infect Dis*. 2022;74(8):1459-1467. doi:10.1093/cid/ciab629
6. CDC. Shingles Vaccination. Dostupné na <https://www.cdc.gov/vaccines/vpd/shingles/public/shingrix/index.html> Staženo 6.9.2023
7. Cohen JI. Clinical practice: Herpes zoster. *N Engl J Med*. 2013 Jul 18;369(3):255-63.
8. Cunningham AL, Lal H, Kovac M, et al. Efficacy of the Herpes Zoster Subunit Vaccine in Adults 70 Years of Age or Older. *N Engl J Med*. 2016;375(11):1019-1032. doi:10.1056/NEJMoa1603800
9. Dagnev AF, Ilhan O, Lee WS, et al. 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;19(9):988–1000. doi: 10.1016/S1473-3099(19)30163-X
10. Dooling KL, Guo A, Patel M, et al. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices for Use of Herpes Zoster Vaccines. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2018;67:103–108. DOI: [http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6703a5external icon](http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6703a5external%20icon)
11. Dworkin RH, Gnann JW Jr, Oaklander AL, et al. Diagnosis and assessment of pain associated with herpes zoster and postherpetic neuralgia. *J Pain*. 2008 Jan;9(1 Suppl 1):S37-44.
12. Gross G, Schöfer H, Wassilew S, Friese K, Timm A, Guthoff R, Pau HW, Malin JP, Wutzler P, Doerr HW. Herpes zoster guideline of the German Dermatology Society (DDG). *J Clin Virol*. 2003 Apr;26(3):277-89; discussion 291-3.
13. Heineman TC, Cunningham A, Levin M. Understanding the immunology of Shingrix, a recombinant glycoprotein E adjuvanted herpes zoster vaccine. *Curr Opin Immunol*. 2019;59:42-48. doi:10.1016/j.coi.2019.02.009
14. Chlíbek R., Smetana J., Špačková M. Očkování proti pásovému oparu v éře dostupnosti rekombinantní adjuvované vakcíny. *Vakcinologie* 2023; (2):86-94.
15. Kroger A, Bahta L, Hunter P. General best practice guidelines for immunization. Best practices guidance of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, CDC. Accessed January 18, 2022. <https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/general-recs/downloads/general-recs.pdf> icon
16. Lal H, Cunningham AL, Godeaux O, et al. Efficacy of an adjuvanted herpes zoster subunit vaccine in older adults. *N Engl J Med*. 2015;372(22):2087-2096. doi:10.1056/NEJMoa1501184
17. Levin MJ, Smith JG, Kaufhold RM, et al. Decline in varicella-zoster virus (VZV)-specific cell-mediated immunity with increasing age and boosting with a high-dose VZV vaccine. *J Infect Dis*. 2003 Nov 1;188(9):1336-44.
18. Liesegang TJ. Varicella zoster viral disease. *Mayo Clin Proc*. 1999 Oct;74(10):983-98.
19. López-Fauqued M, Co-van der Mee M, Bastidas A, et al. Safety Profile of the Adjuvanted Recombinant Zoster Vaccine in Immunocompromised Populations: An Overview of Six Trials. *Drug Saf*. 2021;44(7):811-823. doi:10.1007/s40264-021-01076-w
20. Lungu O, Annunziato PW. Varicella-zoster virus: latency and reactivation. *Contrib Microbiol*. 1999;3:61-75.

21. Marra F, Parhar K, Huang B, Vadlamudi N. Risk Factors for Herpes Zoster Infection: A Meta-Analysis. *Open Forum Infect Dis.* 2020;7(1):ofaa005. Published 2020 Jan 9. doi:10.1093/ofid/ofaa005
22. McElhaney JE. Prevention of infectious diseases in older adults through immunization: the challenge of the senescent immune response. *Expert Rev Vaccines.* 2009 May;8(5):593-606.
23. McKay SL, Guo A, Pergam SA, Dooling K. Herpes Zoster Risk in Immunocompromised Adults in the United States: A Systematic Review. *Clin Infect Dis.* 2020 Oct 23;71(7):e125-e134. doi: 10.1093/cid/ciz1090. PMID: 31677266; PMCID: PMC7195255.
24. Morrison VA, Johnson GR, Schmader KE, et al. Long-term persistence of zoster vaccine efficacy. *Clin Infect Dis.* 2015;60(6):900-909. doi:10.1093/cid/ciu918
25. 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. doi:10.1080/21645515.2019.1627818
26. Oxman M. (2000) Clinical manifestations of herpes zoster. In: Arvin A., Gershon A. (eds), *Varicella Zoster Virus: Virology and Clinical Management.* Cambridge, UK: Cambridge University Press, pp. 246–275.
27. Pospíšilová A. Herpes zoster. *Med Pro Praxi* 2009;6(1):38-41.
28. RKI. Ständige Impfkommission: Wissenschaftliche Begründung zur Empfehlung einer Impfung mit dem Herpes zoster-subunit-Totimpfstoff. *Epid Bull* 2018;50:525-551
29. Schmader K, Studenski S, MacMillan J, et al. Are stressful life events risk factors for herpes zoster? *J Am Geriatr Soc.* 1990 Nov;38(11):1188-94.
30. Smetana J., Špačková M., Vlčková I., Chlábek R. Reálná data výskytu pásového oparu v České republice v letech 2010 – 2022. *Vakcinologie* 2023;(2):
31. Stadtmauer EA, Sullivan KM, El Idrissi M, et al. Adjuvanted recombinant zoster vaccine in adult autologous stem cell transplant recipients: polyfunctional immune responses and lessons for clinical practice. *Hum Vaccin Immunother.* 2021;17(11):4144-4154. doi:10.1080/21645515.2021.1953346
32. Strezova A, Domingo J, Al Shawafi K, et al. Long-term Protection Against Herpes Zoster by the Adjuvanted Recombinant Zoster Vaccine: Interim Efficacy, Immunogenicity, and Safety Results up to 10 Years After Initial Vaccination. *Open Forum Infect Dis.* 2022;9(10):ofac485. Published 2022 Oct 23. doi:10.1093/ofid/ofac485
33. Tseng HF, Harpaz R, Luo Y, et al. Declining Effectiveness of Herpes Zoster Vaccine in Adults Aged ≥60 Years. *J Infect Dis.* 2016;213(12):1872-1875. doi:10.1093/infdis/jiw047
34. Yawn BP, Wollan PC, Kurland MJ, St Sauver JL, Saddier P. Herpes zoster recurrences more frequent than previously reported. *Mayo Clin Proc.* 2011 Feb;86(2):88-93.