



Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud Carrera de Medicina

**Año 2022
Trabajo Final de Carrera (Tesis)**

Vacunación contra el Herpes Zoster y prevención del dolor
post- herpético: Revisión Sistemática

Vaccination against Herpes Zoster and prevention of post-
herpetic pain: Systematic Review

Alumno:

Maximiliano Orlando Ponzio

maximilianoorlando.ponzio@alumnos.uai.edu.ar

Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud

Universidad Abierta Interamericana

Tutor:

Elsa Haas

Elsa.haas@uai.edu.ar

Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud

Universidad Abierta Interamericana

Vacunación contra el Herpes Zoster y prevención del dolor post-herpético: Revisión Sistemática

Vaccination against Herpes Zoster and prevention of post-herpetic pain: Systematic Review

Autores: Ponzio M, Haas E

Resumen

Introducción: El herpes zóster es una patología infecciosa distribuida globalmente afectando principalmente a los adultos mayores. La etiología está relacionada con la reactivación del virus de la varicela zóster, que se aloja y puede permanecer latente en las raíces dorsales de los ganglios cervicales y en las neuronas ganglionares autonómicas. La reactivación del virus causa una afección aguda acompañada de dolor que en algunos casos puede perdurar en el tiempo mas allá del cuadro agudo denominándose neuralgia post herpética, pudiendo llegar a comprometer la calidad de vida de los pacientes. Se han desarrollado dos vacunas, una viva atenuada y otra recombinante, que han demostrado efectividad para reducir la incidencia de la reactivación del virus latente así como de la neuralgia post herpética que puede causar.

Objetivo: El propósito de este trabajo fue realizar una búsqueda sistemática en la literatura para Identificar y analizar trabajos en revistas indexadas, arbitradas, bajo revisión por pares, que describan la fisiopatología del dolor post herpético y aquellos que indiquen la efectividad de la vacuna en el control de esta neuralgia y en la reactivación del virus. **Materiales y**

metodos: Se efectuó una búsqueda bibliográfica sistematizada de publicaciones sobre "Estudios de cohorte" y "Estudios de casos y controles", utilizando bases de datos disponibles en línea especializadas como Elsevier, Scopus, Pubmed y Google scholar. **Resultados:** La calidad de los trabajos seleccionados fue apropiada (NOS: 7-8). Los trabajos seleccionados evidencian que la eficacia de la vacuna recombinante comparada con la de virus atenuados en la protección frente al desarrollo de neuralgia post herpética es significativamente mayor. Sin embargo, en los grupos vacunados con la vacuna de virus atenuados, se observó que aunque la protección frente a la infección es baja, la misma es considerable frente al desarrollo de neuralgia post herpética. La presencia de comorbilidades reduce la eficacia de la vacuna de

virus atenuados y no se encontraron reportes de su efecto sobre la vacuna recombinante.

Conclusión: *La vacuna frente al Herpes Zoster ya sea la de virus atenuados o la recombinante por su significativa eficacia sobre el control del dolor post herpético es recomendable en adultos mayores.*

Palabras claves: *Herpes Zoster, singles, Varicella, neuralgia post herpetic, vaccine herpes zoster.*

Abstract

Introduction: *Herpes zoster is a globally distributed infectious pathology, mainly affecting older adults. The etiology is related to the reactivation of the varicella zoster virus, which lodges and can remain latent in the dorsal roots in the cervical ganglia and in the autonomic ganglion neurons. The reactivation of the virus causes an acute condition accompanied by pain that in some cases can last over time beyond the acute condition, being called post-herpetic neuralgia, which can compromise the quality of life of patients. Two vaccines have been developed, one live attenuated and the other recombinant, which have shown effectiveness in reducing the incidence of reactivation of the latent virus as well as the postherpetic neuralgia that it can cause.*

Objective: *The purpose of this work was to carry out a systematic search in the literature to identify and analyze works in peer-reviewed, indexed journals that describe the pathophysiology of postherpetic pain and those that indicate the effectiveness of the vaccine in the control of this neuralgia.*

Materials and methods: *A systematic bibliographic search of publications on "Cohort studies" and "Case-control studies" was carried out, using specialized online databases such as Elsevier, Scopus, Pubmed and Google scholar.*

Results: *The quality of the selected papers was appropriate (NOS: 7-8). The selected works show that the efficacy of the recombinant vaccine compared to that of the attenuated virus in protecting against the development of postherpetic neuralgia is significantly greater. However, in the groups vaccinated with the attenuated virus vaccine, it was observed that although protection against infection is low, it is considerable against the development of postherpetic neuralgia. The presence of comorbidities reduces the efficacy of the attenuated virus vaccine and no reports of its effect on the recombinant vaccine were found.*

Conclusion: *The vaccine against Herpes Zoster, either the attenuated virus or the recombinant, due to its significant efficacy in controlling post-herpetic pain, is recommended in older adults.*

Keywords: *Herpes Zoster, shingles, Varicella, neuralgia post herpetic, vaccine herpes zoster.*

Introducción

El nombre Herpes proviene del griego antiguo y significa reptar o gatear. Los virus del Herpes fueron objeto de intensas investigaciones y estudios durante más de un siglo, porque son patógenos humanos importantes en los campos de la dermatología, pediatría, enfermedades infecciosas, obstetricia, ginecología, y neurología (1). De los 8 virus del herpes humano 3 se consideran neurotrópicos. Los mismos son el Virus del Herpes Simple (HSV) tipo 1 (HSV-1), tipo 2 HSV-2 y el virus de la varicela-zóster (VZV). Estos virus varían en sus características moleculares, pero comparten la capacidad de establecer una infección latente durante toda la vida del ser humano, hospedándose en el sistema nervioso periférico (SNP) y los ganglios de la raíz dorsal (GRD). Este estado de latencia puede dar lugar a reactivaciones recurrentes responsables de una importante morbilidad y mortalidad (2). La reactivación del virus varicela-zoster después de una infección primaria con varicela afecta principalmente a adultos mayores y personas con enfermedades crónicas o tratamientos inmunosupresores. La complicación más común es la neuralgia post herpética (NPH), que tiene efectos adversos significativos sobre la calidad de vida y las actividades de la vida diaria del paciente(4). Dado que la NPH no se puede prevenir una vez que se ha producido HZ, y el tratamiento solo tiene una eficacia moderada y se asocia con efectos secundarios significativos (5), la introducción de una vacuna ha constituido una herramienta eficaz para la disminución de la reactivación de la infección. La valoración de los efectos de esta vacuna particularmente en adultos mayores proporcionará información importante para la promoción de la vacunación y la prevención de esta afección. El objetivo de este trabajo fue realizar una revisión sistemática de la literatura

para identificar y analizar trabajos científicos originales, publicados en revistas indexadas y arbitradas por pares que describan el efecto de la vacuna frente al virus de herpes Zoster en la prevención de la reactivación de la infección latente y el desarrollo de dolor post herpético en pacientes susceptibles.

Materiales y Métodos

Este estudio es una revisión sistemática con metodología cuantitativa.

Se llevó a cabo una revisión sistemática de la literatura para proporcionar los conocimientos necesarios actualizados sobre la reactivación de la infección por herpes Zoster en personas susceptibles, el desarrollo del dolor post herpético y la prevención por medio de la vacuna frente al virus del Herpes Zoster. Se utilizaron las palabras claves identificadas en MESH: Herpes Zoster, Shingles, Varicella, Neuralgia post herpetic, Vaccine Herpes Zoster y operadores booleanos AND y OR. Se utilizaron las bases de datos disponibles en Internet (Google scholar, Elsevier, Scopus y Pubmed). Se presentaron los resúmenes de los trabajos seleccionados para el análisis en tablas y se realizó una discusión breve integrativa de los hallazgos de los distintos trabajos. Se utilizó la escala de Newcastle-Ottawa (NOS) (6) para evaluar la calidad metodológica de los estudios incluidos en la revisión sistemática.

Criterios de Inclusión:

Tipos de trabajos: Manuscritos originales, estudios de cohorte y estudios de casos y controles en revistas arbitradas bajo revisión por pares, que describan el proceso de reactivación de la latencia del virus del Herpes Zoster, sus implicaciones en el desarrollo del dolor post herpético y el efecto de prevención

de la vacuna frente a la reactivación del virus y la neuralgia post herpética.

Tipo de participantes: El estudio incluyó a participantes adultos mayores de 50 años, que particularmente es la población de adultos mayores susceptibles a la reactivación del virus. Se Incluyeron estudios principalmente realizados en clínicas, centros de salud, hospitales o entornos de atención comunitaria.

Tipo de Intervención: Intervenciones basadas en la vacuna frente al virus del Herpes Zoster y su efecto sobre la reactivación del virus y la neuralgia post herpética.

Criterios de exclusión:

- Estudios basados en la fisiopatología de otros virus Herpes.
- Publicaciones duplicadas del mismo estudio.
- Trabajos que identificados con las palabras clave no cumplan los criterios de selección para este estudio.
- Trabajos antiguos anteriores al año 2012.
- Trabajos no indexados.
- Artículos de opinión o de revisión sin datos primarios y/o descripción explícita de los métodos utilizados para la obtención de los resultados.

Resultados

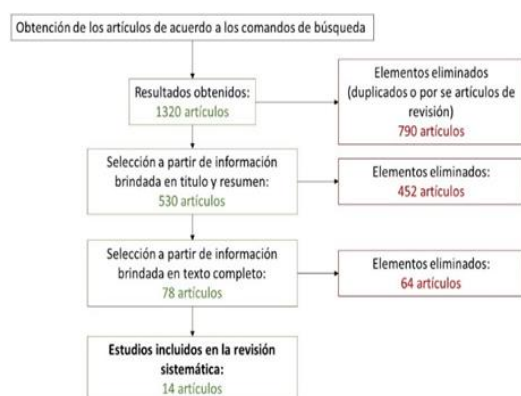


Figura 1. Esquema de selección de los artículos para el análisis sistemático.

La búsqueda sistemática inicial identificó 1320 artículos. Después de eliminar los duplicados y aquellos artículos de revisión, quedaron 530 artículos, de los cuales 452 fueron excluidos en base al título y selección de resúmenes. 78 artículos fueron evaluados por elegibilidad, de los cuales 64 fueron excluidos al leer el documento completo. Fueron seleccionados de acuerdo a todos los criterios de elegibilidad propuestos en la metodología 14 artículos para el análisis. (Figura 1)

Los 14 artículos incluidos en el análisis se publicaron entre mayo del 2013 y Abril del 2022. Las características de los trabajos seleccionados en cuanto a procedencia del estudio, tipo de vacuna, pacientes involucrados y efectividad de la vacuna sobre el Herpes Zoster y la neuralgia post herpética se muestran en el cuadro a continuación. Aquellos artículos que describen la efectividad de las vacunas ya sea de virus atenuados (ZVL) o la vacuna recombinante (RZV) pero no consideraron la efectividad frente a la neuralgia post herpética no fueron considerados en el estudio. La calidad de los trabajos de acuerdo a la escala de NOS se incluye en la tabla I

Tabla I. Características de los estudios incluidos

Estudio, País Título (Referencia correspondiente lista Mendeley) Valor del trabajo en la escala NOS	Características de los participantes	Duración estudio Tipo de vacuna: Virus Atenuados (ZVL), Recombinante (RZV) Efectividad de la vacuna (95% IC)
Langan et al, 2013, USA Herpes Zoster Vaccine Effectiveness against Incident Herpes Zoster and Post-herpetic Neuralgia in an Older US Population: A Cohort Study (7) 8	≥65 años Total: 766.300 Vacunados: 29.785	36 meses ZVL HZ = 48% (39 - 56) NPH = 59% (21 - 79)
Klein et al, 2019, USA Long-term effectiveness of zoster vaccine live for postherpetic neuralgia prevention (8) 7	≥50 años Total = 1.454.841 Vacunados = 480.413	120 meses ZVL NPH = 64·8% (61·3 - 68·0)
Langan et al, 2016, USA Zoster vaccination is associated with a reduction of zoster in elderly patients with chronic kidney disease (9) 7	≥60 años con enfermedad crónica renal Total: 183.762 Vacunados: 4.468	36 meses ZVL HZ = 49% (36 - 65) NPH = 51% (20-81)
Izurieta et al, 2017, USA Effectiveness and Duration of Protection Provided by the Live- attenuated Herpes Zoster Vaccine in the Medicare Population Ages 65 Years and Older (10) 8	≥65 años Total: 1,891984 Vacunados: 945,992	91 meses ZVL HZ = 33% (32 - 35) NPH= 57% (52 - 61)
Matthews et al., 2018, UK Assessing the effectiveness of zoster vaccine live: A retrospective cohort study using primary care data in the United Kingdom (11) 8	70-79 años Total: 295.135 Vacunados: 70.867	33 meses ZVL HZ = 65·3% (60·3 - 69·6) NPH = 72% (50·0 - 83·9)
Walker et al, 2018, UK Effectiveness of herpes zoster vaccination in an older United Kingdom population (12) 8	Pacientes nacidos entre 1933 y 1946 Total: 516547 Vacunados: 108.474	36 meses ZVL HZ = 64% (60-68) NPH = 81% (61-91)
Amirthalingam et al., 2017, UK Evaluation of the effect of the herpes zoster vaccination programme 3 years after its introduction in England: a population-based study	60 y 89 años 3.35 millones de personas por año	132 meses ZVL HZ = 62% (50-71) PHN = 88% (59-100)

(13) 7		
Marín et al, 2015, USA Herpes zoster vaccine effectiveness and manifestations of herpes zoster and associated pain by vaccination status (14) 7	Adultos de ≥ 60 años Comorbilidades EPOC, asma, enfermedad renal, artritis, Vacunados: 621	20 meses ZVL HZ = 54.0% (32-69) NPH = 55.2% (0-91)
Izurietta et al, 2021, USA Recombinant Zoster Vaccine (Shingrix): Real-World Effectiveness in the First 2 Years Post-Licensure (15) 8	Beneficiarios de Medicare ≥ 65 años Vacunados: Una dosis = 463.805 Dos dosis = 978.348	24 meses (RZV) HZ: 2 dosis = 70,1% (68,6-71,5)- 1 dosis = 56,9% (55,0-58,8) NPH: 2 dosis = 76, 0% (68, 4-81, 8) - 1 dosis = 51, 4% (42, 0-59, 2)
Yaegashi et al, 2022, Japón A Retrospective Cohort Study Evaluating the Incidence of Herpes Zoster and Postherpetic Neuralgia after a Live Attenuated Oka-Strain Herpes Zoster Vaccine, ZVL In a Real-World Setting in Japan (16) 8	≥50 años 1175 Vacunados	5.5 años ZVL (BIKEN) 27,8% y 73,8% contra HZ y NPH, respectivamente.
Kadia et al, 2021, USA Are patients >50 years old who received a shingles vaccine, at lower risk of developing postherpetic neuralgia compared with those who did not receive shingles vaccine? (17) 8	≥50 años 14769 vacunados	24 meses RZV 97% y 67% contra HZ y NPH, respectivamente.
Lal et al, 2015, USA Efficacy of an Adjuvanted Herpes Zoster Subunit Vaccine in Older Adult (18) 7	≥50 años De 18 países Total: 15411 Vacunados: 7698	24 meses RZV NPH: 97.2% (93.7 - 99.0)
Cunningham et al, 2016, USA Efficacy of the Herpes Zoster Subunit Vaccine in Adults 70 Years of Age or Older (19) 7	≥70 años De 18 países Total: 13.900 Vacunados: 6950	36 meses RZV HZ 91,3 % (86,8 a 94,5) NPH 88, 8 % (68, 7 a 97, 1)
Kim et al , 2021, USA The adjuvant recombinant zoster vaccine is efficacious and safe in Asian adults ≥ 50 years of age: a sub-cohort analysis of the ZOE-50 and ZOE-70 randomized trials (20) 8	≥50 años 2729 vacunados 2 dosis	12 meses RZV 95,6 % (86,4–99,1) frente a HZ y 100 % (35,44–100) frente a NPH

Discusión

Los 14 artículos incluidos en la síntesis cuantitativa se publicaron entre mayo de 2013 y abril de 2022. La mayoría de los estudios fueron realizados en los Estados Unidos. No se encontró ningún trabajo que cumpliera con los criterios de inclusión de este estudio que fuese realizado en Latinoamérica. Se muestran en el cuadro tanto estudios de cohorte como estudios de casos y controles predominando los estudios de cohorte. La duración del estudio osciló entre 12 y 132 meses. Todos los estudios incluyeron participantes de 50 años o más porque es la población más susceptible a desarrollar neuralgia post herpética y población objetivo principal de la vacuna. Se consideró que la calidad metodológica general de los estudios incluidos fue adecuada ya que aplicando la escala de NOS se encontró que ningún trabajo obtuvo una puntuación menor de 7 siendo el valor mayor de 8. Sin embargo, es necesario puntualizar que se observó mucha variabilidad en cuanto al abordaje estadístico de los datos. Algunos estudios utilizaron los HR (Hazard ratio) ajustados utilizando modelos de riesgos proporcionales de Cox, mientras que otros estimaron los riesgos relativos utilizando el análisis de supervivencia de Kaplan-Meier. Algunos utilizaron modelos binomiales negativos y la regresión de Poisson. Esta situación puede llevar a diferentes interpretaciones de los resultados que puede cambiar la percepción sobre la verdadera eficacia de las vacunas.

Está bien establecido que el herpes zoster afecta aproximadamente a una de cada cinco personas a lo largo de su vida, y el riesgo de desarrollar signos clínicos asociados a la presencia del virus aumenta con la edad (21). También es aceptado que la complicación común y debilitante del Herpes Zoster es el dolor neuropático crónico característico de la

neuralgia post herpética. Hasta ahora, se han aprobado dos vacunas contra el herpes zóster, una vacuna basada en virus vivos atenuados contra el virus de la varicela-zoster (VZV) y una vacuna recombinante basada en subunidades de glicoproteína E del virus (RZV) (21). Ambas están autorizadas para la prevención de la enfermedad causada por herpes Zoster y frente a la neuralgia post herpética en adultos mayores sanos (21), aunque como se observa en este estudio, hay trabajos que describen el efecto de la vacuna en pacientes inmunocomprometidos y también en aquellos que presentan comorbilidades diversas.

Los resultados de los estudios analizados en su conjunto, mostraron que la eficacia promedio de la vacuna de virus atenuados (ZVL) contra el herpes zóster fue de alrededor de 60,0% en la población mayor de 50 años. Sin embargo, La efectividad de esta vacuna para prevenir la neuralgia post herpética fue de alrededor de 70%. En cambio, los trabajos que analizaron la efectividad de la vacuna recombinante (RZV) reportaron en general una efectividad mayor cercana al 90% frente al virus y de 95% frente a la neuralgia post herpética.

La seguridad y eficacia de ambas vacunas tanto frente al virus como en su capacidad de proteger frente al desarrollo de la neuralgia post herpética en adultos mayores, se demuestra en los trabajos seleccionados en esta revisión, tanto en personas inmunocompetentes como en pacientes inmunocomprometidos, o bien en aquellos que presentan distintas comorbilidades, siendo la vacuna (RZV) significativamente más eficaz.

Entre los aspectos más relevantes, el trabajo de Izurieta y col realizado en el 2021 (15) demostró la efectividad de la Vacuna RZV después de que salió al mercado, posterior a los ensayos clínicos. Esto se evidencia en los resultados

obtenidos de la aplicación de la vacuna en la población usuaria del sistema Medicare en USA en los dos años posteriores a la licencia (19). Particularmente en este trabajo se reportó que la efectividad en la protección frente a la neuralgia post herpética fue de 76% en aquellos individuos que recibieron las dos dosis. Además, el trabajo realizado por Kim y col en 2021 (20) en la población asiática, residente en USA, demostró que la protección de la RZV frente a la neuralgia post herpética puede llegar hasta el 100%. La vacuna recombinante RZV contiene la glicoproteína E del virus y el sistema adyuvante AS01B, la proteína E es la glicoproteína más abundante en el virus, viriones y células infectadas; es esencial para la replicación del virus y la propagación célula a célula y se ha demostrado que es un blanco importante para el sistema inmune. Estimula una respuesta de inmunidad celular mediada por células T CD4+ mientras que el sistema adyuvante AS01B contiene 2 componentes inmunoestimulantes que son el monofosforil lípido A, un agonista de TLR4 que estimula la transcripción de NF- κ B y producción de citoquinas y activa células presentadoras de antígenos; y el QS-21, una saponina natural que promueve de forma policlonal la producción de anticuerpos específicos frente a antígenos virales y respuestas mediadas por células T CD4+ (21). La estimulación de una respuesta de inmunidad celular vigorosa podría explicar los niveles de protección que ofrece esta vacuna. Sin embargo, los trabajos que demuestran su efectividad son todavía muy escasos y con resultados variables debido a que como se mencionó hay disparidad en los métodos estadísticos utilizados. Se debería además estudiar con mayor profundidad las posibles relaciones entre la efectividad de la vacuna y la respuesta inmune en los distintos grupos de pacientes tanto inmunocompetentes como

inmunocomprometidos.

Por otra parte (de acuerdo a los trabajos seleccionados), es interesante que la vacuna de virus atenuados aunque presenta en general una baja efectividad frente a la infección, resulta en una protección bastante significativa frente al desarrollo de la neuralgia post herpética reportándose eficacias de hasta 72% (11), 81% (12) y de 88% (13). Es decir en aquellas personas vacunadas que contraigan la infección o la desarrollen después de un período de latencia, en su mayoría tienen pocas probabilidades de desarrollar neuralgia post herpética. Esto es importante porque el dolor neuropático persistente a menudo es refractario al tratamiento y puede comprometer gravemente la calidad de vida y estado funcional de los pacientes. Las personas con neuralgia post herpética a menudo informan trastornos de sueño, fatiga crónica, pérdida de peso, anorexia, ansiedad y depresión (22). Bajo esta perspectiva los hallazgos de este trabajo indican que es conveniente vacunar los adultos mayores.

Es importante señalar también que algunos trabajos descritos en este estudio indican que la presencia de comorbilidades reduce la eficacia de la vacuna basada en virus atenuados. Así, la eficacia de la misma frente a la neuralgia post herpética en pacientes con enfermedad crónica renal se reduce hasta un 51% (9) y en aquellos con varias comorbilidades hasta 55,2%(14). No se encontró en esta búsqueda ningún trabajo en donde se midiera el efecto de las comorbilidades en la efectividad de la vacuna recombinante frente al desarrollo de la neuralgia post herpética ni frente a la eficacia frente a la infección.

Los resultados obtenidos en este estudio resaltan la importancia de promover la vacuna entre la población mayor adulta.

Independientemente del tipo de vacuna la protección frente al desarrollo de neuralgia post herpética es significativa, mejorando la calidad de vida de los pacientes. Debido a que la población usuaria está conformada en su mayoría por adultos mayores es necesario investigar con mayor profundidad el efecto que distintas comorbilidades podría tener en la eficacia de la vacuna recombinante que es actualmente la más recomendada.

Conflicto de interés

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Freer G, Pistello M. Varicella-zoster virus infection: Natural history, clinical manifestations, immunity and current and future vaccination strategies. Vol. 41, New Microbiologica. 2018 . p. 95-105. Available from: <https://arpi.unipi.it/handle/11568/927281>
2. Steiner I, Benninger F. Manifestations of Herpes Virus Infections in the Nervous System Vol. 36, Neurologic Clinics. 2018 . p. 725-38.
3. Arvin AM. Clinical Manifestations of Varicella and Herpes Zoster and the Immune Response to Varicella-Zoster Virus. In: Natural History of Varicella-Zoster Virus. CRC Press; 2018. p. 67-130.
4. Araújo Carvalho AC, Tavares Mendes ML, Santos VS, Tanajura DM, Prado Nunes MA, Martins-Filho PRS. Association between human herpes virus seropositivity and frailty in the elderly: A systematic review and meta-analysis Vol. 48, Ageing Research Reviews. 2018 p. 145-52.
5. Kennedy PGE, Gershon AA. Clinical Features of Varicella-Zoster Virus Infection. Viruses 2018, Vol 10, Page 609.
6. Zeng X, Zhang Y, Kwong JSW, Zhang C, Li S, Sun F, et al. The methodological quality assessment tools for preclinical and clinical studies, systematic review and meta-analysis, and clinical practice guideline: A systematic review . Vol. 8, Journal of Evidence-Based Medicine. Blackwell Publishing; 2015. p. 2-10.
7. Langan SM, Smeeth L, Margolis DJ, Thomas SL. Herpes Zoster Vaccine Effectiveness against Incident Herpes Zoster and Post-herpetic Neuralgia in an Older US Population: A Cohort Study. PLoS Med. 2013 Apr;10(4).
8. Klein NP, Bartlett J, Fireman B, Marks MA, Hansen J, Lewis E, et al. Long-term effectiveness of zoster vaccine live for postherpetic neuralgia prevention. Vaccine 2019 ;37(36):5422-7.
9. Langan SM, Thomas SL, Smeeth L, Margolis DJ, Nitsch D. Zoster vaccination is associated with a reduction of zoster in elderly patients with chronic kidney disease. Nephrol Dial Transplant [Internet]. 2016 ;31(12):2095-8.
10. Izurieta HS, Wernecke M, Kelman J, Wong S, Forshee R, Pratt D, et al. Effectiveness and Duration of Protection Provided by the Live-attenuated Herpes Zoster Vaccine in the Medicare Population Ages 65 Years and Older. Clin Infect Dis . 2017 64(6):785-93.

11. Matthews I, Lu X, Dawson H, Bricout H, O'Hanlon H, Yu E, et al. Assessing the effectiveness of zoster vaccine live: A retrospective cohort study using primary care data in the United Kingdom. *Vaccine*. 2018;36(46):7105-11.
12. Walker JL, Andrews NJ, Amirthalingam G, Forbes H, Langan SM, Thomas SL. Effectiveness of herpes zoster vaccination in an older United Kingdom population. *Vaccine*. 2018 ;36(17):2371-7.
13. Amirthalingam G, Andrews N, Keel P, Mullett D, Correa A, de Lusignan S, et al. Evaluation of the effect of the herpes zoster vaccination programme 3 years after its introduction in England: a population-based study. *Lancet Public Heal*. 2018;3(2):e82-90.
14. Marin M, Yawn BP, Hales CM, Wollan PC, Bialek SR, Zhang J, et al. Herpes zoster vaccine effectiveness and manifestations of herpes zoster and associated pain by vaccination status. *Hum Vaccines Immunother*. 2015;1157-64.
15. Izurieta HS, Wu X, Forshee R, Lu Y, Sung HM, Agger PE, et al. Recombinant Zoster Vaccine (Shingrix): Real-World Effectiveness in the First 2 Years Post-Licensure. *Clin Infect Dis*. 2021;73(6):941-8.
16. Yaegashi M, Matsui H, Yoshida A, Ban H, Miyazaki R. A Retrospective Cohort Study Evaluating the Incidence of Herpes Zoster and Postherpetic Neuralgia after a Live Attenuated Oka-Strain Herpes Zoster Vaccine, ZVL In a Real-World Setting in Japan by Makito Yaegashi, Hiroki Matsui, Akihito Yoshida, Hirokazu B. SSRN . 2022; Available from: https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=4085527
17. Kadia K, Shelesky G, Mehta A, Haugh A, Friedlander MP. Are patients >50 years old who received a shingles vaccine, at lower risk of developing postherpetic neuralgia compared with those who did not receive shingles vaccine? *Evidence-Based Pract*. 2021
18. Lal H, Cunningham AL, Godeaux O, Chlibek R, Diez-Domingo J, Hwang S-J, et al. Efficacy of an Adjuvanted Herpes Zoster Subunit Vaccine in Older Adults. *N Engl J Med*. 2015 May 28;372(22):2087-96.
19. Cunningham AL, Lal H, Kovac M, Chlibek R, Hwang S-J, Díez-Domingo J, et al. 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.
20. Kim JH, Diaz-Decaro J, Jiang N, Hwang SJ, Choo EJ, Co M, et al. The adjuvanted recombinant zoster vaccine is efficacious and safe in Asian adults ≥ 50 years of age: a sub-cohort analysis of the ZOE-50 and ZOE-70 randomized trials. *Hum Vaccines Immunother*. 2021;17(7):2050-7.
21. Harbecke R, Cohen JI, Oxman MN. Herpes Zoster Vaccines. *J Infect Dis*. 2021;224:S429-42.
22. Weinberger B. Vaccines for the elderly: Current use and future challenges. *Immun Ageing*. 2018 Jan 22;15(1).