



Folkhälsomyndigheten

Bältrosvaccination till vuxna med ökad risk för sjukdomen på grund av ålder, sjukdom eller läkemedelsbehandling

Ett kunskapsunderlag



Denna titel kan laddas ner från: www.folkhalsomyndigheten.se/publicerat-material/. En del av våra titlar går även att beställa som ett tryckt exemplar, se våra kundtjänst- och köpvillkor.

Citera gärna Folkhälsomyndighetens texter, men glöm inte att uppge källan. Bilder, fotografier och illustrationer är skyddade av upphovsrätten. Det innebär att du måste ha upphovspersonens tillstånd att använda dem.

© Folkhälsomyndigheten, 2024.

Artikelnummer: 23170

Denna titel kan laddas ner från: www.folkhalsomyndigheten.se/publicerat-material/. En del av våra titlar går även att beställa som ett tryckt exemplar, se våra kundtjänst och köpvillkor.

Om publikationen

Folkhälsomyndigheten har utrett förutsättningarna för att inkludera vaccination mot bältros i ett nationellt vaccinationsprogram. Detta kunskapsunderlag redogör för de faktorer som ska utredas enligt regelverket för införande av ett nytt nationellt vaccinationsprogram. Här sammanfattas aktuell information kring infektionssjukdomen bältros, en av flera senare manifestationer av den smittsamma virusinfektionen som först orsakar vattkoppor, och möjligheten att skydda mot bältros och dess komplikationer med nu tillgängliga bältrosvacciner. En utredning av vaccination mot vattkoppor har skett parallellt.

I den sammanvägda bedömningen finner vi att det finns goda medicinska skäl att rekommendera vaccination mot bältros till vissa målgrupper. Vaccination mot bältros uppfyller dock inte kriterierna för att ingå i ett nationellt vaccinationsprogram

Folkhälsomyndigheten

Karin Tegmark Wisell

Generaldirektör

Innehåll

Bältrosvaccination till vuxna med ökad risk för sjukdomen på grund av ålder, sjukdom eller läkemedelsbehandling	1
Om publikationen	3
Innehåll	4
Förkortningar	8
Ordlista	10
Sammanfattning och sammanvägd bedömning.....	12
Mål för bältrosvaccination.....	12
Sjukdomsbördan i samhället, i hälso- och sjukvården och för enskilda individer.....	12
Tillgängliga vacciner, rapporterad skyddseffekt och säkerhetsprofil	13
Vaccinationens förväntade påverkan på sjukdomsbördan och på sjukdomens epidemiologi	14
Hälsoekonomisk analys samt budgetpåverkan för vaccination av äldre	15
Budgetpåverkan vid införande av vaccination för de med immunbrist orsakad av sjukdom eller läkemedelsbehandling.....	15
Val av vaccinationsstrategi	16
Allmänhetens möjlighet att acceptera vaccinet och nödvändiga informationsinsatser	16
Andra tillgängliga förebyggande åtgärder eller behandlingar som kan vidtas som alternativ till vaccination.....	17
Medicinsk-etiska och humanitära överväganden	17
Möjligheterna till uppföljning av vaccinationens effekter samt beräknade kostnader för sådan uppföljning	17
Slutsats, sammanvägd bedömning och rekommendation för bältrosvaccination inklusive val av målgrupper	17
Introduktion.....	19
Mål för bältrosvaccination.....	20
Varicella zoster-virus.....	20
Immunsvaret under och efter primärinfektionen och mekanismen för latens.....	20
Klinisk bild vid infektionssjukdomen bältros, dess komplikationer och behandling	21
Klinisk bild	21
Komplikationer	21

Behandling av infektionssjukdomen bältros	22
Antiviral profylax för skydd mot infektionssjukdomen bältros för patienter med immunbrist orsakad av sjukdom eller behandling.....	23
Aktuella vacciner	24
Vaccinkandidater i pipeline för skydd mot bältros	24
Syfte med utredningen ur ett folkhälsoperspektiv	25
Regelverk för införande av ett nytt nationellt vaccinationsprogram och möjligheten att utfärda rekommendation.....	26
Metoder.....	28
Aktuell sjukdomsbörda i Sverige.....	28
Systematisk litteraturöversikt.....	28
Modellering av olika vaccinationsstrategiers effekt på sjukdomsbörda.....	29
Hälsoekonomiska analyser.....	30
Hälsoekonomisk modell.....	30
Livskvalitet.....	30
Känslighetsanalyser	30
Budgetpåverkan	31
Acceptans i befolkningen.....	31
Uppföljning av vaccinationens effekter samt statens beräknade kostnader för en sådan uppföljning	31
Bedömning av medicinsk-etiska och humanitära överväganden av Statens medicinsk-etiska råd (Smer)	31
Extern rådgivande expertgrupp och myndighetssamverkan	32
Resultat.....	33
Sjukdomsbördan i samhället, i hälso- och sjukvården och för enskilda individer.....	33
Risk för infektionssjukdomen bältros i svenska befolkningen.....	33
Ökad risk för infektionssjukdomen bältros hos individer med immunbrist på grund av ett åldrande immunsystem från 50 års ålder	33
Ökad risk för infektionssjukdomen bältros hos individer med en sjukdom som orsakar immunbrist eller immunmodulerande läkemedelsbehandling.....	35
Behov av sjukskrivning.....	39
Vaccinationens förväntade påverkan på sjukdomsbördan och på sjukdomens epidemiologi	39

Tillgängliga vacciner	39
Skydd mot all bältros i randomiserade kliniska prövningar av båda bältrosvaccinerna Zostavax och Shingrix	39
Shingrix skydd mot komplikationer som postherpetisk neuralgi och disseminerad herpes zoster i randomiserade kliniska prövningar	41
Shingrix skydd mot all bältros hos de sköraste i randomiserade kliniska prövningar ..	41
Shingrix skydd mot all bältros i kohortstudier efter introduktion i ett nationellt vaccinationsprogram.....	42
Shingrix skydd mot herpes zoster ophthalmicus i kohortstudier efter introduktion i ett nationellt vaccinationsprogram	43
Shingrix skyddseffekt för personer med immunbrist orsakad av sjukdom som leder till immunbrist eller immunmodulerande behandling.....	44
Vaccinkandidater i pipeline för skydd mot bältros	45
Modellering av förväntad påverkan på sjukdomsburden	46
Antal vaccindoser Shingrix som krävs för att uppnå önskad effekt.....	52
Vaccination av individer med ökad risk för infektionssjukdomen bältros orsakad av immunoseneskvens	52
Vaccination av individer med ökad risk för bältros orsakad av sjukdom eller immunmodulerande behandling.....	53
De målgrupper som i första hand bör erbjudas vaccination.....	54
Vaccinationsstrategier som föreslås i Sverige	54
Vaccinets säkerhet.....	56
Vaccinationens påverkan på verksamhet i regioner och kommuner och hos privata vårdgivare	56
Vaccinets lämplighet att kombinera med övriga vacciner	58
Allmänhetens acceptans och förtroende för bältrosvaccin och vaccinationer generellt ...	58
Svensk enkätundersökning rörande kunskapen kring infektionssjukdomen bältros och vaccination	58
Internationella populationsstudier av kunskap kring infektionssjukdomen bältros och vaccination	58
Acceptans av bältrosvaccination bland sjukvårdspersonal	59
Andra tillgängliga förebyggande åtgärder eller behandlingar som kan vidtas som alternativ till vaccination.....	59

Vaccinationens samhällsekonomiska effekter och dess kostnader och intäkter i staten, kommunerna och regionerna	59
Känslighetsanalyser	60
Budgetpåverkan	63
Internationell utblick – länder som redan infört eller överväger att införa vaccination i nationella vaccinationsprogram	64
Uppföljning av vaccinationens effekter samt beräknade kostnader för en sådan uppföljning	65
Medicinsk-etiska och humanitära överväganden	67
Search strategy using the Systematic review protocol Prospero ID: CRD42023416345	68
Interna och externa experter som deltagit i myndighetens expertgrupp eller bidragit med data relevanta för utredningen	75
Folkhälsomyndighetens interna experter 2022–2024	75
Nordisk samarbetsgrupp för systematisk litteraturgenomgång 2022–2024	75
Externa experter från specialistföreningar inom Svenska Läkaresällskapet och Sveriges Läkarförbund, Läkemedelsverket, Socialstyrelsen, Tandvårds- och Läkemedelsförmånsverket 2022–2024	76
Experter inom barnonkologi, immunbrist, infektionsmedicin, klinisk virologi och vaccinologi med enskild expertis 2022–2024	76
Referenser	78

Förkortningar

ACIP	US CDC Advisory Committee on Immunisation Practices
ALL	Akut Lymfatisk Leukemi
CMI	Cellmedierad immunitet
EMA	European Medicine Agency (Europeiska läkemedelsverket)
EPAR	EMA European Public Assessment Reports
HE	Hälsoekonomi
HTA	Health Technology Assessment
HZ	Herpes zoster
HZO	Herpes zoster ophtalmicus
NNV	Number needed to vaccinate används för att beskriva antalet individer som behöver vaccineras för att en av dem ska slippa insjukna i aktuell infektionssjukdom, till exempel bältros och dess komplikationer. NNV beror på sjukdomens vanlighet, betraktad tidshorisont och vaccinets effektivitet. Att använda NNV är ett komplement vid bedömning av vaccinpolicy.
NVR	Nationella vaccinationsregistret
OR	Odds ratio
PHN	Postherpetisk neuralgi
PY	Person-year (personår)
QALY	Quality Adjusted Life Year (kvalitetsjusterat levnadsår)
SCB	Statistiska Centralbyrån (Statistics Sweden)
SEK	Svenska kronor. I juni 2023 motsvarar 11,7 SEK 1 EURO och 10,8 SEK motsvarar 1 US Dollar.
SMER	Statens medicinsk-etiska råd (The Swedish National Council on Medical Ethics)
SPC	Summary of Product Characteristics, Produktresumé
TIA	Transient ischemic attack

TLV	Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket är en statlig myndighet som beslutar vilken tandvård, vilka läkemedel och förbrukningsartiklar som ska ingå i högkostnadsskydden. Aktuellt högkostnadsskydd i Sverige för läkemedel sedan 1 januari 2023 är 2 600 SEK.
VE	Vaccine efficacy etablerad i randomiserad klinisk prövning
VE	Vaccine effectiveness etablerad i icke-randomiserad studie
VZV	Varicella zoster-virus
WHO	World Health Organisation
WHO SAGE	WHO Strategic Advisory Group of Experts on Immunisation

Ordlista

Allogen	Vid allogen transplantation tas stamcellerna från någon annan, en donator. Donatorn är antingen en familjemedlem, ofta ett syskon, eller en donator som inte är släkt från ett register. Vem som blir donator baseras på personen som är sjuk och donatorns HLA-typer.
Autolog	Vid en autolog transplantation tas stamceller från den som är sjuk när sjukdomen är i ett lugnt skede, så kallad remission. Stamcellerna ges sen tillbaka till personen efter att cytostatikabehandling är avslutad.
Beröringsallodyni	Beröringsutlöst smärta.
Demens	Demens orsakas av skador i hjärnan och kan yttra sig på olika sätt beroende på vilka delar av hjärnan som drabbas. Det är idag känt att demenssjukdom beror på skador i hjärnan som i sin tur kan bero på närmare 100 olika sjukdomar och sjukdomstillstånd, inklusive flera neurotrofa virus. Demenssjukdom är betydligt vanligare i hög ålder men det drabbar långtifrån alla och är inte del av det naturliga åldrandet.
Encefalit	Hjärninflammation.
Facialis pares	Ansiktsförlamning.
Stegvis introduktion	En stegvis introduktion av bältrosvaccination kan genomföras av ytterligare individer förutom de som tillhör en viss bestämd åldersgrupp som långsiktigt beslutas ingå i ett vaccinationsprogram. Om till exempel ett vaccinationsprogram endast för 65-åringar införs tar det cirka 35 år innan alla mellan 65 och 100 år i befolkningen är vaccinerade och den förväntade effekten på sjukvårdsbörda uppnås.
Immunosenescens	Immunsystemets avtagande funktion under normala åldrandet.
Meningit	Hjärnhinneinflammation.
Parestesier	Känsla av stickningar, domningar eller "krypningar" i kroppens olika delar. Dessa symtom kan vara tillfälliga eller långvariga. Skador på nerver kan leda till parestesier.
Prodromala symtom	Ospecifika sjukdomssymtom under en inkubationstid, till exempel smärta eller parestesier (stickningar) i området där bältros senare utvecklas.

Ramsay Hunts syndrom	Herpes zoster i huvud- eller halsområdet tillsammans med facialispares.
Reaktogenicitet	Övergående symtom som kan uppstå under de närmaste dagarna efter vaccination och som är kopplade till den förväntade aktiveringen av immunsystemet. Dessa kan vara lokala symtom vid instickstället såsom ömhet, rodnad, svullnad och klåda samt mer allmänna symtom såsom huvudvärk, feber, frossa, trötthet, sjukdomskänsla, muskelvärk och illamående. Reaktogenicitet följs och rapporteras vid alla kliniska prövningar av vacciner.
Sepsis	Allmän blodförgiftning.
Stroke	Stroke är samlingsnamnet på de tillstånd med plötsliga symtom som uppstår när en del av hjärnans nervvävnad påverkas av hämmad syretillförsel i det berörda området, t.ex. på grund av blodpropp eller blödning.
Vaskulit	Kärlinflammation.

Sammanfattning och sammanvägd bedömning

Folkhälsomyndigheten har utrett om bältrosvaccination uppfyller kriterierna för ett nationellt vaccinationsprogram eller om vaccination bör rekommenderas till vuxna med ökad risk för sjukdomen i landet.

Mål för bältrosvaccination

Målet för bältrosvaccination är att skydda vuxna med ökad risk för infektionssjukdomen bältros och dess komplikationer såsom postherpetisk neuralgi och herpes zoster ophthalmicus.

Sjukdomsburden i samhället, i hälso- och sjukvården och för enskilda individer

Incidensen för infektionssjukdomen bältros hos hela befolkningen har ökat under de senaste 10–20 åren och var 2022 cirka 4,0 (95 % KI 3,8–4,1) per 1 000 person-år, med en något högre incidens hos kvinnor än hos män. Detta innebär att cirka 33 400 personer insjuknar årligen i Sverige. För äldre vuxna är incidensen högre, för gruppen 50–59 år 3,59 per 1 000 personår (95 % KI 3,52–3,65) och stiger sedan successivt till 10,0 per 1 000 personår (95 % KI 9,77–10,10) i gruppen ≥80+ år. Högst incidens av bältros ses hos vuxna med immunbrist orsakad av sjukdom eller läkemedelsbehandling, där den ökar redan i yngre åldrar efter insjuknandet i grundsjukdomen. Incidens av bältros vid några vanliga cancersjukdomar och autoimmuna sjukdomar visas i tabell 1.

Tabell 1. Incidens per 1 000 personår av bältros i åldersgrupperna 18–49 år, 50–65 år och 66+ år vid några vanliga cancer- och autoimmuna sjukdomar.

Exempel på sjukdomar med ökad incidens av bältros	Incidens per 1 000 personår 18–49 år (95 % KI)	Incidens per 1 000 personår 50–65 år (95 % KI)	Incidens per 1 000 personår 66+ år (95 % KI)
Hematologiska maligniteter	16,3 (12,1–20,6)	22,2 (18,4–26,1)	24,2 (21,9–26,4)
Psoriasis	11,1 (9,1–13,1)	20,5 (17,8–23,3)	54,2 (49,3–59,1)
Reumatoid artrit	10,9 (8,8–13)	17,3 (15–19,6)	27,0 (24,8–29,1)
Inflammatorisk tarmsjukdom	9,4 (8,2–10,7)	21,7 (18,9–24,4)	43,5 (39,5–47,5)
Multipel skleros	9,2 (7,0–11,5)	11,0 (7,8–14,2)	30,8 (22,5–39,0)

Den vanligaste komplikationen till bältros är långdragen smärta i drabbat hudområde (så kallad postherpetisk neuralgi, PHN) som kvarstår mer än 3 månader. PHN förekommer främst hos personer 50 år och äldre, och ökar med åldern från 8 procent i åldern 50–54 år till cirka 20 procent i åldern 80–84 år. Andelen som utvecklar måttlig till svår postherpetisk neuralgi (>3 månader) i behov av medicinsk behandling ökar också med åldern från 4 procent i åldern 50–

54 år till cirka 14 procent i åldern 80–84 år. Andra kända komplikationer till infektionssjukdomen bältros är sekundära bakteriella infektioner i utslaget som obehandlad kan leda till sepsis, utslag som engagerar öga eller öra/balansorgan (zoster ophthalmicus, zoster oticus), spridd bältros, facialis pares (ansiktsförlamning), hjärnhinneinflammation, hjärninflammation, vaskulit som kan leda till stroke och eventuellt demens även om den biologiska mekanismen för demens fortfarande inte är klarlagd. Studier har visat att risken för stroke är ökad de första tolv månaderna efter genomgången bältros. Alla ovan nämnda komplikationer är vanligare och blir ofta allvarigare i gruppen med immunbrist orsakad av sjukdom eller läkemedelsbehandling. Det är därför vanligt hos dessa grupper att patienten läggs in tidigt för intravenös behandling med antivirala läkemedel för att skydda mot komplikationerna. Allvarlig sjukdomsbild kan dock förekomma i alla patient- och åldersgrupper. Incidensen för sjukhusvård i Sverige har i den tidigare litteraturen rapporterats till 0,069 per 1 000 person-år. I en ny sökning i Socialstyrelsens databas för åren 2013–2022 vårdades årligen i genomsnitt knappt 1 200 individer med bältros som huvud- eller bidiagnos. Genomsnittstiden för vård var under denna tidsperiod 6,1 dygn, vilket resulterar i ett vårdbehov av drygt 7 200 vård dygn på sjukhus årligen. Högst slutenvårdsbelastning genererar gruppen 85 år och äldre, men behov av sjukhusvård fanns i alla åldersgrupper. Dock ses en signifikant ökning från 65 års ålder. I samma databas observerades att i genomsnitt cirka 40 personer avlider årligen, varav en majoritet är 75 år och äldre.

Tillgängliga vacciner, rapporterad skyddseffekt och säkerhetsprofil

Första generationens vaccin (levande attenuerat VZV av vaccinstammen Oka, Zostavax, MSD, godkänt från 50 års ålder sedan 2006) erbjuder en signifikant lägre skyddseffekt än andra generationens vaccin, ett adjuvanterat rekombinant vaccin (AS01_B, subenhet gE, Shingrix, GSK, godkänt för äldre från 50 års ålder sedan 2018 och för dem med immunbrist orsakat av sjukdom eller läkemedelsbehandling från 18 års ålder sedan 2020). Detta kunskapsunderlag fokuserar därför på Shingrix. Shingrix erbjuder efter två doser vaccin drygt 90 procent skydd mot infektionssjukdomen bältros de första 4 åren, vilket har visats i randomiserade kliniska prövningar med studiedeltagare i åldrarna 50–80 år. Denna skyddseffekt avtar successivt under en tioårsperiod till en fortsatt god skyddseffekt om drygt 70 procent. Populationsstudier efter införandet av ett nationellt Shingrix-baserat vaccinationsprogram i USA 2018 visar som förväntat en något lägre kortsiktig effektivitet än som observerats i de kliniska prövningarna, medan studier av långsiktig effekt just har påbörjats i USA. Inga europeiska populationsstudier har hittills genomförts. Skyddseffektdata för det adjuvanterade rekombinanta vaccinet (Shingrix, GSK) för dem med immunbrist orsakat av sjukdom eller immunmodulerande läkemedelsbehandling har studerats för några av patientgrupperna med högst incidens av bältros, och för andra patientgrupper har säkerhet och immunologiska studier använts. En randomiserad klinisk prövning för

de som genomgått en autolog stamcellstransplantation visar att 68 procent av de vaccinerade studiedeltagarna efter knappt två års tid var skyddade mot all bältros, 89 procent mot postherpetisk neuralgi och 87 procent mot sjukhusvård. Immunologiska studier har visat ett gott immunsvär (>65 procent) hos patienter med hematologiska cancersjukdomar, njur- och andra organtransplanterade samt patienter med hiv. Shingrix har visats ha en god säkerhetsprofil, men kan leda till övergående reaktioner efter vaccination som svullnad och rodnad vid insticksstället samt feber, huvud- och muskelvärk. Denna reaktogenicitet är som nämnts övergående men behöver informeras om tydligt, så att den inte hindrar att alla får de rekommenderade två doser som leder till en signifikant bättre skyddseffekt än vad en dos kan erbjuda.

Vaccinationens förväntade påverkan på sjukdomsburden och på sjukdomens epidemiologi

Modellering av antal bältrosfall som kan undvikas efter 60 procents vaccinationstäckning med två doser adjuvanterat rekombinant vaccin (Shingrix, GSK) i den svenska befolkningen under resterande livslängd bland de *äldre* visar att flest antal fall av bältros kan undvikas i ett nationellt vaccinationsprogram som omfattar personer som under året fyller 50, 55, 60 eller 65 år. Antal fall som kan undvikas hos dessa under resterande livslängd vid just 60 procents vaccinationstäckning i gruppen som till exempel fyller 65 år (cirka 112 000 individer 2022 enligt SCB) är drygt 8 000, och fler vid en högre vaccinationstäckning. Bland dem som fyller 80 år (cirka 78 000 individer 2022 enligt SCB) kan upp till 5 400 fall undvikas redan vid 60 procents vaccinationstäckning, och fler vid en högre vaccinationstäckning. Det är möjligt att fler än 60 procent önskar vaccination, men detta är den vaccinationstäckning som rapporterats i åldersgruppen 65 år de senaste åren för influensavacciner. Motsvarande beräkningar för undvikna antal fall av PHN och sjukhusvård är drygt 1 350 respektive drygt 200 om 60 procent av 65-åringar vaccineras, och drygt 1 050 respektive drygt 240 om 60 procent av 80-åringar vaccineras. Andelen som skyddas stiger dock från 40 till 50 procent med ökad ålder. Vidare observeras att 7 individer behöver vaccineras i åldersgruppen 65 år för att skydda en individ mot infektionssjukdomen bältros (NNV), ett mått som allt oftare används för att fastställa en vaccinationspolicy. Antalet som successivt måste vaccineras stiger för skydd mot ett fall av bältros med stigande ålder till 15 individer vid 85 års ålder. Antalet som måste vaccineras för skydd mot PHN vid 65 års ålder är 44, och stiger successivt till 52 individer vid 85 års ålder. Antalet som måste vaccineras för skydd mot sjukhusvård vid 65 års ålder är 287, en siffra som inte successivt stiger utan ligger kvar på 287 individer även vid 85 års ålder. Sammanfattningsvis observeras att förhållandevis få individer måste vaccineras i alla åldrar för skydd mot ett fall av bältros, PHN eller sjukhusvård.

Hälsoekonomisk analys samt budgetpåverkan för vaccination av äldre

Den hälsoekonomiska analysen indikerar att vid cirka 30-40 procent (484–645 kronor) av det pris (1 612 kronor) som vaccinproducenten uppgivit som pris för Shingrix idag (skriftligt meddelande från vaccinproducenten till Folkhälsomyndigheten 2023-03-14) skulle vaccination medföra en måttlig kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår (QALY) för äldre i åldersspannet 50 till 80 år. För åldersgruppen 85 år skulle kostnaden vara hög (600 000 kronor) per vunnen QALY (i enlighet med Socialstyrelsens klassifikation). Det finns ett medicinskt behov av att vaccinera alla ålderskohorter åtminstone 65 år och äldre. Om hänsyn tas till detta medicinska behov av vaccination hos alla äldre än 65 år och en stegvis introduktion genomförs innebär det en betydande budgetpåverkan vid ett vaccinpris som landar på cirka 30 procent av det tentativa priset om cirka 400 miljoner kronor under till exempel de första sex åren av ett vaccinationsprogram med 60 procents vaccinationstäckning. Därefter uppskattas en årlig budgetpåverkan för ålderkohorten 65-åringar till runt 90 miljoner kronor.

Budgetpåverkan vid införande av vaccination för de med immunbrist orsakad av sjukdom eller läkemedelsbehandling

Patienter med *immunbrist* som följd av sjukdom eller immunmodulerande läkemedelsbehandling har en bältrosincidens redan i unga år som ofta överstiger den i den generella befolkningen vid 80 års ålder. När man sätter denna förhöjda incidens i relation till hur individer i dessa grupper visat sig svara på vaccinering i de första kliniska prövningarna och erfarenheten i det amerikanska vaccinprogrammet, cirka 65–90 procents skyddseffekt, tyder en översiktlig analys på att dessa grupper bör prioriteras vid ett införande av vaccination för vuxna med ökad risk för bältros. Det är inte alldeles enkelt att göra hälsoekonomiska analyser för dessa patientgrupper med stora variationer inom och mellan grupperna i vaccinsvar och andra relevanta variabler, men Folkhälsomyndigheten har gjort en uppskattning av storleken på gruppen som årligen tillkommer (cirka 30 000 individer) och hur många som idag redan är drabbade (drygt 322 000). Med hjälp av dessa siffror har en analys av budgetpåverkan för en stegvis introduktion med en antagen högre täckningsgrad på 80 procent gjorts av hela gruppen från 18 års ålder till cirka 340 miljoner kronor med samma antagande som ovan vad gäller upphandlat vaccinpris (cirka 30 procent av nuvarande tentativt pris) under ett års tid. Efter genomförd introduktion av bältrosvaccination skulle individer med nytillkommen immunbrist på grund av sjukdom eller medicinering (ca 30 000 per år) kosta cirka 30 miljoner kronor per år. En del av denna målgrupp har redan idag vaccinerats privat på uppmaning av ansvariga läkare, men hur många är för myndigheten oklart då dessa inte registreras in nationella vaccinationsregistret.

Val av vaccinationsstrategi

Efter att ovan hälsoekonomiska analys och bedömning av budgetpåverkan nu genomförts väntar en upphandlingsprocedur som sker i regional regi. Resultaten av en eventuell upphandling har betydelse för den vaccinationsstrategi som väljs. Det vore medicinskt önskvärt att erbjuda såväl en introduktion av vaccination av äldre från de äldsta ner till 65 års ålder och av dem med immunbrist orsakad av sjukdom eller läkemedelsbehandling ner till 18 års ålder, och därefter fortsätta med en årskohort av äldre och nyinsjuknade med immunbrist orsakad av sjukdom eller läkemedelsbehandling. En möjlig strategi är att starta med en stegvis introduktion av vaccination och detta har utretts för svenska förhållanden. I kombination med bedömningen som redovisas nedan av Smer, som rekommenderar start av ett vaccinationsprogram med stegvis introduktion av de sköraste, har en vaccinationsstrategi som löper över 6 år tagits fram. Se tabell 2. Hastigheten för denna stegvisa introduktion och därmed storleken på antalet årskohorter som inkluderas årligen kan behöva anpassas till uppnått vaccinpris och tillgänglig budget.

Tabell 2. Beräknad totalkostnad för vaccinationsstrategin stegvis introduktion för skydd mot bältros (dos 1 & 2 under samma år (a)) under en föreslagen sexårsperiod (Mkr).

Målgrupper för stegvis introduktion	Förväntad täckningsgrad	Vid tentativt pris	Vid 70 % av tentativt pris	Vid 50 % av tentativt pris	Vid 30 % av tentativt pris	Vid 10 % av tentativt pris
År 1: Immunsupprimerade, 18+ år	80 %	926	676	509	343	176
År 2: 82+ år	70 %	1 032	754	568	382	197
År 3: 77–82 år	70 %	1 032	754	568	382	197
År 4: 73–77 år	65 %	1 163	849	640	431	221
År 5: 69–73 år	60 %	1 195	873	658	443	228
År 6: 65–69 år	60 %	1 173	856	645	434	223
Total kostnad stegvis introduktion		6 521	4 761	3 588	2 415	1 242

(a) Administrationskostnaden för att ge en dos bältrosvaccin är beräknad till 180 kr per vaccinationstillfälle.

Allmänhetens möjlighet att acceptera vaccinet och nödvändiga informationsinsatser

I en svensk enkätundersökning av en representativ grupp av den svenska befolkningen (16–84 år) genomförd av Folkhälsomyndigheten 2018 visades att kunskapen om infektionssjukdomen bältros var god (92 procent), och en majoritet uttryckte en positiv eller neutral inställning till att bli vaccinerade medan endast 7 procent var negativa. Informationsinsatser till vaccinatörer och de som ska vaccineras planeras.

Andra tillgängliga förebyggande åtgärder eller behandlingar som kan vidtas som alternativ till vaccination

I dagsläget erbjuds de med allvarlig immunbrist och störst risk för infektionssjukdomen bältros profylaktisk antiviral behandling under lång tid. Det kan vara fråga om en behandling under ett års tid till en kostnad om cirka 3 500–7 000 kronor per individ, eller i vissa fall bland de stamcellstransplanterade under 5–10 år. Användandet av antiviral profylaktisk behandling kan kompliceras av biverkningar och därför ibland inte användas vid njurpåverkan. För många patientgrupper kan vaccination helt eller delvis ersätta antiviral profylax, medan det för andra patientgrupper kan kombineras. I övrigt rekommenderas alla 50 år och äldre som söker för en medicinsk bedömning vid en begynnande bältros antiviral behandling som vanligen erbjuds inom öppenvården.

Medicinsk-etiska och humanitära överväganden

Medicinsk-etiska och humanitära överväganden har gjorts av Smer och presenteras i sin helhet i en egen rapport. I korthet skrivs i deras rapport att ”Smer bedömer att möjligheten att kunna förebygga allvarligare former av infektionssjukdomen bältros kan motivera riktad vaccination mot bältros till äldre och personer i riskgrupper. I enlighet med människovärdes- och behovsprinciperna bör strategin för vaccination mot infektionssjukdomen bältros prioritera de individer som löper störst risk för svår sjukdom.” De skriver vidare att ”eftersom risk för svår sjukdom är starkt korrelerad till hög ålder bör enligt Smer kohortvaccination inte införas förrän äldre årskullar erbjudits vaccination.” Förslaget som här ges till vaccinationsstrategi bygger på den bedömning som Smer har gjort, varför gruppen med immunbrist orsakad av sjukdom eller läkemedelsbehandling föreslås vaccineras först, och därefter vaccination av de äldsta bland de äldre.

Möjligheterna till uppföljning av vaccinationens effekter samt beräknade kostnader för sådan uppföljning

Förutsättningarna för uppföljning av bältrosvaccination är goda eftersom god erfarenhet av registerstudier finns vid Folkhälsomyndigheten, Läkemedelsverket, Socialstyrelsen och flera akademiska institutioner. Dock finns begränsningen att vid en rekommendation snarare än ett nationellt program finns inga möjligheter idag att dokumentera vaccination i det nationella vaccinationsregistret och då blir också möjligheterna till uppföljning mer begränsade.

Slutsats, sammanvägd bedömning och rekommendation för bältrosvaccination inklusive val av målgrupper

Sammantaget visar detta kunskapsunderlag att det adjuvanterade rekombinanta subenhetsvaccinet (Shingrix, GSK) effektivt minskar sjukdomsburden av infektionssjukdomen bältros, är samhällsekonomiskt kostnadseffektivt under förutsättning att tillräcklig prisreduktion uppnås vid upphandling samt är hållbart ur

ett etiskt perspektiv. Vaccinet uppfyller dock inte kriteriet i Smittskyddslagen att effektivt förhindra spridning av smittsamma sjukdomar i befolkningen (2004:168 kapitel 2, 3e §) då bältros uppkommer vid reaktivering av det latent varicella zoster-virus hos den enskilda som individen smittades med tidigare i livet, oftast i barndomen i samband med primärinfektionen (vattkoppor).

Folkhälsomyndighetens sammanvägda bedömning är därför att det inte finns skäl enligt nuvarande regelverk att rekommendera vaccination i ett nationellt program mot infektionssjukdomen bältros. Däremot är bedömningen att följande grupper av medicinska skäl kan rekommenderas bältrosvaccination:

- Vuxna 18 år och äldre som redan insjuknat (cirka 320 000 individer) och därefter de som årligen förväntas insjukna i sjukdomar som medför immunsuppression (cirka 30 000 individer). Denna grupp har störst medicinskt behov.
- Vuxna 65 år och äldre med immunbrist orsakad av ett naturligt åldrande immunsystem (immunosenesens) i en stegvis introduktion eftersom gruppen är så stor (cirka 2,1 miljoner individer), och därefter en ålderskohort per år, till exempel 65-åringar (cirka 110 000 individer). I denna grupp är det medicinska behovet störst bland de äldsta, men samtliga 65 år och äldre har ett medicinskt behov.

Detta underlag kan tjäna som grund för regionernas fortsatta hantering och ställningstagande rörande eventuellt erbjudande av vaccination mot bältros.

Introduktion

Två bältrosvacciner är idag godkända inom EU (1, 2) och flera nya vaccinkandidater är under utveckling. Vaccin kan i enlighet med respektive EU-godkännande rekommenderas riktat till dem 18 år och äldre med immunbrist orsakad av sjukdom eller läkemedelsbehandling, eller generellt till alla 50 år och äldre.

Vaccinationsprogram för skydd mot infektionssjukdomen bältros har efter sedvanlig nationell utvärdering av vetenskaplig evidens inletts i följande länder inom EU: Frankrike, Grekland, Italien, Liechtenstein, Luxemburg, Spanien och Tyskland. Exempel på länder utanför EU som valt att rekommendera och finansiera ett vaccinationsprogram är: Australien, Kanada, Schweiz, Storbritannien och USA.

De nordiska länderna har under det senaste året genomfört en gemensam systematisk litteraturgenomgång av bältrosvaccinernas skyddseffekt, säkerhet och använda vaccinationsstrategier för äldre i länder som infört bältrosvaccination. För dem med immunbrist orsakad av sjukdom eller läkemedelsbehandling, modellering av vaccinationens effekt på sjukdomsördan i landet inklusive dem med immunbrist samt kostnadseffektivitetsanalyser har detta skett nationellt. Resultat från dessa analyser presenteras i detta kunskapsunderlag.

I de länder som infört bältrosvaccination i program har olika åldrar valts för programstart för de äldre (till exempel 60 eller 65 år där också Schweiz, Tyskland och USA erbjuder samtliga över den ålder som valts för det långsiktiga programmet), men de flesta länder har valt att börja vaccinationsprogrammen med dem som har immunbrist orsakad av sjukdom eller läkemedelsbehandling och därefter valt en stegvis introduktion till de äldre över flera år. Några länder, till exempel Tyskland och USA, har samtidigt rekommenderat båda målgrupperna äldre och de med immunbrist orsakad av sjukdom eller läkemedelsbehandling.

Detta kunskapsunderlag beskriver hur infektionssjukdomen bältros (herpes zoster) uppkommer och den kliniska bilden vid sjukdom, aktuell sjukdomsörda inom öppen- och slutenvård, tillgängliga vacciner, tänkbara målgrupper för vaccination, tänkbara vaccinationsstrategier baserat på erfarenheter i andra länder och epidemiologisk modellering, vaccinationens förväntade påverkan på sjukdomsördan i Sverige, vaccinationens samhällsekonomiska effekter och dess kostnader och intäkter för staten, regionerna och kommunerna, etiska och humanitära överväganden och förväntad acceptans i rekommenderade befolkningsgrupper, samt vilka informationsinsatser som behövs inför start av ett vaccinationsprogram och hur en uppföljning av ett nationellt vaccinationsprogram bör ske.

Mål för bältrosvaccination

Målet för vaccination mot infektionssjukdomen bältros är att skydda vuxna målgrupper med ökad risk för sjukdomen och dess komplikationer som till exempel postherpetisk neuralgi och herpes zoster ophtalmicus.

Varicella zoster-virus

Varicella zoster-virus (VZV) är ett av åtta smittsamma humana herpesvirus som först, ofta tidigt i livet, orsakar en akut varicellainfektion (vattkoppor) (3). VZV sprids huvudsakligen som en luftburen droppsmitta och är ytterst smittsamt ($R_0=10-12$). Under årliga epidemier infekteras cirka 92–98 procent av Sveriges befolkning redan före 12 års ålder (4, 5). Primärinfektionen har de senaste decennierna förskjutits mot yngre åldersgrupper, sannolikt orsakat av att en hög andel av svenska barn deltar i förskoleverksamhet. Medianåldern för insjuknande i en varicellainfektion i behov av sjukvårdskontakt är i Sverige 3 år, och i behov av sjukhusvård 4 år (4). Insjuknande kan dock ske senare i livet och åldern för insjuknande är beroende av exponering för VZV. Ett senare insjuknande är vanligt i södra Europa, Afrika och Asien, varför särskilt inflyttade till vårt land kan vara mottagliga för infektion senare i livet.

VZV förblir efter den akuta primärinfektionen latent (vilande) resten av livet i nervsystemet (centrala, perifera, eller autonoma) och kan senare i livet reaktiveras och orsaka bland annat herpes zoster, det vill säga infektionssjukdomen bältros (6). En reaktivering kan endera ske spontant hos immunkompetenta personer eller vanligare uppkomma vid en immunbrist orsakad av ålder eller sjukdom som i sig orsakar immunbrist eller som föranleder en immunmodulerande behandling (7, 8).

Immunsvaret under och efter primärinfektionen och mekanismen för latens

Att VZV vilar latent resten av livet kan förklaras av att virus vid primärinfektionen efter att ha infekterat epitelceller i övre luftvägarna transporteras till lymfoid vävnad i tonsillerna där T-celler infekteras (8). VZV-infekterade T-celler transporterar sedan virus till hud och nervceller redan under primärinfektionen. Immunsvaret som sedan aktiveras under primärinfektionen tillhör både det medfödda ospecifika och det adaptiva specifika immunsystemet och den immunologiska kontrollen bibehålls länge tills endera sjukdom, läkemedelsbehandling eller det naturliga åldrande sätter den tidigare kontrollen ur spel.

Inom det adaptiva specifika immunsystemet utvecklas VZV-specifika antikroppar som är viktiga för kontroll av primärinfektionen men också för kontroll av reaktivering av vilande virus (8). Passiv immunisering med hyperimmunglobulin från personer som genomgått bältros skyddar mot en primärinfektion om det ges till mottagliga individer, till exempel ett nyfött barn till en mottaglig och nyligen exponerad gravid kvinna som exponerats och som kan smitta sitt ofödda eller

nyfödda barn. Lägre halter av VZV-specifika T-celler (CD4 och CD8) som naturligt förekommer hos den åldrande människan ökar risken för utveckling av bältros (8). Idag anses dock att det medfödda ospecifika immunsystemet, särskilt så kallade natural killer-celler, är viktiga för att kontrollera reaktivering av virus och utveckling av bältros. Genom livet kan så kallad endogen boosting (där det virus individen bär kan aktiveras, utan att ge symtom) och exogen boosting (virus i omgivningen som individen exponeras för, utan att ge symtom) (9-16) ske, vilket betyder att det etablerade adaptiva immunsystemet kan förstärkas genom livet. En metaanalys av studier som undersökt effekt av avtagande exogen boosting hos äldre personer, till följd av varicellavaccinationsprogram av barn, konkluderar att ingen säker ökning av bältrosfall observeras i dessa äldre ovaccinerade befolkningsgrupper (17).

Vid nedsatt immunsvaret orsakat av underliggande sjukdomar som i sig påverkar immunsystemets olika delar eller insatt immunsupprimerande eller immunmodulerande behandling för att lindra eller bota sjukdomar kan också VZV reaktiveras. Exempel på sådana tillstånd är transplantation av organ eller stamceller, hematologiska eller andra cancersjukdomar samt autoimmuna sjukdomar som alla erhåller immunmodulerande behandling (18).

Klinisk bild vid infektionssjukdomen bältros, dess komplikationer och behandling

Klinisk bild

Bältros debuterar ofta med prodromala (ospecifika) symtom (exempelvis smärta eller parestesier) i nervens utbredningsområde som varar i några dygn innan blåsor uppkommer i samma område (3). VZV finns i blåsvätskan och kan smitta mottagliga personer som inte haft vattkoppor. De utvecklar då vattkoppor. Bältrosblåsor uppträder oftast i grupp på rodnad hud inom ett dermatom som försörjs av en eller flera nerver med en skarp medellinjeavgränsning. När reaktiveringen av virus sker sprids virus längs nerven där virus ligger latent. I samband med denna spridning kan nervfibrerna skadas temporärt eller permanent. Vanligaste lokaliseringen för bältros är thorakalt (bröstkorgen), men utslagen kan förekomma i hud eller slemhinna samt även i inre organ inklusive hjärna. Blåsorna torkar upp och läker oftast ut inom 1–2 veckor, medan smärtan vanligen tar 4–6 veckor att försvinna helt. Smärtan kan dock bli långvarig (>3 månader - livslång) och intensiv hos en del drabbade.

Komplikationer

Flera komplikationer till bältros kan uppstå. Vanligast är bakteriella sekundärinfektioner i blåsorna och behandling med antibiotika behövs. Infektioner orsakade av stafylokocker eller streptokocker (inklusive invasiva grupp A-streptokocker) förekommer oftast och om de inte behandlas adekvat kan de spridas och leda till sepsis (blodförgiftning).

Allvarliga komplikationer uppstår hos 10–20 procent av de som insjuknar i bältros och vanligast är intensiv smärta inom det drabbade hudområdet som kan bli långvarig (så kallad postherpetisk neuralgi (PHN), definierat som smärta i >3 månader och som eventuellt blir livslång, samt herpes zoster ophthalmicus). Hos personer som är 80 år och äldre uppstår PHN i upp till 50 procent av fallen.

Om zoster utslaget också omfattar delar av ögat kan detta orsaka partiell eller hel blindhet (herpes zoster ophthalmicus). Även örat kan drabbas då ytteröra, hörselgång och innerörat med balansorganet kan drabbas (herpes zoster oticus) med eventuell nedsatt hörsel, eller påverkan på balans. I särskilda fall kan herpes zoster utvecklas i huvud- eller halsområdet i kombination med facialis pares (ansiktsförlamning) och kallas då Ramsay Hunts syndrom.

En reaktivering av VZV kan också orsaka ännu allvarligare sjukdomstillstånd som encefalit (hjärninflammation), meningit (hjärnhinneinflammation), ensidig facialis pares (ansiktsförlamning), eller en vaskulit (kärlinflammation) i centrala nervsystemet som kan leda till stroke eller demens (visat i en jämförelse mellan de som fått eller inte fått antiviral behandling vid sin bältros).

Reaktivering av VZV och dess komplikationer är vanligare hos personer med immunbrist än hos dem som är immunkompetenta. Den allvarligaste komplikationen är disseminerad herpes zoster, det vill säga blåsbildning som sprider sig generellt på stora delar av eller hela kroppen, med eller utan encefalit. Denna allvarliga komplikation uppstår mestadels hos patienter med allvarlig immunbrist, till exempel efter immunsupprimerande eller immunmodulerande behandlingar (19).

Upprepad reaktivering av VZV kan ske med flera bältrosepisoder under livet som följd och förekommer i upp till 8–9 procent (20).

Behandling av infektionssjukdomen bältros

I Sverige rekommenderas alla som utvecklar infektionssjukdomen bältros eller annan reaktivering av VZV och är femtio år eller äldre att antiviral behandling sätts in (21). Behandlingen bör starta inom 72 timmar från uppkomst av symtom. Till personer under 50 år och med okomplicerad sjukdom finns ingen generell rekommendation att behandla, utan eventuell behandling får avgöras från fall till fall. Aktuella behandlingsalternativ är:

- valaciklovir (Valtrex, Valaciclovir) 1 g x 3 i 7 dagar
- aciklovir (Aciclovir, Zovirax) 800 mg x 5 i 7 dagar
- famciklovir (Famvir) 500 mg x 3 i 7 dagar.

Valaciklovir har färre doseringstillfällen och högre biotillgänglighet än aciklovir. Dosen ska reduceras hos patienter med njursvikt. Behandling lindrar och förkortar tiden för akuta symtom, men det har varit svårt att visa säker skyddande effekt mot postherpetisk neuralgi även om behandling sätts in tidigt.

Alla patienter med ögonengagemang ska behandlas akut oavsett tid sedan symtomdebut för att minska risken för permanenta ögonskador. Ofta ges intravenös antiviral behandling varför sjukhusvård blir nödvändig.

Vid perifer facialispares ges aciklovir 10–15 mg/kg intravenöst x 3 tillsammans med kortikosteroider, medan valaciclovir 1 g x 3 kan vara tillräckligt i lindrigare fall tillsammans med kortikosteroider. Vid encefalit, meningit eller stroke ges också intravenös behandling oavsett tid sedan symtomdebut.

För patienter med begynnande symtom på bältros med immunbrist orsakad av sjukdom eller behandling väljs ofta en tidig sjukhusinläggning med intravenös behandling snarare än en peroral behandling i öppenvård för att undvika att en allvarligare sjukdomsbild utvecklas.

Vid intensiv eller långvarig smärta behövs förutom den antivirala behandlingen också smärtlindring (22). PHN drabbar olika åldrar i olika utsträckning, cirka 50 procent av alla patienter är över 60 år och i en mindre andel hos de yngre immunkompetenta. Smärtan är inte sällan svår och kan vara kontinuerlig eller komma i skov.

Två smärttillstånd dominerar: en kontinuerlig, molande, borrhande värk, och en kraftig skärande smärta som ofta utlöses av beröring av det tidigare infekterade området. Smärtan är svårbehandlad och kan pågå i månader till år. Vanliga analgetika har ofta dålig effekt. Tricykliska antidepressiva läkemedel som ges till kvällen för att även utnyttja den sederande effekten kan provas, till exempel amitriptylin (Saroten) är det mest studerade. Effekten kommer successivt. Ett alternativ vid smärta som utlöses vid beröring är lidokainplåster 5 % (Versatis) som är indicerat för symtomlättning av neuropatisk smärta orsakad av tidigare herpes zoster-infektion hos vuxna (23). Det smärtande området ska täckas med plåstret en gång dagligen i upp till 12 timmar under en 24-timmarsperiod.

Verkningsmekanismen anses vara att lidokainet diffunderar kontinuerligt in i huden och blockerar natriumkanaler på sensoriska nervfibrer. Dessa natriumkanaler har uppreglerats i efterförloppet av infektionssjukdomen bältros och anses bidra till uppkomsten av såväl spontansmärta som beröringsutlöst smärta, så kallad beröringsallodyni.

Om det är aktuellt med sjukskrivning finns försäkringsmedicinskt beslutsstöd för sjukskrivning från Socialstyrelsen: B02 (Herpesinfektioner | Rekommendationer och indikatorer (24)).

Antiviral profylax för skydd mot infektionssjukdomen bältros för patienter med immunbrist orsakad av sjukdom eller behandling

Vid behov av profylaktiskt skydd mot infektionssjukdomen bältros vid nedsatt immunsvaret eller reciderande episoder av herpes zoster kan antiviral behandling ges, till exempel acyclovir 400 mg x 2 eller valcyclovir 250 mg x 2 under ett eller flera år, beroende på grundsjukdom och insatt immunmodulerande behandling (19). Detta är särskilt vanligt efter stamcellstransplantation, men används även för

övriga sjukdomar och insatt behandling som orsakar immunbrist. Möjligheten att erbjuda ett adjuvanterat rekombinant subenhetsvaccin vid två tillfällen istället för daglig medicinering med antiviraler med risk för uppkomst av biverkningar får anses som klart fördelaktigt, men tidpunkten för när patienten förväntas svara på vaccination måste väljas av patientansvarig läkare. Vaccination mot bältros bör inledas om möjligt hos dem med immunbrist innan antiviral behandling avslutas för att erbjuda bästa möjliga skydd.

Aktuella vacciner

I dagsläget finns två vacciner godkända och tillgängliga för användning i Sverige för att erbjuda skydd mot bältros:

- första generationens bältrosvaccin Zostavax (innehåller levande försvagat VZV Oka vaccinvirusstammen i hög dos, är godkänt inom EU sedan 2006 och tillhandahålls av Merck Sharp and Dohme B.V, Holland) (1). Vaccinet kan ej ges till individer med immunbrist.
- andra generationens vaccin Shingrix (innehåller inaktiverat adjuvanterat (AS01_B Quillaja saponaria Molina-växtextrakt, fraktion 21 (QS-21) 50 mikrogram) rekombinant subenhet glykoprotein E av VZV, är godkänt för äldre från 50 år inom EU sedan 2018 och tillhandahålls av GlaxoSmithkline Biologicals SA, Belgien) (2). Efter genomförda studier av individer med immunbristtillstånd orsakat av sjukdom eller läkemedelsbehandling godkändes detta vaccin även för denna målgrupp inom EU 2020.

Shingrix har i långtidsuppföljningar av kliniska randomiserade prövningar i 10 år visats ge ett signifikant bättre skydd initialt mot bältros och dess komplikationer hos äldre (25) än vad Zostavax ger (26). Det skydd som Shingrix erbjuder står också kvar en längre tid än för Zostavax, vilket visats i en långtidsuppföljning då effekten fortfarande är >70 procent efter tio år (25). Zostavax som från 2011 kunde fås med subvention från Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV) (27) togs bort 2014 då det långsiktiga skyddet inte kunde påvisas av vaccinproducenten (28).

Flertalet länder som infört bältrosvaccination i vaccinationsprogram har redan bytt från Zostavax till Shingrix (29). Produktionen av Zostavax förväntas upphöra inom kort (1–2 år) (*personligt meddelande MSD, produktionen förväntas upphöra 2025*).

Vaccinkandidater i pipeline för skydd mot bältros

Ytterligare vaccinkandidater endera baserade på en liknande tillverkningsplattform som Shingrix, det adjuvanterade rekombinanta gE (NCT05304351), eller nya tillverkningsplattformar som mRNA (NCT05703607) och srRNA (self-replicating RNA, NCT05871541) studeras nu i kliniska randomiserade prövningar (fas 1–2) där immunogenicitet och säkerhet utvärderas. Den vaccinkandidat som kommit längst är Amezovatein (ett icke-mRNA, adjuvanterat subenhetsvaccin) utvecklat av Curevo, USA (Clintrials.gov ID NCT05304351). Första fas 2 data publicerades januari, 2024 i en nyhetstext från företaget där man i en direkt jämförande studie med Shingrix studerat immunsvaret och säkerhet hos 876 studiedeltagare som var 50

år och äldre. Enligt företaget möttes de primära utfallskriterierna där ett likvärdigt immunsvår kunde påvisas och en lägre reaktogenicitet jämfört med Shingrix rapporterades. Företaget avser nu att gå vidare med en fas 3 prövning med start under 2024. Det är idag oklart när ytterligare vacciner kan bli aktuella för kliniskt bruk.

Syfte med utredningen ur ett folkhälsoperspektiv

I den aktuella utredningen har förutsättningarna för att inkludera bältrosvaccination i ett nationellt vaccinationsprogram för vuxna riskgrupper med ökad risk för infektionssjukdomen bältros inom ramen för det regelverk angivet i Smittskyddslagen och dess kriterier utvärderats.

Regelverk för införande av ett nytt nationellt vaccinationsprogram och möjligheten att utfärda rekommendation

I detta kunskapsunderlag presenteras vetenskapliga evidens kring sjukdomsbörda i Sverige, vaccinets säkerhet och skyddseffekt över tid, den förväntade modellerade effekten på svensk sjukdomsbörda av vaccination, hälsoekonomiska beräkningar för vid vilket vaccinpris riktad bältrosvaccination av vuxna med ökad risk för sjukdomen blir kostnadseffektivt ur ett samhällsekonomiskt och hälso- och sjukvårdsperspektiv samt en bedömning av hållbarheten från medicin-etiska och humanitära utgångspunkter. Slutligen presenteras en bedömning om bältrosvaccination uppfyller kriterierna för ett nationellt vaccinationsprogram eller om en vägledning rörande rekommendationer om bältrosvaccination bör väljas. En vägledning med Folkhälsomyndighetens rekommendationer är inte bindande, utan regioner och kommuner beslutar om och i så fall hur de ska implementeras och om man ska ta ut några avgifter.

För att en vaccination ska kunna omfattas av ett nationellt vaccinationsprogram ska den enligt smittskyddslagen (SFS 2004:168 kapitel 2 3 e § och SFS 2012:452 kapitel 2 3 a-f §)

- effektivt förhindra spridning av smittsamma sjukdomar i befolkningen
- vara samhällsekonomiskt kostnadseffektiv
- vara hållbar från etiska och humanitära utgångspunkter.

Bedömningen görs vidare utifrån följande tretton faktorer som beskrivs i smittskyddsförordningen (2015:159, 7 §):

1. Sjukdomsbördan i samhället, i hälso- och sjukvården och för enskilda individer
2. Vaccinationens förväntade påverkan på sjukdomsbördan och på sjukdomens epidemiologi
3. Det antal doser som krävs för att uppnå önskad effekt
4. De målgrupper som ska erbjudas vaccination
5. Vaccinets säkerhet
6. Vaccinationens påverkan på verksamhet i regioner, kommuner och privata vårdgivare
7. Vaccinets lämplighet att kombinera med övriga vacciner i de nationella vaccinationsprogrammen
8. Allmänhetens möjlighet att acceptera vaccinet och dess påverkan på attityder till vaccinationer generellt
9. Vilka andra tillgängliga, förebyggande åtgärder eller behandlingar som kan vidtas eller ges som alternativ till vaccination i ett nationellt vaccinationsprogram

10. Vaccinationens samhällsekonomiska effekter och dess kostnader och intäkter i staten, kommunerna och landstingen
11. Möjligheterna till uppföljning av vaccinationens effekter i de avseenden som anges i 1–10 samt statens beräknade kostnader för sådan uppföljning
12. Behovet av informationsinsatser i förhållande till allmänheten och vårdgivare och kostnaden för dessa insatser
13. Medicin-etiska och humanitära överväganden.

Metoder

Aktuell sjukdomsbörda i Sverige

Information kring aktuell sjukdomsbörda för bältros har inhämtats från databaser vid Folkhälsomyndigheten (viral meningoencefalit rapporterad i SmiNet) och från Socialstyrelsens register för specialiserad öppenvård, slutenvård och dödsregistret, Läkemedelsförskrivningsregistret samt publicerade vetenskapliga artiklar under de senaste 20 åren i Sverige och internationellt som studerar sjukdomsbördan för bältros och dess komplikationer hos immunkompetenta vuxna och de med immunbrist. Då studier utförts i en region av Sverige har extrapolering av data gjorts om till att omfatta hela den svenska populationen.

Uppdaterade behandlingsrekommendationer för antiviral behandling vid bältros, dess komplikationer och profylaktisk behandling med antiviraler för skydd mot bältros samt smärtlindning vid PHN har identifierats genom Läkemedelsboken, Sveriges Infektionsläkarförening och representanter för de professionella specialistföreningar som handlägger patienter med ökad risk för bältros. Behandlingsrekommendationer för sekundärinfektioner följer sedvanliga nationella rekommendationer för dessa.

Systematisk litteraturöversikt

En systematisk litteraturgenomgång av godkända och tillgängliga bältrosvacciner inom EU och deras användning i olika vaccinationsstrategier för äldre har gjorts i ett samarbete mellan Folkhälsoinstituterna i de fem nordiska länderna.

Litteraturgenomgången har följt ett protokoll som är tillgängligt i den publika databasen Prospero vid University of York (30) Systematic Review Protocol Prospero ID: CRD42023416345 Protocol Title: Clinical efficacy, effectiveness and safety of varicella and herpes zoster vaccines, possible vaccination strategies including timing of the two doses of varicella vaccine and catch-up vaccination of susceptible individuals: a systematic review. Protokoll finns också tillgängligt på sidan 68 och sökningsresultatet på sidan 74. Denna sökning har kompletterats med en genomgång av litteraturen där personer med immunbrist orsakad av sjukdom eller läkemedelsbehandling vaccinerats med det bältrosvaccin som är godkänt för dessa målgrupper.

Litteraturöversikten kompletterades med en sökning i den internationella databasen Health Technology Assessment (HTA) (31) för identifiering av ytterligare HTAs, sökning i Europeiska läkemedelsverkets European Public Assessment Reports (EPAR) (32, 33) och Summaries of Product Characteristics (SPC) (1, 2) där uppdaterad information kring rekommenderade antalet doser och dosintervall, rekommendationer kring samvaccination med andra vacciner samt vaccinsäkerhet beskrivs, ECDC:s översikt över vilka länder i Europa som infört vaccination för skydd mot bältros samt de strategier de valt (Vaccine Scheduler) (34), samt personliga kontakter med kollegor vid Folkhälsomyndigheter i Europa och Nordamerika (Belgien, Frankrike, Irland, Kanada, Spanien, Storbritannien,

Tyskland, och USA). Slutligen bjöds de två vaccinproducenterna för Shingrix (GSK) och Zostavax (MSD) in att lämna information till Folkhälsomyndigheten kring pågående och nyligen avslutade studier.

Modellering av olika vaccinationsstrategiers effekt på sjukdomsbörda

Efter en genomgång av tidigare modelleringsstudier i Sverige (35) och internationellt (36, 37) och de parametrar som använts genomfördes modellering av bältrosvaccination och dess effekt på sjukdomsbördan (undvikna fall av bältros, PHN och sjukhusvård), med start för ett vaccinationsprogram i olika åldrar mellan 50–85 år enligt följande:

- antal individer, ej uppdelat på kön, per årskull enligt 2022 års befolkningsdata (SCB), livstabell (förväntat antal överlevande vid olika åldrar) från SCB, 2022
- en ökande incidens av bältros med högre ålder baserat på en studie från Västra Götalandregionen (20)
- förväntat avklingande skydd som Shingrix erbjuder estimerat till 3 procent per år. Förstaårseffekt ej åldersberoende. Har baserats på 10-årsuppföljningen av Strezova et al (25). Detaljer kring denna uppföljning presenteras nedan.

Givet att en individ är vid liv vid en viss ålder a (50–85 år) beräknas sannolikheten att individen är vid liv vid åldern $a+k$, för $k=1,2,\dots$ till och med åldern 100 år. Sådana sannolikheter kan skattas utgående från en så kallad life table (livslängdtabell) med hänsyn taget till könsfördelningen i befolkningen vid åldern a . Använda data är hämtade från SCB, Livslängdtabell 2022. De sökta sannolikheterna benämns $L(a+k|a)$. Vid en viss ålder a finns det en risk att en individ har en HZ-episod under året. Dessa incidenser (vanligtvis givna som antal fall/1 000 person-år) benämns $Inc(a)$. Skattningar av incidensen är härledda från data från Västra Götalandsregionen (VGR) under åren 2017–2021.

Förväntat antal episoder under sin livstid för en individ från och med ålder a blir därför

$$(L(a|a)Inc(a) + L(a+1|a)Inc(a+1) + L(a+2|a)Inc(a+2)+\dots)/1\ 000$$

där summationen avslutas vid lämplig slutålder till exempel 100 år. Divisionen med 1 000 beror på enheten som valts för incidensen och resultatet kan uttryckas per till exempel 100 000 startindivider genom multiplikation med denna siffra.

Om individen vaccinerats vid åldern a , kommer risken för sjukdomsepisoder att minska. Utgående från tillgänglig litteratur har det antagits att vaccinet ger 97 procent skydd under första året, med en 3-procentig minskning av skyddet per följande år. Varje term i summan ovan multipliceras med $(1-\text{skydd})$ för motsvarande år, varvid förväntat antal episoder efter vaccination erhålls. Från dessa två tal, förväntat antal episoder under en individs livstid med och utan vaccination, kan andra storheter, såsom förväntat resultat vid lägre vaccinationstäckning, behov

av att vaccinera ett antal individer för skydd mot ett fall av bältros (NNV), etc., härledas.

Därefter beräknades antalet fall som kan undvikas vid olika vaccinationstäckning liksom antalet som behöver vaccineras (NNV, number needed to vaccinate) för att undvika ett fall av bältros i respektive årskohort (38). I grundscenariot antogs en sannolik vaccinationstäckning om 60 procent, baserat på senaste erfarenheten från influensavaccination i Sverige som rekommenderas för liknande åldersgrupper som nu är aktuella för bältrosvaccination (39). Vaccinationstäckningen för influensavaccination har varierat mellan 40–60 procent de senaste 10 åren bland dem som är 65 år och äldre, men varit något högre under pandemiåren jämfört med tidigare år. Ingen könsskillnad i upptag av influensavacciner har kunnat identifieras.

Resultaten från denna modell användes vidare i den hälsoekonomiska analysen.

Hälsoekonomiska analyser

Hälsoekonomisk modell

Den hälsoekonomiska analysen grundar sig i en stokastisk Markov-modell utvecklad i Excel. Modellen följer en årskull av vaccinerade individer från vaccintillfället, livet ut eller upp till 100 års ålder. Jämförelsegruppen är en identisk kohort där ingen antas vaccinerad mot infektionssjukdomen bältros. Vaccinering vid 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80 eller 85 års ålder jämförs för att bedöma vilken som är den mest fördelaktiga åldern eller de mest fördelaktiga åldrarna ur ett hälsoekonomiskt perspektiv att introducera ett nationellt vaccinationsprogram.

Analysen har ett samhällsekonomiskt perspektiv där både direkta och indirekta kostnader inkluderas i analysen. Resultaten presenteras dock även från ett renodlat hälso- och sjukvårdsperspektiv. De indirekta kostnaderna begränsas till produktionsbortfall och för många är de indirekta kostnaderna dock i stort sett försumbara för personer 70 år och äldre, och resultaten från ett samhällsperspektiv och hälso- och sjukvårdsperspektiv blir därför likvärdigt i dessa åldersgrupper.

Kostnader och hälsoeffekter diskonteras med 3 procent i grundscenariot.

Livskvalitet

Livskvalitetsreduktion under sjukdomsperioden med bältros eller PHN i relation till den åldersjusterade livskvaliteten för Sveriges befolkning överlag baseras på sekundära datakällor (40, 41). Antagande om sjukdomsperiodens längd baseras på på Patil et al (6) för bältros och Gauthier et al för PHN (42).

Känslighetsanalyser

Känslighetsanalyser har utförts för olika vaccinprisnivåer: 100, 70, 50, 30 och 10 procent av prisuppgift från vaccinproducenten då inget listpris finns (e-mail till Folkhälsomyndigheten från GSK 2023-03-13).

Känslighetsanalyser har också utförts där vaccineffektiviteten är nedjusterad från vad som uppmätts i de kliniska prövningarna till en sammanvägning av vad som rapporterats från tre rapporterade amerikanska populationsstudier efter att Shingrix rekommenderats redan 2017 i USA (43-45), samt för olika antaganden på livskvalitetsreduktion orsakad av PHN.

Budgetpåverkan

I ett nationellt program planeras vaccination i en ålderskohort (cirka 112 000 individer per år för till exempel 65-åringar (SCB 2022) och ny- eller återinsjuknade i sjukdomar som leder till immunbrist (cirka 30 000 individer per år, redogörs för senare i kunskapsunderlaget). Dessutom föreligger ett behov av en stegvis introduktion av såväl äldre med ökad risk för bältros (uppskattas till 2 miljoner personer 66 år och äldre (SCB 2022)) och personer med immunbrist orsakad av sjukdom eller behandling (uppskattas till cirka 322 000 individer 18 år och äldre). För de äldre förväntas som redan nämnts ovan en vaccinationstäckning i ett program liksom vid en första stegvis introduktion av vaccination om 60–70 procent, medan för dem med immunbrist förväntas en högre vaccinationstäckning om 80 procent.

Acceptans i befolkningen

En svensk opublicerad enkätundersökning från 2018 utfördes vid Folkhälsomyndigheten. Studier av acceptans för de tillgängliga vaccinerna för skydd mot bältros identifierades i den vetenskapliga litteraturen och Folkhälsomyndigheter i länder som startat vaccinationsprogram kontaktades för att få en uppfattning om uppnådd vaccinationstäckning. Särskild vikt lades vid uppnådd vaccinationstäckning för dos 1 respektive dos 2.

Uppföljning av vaccinationens effekter samt statens beräknade kostnader för en sådan uppföljning

En kartläggning av vaccinproducentens krav från den europeiska regulatoriska myndigheten European Medicines Agency har gjorts och specificeras i kunskapsunderlaget.

Pågående uppföljningsprogram av vaccinationens effekter (skydd och säkerhet) i länder som infört vaccination mot infektionssjukdomen bältros har studerats och ett förslag till uppföljning i Sverige har utarbetats med den externa expertgruppen.

Bedömning av medicinsk-etiska och humanitära överväganden av Statens medicinsk-etiska råd (Smer)

Utredningens utkast till beslutsunderlag delades som arbetsmaterial i augusti 2023 med sekretariatet för Smer med önskemål om bedömning av medicinsk-etiska och humanitära överväganden. Smer tillsatte en arbetsgrupp för bedömningen och en första bedömning har delats med Folkhälsomyndigheten efter rådets möte den 8

september 2023. Slutgiltig bedömning kommer att publiceras på Smers egen hemsida och länkas till från Folkhälsomyndighetens hemsida.

Extern rådgivande expertgrupp och myndighetssamverkan

En extern rådgivande expertgrupp (se sidan 75) har deltagit i diskussion kring och bedömning av aktuell vetenskaplig litteratur, modelleringsresultat och alternativa vaccinationsstrategier, de hälsoekonomiska analyserna samt strategi för uppföljning. Sammanlagt fyra möten har hållits med expertgruppen.

Myndigheterna Socialstyrelsen, Läkemedelsverket samt Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket har också bidragit med data och expertis.

Resultat

Sjukdomsburden i samhället, i hälso- och sjukvården och för enskilda individer

Risk för infektionssjukdomen bältros i svenska befolkningen

Totalt utvecklar ungefär 1 av 3 infektionssjukdomen bältros under livet. Årligen insjuknar cirka 33 400 individer i sjukdomen i Sverige. Incidensen för bältros i hela den svenska populationen varierar något mellan olika studier och olika åldrar, men senaste studien visar 4,0 (95 % KI 3,8–4,1) per 1 000 person-år med en något högre incidens bland kvinnor jämfört med män (46-48). Detta motsvarar väl uppskattad incidens om 2–4,6/1 000 person-år i en studie där 21 europeiska länder ingick (47). En ökning över tid har också påvisats i flera länder och skulle kunna orsakas av en ökad tillgång till allt fler immunmodulerande terapier för fler sjukdomstillstånd.

Ökad risk för infektionssjukdomen bältros hos individer med immunbrist på grund av ett åldrande immunsystem från 50 års ålder

Incidensen för bältros ökar i Sverige med högre ålder enligt en studie gjord 2008–2010 i Västra Götalandsregionen: 65–69 år beräknad till 6,0/1 000 person-år, 70–74 år beräknad till 7,7/1 000 person-år, 75–79 år beräknad till 8,3/1 000 person-år och för 80+ år beräknad till >10,0 /1 000 person-år, vilket innebär en drygt 2-faldig ökning hos de äldsta jämfört med hela befolkningen (49), vilket stämmer väl med globala studier (47). I en senare studie från 2014–2019 i samma region är incidensen något högre (20). Se tabell 3.

Tabell 3. Bältros incidens per 1 000 person-år i åldersgrupper från 50 år till 95+ år (20).

Ålder (år)	Incidens per 1 000 personår (95 % KI)
50–54	3,4 (3,2–3,5)
55–59	4,6 (4,4–4,8)
55–64	5,8 (5,6–6,0)
65–69	7,1 (6,9–7,3)
70–74	9,0 (8,8–9,2)
75–79	10,0 (9,6–10,3)
80–84	10,9 (10,5–11,3)
85–89	11,3 (10,8–11,8)
90–94	10,6 (9,9–11,4)
95+	9,3 (8,0–10,6)

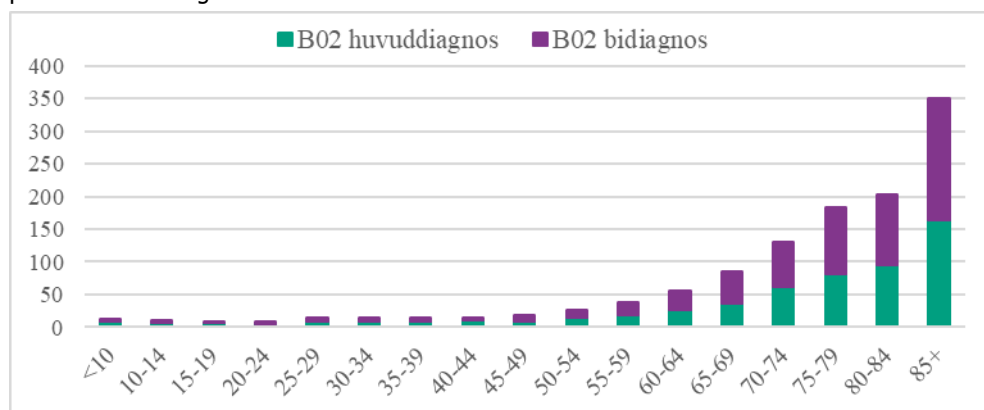
Den vanligaste komplikationen till bältros är bakteriell sekundärinfektion i behov av antibiotika. Vidare är långdragen smärta i drabbat hudområde (postherpetisk neuralgi) som kvarstår mer än 3 månader vanlig och förekommer i alla studerade åldrar, men ökar med åldern. Se tabell 4.

Tabell 4. Andel av individer med bältros som utvecklar postherpetisk neuralgi (>3 månader) oberoende av svårighetsgrad respektive måttlig till svår sjukdom i behov av läkemedelsbehandling (20).

Ålder (år)	Andel av individer med bältros som utvecklar postherpetisk neuralgi (>3 månader) oberoende av svårighetsgrad (%)	Andel av individer med bältros som utvecklar måttlig till svår postherpetisk neuralgi (>3 månader) i behov av läkemedelsbehandling (%)
50–54	8	4
55–59	10	5
60–64	11	6
65–69	13	7
70–74	15	9
75–79	18	11
80–84	21	14
85+	19	13

En allvarigare sjukdomsbild föranleder sjukhusvård. I en sökning i Socialstyrelsens databas för åren 2013–2022 vårdades årligen i genomsnitt knappt 1 200 patienter med bältros som huvud- eller bidiagnos. Genomsnittstiden för vård var under denna tidsperiod 6,1 dygn, vilket resulterar i ett behov av drygt 7 200 vård dygn årligen. Högst slutenvårdsbelastning genererar gruppen 85 år och äldre. Se figur 1. I samma databas observerades att i genomsnitt avlider cirka 40 personer årligen där bältros anges som underliggande eller bidragande dödsorsak. En majoritet av dessa var 75 år och äldre.

Figur 1. Genomsnittligt antal patienter som årligen vårdas i slutenvården med bältros som primär- eller bidiagnos under åren 2013–2022.



Källa: Socialstyrelsen Statistik om sjukdomar och symtom i specialistvård 2023

I en tidigare svensk publicerad studie från 2006–2010 visades en årlig incidens för sjukhusvård där bältros eller en av dess komplikationer var primärdiagnos om 6,9/100,000 (48). I denna studie noterades en könsskillnad: 8,1/100 000 hos kvinnor och 5,6/100 000 hos män. Vidare, i studien observerades en komplikation hos ungefär en tredjedel av de sjukhusvårdade patienterna. Komplikationer där öga eller perifer eller centrala nervsystemet engagerats var vanligast. Se tabell 5.

Tabell 5. Antal patienter fördelade på kön årligen sjukhusvårdade i Sverige där herpes zoster med och utan komplikationer var primär diagnos under åren 2006–2010 (48).

Diagnos	Kvinnor N (%)	Män N (%)
Zoster encefalit (B02.0)	10 (2,6)	5 (2,1)
Zoster meningit (B02.1)	7 (1,8)	5 (2,1)
Zoster med annat engagemang av nervsystemet	29 (7,8)	13 (5,0)
Zoster ophtalmicus (B02.3)	33 (8,6)	16 (6,1)
Disseminerad zoster (B02.7)	9 (2,4)	7 (2,9)
Zoster med andra komplikationer (B02.8)	37 (9,7)	16 (6,1)
Zoster utan komplikationer (B02.8)	254 (67,1)	195 (75,7)

Ökad risk för infektionssjukdomen bältros hos individer med en sjukdom som orsakar immunbrist eller immunmodulerande läkemedelsbehandling

Incidensen av bältros hos patienter med immunbrist på grund av en sjukdom eller immunmodulerande behandling varierar och ökar mellan 2–20 gånger jämfört med normalbefolkningen. En större systematisk litteraturundersökning från USA där cirka 3 miljoner (1 %) av befolkningen har endera en primär immunbrist eller förvärvad immunbrist genom en sjukdom eller behandling visar att stamcellstransplanterade, patienter med hematologiska cancersjukdomar, organtransplanterade, patienter med solida tumörsjukdomar och hiv-infekterade alla i fallande ordning har en ökad risk för bältros (18). Störst risk har individer som genomgått en autolog stamcellstransplantation som visades ha en kumulativ risk om 18,6 procent, och allogent stamcellstransplanterade om 9 procent. Bland de organtransplanterade hade hjärtrtransplanterade högst kumulativ risk om 16 procent och njurtransplanterade 5 procent, sannolikt beroende på de olika immunmodulerande behandlingsstrategier som används. Även bältrosincidensen var 3 gånger högre hos de stamcellstransplanterade 43/1 000 personår jämfört med organtransplanterade 17/1 000 personår. PHN studerades och var också klart förhöjt bland dem med immunbrist, och visades variera mellan 6 procent och 45 procent mellan de fem olika patientkategorierna som studerades. En variation observerades mellan, men också inom, patientgrupperna och var sannolikt även här till stor del beroende av insatt behandling. Allvarligare komplikationer som zoster ophtalmicus var ovanliga, då de flesta med välkänd ökad risk för bältros erhåller tidig antiviral profylax eller behandling. Trots det var 15–20 procent av njur- respektive stamcellsbehandlade i behov av sjukhusvård i samband med en episod av bältros. Med längre tids antiviral läkemedelsprofylax förefaller dock färre komplikationer uppstå, ända upp till ett år efter avslutad antiviral profylaxbehandling (50). Ytterligare 22 miljoner uppskattas i USA ha en autoimmun sjukdom som får en immunmodulerande behandling, vilket innebär att cirka 7,6 procent av den amerikanska befolkningen uppskattas ha åtminstone viss immunbrist. I ovan nämnda amerikanska systematiska litteraturgenomgång var de med autoimmuna sjukdomar inte inkluderade.

Däremot i en nyligen genomförd studie i Västra Götalandsregionen har autoimmuna sjukdomar inkluderats och en 2–20 gångers ökad risk för bältros sjukdom påvisas när man studerat kända riskgrupper som Sjögrens syndrom och systemisk lupus erytematosus (SLE) som visats ha högst incidens. I fallande ordning noteras en ökad risk för patienter med psoriasis, reumatoid artrit, hematologiska maligniteter, inflammatorisk tarmsjukdom, solida organtransplantationer, solida organumörer och multipel skleros (20). Denna forskargrupp studerade in stamcellstransplanterade varför inga svenska data finns för dessa grupper. Se tabell 6a-b.

Tabell 6a. Incidens av bältros i befolkningen utan riskgruppsdiagnos i åldrarna 18–49 år, 50–64 år och 65 år och äldre i Västra Götalandsregionen under åren 2014–2019.

Vuxna befolkningen utan riskgruppsdiagnos	Bältros-incidens per 1000 individer (95 % KI)	Bältros-incidens per 1000 individer (95 % KI)	Bältros-incidens per 1000 individer (95 % KI)
	18–49 år	50–64 år	65+ år
Utan riskgruppsdiagnos	1,8 (1,8–1,9)	4,5 (4,4–4,6)	9,1 (9,0–9,3)

Tabell 6b. Incidens av bältros för vanligaste autoimmuna sjukdomarna i Sverige i åldersgrupperna 18–49 år, 50–64 år och 65 år och äldre i Västra Götalandsregionen under åren 2014–2019 (51).

Patientgrupper (ICD-10)	Uppskattat antal individer i respektive riskgrupp 18–49 år	Uppskattat antal individer i respektive riskgrupp 50–65 år	Uppskattat antal individer i respektive riskgrupp 65+ år	Uppskattat totala antalet individer i riskgrupp Totalt	Bältros-incidens per 1000 individer (95 % KI)	Bältros-incidens per 1000 individer (95 % KI)	Bältros-incidens per 1000 individer (95 % KI)
					18–49 år	50–64 år	65+ år
Inflammatoriska systemsjukdomar inklusive Sjögrens syndrom (M33-M35)	2 300	2 600	5 100	~10 000	20,7 (14,7–26,7)	46,1 (37,9–54,4)	173,9 (162,3–185,4)
Systemisk lupus erytematosus (M32)	2 500	1 300	1 200	~5 000	16,9 (11,1–22,8)	17,6 (9,5–25,8)	20 (10,8–29,3)
Hematologiska maligniteter	3 900	6 400	20 200	~30 500	16,3 (12,1–20,6)	22,2 (18,4–26,1)	24,2 (21,9–26,4)
Psoriasis	10 700	10 500	8 800	~30 000	11,1 (9,1–13,1)	20,5 (17,8–23,3)	54,2 (49,3–59,1)
Reumatoid artrit	9 700	12 500	21 800	~44 000	10,9 (8,8–13)	17,3 (15–19,6)	27,0 (24,8–29,1)

Patientgrupper (ICD-10)	Uppskattat antal individer i respektive riskgrupp 18–49 år	Uppskattat antal individer i respektive riskgrupp 50–65 år	Uppskattat antal individer i respektive riskgrupp 65+ år	Uppskattat totala antalet individer i riskgrupp Totalt	Bältrosincidens per 1000 individer (95 % KI) 18–49 år	Bältrosincidens per 1000 individer (95 % KI) 50–64 år	Bältrosincidens per 1000 individer (95 % KI) 65+ år
Inflammatorisk tarmsjukdom	23 000	11 100	10 800	~45 000	9,4 (8,2–10,7)	21,7 (18,9–24,4)	43,5 (39,5–47,5)
Multipel skleros	7 700	4 600	1 900	~14 000	9,2 (7,0–11,5)	11,0 (7,8–14,2)	30,8 (22,5–39,0)
Solida organtransplantationer	3 400	4 000	4 500	~12 000	8,8 (5,5–12,1)	14,2 (10,3–18,0)	13,9 (10,3–17,5)
Solida organumörer	10 400	28 600	93 000	~132 000	4,9 (3,6–6,3)	8,2 (7,1–9,2)	12,7 (12,0–13,5)
Totala antalet i risk grupp	73 500	81 900	167 400	322 000	-	-	-

För att få en uppfattning om ålder för insjuknande och rapporterad medellivslängd i Sverige för personer som insjuknat i olika autoimmuna och cancersjukdomar har information inhämtats från Expertgruppen och Specialistföreningarnas hemsidor. Se tabell 7.

Tabell 7. Ålder för insjuknande och rapporterad medellivslängd för kända riskgrupper.

Patientgrupper utan och med riskgruppsdiagnos	Vanlig ålder för insjuknande	Medellivslängd
Utan riskgruppsdiagnos	-	Män: 81 år Kvinnor: 85 år
Systemisk lupus erythematosus (SLE)	~35 år	~62 år
Psoriasis	70 % ~40 år 30 % ~57–60 år	4–5 år kortare
Reumatoid artrit	Insjuknande ses i alla åldrar, medianåldern för insjuknande är 55–60 år	~5 år kortare
Hematologiska maligniteter	Insjuknande ses i alla åldrar men vanligast ~65–70 år	Varierar mellan olika maligniteter
Inflammatorisk tarmsjukdom	Insjuknande vanligen mellan 15 och 35 år	Medellivslängd hos kvinnor 9–13 år kortare och män 2–6 år kortare
Solida organtransplantationer	Insjuknande vanligen i 50-årsåldern	Medellivslängd varierar, där njurtransplanterade överlever längst
Solida organumörer	Ålder för insjuknande varierar mycket med diagnos	Medellivslängd varierar mycket med diagnos, cancer i bukspottkörteln sämst

Patientgrupper utan och med riskgruppsdiagnos	Vanlig ålder för insjuknande	Medellivslängd
Multipel skleros	Insjuknande vanligen mellan 20 och 40 år	Medellivslängd 5–10 år kortare

I denna grupp av patienter finns två patientgrupper som erhåller behandling med biologiska läkemedel i allt högre utsträckning, till exempel antiCD20 och så kallade JAK-hämmare (52). AntiCD20 behandling reducerar antalet B-celler som producerar antikroppar. JAK-hämmare är idag mindre kända men är syntetiska molekyler riktade mot proteinet januskinas (janus kinase inhibitors). Proteinet spelar en viktig roll i inflammationsmekanismen vid till exempel reumatoid artrit (RA) och inflammatorisk tarmsjukdom, vilka båda har en ökad risk för bältros. Dessa data konfirmeras av en nyligen publicerad retrospektiv kohortstudie av amerikanska patienter med reumatoid artrit. Justerad incidenskvot av bältros var 1,93 (95 % KI 1,87–1,99, $P < 0.001$) för RA-kohorten jämfört med kohorten som inte hade RA (53). I gruppen med RA så var bältrosincidensen högst i undergruppen som erhöll kortikosteroider och de som erhöll JAK-hämmare. I en svensk studie av en RA-kohort undersöktes immunsvaret och säkerhet hos patienter med JAK-hämmare enbart eller i kombination med metotrexat (54). Samtliga 82 studiedeltagare utvecklade ett immunsvaret som dock var lägre än hos kontroller. En individ utvecklade herpes zoster och sex fick en ökad aktivitet av sin grundsjukdom.

Samtliga ovan patientgrupper har en förkortad medellivslängd. Denna varierar mellan och inom de olika patientgrupperna men har för i stort sett samtliga patientgrupper också förbättrats de senaste åren med ökade behandlingsalternativ.

Om uppskattad prevalens som visas ovan av förekomst av riskgruppsdiagnoser i Västra Götalandsregionen, som i februari 2023 hade en population på 1 720 000 invånare, skulle extrapoleras till hela landet skulle det motsvara cirka 320 000 individer, vilket motsvarar cirka 3 procent av den svenska befolkningen. En del av dessa tillhör samtidigt gruppen äldre som har en högre incidens av bältros på grund av immunosenescens (immunsystemets avtagande funktion under det normala åldrandet), och en mindre andel har redan vaccinerats i egen regi.

I en engelsk genomgång av patienter tillhörande sexton olika patientgrupper med immunbrist i åldrarna 18–49 år visas att stamcellstransplantation har den högsta incidensen av bältros med 41,7 per 1 000 personår, jämfört med 3,5 per 1 000 personår i normalbefolkningen (55).

I nyare studier har patienter med diabetes (56), kronisk obstruktiv lungsjukdom och astma (57) visats ha en viss ökad incidens av bältros, särskilt i äldre åldrar. Ytterligare studier behövs för att konfirmera detta innan hänsyn kan tas till dem i allmänna rekommendationer.

Samtliga patientgrupper som här beskrivits ha en ökad risk för bältros är för närvarande hänvisade till vaccination av privata vaccinatörer på egen bekostnad och skyddet är därför idag därför ojämnt. Endast enstaka individer med allvarlig

immunbrist har erbjudits vaccination inom offentlig sjukvård. Ingen dokumentation finns vare sig i det nationella vaccinationsregistret eller i de enskilda individernas journaler över hur många och vid vilka diagnoser vaccination har skett av de som vaccinerats privat.

Behov av sjukskrivning

I de båda målgrupperna finns åtminstone i åldersgrupperna upp till 74 års ålder en förhållandevis stor andel yrkesarbetande (19 %) där även sjukskrivning förekommer. Detta belyses i de hälsoekonomiska analyserna.

Vaccinationens förväntade påverkan på sjukdomsburden och på sjukdomens epidemiologi

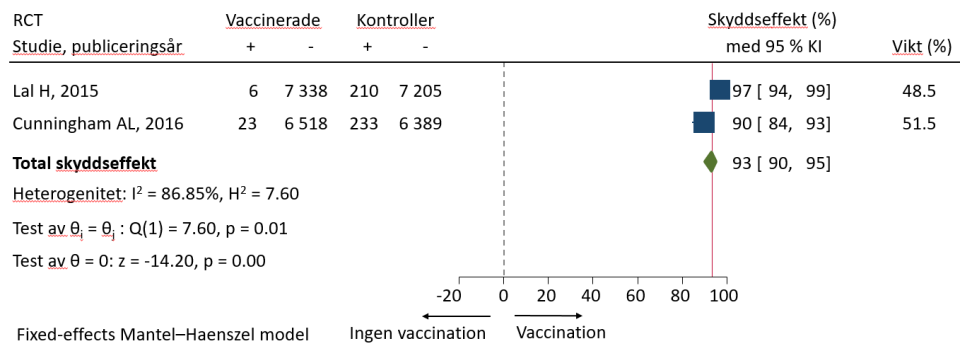
Tillgängliga vacciner

I dagsläget finns två vacciner tillgängliga i Sverige för skydd av vuxna mot infektionssjukdomen bältros, första generationens vaccin Zostavax (MSD, innehåller en hög dos av levande försvagat VZV virus (Oka vaccinvirusstammen), godkänt inom EU sedan 2006 för personer 50 år och äldre) (1) och andra generationens vaccin Shingrix (GlaxoSmithkline Biologicals SA, innehåller adjuvanterad (AS01_B) rekombinant glykoprotein E av VZV, godkänt inom EU sedan 2018 för personer 50 år och äldre och från 2020 för personer 18 år och äldre med *ökad risk* för bältros på grund av immunbrist ofta utlöst av sjukdom eller läkemedelsbehandling) (2). Dessutom har ett av de monovalenta vattkoppsvaccinerna (Varivax, MSD) som är godkänt inom EU visats skydda mot infektionssjukdomen bältros hos immunkompetenta barn och unga upp till 18 års ålder, då reaktivering av latent vaccinvirus sker i mindre utsträckning än vildtypsvirus (58-60). Ytterligare skyddseffektdata på dessa vattkoppsvaccinerade individer väntas framöver. Detta beslutsunderlag rör dock enbart bältrosvaccination av vuxna.

Skydd mot all bältros i randomiserade kliniska prövningar av båda bältrosvaccinerna Zostavax och Shingrix

Vaccinskyddet som vaccinet Shingrix erbjuder i olika åldersgrupper har studerats i två randomiserade kliniska prövningar med knappt 29 305 studiedeltagare i de två studierna ZOE-50 och ZOE-70 (61, 62) och har jämförts med det skydd som Zostavax erbjuder (26, 63). Skyddseffekten för studiedeltagare i studien ZOE-50 (>50 år) var 97,2 procent (95 % KI 93,7–99,0) under 3,7 år och skyddseffekten för studiedeltagare i studien ZOE-70 (>70 år) under 3,9 år var 89,8 procent (95 % KI 84,2–93,7). Se figur 2.

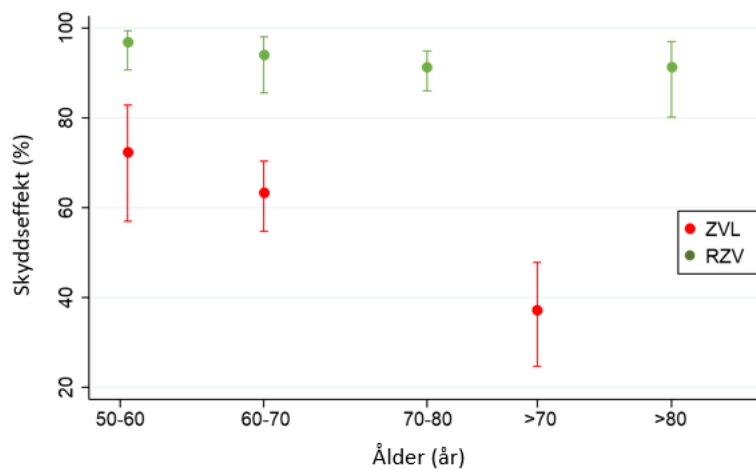
Figur 2. Metaanalys av skyddseffekt mot all bältros där Shingrix studerats i två randomiserade kliniska prövningar ZOE-50 och ZOE-70 under 3,7 respektive 3,9 år (61, 62).



Källa: figur framtagen av den nordiska samarbetsgruppen (opublicerad).

Skyddet som Shingrix erbjuder är i en 4-årsuppföljning väsentligen likvärdigt högt i åldersgrupperna 60–70 år, 70–80 år och 80 år och äldre, medan det initiala skyddet från Zostavax var signifikant lägre redan för 50–70 år och alltför lågt för åldersgrupperna 70 år och äldre, varför vaccinet förlorade sin subvention från TLV redan 2014. Se figur 3.

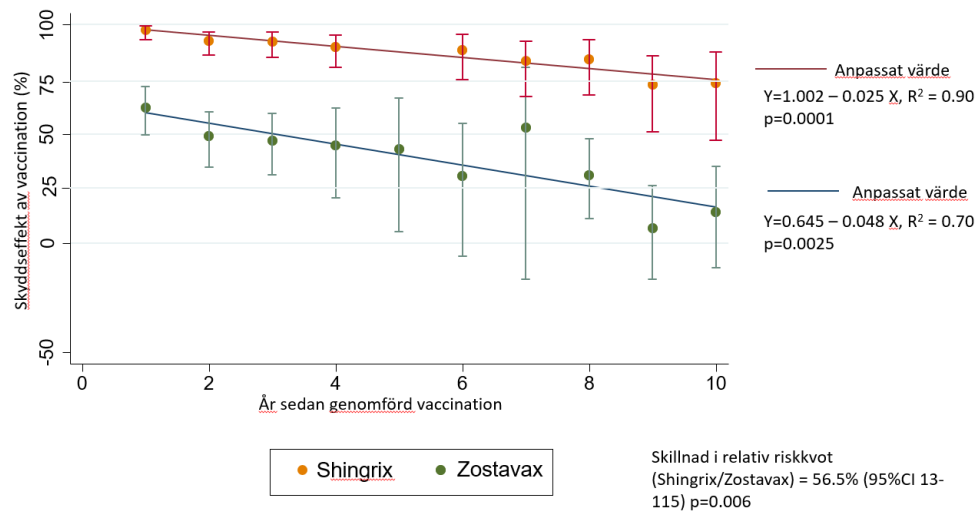
Figur 3. Jämförelse av skyddseffekt för de två vaccinerna Shingrix (RZV) (61, 62) och Zostavax (ZVL) (26, 63) erbjuder de första knappt 4 åren i tre respektive fyra åldersgrupper.



Källa: figur framtagen av den nordiska samarbetsgruppen (opublicerad)

Shingrix har också i långtidsuppföljningar upp till 10 år efter vaccination av individer som ingått i kliniska prövningar visats ge ett väsentligen bättre skydd mot infektionssjukdomen bältros både initialt och långsiktigt än vad Zostavax kan erbjuda (25, 26). Se figur 4.

Figur 4. Påvisad skyddseffekt mot all bältros sjukdom visad över tio års tid (a) för Shingrix (RZV) och (b) Zostavax (ZVL).



Källa: figur framtagen av den nordiska samarbetsgruppen (opublicerad).

a) Studiedeltagare som randomiserades till kontrollgruppen i de randomiserade prövningarna som redovisas i ovan figur erhöll aktivt vaccin efter fyra år. I den långsiktiga uppföljningen 5–10 år har därför historiska kontroller använts för de båda studievaccinerna Zostavax och Shingrix. Sammanfattningsvis innebär det att de ursprungliga randomiserade prövningarna övergår efter fyra år i kohortstudier.

Eftersom en lägre effekt observerats för Zostavax i samtliga gjorda studier över tid har flertalet länder som redan infört bältrosvaccination nu bytt till Shingrix och produktionen av Zostavax förväntas enligt vaccinproducenten upphöra inom kort.

Detta är också skälet till att inga ytterligare data för skyddet som Zostavax erbjuder visas i detta kunskapsunderlag trots att vaccinet utvärderats i den systematiska litteraturundersökningen då vaccinet fortfarande finns tillgängligt och används av privata vaccinatörer på den svenska och den nordiska marknaden.

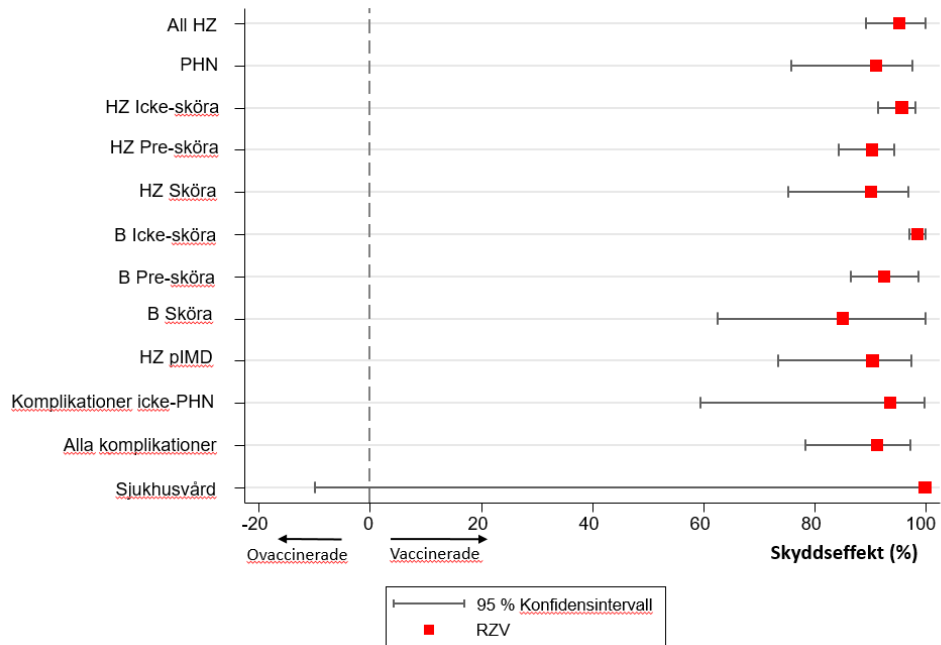
Shingrix skydd mot komplikationer som postherpetisk neuralgi och disseminerad herpes zoster i randomiserade kliniska prövningar

I de kliniska prövningarna för Shingrix har man visat en skyddseffekt i 3,7 år mot komplikationen postherpetisk neuralgi om 91,2 procent (95 % KI 75,9–97,7) (64). För disseminerad herpes zoster har man visat en 100 procent (95 % KI 14,1–100) skyddseffekt (64). För övriga kända komplikationer till herpes zoster inklusive sjukhusvård har det varit svårare i de kliniska prövningarna att visa på en skyddseffekt då studiestorleken inte tillåtit det. Se figur 5.

Shingrix skydd mot all bältros hos de sköraste i randomiserade kliniska prövningar

I en studie med studiedeltagare från ZOE-50 och ZOE-70 studierna (n=26 976, 92 % av inkluderade studiedeltagare) har skyddseffekt analyserats hos de som definierats som sköra (enligt en så kallad Clinical Frailty Score) (65).

Figur 5. Påvisad skyddseffekt av Shingrix (RZV) under en knapp 4-årsperiod hos individer som definierats som icke-sköra, pre-sköra respektive sköra enligt en Clinical frailty score.



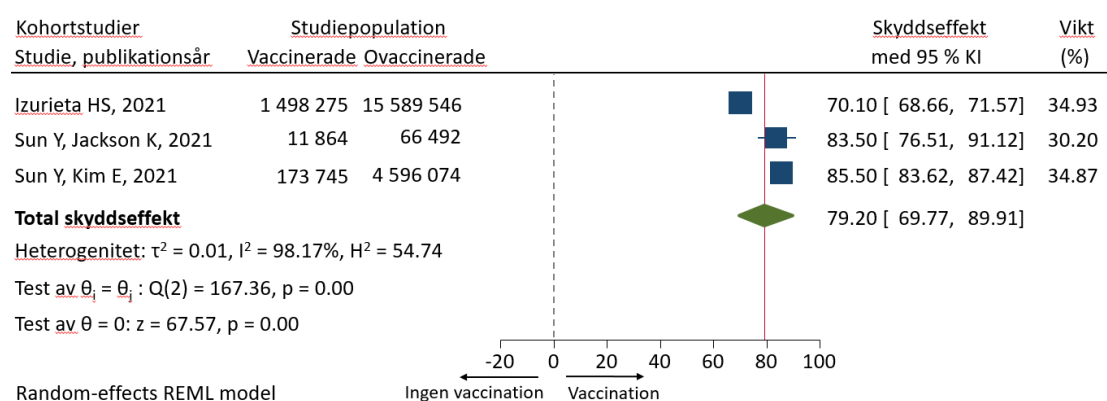
Källa: figur framtagen av den nordiska samarbetsgruppen (opublicerad).

11,3 procent av deltagarna klassificerades som sköra och medelåldern var 68,8 år. Andelen sköra ökade från 5,7 procent av studiedeltagarna i åldern 50–59 år till 22,7 procent bland studiedeltagarna ≥ 80 år, och 45,6 procent definierades som pre-sköra medan 11,3 procent som sköra. En högre andel kvinnor jämfört med män klassificerades som sköra, 12,5 procent jämfört med 9,5 procent ($p < .001$). Skyddseffekten efter 3,7 års uppföljning hos de icke-sköra var 95,8 procent (95 % KI 91,6–98,2), pre-sköra var 90,4 % (95 % KI 84,4–94,4), och sköra var 90,2 % (95 % KI 75,4–97,0). Samtidigt utvecklades ett gott antikroppssvar och cellmedierad immunitet även hos den sköra studiegruppen. Andelen med biverkningar var intressant nog lägre hos de som klassificerats som sköra (73,5 %) jämfört med de icke-sköra (87,3 %). Även en grupp med möjlig immunologisk medierad sjukdom inkluderades (pIMD). Se figur 5.

Shingrix skydd mot all bältros i kohortstudier efter introduktion i ett nationellt vaccinationsprogram

Uppföljning av hur väl Shingrix skyddar när det väl införts i det nationella vaccinprogrammet i USA är något lägre än de uppmätta resultaten i de kliniska prövningarna, men uppföljningstiden hittills är kort, endast cirka två år för tre av fyra studier. I en metaanalys gjord inom ramen för det nordiska samarbetet av de tre kohortstudier utförda i tre amerikanska patientdatabaser (Medicare Part D, Kaiser Permanente Hawaii, och OptumLabs Data Warehouse, Kalifornien) observerades skydd mot all bältros vara 79 procent (95 % KI 0,7–0,89) (se figur 6), medan skydd mot herpes zoster ophtalmicus var 81 procent.

Figur 6. Metaanalys av skyddseffekt i upp till två år mot all bältros i tre observationella studier gjorda i USA (43-45).



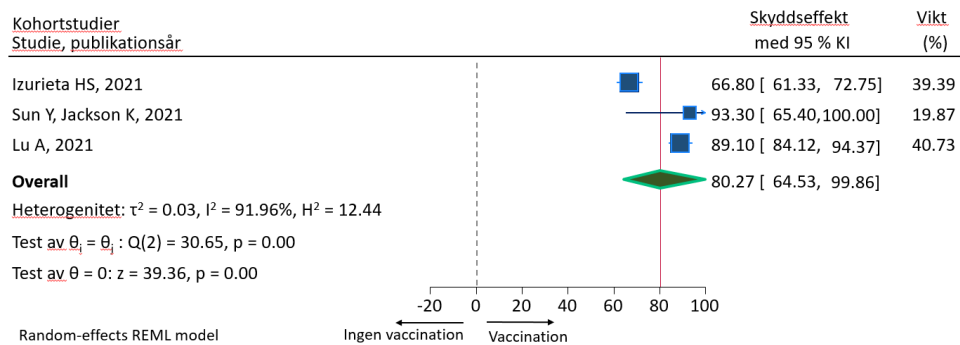
Källa: figur framtagen inom ramen för den nordiska samarbetsgruppen (opublicerad)

Det är förväntat att observationella studier när vaccinprogrammen startat har en något lägre skyddseffekt än de initiala randomiserade prövningarna som ofta har ett antal exklusionskriterier för vilka som deltar i studierna. De två studierna genomförda i databaser för försäkringspatienter på Hawaii och i Kalifornien av Sun et al (44, 66) visar bättre skyddseffekt (85 %) än en större studie av Izurieta et al (70 %) (43) i den stora Medicare-databasen där alla amerikanska 65-åringar och äldre är välkomna. Orsaken till den relativt stora skillnaden är inte helt klar, men det är sannolikt så att hälsotillståndet hos personer i den sistnämnda databasen är något sämre än i de övriga två men det går inte att visa för detta kunskapsunderlag. Fler studier och studier över längre tid är därför nödvändiga, särskilt är studier i Europa önskvärda. Helt nyligen i januari 2024 publicerades en ny observationsstudie med 4 års uppföljning från Kalifornien där skyddseffekten efter två doser Shingrix var 79 procent efter ett år. Skyddseffekten sjönk till 73 procent år 3–4. Av vikt för vaccinationsprogrammen är också skyddseffektdata efter en dos Shingrix som var 70 procent efter ett år, och sjönk till runt 50 procent år 2–4 talande för vikten av att rekommenderade två doser administreras.

Shingrix skydd mot herpes zoster ophthalmicus i kohortstudier efter introduktion i ett nationellt vaccinationsprogram

För en av de vanligaste och allvarliga komplikationerna herpes zoster ophthalmicus som inte studerades i de kliniska prövningarna har en metaanalys kunnat göras då data föreligger från tre amerikanska kohortstudier som följt försäkringstagarna i upp till två år (43, 44, 67).

Figur 7. Metaanalys av skyddseffekt mot herpes zoster ophthalmicus upp till två år i tre observationella studier (43, 44, 67) gjorda i USA



Källa: framtagen inom ramen för den nordiska samarbetsgruppen (opublicerad)

I två av studierna noteras cirka 90 procents skyddseffekt, medan studien från Medicare-databasen återigen ligger väsentligt lägre på en skyddseffekt om 67 procent (95 % KI 0,61–0,72). Sammantaget för de tre studierna visas en skyddseffekt om 81 procents (95 % KI 0,64–0,98) mot herpes zoster ophthalmicus. Se figur 7. Ytterligare studier över längre tid är därför önskvärda.

Vid en jämförelse av uppnådd skyddseffekt mot herpes zoster ophthalmicus för olika åldersgrupper i populationsstudier studier för åldersgrupperna 60–69 år, 70–79 år och 80+ år noteras ingen signifikant skillnad (43, 44, 66).

Sammanfattningsvis observeras en god skyddseffekt mot all herpes zoster av Shingrix efter 10 år i de randomiserade kliniska prövningarna hos immunkompetenta individer 50 år och äldre, liksom i de första kohortstudierna. Dock är observationstiden i kohortstudierna hittills kort och studier över längre tid har initierats. Inga studier pågår i Europa.

Shingrix skyddseffekt för personer med immunbrist orsakad av sjukdom som leder till immunbrist eller immunmodulerande behandling

I en klinisk prövning har skyddseffekt efter Shingrix-vaccination av individer 18 år och äldre som genomgått autolog stamcellstransplantation på grund av olika grundsjukdomar studerats och visats vara i hela studiepopulationen 68 procent mot all bältros efter 21 månaders uppföljningstid, 89 procent mot PHN och 87 procent mot sjukhusvård (68-70). 1 846 personer som genomgått en autolog stamcellstransplantation randomiserades till att få en dos Shingrix eller ett kontrollvaccin 50–70 dagar efter transplantation och därefter en andra dos 1–2 månader senare. Skyddseffekten varierade mellan olika patientgrupper 72,4 procent (95 % KI 54,8–83,7) för patienter med multipelt myelom och 60,5 procent (95 % KI 31,0–78,2) för non-Hodgkin B-cellslymfom. För övriga studerade grupper kunde inte skyddseffekten beräknas då konfidensintervallen var för stora.

Studier som inkluderat patientgrupper med ökad risk för bältros på grund av immunbrist orsakad av solida tumörer, hematologiska cancersjukdomar och njurtransplantationer har i kliniska fas 2-prövningar visat ett gott antikropps- och

cellmedierat immunsvar (>80 %) för dem med hematologiska cancersjukdomar (71) och för dem som genomgått njurtransplantation (72), medan de med solida tumörsjukdomar (73) har svarat sämre. Data sammanfattas i en nyligen genomförd belgisk så kallad Health Technology Assessment av Shingrix (74). Studier pågår för närvarande där patienter med reumatologiska sjukdomar som Sjögren's syndrom, SLE och reumatoid artrit samt multipel skleros har inkluderats. Ett första abstract har just publicerats som visar att >80 procent av vaccinerade studiedeltagare utvecklar ett antikroppssvar (75).

I en stor kohortstudie utförd av Izurieta et al från USA som omnämns tidigare i detta kunskapsunderlag visades en sammantagen skyddseffekt om 64,1 procent (95 % KI, 57.2–69.8) knappt två år efter introduktion i ett nationellt program för dem som genomgått stamcellstransplantation, organtransplantation, hematologiska maligniteter, autoimmuna sjukdomar och hiv (32).

I en nyligen publicerad studie publicerad i Spanien där personer med autoimmuna sjukdomar i behov av JAK-hämmare studerats kunde ett signifikant vaccinsvar uppmätas i form av antikroppar hos 40 procent av studiedeltagarna (76), medan i en svensk studie där reumatologiska patienter med behandling av JAK-hämmare svarade bättre, upp till 80 procent (54).

Ingen studie har hittills visat säkerställt skydd mot sjukhusvård eller död.

I samtliga studier har vaccinet uppvisat en god säkerhetsprofil, men övergående reaktogenicitet i form av smärta, rodnad och svullnad på instickstället och feber, muskelsmärta och huvudvärk rapporteras i alla studier i högre frekvens hos dem som fått Shingrix jämfört med dem som fått kontrollvaccin. I den omnämnda svenska studien av reumatologiska patienter med JAK-hämmare utvecklade 6/51 studiedeltagare ökad sjukdomsaktivitet efter vaccination (54).

Sammantaget finns det goda möjligheter för de hittills studerade patientgrupperna med immunbrist orsakad av sjukdom eller läkemedelsbehandling att utveckla ett gott vaccinsvar som skyddar åtminstone i flera år. Skyddet behöver studeras över längre tid då Shingrix inte varit tillgängligt tillräckligt länge för att studier ska ha kunnat genomföras.

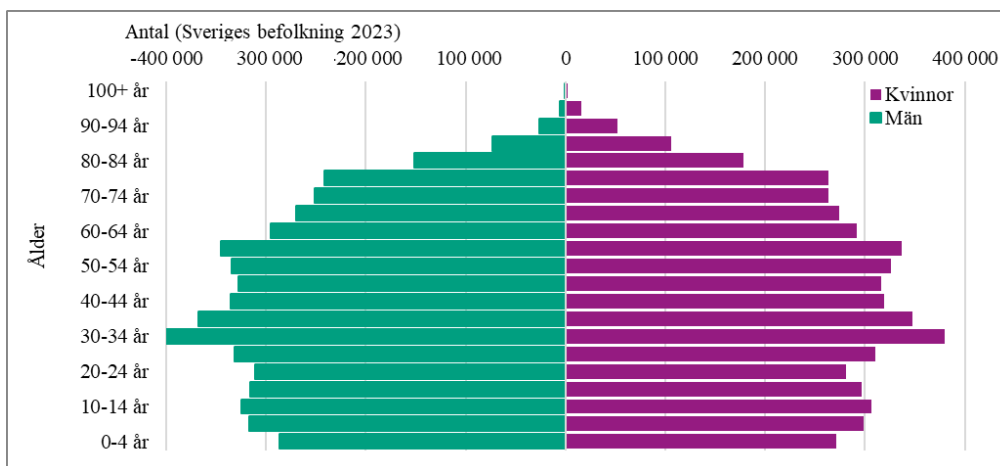
Vaccinkandidater i pipeline för skydd mot bältros

Ytterligare vaccinkandidater endera baserade på en liknande tillverkningsplattform som Shingrix, adjuvanterat rekombinant gE (NCT05304351), eller nya tillverkningsplattformar som mRNA (NCT05703607) och srRNA (self-replicating RNA, NCT05871541) studeras nu i kliniska randomiserade prövningar (fas 1–2) där immunogenicitet och säkerhet utvärderas. I några studier används Shingrix i kontrollarmen. Det kommer sannolikt dock att dröja minst 2–3 år innan första studierna är klara för regulatorisk bedömning.

Modellering av förväntad påverkan på sjukdomsbördan

Inför en hälsoekonomisk analys utvecklades en modell som simulerade sjukdomsbördan i den svenska befolkningen av infektionssjukdomen bältros vid olika vaccinationsstrategier. Ingen befolkningsimmunitet (flockimmunitet) är att förvänta då reaktivering sker av ett virus (VZV) personen redan bär latent. Det bedöms sannolikt att en vaccinationstäckning om cirka 60 procent uppnås för respektive vaccinationsstrategi men den kan bli högre varför ett maximalt upptag om 100 procent också har modellerats. Eftersom rekombinant HZ-vaccin ger ett långvarigt skydd och den primära vaccinationsåldern är hög, är det rimligt att beräkna vaccinationens effekt under de vaccinerades återstående livstid. I verkligheten är de yngre åldersgrupperna 50–77 år fler än 100 000 individer, medan åldersgrupperna 78–85 är färre. Detta innebär att fler fall kan undvikas i de yngre åldersgrupperna än tabellen anger och att färre fall kan undvikas i de äldre.

Figur 8. Svensk befolkningsstatistik uppdelat på åldersgrupper och kön från Statistiska Centralbyrån 2023 (77).



Källa: Statistiska centralbyråns databas 2023.

Denna analys baseras på effektivitetsdata från de ursprungliga randomiserade kliniska studierna och väger ej in observationsstudierna, varför en något försämrad effekt kan antas på befolkningsnivå. Incidens för bältros använd för beräkningarna nedan är från Västra Götalandsregionen för åren 2017–2021. Tabellen visar förväntade effekter av HZ-vaccination med adjuvanterat rekombinant vaccin (Shingrix) vid olika åldrar på antal episoder av HZ under resterande livstid. Beräkningarna utgår ifrån förväntat antal HZ-episoder från och med en viss ålder med och utan vaccination och utförda för 100 000 individer för att standardisera mellan årsgrupperna. Se tabell 8.

Tabell 8. Beräkning (modellering) av vaccinationseffekt för Shingrix under en individs återstående livstid specificerat som antal fall av bältros som kan undvikas hos vaccinerade vid 100 respektive 60 procents vaccinationstäckning, jämfört med fall hos ovaccinerade om vaccinerades vid olika åldrar.

Ålder (år) vid vaccinering	Totala antalet fall av bältros under resterande livslängd i en ovaccinerad befolkning om 100, 000	Undvikna fall av bältros under resterande livslängd i en vaccinerad befolkning om 100,000	Procent undvikna fall (%)	Undvikna fall av bältros under resterande livslängd i en vaccinerad befolkning om 100,000	Procent undvikna fall (%)	Antal individer som behöver vaccineras för att en av dem ska slippa insjukna i bältros (NNV)	Befolkning 2022(a) (SCB)
50	25 486	13 288	52	7 973	31	7.5	135 095
51	25 229	13 416	53	8 050	32	7.5	134 184
52	24 972	13 544	54	8 126	33	7.4	130 611
53	24 671	13 637	55	8 182	33	7.3	128 003
54	24 364	13 723	56	8 234	34	7.3	132 591
55	24 030	13 784	57	8 270	34	7.3	138 105
56	23 694	13 843	58	8 306	35	7.2	138 579
57	23 311	13 851	59	8 311	36	7.2	138 216
58	22 952	13 880	60	8 328	36	7.2	136 806
59	22 573	13 897	62	8 338	37	7.2	127 013
60	22 176	13 884	63	8 330	38	7.2	120 479
61	21 738	13 830	64	8 298	38	7.2	115 645
62	21 322	13 793	65	8 276	39	7.3	113 772
63	20 829	13 682	66	8 209	39	7.3	113 244
64	20 376	13 603	67	8 162	40	7.4	111 952
65	19874	13 467	68	8 080	41	7.4	112 055
66	19349	13 308	69	7 985	41	7.5	111 275
67	18888	13 196	70	7 918	42	7.6	108 290
68	18398	13 057	71	7 834	43	7.7	104 990
69	17826	12 830	72	7 698	43	7.8	106 130
70	17 274	12 611	73	7 567	44	7.9	104 165
71	16 711	12 371	74	7 423	44	8.1	101 489
72	16 073	12 051	75	7 231	45	8.3	104 335
73	15 457	11 740	76	7 044	46	8.5	106 311
74	14 836	11 411	77	6 847	46	8.8	108 083
75	14 141	11 005	78	6 603	47	9.1	106 730
76	13 515	10 652	79	6 391	47	9.4	105 197
77	12 856	10 254	80	6 152	48	9.8	101 810
78	12 247	9 890	81	5 934	48	10.1	96 645
79	11 613	9 489	82	5 693	49	10.5	87 285

Ålder (år) vid vaccinering	Totala antalet fall av bältros under resterande livslängd i en ovcinerad befolkning om 100, 000	Undvikna fall av bältros under resterande livslängd i en vaccinerad (100 %) befolkning om 100,000	Procent undvikna fall (%)	Undvikna fall av bältros under resterande livslängd i en vaccinerad (60 %) befolkning om 100,000	Procent undvikna fall (%)	Antal individer som behöver vaccineras för att en dem ska slippa insjukna i bältros (NNV)	Befolkning 2022(a) (SCB)
80	10 899	8 997	83	5 398	50	11.1	77 551
81	10 222	8 522	83	5 113	50	11.7	65 310
82	9 524	8 013	84	4 808	50	12.5	59 186
83	8 858	7 517	85	4 510	51	13.3	55 885
84	8 208	7 024	86	4 214	51	14.2	50 399
85	7 609	6 570	86	3 942	52	15.2	44 024

(a) Livslängd SCB 2022, omräknad med hänsyn till könsfördelning vid varje utgångsålder.

Modellering av antal bältrosfall som kan undvikas efter två doser Shingrix under resterande livslängd bland de *äldre* visar att flest antal fall kan undvikas i ett vaccinationsprogram som omfattar personer som under året fyller 50, 55, 60 eller 65 år. Antal fall som kan undvikas hos dessa under resterande livslängd vid 60 procents vaccinationstäckning i gruppen som fyller 65 år (2022 cirka 112 000 individer) är upp till 8 100. Vid en högre vaccinationstäckning ökar antalet fall som kan undvikas, upp till 14 000 vid 100 procents vaccinationstäckning vilket förstås inte är realistiskt, men en högre täckning upp till 80 procent är till och med sannolik. Bland dem som fyller 80 år (cirka 78 000 individer 2022 enligt SCB) kan upp till 5 400 fall undvikas redan vid 60 procents vaccinationstäckning. Andelen som skyddas mot bältros stiger också från 40 till 50 procent med motsvarande ökad ålder.

Vidare har beräkningar för undvikna antal fall av PHN visat att drygt 1 350 fall går att förhindra i ett livsperspektiv om 65-åringar vaccineras och drygt 1 050 om 80-åringar vaccineras. Se tabell 9.

Tabell 9. Beräkning (modellering) av vaccinationseffekt för Shingrix under en individs återstående livstid specificerat som antal fall av bältros som kan undvikas hos vaccinerade vid 100 respektive 60 procents vaccinationstäckning, jämfört med fall hos ovaccinerade om vaccin ges vid olika åldrar.

Ålder (år) vid vaccinerin g	Totala antalet fall av PHN under resterand e livslängd i en ovacciner ad befolkning om 100 000	Undvikna fall av PHN under resteran de livslängd i en vaccinera d (100 %) befolknin g om 100 000	Procent undvikn a fall av PHN	Undvikna fall av PHN under resteran de livslängd i en vaccinera d (60 %) befolknin g om 100 000	Procent undvikn a fall av PHN	NN V	Befolknin g 2022 (SCB) (a)
50	3 919	1 868	48	1 121	29	54	135 095
51	3 901	1 903	49	1 142	29	53	134 184
52	3 885	1 941	50	1 165	30	52	130 611
53	3 864	1 976	51	1 186	31	51	128 003
54	3 843	2 011	52	1 207	31	50	132 591
55	3 821	2 047	54	1 228	32	49	138 105
56	3 791	2 075	55	1 245	33	48	138 579
57	3 757	2 098	56	1 259	34	48	138 216
58	3 727	2 126	57	1 276	34	47	136 806
59	3 693	2 152	58	1 291	35	46	127 013
60	3 660	2 178	60	1 307	36	46	120 479
61	3 618	2 195	61	1 317	36	46	115 645
62	3 579	2 215	62	1 329	37	45	113 772
63	3 532	2 229	63	1 337	38	45	113 244
64	3 490	2 247	64	1 348	39	45	111 952
65	3 444	2 260	66	1 356	39	44	112 055
66	3 382	2 259	67	1 355	40	44	111 275
67	3 330	2 265	68	1 359	41	44	108 290
68	3 275	2 270	69	1 362	42	44	104 990
69	3 210	2 264	71	1 358	42	44	106 130
70	3 150	2 262	72	1 357	43	44	104 165
71	3 073	2 242	73	1 345	44	45	101 489
72	2 986	2 212	74	1 327	44	45	104 335
73	2 903	2 184	75	1 310	45	46	106 311
74	2 821	2 156	76	1 294	46	46	108 083
75	2 729	2 118	78	1 271	47	47	106 730
76	2 620	2 062	79	1 237	47	48	105 197
77	2 506	1 998	80	1 199	48	50	101 810
78	2 402	1 942	81	1 165	49	51	96 645
79	2 294	1 880	82	1 128	49	53	87 285

Ålder (år) vid vaccinerin g	Totala antalet fall av PHN under resterand e livslängd i en ovacciner ad befolkning om 100 000	Undvikna fall av PHN under resteran de livslängd i en vaccinera d (100 %) befolkning om 100 000	Procent undvikn a fall av PHN	Undvikna fall av PHN under resteran de livslängd i en vaccinera d (60 %) befolkning om 100 000	Procent undvikn a fall av PHN	NN V	Befolkning 2022 (SCB) (a)
80	2 174	1 804	83	1 082	50	55	77 551
81	2 026	1 697	84	1 018	50	59	65 310
82	1 874	1 583	84	950	51	63	59 186
83	1 727	1 470	85	882	51	68	55 885
84	1 582	1 356	86	814	51	74	50 399
85	1 446	1 249	86	749	52	80	44 024

a) Livslängd SCB 2022, omräknad med hänsyn till könsfördelning vid varje utgångsålder.

Vidare har förväntad effekt på sjukhusvård orsakad av bältros modellerats. Se tabell 10. Motsvarande beräkningar för undvikna antal fall av sjukhusvård är drygt 200 om 65-åringar vaccineras och drygt 240 om 80-åringar vaccineras. Således undviks fler sjukhusinläggningar bland de äldre 80-åringarna än om 65-åringarna vaccineras vilket myndigheten tar hänsyn till i förslaget när en tänkbar vaccinationsstrategi presenteras senare i kunskapsunderlaget.

Till slut i modellen observeras att 7 individer behöver vaccineras i åldersgruppen 65 år för att skydda en individ mot infektionssjukdomen bältros (NNV), ett mått som allt oftare används för att informera ställningstagande rörande vaccinationspolicy (38). Detta värde stiger till 8 individer vid 70 års ålder, 9 individer vid 75 års ålder, 11 individer vid 80 års ålder och 15 individer vid 85 års ålder. Se tabell 8. Antalet som måste vaccineras för skydd mot PHN i samband med bältros vid 65 års ålder är 44, 43 individer vid 70 års ålder, 47 individer vid 75 års ålder, 50 individer vid 80 års ålder och 52 individer vid 85 års ålder. Och antalet som måste vaccineras för skydd mot sjukhusvård orsakad av bältros vid 65 års ålder är 287, 258 individer vid 70 års ålder, 246 individer vid 75 års ålder, 246 individer vid 80 års ålder och 287 individer vid 85 års ålder. Se tabellerna 9–10. Sammanfattningsvis observeras att förhållandevis få individer jämfört med många andra vaccinationsprogram måste vaccineras i alla studerade åldrar för skydd mot ett fall av bältros, PHN eller sjukhusvård men inga fastställda trösklar finns för olika vaccinsjukdomar enligt en systematisk litteraturundersökning gjord i Kanada 2015 (78).

Tabell 10. Beräkning (modellering) av vaccinationseffekt för Shingrix under en individs återstående livstid specificerat som antal sjukhusinläggningar orsakade av bältros som kan undvikas hos vaccinerade vid 100 respektive 60 procents vaccinationstäckning, jämfört med fall hos ovaccinerade om vaccin ges vid olika åldrar.

Ålder (år) vid vaccineri ng	Totala antalet fall av sjukhusin- läggning under resterand e livslängd i en ovacciner ad befolkning om 100 000	Undvikn a fall av sjukhusi n- läggning under resteran de livslängd i en vacciner ad (100 %) befolkni ng om 100 000	Procent undvikn a fall av sjukhusi n- läggning	Undvikn a fall av sjukhusi n- läggning under resteran de livslängd i en vacciner ad (60 %) befolkni ng om 100 000	Procent undvikn a fall av sjukhusi n- läggning	NN V	Befolkni ng 2022 (SCB) (a)
50	599	248	41	149	25	403	135 095
51	599	255	43	153	26	392	134 184
52	598	261	44	157	26	383	130 611
53	597	267	45	160	27	375	128 003
54	596	274	46	164	28	365	132 591
55	594	279	47	167	28	358	138 105
56	593	286	48	172	29	350	138 579
57	592	293	49	176	30	341	138 216
58	591	300	51	180	30	333	136 806
59	589	306	52	184	31	327	127 013
60	589	314	53	188	32	318	120 479
61	587	320	55	192	33	312	115 645
62	586	327	56	196	33	306	113 772
63	584	334	57	200	34	299	113 244
64	582	341	59	205	35	293	111 952
65	581	348	60	209	36	287	112 055
66	579	355	61	213	37	282	111 275
67	578	363	63	218	38	275	108 290
68	577	371	64	223	39	270	104 990
69	575	378	66	227	39	265	106 130
70	575	388	67	233	40	258	104 165
71	569	391	69	235	41	256	101 489
72	563	394	70	236	42	254	104 335
73	557	398	71	239	43	251	106 311
74	552	402	73	241	44	249	108 083
75	546	406	74	244	45	246	106 730
76	536	405	76	243	45	247	105 197
77	525	403	77	242	46	248	101 810

Ålder (år) vid vaccineri ng	Totala antalet fall av sjukhusin-läggning under resterande livslängd i en ovaccinerad befolkning om 100 000	Undvikna fall av sjukhusin-läggning under resterande livslängd i en vaccinerad befolkning om 100 000	Procent undvikna fall av sjukhusin-läggning	Undvikna fall av sjukhusin-läggning under resterande livslängd i en vaccinerad befolkning om 100 000	Procent undvikna fall av sjukhusin-läggning	NN V	Befolkning 2022 (SCB) (a)
78	517	405	78	243	47	247	96 645
79	509	406	80	244	48	246	87 285
80	501	407	81	244	49	246	77 551
81	479	393	82	236	49	254	65 310
82	457	380	83	228	50	263	59 186
83	437	367	84	220	50	272	55 885
84	418	356	85	214	51	281	50 399
85	403	348	86	209	52	287	44 024

(a) Livslängd SCB 2022, omräknad med hänsyn till könsfördelning vid varje utgångsålder.

Dessa modelleringsresultat har legat till grund för kostnadseffektivitetsberäkningarna som följer, vilka kompletteras med den andel fall som resulterar i PHN och slutenvårdsinläggningar för olika åldersgrupper. Möjligheten av att stegvis införa ett vaccinationsprogram alternativt erbjuda vaccination har också utvärderats baserat på goda internationella erfarenheter då behovet av vaccination föreligger i så stora befolkningsgrupper och vaccinpriserna hittills varit höga.

Antal vaccindoser Shingrix som krävs för att uppnå önskad effekt

Vaccination av individer med ökad risk för infektionssjukdomen bältros orsakad av immunosenescens

Två doser med 2–6 månaders tidsintervall rekommenderas av det adjuvanterade rekombinanta zostervaccinet (Shingrix, GSK) till vuxna 50 år och äldre i den europeiska produktresumén (2).

I de kliniska prövningar som låg till grund för EU-godkännande erhöll 95,6 procent (ZOE-50) respektive 94,4 procent (ZOE-70) rekommenderade två doser Shingrix, varför följsamheten får anses vara god (61, 62). Däremot i den stora kohortstudien av Izurieta et al i Medicare-databasen fick endast 78 procent av studiedeltagarna dos 2 inom 6 månader och 86 procent fick dos 2 inom 12 månader (43). Det innebär att 22 procent inte fått dos 2 med rekommenderat tidsintervall och 14 procent hade inte fått dos 2 ens efter 12 månader. Skyddet efter en dos är väsentligt

lägre som visas senare i detta kunskapsunderlag, varför följsamhet för att två doser administreras ska uppmuntras (43).

I Storbritannien avses nu att studera ett längre tidsintervall hos vuxna 65 år och äldre för att om möjligt uppnå längre skyddseffekt än som visats i de initiala kliniska randomiserade prövningarna och de första populationsstudierna (79).

Vaccinproducenten kommer enligt uppföljningsplanen från EMA att följa immunsvaret i minst 15 år för att studera behov av ytterligare vaccindoser, så kallade påfyllnadsdoser (NCT05371080).

Vaccination av individer med ökad risk för bältros orsakad av sjukdom eller immunmodulerande behandling

Vaccination av personer med immunbrist orsakad av sjukdom som i sig leder till immunbrist eller om behandling eller åtgärd leder till immunbrist bör följa svenska eller europeiska rekommenderade riktlinjer utarbetade för respektive patientgrupp (ett exempel refereras här för inflammatoriska reumatiska sjukdomar) (80).

Vaccinationen behöver individanpassas av patientansvarig läkare, eventuellt i samråd med infektionskonsult, då immunbristen liksom sjukdomens aktivitet ofta varierar över tid. I princip behövs dock alltid två doser ges och helst med ett tidsintervall initialt om 2-6 månader om möjligt, men en tredje dos kan vara aktuellt för vissa patienter.

Om möjligt bör vaccination starta innan patienten blir immunsupprimerad. Detta är inte alltid möjligt för dem som ska starta upp en behandling eller genomgå till exempel en transplantation och då kan tidsintervallet mellan de två doserna kortas till 1–2 månader. Om en andra dos ges redan inom 4 veckor från dos 1 bör en tredje dos ges tidigast 4 veckor senare för att möjliggöra utveckling av ett immunologiskt minne. Om vaccination inte är möjlig innan immunsuppression inträtt rekommenderas vaccination vid den tidpunkt då svaret kan förväntas bli optimalt för den enskilda individen. Hänsyn som då bör tas är sjukdomens allvarlighetsgrad, samsjuklighet och aktuella immunsupprimerande eller immunmodulerande mediciner.

Här följer några exempel på hur vaccination genomförs i andra länder för:

- Stamcellstransplanterade

Autolog – ge Shingrix tidigast 3–12 månader efter transplantation beroende på hur lång tid antiviral profylax planeras. Vaccination bör om möjligt ges innan antiviral terapi upphör (till exempel 2 mån).

Allogen – ge Shingrix tidigast 6–12 månader efter transplantation, beroende på hur lång tid antiviral profylax planeras. Vaccination bör om möjligt ges innan antiviral terapi upphör (till exempel 2 månader innan avslutande).

- Organtransplanterade

Om möjligt ge Shingrix innan transplantation.

Om detta inte är möjligt, ge Shingrix® tidigast 6–12 månader efter transplantation i ett lugnt skede utan graft-versus-host-reaktion och när patienten står på underhållsbehandling.

- Patienter med cancer eller autoimmuna sjukdomar

Om möjligt ge Shingrix innan cytostatika, behandling med immunsuppressiva mediciner eller biologiska läkemedel, strålning eller splenektomi.

Om detta inte är möjligt, ge Shingrix när underhållsbehandling medger ett så robust vaccinsvar som möjligt.

För patienter som erhåller anti-B-cellsbehandling (till exempel rituximab), ge en dos Shingrix cirka 4 veckor innan nästa planerade dos.

De målgrupper som i första hand bör erbjudas vaccination

Vaccinationsstrategier som föreslås i Sverige

Modelleringsstudien indikerar att flest fall av infektionssjukdomen bältros kan undvikas, över en längre tidshorisont, vid vaccinering i intervallet 50–65 års ålder. Antalet undvikna fall av bältros under resterande livslängd i en vaccinerad befolkning där 60 procents vaccinationstäckning uppnås är störst bland dessa ålderskohorter. Vid dessa åldrar behöver cirka 7 individer vaccineras för skydd mot ett fall av bältros jämfört med 9 individer vid 75 år och 15 individer vid 85 år. Däremot är andelen fall som vaccinationen skyddar mot störst i gruppen 80+, där också flest fall av PHN och sjukhusvård observeras.

Den hälsoekonomiska analysen som väger in hälsoeffekterna och kostnaderna för allvarigare fall i beräkningen, såsom komplikationer av bältros som resulterar i sjukhusinläggning samt långvarig PHN, samt diskonterar framtida kostnader, talar för att vaccination vid 60–75 års ålder är mest kostnadseffektivt: Vid 65 år är också kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår (QALY) lägst, även om i stort sett motsvarande observeras vid 60, 70 och 75 år (samt i åldrarna under 60 då kostnader för produktionsbortfall inkluderas). Se figurerna 9–13.

Även om 60 år är den ålder då man undviker allra flest fall enligt den epidemiologiska modellen och 65 år mest kostnadseffektiv enligt den hälsoekonomiska modellen så är det förhållandevis flacka kurvor runt aktuella åldrar, varför Folkhälsomyndigheten i ett första skede föreslår vaccinering långsiktigt av de äldre vid 65 år som ett slags medelvärde. Detta i analogi med flera vaccinationsinsatser för äldre vuxna som startar vid denna ålder, till exempel influensavaccination respektive pneumokockvaccination, och att introduktionen av detta vaccin sannolikt ändå måste ske stegvis på grund av den budgetpåverkan introduktionen kommer att få.

Detta ska ställas mot att den största allvarliga sjukdomsburden bland de äldre förekommer hos dem som är 85 år och äldre. Utfallet av modelleringsstudien och den hälsoekonomiska analysen är dock att denna grupp har lägst kostnadseffektivitet på grund av kortare medellivslängd och därmed nyttjande av

totala vaccineffekten. Om möjlighet finns att erbjuda vaccinationer med en stegvis introduktion av äldre åldersgrupper vore det dock önskvärt att börja med dessa åldersgrupper, dock ännu avhängigt av förhandlat vaccinpris. Det är också denna grupp som Statens medicinska rådet förordar innan man påbörjar kohortvaccination av till exempel 65-åringar.

Vad gäller de med immunbrist på grund av sjukdom eller insatt läkemedelsbehandling förespråkar Folkhälsomyndigheten, baserat på hälsoekonomiska beräkningar, att ny- eller återinsjuknade patienter i behov av vaccination (cirka 30 000) från 18 års ålder erbjuds vaccination efter bedömning av patientansvarig läkare. Detta gäller de till exempel de grupper som visats ha störst ökad risk för bältros som SLE, reumatoid artrit, inflammatorisk tarmsjukdom, psoriasis, hematologiska maligniteter, multipel skleros samt solida organ- och stamcellstransplantationer. Dessa grupper har en 2–10 gångers, ibland ännu större, ökad incidens i åldersgrupperna 18–49, 50–64 år och 65+ (51). Se tabell 6 a,b.

Även övriga redan befintliga patienter med immunbrist på grund av sjukdom och/eller insatt läkemedelsbehandling (cirka 320 000) är i behov av en vaccination av alla i gruppen. En sådan behöver dock anpassas vad det gäller tidpunkt för vaccination och möjlighet till anpassning till insatt immunmodulerande behandling som till exempel antiCD20 eller JAK-hämmare av patientansvarig läkare för att uppnå bästa möjliga vaccinsvar.

Den externa expertgruppen som stött Folkhälsomyndigheten i denna utredning har enhälligt rekommenderat att vaccination i första hand ska erbjudas till de med immunbrist orsakat av sjukdom eller behandling. Detta är också vad länder som Kanada, Spanien, och Storbritannien valt som ett första steg. Denna rekommendation gäller både dem som redan insjuknat och dem som i framtiden kommer att insjukna.

Då incidensen för infektionssjukdomen bältros ofta är högre bland dem med immunbrist orsakad av sjukdom eller läkemedelsbehandling än till och med de äldsta med immunbrist orsakad av stigande ålder rekommenderar Folkhälsomyndigheten att denna grupp prioriteras först vid ett införande av vaccination av nyinsjuknade och en stegvis introduktion av bältrosvaccination.

Ett förslag till en stegvis introduktion av vaccination av dessa båda grupper presenteras i kapitel 10 vid start av vaccination för skydd mot infektionssjukdomen bältros, men i korthet föreslås initialt vaccination först av dem med störst risk för allvarlig sjukdom, nämligen personer 18 år och äldre med immunbrist orsakad av sjukdom eller läkemedelsbehandling, och därefter fortsatt stegvis introduktion av vaccination av de äldre med start bland de äldsta. Vaccination utifrån ålder kan till exempel börja från 82 års ålder och äldre, följt av en successiv stegvis vaccination enligt följande 77–81 år, 73–76 år, 69–72 år och 65–68 år. Valet av föreslagna ålderskategorier har gjorts för att åstadkomma ungefär lika stora befolkningsgrupper aktuella för vaccination och därmed kostnader under en föreslagen sexårsperiod. Hastigheten för denna stegvisa vaccination och hur många åldersgrupper som kan erbjudas vaccination kan dock komma att ändras från den

föreslagna vaccinationsstrategin av hela gruppen i behov under en sexårsperiod och får bestämmas bland annat utifrån resultatet vid en eventuell upphandling och avsatt budgetutrymme.

Först efter genomförd vaccination av ovan föreslagna målgrupper föreslås långsiktig vaccination för de nyinsjuknade vuxna 18 år och äldre med immunbrist orsakat av sjukdom eller läkemedelsbehandling samt äldre som under året fyller 65 år.

Vaccinets säkerhet

Shingrix är på det hela taget säkert, men något mer reaktogent än många andra vacciner. Det är av vikt att vaccinatörer informerar om att många vaccinerade utvecklar lokala reaktioner i form av rodnad, svullnad, feber, huvudvärk eller muskelvärk som vanligen går över inom 72 timmar. Denna typ av reaktioner kan uppstå både efter dos 1 och dos 2. Febernedsättande kan lindra symtomen och hindrar inte ett vaccinsvar. Personer uppmuntras att fullfölja vaccinationen trots uppkomst av dessa lokala reaktioner då två doser erbjuder ett signifikant bättre skydd än en dos. I övrigt förekommer endast i mycket sällsynta fall Guillain-Barrés syndrom (GBS) i en frekvens om cirka 3 per 1 miljon vaccinerade, och det är inte säkert att det finns ett samband mellan vaccination och utvecklingen av GBS.

Enligt produktresumén har gravida ännu inte ingått i kliniska prövningar, varför gravida inte rekommenderas vaccination. Det finns heller inte data för om vaccinet utsöndras i bröstmjolk.

Vaccination av gravida med immunbrist kan dock vara aktuellt längre fram hos kvinnor som har immunbrist eller behandlas med immunmodulerande mediciner. Vaccintillverkaren gör nu en serie studier på förfrågan av den regulatoriska myndigheten hos gravida i åldern 18–49 år där man studerar vaccinsäkerhet och eventuell uppkomst av kongenitala missbildningar hos studiedeltagare med systemisk lupus erytematosus (SLE), multipel skleros (MS), reumatoid artrit (RA), inflammatorisk tarmsjukdom (IBD), psoriasis (PsO)/psoriasisartrit (PsA), organtransplantation (SOT), stamcellstransplantation (SCT), hematologiska cancersjukdomar (HM), solida tumörsjukdomar (ST) eller hiv (HIV). Resultat förväntas först 2026 då studierna startat under 2023.

Kontraindikationer för vaccination är överkänslighet mot vaccinets aktiva ingredienser samt dess tillsatser. Vaccinet innehåller polysorbat 80 som kan ge överkänslighet.

Vaccinationens påverkan på verksamhet i regioner och kommuner och hos privata vårdgivare

Folkhälsomyndigheten kan, om regelverket är uppfyllt, rekommendera ett nationellt vaccinationsprogram och om det inte är uppfyllt utfärda rekommendationer för vaccination i landet.

Sedan den 1 juli 2015 har Folkhälsomyndigheten ansvar för de nationella vaccinationsprogrammen. Regeringen beslutar vilka sjukdomar som ska omfattas av nationella vaccinationsprogram, baserat på underlag från Folkhälsomyndigheten. Därefter meddelar Folkhälsomyndigheten föreskrifter om programmen, till exempel vilka grupper som ska erbjudas vaccin samt antalet doser som ska ges och med vilka intervall.

Regioner och kommuner ansvarar för genomförandet och ska kostnadsfritt erbjuda befolkningen de vaccinationer som ingår i nationella program. Vaccinationer inom de nationella programmen ska också registreras i det nationella vaccinationsregistret enligt lagen (2012:453) om register över nationella vaccinationsprogram.

Utöver de nationella vaccinationsprogrammen kan Folkhälsomyndigheten lämna vägledning och rekommendationer om vaccinationer. De är inte bindande, utan regioner och kommuner beslutar om och i så fall hur de ska implementeras och om man ska ta ut några avgifter. I dagsläget kan inte vacciner som enbart rekommenderas registreras i det nationella vaccinationsregistret. Då bältrosvaccination inte bedöms av Folkhälsomyndigheten kunna skydda mot smittspridning i befolkningen, och därmed inte uppfylla samtliga kriterier i Smittkyddslagen, kommer en vägledning med myndighetens rekommendationer att publiceras som stöd till regionernas fortsatta hantering och ställningstagande.

De båda bältrosvaccinerna, Zostavax och Shingrix, finns tillgängliga vid vårdcentraler mot betalning i vissa regioner från den enskilde som önskar vaccination liksom hos privata vaccinatörer. Skyddseffekten av Zostavax är så begränsad att det kan förväntas att det fasas ut. I dagsläget är det så att sjukhusklinikerna som hanterar patienter med svår immunbrist rekommenderar dessa att vaccineras i privat regi. De rekommenderas av klinikerna att erhålla Shingrix då de inte kan erhålla det levande försvagade vaccinet Zostavax. Försäljningssiffran för Shingrix under 2022 var enligt vaccinproducenten 98 267 doser, vilket motsvarar cirka 48 000 vaccinerade individer om de flesta fått rekommenderade två doser.

Inom Region Stockholm har en hälsoekonomisk utredning rörande vaccination av personer 65 år och äldre genomförts vars resultat nyligen har publicerats (81). Denna analys resulterade i en kostnad per QALY för åldersgrupperna 65–79 år på 1 190 000–1 320 000 kr/QALY och deras känslighetsanalyser visade liksom våra att vaccinpriset skulle behöva förhandlas ned till cirka 40–50 procent av aktuell prisnivå för att vaccinet ska bli kostnadseffektivt för dessa åldersgrupper (vid en antagen kostnadseffektivitetströskel på 500 000 kr/QALY).

Folkhälsomyndighetens hälsoekonomiska analys inklusive budgetpåverkan presenteras senare i detta kunskapsunderlag.

Vaccinets lämplighet att kombinera med övriga vacciner

Shingrix kan kombineras med följande vacciner, men helst endast ett ytterligare vaccin då detta vaccin i sig är så reaktogent:

- icke-adjungerat influensavaccin
- 23-valent pneumokockvaccin (PPV23)
- 13- eller 15-valent konjugerat pneumokockvaccin (PCV13, PCV15)
- kombinationsvaccinet innehållande difteri-stelkramp-accelulärt pertussis (dTap)
- covid-19 mRNA-vaccin.

Allmänhetens acceptans och förtroende för bältrosvaccin och vaccinationer generellt

Svensk enkätundersökning rörande kunskapen kring infektionssjukdomen bältros och vaccination

I en svensk enkätundersökning genomförd av Folkhälsomyndigheten 2018 undersöktes kunskapen om infektionssjukdomen bältros och intresse för att erhålla bältrosvaccin (*opublicerad*). Vuxna i åldrarna 16–84 år deltog. Deltagare var ett urval ur Folkhälsomyndighetens så kallade webbaserade panel av personer ur allmänheten “Hälsorapport”. Totalt svarade 3 566 personer av 4 572 tillfrågade, svarsfrekvens 78 procent. Data standardiserades så att en god representation av den svenska befolkningen erhöles. Efter en kort presentation av bältrossjukdomen svarade 92 procent av deltagarna att de kände igen sjukdomen och 10 procent uppgav att man haft bältros. I åldersgruppen 50 år och äldre hade 11–20 procent av studiedeltagarna haft bältros minst en gång, medan i de lägre åldersgrupperna hade en lägre andel haft bältros, 5–8 procent. Endast få av deltagarna (2 procent) hade då fått bältrosvaccin. En majoritet i alla åldersgrupper, 63 procent, uppfattade att bältros är en förhållandevis allvarlig sjukdom som ökar i allvarlighetsgrad med högre ålder. En majoritet av studiedeltagarna hade en positiv (47 procent) eller neutral inställning till att bli vaccinerade. Endast en mindre andel, 7 procent, uttryckte att de var negativa till bältrosvaccination. Vid presentation av ett scenario där bältrosvaccination skulle erbjudas gratis inom ramen för ett vaccinationsprogram uttryckte 87 procent av studiedeltagarna äldre än 50 år att de skulle välja att vaccinera sig.

Internationella populationsstudier av kunskap kring infektionssjukdomen bältros och vaccination

Ett flertal studier rörande faktorer som är viktiga för ett intresse för bältrosvaccination har genomförts i Danmark, Hong Kong, Tyskland och USA (82-86). Faktorer som identifierades som viktiga var erfarenhet av egen eller anhörigs sjukdom, ökande ålder, tidigare influensavaccination, aktuellt eget hälsostatus som

påverkar risk för allvarlig sjukdom, rekommendationer från patientansvarig läkare och kunskap om att vaccin finns tillgängligt.

I en större internationell studie där 22 länder ingick (ej Sverige) varierade kunskapen om infektionssjukdomen bältros, dess symtom och behandling stort inom och mellan länder, och slutsatsen var att det är viktigt att informera befolkningen innan ett vaccinationsprogram införs (87).

Acceptans av bältrovaccination bland sjukvårdspersonal

Inga svenska studier finns publicerade. Flera internationella studier från Holland, Kanada, Tyskland och USA påtalar vikten av att sjukvårdspersonal har kunskap om sjukdomen, komplikationer som kan uppstå och vilken skyddseffekt som vaccinerna kan erbjuda (88-92).

Andra tillgängliga förebyggande åtgärder eller behandlingar som kan vidtas som alternativ till vaccination

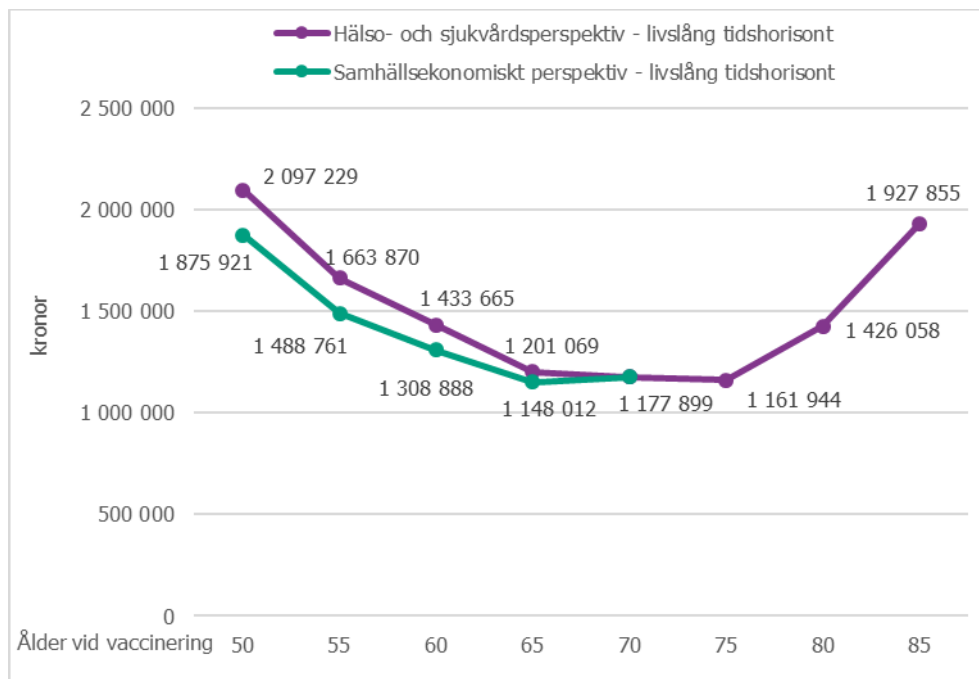
I dagsläget erbjuds de med allvarlig immunbrist och störst risk för infektionssjukdomen bältros profylaktisk behandling med antiviral medicinering under lång tid. Det kan vara fråga om en behandling under ett års tid till en kostnad om 3 500–7 000 kronor beroende på vilken dos som väljs, eller i vissa fall bland de stamcellstransplanterade under 5–10 år. Antiviral behandling kan kompliceras av biverkningar och kan ibland inte ens användas vid till exempel njurpåverkan. För vissa patientgrupper kan vaccination helt eller delvis ersätta antiviral profylax, medan det för andra patientgrupper kan komma att bli en kombination av de båda (baserat på erfarenheten i andra länder). Vid en sökning i Läkemedelsförteckningen identifieras cirka 15 000 personer som står på >3 månaders profylaxbehandling som dock inte enbart speglar skydd mot bältros utan också infektioner orsakade av herpes simplex typ 1 och 2.

I övrigt erbjuds alla 50 år och äldre som söker för en medicinsk bedömning av en episod av bältros antiviral terapi.

Vaccinationens samhällsekonomiska effekter och dess kostnader och intäkter i staten, kommunerna och regionerna

Kostnadseffektiviteten av bältrovaccination i åldersgrupperna 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80 och 85 år presenteras i figurerna 9–12. Den lägsta kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår (QALY) ses från ett samhällsekonomiskt perspektiv vid vaccination av 65-åringar med en kostnad på cirka 1 150 000 kr per vunnen QALY vid ett vaccinpris av 1 612 kr per dos. Modellen visar på en plåtå vid vaccination av ålderskohorterna 65–75 år på mellan 1 150 000 kr till 1 180 000 kr, medan kostnaden per QALY skattas högre både för yngre och äldre ålderskohorter. Se figur 9. Siffrorna motsvarar en mycket hög kostnad per vunnen QALY enligt Socialstyrelsen riktlinjer (93).

Figur 9. Variation i kostnad per vunnen QALY i relation till ålder vid vaccinering (med nuvarande vaccinpris till privata vaccinatörer (1 612 kr/dos).



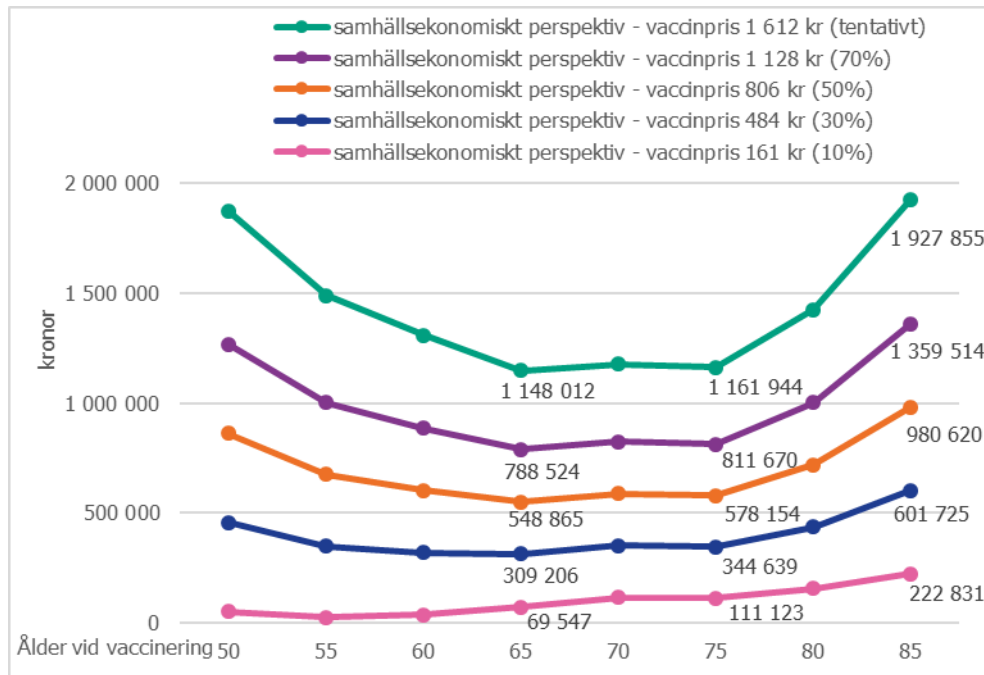
Vacciner skiljer sig dock åt jämfört med läkemedel såtillvida att en förhandling av listpriser sker efter att det bestämts att vacciner ska införas i vaccinationsprogram. Därför har känslighetsanalyser gjorts där vi ser på kostnaden per QALY vid ett lägre vaccinpris. Se figur 10.

Känslighetsanalyser

Vaccinpriset har stor inverkan på kostnadseffektresultaten. Ett pris på 70 procent av nuvarande vaccinpris (motsvarande 1 128 kr per dos) ligger ungefär i linje med det pris på 102–103 USD för Shingrix som ses i WHO:s databas Market Information for Access to Vaccines (MI4A) (Figur 10). Kostnaden per QALY med detta vaccinpris hamnar i vår analys på mellan 800 000–840 000 kr vid vaccinering i åldersintervallet 65–75 år från ett samhällsekonomiskt perspektiv.

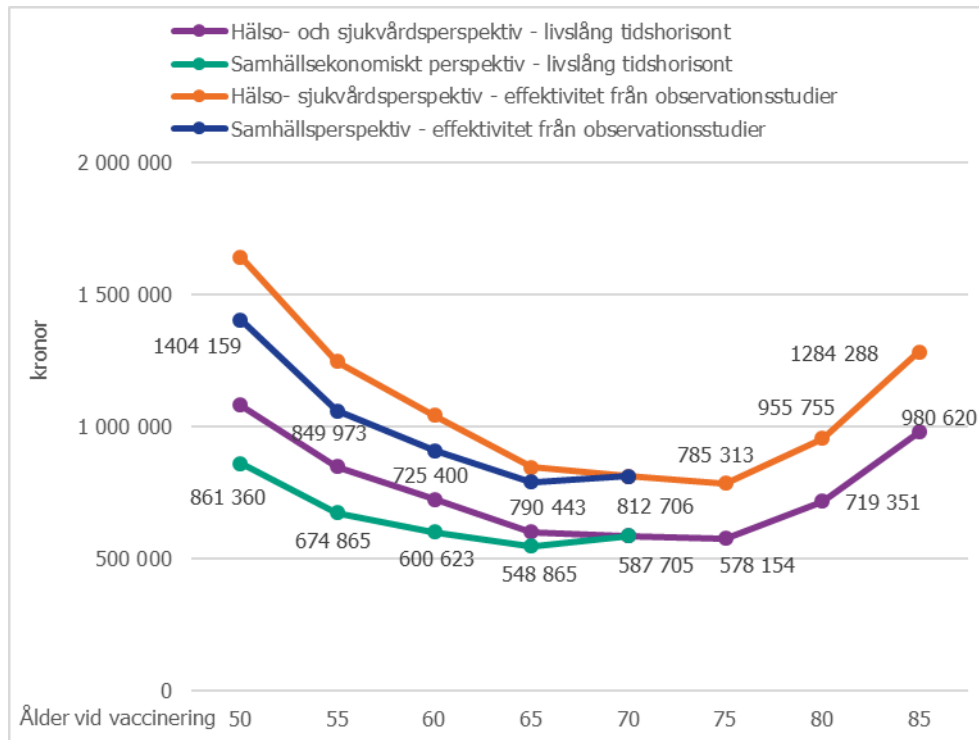
Vid ett halverat vaccinpris (50 %, 806 kr per dos) ses en kostnad per QALY vid vaccination av åldersgrupperna 60–75 år på runt 550 000–600 000 kr. En ytterligare reduktion av vaccinpriset ned till 30 procent av nuvarande pris om 1 612 kr beräknas ge en kostnad per vunnen QALY på under 500 000 kr vid vaccinering vid alla åldrar i intervallet 50 upp till och med 80 års ålder. Vid ett vaccinpris på 10 procent av nuvarande pris indikerar analysen att kostnaden per QALY skulle hamna under 230 000 kr för samtliga utvärderade åldersgrupper.

Figur 10. Kostnad per vunnen QALY vid antagande att ett förhandlat vaccinpris landar på 70, 50, 30 eller 10 procent av nuvarande pris.



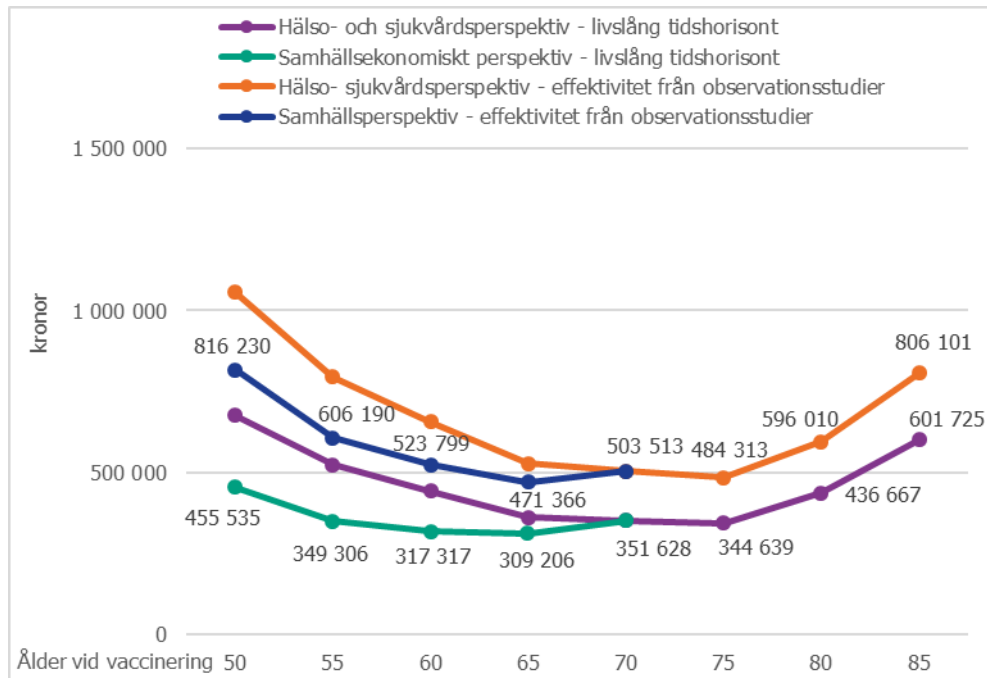
När vaccineffektiviteten justeras enligt vad som setts i populationsstudier i USA efter marknadsintroduktion (79,0 procent vaccineffektivitet år 1 istället för 97,7 procent, därefter en effektminskning med ca 3 procent per år såsom i de kliniska studierna i brist på längre uppföljning från observationsstudier) blir kostnadseffektiviteten med ett antaget halverat vaccinpris högre, och kostnaden per QALY beräknas till runt 800 000 kr för 65–75-åringar (Figur 11).

Figur 11. Kostnad per vunnen QALY när vaccineffektiviteten reduceras från 97,7 % till 79,0 % år 1 (vaccinpris 50 % av nuvarande pris, 806 kr/dos).



Vid ett vaccinpris på 30 procent av nuvarande pris beräknas kostnaden per vunnen QALY hamna runt 500 000 från ett samhällsekonomiskt perspektiv för ålderskohorterna 65–75 år även med utgångspunkt i den lägre antagna vaccineffektiviteten på 79 procent år 1 (Figur 12).

Figur 12. Kostnad per vunnen QALY när vaccineffektiviteten reduceras från 97,7 % till 79,0 % år 1 (vaccinpris 30 % av nuvarande pris, 484 kr/dos).



Kostnaden per QALY påverkas inte av uppnådd vaccinationstäckning då bältrovaccinering inte bidrar till flockimmunitet.

Ytterligare känslighetsanalyser i relation till kostnader och vaccineffektivitet presenteras i det hälsoekonomiska underlaget. Vi har i ovanstående analyser antagit att alla som tar vaccindos 1 också tar dos 2. I de kliniska prövningarna var det cirka 95 procent som fullföljde de rekommenderade två doserna. I realiteten kommer en del av dem som vaccineras sannolikt att ”nöja” sig med en dos på grund av viss reaktogenicitet efter vaccination i form av smärta, svullnad, huvudvärk och eventuellt feber, som noterats i den amerikanska befolkningsstudien av Izurieta et al (43), så att skyddseffekt kunde beräknas efter en respektive två doser. I studien av kostnadseffektiviteten av bältrovaccinering med Shingrix i Region Stockholm valde man att anta att endast 75 procent av vaccinerade valde att få dos 2.

Budgetpåverkan

Vid ett nationellt vaccinationsprogram faller kostnaderna för vaccinering på staten, medan de vid en rekommendation faller på respektive region, alternativt den enskilde.

Tabell 4 ger en översikt över kostnaden för vaccination av 65-åringar i relation till programmets täckningsgrad och vaccinpris. Beräkningen är baserad på den genomsnittliga population 65-åringar 2017–2021 (data SCB 2022).

Administrationskostnaden för att ge en vaccindos är inkluderad i beräkningen och satt till 180 kronor. Övergripande kostnader för att etablera och upprätthålla ett vaccinationsprogram (utbildning av hälsopersonal och kommunikation till målgrupper) är inte inkluderade i beräkningen.

Tabell 11 Beräknad årlig kostnad för bältrosvaccination i ett vaccinationsprogram för äldre och immunsupprimerade (dos 1 & 2 under samma år) (Mkr).

Målgrupper och ålder för ett vaccinationsprogram	Förväntad täckningsgrad två doser	Vid uppgivet pris	Vid 70 % av tentativt pris	Vid 50 % av tentativt pris	Vid 30 % av tentativt pris	Vid 10 % av tentativt pris
Vid uppkommen immunbrist 18+ år	80 %	86	63	47	32	16
Vid 65 års ålder	60 %	237	173	130	88	45
Total årlig kostnad bältrosvaccination		323	236	177	120	120

Om man i en stegvis introduktion av vaccination av den äldre befolkningen 66 år och äldre planerar att vaccinera i 5-årskohorter kan ovan årliga budgetsiffror multipliceras med 5. Antalet individer per ålderskohort klingar ju av med ökande ålder (samtidigt som det vid influensavaccinering setts ett ökande intresse av att vaccinera sig med ökad ålder).

Som visas i tabell 1 har patienter med immunbrist som följd av sjukdom eller läkemedelsbehandling vid exempelvis SLE, reumatoid artrit, stamcellsorgantransplantation etc. en bältrosincidens som överstiger den i befolkningen över 65 år, och i flera fall till och med den vid 80 år. När man sätter denna förhöjda incidens i relation till hur individer i dessa grupper visat sig svara på vaccinering, cirka 65–90 procents skyddseffekt, tyder en översiktlig analys på att dessa grupper bör prioriteras.

En uppskattning av antalet individer som insjuknar årligen i en sjukdom och/eller sätts in på en behandling som leder till immunbrist är cirka 30 000. Antalet personer som redan nu har insjuknat och har en ökad risk beräknas till 322 000. Tabell 5 ger en översikt av vad det skulle kosta att vaccinera dessa grupper.

Internationell utblick – länder som redan infört eller överväger att införa vaccination i nationella vaccinationsprogram

Som underlag till Tysklands rekommendation 2019 skattades kostnadseffektiviteten av Shingrix till EUR 24 000/QALY vid vaccinering av 65-åringar (36). Analysen baserades på ett antaget vaccinpris av 84 EUR (pris var ej tillgängligt från vaccinproducenten vid analysens genomförande). Belgiens HTA (Health Technology Assessment) 2022 grundar sig på en hälsoekonomisk analys som beräknade en kostnad per vunnen QALY i intervallet 87 000–108 000 EUR för respektive ålderskohort 50–80 år baserat på ett vaccinpris 140 EUR (94). Det konkluderades att vaccinpriset behövde sänkas till 37,50 EUR för att ligga i linje med tidigare accepterade kostnadseffektivitetströskelvärden för vaccin i Belgien på runt 30 000 EUR. En kanadensisk studie 2019 konkluderade att kostnaden per vunnen QALY varierade mellan kostnadsbesparande till 26 000 CAD för individer 50+ vid ett vaccinpris på 100–200 CAD (37).

Tabell 12. Beräknad totalkostnad för en period med en stegvis introduktion av vaccination för skydd mot bältros (dos 1 & 2 under samma år (a)) under en föreslagen 6-årsperiod (Mkr).

Målgrupper för bältrosvaccination	Förväntad täckningsgrad för två doser (d)	Vid uppgivet pris	Vid 70 % av tentativt pris	Vid 50 % av tentativt pris	Vid 30 % av tentativt pris	Vid 10 % av tentativt pris
År 1: Immunsupprimerade, 18+ år (b)	80 %	926	676	509	343	176
År 2: 82+ år (c)	70 %	1 032	754	568	382	197
År 3: 77–82 år (c)	70 %	1 032	754	568	382	197
År 4: 73–77 år (c)	65 %	1 163	849	640	431	221
År 5: 69–73 år (c)	60 %	1 195	873	658	443	228
År 6: 65–69 år (c)	60 %	1 173	856	645	434	223
Total kostnad stegvis introduktion av vaccination mot bältros		6 521	4 761	3 588	2 415	1 242

(a) Administrationskostnaden för att ge en dos bältrosvaccin är beräknad till 180 kr per vaccinationstillfälle.

(b) Beräkningen är baserad på estimat av prevalensen i Sverige av hematologiska sjukdomar, inflammatorisk tarmsjukdom, multipel skleros, organtransplanterade, reumatoid artrit, psoriasis, solida tumörer, SLE och andra inflammatoriska systematiska sjukdomar (hos vuxna från 18 års ålder).

(c) Beräkningarna baseras på den genomsnittliga populationen 2017–2021, med överlappning i åldersgrupperna på grund av att inkludering av en ny åldersgrupp sker med 1-årsintervall.

(d) Dessa estimat grundar sig i uppnådd vaccinationstäckning av influensavaccination i olika åldersgrupper.

Uppföljning av vaccinationens effekter samt beräknade kostnader för en sådan uppföljning

Vid en kartläggning av de åtaganden som vaccinproducenten gjort i samband med godkännanden av Shingrix först för vuxna 50 år (2018) och äldre och sedan för vuxna 18 år och äldre med immunbrist (2020) noteras:

I den så kallade EMA Risk Management Plan (95) specificeras att vaccinproducenten ska genomföra studier av:

- Långtidsuppföljning av skydd mot herpes zoster och dess komplikationer som PHN och andra HZ-relaterade komplikation efter introduktion i större befolkningar
- Långtidsuppföljning av skyddseffekt i de kliniska randomiserade prövningarna ZOE-50 och ZOE-70 för bedömning av om påfyllningsdoser behövs för vuxna 18 år och äldre
- Långtidsuppföljning av immunsvaret av vuxna 18 år och äldre som ingått i kliniska randomiserade prövningar.

Följande studier har startats av vaccinproducenten:

- ZOSTER-049 Long-term efficacy and assessment of the need for additional doses in adults 50 years of age and older (NCT05371080)
- EPI-ZOSTER-030 VS US DB Targeted safety study (TSS to evaluate the safety of Shingrix in adults 50 years of age)
- EPI-ZOSTER-032 VS US DB Targeted safety study (TSS to evaluate the safety of Shingrix in adults 65 years and older)
- ZOSTER-062 Immunogenicity and safety study of Shingrix on a two-dose schedule in adults ≥ 50 years of age with a prior episode of Herpes Zoster
- EPI-ZOSTER-031 Effectiveness of Shingrix in preventing HZ, PHN and other HZ-related complication to estimate long-term vaccine effectiveness up to 10 years after vaccination with Shingrix
- ZOSTER-073 Long term immunogenicity study and assessment of revaccination with 2 additional doses in adult renal transplant participants
- ZOSTER-041 To evaluate long term immunogenicity and safety as well as reactogenicity, safety and immunogenicity of revaccination.

Ingen av studierna ovan genomförs i Norden. Norge och Finland har nyligen rekommenderat sina regeringar vaccination av patienter med ökad risk för bältros orsakad av immunbrist orsakat av sjukdom eller läkemedelsbehandling, men inget av länderna har startat. I övrigt väntar alla de nordiska länderna på denna systematiska litteraturgenomgång som nu slutförs.

I Sverige och Norden finns etablerade register för dokumentation av vaccination i de rekommenderade nationella programmen (NVR, Folkhälsomyndigheten), rapportering av biverkningar (Läkemedelsverket) och sjukdomsbörda (Socialstyrelsen) för bedömning av sjunkande antal fall generellt efter införande av ett nationellt vaccinationsprogram samt genombrottsinfektioner. Ett samarbete för registerstudier finns etablerat sedan covid-19-pandemin såväl inom Sverige (3 myndigheter) som med de fyra övriga nordiska länderna Danmark, Finland, Island och Norge. Dessa fem länder som alla nu är i en process att utvärdera införande av Shingrix i nationella program utgör en stor befolkning att studera, inte bara för effekt på den allmänna sjukdomsbördan utan också vad gäller undvikna komplikationer som PHN och herpes zoster ophthalmicus hos äldre och de med immunbrist orsakat av sjukdom eller läkemedelsbehandling. Särskilt denna sista grupp behöver studeras ytterligare eftersom de kliniska prövningar som gjorts hittills omfattar några få diagnoser, har inkluderat få antal studiedeltagare och uppföljningstiden är kort varför ställningstagande till ett eventuellt behov av påfyllnadsdoser behöver ytterligare vetenskapliga data. Den nordiska befolkningen är bland de största samarbeten för registerstudier som finns i världen och omfattar en population på cirka 24 miljoner. Av särskilt intresse att studera i denna stora population är om Shingrix också kan skydda mot andra VZV-inducerade kliniska manifestationer som encefalit, meningit, facialisparese, vaskulitinducerad stroke och demens, vilket inte kunnat göras i de kliniska prövningarna då

studiepopulationerna varit för små för dessa mer ovanliga komplikationer. Betydelsen av uppföljning avseende effekter av bältrosvaccination är därför stort.

Expertis för registerstudier finns tillgänglig vid såväl Folkhälsomyndigheten som Läkemedelsverket, men en prioritering mellan olika behov måste göras. Kostnader för uttag av data från till exempel Socialstyrelsen behöver finansieras och tid för erfarna experter är nödvändig.

Möjligheten att med jämna mellanrum på befolkningsnivå följa immuniteten i befolkningen i seroepidemiologiska (antikroppsbaseade) studier finns också etablerad. Samma metoder kan också användas för att mäta och följa immunsvaret för den enskilda patienten. Kostnaden för denna typ av seroepidemiologiska studier beräknas till cirka 500 000–1 000 000 kr om flera patientgrupper med immunbrist orsakat av sjukdom och läkemedelsbehandling.

Medicinsk-etiska och humanitära överväganden

Beslut om resursfördelning inom hälso- och sjukvården i Sverige baseras inte endast på resultat från kostnadseffektivitetsanalyser som rapporteras i detta kunskapsunderlag. Beslut fattas också utifrån de etiska grundprinciperna: människovärdesprincipen och behovs- och solidaritetsprincipen.

Folkhälsomyndigheten har därför bett Statens medicinsk-etiska råd (Smer) om en medicinsk-etisk och humanitär bedömning av ett införande av bältrosvaccination i landet.

Rådet har nu analyserat frågan och sammanfattar sina överväganden nedan.

”Smer bedömer att möjligheten att kunna förebygga allvarigare former av bältros kan motivera riktad vaccination mot bältros till äldre och personer i riskgrupper parallellt med allmän vaccination mot vattkoppor i barnvaccinationsprogrammet. Att införa vaccination mot vattkoppor utan att samtidigt erbjuda vaccination mot bältros till riskgrupper är enligt Smers bedömning tveksamt ur rättvisesynpunkt då vattkoppor generellt sett är en lindrigare sjukdom än bältros. I enlighet med människovärdes- och behovsprinciperna bör strategin för vaccination mot bältros prioritera de individer som löper störst risk för svår sjukdom. Eftersom risk för svår sjukdom är starkt korrelerad till hög ålder bör enligt Smer kohortvaccination inte införas förrän äldre årskullar erbjudits vaccination.”

Smer kommer att publicera sin bedömning i en egen rapport som görs publik i samband med att Folkhälsomyndighetens remiss skickas ut till berörda instanser.

Search strategy using the Systematic review protocol Prospero ID: CRD42023416345

1. Review title: Clinical efficacy, effectiveness and safety of varicella and herpes zoster vaccines, possible vaccination strategies including timing of the two doses of varicella vaccine and catch-up vaccination of susceptible individuals: a systematic review

Original language title: Not applicable.

Anticipated or actual start date: 20/04/2022

Anticipated completion date: 30/06/2023

Named contact: Kari Johansen kari.johansen@folkhalsomyndigheten.se

Named contact address: Public Health Agency of Sweden, Nobels väg 18, 17165 Solna

Named contact phone number: +4610-2052000

Organisational affiliation of the review: Public Health Agency of Sweden

Organisation web address: <https://www.folkhalsomyndigheten.se/>

2. Review team members and their organisational affiliations:

- Dr Kari Johansen. Public Health Agency of Sweden
- Lene Juvet. Norwegian Public Health Institute
- Dr Silje Lae Solberg. Norwegian Public Health Institute
- Dr Eli Heen. Norwegian Public Health Institute
- Dr Ingun Heiene Tvetraas. Norwegian Public Health Institute
- Dr Hanne Nokleby. Norwegian Public Health Institute
- Dr Joakim Øverbø. Norwegian Public Health Institute
- Dr Annika Ersson. Public Health Agency of Sweden
- Dr Kamilla Sigridur Josefsdottir. Centre for Health Security and Communicable Disease Control, Iceland
- Dr Ida Aase Glode Helmuth. Danish Health Authority
- Heini Salo. Finnish Institute for Health and Welfare

10. Funding sources/sponsors: Norwegian Public Health Institute, Public Health Agency of Sweden

11. Conflicts of interest: None

12. Review questions:

- What is the clinical efficacy and effectiveness over time of different vaccination strategies using a 2-dose schedule, for active immunisation against varicella in immunocompetent children?
- What is the impact of schedules (early start and short interval between the two doses versus later start schedule with longer interval) and catch-up vaccination of older susceptible individuals in conjunction with initiation of a varicella immunisation programme?
- What is the safety profile of vaccination strategies for active immunisation against varicella in immunocompetent children?
- What is the risk for secondary transmission of the vaccine varicella zoster virus strain (oka strain)?
- What is the impact of vaccination strategies for active immunisation against varicella in immunocompetent children on the overall incidence of varicella and herpes zoster (including the suggested exogenous boosting hypothesis)?
- What is the clinical efficacy and effectiveness over time of different vaccination strategies for active immunisation against herpes zoster in immunocompetent adults 50 years and older and is there a possible need for revaccination?
- What is the safety profile of vaccination strategies for active immunisation against herpes zoster in immunocompetent adults 50 years and older?

13. Searches.

A comprehensive electronic search (22 February 2023) will be performed in Embase (Elsevier), MEDLINE (EBSCO), the Cochrane Library, Web of Science and Epistemonikos. Electronic database searches will be supplemented, including a grey literature search of the International HTA database (24 February 2023) and Public Health Agency websites in countries that introduced varicella and/or zoster vaccination.

The reference lists of included articles will be searched, and forward citation searches of included articles will be conducted to identify additional relevant reviews and articles.

Only English and Scandinavian languages articles were included in the search strategy.

Search strategy.

- #1 [mh ^"varicella zoster virus infection"]
- #2 [mh ^"chickenpox"]
- #3 [mh ^"encephalitis, varicella zoster"]
- #4 [mh ^"herpes zoster"] 567
- #5 [mh ^"herpes zoster ophthalmicus"]
- #6 [mh ^"herpes zoster oticus"]

- #7 [mh ^"zoster sine herpete"]
- #8 [mh ^"Herpesvirus 3, Human"]
- #9 [mh ^"varicellovirus"]
- #10 (96-#9)
- #11 [mh ^"vaccines"]
- #12 [mh ^"viral vaccines"]
- #13 [mh ^"herpesvirus vaccines"]
- #14 [mh ^"Vaccination"]
- #15 [mh ^"Immunization"]
- #16 (97-#15)
- #17 #10 AND #16
- #18 [mh ^"chickenpox vaccine"]
- #19 [mh ^"herpes zoster vaccine"]
- #20 ((chickenpox or "chicken pox" or varicella or varicellae or postvaricella or postvaricellae or Varicellazoster or Varicellaezoster or shingles or zoster or herpeszoster or Varicellovirus* or (VZ NEXT Virus*) or ("V Z" NEXT Virus*) or VZV or (zona NEXT virus*) or "Herpesvirus 3" or Herpesvirus3 or "HHV 3" or HHV3 or Ramsayhunt? or (Ramsay NEXT Hunt?) or (Hunt? NEXT (disease or neuralgia or syndrom*)) or (Geniculate NEXT Neuralgia?) or ((herpes or herpetic) NEXT Geniculate) or "herpes ophthalmicus") NEAR/4 (vaccin* or immuni?ation)):ti, ab 613
- #21 (MMRV or "MMR V" or MMRVar or "MMR Var" or proquad or okavax or suduvax or "vz vax" or "v z vax" or varilrix or varipox or varivax or shingrix or varilrix or zostavax):ti, ab 247
- #22 (98-#21) 688

14. Condition or domain being studied

- Varicella vaccination in immunocompetent children.
- Herpes zoster vaccination in immunocompetent adults 50 years and older.

15. Participants/population.

The first population of interest is immunocompetent children aged nine months to twelve years (varicella vaccines).

Exclusion criteria:

- articles only reporting data on immunocompromised children
- articles only reporting data on persons greater than twelve years of age at vaccination.

The second population of interest is immunocompetent adults aged above 50 years of age (herpes zoster vaccines).

Exclusion criteria:

- articles only reporting data on immunocompromised adults
- articles only reporting data on persons lower than 50 years of age.

16. Intervention(s), exposure(s).

- Only EU authorized vaccines (by EMA or a national authority in an EU Member State) will be assessed. Vaccination in a two-dose-schedule with any monovalent varicella or quadrivalent measles-mumps-rubellavaricella (MMRV) vaccine, including catch-up.
- Vaccination with a live attenuated herpes zoster vaccine in a one-dose schedule or an inactivated
- recombinant herpes zoster vaccine in a two-dose schedule, or a combination of these vaccines.

17. Comparator(s)/control.

Comparators include: - placebo or no vaccination

- monovalent varicella vaccine or quadrivalent measles, mumps, rubella and varicella vaccine, when relevant
- alternative dosing interval
- co-administration with another vaccine

18. Types of study to be included.

For studies investigating the efficacy, effectiveness, safety of varicella vaccine or herpes zoster vaccines and impact of the vaccines after introducing universal immunisation programmes, we will consider randomised controlled trials, non-randomised controlled trials, observational cohort studies, case control studies, and test negative design studies and for assessing impact observational studies will be considered.

19. Context.

This systematic review is conducted in a collaboration between public health institutes in the five Nordic countries to assess whether varicella and/or zoster vaccines should be included in the national immunisation programmes.

20. Main outcome(s).

Efficacy/effectiveness for varicella vaccines

- mortality associated with varicella
- hospitalisation associated with varicella
- severe varicella

- incidence of varicella
- incidence of breakthrough varicella
- long-term persistence of protection based on incidence of breakthrough varicella over time
- incremental vaccine effectiveness (e.g., long versus short interval between doses, with catch up versus no catch up).
- Safety for varicella vaccines
- Any safety data, not limited to:
 - seizures/convulsions (febrile/afebrile)
 - anaphylaxis
 - disseminated vaccine-strain varicella zoster virus
 - encephalitis/encephalopathy
 - herpes zoster
 - pneumonia
 - meningitis
 - idiopathic thrombocytopenic purpura
 - hospitalisation for any effect of vaccination
 - short-term effects of vaccination:
 - localised reactions at injection site (e.g., pain, redness, swelling)
 - systemic reactions (e.g., fever, varicella-like rash, diarrhoea)

Efficacy/effectiveness for herpes zoster vaccines

- mortality associated with herpes zoster
- hospitalisation associated with herpes zoster
- post herpetic neuralgia
- incidence of herpes zoster
- incidence of breakthrough herpes zoster
- long-term persistence of protection based on incidence of breakthrough herpes zoster over time
- Other complications of herpes zoster (e.g. Herpes zoster ophthalmicus)

Safety for herpes zoster vaccines

Any safety data, not limited to:

- anaphylaxis
- herpes zoster
- meningitis

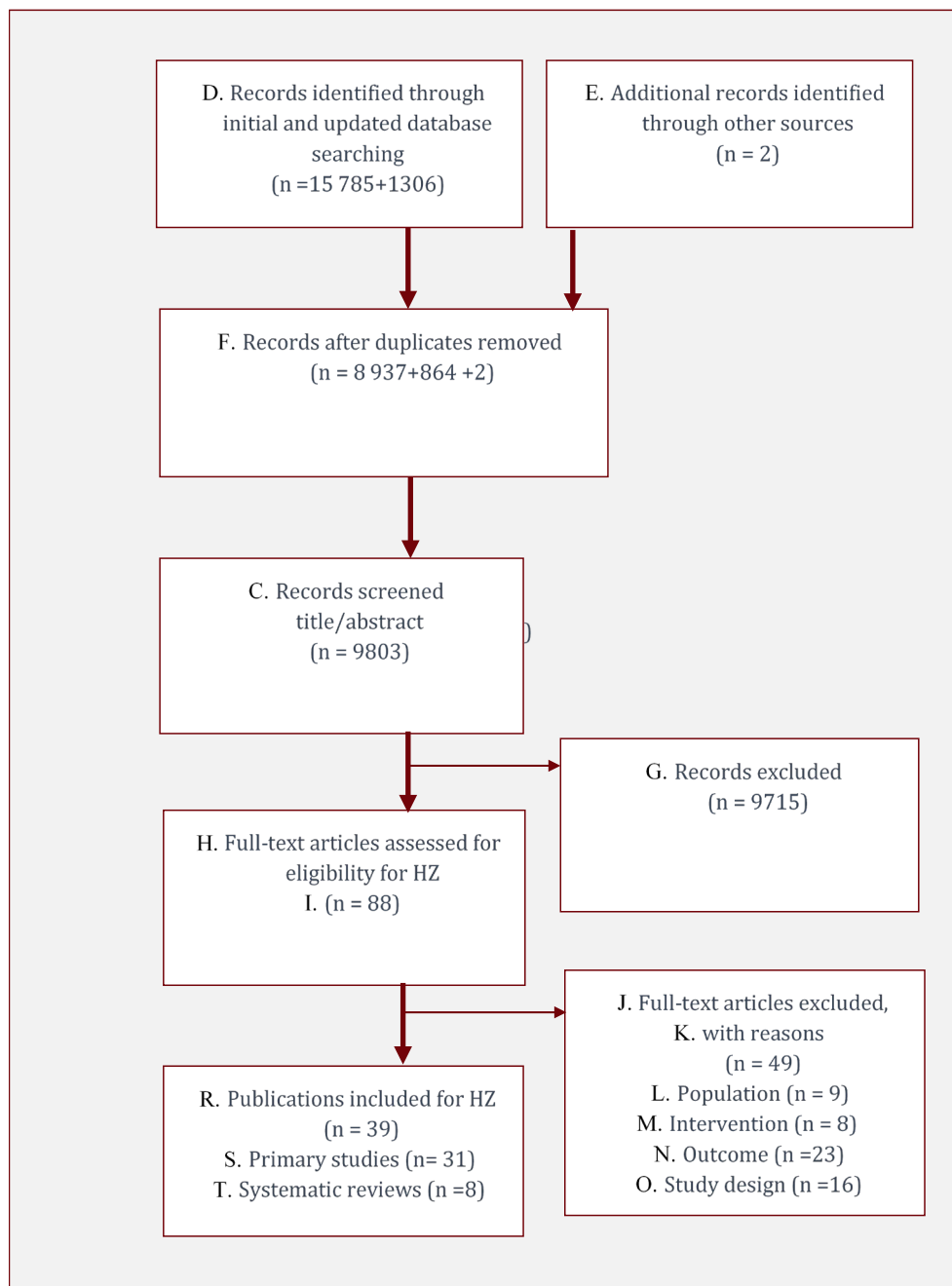
- idiopathic thrombocytopenic purpura
- hospitalisation for any effect of vaccination
- potential immune-mediated disease
- short-term effects of vaccination:
- localised reactions at injection site (e.g., pain, redness, swelling)
- systemic reactions (e.g., fever, headache, myalgia, arthralgia, herpes zoster-like rash, vomiting, diarrhoea)

Measures of effect

- Vaccine effectiveness will be measured as RR, OR and number needed to treat
- Vaccine safety will be descriptive
- Impact will mainly be measured as reduced incidence of varicella and herpes zoster

I nedan Prisma flödesdiagram beskrivs resultaten för den systematiska litteratursökningen av relevanta vetenskapliga publikationer gjord i ovan nämnda litteraturlödbaser (se sid 26) i enlighet med protokollet på sidan 67 och resultatet efter en granskning av identifierade artiklar samt slutliga antalet inkluderade studier och systematiska litteraturstudier. En initial sökning gav nästan 16 000 träffar, varav 9 715 poster exkluderades efter granskning av titlar. Två ytterligare publikationer identifierades genom andra källor. Efter slutlig granskning av hela artiklar inkluderades 39 publikationer (31 artiklar och 8 systematiska litteratursökning). Granskningen skedde med minst två granskare. Se figur 13.

Figur 13: Prisma flödesschema som beskriver resultatet från genomförd litteratursökning. HZ = herpes zoster



Interna och externa experter som deltagit i myndighetens expertgrupp eller bidragit med data relevanta för utredningen

Folkhälsomyndighetens interna experter 2022–2024

- Sören Andersson, professor, enhetschef, Enheten för vaccinprogram
- Kari Johansen, utredare, barnläkare, klinisk virolog, tidigare senior consultant Vaccine Preventable Diseases/Influenza and other Respiratory Diseases, ECDC, tidigare representant EMA Vaccine Working Party, Enheten för vaccinprogram
- Annika Ersson, utredare, infektionsläkare, tidigare smittskyddsläkare, Enheten för vaccinprogram
- Helene Englund, utredare, epidemiolog, Enheten för vaccinprogram
- Frida Kasteng, utredare, hälsoekonom, Enheten för analys
- Disa Hansson, utredare, modellerare, Enheten för analys
- Lisa Brouwers, enhetschef, Enheten för analys
- Anna Leetma, kommunikatör, Enheten för planerad kommunikation
- Mia Wadman, Enhetschef, Enheten för planerad kommunikation
- Ingrid Uhnö, utredare, infektionsläkare, tidigare utredare Läkemedelsverket, tidigare representant EMA Vaccine Working Party, tidigare programchef, Enheten för vaccinprogram

Extern konsult modellering

- GianPaolo Scalia Tomba, gästprofessor, matematiker, Avdelningen för matematisk statistik, Stockholms universitet

Nordisk samarbetsgrupp för systematisk litteraturgenomgång 2022–2024

- Kari Johansen. Public Health Agency of Sweden
- Lene Juvet. Norwegian Public Health Institute
- Silje Lae Solberg. Norwegian Public Health Institute
- Eli Heen. Norwegian Public Health Institute
- Ingun Heiene Tvetraas. Norwegian Public Health Institute
- Hanne Nokleby. Norwegian Public Health Institute
- Joakim Øverbø. Norwegian Public Health Institute
- Annika Ersson. Public Health Agency of Sweden

- Kamilla Sigridur Josefsdottir. Centre for Health Security and Communicable Disease Control
- Ida Aase Glode Helmuth. Danish Health Authority
- Heini Salo. Finnish Institute for Health and Welfare

Externa experter från specialistföreningar inom Svenska Läkaresällskapet och Sveriges Läkarförbund, Läkemedelsverket, Socialstyrelsen, Tandvårds- och Läkemedelsförmånsverket 2022–2024

- Sveriges Infektionsläkarförening (Fredrik Kahn, infektionsläkare, Anja Rosdahl, infektionsläkare, Martin Angelin, infektionsläkare)
- Smittskyddsläkarföreningen (Katarina Widgren, biträdande smittskyddsläkare)
- Sveriges Förening för Allmänmedicin (Margareta Ehnebom, primärvårdsläkare)
- Svensk Geriatrisk förening (Dorota Religa, professor i geriatrik)
- Svensk Reumatologisk förening (Jon Einarsson, reumatolog, Meliha Kapetanovic, reumatolog, Iva Gunnarsson, reumatolog)
- Sveriges Läkares Intresseförening för Primär Immunbrist (Fredrik Kahn, infektionsläkare)
- Skolläkarföreningen (Helena Lüning, överläkare Elevhälsan)
- Skolsköterskeföreningen (Ulrika Brännström, skolsköterska)
- Barnhälsovården (Jeanette Björnell, barnhälsovårdssjuksköterska)
- Barnläkarföreningen (Viktor Peny, barnläkare)
- Referensgruppen för antiviral terapi (RAV) (Jan Albert, professor, klinisk virolog)
- Läkemedelsverket (Charlotta Bergquist, enhetschef, Enheten för effekt och säkerhet 2, Bernice Aronsson, utredare, barnläkare)
- Socialstyrelsen Avdelningen för register och statistik, Statistikservice (Henrik Nordin, enhetschef, Mattias Åman Svensson, statistiker)
- Tandvårds och Läkemedelsförmånsverket (TLV) (Sony Larsson)

Experter inom barnonkologi, immunbrist, infektionsmedicin, klinisk virologi och vaccinologi med enskild expertis 2022–2024

- Marta Granström, professor emeritus, Karolinska Institutet, specialist i klinisk virologi och bakteriologi, tidigare representant EMA Vaccine Working Party, EMA Paediatric Committee (PDCO)

- Per Ljungman, professor, Karolinska Institutet, specialist i internmedicin och hematologi
- Anna Nilsson, barnonkolog, lektor i pediatrik, avdelningschef för barnonkologiska forskningsenheten, Karolinska Institutet
- Marie Studahl, professor i infektionsmedicin, infektionsläkare, Göteborgs Universitet

Referenser

1. European Medicines Agency (EMA). Summary of Products Characteristics. Zostavax Hämtad från: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/zostavax-epar-product-information_en.pdf.
2. European Medicines Agency (EMA). Summary of Products Characteristics, Shingrix Hämtad från: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/shingrix-epar-product-information_en.pdf.
3. Arvin AM. Varicella-zoster virus. Clin Microbiol Rev. 1996;9(3):361-81. DOI:10.1128/cmr.9.3.361.
4. Widgren K, Giesecke J, Lindquist L, Tegnell A. The burden of chickenpox disease in Sweden. BMC Infect Dis. 2016;16(1):666. DOI:10.1186/s12879-016-1957-5.
5. Svahn A, Berggren J, Parke A, Storsaeter J, Thorstensson R, Linde A. Changes in seroprevalence to four herpesviruses over 30 years in Swedish children aged 9-12 years. J Clin Virol. 2006;37(2):118-23. DOI:10.1016/j.jcv.2006.07.012.
6. Patil A, Goldust M, Wollina U. Herpes zoster: A Review of Clinical Manifestations and Management. Viruses. 2022;14(2). DOI:10.3390/v14020192.
7. Kawai K, Gebremeskel BG, Acosta CJ. Systematic review of incidence and complications of herpes zoster: towards a global perspective. BMJ Open. 2014;4(6):e004833. DOI:10.1136/bmjopen-2014-004833.
8. Laing KJ, Ouwendijk WJD, Koelle DM, Verjans G. Immunobiology of Varicella-Zoster Virus Infection. J Infect Dis. 2018;218(suppl_2):S68-s74. DOI:10.1093/infdis/jiy403.
9. Hope-Simpson RE. The Nature of Herpes Zoster: A Long-Term Study and a New Hypothesis. Proc R Soc Med. 1965;58:9-20. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14267505>.
10. Forbes H, Douglas I, Finn A, Breuer J, Bhaskaran K, Smeeth L, et al. Risk of herpes zoster after exposure to varicella to explore the exogenous boosting hypothesis: self controlled case series study using UK electronic healthcare data. BMJ. 2020;368:l6987. DOI:10.1136/bmj.l6987.
11. Goldman GS. Insights on the Impact of External and Internal Boosting on Varicella-Zoster Virus Reactivation Based on Evidence From the First Decade of the United States Universal Varicella Vaccination Program. Cureus. 2021;13(8):e16963. DOI:10.7759/cureus.16963.
12. Widgren K, Tomba GS, Leung KY, Giesecke J. Modelling varicella vaccination - What does a lack of surge in herpes zoster incidence tell us about exogenous boosting? Vaccine. 2022;40(4):673-81. DOI:10.1016/j.vaccine.2021.11.063.
13. Marinelli I, van Lier A, de Melker H, Pugliese A, van Boven M. Estimation of age-specific rates of reactivation and immune boosting of the varicella zoster virus. Epidemics. 2017;19:1-12. DOI:10.1016/j.epidem.2016.11.001.
14. Wutzler P, Casabona G, Cnops J, Akpo EIH, Safadi MAP. Herpes zoster in the context of varicella vaccination - An equation with several variables. Vaccine. 2018;36(46):7072-82. DOI:10.1016/j.vaccine.2018.09.013.
15. Sauboin C, Holl K, Bonanni P, Gershon AA, Benninghoff B, Carryn S, et al. The impact of childhood varicella vaccination on the incidence of herpes zoster in the general population: modelling the effect of exogenous and endogenous varicella-zoster virus immunity boosting. BMC Infect Dis. 2019;19(1):126. DOI:10.1186/s12879-019-3759-z.
16. Harpaz R, van Hoek AJ. Point-Counterpoint: The Hope-Simpson Hypothesis and Its Implications Regarding an Effect of Routine Varicella Vaccination on Herpes Zoster Incidence. J Infect Dis. 2018;218(suppl_2):S57-s62. DOI:10.1093/infdis/jiy418.
17. Harder T, Siedler A. Systematic Review and Meta-analysis of Chickenpox Vaccination and Risk of Herpes Zoster: A Quantitative View on the "Exogenous Boosting Hypothesis". Clinical Infectious Diseases. 2018;69(8):1329-38. DOI:10.1093/cid/ciy1099.

18. 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;71(7):e125-e34. DOI:10.1093/cid/ciz1090.
19. McKay SL, Guo A, Pergam SA, Dooling K. Herpes Zoster Risk in Immunocompromised Adults in the United States: A Systematic Review. *Clinical Infectious Diseases*. 2019;71(7):e125-e34. DOI:10.1093/cid/ciz1090.
20. Södergren E, Mårdberg K, Nishimwe M, Bhavsar A, Marijam A, Bergström T, et al. Incidence and Burden of Herpes Zoster in Sweden: A Regional Population-Based Register Study. *Infect Dis Ther*. 2024;13(1):121-40. DOI:10.1007/s40121-023-00902-1.
21. Läkemedelsboken Kapitel Hudsjukdomar Tabell 2. 2017. Hämtad från: <https://lakemedelsboken.se/kapitel/hud/hudsjukdomar.html>.
22. Internetmedicin Behandlingsöversikt Herpes Zoster. 2023. Hämtad från: <https://www.internetmedicin.se/behandlingsoversikter/infektion/baltros-herpes-zoster/>.
23. VENICE. Varicella and herpes zoster surveillance and vaccination recommendations. 2011. Hämtad från: http://venice.cineca.org/report_final_varicella.pdf.
24. Rekommendationer och Indikatorer Herpesinfektioner. 2009. Hämtad från: <https://roi.socialstyrelsen.se/fmb/herpesinfektioner/72>.
25. Strezova A, Diez-Domingo J, Al Shawafi K, Tinoco JC, Shi M, Pirrotta P, 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 Infectious Diseases*. 2022;9(10). DOI:10.1093/ofid/ofac485.
26. Morrison VA, Johnson GR, Schmader KE, Levin MJ, Zhang JH, Looney DJ, et al. Long-term persistence of zoster vaccine efficacy. *Clin Infect Dis*. 2015;60(6):900-9. DOI:10.1093/cid/ciu918.
27. Beslut generell subvention Zostavax. 2011. Hämtad från: <https://www.tlv.se/beslut/beslut-lakemedel/generell-subvention/arkiv/2011-05-13-zostavax-ingar-i-hogkostnadsskyddet.html>
28. Zostavax utesluts ur högkostnadsskyddet. 2014. Hämtad från: <https://www.tlv.se/lakemedelsforetag/omprovning-av-lakemedel/arkiv-avslutade-omprovningar-lakemedel/2014-05-09-zostavax-utesluts-ur-hogkostnadsskyddet.html>
29. Introduction of Shingrix® vaccine for the whole programme and expansion of eligible cohorts letter - GOV.UK 2023. Hämtad från: Introduction of Shingrix® vaccine for the whole programme and expansion of eligible cohorts letter - GOV.UK (www.gov.uk).
30. Prospero. International prospective register of systematic reviews. Hämtad från: <https://www.crd.york.ac.uk/prospero/>.
31. Database IHT. 2023. Hämtad från: <https://database.inahta.org/>.
32. European Medicines Agency (EMA). EPAR - Assessment history, Shingrix. 2018. Hämtad från: https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/shingrix-epar-public-assessment-report_en.pdf.
33. (EMA) EMA. EPAR - Assessment report Zostavax.
34. European Centre for Disease Prevention and Control. Vaccine scheduler. ECDC. Hämtad från: <https://vaccine-schedule.ecdc.europa.eu/>.
35. Wolff E, Widgren K, Scalia Tomba G, Roth A, Lep T, Andersson S. Cost-effectiveness of varicella and herpes zoster vaccination in Sweden: An economic evaluation using a dynamic transmission model. *PLoS One*. 2021;16(5):e0251644. DOI:10.1371/journal.pone.0251644.
36. Siedler A, Koch J, Garbe E, Hengel H, von Kries R, Ledig T, et al. Background paper to the decision to recommend the vaccination with the inactivated herpes zoster subunit vaccine : Statement of the German Standing Committee on Vaccination (STIKO) at the Robert Koch Institute. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*. 2019;62(3):352-76. DOI:10.1007/s00103-019-02882-5.
37. Drolet M, Zhou Z, Sauvageau C, DeWals P, Gilca V, Amini R, et al. Effectiveness and cost-effectiveness of vaccination against herpes zoster in Canada: a modelling study. *Cmaj*. 2019;191(34):E932-e9. DOI:10.1503/cmaj.190274.

38. Okoli GN, Al-Yousif Y, Reddy VK, Lê ML, Neilson CJ, Abou-Setta AM. The Number Needed to Vaccinate (NNV) against herpes zoster: a systematic review with meta-analysis. *Infect Dis (Lond)*. 2022;54(5):356-66. DOI:10.1080/23744235.2021.2018493.
39. Folkhälsomyndigheten. Andel av befolkningen ≥ 65 år vaccinerad mot influensa, säsong 2021–2022. Hämtad från: <https://www.folkhalsomyndigheten.se/contentassets/fd95add32f77479bac3ca61934527008/vaccinationstackningen-mot-influensa-2021-2022.pdf>.
40. Burstrom K, Johannesson M, Diderichsen F. Swedish population health-related quality of life results using the EQ-5D. *Qual Life Res*. 2001;10(7):621-35. DOI:10.1023/a:1013171831202.
41. van Hoek AJ, Gay N, Melegaro A, Opstelten W, Edmunds WJ. Estimating the cost-effectiveness of vaccination against herpes zoster in England and Wales. *Vaccine*. 2009;27(9):1454-67. DOI:10.1016/j.vaccine.2008.12.024.
42. Gauthier A, Breuer J, Carrington D, Martin M, Remy V. Epidemiology and cost of herpes zoster and post-herpetic neuralgia in the United Kingdom. *Epidemiol Infect*. 2009;137(1):38-47. DOI:10.1017/S0950268808000678.
43. 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. DOI:10.1093/cid/ciab125.
44. Sun Y, Jackson K, Dalmon CA, Shapiro BL, Nie S, Wong C, et al. Effectiveness of the recombinant zoster vaccine among Kaiser Permanente Hawaii enrollees aged 50 and older: A retrospective cohort study. *Vaccine*. 2021;39(29):3974-82. DOI:10.1016/j.vaccine.2021.05.056.
45. Sun Y, Kim E, Kong CL, Arnold BF, Porco TC, Acharya NR. Effectiveness of the Recombinant Zoster Vaccine in Adults Aged 50 and Older in the United States: A Claims-Based Cohort Study. *Clin Infect Dis*. 2021;73(6):949-56. DOI:10.1093/cid/ciab121.
46. Sundstrom K, Weibull CE, Soderberg-Lofdal K, Bergstrom T, Sparen P, Arnheim-Dahlstrom L. Incidence of herpes zoster and associated events including stroke--a population-based cohort study. *BMC Infect Dis*. 2015;15:488. DOI:10.1186/s12879-015-1170-y.
47. Pinchinat S, Cebrian-Cuenca AM, Bricout H, Johnson RW. Similar herpes zoster incidence across Europe: results from a systematic literature review. *BMC Infect Dis*. 2013;13:170. DOI:10.1186/1471-2334-13-170.
48. Studahl M, Petzold M, Cassel T. Disease burden of herpes zoster in Sweden--predominance in the elderly and in women - a register based study. *BMC Infect Dis*. 2013;13:586. DOI:10.1186/1471-2334-13-586.
49. Sundström K, Weibull CE, Söderberg-Löfdal K, Bergström T, Sparén P, Arnheim-Dahlström L. Incidence of herpes zoster and associated events including stroke—a population-based cohort study. *BMC Infectious Diseases*. 2015;15(1):488. DOI:10.1186/s12879-015-1170-y.
50. Andrei G, Snoeck R. Advances and Perspectives in the Management of Varicella-Zoster Virus Infections. *Molecules*. 2021;26(4). DOI:10.3390/molecules26041132.
51. Södergren E, Mardberg K, Nishimwe M, Bhavsar A, Marijam A, Bergström T, et al. Incidence and burden of herpes zoster in Sweden: a regional population-based register study. Submitted to *Infectious Diseases and Therapy*. 2023.
52. Läkemiddelsverket. Uppdaterade rekommendationer om JAK-hämmare. 2023. Hämtad från: <https://www.lakemedelsverket.se/sv/nyheter/uppdaterade-rekommendationer-om-jak-hammare>.
53. Singer D, Thompson-Leduc P, Poston S, Gupta D, Cheng WY, Ma S, et al. Incidence of Herpes Zoster in Patients With Rheumatoid Arthritis in the United States: A Retrospective Cohort Study. *The Journal of Rheumatology*. 2023;50(7):873-80. DOI:10.3899/jrheum.220986.
54. Källmark H, Bergström T, Nagel J, Gullstrand B, Einarsson JT, Bengtsson AA, et al. Serologic immunogenicity and safety of Herpes Zoster subunit vaccine in patients with Rheumatoid Arthritis receiving Janus Kinase inhibitors. *Rheumatology (Oxford)*. 2023. DOI:10.1093/rheumatology/kead552.

55. Yanni EA, Ferreira G, Guennec M, El Hahi Y, El Ghachi A, Haguinet F, et al. Burden of herpes zoster in 16 selected immunocompromised populations in England: a cohort study in the Clinical Practice Research Datalink 2000-2012. *BMJ Open*. 2018;8(6):e020528. DOI:10.1136/bmjopen-2017-020528.
56. Papagianni M, Metallidis S, Tziomalos K. Herpes Zoster and Diabetes Mellitus: A Review. *Diabetes Ther*. 2018;9(2):545-50. DOI:10.1007/s13300-018-0394-4.
57. Safonova E, Yawn BP, Welte T, Wang C. Risk factors for herpes zoster: should people with asthma or COPD be vaccinated? *Respiratory Research*. 2023;24(1):35. DOI:10.1186/s12931-022-02305-1.
58. Sadaoka T, Depledge DP, Rajbhandari L, Venkatesan A, Breuer J, Cohen JI. In vitro system using human neurons demonstrates that varicella-zoster vaccine virus is impaired for reactivation, but not latency. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2016;113(17):E2403-12. DOI:10.1073/pnas.1522575113.
59. Civen R, Chaves SS, Jumaan A, Wu H, Mascola L, Gargiullo P, et al. The incidence and clinical characteristics of herpes zoster among children and adolescents after implementation of varicella vaccination. *Pediatr Infect Dis J*. 2009;28(11):954-9. DOI:10.1097/INF.0b013e3181a90b16.
60. Weinmann S, Naleway AL, Koppolu P, Baxter R, Belongia EA, Hambidge SJ, et al. Incidence of Herpes Zoster Among Children: 2003-2014. *Pediatrics*. 2019;144(1). DOI:10.1542/peds.2018-2917.
61. 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. *N Engl J Med*. 2015;372(22):2087-96. DOI:10.1056/NEJMoa1501184.
62. Cunningham AL, Lal H, Kovac M, Chlibek R, Hwang SJ, Diez-Domingo J, et al. Efficacy of the Herpes Zoster Subunit Vaccine in Adults 70 Years of Age or Older. *N Engl J Med*. 2016;375(11):1019-32. DOI:10.1056/NEJMoa1603800.
63. Oxman MN, Levin MJ, Johnson GR, Schmader KE, Straus SE, Gelb LD, et al. A vaccine to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults. *N Engl J Med*. 2005;352(22):2271-84. DOI:10.1056/NEJMoa051016.
64. Kovac M, Lal H, Cunningham AL, Levin MJ, Johnson RW, Campora L, et al. Complications of herpes zoster in immunocompetent older adults: Incidence in vaccine and placebo groups in two large phase 3 trials. *Vaccine*. 2018;36(12):1537-41. DOI:10.1016/j.vaccine.2018.02.029.
65. Curran D, Kim JH, Matthews S, Dessart C, Levin MJ, Oostvogels L, et al. Recombinant Zoster Vaccine Is Efficacious and Safe in Frail Individuals. *J Am Geriatr Soc*. 2021;69(3):744-52. DOI:10.1111/jgs.16917.
66. Sun Y, Kim E, Kong CL, Arnold BF, Porco TC, Acharya NR. Effectiveness of the Recombinant Zoster Vaccine in Adults Aged 50 and Older in the United States: A Claims-Based Cohort Study. *Clinical Infectious Diseases*. 2021;73(6):949-56. DOI:10.1093/cid/ciab121.
67. Lu A, Sun Y, Porco TC, Arnold BF, Acharya NR. Effectiveness of the Recombinant Zoster Vaccine for Herpes Zoster Ophthalmicus in the United States. *Ophthalmology*. 2021;128(12):1699-707. DOI:10.1016/j.ophtha.2021.04.017.
68. Curran D, Matthews S, Rowley SD, Young JH, Bastidas A, Anagnostopoulos A, et al. 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;25(12):2474-81. DOI:10.1016/j.bbmt.2019.07.036.
69. Stadtmauer EA, Sullivan KM, El Idrissi M, Salaun B, Alonso Alonso A, Andreadis C, 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):4144-54. DOI:10.1080/21645515.2021.1953346.
70. Bastidas A, de la Serna J, El Idrissi M, Oostvogels L, Quittet P, López-Jiménez J, et al. Effect of Recombinant Zoster Vaccine on Incidence of Herpes Zoster After Autologous Stem Cell

- Transplantation: A Randomized Clinical Trial. *Jama*. 2019;322(2):123-33. DOI:10.1001/jama.2019.9053.
71. Dagnev AF, Ilhan O, Lee WS, Woszczyk D, Kwak JY, Bowcock S, 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.
 72. Vink P, Ramon Torrell JM, Sanchez Fructuoso A, Kim S-J, Kim S-i, Zaltzman J, et al. Immunogenicity and Safety of the Adjuvanted Recombinant Zoster Vaccine in Chronically Immunosuppressed Adults Following Renal Transplant: A Phase 3, Randomized Clinical Trial. *Clinical Infectious Diseases*. 2019;70(2):181-90. DOI:10.1093/cid/ciz177.
 73. Vink P, Delgado Mingorance I, Maximiano Alonso C, Rubio-Viqueira B, Jung KH, Rodriguez Moreno JF, et al. Immunogenicity and safety of the adjuvanted recombinant zoster vaccine in patients with solid tumors, vaccinated before or during chemotherapy: A randomized trial. *Cancer*. 2019;125(8):1301-12. DOI:10.1002/cncr.31909.
 74. Roberfroid D, Zeevaert R, Maertens de Noordhout C, Thiry N. Evaluation of shingrix vaccine against herpes zoster. *Health Technology Assessment (HTA)*. Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE). KCE Reports 360.; 2022.
 75. Winthrop K, Klaff J, Liu Y, Garcia Garcia C, Mysler E, Wells AF, et al. Evaluation of response to adjuvanted recombinant zoster vaccination in patients with rheumatoid arthritis receiving upadacitinib: results from a randomized trial sub-study *Annals of the Rheumatic Diseases*.82(Suppl 1). <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2023-eular.2386>.
 76. Esteban-Vazquez A, Steiner M, Castañeda E, Andreu-Vazquez C, Thiussard IJ, Somodevilla A, et al. The Real-World Study of Immunogenicity and Safety of the Adjuvant Recombinant Vaccine against Varicella Zoster Virus in Patients with Immune-Mediated Inflammatory Diseases Treated with Janus Kinase Inhibitors. *Vaccines (Basel)*. 2023;11(10). DOI:10.3390/vaccines11101610.
 77. Centralbyrån S. Befolkningspyramid för Sverige. 2023. Hämtad från: https://www.scb.se/hitta-statistik/sverige-i-siffror/manniskorna-i-sverige/befolkningspyramid-for-sverige/#Senaste_aret.
 78. Hashim A, Dang V, Bolotin S, Crowcroft NS. How and why researchers use the number needed to vaccinate to inform decision making—A systematic review. *Vaccine*. 2015;33(6):753-8. DOI:<https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2014.12.033>.
 79. Green book Chapter 28 Shingles (herpes zoster). 2023. Hämtad från: 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.
 80. Förening SR. Vaccination av patienter med inflammatorisk reumatisk sjukdom 2023. Hämtad från: <https://svenskreumatologi.se/wp-content/uploads/2020/01/vaccination-vid-reumatisk-sjukdom-focc88r-2020-till-riktlinjedagen.pdf>.
 81. Stockholm R. Kostnadseffektiviteten av bältrosvaccinering med Shingrix® i Region Stockholm. 2023. Hämtad från: https://www.chis.regionstockholm.se/49d8c5/globalassets/verksamheter/chis/stoche/rapport_baltrosvaccinering.pdf.
 82. Eilers R, de Melker HE, Veldwijk J, Krabbe PFM. Vaccine preferences and acceptance of older adults. *Vaccine*. 2017;35(21):2823-30. DOI:10.1016/j.vaccine.2017.04.014.
 83. Lam AC, Chan MY, Chou HY, Ho SY, Li HL, Lo CY, et al. A cross-sectional study of the knowledge, attitude, and practice of patients aged 50 years or above towards herpes zoster in an out-patient setting. *Hong Kong Med J*. 2017;23(4):365-73. DOI:10.12809/hkmj165043.
 84. Mortensen GL. Perceptions of herpes zoster and attitudes towards zoster vaccination among 50-65-year-old Danes. *Dan Med Bull*. 2011;58(12):A4345. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22142574>.
 85. Teeter BS, Garza KB, Stevenson TL, Williamson MA, Zeek ML, Westrick SC. Factors associated with herpes zoster vaccination status and acceptance of vaccine recommendation in community pharmacies. *Vaccine*. 2014;32(43):5749-54. DOI:10.1016/j.vaccine.2014.08.040.

86. Valente N, Lupi S, Stefanati A, Cova M, Sulcaj N, Piccinni L, et al. Evaluation of the acceptability of a vaccine against herpes zoster in the over 50 years old: an Italian observational study. *BMJ Open*. 2016;6(10):e011539. DOI:10.1136/bmjopen-2016-011539.
87. Paek E, Johnson R. Public awareness and knowledge of herpes zoster: results of a global survey. *Gerontology*. 2010;56(1):20-31. DOI:10.1159/000240046.
88. Eilers R, Krabbe PF, de Melker HE. Attitudes of Dutch general practitioners towards vaccinating the elderly: less is more? *BMC Fam Pract*. 2015;16:158. DOI:10.1186/s12875-015-0377-8.
89. Hurley LP, Harpaz R, Daley MF, Crane LA, Beaty BL, Barrow J, et al. National survey of primary care physicians regarding herpes zoster and the herpes zoster vaccine. *J Infect Dis*. 2008;197 Suppl 2:S216-23. DOI:10.1086/522153.
90. Lehmann BA, Eilers R, Mollema L, Ferreira J, de Melker HE. The intention of Dutch general practitioners to offer vaccination against pneumococcal disease, herpes zoster and pertussis to people aged 60 years and older. *BMC Geriatr*. 2017;17(1):122. DOI:10.1186/s12877-017-0511-7.
91. MacDougall DM, Halperin BA, MacKinnon-Cameron D, Li L, McNeil SA, Langley JM, et al. The challenge of vaccinating adults: attitudes and beliefs of the Canadian public and healthcare providers. *BMJ Open*. 2015;5(9):e009062. DOI:10.1136/bmjopen-2015-009062.
92. Revanli RA YC, Senol E, Azap A, Erbay A, Alp-Cavus S. Awareness and Attitude of Family Physicians About Human Papilloma Virus and Herpes Zoster Vaccines. *Klinik Journal*. 2016;29(1):15-20. DOI:DOI:10.5152/kd.2016.04.
93. Socialstyrelsen. Nationella riktlinjer - Metodbeskrivning
 Hämtad från: <https://www.socialstyrelsen.se/globalassets/sharepoint-dokument/dokument-webb/nationella-riktlinjer/nationella-riktlinjer-metodbeskrivning.pdf>.
94. Roberfroid D, Zeevaert R, Maertens de Noordhout C, Thiry N. Evaluation of shingrix vaccine against herpes zoster. Health Technology Assessment (HTA). Brussels. Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE). 2022. KCE Reports 360. . 2022. DOI:10.57598/R360C.
95. Agency EM. Shingrix Risk Management Plan 2018. Hämtad från: https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/shingrix-epar-risk-management-plan-summary_en.pdf

Målet för vaccination mot infektionssjukdomen bältros är att skydda valda målgrupper bland vuxna med ökad risk för sjukdomen och dess komplikationer, till exempel postherpetisk neuralgi och herpes zoster ophthalmicus. Att uppnå ett sådant långsiktigt skydd är idag möjligt.

Folkhälsomyndigheten är en nationell kunskapsmyndighet som arbetar för en bättre folkhälsa. Det gör myndigheten genom att utveckla och stödja samhällets arbete med att främja hälsa, förebygga ohälsa och skydda mot hälsohot. Vår vision är en folkhälsa som stärker samhällets utveckling



Folkhälsomyndigheten

Solna Nobels väg 18, 171 82 Solna. **Östersund** Campusvägen 20. Box 505, 831 26 Östersund.

www.folkhalsomyndigheten.se