

**Komentarz Sekcji Stwardnienia Rozsianego i Neuroimmunologii
Polskiego Towarzystwa Neurologicznego, Polskiego Towarzystwa Medycyny
Rodzinnej i Polskiego Towarzystwa Wakcynologii**

do zaleceń grupy ekspertów Polskiego Towarzystwa Wakcynologii, Polskiego
Towarzystwa Medycyny Rodzinnej, Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego,
Polskiego Towarzystwa Badania Bólu i Polskiego Towarzystwa Neurologicznego
orazECTRIMS/EAN z 2023 roku

**w sprawie stosowania szczepionki przeciwko półpaścowi u chorych
na stwardnienie rozsiane i choroby ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych
i rdzenia kręgowego**

Dagmara Mirowska-Guzel^{1*}, Monika Nojszewska^{2*}, Jerzy Jaroszewicz³,
Alicja Kalinowska⁴, Alina Kućkowska⁵, Justyna Ledwoch⁶, Ilona Mątecka⁷,
Aneta Nitsch-Osuch⁸, Mariusz Stasiótek⁹, Konrad Rejdak¹⁰, Halina Bartosik-Psujek¹¹,
Waldemar Broła¹², Agnieszka Mastalerz-Migas¹³, Sławomir Wawrzyniak¹⁴, Jacek Wysocki¹⁵,
Beata Zakrzewska-Pniewska², Monika Adamczyk-Sowa¹⁶

¹ Katedra i Zakład Farmakologii Doświadczalnej i Klinicznej, Warszawski Uniwersytet Medyczny (Polskie Towarzystwo Neurologiczne)

² Katedra i Klinika Neurologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny (Polskie Towarzystwo Neurologiczne)

³ Katedra i Oddział Chorób Zakaźnych i Hepatologii, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

⁴ Zakład Neurochemii i Neuropatologii, Katedra i Klinika Neurologii, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu (Polskie Towarzystwo Neurologiczne)

⁵ Klinika Neurologii, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku (Polskie Towarzystwo Neurologiczne, prezes)

⁶ Sekcja Rekomendacji i Wytycznych, Polskie Towarzystwo Medycyny Rodzinnej

⁷ Katedra i Zakład Profilaktyki Zdrowotnej, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu (Polskie Towarzystwo Wakcynologii)

⁸ Zakład Medycyny Społecznej i Zdrowia Publicznego, Warszawski Uniwersytet Medyczny (Polskie Towarzystwo Medycyny Rodzinnej)

⁹ Katedra i Klinika Neurologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi (Polskie Towarzystwo Neurologiczne)

¹⁰ Katedra i Klinika Neurologii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie (Polskie Towarzystwo Neurologiczne)

¹¹ Zakład Neurologii, Kolegium Nauk medycznych, Uniwersytet Rzeszowski (Polskie Towarzystwo Neurologiczne)

¹² Collegium Medicum, Uniwersytet Jana Kochanowskiego w Kielcach (Polskie Towarzystwo Neurologiczne)

¹³ Zakład Medycyny Rodzinnej, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu (Polskie Towarzystwo Medycyny Rodzinnej, prezes)

¹⁴ 10 Szpital Kliniczny z Polikliniką SPZOZ in Bydgoszcz, (Polskie Towarzystwo Neurologiczne)

¹⁵ Katedra i Zakład Profilaktyki Zdrowotnej, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu (Polskie Towarzystwo Wakcynologiczne, prezes)

¹⁶ Katedra i Klinika Neurologii, Wydział Medyczny w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach (Polskie Towarzystwo Neurologiczne, Sekcja Stwardnienia Rozsianego i Neuroimmunologii, prezes)

*autorki w równym stopniu zaangażowane w tworzenie komentarza

Półpasiec jest zakaźną chorobą wirusową, objawową reaktywacją latentnego zakażenia wirusem ospy wietrznej i półpaśca (VZV). Warunkiem koniecznym do wystąpienia półpaśca jest przebycie pierwotnego zakażenia VZV w przeszłości, najczęściej jako ospy wietrznej, rzadziej jako zakażenia skąpoobjawowego lub wewnątrzmacicznego, a – sporadycznie – po szczepieniu przeciwko ospie wietrznej preparatem „żywym”, zawierającym atenuowany szczep Oka VZV. Nie wykazano, aby szczepienie przeciwko ospie wietrznej zwiększało ryzyko występowania półpaśca na poziomie populacyjnym [1, 2]. Półpasiec zazwyczaj przebiega pod postacią pęcherzyków na rumieniowym podłożu, poprzedzonych dolegliwościami bólowymi zajmującymi obszar jednego dermatomu. W przebiegu choroby może dojść do rozwoju ciężkich powikłań, spośród których najistotniejsza klinicznie jest neuralgia popółpaścowa. Występuje ona u nawet 30% chorych i prowadzi do znacznego obniżenia jakości życia i przewlekłego cierpienia. Jej leczenie jest długotrwałe, często nieskuteczne i stanowi duże wyzwanie dla systemu ochrony zdrowia.

Stwardnienie rozsiane (sclerosis multiplex - SM) i choroby ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego (neuromyelitis optica spectrum disorders – NMOSD) należą do schorzeń autoimmunizacyjnych, w których stosuje się terapie modyfikujące przebieg choroby (DMT – disease modifying therapy). Należy podkreślić, że zgodnie z obowiązującym obecnie programem lekowym „Leczenie chorych na SM” (B.29) u chorych kwalifikowanych do leczenia modulatorami receptora sfingozyno-1-fosforanu (S1P) lub kladrybiną w tabletkach konieczna jest ocena obecności przeciwciał przeciwko VZV.

W przypadku stwierdzenia wysokiego miana przeciwciał w klasie IgG i braku przeciwciał w klasie IgM – szczepienie przeciwko VZV nie jest konieczne, możemy jednak zaszczepić chorego przeciwko półpaścowi. Natomiast w razie braku wywiadu potwierdzającego przebycie ospy wietrznej oraz braku przeciwciał w klasie IgG przeciwko VZV – zalecane jest przeprowadzenie pełnego cyklu szczepień, tj. podanie 2 dawek szczepionki przeciwko ospie wietrznej w odstępie nie krótszym niż 6 tygodni.

Obecnie w Polsce dostępne są 2 preparaty szczepionki przeciwko ospie wietrznej Varilrix® oraz Varivax®. Należy pamiętać, że szczepionka przeciwko ospie wietrznej zawiera żywe atenuowane wirusy i jest zupełnie inną szczepionką niż ta przeciwko półpaścowi, która jest szczepionką rekombinowaną (Shingrix®). Przebycie ospy wietrznej jest wskazaniem do szczepienia przeciwko półpaścowi, a szczepienie przeciwko ospie wietrznej nie wyklucza możliwości zaszczepienia przeciwko półpaścowi.

Odnosząc się do ryzyka zachorowania na półpasiec należy pamiętać, że znacząca część DMT wykorzystywanych w terapii SM i NMOSD ma działanie immunosupresyjne. Zgodnie z opublikowanymi w 2023 r. zaleceniami dotyczącymi szczepienia przeciwko półpaścowi, opracowanymi przez ekspertów reprezentujących kilka polskich towarzystw naukowych, w tym Polskiego Towarzystwa Neurologicznego, do czynników ryzyka wystąpienia półpaśca należą:

- 1) wiek >50 lat,
- 2) wrodzony lub nabyty niedobór odporności, w tym: immunosupresja jatrogena, zakażenie wirusem ludzkiego nabytego niedoboru odporności (HIV), choroba nowotworowa (białaczka, chłoniak, szpiczak mnogi), przeszczepienie narządu miąższowego lub macierzystych komórek krwiotwórczych (HSCT),
- 3) przewlekła choroba serca,
- 4) przewlekła choroba wątroby,
- 5) przewlekła choroba płuc,
- 6) przewlekła choroba nerek,
- 7) choroby autoimmunizacyjne,
- 8) cukrzyca,
- 9) depresja [2].

Chociaż SM rozpoznaje się typowo u osób w wieku między 20 a 40 r.ż., jest to choroba przewlekła o najczęściej wieloletnim przebiegu, a z danych NFZ wynika, że najliczniejszą grupą chorych na SM, którzy uzyskali świadczenia w 2019 roku, byli pacjenci w przedziale wiekowym 56-65 lat [2]. Ponadto wraz z wiekiem i czasem stosowanego leczenia, w tym immunosupresyjnego u osób z SM lub NMOSD występują coraz częściej inne choroby przewlekłe, w tym np. depresja, która może być między innymi wynikiem działania niektórych DMT. Wszystko to powoduje, że chorzy z SM i NMOSD znajdują się w grupie pacjentów szczególnie narażonych na wystąpienie półpaśca. Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego zarejestrowanej szczepionki przeciwko półpaścowi (szczepionka rekombinowana białkowa) [4] oraz opublikowanymi rekomendacjami, ze względu na epidemiologię zachorowań na półpasiec i występowanie jego powikłań, szczepienie zaleca się wszystkim osobom >50 roku życia oraz młodszym dorosłym (≥ 18 lat), u których występują czynniki ryzyka rozwoju tej choroby [2,5].

Zalecenia ECTRIMS/EAN podania rekombinowanej szczepionki przeciwko półpaścowi

Zgodnie z zaleceniami ECTRIMS/EAN, które zostały opublikowane w 2023 r. w grupie chorych z SM szczepionkę przeciwko półpaścowi zaleca się u osób > 18 roku życia, jeżeli przebyły ospę wietrzną lub były zaszczepione przeciwko tej chorobie (w innych przypadkach należy rozważyć szczepienie przeciwko ospie wietrznej) i u których planuje się podanie leków zwiększających ryzyko wystąpienia półpaśca, m.in.: kładrybiny w tabletkach, alemtuzumabu, modulatorów receptora S1P, natalizumabu, przeciwciał monoklonalnych anty-CD20. Ponadto, szczepionka przeciwko półpaścowi jest zalecana osobom w podeszłym wieku chorującym na SM, które zgodnie z zaleceniami powinny także otrzymać szczepienie przeciwko pneumokokom i co roku szczepienie przeciwko grypie [6].

Szczepionka przeciwko półpaścowi

Obecnie w Polsce mamy do dyspozycji szczepionkę rekombinowaną przeciwko półpaścowi (recombinant zoster vaccine – RZV) zarejestrowaną w krajach Unii Europejskiej w 2018 r., dostępną na polskim rynku od II kwartału 2023 r. (Shingrix®). Ze względu na epidemiologię zachorowań na półpasiec i występowania jego powikłań szczepionka przeznaczona jest do profilaktyki półpaśca oraz neuralgii popółpaścowej u osób >50 roku życia i osób w wieku ≥ 18 lat należących do grup zwiększonego ryzyka zachorowania na półpasiec. Pełen schemat szczepienia obejmuje podanie dwóch dawek szczepionki w odstępie 2 do 6 miesięcy. W sytuacjach szczególnych odstęp między podaniem kolejnych dawek może być skrócony minimalnie do 1 miesiąca. Konieczność podawania dawek przypominających nie została określona [4], ale biorąc pod uwagę czas obserwacji oraz dotychczasowe doświadczenie w stosowaniu szczepionki [7] podanie dwóch dawek powoduje skuteczną immunizację trwającą około 10 lat. Należy się spodziewać, że nowe informacje dotyczące optymalnego czasu skuteczności szczepienia będą się pojawiały wraz z czasem obecności szczepionki na rynku. Aktualnie nie ma danych dotyczących konieczności podawania dawek przypominających. Trwają badania obserwacyjne oceniające skuteczność szczepionki powyżej 10 lat po podaniu pełnego schematu szczepień. Konieczność zastosowania dawek przypominających wymaga potwierdzenia w dalszych badaniach.

Zarejestrowany w Polsce preparat szczepionki do profilaktyki półpaśca może być podawany osobom wcześniej zaszczepionym żywą atenuowaną szczepionką przeciwko ospie wietrznej. Nie jest natomiast wskazany w celu zapobiegania ospie wietrznej jako pierwotnej infekcji wirusem VZV. Szczepionka RZV jest przeznaczona wyłącznie do profilaktyki i nie należy jej stosować w leczeniu klinicznie stwierdzonej choroby [4]. Z uwagi na ryzyko nawrotu półpaśca, szczepienie rekomenduje się także pacjentom, którzy przechorowali półpasiec, ale nie wcześniej niż po ustąpieniu ostrych jego objawów.

Skuteczność

Szczepionka rekombinowana charakteryzuje się bardzo dużą skutecznością. Wykazano, że u osób w wieku ≥ 50 lat zmniejsza ryzyko zachorowania na półpasiec o >90% w ciągu średnio 3,1 roku obserwacji, a także zmniejsza ryzyko neuralgii popółpaścowej – o 91,2% w ciągu średnio 3,1 roku obserwacji u osób w wieku ≥ 50 lat i o 88,8% w ciągu 4 lat u osób w wieku ≥ 70 lat. Bezpieczeństwo oraz skuteczność szczepionki wykazano także w grupach zwiększonego ryzyka zachorowania na półpasiec: biorców autologicznego HSCT, pacjentów z nowotworami układu krwiotwórczego lub litymi, zakażonych HIV lub po przeszczepieniu nerki [7].

Bezpieczeństwo

Wśród działań niepożądanych RZV najczęściej ($\geq 1/10$) wymienia się:

- reakcje w miejscu wstrzyknięcia (takie jak ból, zaczerwienienie, obrzęk), uczucie zmęczenia, dreszcze, gorączka,
- ból głowy,
- objawy żołądkowo-jelitowe (w tym: nudności, wymioty, biegunka i/lub ból brzucha).

Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) występował też świąd w miejscu wstrzyknięcia i złe samopoczucie. Działania niepożądane o dużym nasileniu występowały u niewielkiego odsetka pacjentów, a generalnie częstość występowania niektórych działań niepożądanych była większa u pacjentów w młodszych grupach wiekowych, np.:

- ból w miejscu wstrzyknięcia, zmęczenie, ból mięśni, ból głowy, dreszcze oraz gorączka występowały częściej u osób w wieku 18-49 lat w porównaniu do osób w wieku 50 lat i starszych,
- ból mięśni, zmęczenie, ból głowy, dreszcze, gorączka oraz objawy żołądkowo-jelitowe występowały częściej u osób w wieku 50- 69 lat w porównaniu do osób w wieku 70 lat i starszych.

Analiza danych pochodzących z systemu biernego zgłaszania podejrzenia niepożądanych odczynów poszczepiennych (Vaccine Adverse Event Reporting System – VAERS) z okresu pierwszych 8 miesięcy stosowania szczepionki Shingrix®, po rozdystrybuowaniu około 3,2 mln dawek wskazała, że profil bezpieczeństwa szczepionki był podobny do profilu obserwowanego w przedrejestracyjnych badaniach klinicznych. Opublikowano doniesienia o ciężkich zdarzeniach niepożądanych po podaniu szczepionki w tym kilku zachorowaniach na półpasiec zarówno u osób immunokompetentnych, jak i z niedoborem odporności. Po analizie zgłoszonych przypadków uznano jednak, że związek miał jedynie charakter czasowy i nie potwierdzono, aby ich przyczyną było podanie szczepionki [8].

Refundacja w Polsce

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 11 grudnia 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [9] od 1 stycznia 2024 roku szczepionka przeciw półpaścowi i neuralgii popółpaścowej jest dostępna w Polsce z 50% refundacją dla pacjentów w wieku 65 lat i starszych o zwiększonym ryzyku zachorowania na półpasiec [10]. Refundacja 50% szczepionki Shingrix® przysługuje osobom **w wieku 65 lat i starszym** z następujących grup ryzyka:

- z przewlekłą chorobą serca,
- z przewlekłą chorobą płuc,
- z cukrzycą,
- z przewlekłą niewydolnością nerek,

- z wrodzonym lub nabytym niedoborem odporności,
- z uogólnioną chorobą nowotworową,
- zakażonych HIV,
- chorych na chłoniaka Hodgkina,
- z immunosupresją jatrogeną,
- z białaczką,
- ze szpiczakiem mnogim,
- po przeszczepieniu narządu mięszonego,
- z reumatoidalnym zapaleniem stawów,
- z łuszczycą,
- z łuszczycowym zapaleniem stawów,
- z nieswoistym zapaleniem jelit,
- chorych na zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa,
- **chorych na stwardnienie rozsiane,**
- chorych na toczeń rumieniowaty układowy.

50% refundacja szczepionki oznacza, że cena preparatu dostępnego w Polsce dla pacjenta wynosi około 400 PLN na dawkę (około 800 PLN za pełen cykl szczepienia) – dane na dzień 4 marca 2024 r. Warto zauważyć, że refundacja przed rozpoczęciem leczenia przysługuje chorym ze stwardnieniem rozsianym, ale tylko w wieku 65 lat i więcej. Biorąc pod uwagę czynnik ryzyka jakim jest immunosupresja jatrogena, chorzy z SM i z NMOSD (w wieku co najmniej 65 lat) mogą skorzystać z refundacji w trakcie stosowanego leczenia immunosupresyjnego.

Podsumowanie

1. Półpasiec występuje u osób, które chorowały na ospę wietrzną. Szczepienie przeciwko ospie wietrznej nie chroni przed wystąpieniem półpaśca i jego powikłań, w tym neuralgii popółpaścowej.
2. U każdego pacjenta z nowym rozpoznaniem SM/NMOSD, przed rozpoczęciem stosowania DMT szczególnie o działaniu immunosupresyjnym, należy rozważyć podanie szczepionki przeciwko półpaścowi, niezależnie od faktu wcześniejszej infekcji wywołanej wirusem ospy wietrznej i półpaśca (*varicella zoster virus* – VZV) lub wykonania szczepienia ochronnego przeciwko wirusowi ospy wietrznej i półpaśca.
3. Szczepienie przeciwko półpaścowi w tej grupie osób należy optymalnie przeprowadzić co najmniej 2 tygodnie przed rozpoczęciem leczenia immunosupresyjnego lub w najbliższym możliwym terminie, jeśli leczenie zostało już rozpoczęte (optymalnie w okresie, kiedy prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi immunologicznej jest największe).

4. Stosowanie RZV w trakcie DMT jest możliwe i bezpieczne (dostępny w Polsce preparat nie jest szczepionką żywą), ale na podstawie dostępnych danych trudno w pełni przewidzieć jego skuteczność.
5. Refundacja szczepionki przeciwko RZV jest ograniczona do grup ryzyka, które nie są tożsame z grupami ryzyka wskazanymi w ChPL oraz wcześniej opublikowanych rekomendacjach towarzystw naukowych, w tym Polskiego Towarzystwa Neurologicznego. Wskazane jest rozszerzenie refundacji o grupy chorych na SM i NMOSD narażone na wystąpienie półpaśca, w tym wszystkie osoby dorosłe kwalifikowane do stosowania leków w istotny sposób zwiększających ryzyko półpaśca, m.in. kładrybiny, alemtuzumabu, modulatorów receptora S1P, natalizumabu, przeciwciał monoklonalnych anty-CD20.

Piśmiennictwo

1. Harder T., Siedker A., Systematic Review and Meta-analysis of Chickenpox Vaccination and Risk of Herpes Zoster: A Quantitative View on the "Exogenous Boosting Hypothesis", Clin Infect Dis, 2019, 27;69(8):1329-1338.
2. Kuchar E., Rudnicka L., Kocot-Kępska M., Nitsch-Osuch A., Rejda K., Wysocki J., Biesiada A., Ledwoch J., Wawrzuta D., Mastalerz-Migas A., Szenborn L., Przekłasa-Muszyńska A., Kułakowska A., Wojas-Pelc A., Zegarska B., Adamski Z., Nowicki R., Czuwara J., Szczepienie przeciwko półpaścowi. Zalecenia grupy ekspertów Polskiego Towarzystwa Wakcynologii, Polskiego Towarzystwa Medycyny Rodzinnej, Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego, Polskiego Towarzystwa Badania Bólu i Polskiego Towarzystwa Neurologicznego, Med. Prakt, 2023, 5: 64–72.
3. NFZ o zdrowiu. Raport NFZ. Stwardnienie rozsiane, 2021 <https://ezdrowie.gov.pl/portal/home/badania-i-dane/zdrowe-dane/raporty/nfz-o-zdrowiu-stwardnienie-rozsiane> (dostęp 12 marca 2024 r.)
4. Charakterystyka produktu leczniczego Shingrix https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/shingrix-epar-product-information_pl.pdf (dostęp 4 marca 2024 r.)
5. Komunikat Głównego Inspektora Sanitarnego z dnia 29 września 2023 r. w sprawie Programu Szczepień Ochronnych na rok 2023 <https://www.gov.pl/web/zdrowie/program-szczepien-ochronnych-pso> (dostęp 4 marca 2024 r.)
6. Otero-Romero S., Lebrun-Frenay Ch., Reyes S., Pia-Amato M., Campins M., Farez M., Filippi M., Hachohen Y., Hemmer B., Juuti R., Magyari M., Oreja-Guevara C., Siva A., Vukusic S., Tintore M.,ECTRIMS/EAN consensus on vaccination in people with multiple sclerosis: Improving immunization strategies in the era of highly active immunotherapeutic drugs, Mult Scler, 2023, 29(8): 904–925 (doi: 10.1177/13524585231168043)
7. Strezova A., Diez-Domingo J., Shawafi K.A., Tinoco J.C., Shi M., Pirrotta P., Mwakwingwe-Omari A. and Zoster-049 Study Group, Long-term Protection Against Herpes Zoster by the Adjuvanted Recombinant Zoster Vaccine: Interim Efficacy, Immunogenicity, and Safety Results up to 10 Years After Initial Vaccination, Open Forum Infect Dis, 2022, Oct; 9(10): ofac485 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9588150/pdf/ofac485.pdf> (dostęp on-line 4 marca 2024 r.)
8. Hesse E.M., Shimabukuro T.T., Su J.R., Hibbs B.F., Dooling K.L., Goud R., Lewis P., Ng C.S., Cano M.V., Postlicensure safety surveillance of recombinant zoster vaccine (Shingrix) – United States, October 2017–June 2018. MMWR, 2019; 68: 91–94 <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/68/wr/mm6804a4.htm> (dostęp 4 marca 2024 r.)

9. Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 11 grudnia 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (https://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM_MZ/2023/112/akt.pdf) (dostęp 4 marca 2024 r.)
10. Informacja o refundacji szczepionki przeciwko półpaścowi w Polsce <https://szczepienia.pzh.gov.pl/szczepionka-przeciw-polpascowi-objeta-50-refundacja/> (dostęp 4 marca 2024 r.)