

RAPPORT

2026

Vaksine mot helvetesild i
voksenvaksinasjonsprogram:
fullstendig metodevurdering

Vaksine mot helvetesild i voksenvaksinasjonsprogram: fullstendig metodevurdering

Utgitt av	Folkehelseinstituttet
Tittel	Område for smittevern Vaksine mot herpes zoster i vokseenvaksinasjonsprogram: fullstendig metodevurdering
English title	Herpes zoster vaccine to elderly in a national immunization program
Ansvarlig	Guri Rørtveit direktør
Forfattere	Eli Heen Ingun Heiene Tveteraas Joakim Øverbø Jørgen Eriksson Midtbø Francesco Di Ruscio Gunhild Hagen Frida Kasteng Lene K. Juvet
ISBN	978-82-8406-547-2
Publikasjonstype	Metodevurdering
Antall sider	109 (164 inklusiv vedlegg)
Oppdragsgiver	Folkehelseinstituttet Nye Vaksiner
Emneord(MeSH)	herpes zoster, Vaccine, herpes zoster vaccine.
Sitering	Heen E, Tveteraas IH, Øverbø J, Midtbø JE, Di Rusco F, Hagen G, Kasteng F, Juvet LK.. Vaksine mot herpes zoster i vokseenvaksinasjonsprogram: fullstendig metodevurdering. [Herpes zoster vaccine to elderly in a national immunization program] xx–2026. Oslo: Folkehelseinstituttet, 2026.

Innhold

INNHold	3
HOVEDBUDSKAP	5
SAMMENDRAG	6
KEY MESSAGES	10
EXECUTIVE SUMMARY	11
FORORD	15
ORDLISTE OG FORKORTELSER	17
HELSEPROBLEMET, DAGENS PRAKSIS OG VAKSINEN	19
Sykdomsbyrde	19
Diagnostikk og behandling	28
Helvetesildvaksine	29
Dagens praksis for bruk av helvetesildvaksine	31
VAKSINENS EFFEKT OG SIKKERHET	34
Metode	34
Inklusjons- og eksklusjonskriterier	34
Litteratursøk	35
Utvelging av studier	35
Vurdering av risiko for systematiske skjevheter	36
Uthenting av data	36
Analyser	36
Vurdering av tillit til resultatene	37
Resultater	38
Litteratursøket og utvelgelse av studier	38
Beskrivelse av de inkluderte studiene	40
Risiko for systematiske skjevheter i de inkluderte studiene	43
Effekt	46
GRADE – vurdering av tilliten til resultatet	55
Oppsummering sikkerhet	60
VURDERINGER KNYTTET TIL VAKSINASJONSPROGRAM	62
Juridiske vurderinger	62
Kunnskap om helvetesild og holdninger til vaksinen	64
Etiske vurderinger	64

Organisatoriske vurderinger	66
HELSEØKONOMISK EVALUERING	73
Metode	75
Generelt	75
Modellstruktur	75
Analyseparametere	76
Alvorlighet – beregning av absolutt prognosetap	79
Budsjettvirkninger	79
Resultater	80
Epidemiologisk modellering	80
Helseøkonomisk analyse	81
Sensitivitetsanalyser	82
Budsjettvirkninger	84
DISKUSJON	89
Effekt og sikkerhet	89
Helseøkonomi	93
Autonomi og fordeling	95
Styrker og svakheter	96
Resultatenes betydning for praksis	96
Kunnskapshull	97
KONKLUSJON	98
VEDLEGG	99
Vedlegg 1. Søkestrategi	100
Vedlegg 2: Relevante ekskluderte publikasjoner lest i fulltekst	105
Vedlegg 3: Kjennetegn ved inkluderte studier	115
Vedlegg 4: Gradering av tillit til dokumentasjonen med GRADE	140
Vedlegg 5: Vaksineeffekt mot demens	145
Vedlegg 6: Nordisk samarbeidsgruppe	154
REFERANSER	155

Hovedbudskap

Helvetesild kan i praksis ramme hele befolkningen, livstidsrisikoen er ca 30 %. Hovedsakelig rammes eldre og personer med redusert immunforsvar. WHO anbefaler medlemsland å vurdere vaksinasjon mot helvetesild i voksevakinasjons-program for å bidra til en god alderdom. FHI har vurdert vaksineeffekt, sikkerhet, kostnadseffektivitet og budsjettkonsekvenser ved innføring av tilbud om rekombinant helvetesildvaksine i det norske voksevakinasjonsprogrammet. Tiltaket vurderes i helsetjeneste-, utvidet helse-tjeneste- og samfunnsperspektiv.

- Vaksinen beskytter svært godt mot helvetesild og komplikasjoner av dette i alle aldersgrupper over 50 år. Tilgjengelige data tyder på vedvarende god beskyttelse i minst 11 år.
- I samfunnsperspektivet er vaksinasjon ved 65 eller 70 år gunstigst, mens 70 år er gunstigere i helsetjeneste- og utvidet helsetjenesteperspektiv.
- Tiltaket vil sannsynligvis ikke bli ansett som kostnadseffektivt ved nåværende listepriis fra et utvidet helseperspektiv, gitt at man legger til grunn en grense for kostnadseffektivitet på NOK 275 000 per gode leveår. En prisreduksjon på mer enn 57% vil kunne endre konklusjonen.
- Dersom helvetesildvaksinen av budsjett hensyn tilbys ett årskull i program, vurderer FHI at det kan være en fordel å gi tilbudet til 65-åringene, eventuelt med et midlertidig opphentingsprogram for eldre.
- De totale budsjettkonsekvensene ved full listepriis vil være rundt 230 millioner NOK årlig dersom vaksinen kun tilbys til hvert kull som fyller 65 år.
- Autonomi, fordeling og muligheten til å utjevne sosial ulikhet i helse er sentrale aspekter i vurderingen av om vaksinen skal inkluderes i program.

Tittel:

Vaksine mot helvetesildvaksine i voksevakinasjonsprogram: fullstendig metodevurdering

Hvem står bak denne publikasjonen?

Folkehelseinstituttet

Når ble litteratursøket avsluttet?

1. april, 2025

Fagfellevurdering

Faglig referansegruppe for nasjonale vaksinasjonsprogram og referansegrupper tilknyttet voksevakinasjonsprogrammet

Sammendrag

Innledning

Helvetesild (herpes zoster, HZ) kjennetegnes av smerter, nesten alltid i kombinasjon med utslett, og skyldes reaktivering av viruset som forårsaker vannkopper hos yngre. Smertene ved HZ er ofte vanskelig å behandle og påvirker livskvaliteten i betydelig grad. De fleste blir friske i løpet av en måned, men alvorlige komplikasjoner som encephalitt forekommer. Opptil en tredjedel av pasientene får komplikasjoner, hyppigst (5-30 %) postherpetisk nevralgi (PHN) med langvarige smerter. Omtrent 10–15 % får utslett rundt øyet (herpes zoster ophtalmicus, HZO), som kan føre til senskader som svekket syn. 10 % får gjentatte utbrudd.

Sykdommen kan ramme alle som har hatt vannkopper, i praksis hele befolkningen. En av tre får HZ i løpet av livet, hovedsakelig rammes eldre og personer med redusert immunforsvar. Forekomsten øker med økende alder, blant personer over 85 er den dobbelt så høy som tidlig i 50-årene. Særlig øker forekomsten fra 50–60 års alderen, så mange som 2 av 3 er eldre enn 50 år. De fleste pasientene behandles i primærhelsetjenesten, men omtrent 10 % er i kontakt med spesialisthelsetjenesten. Det er godt dokumentert at HZ og komplikasjoner av HZ medfører betydelig belastning for helsevesenet og samfunnet. Antiviral behandling reduserer risikoen for alvorlig forløp og komplikasjoner, men forutsetter riktig diagnostikk og tidlig behandlingsstart.

Det er forventet at belastningen på helsevesenet forbundet med HZ vil øke i årene som kommer, fordi flere blir eldre og flere bruker immundempende legemidler.

Hensikt

Formålet med denne metodevurderingen er å evaluere rekombinant vaksine mot HZ i program, (Shingrix, RZV, to doser med to måneders intervall). RZV fikk markedsføringstillatelse i 2018, og er nå eneste tilgjengelige vaksine mot HZ i Norge. RZV er godkjent til bruk for alle som er 50 år eller eldre, og personer over 18 år med økt risiko for HZ. Direktoratet for medisinske produkter (DMP) leverte i 2023 en hurtigmetodevurdering om RZV bør tilbys gjennom blåreseptforskriften til personer over 18 år med særlig økt risiko for HZ. Risikogrupper fra 18 til 50 år omtales derfor ikke i denne rapporten.

De fleste land det er naturlig for Norge å sammenligne seg med har i første omgang valgt å tilby vaksine i program til personer med svekket immunforsvar, i tillegg har enkelte land anbefaling i program knyttet til alder.

Vi vurderer vaksineeffekt, sikkerhet, kostnadseffektivitet, programhensyn og budsjettkonsekvenser ved innføring av tilbud om vaksine mot HZ til hele eller deler av befolkningen over 50 år i Norge. Tiltaket vurderes i helsetjeneste-, utvidet helsetjeneste- og samfunnsperspektiv. I tillegg legges det vekt på målet om å redusere sosiale helseforskjeller og hensynet til autonomi.

Klinisk effekt og sikkerhet

Vurderingen dekker publikasjoner om vaksineeffekt og sikkerhet for RZV fra randomiserte kontrollerte studier og observasjonsstudier publisert fram til 1. april 2025, nyere publikasjoner omtales i diskusjonen. Resultatene inkluderer beskyttelse mot HZ og komplikasjoner av HZ. Tilliten til dokumentasjonen ble vurdert ved bruk av GRADE-systemet.

Vaksinen ga stor reduksjon i risiko for HZ; vaksineeffekten i randomiserte kliniske studier var 95 %, mens store observasjonsstudier har vist vaksineeffekt på 80 %. Observasjonsstudiene hadde kortere oppfølgingstid, eldre deltakere og inkluderte immunosupprimerte personer. Det var ingen signifikant forskjell i effekt mellom aldersgrupper, men både randomiserte studier og observasjonsstudier viste tendens til avtagende effekt med økende alder. Observasjonsstudiene viste vaksineeffekt mot HZO på 80 %, og 77 % mot PHN. Tilgjengelige data tyder på vedvarende god beskyttelse mot HZ og komplikasjoner av HZ i minst 11 år. Dersom vaksinerte likevel får HZ, beskytter vaksinen mot redusert livskvalitet. Vaksinen reduserer muligens risiko for demens, men det er usikkerhet knyttet til omfanget av en slik effekt. For hjerte- og karsykdommer og dødelighet er det foreløpig uklart om vaksinen reduserer risikoen.

RZV er en relativt reaktogen vaksine, og en betydelig andel av de vaksinerte oppga lokale og systemiske bivirkninger, som utmattelse, muskelsmerter og hodepine. Reaksjonene kan være kraftige, men de fleste er ikke alvorlige og av kort varighet (2-3 dager). Bivirkninger forekom hyppigere hos yngre enn eldre. Det er etter markedsføring vist økt forekomst av Guillain-Barré syndrom (GBS) tilsvarende 6-12 ekstra tilfeller per 1 million administrerte doser. GBS kan også forekomme som en komplikasjon av HZ i samme størrelsesorden (ca 5-30 ekstra tilfeller per million HZ tilfeller).

Vurderinger knyttet til vaksineprogram

Erfaringene fra andre land er at de, basert på budsjettkonsekvensene, har anbefalt vaksine i program til enkeltalderskohorter (eventuelt med begrenset catch-up). Hvis tilbudet om HZ-vaksine gis til én alderskohort, slik som for pneumokokkvaksine, bør et midlertidig opphentingstilbud til eldre aldersgrupper vurderes, ettersom risiko for HZ og komplikasjoner av HZ øker med økende alder. Dersom helvetsildvaksine tas inn i program bør kommunene sørge for et tilbud gjennom hele året, både lokal og sentral organisering må tilpasses dette. FHI mener særskilte regler for rekvireringsrett av RZV i program bør vurderes.

De største hindringene for vaksinasjon mot HZ er manglende kunnskap og økonomiske utfordringer. FHIs vurdering er at det er behov for målrettet informasjons- og kommunikasjonsarbeid for å støtte helsepersonell og bidra til økt vaksinerings. Informasjon vil bidra til økt autonomi ved at flere får kunnskap om vaksinen, effekten forsterkes eventuelt ved informasjonskampanjer tilknyttet program. I dag hindrer prisen (rundt 4 500 kr i tillegg til kostnad for å få satt vaksinen) flere i å ta vaksinen. Fordeling og muligheten for å utjevne sosial ulikhet i helse er sentrale aspekter i vurderingen av om vaksinen skal inkluderes i program.

Helseøkonomi

Med utgangspunkt i en dynamisk epidemiologisk modell utførte vi en helseøkonomisk evaluering. Kostnadseffektivitetsanalysen ble gjort i både et helsetjenesteperspektiv, et utvidet helsetjenesteperspektiv og et samfunnsperspektiv. Evalueringen inkluderte kostnader knyttet til behandling og oppfølging av HZ og komplikasjoner av HZ i primærhelsetjenesten, men ikke eventuelle komplikasjoner knyttet til død, kardiovaskulære komplikasjoner og demens. Analysen sammenligner forventede kostnader uttrykt i norske kroner (NOK) og helseeffekter målt i kvalitetsjusterte leveår (QALYs) ved tilbudet. Resultatene er uttrykt som inkrementell kostnadseffektivitetsratio (ICER), dvs. forventede kostnader (NOK) per enhet av helsegevinst (QALY). Siden HZ oftest er kortvarig og vanligvis ikke dødelig regnes alvorligheten som lav, med antatt terskel for kostnadseffektivitet på 275 000 NOK per QALY.

I hovedscenariot (vaksinasjon ved 65 år med tilbud om opphentingsvaksinasjon til de som fyller 70 og 75 år de første fem årene, 75 % dekning, 95 % vaksineeffektivitet, 2,5 % avtagende effekt per år og listeprisen på vaksinen), førte vaksinasjon til flere QALYs og høyere kostnader, med en ICER på omtrent 474 000, 574 000 og 518 000 NOK per QALY oppnådd, i henholdsvis helsetjeneste-, utvidet helsetjeneste- og samfunnsperspektiv. Analysene viste at resultatene var spesielt følsomme for antakelser om vaksinepris, diskontering, forekomst av HZ, og andelen av pasienter med sterke smerter.

I samfunnsperspektivet gir vaksinasjon ved 65 og 70 år omtrent lik ICER, mens vaksinasjon ved 70 år gir lavest ICER i helsetjeneste- og utvidet helsetjenesteperspektiv. De totale budsjettkonsekvensene ved full listepris vil være rundt 234 millioner NOK årlig dersom vaksinen kun tilbys til 65-åringer, med et tillegg på 81 millioner NOK knyttet til etablering av beredskapslager det første året. Ved midlertidig opphentingsvaksinasjonstilbud for 70- og 75-åringer de første fem årene tilkommer en ekstrakostnad på rundt 136 millioner NOK knyttet til beredskapslager det første året, og 370 millioner NOK årlig de første fem årene knyttet til innkjøp og administrasjon.

Diskusjon

Vi mangler kunnskap om effekten av vaksinen utover 11 år, og behovet for oppfriskningsdoser er uavklart. Det er også behov for kunnskap om RZV bør tilbys til personer som har vedvarende symptomer etter HZ, nylig har gjennomgått sykdommen eller har hatt flere episoder med HZ tidligere. Foreløpig har vi lav tiltro til at vaksinasjon mot HZ påvirker risiko for død og hjerte- og karsykdom. Vaksinen gir muligens en reduksjon i

risikoen for demens. Ettersom datagrunnlaget utelukkende baserer seg på observasjonsstudier, er det imidlertid usikkerhet knyttet til både størrelsen på effekten, og hvor stor del av risikoreduksjonen som faktisk skyldes vaksinen og ikke systematiske skjevheter. En eventuell beskyttelse mot demens bør derfor forstås som en mulig sekundærgevinst til den primære målsettingen om å forebygge HZ og tilhørende komplikasjoner dersom vaksinen inkluderes i voksenvaksinasjonsprogrammet. Dersom effekttestimatene for demens (eller andre alvorlige utfall som dødelighet og kardiovaskulære hendelser) blir dokumentert med større sikkerhet, bør nytten og kostnadseffektiviteten revurderes, da selv en liten reell effekt vil ha stor betydning.

Fra et utvidet helsetjenesteperspektiv vil RZV i program ikke bli ansett som kostnadseffektivt ved nåværende listepriis, gitt at man legger til grunn en terskelverdi for kostnadseffektivitet på NOK 275 000 per gode leveår. En prisreduksjon på mer enn 57 % vil gjøre at RZV anses kostnadseffektiv i program i det utvidete helsetjenesteperspektivet. Den totale nytten av RZV i et samfunnsperspektiv, og verdier knyttet til fordeling og autonomi er vanskelige å belyse i den helseøkonomiske analysen. Fra et samfunnsperspektiv blir vaksinasjonskostnadene i større grad oppveid av reduserte kostnader til helse- og produksjonstap. Det er utfordrende å trekke en tydelig konklusjon i dette perspektivet, siden det relevante terskelnivået er ukjent, men dersom verdien av et statistisk leveår legges til grunn vil RZV vurderes som kostnadseffektivt i program i et samfunnsperspektiv.

Konklusjon

RZV beskytter svært godt mot HZ og komplikasjoner av dette. Tilgjengelige data tyder på god beskyttelse i minst 11 år. De største hindringene for økt vaksinasjon mot HZ utenom program er manglende kunnskap og økonomiske utfordringer. Autonomi, fordeling og muligheten for å utjevne sosial ulikhet i helse er sentrale aspekter i vurderingen av om vaksinen skal inkluderes i program. Vaksinasjon vil sannsynligvis ikke anses kostnadseffektivt fra et utvidet helsetjenesteperspektiv ved nåværende listepriis. Det er ikke mulig å trekke en tydelig konklusjon i et samfunnsperspektiv.

Foreløpig er det usikkerhet knyttet til assoasiasjon mellom vaksinen og risiko for demens. En eventuell beskyttelse mot demens bør derfor forstås som en mulig sekundærgevinst til den primære målsettingen om å forebygge HZ og tilhørende komplikasjoner. Dersom effekttestimatene for demens (eller andre alvorlige utfall som dødelighet og hjerte- og karsykdom) blir dokumentert med større sikkerhet, bør nytten og kostnadseffektiviteten revurderes, da selv en liten reell effekt vil ha stor betydning.

Dersom RZV tas inn i program og av budsjettensyn kun tilbys ett årskull, vurderer FHI at det kan være en fordel å gi tilbudet til 65-åringene. I så fall bør et midlertidig opphentingstilbud til eldre aldersgrupper vurderes, ettersom risiko for HZ og komplikasjoner av HZ øker med økende alder.

Key messages

Shingles can affect the entire population, with a life-time risk of about 30%. It primarily affects older adults and individuals with weakened immune systems. The WHO recommends that countries consider shingles vaccination in adult immunization programs to support healthy aging. The Norwegian Institute of Public Health (NIPH) has assessed the effectiveness, safety, cost-effectiveness, and budget impact of introducing the recombinant shingles vaccine into the Norwegian adult immunization program. The measure is evaluated from a healthcare, extended healthcare, and societal perspective.

- The vaccine offers strong and long-lasting (at least 11 years) protection against shingles and related complications in all age groups over 50 years.
- Vaccination at age 65 or 70 appears most favorable, depending on the perspective used.
- At the current list price, the vaccine is unlikely to be considered cost-effective from an extended healthcare perspective, assuming a cost-effectiveness threshold of NOK 275,000 per quality-adjusted life year. A price reduction of more than 57% could change this conclusion.
- If, for budgetary reasons, the shingles vaccine is offered to only one age cohort within the program, the NIPH considers it advantageous to target 65-year-olds, potentially with a temporary catch-up program for older individuals.
- Annual costs at full list price would be around NOK 230 million if the vaccine is offered only to each cohort turning 65.
- Autonomy, equity, and the potential to reduce social inequalities in health are central considerations in deciding whether the vaccine should be included in the program.

Title:
Shingles vaccination for adults in the national immunization program – health technology assessment

Publisher:
The Norwegian Institute of Public Health

When was the literature search concluded?
April, 2025

Peer review:
The national immunization technical advisory group, and advisory groups related to the adult immunization program

Executive summary

Introduction

Shingles (herpes zoster, HZ) is characterized by pain, almost always accompanied by a rash, and is caused by reactivation of the virus that causes chickenpox in childhood. The pain associated with HZ is often difficult to treat and significantly affects quality of life. Most people recover within a month, but serious complications such as encephalitis may occur. Up to one third of patients develop complications, most commonly (5–30%) postherpetic neuralgia (PHN) with long-lasting pain. Around 10–15% develop rash around the eye (herpes zoster ophthalmicus, HZO), which can lead to sequelae such as impaired vision. Ten percent experience recurrent episodes.

The disease can affect anyone who has had chickenpox—essentially the entire population. About 30% will develop HZ during their lifetime, primarily older adults and people with weakened immune systems. Incidence increases with age; among those over 85 it is twice as high as among people in their early 50s. Incidence rises notably from age 50–60, and as many as two-thirds of cases occur in individuals over 50 years. Most patients are treated in primary care, but about 10% are seen in specialist health services. HZ and its complications impose a substantial burden on the healthcare system and society. Antiviral treatment reduces the risk of severe disease and complications but requires correct diagnosis and early initiation. The burden of HZ on healthcare is expected to increase in the coming years, as more people live to older age and more individuals use immunosuppressive medications.

Objective

The aim of this health technology assessment is to evaluate the recombinant vaccine against HZ (Shingrix, RZV, two doses two months apart) for inclusion in the national immunization program. RZV received marketing authorization in 2018 and is currently the only available HZ vaccine in Norway. It is approved for use in adults aged 50 years and older, and adults aged 18 years or older at increased risk of HZ. In 2023, the Norwegian Medical Products Agency (DMP) conducted a rapid assessment on whether RZV should be reimbursed for high-risk individuals aged 18 and above. Therefore, risk groups aged 18–50 are not discussed in this report.

Most peer countries have initially chosen to offer vaccination in the program to immunocompromised individuals, while some have age-based recommendations as well.

We assess vaccine effectiveness, safety, cost-effectiveness, implementation considerations, and budget impact of introducing HZ vaccination to all or parts of the population aged 50 years or older in Norway. The evaluation includes healthcare, extended healthcare, and societal perspectives. Reducing social health inequalities and considerations of autonomy are also emphasized.^f

Effectiveness and safety

This assessment covers data on vaccine effectiveness and safety for RZV from randomized controlled trials and observational studies published up to April 1, 2025; newer publications are discussed separately. Outcomes include protection against HZ and its complications. Certainty of evidence was evaluated using the GRADE approach.

The vaccine greatly reduces the risk of HZ: efficacy in randomized trials was 95%, and large observational studies have shown approximately 80% effectiveness. Observational studies had shorter follow up, older participants, and included immunosuppressed individuals. There was no significant difference in effect between age groups, although both trial and observational data show a tendency toward declining effectiveness with increasing age. Observational studies found 80% effectiveness against HZO and 77% against PHN. Available data suggest sustained protection against HZ and its complications for at least 11 years. Among individuals who develop HZ despite vaccination, the vaccine protects against reduced quality of life. The vaccine may reduce the risk of dementia, but the extent of this effect remains uncertain. For cardiovascular disease and mortality, it is still unclear whether the vaccine reduces risk.

RZV is relatively reactogenic: many vaccine recipients reported local and systemic adverse reactions such as fatigue, muscle pain, and headache. Reactions may be strong but are generally nonserious and shortlived (2–3 days). Side effects occurred more frequently in younger adults than in older adults. Postmarketing data show an increased incidence of Guillain–Barré syndrome (GBS) of 6–12 additional cases per 1 million doses administered. GBS can also occur as a complication of HZ at a similar rate (approximately 5–30 additional cases per million HZ cases).

Immunization program considerations

Experiences from other countries show that, due to budget impact, HZ vaccination has often been recommended for single-year age cohorts (with limited catch-up). If HZ vaccination is offered to one cohort, as with pneumococcal vaccination in the national immunization program for adults Norway, temporary catch-up for older age groups should be considered, as the risk of HZ and complications increases with age. If RZV is included in the program, municipalities should ensure year-round access, and both local and central organizational structures may need adjustments. The Norwegian Institute of Public Health (NIPH) believes that specific regulations regarding prescribing rights for RZV should be considered.

The main barriers to HZ vaccination are lack of knowledge and financial barriers. NIPH considers targeted information and communication efforts necessary to support healthcare personnel and increase vaccination uptake. Better information enhances autonomy by enabling more people to make informed decisions, and campaign-based

communication may strengthen these effects. Currently, cost (around NOK 4,500 plus administration fees) prevents many from receiving the vaccine. Equity and the ability to reduce social health disparities are key considerations in deciding on program inclusion.

Health economics

Using a dynamic epidemiological model, we conducted a health economic evaluation. Cost-effectiveness analysis was performed from healthcare, extended healthcare, and societal perspectives. Costs included treatment and follow-up of HZ and complications in primary care, but excluded costs related to death, cardiovascular outcomes, and dementia. The analysis compares expected costs (in NOK) and health gains measured in quality-adjusted life years (QALYs). Results are expressed as incremental cost-effectiveness ratios (ICERs). Since HZ usually is of short duration and rarely fatal, severity is considered low, with a probable cost-effectiveness threshold of NOK 275,000 per QALY. In the main scenario (vaccination at age 65 with catch-up at ages 70 and 75 for the first five years, 75% uptake, 95% efficacy, 2.5% annual waning, and list price), vaccination generated additional QALYs at higher cost, with ICERs of approximately 474,000, 574,000, and 518,000 NOK per QALY gained in the healthcare, extended healthcare, and societal perspectives, respectively. Results were particularly sensitive to assumptions about vaccine price, discount rate, HZ incidence, and the proportion of patients with severe pain. In the societal perspective, vaccination at ages 65 and 70 yields similar ICERs, while age 70 gives the lowest ICER in the healthcare and extended healthcare perspectives. Budget impact at full list price is estimated at around NOK 234 million annually if vaccination is offered only to individuals turning 65, plus NOK 81 million in the first year for establishing stockpiles. With temporary catch-up for 70- and 75-year-olds, additional stockpile costs of NOK 136 million occur in the first year, and annual costs of NOK 370 million during the five-year catch-up period.

Discussion

Evidence on vaccine effects beyond 11 years is lacking, and the need for booster doses is unknown. More knowledge is also needed on whether RZV should be offered to individuals with persistent HZ symptoms, recent HZ, or multiple previous HZ episodes. Evidence remains weak regarding effects on mortality and cardiovascular disease. The vaccine may reduce dementia risk, but as current data are limited to observational studies, there is uncertainty about the size of the effect and the extent to which it reflects causality rather than bias. Any protective effect against dementia should therefore be considered a potential secondary benefit, not a primary aim of inclusion in the national immunization program. If evidence for effects on dementia or other severe outcomes (mortality, cardiovascular events) becomes more robust, value and cost-effectiveness should be reassessed, as even small real effects would have significant impact.

From an extended healthcare perspective and at current list price, RZV will not be considered cost-effective given a threshold of NOK 275,000 per QALY. A price reduction of more than 57% would change this conclusion. Societal benefits and values related to equity and autonomy are difficult to capture in economic modelling. From a societal

perspective, vaccination costs are more strongly offset by reduced healthcare and productivity losses. Because an appropriate threshold is unknown, conclusions remain uncertain; however, using the value of a statistical life as a reference entails that RZV is considered cost-effective in a societal perspective.

Conclusion

RZV provides strong protection against HZ and its complications, with protection lasting at least 11 years. Lack of knowledge and financial barriers are major obstacles to increasing vaccination outside the program. Autonomy, equity, and the potential to reduce social health inequalities are key considerations in assessing program inclusion. At current list price, vaccination is unlikely to be cost-effective from an extended healthcare perspective, and conclusions from a societal perspective remain uncertain.

There is still uncertainty regarding the association between vaccination and dementia risk. Any potential cognitive benefit should be considered secondary. If effects on dementia or other severe outcomes are confirmed with more certainty, benefit and cost-effectiveness should be reassessed.

If RZV is introduced into the program but offered only one age cohort for budgetary reasons, NIPH considers it advantageous to offer it to 65-year-olds. In that case, temporary catch-up for older age groups should be considered because the risk of HZ and its complications increase with age.

Forord

Helvetesild (herpes zoster, HZ) er en smertefull virussykdom som skyldes reaktivering av det samme viruset som gir vannkopper. Den kan ramme alle som har hatt vannkopper eller fått vannkoppevaksine, i praksis vil det si hele den voksne befolkningen. Om trent en av tre får helvetesild i løpet av livet, forekomsten øker med økende alder og ved redusert immunforsvar. For de som rammes påvirkes livskvaliteten i betydelig grad, men for de fleste er varigheten relativt kort, selv om opptil en tredjedel får komplikasjoner. Noen får senskader, men dødeligheten er lav. Tilgjengelig behandling er ofte utilstrekkelig og forutsetter tidlig oppstart. Vi forventer en økning i antall tilfeller, og dermed større sykdomsbyrde og belastning på helsevesenet knyttet til HZ, fordi flere blir eldre, forventet levealder øker og flere bruker immundempende legemidler. En vaksine som gir beskyttelse mot HZ og komplikasjoner av HZ er tilgjengelig i Norge.

Verdens helseorganisasjon (WHO) har i sine globale og europeiske vaksinasjonsstrategier frem mot 2030 fokus på å sikre et tilbud om vaksiner gjennom hele livsløpet(1). Anbefalinger om bruk av vaksine mot HZ ble foreslått av WHO's strategiske rådgivende ekspertgruppe (SAGE) i deres møte i mars 2025, og ble deretter godkjent av WHO(2). I juli 2025 kom WHO med «position paper on herpes zoster vaccines», der de anbefaler medlemsland å vurdere vaksinasjon mot HZ i vokseenvaksinasjonsprogram for å bidra til en god alderdom(3). De anbefaler vaksiner for å forebygge HZ hos eldre voksne i land hvor sykdommen anses som et viktig folkehelseproblem, og vektlegger at nasjonale vurderinger knyttet til sykdomsbyrde, modellering av vaksineeffekt og kostnadseffektivitet bør ligge til grunn for beslutningen.

FHI har siden høsten 2021 arbeidet med en fullstendig metodevurdering av vaksine mot HZ i vokseenvaksinasjonsprogram. Denne metodevurderingen evaluerer om Shingrix (RZV), som eneste markedsførte helvetesildvaksine i Norge nå, bør tilbys som et tiltak rettet mot hele eller deler av den voksne befolkningen over 50 år. Vi velger å se bort fra gruppen over 18 år med økt risiko for HZ som også har indikasjon for vaksinen, siden anbefalinger knyttet til dette ble levert til departementet våren 2023. Metodevurderingen dekker publikasjoner fram til 1. april 2025, nyere publikasjoner omtales i diskusjonen. FHI har gjennomført en fullstendig metodevurdering om vannkoppevaksine til barn i barnevaksinasjonsprogrammet i samme periode som arbeidet med metodevurderingen av vaksine mot HZ har pågått. Bidragsyterne i disse to arbeidsgruppene har vært delvis overlappende. Arbeidet med den systematiske gjennomgangen av vaksinsens effekt er gjennomført som et nordisk samarbeid.

Mot slutten av perioden vi har jobbet med denne metodevurderingen ble det publisert flere studier om sammenheng mellom vaksine mot HZ og demens. Siden det er usikkerhet knyttet til effekt mot demens og tidsrammen vår er begrenset, har vi valgt å ikke tilpasse den helseøkonomiske modellen vår til å omfatte eventuell effekt mot demens. Arbeidet er internt finansiert.

Over lengre tid har det vært varslet et politisk ønske om å avklare hvilke prinsipper som skal ligge til grunn for prioritering av folkehelsetiltak, i forhold til prioriteringskriteriene nytte, ressursbruk og alvorlighet som benyttes i helse- og omsorgssektoren. Den nye prioriteringsmeldingen, Meld. St. 21 (2025-2025) [«Helse for alle - Rettferdig prioritering i vår felles helsetjeneste»](#) viderefører de tre nevnte kriteriene i helsetjenesten og varsler at regjeringen vil utrede hvordan prosessen for å vurdere offentlig finansiering av vaksiner i program kan tilpasses utredningsinstruksens krav. I etterkant har et offentlig utvalg gjennom NOU 2025:8 [«Folkehelse – verdier, kunnskap og prioritering»](#) anbefalt at vaksiner, og andre folkehelsetiltak, vurderes i et samfunnsperspektiv med prioriteringskriteriene nytte, kostnad, fordeling og autonomi. Vi har valgt å presentere våre resultater fra både et rent helsetjenesteperspektiv, et utvidet helsetjenesteperspektiv og et samfunnsperspektiv, og belyse alle de nevnte prioriteringskriteriene.

Metodevurderingen ble oversendt til Faglig referansegruppe for nasjonale vaksinasjonsprogram og referansegrupper for voksevakinasjonsprogrammet 19. desember 2025. Metodevurderingen ble behandlet og godkjent internt i FHI av områdeledelsen i område for smittevern 19. januar 2026 og av toppledelsen 29. januar 2026.

Metodevurderingen er ment å inngå som beslutningsgrunnlag for Helse- og omsorgsdepartementet.

Vi takker Folkhälsomyndigheten i Sverige, for bidrag til å gjennomføre helseøkonomisk analyse. Takk også til Katrine Frønsdal for bidrag i metodedelen. Takk til alle eksterne og interne fagfeller som har gjennomgått og gitt innspill til metodevurderingen og en stor takk til den nordiske samarbeidsgruppen (vedlegg 7), som bidro i den systematiske litteraturgjennomgangen.

Folkehelseinstituttet tar det fulle ansvaret for synspunktene som er uttrykt i rapporten.

Oppgitte interessekonflikter

Alle forfattere, eksperter og fagfeller har fylt ut et skjema som kartlegger mulige interessekonflikter. Ingen oppgir interessekonflikter.

Preben Aavitsland
Fungerende områdedirektør

Siri Helene Hauge
Avdelingsdirektør

Ordliste og forkortelser

Begrep/ forkortelse	Forklaring
AIP	Apotekenes maksimale innkjøpspris, omtales også som listepris
AMSTAR	Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews
ATC	Anatomical Therapeutic Chemical Classification System
AUP	Apotekenes maksimale utsalgspris
BIVAK	Register over bivirkninger etter vaksinasjon meldt av helsepersonell
CI	Confidence interval, se konfidensintervall
CNS	Sentralnervesystemet
Diskontering	Metodisk valg innen helseøkonomi som tillegger helseeffekter og kostnader som kommer i fremtiden lavere vekt enn helseeffekter og kostnader som inntreffer i dag.
DMP	Direktoratet for medisinske produkter
DNA	Deoxyribonucleic acid (arvestoff)
FHI	Folkehelseinstituttet
GBS	Guillan-Barré-syndrom
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
GSK	GlaxoSmithKline Biologicals AS
HOD	Helse- og omsorgsdepartementet
HR	Hazard ratio
HTA	Health Technology Assessment (metodevurdering)
HZ	Herpes zoster (helvetesild)
HZO	Herpes zoster ophthalmicus
ICER	Incremental Cost-Effectiveness Ratio. På norsk brukes noen ganger også IKER.
IgG	Immunoglobulin G
IgM	Immunoglobulin M
IM	Intramuskulært
IQR	Interquartile range (et mål på statistisk spredning)
KCE	Belgian Health Care Knowledge Center

KI	Konfidensintervall (mål på hvor gode estimatene er)
mRNA	messenger ribonukleinsyre (kopi av et gen som inneholder instruksjoner til å lage et protein, fungerer som budbringer i celler)
MSIS	Meldingssystem for smittsomme sykdommer
NNV	Number needed to vaccinate (antallet som må vaksineres for å unngå en hendelse)
NOK	Norske kroner
NORSURV	Improvements to the Norwegian surveillance systems for infectious diseases
NorSyss	Det norske syndromovervåkingssystemet (Norwegian Syndromic Surveillance System)
NPR	Norsk Pasientregister (behandling i spesialisthelsetjenesten)
NRSI	Non-randomized studies of intervention; observasjonsstudie
NSAID	Non-steroid anti-inflammatory drugs
OR	Odds ratio
PCR	Polymerase chain reaction (metode for å lage mange kopier av en bestemt DNA-sekvens)
PHN	Postherpetisk nevralgi
PICOS	Population Intervention Comparison Outcome Study design
QALY	Quality-adjusted life year
RCT	Randomized controlled trial; randomisert kontrollert studie
REML	Restricted maximum likelihood
RoB	Risk of Bias (risiko for systematisk skjevhet)
RR	Relativ risiko
RZV	Rekombinant zoster vaksine (Shingrix)
SAGE	WHO's strategic advisory group of experts (rådgivende ekspertgruppe)
SYSVAK	Nasjonalt vaksinasjonsregister
VE	Vaksineeffekt: efficacy (RCT) / effectiveness (observasjonsstudier)
VZV	Varicella-zostervirus
VVP	Voksenvaksinasjonsprogrammet i Norge
WHO	World Health Organization (Verdens helseorganisasjon)
ZOE (-LTFU)	Zoster Efficacy study (- long term follow up)
ZVL	Zostavax live vaccine; levende svekket zoster-vaksine (Zostavax)

Helseproblemet, dagens praksis og vaksinen

Sykdomsbyrde

Patogen og smitemåte

Helvetesild (herpes zoster, HZ) skyldes varicella-zostervirus (VZV). Viruset tilhører herpesvirusfamilien, en gruppe virus som ikke forsvinner fra kroppen etter primærinfeksjon, men blir liggende i dvale i nerveganglier, med mulighet for reaktivering senere i livet. Dette innebærer at VZV kan forårsake to sykdommer: vannkopper (varicella) ved primærinfeksjon og HZ som sekundærinfeksjon etter reaktivering.

VZV smitter bare mellom mennesker, og er lite motstandsdyktig utenfor menneskekroppen. Vannkopper er svært smittsomt og viruset spres hovedsakelig via luftbåren/dråpesmitte fra luftveiene og ved direkte kontakt med væske fra blemmer.

Det finnes vaksiner mot vannkopper, som inneholder levende svekket VZV. Tidligere fantes også en helvetesildvaksine med levende svekket VZV. Personer med normalt immunforsvar som tidligere har hatt vannkopper eller fått vannkoppevaksine, er immune mot VZV og får hverken vannkopper eller HZ ved smitte fra personer som har vannkopper eller HZ. Derimot kan ikke-immune personer utvikle vannkopper dersom de smittes med VZV fra personer med vannkopper eller HZ (4). Som nevnt er smitterisikoen høy ved vannkopper, mens den normalt er betydelig lavere ved HZ. Smitte ved HZ skjer som oftest ved direkte kontakt med væske fra åpne blemmer, men luftbåren smitte kan være aktuelt ved disseminert HZ eller hos immunsupprimerte, hvor virusmengden kan være høyere.

Når en person får HZ skyldes det altså ikke ny smitte, men reaktivering av hvilende VZV. Oftest er dette hvilende VZV fra vannkopper tidligere i livet, men det er også mulig å utvikle HZ grunnet reaktivering av levende svekket vaksinevirus, selv om dette ser ut til å skje mye sjeldnere enn etter gjennomgått sykdom (estimert rundt 80–90 % lavere forekomst) (5, 6).

Reaktivering av VZV hindres av immunforsvaret (VZV-spesifikke cellulære immunmekanismer). Immuniteten holdes sannsynligvis ved like både gjennom subklinisk reaktivering (endogen boosting) og ved eksponering for viruset fra andre (eksogen boosting). Modelleringsstudier tidlig på 2000-tallet indikerte at vellykkede vaksinasjonsprogram

mot vannkopper, som førte til at sykdommen nærmest forsvant, ville føre til en stor økning i HZ i minst 50 år fremover fordi den eksogene boostingen forsvant. Nyere modellingsstudier, som bl.a. tar hensyn til i hvilken grad ulike aldergrupper (f.eks. småbarn og eldre) omgås, forespeiler imidlertid en betydelig lavere økning i HZ etter innføring av vannkoppevaksine i program. Dette stemmer langt bedre overens med det som er sett i land som nå har vaksinert mot vannkopper i mange år (7).

Helvetesild (herpes zoster, HZ)

Smerter er det dominerende symptomet, opptil 94 % av pasientene rapporterer om smerter (8-10), derav navnet helvetesild. Oftest er smerten moderat til sterk, i ulike studier har 25 % til over 60 % av pasientene rapportert om smerteintensitet 7–10 på en skala fra 0 til 10, der 10 er verst tenkelige smerte (8, 10, 11). Smerten kan være både konstant eller intermitterende, nociseptiv (skyldes skade av vev med nerveceller som er ansvarlige for å føle skade eller betennelse, slik smerte beskrives ofte som skarp, verkende eller bankende) og nevropatisk (skyldes skade på selve nervefibrene, beskrives ofte som brennende eller prikkende). Mange pasienter får også endret følsomhet i huden, slik at vanlige stimuli som berøring oppleves ubehagelig eller smertefullt.

Smerten knyttet til HZ er ofte vanskelig å behandle. Den varer i snitt rundt 30 dager og kan gi dårlig søvn, vedvarende utmattelse, fysisk inaktivitet, utfordringer med påkledning, personlig hygiene, matinntak og humør (8). Studier viser at livskvalitet og daglig aktivitet påvirkes mer desto sterkere smerte, og at HZ er forbundet med henholdsvis 13 % og 15 % reduksjon i selvrapportert psykisk og fysisk livskvalitet (12-14). Svekket immunforsvar øker risikoen for utbredt og langvarig utslett og smerte (8, 9).

Sykdommen deles gjerne inn i prodromal, akutt, subakutt og kronisk fase definert basert på varighet og med ulike kliniske kjennetegn, se tabell 1 (14).

Tabell 1: Kjennetegn og typisk varighet av fasene i forløpet av HZ

Fase	Kjennetegn	Varighet
Prodromal (forstadium)	Uvelhet, lysskyhet, hodepine og feber med ledsagende smerte, prikking eller kløe i et hudområde før utslettet oppstår.	2-4 dager før debut av utslett
Akutt	Smertefullt, ensidig rødt utslett som følger et dermatom og i løpet av 3-5 dager utvikler seg til grupper av væskefylte blemmer, pustler, sår og skorper. Andre kliniske bilder som visceral HZ og zoster sine herpete kan forekomme.	2-4 uker etter debut av utslett
Subakutt	Opptil 1 av 3 pasienter får komplikasjoner. De vanligste komplikasjonene er okulære, nevrologiske og hudrelaterte. Potensielt vedvarende smerte, skorper eller misfarging i huden, som oftest gradvis bedring.	Ca 1-3 måneder etter debut av utslett
Kronisk	Vedvarende smerter (PHN) eller plager fra andre komplikasjoner (oftest i nervesystemet, øyne eller hud hud). Varige senskader forekommer.	Mer enn 3 måneder etter debut av utslett

Prodromal fase

80 % av pasientene har prodromale symptomer, før sykdommen bryter ut, se tabell 1. Dette skyldes at viruset replikerer etter reaktivering, og dermed skaper inflammatorisk, viral og immunmediert skade på nerveganglion, den sensoriske nerven og huden den innnerverer.

Akutt fase

I den akutte fasen vil sykdomsbildet styres av hvilke nerveganglier viruset reaktiveres i, det kan dreie seg om både hjernenerveganglier, sensoriske nerver (dorsale røtter) i ryggmargen, autonome nerveganglier og ganglier i det enteriske nervesystemet (15).

Oftest reaktiveres VZV i sensoriske nerveganglier, det gir et klassisk sykdomsbilde med ensidig, smertefullt utslett som følger ett dermatom (nerveinnervasjonsområde) og begrenses av kroppens midtlinje. I begynnelsen er huden rød (makulopapuløs), i løpet av noen dager utvikles væskefylte blemmer, som i løpet av en drøy uke blir til sår som tørker inn og blir til skorper, før de gror innen 2–4 uker (10). Oftest rammes nerver til dermatomer på brystkassen (ca 40 % av tilfellene), men nerver som innnerverer bekken, armer og ben kan også affiseres. Hjernenervene rammes hos 16–20 % (8). Ved affeksjon av hjernenerver er den ophtalmiske grenen av nervus trigeminus hyppigst involvert, dette kalles herpes zoster ophthalmicus (HZO). Omtrent 10–15 % av pasientene har HZO (fra 1,4 % til 20 % i ulike systematiske oversikter), ofte krever denne tilstanden sykehusbehandling (16–18).

Selv om det er sjelden, forekommer også akutt HZ uten utslett, såkalt zoster sine herpete. Dette kan skje hvis VZV forblir begrenset til nerven og gir smerter uten utslett (19), men kan også skyldes visceral HZ, der indre organer rammes. Relativ insidens av visceral HZ er rundt 2 %. Visceral HZ skyldes antakelig viremi eller reaktivering av nerveganglier som innnerverer indre organer. Symptomene vil avhenge av hvilke organer som affiseres (17, 18).

Subakutt og kronisk fase

De fleste blir friske i løpet av den akutte fasen, men pasienter som utvikler kronisk sykdom går gjennom en subakutt fase hvor plagene oftest avtar. Flere får kroniske plager og noen får varige senskader.

Komplikasjoner

Komplikasjoner av HZ oppstår som regel i det akutte forløpet, men de kan også oppstå etter lang tid ved tilbakefall av sykdommen. Hos noen kan komplikasjonene føre til kronisk sykdom og senskade (17). I en relativt nylig publisert systematisk oversikt over forekomsten av komplikasjoner ved HZ, oppgis det relativ insidens mellom 14 og 33 %, det vil si at opp mot en tredjedel av HZ-pasientene utvikler komplikasjoner (18). De vanligste komplikasjonene av HZ rammer nervesystemet, øyne og hud (18).

Den aller hyppigste komplikasjonen er postherpetisk nevralgi, PHN. Forekomsten av PHN rapporteres ulikt i systematiske oversikter, avhengig av hvilken definisjon av PHN som brukes (oftest vedvarende nevropatisk smerte mer enn 3 måneder etter debut av

HZ), studiedeltakernes alder og hvordan PHN registreres i studiene som inkluderes. Typisk oppgis en relativ insidens mellom 5–30 % (variasjon 2–47 %), med høyest forekomst blant de eldste (10, 16, 18). Smerten ved PHN er ofte vanskelig å behandle og kan få uttalt effekt på pasientens livskvalitet. De aktuelle smertestillende medisinene kan gi betydelige bivirkninger hos gamle og skrøpelige. PHN går gjerne gradvis over, men det er rapportert at 30–50 % av pasienter med PHN opplever vedvarende smerte i mer enn ett år (16, 20, 21).

Øvrige nevrologiske komplikasjoner som encefalitt, meningitt, myelitt, cerebellitt, radikulitt og Guillan-Barré syndrom forekommer sjeldnere, men gir et alvorlig sykdomsbilde (10, 17, 18, 21). Relativ insidens for encefalitt eller meningitt er i noen studier opp mot 3 % (18).

Opptil fire av fem pasienter med HZO får affeksjon av øyet (16). Dette øker risikoen for komplikasjoner knyttet til øyet som keratitt, uveitt, konjunktivitt, sår på hornhinnen, scleritt, episcleritt, glaukom, akutt retinal nekrose og opticusnevritt og kan i verste fall føre til synstap (18).

Andre vanlige komplikasjoner i akutt og subakutt fase er relatert til hud. De vanligste hudrelaterte komplikasjonene er disseminert HZ (relativ insidens opp mot 8 %), bakterielle superinfeksjoner (relativ insidens opp mot 38 %), arr og pigmentforandringer (relativ insidens opp mot 11 %) (18). Disseminert HZ er definert som mer enn 20 blemmer utenfor det primære dermatomet og nabodermatomer, eller affeksjon av 3 eller flere dermatomer (17).

Akutt retinal nekrose og sepsis er andre sjeldne komplikasjoner i tidlig fase av HZ som kan oppstå ved viremier, der virus spres med blodet (9, 18).

HZ og demens

VZV er et nevrotropt virus, som kan gi infeksjon i sentralnervesystemet. Ved reaktivering kan viruset gi nevroinflammasjon, cerebral vaskulopati og direkte nevronal skade, samt systemisk inflammasjon og reaktivering av andre latente virus som herpes simplex. Dette kan over tid bidra til nevrodegenerasjon og demensutvikling (22). Systematiske oversikter publisert de siste årene viser et metodisk usikkert bilde av sammenhengen mellom HZ og demens (23–28). En gjennomgående utfordring i alle studiene er risikoen for systematiske skjevheter som kan forklare deler av, eller hele den observerte assosiasjonen, og resultatene påvirkes i stor grad av hvilke primærstudier som inkluderes og hvordan eksponering og utfall er definert, se vedlegg 5. Norske tall viser at 8 % av nordmenn over 59 år har demens, andelen med demens øker kraftig med alderen. Grunnet økning i forventet levealder, antas det at antallet personer med demens mer enn doubles fra 2020 til 2050 i Norge, og firedobles mot år 2100 (29).

HZ og hjerte-karsykdom

VZV kan spre seg til karvegger ved reaktivering. Infiserte arterier viser granulomatøs arteritt med inflammasjon, intimahyperplasi og trombedannelse (30). Dette kan være årsaken til at HZ er assosiert med økning i akutte kardiovaskulære hendelser, spesielt hjerneslag. Det er flere studier som viser at risikoen for slag øker markant de første

ukene etter en HZ-episode (31). En metaanalyse viste at risikoen for hjerneslag er høyest de første 2 ukene etter HZ (omtrent 2–3 ganger normal risiko), og deretter avtar gradvis til nær baseline etter omtrent 6–12 måneder (32). Risikoen ser ut til å være høyere etter HZO (33). Risiko for hjerteinfarkt er også observert å øke noe etter HZ, men funnene er mindre konsistente enn for slag. Når det er gått mer enn ett år etter HZ finner de fleste studier liten til ingen økt risiko for hjerte- og karsykdom.

Senskader av HZ

HZ kan gi varige senskader, men det er lite kunnskap om forekomsten av dette. Viktige senskader inkluderer øyekompplikasjoner og i verste fall synstap ved HZO, nevrologiske utfall (f.eks. vedvarende smerter (PHN), lammelser, hørselstap hukommelsesproblemer, læringsvansker og vansker med eksekutive funksjoner – det vil si evne til problemløsning, planlegging, gjennomføring av oppgaver og regulering av atferd), arr, pigmentforandringer, kronisk kløe og redusert livskvalitet (17, 34). Enkelte studier beskriver HZ som en mulig markør for underliggende malignitet (særlig hematologisk) i tiden etter diagnosen. Dette regnes ikke som en “senscade” i klassisk forstand og har begrenset klinisk konsekvens fordi absolutt kreftisiko første året er lav (omtrent 0,7–1,8 % i metaanalyse), og det finnes ikke dokumentasjon for at rutinemessig kreftutredning etter HZ bedrer utfall (35).

Risiko for død knyttet til HZ

Dødelighet (mortalitet) ved HZ er lav (0,017 til 0,465 per 100 000 person-år), men øker med alder eller alvorlig underliggende sykdom (16). Andel dødsfall (letaliteten) blant pasienter med HZ er henholdsvis 2/100 000 hos 45–65 åringer og 61/100 000 hos personer over 65 år (36). Mirinaviciute et al har vist at Norge i årene 1996–2012 hadde 8–27 årlige dødsfall med HZ som underliggende (41 %) eller bidragende (59 %) dødsårsak. Dødelighetsraten ble estimert til 0,18 per 100 000 personer per år (37).

Tilbakefall av HZ

Omtrent 10 % av personer som har gjennomgått HZ opplever tilbakefall i løpet av det første tiåret etter den første HZ-episoden, og opptil 25 % av disse får flere tilbakefall. I tillegg til risikofaktorer for HZ og komplikasjoner av dette (figur 2), ser det ut til at langvarig smerte og HZO disponerer for gjentatte episoder med HZ (38).

Epidemiologi

I vår del av verden, med temperert klima, blir majoriteten av befolkningen smittet med vannkopper som barn. 95 % av den norske befolkningen gjennomgår vannkopper i løp et av livet (39), og situasjonen er den samme i andre europeiske land (40, 41). Dette innebærer at nesten hele den voksne norske befolkningen har potensial for å utvikle HZ, og omtrent en tredjedel av oss gjør det i løpet av livet (3, 42), se figur 1. Reaktivering av VZV kan skje spontant hos unge immunfriske, men risikoen for reaktivering øker ved svekket immunforsvar, særlig ved avtakende T-celle-spesifikk immunitet. Dette skyldes vanligvis aldring (aldersrelatert svekkelse av immunforsvaret, såkalt immunosenesens) eller immundempende behandling.



Figur 1: Omtrent en tredjedel av befolkningen får HZ i løpet av livet (grønn), og opptil en tredjedel av disse får komplikasjoner (mørk grønn)

Opp mot en tredjedel av pasientene med HZ får komplikasjoner. De viktigste risikofaktorene for HZ og komplikasjoner av dette er vist å være økende alder og svekket immunforsvar, men også andre faktorer kan øke risikoen, se figur 2 (16-18, 43, 44). I tillegg er risikoen for komplikasjoner høyere hos de som har HZO, prodromal smerte, sterk smerte eller uttalt utslett i den akutte fasen (44). Komplikasjoner gir økt risiko for varige skader og død (9, 17).

Metaanalyser av aggregerte data viser at økende alder er den sterkeste prediktoren for HZ. Forekomsten øker særlig fra 50-60 års alderen, og så mange som to av tre av pasientene er eldre enn 50 år (45). Globale oversikter viser at insidensen i den totale befolkningen er 3-5 per 1000 personer per år, mens insidensraten over 50 år er mellom 5,2 og 10,9 per 1000 personer per år. Forekomsten er høyere hos kvinner (6,1–12,8 per 1000 personer per år) enn menn (4,3–8,5 per 1000 personer per år), og forskjellen mellom kjønnene ser ut til å være større hos yngre enn eldre (16, 20, 46). Forekomsten blant personer over 85 år ser ut til å være dobbelt så høy som hos 50-54-åringene (11 vs 5 HZ-tilfeller pr 1000 personer per år) (20). På tross av dette viser flere studier et fall i insidens blant de aller eldste. Det spekuleres i om dette kan skyldes at data er hentet fra forsikringsdatabaser og dermed utgjør en relativt frisk del av befolkningen, underrapportering fordi eldre har smerter og utslett knyttet til andre tilstander, eller fordi kommunale helse- og omsorgstjenester til eldre ikke alltid fanges opp i registrene (46). Det er ingen tydelig sesongvariasjon i forekomsten av HZ (47).

I 2020 publiserte Mirinaviciute et al en studie av forekomsten av HZ i Norge (37). Studien baseres på data fra nasjonale registre, og kartlegger medisinsk hjelp knyttet til HZ

Risikofaktorer for HZ og komplikasjoner av HZ:

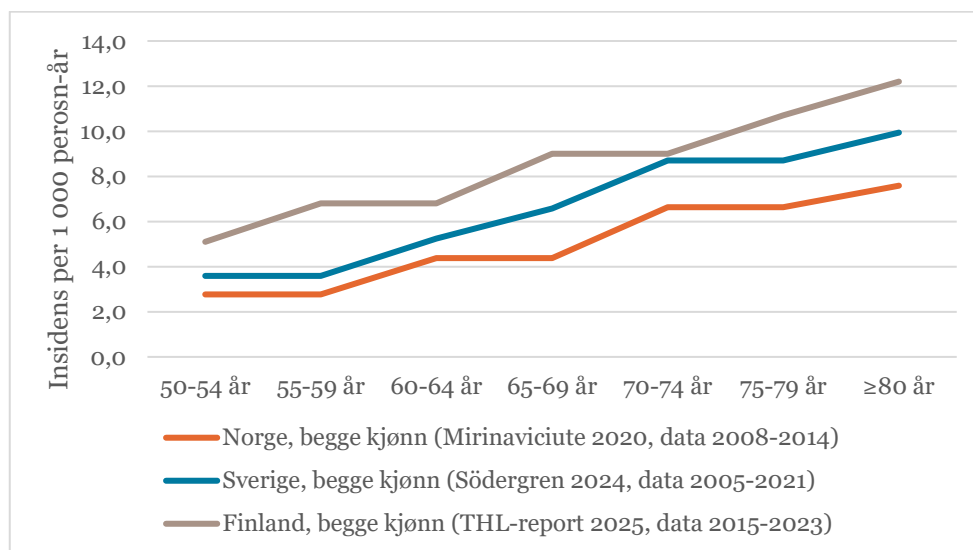
- Økende alder
- Svekket immunforsvar
- Kvinnelig kjønn
- Kaukasisk rase
- Komorbiditet
- Tidligere episoder med HZ
- Familiehistorie med HZ
- Stress
- Nylig traume eller kirurgi

Forhold ved den akutte fasen som øker risiko for komplikasjoner av HZ:

- HZO
- Prodromal smerte
- Sterk smerte
- Uttalt utslett

Figur 2: De viktigste risikofaktorene for HZ og komplikasjoner

i primær- og spesialisthelsetjenesten i perioden 2008–2014, i tillegg til dødsfall relatert til HZ i perioden 1996–2012. I snitt ble ca. 11 000 pasienter årlig behandlet i primærhelsetjenesten med en HZ- assosiert diagnose ifølge Mirinaviciute et al. Insidensraten i denne studien er lavere enn nyere epidemiologiske data fra naboland, se figur 3, samt i en publisasjon fra 2022 som predikerte insidensrater for Europa (20). I arbeidet med denne metodevurderingen har vi derfor hentet inn oppdaterte tall fra norske pasientregistre, de viser at ca. 18 000 pasienter ble behandlet i primærhelsetjenesten årlig i årene 2017–2024 med en gradvis økende trend, se avsnitt om modellering og figur 4 a.



Figur 3: Aldersspesifikk insidens av HZ med innsamlingsperiode for data (37), se figur 15 for oppdaterte tall fra Norge.

Systematiske oversikter viser også jevnt økende forekomst av HZ i alle aldersgrupper over tid internasjonalt (16, 46). Årsaken til økningen er uklar, men i de nevnte oversiktene spekuleres det i om mulige forklaringer kan være økning i risikofaktorer som bruk av immundempende behandling, bedre tilgang til helsetjenester, økt bevissthet om HZ i befolkningen eller genetiske endringer i VZV. Diagnostikken er uendret, og har antakelig ikke påvirket insidensen (16). Flere studier viser at forekomsten av HZ har økt kontinuerlig på tvers av alle aldersgrupper før innføring av vaksine mot vannkopper i program, og fortsatte å øke i perioden barn ble vaksinert mot vannkopper. Disse studiene konkluderte med at økningen ikke skyldtes innføring av vaksine mot vannkopper til barn, jamfør diskusjonen om eksogen boosting.

Sykehusinnleggelsesraten for HZ ligger mellom 2 og 25 per 100 000 person-år i befolkningen totalt. Også denne øker fra 50 års alder, og flere studier viser at raten er 3–7 ganger høyere etter fylte 80 år sammenlignet med 60-64 åringer. Mirinaviciute et al (37) har vist at 95 % av pasientene med HZ i Norge er i kontakt med primærhelsetjenesten, de resterende 5 % er kun i kontakt med spesialisthelsetjenesten. Totalt behandles omtrent 10 % av pasientene i sykehus. Videre viser studien til Mirinaviciute et al at sykehusinnleggelsesraten knyttet til HZ i Norge er 24,8 per 100 000 person-år. 77 % av innleggelsene var blant personer over 50 år (medianalder 68 år, IQR: 52-80). 73,4 % av pasientene hadde HZ som primærdiagnose ved kontakt med spesialisthelsetjenesten.

Inntil 75 års alder var hovedandelen av kontakten med spesialisthelsetjenesten poliklinisk, blant de eldre ble en større andel innlagt. Av alle pasientene som var i kontakt med spesialisthelsetjenesten grunnet HZ, ble 27,9 % innlagt og 68,9 % fulgt poliklinisk. Det er forventet at HZ vil utgjøre en økende byrde for helsetjenesten i årene som kommer, grunnet aldrende befolkning i kombinasjon med den jevne økning i alle aldersgrupper som observeres internasjonalt (16, 20, 46).

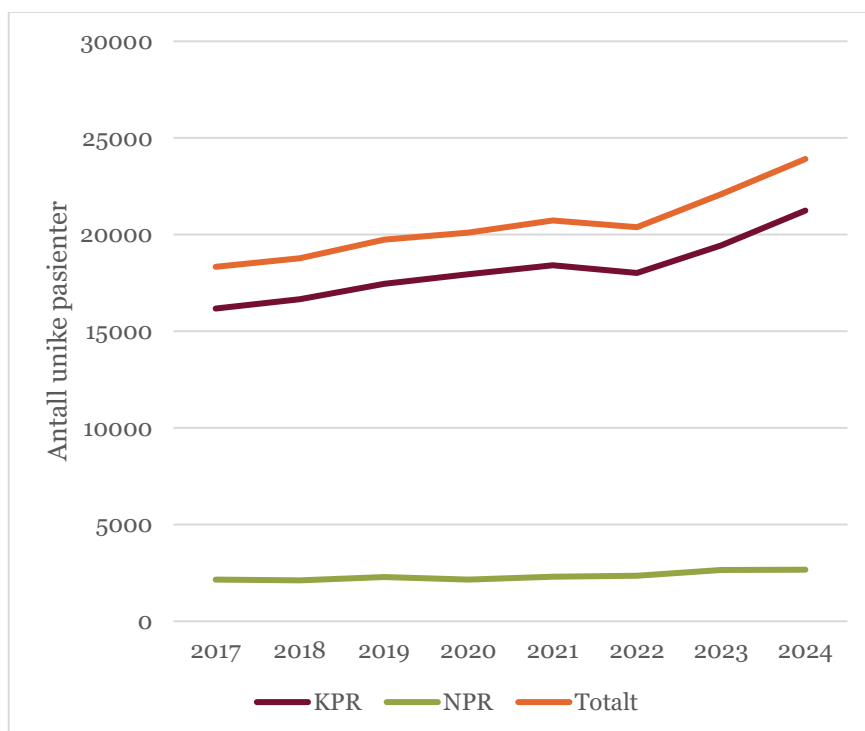
Overvåking av HZ i Norge

Forekomsten av HZ og komplikasjoner av HZ overvåkes ikke i Norge, men det finnes data i kommunalt pasient- og brukerregister (KPR), norsk pasientregister for spesialisthelsetjenesten (NPR) og dødsårsaksregisteret (DÅR). Oppdaterte tall fra NPR og KPR viser økende forekomst i perioden 2017–2024, se figur 4 a.

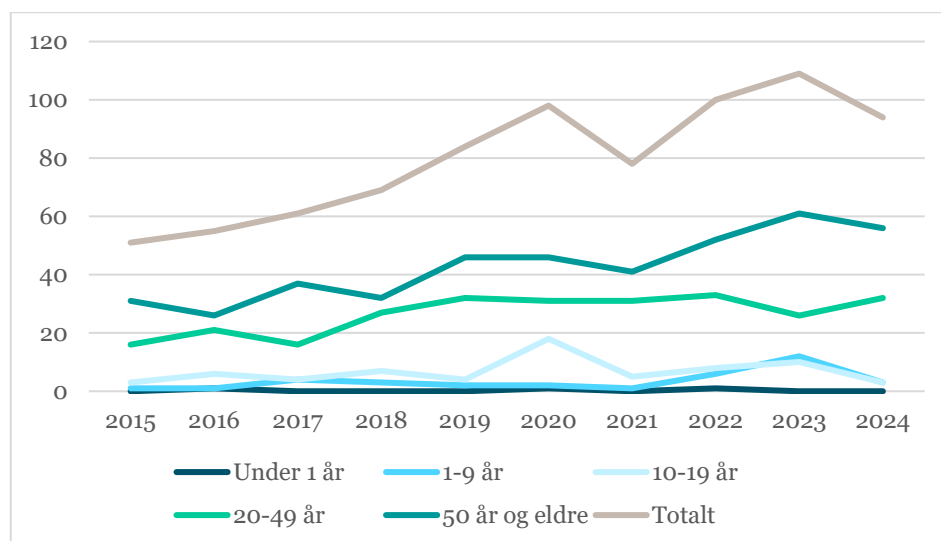
HZ er ikke meldingspliktig til Meldingssystemet for smittsomme sykdommer, MSIS. Encefalitt forårsaket av VZV har imidlertid vært meldingspliktig til MSIS siden 1975, fra 1. juli 2012 under sekkeposten «virale infeksjoner i sentralnervesystemet». Kriterier for melding er et klinisk tilfelle med encefalitt og eller meningitt, som oppfyller krav til laboratoriebekreftelse. I perioden 1977–2024 er det til MSIS meldt 1357 tilfeller av serøs meningitt/encefalitt og andre tilstander der VZV er påvist i spinalvæske. I de fleste tilfellene er det ikke oppgitt i meldingene om tilstanden er knyttet til primærinfeksjon eller reaktivering, og overvåkingen har derfor begrenset verdi. De nevnte MSIS-tallene har doblet seg det siste tiåret, og det er særlig økning i aldersgruppen over 50 år, men også i gruppen fra 20–49 år, se figur 4 b. Det er rimelig å anta at de fleste over 50 år som fanges opp i denne statistikken har HZ, ikke vannkopper.

Det foregår for tiden en evaluering av overvåkingen av virale infeksjoner i sentralnervesystemet. På kort sikt vil evalueringen kunne føre til mindre justeringer i MSIS overvåkingen av HZ. På lengre sikt vil prosjektet NORSURV legge til rette for betydelig bedret overvåking, blant annet gjennom kobling av informasjon fra flere helseregistre.

Figur 4: Forekomst i Norge basert på data fra norske registre



a) Antall unike pasienter i kontakt med legevakt og fastlege med ICPC-2-tilstanden S70 (KPR), og antall unike pasienter med innleggelser og polikliniske kontakter med ICD-10- tilstandene B02 og G53.0 (NPR) i perioden 2017–2024. KPR-data for ICPC-2B-tilstanden N91.0013 utelatt, fordi data-ene måtte samles i alderskohorter på ti år for å unngå anonymisering, og dermed ikke passer inn i formatet.



b): Antall pasienter med VZV-infeksjon i sentralnervesystemet meldt MSIS 2015–2024 etter diagnoseår og aldersgruppe. Kriterier for melding er et klinisk tilfelle forenelig med encefalitt og/eller meningitt og minst ett laboratoriekriterium, se [Smittevernhandbok for helsepersonell-FHI](#).

Diagnostikk

HZ er oftest en klinisk diagnose basert på smerte og typisk utslett. I prodromalfasen kan det være utfordrende å skille HZ fra andre akutte smertetilstander, for eksempel migrene, hjerteinfarkt, skiveprolaps og nyre- eller gallestein. Tilleggsprøver er vanligvis ikke nødvendig, men det kan være behov for PCR-testing i differensialdiagnostisk vurdering mot for eksempel herpes simplex, og dermatitis herpetiformis, eller ved atypiske presentasjoner som zoster sine herpete og utslett som ikke begrenses av et dermatom. PCR- test av vesikkelinnhold eller andre kroppsvæsker og vev har høy sensitivitet og spesifisitet (henholdsvis 95 % og 100 %)(48).

Behandling

HZ går oftest over av seg selv, og målet for behandling er først og fremst å forbedre livskvaliteten for de berørte pasientene, begrense omfang og varighet av symptomer og unngå komplikasjoner. Egenbehandling i form av å holde utslettet rent, tørt og tildekket anbefales for å unngå komplikasjoner. Medikamentell behandling omfatter antiviralia og smertelindring, med mindre komplikasjoner som bakterielle infeksjoner oppstår.

Antiviral behandling bør startes så tidlig som mulig, og helst innen 72 timer etter at utslettet oppstod. Dette reduserer utslett og smerte, og reduserer risikoen for komplikasjoner. Oppstart av antiviralia også senere enn 72 timer anbefales hos pasienter med økt risiko for komplikasjoner. Dette dreier seg hovedsakelig om pasienter med HZO, HZ oticus, hemoragiske eller nekrotiserende lesjoner, mer enn ett dermatom involvert (inkludert satelittlesjoner), lesjoner på slimhinner, disseminert HZ i hud, viscera eller nervesystem, hos alle immunsupprimerte og pasienter som fortsatt utvikler nye sykdomsspesifikke hudlesjoner etter 3 døgn. Førstevalg er valaciklovir (Valtrex 500 mg, 2 tbl x 3 i syv døgn) (49).

Akutt HZ bør helst behandles med systemiske smertestillende midler. Det anbefales fast smertestillende regime fremfor smertestillende ved behov. Avhengig av smertintensitet kan aktuell behandling være Paracetamol, NSAID, opioider og/eller anti-epileptika (gabapentin, pregabalin). Trisyklisk antidepressivum (amitriptylin) kan være aktuelt, men brukes med forsiktighet hos eldre. Lokalbehandling med lidokain kan forsøkes (50).

Smertene ved PHN er ofte vanskelig å lindre, men lokal smertestillende behandling (lidokain, capsaicin) og systemisk behandling med antiepileptika (gabapentin, pregabalin), trisykliske antidepressiva (nortriptylin, amitriptylin) og opioider kan ha effekt. Intervensjonsbehandling med for eksempel botulinum-toxin og transkutan elektrisk nerveestimulering kan forsøkes ved manglende effekt (51, 52).

Sykehusbehandling er aktuelt ved kompliserte eller alvorlige forløp. Forebyggende behandling med vaksine er tilgjengelig, se under.

Helvetesildvaksine

Det har vært to vaksiner mot HZ tilgjengelig i Norge; en levende svekket vaksine (ZVL, Zostavax) og en rekombinant vaksine (RZV, Shingrix). ZVL ble avregistrert i 2024. Andre vaksiner mot HZ er tilgjengelige i for eksempel Sør-Korea, Kina og Japan. Nye vaksiner er under utvikling, inkludert ribonukleinsyre (RNA)-baserte og adenovirusvektorvaksiner (3). Denne metodevurderingen evaluerer RZV, ettersom det er eneste tilgjengelige vaksine mot HZ i Norge.

Rekombinant subenhetsvaksine (RZV, [Shingrix](#))

RZV ble godkjent i 2017 i USA og Canada, og i Europa mars 2018, og markedsføres av GlaxoSmithKline Biologicals AS. I første omgang ble vaksinen godkjent med indikasjon over 50 års alder, men med støtte i data fra studier hos personer med nedsatt immunforsvar ble indikasjonen utvidet i august 2020 til å omfatte personer over 18 år med økt risiko for HZ.

Vaksinen er indisert for å forhindre HZ og PHN hos

- voksne 50 år eller eldre, samt
- hos voksne 18 år eller eldre med økt risiko for HZ

Shingrix er en rekombinant subenhetsvaksine som inneholder glykoprotein E (gE) antigen fra VZV som produseres ved rekombinant DNA teknologi i ovarieceller fra hamster, sammen med adjuvantsystemet AS01. Adjuvansen er basert på liposomer, og inneholder to immunstimulerende komponenter: monofosforyl lipid A (MPL, en ikke-toksisk variant av lipopolysakkarid fra bakterien *Salmonella minnesota*), i tillegg til saponinbasert QS21 (et rensset ekstrakt fra såpebarktreet, *Quillaja saponaria*). Det samme adjuvanssystemet benyttes i to andre lisensierte vaksiner (mot respiratorisk syncytialt virus og malaria), men med lavere innhold av disse to komponentene, adjuvansen i RZV (AS01_B) inneholder 50 µg MPL og 50 µg QS21. AS01 gir en god stimulering av T-celler i motsetning til aluminiumsalter som er den mest brukte adjuvansen i vaksiner. I tillegg gir AS01 høye antistoffnivåer og en langvarig immunrespons (53). Vaksiner med AS01 har vist høy effekt og akseptabel sikkerhet i ulike aldersgrupper, inkludert eldre og hos personer med svekket immunforsvar (53). Vaksinen aktiverer både det medfødte og det adaptive immunforsvaret og gir en kraftig og bred immunrespons.

Basisvaksinasjon består av to doser á 0,5 ml som injiseres intramuskulært. Før injeksjon må pulver (VZV-glykoprotein E antigen) og suspensjon til injeksjonsvæske (AS01_B-adjuvans) rekonstitueres. Den rekonstituerte blandingen bør brukes umiddelbart og senest innen 6 timer (oppbevares ved 2–8 °C). Produsenten har informert FHI om at RZV i løpet av 2026 lanseres i ferdigfylt sprøyte.

Anbefalt intervall mellom dosene er to måneder, produsent oppgir at intervallet ved behov kan økes opp til seks måneder. FHI anser imidlertid at alle doser er tellende, der- som absolutt minimumsintervall på fire uker er overholdt. Behovet for oppfrisknings-

doser er ikke kjent. Anbefalt vaksinasjonsregime er det samme for personer som tidligere er blitt vaksinert med levende svekket vaksine mot HZ. Vaksinen har ATC-kode J07BK03. Maksimal utsalgspris fra apotek er per 30.10.25 NOK 2 257,20.

Gravide og ammende

Gravide kvinner har generelt ikke økt risiko for å utvikle HZ sammenlignet med befolkningen for øvrig. Tilgjengelige data om HZ-vaksinasjon av gravide kvinner er utilstrekkelige til å fastslå risiko forbundet med vaksinen under graviditet. RZV kan brukes hos gravide kvinner når fordelene ved vaksinasjonen for den gravide kvinnen oppveier de mulige risikoene – for eksempel for immunsupprimerte individer. For å hjelpe dem med å gjøre denne vurderingen, bør gravide kvinner få informasjon om risikoen for HZ under graviditet, de mulige fordelene ved vaksinasjon og de nåværende begrensningene i sikkerhetsdata for gravide. Tilsvarende kan vaksinen gis til ammende kvinner dersom de anses å ha høy risiko for alvorlig HZ (3).

Vaksinering av personer som tidligere er vaksinert med ZVL

WHO ber hvert enkelt land vurdere RZV-vaksinasjon for personer som tidligere har blitt vaksinert med ZVL (3).

Vaksinering av personer som tidligere har hatt HZ

RZV kan vurderes hos personer etter et tidligere utbrudd av HZ. Tidspunktet for vaksinasjon bør ta hensyn til individuelle forhold, men de 2 dosene bør gis etter at symptomene har gått helt over (3).

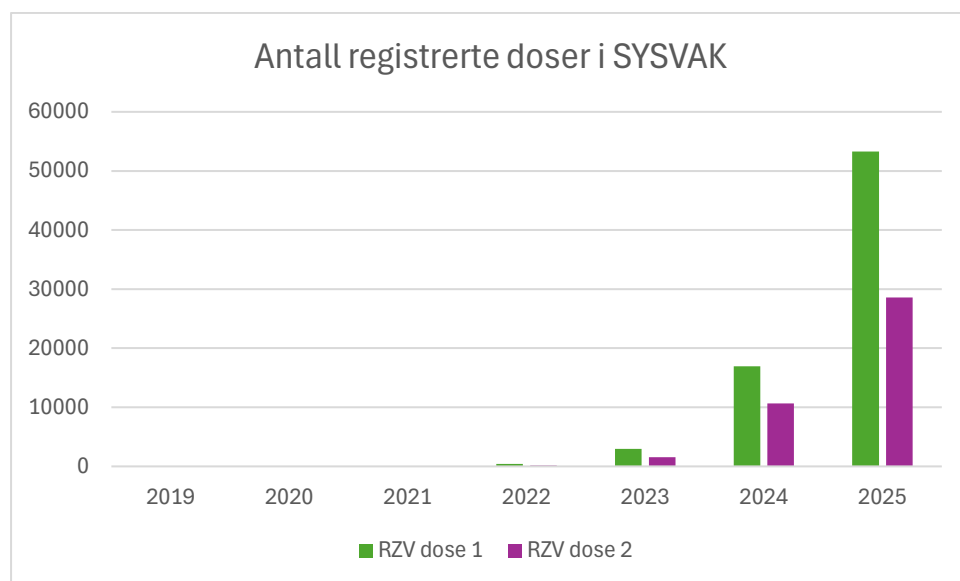
Samvaksinering

Ved samvaksinering bør vaksinene administreres på ulike injeksjonssteder. I henhold til preparatomtalen kan RZV gis samtidig med inaktivert sesonginfluensavaksine uten adjuvans, 23-valent pneumokokk polysakkaridvaksine (PPV23), 13-valent pneumokokk konjugatvaksine (PKV13), difteri-stivkrampe-kikhostevaksine med redusert antigen (dTp) eller koronavirussykdom 2019 (covid-19) mRNA-vaksine. Samtidig administrasjon med andre vaksiner har ikke blitt studert.

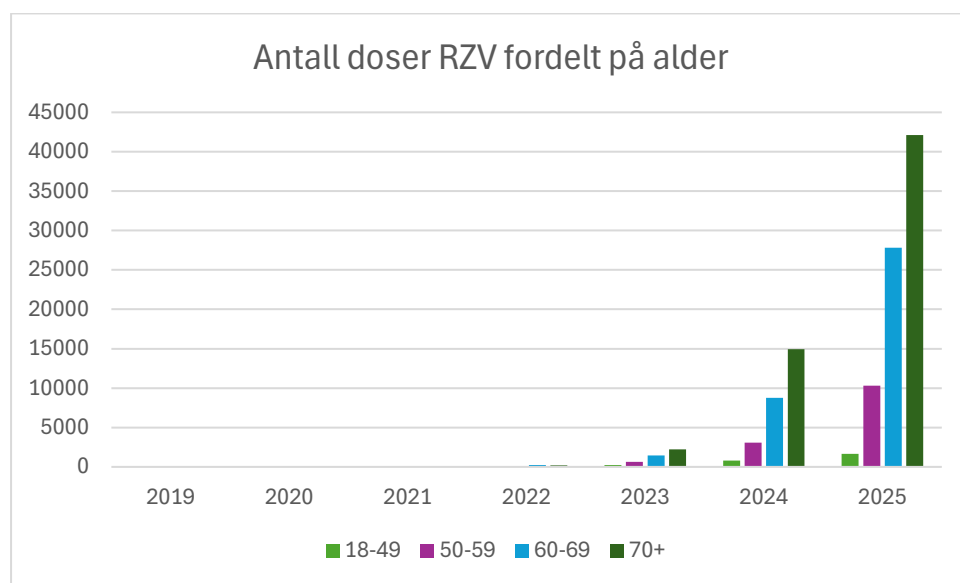
Det er observert noe økt forekomst av systemiske bivirkninger dersom RZV gis samtidig med PPV23 eller koronavaksine, se avsnitt om sikkerhet. Se avsnitt om samvaksinering under organisatoriske vurderinger i kapittelet om vurderinger knyttet til vaksinasjonsprogram, for FHIs vurderinger om samvaksinering.

Norge

Vaksine mot HZ er ikke en del av vaksinasjonsprogrammet i Norge. FHI har foreløpig ikke laget en vaksineanbefaling, men gir i Vaksinasjonshåndboka en vurdering av hvilke grupper som kan ha mest nytte av vaksinen. Kostnadene til vaksinene dekkes ikke av det offentlige, men kan tilbys personer med indikasjon på hvit resept. DMP anbefalte i mai 2023 at personer med svekket immunforsvar og høy sykdomsrisiko skulle tilbys RZV på blå resept. Tall fra Nasjonalt vaksinasjonsregister SYSVAK (per 14. januar 2026) viser at det totalt er registrert i overkant av 110 000 satte doser av RZV siden 2019. Som figur 5 viser er det en betydelig økning i antall registrerte doser de siste årene.



Figur 5 a) Antall registrerte doser RZV i SYSVAK (per 14.1.26).



Figur 5 b) Antall registrerte doser RZV fordelt på alder i SYSVAK (per 14.1.26).

Andre land

De fleste land anbefaler vaksine mot HZ til eldre og immunsupprimerte. Mange land har innført vaksinen i program, men det er varierende i hvor stor grad landene finansierer tilbudet. Flere land har obligatorisk helseforsikring, gjennom statlige eller private ordninger, som helt eller delvis dekker vaksiner i program. De fleste landene har i første omgang valgt å tilby vaksine i program til personer med svekket immunforsvar, i tillegg har enkelte land anbefaling knyttet til alder. Landene har valgt ulike aldre for programstart, se tabell 2. Flere av landene har startet vaksineringen med ZVL og så gått over til RZV i programmene. Av de nordiske landene har ingen foreløpig finansiert RZV til eldre.

Tabell 2. Europeiske land og land vi sammenligner oss med sine anbefalinger og refusjoner av HZ vaksine (RZV), sortert alfabetisk

Land	Anbefaling relatert til alder	Anbefaling relatert til annen risiko	År innført	Opphenningsvaksinasjon	Finansiering
Australia	65 år	≥ 50 år urfolk ≥ 18 år høy risiko* *immunsupprimerte (definert gruppe)			100 % refusjon (54)
Belgia	-	≥18 år økt risiko* *visse kreftsykdommer, HIV og stamcelletransplantasjon	2023		Refusjon for risikogrupper og for eldre i spesielle situasjoner (55)
Canada	65-70		2018		100 % refusjon i Ontario, subsidiert for over 50 år (56)
Danmark	-	≥ 50 år høy risiko* * Reumatoid artritt		-	Delvis refusjon av vaksinen til risikogruppe (57)
Finland					Ikke kostnadseffektiv. Forhandlinger om pris pågår, forslag å vaksinere 75 åringer og risikogrupper, samt opphenningsvaksine (58)
Frankrike	≥ 65 år	≥18 år økt risiko* *immunsuppresjon			Delvis, 65 % refusjon (55)
Hellas	50-65 år	≥18 år økt risiko* *immunsuppresjon			100 % refusjon for immunsupprimerte, subsidiert for voksne 50-65 år (55)
Island					Ingen refusjon og ingen anbefalinger Vaccinations - overview
Italia	65 år	≥ 50 år økt risiko* ≥ 18 år økt risiko** *eks diabetes, kols, hjertesykdom astma **kronisk nyresykdom/dialyse, immunsuppresjon, gjentakende alvorlig HZ			100 % refusjon i noen regioner, ikke implementert i alle regioner (55)
Luxemburg	≥ 65 år	≥18 år høy risiko* *immunsupprimerte	2025		100 % refusjon (55)
Nederland	-	≥ 18 år høy risiko* *immunsupprimerte (definert gruppe)			100 % refusjon kun for immunsupprimerte (59)

New Zealand	≥ 50 år	Noen grupper immunsupprimerte pasienter			100 % refusjon kun i et år etter fylt 65 år (55)
Polen		≥18 år økt risiko* ≥65 år økt risiko *definert gruppe	2024		50 % refusjon (≥18 år-gruppen) 100 % refusjon (≥65-år-gruppen) (55)
Tyskland	≥ 60 år	≥ 18 år økt risiko* *immunsuppresjon eller alvorlig sykdom	2019		Finansiert via forsikring for utvalgte grupper (55, 60).
Spania	65 og 80 år	≥ 50 el 65 år økt risiko ≥ 18 år høy risiko* *immunsupprimerte (definert gruppe)	2021	Ja	Nasjonal finansiering med regionale anbud. Forskjellig avhengig av region (55).
Storbritannia	65 og 70 år	≥ 60 år økt risiko ≥ 18 år høy risiko* *immunsupprimerte (definert gruppe)	2023	Ja, over 10 år	100 % finansiert i et vaksinasjonsprogram for to aldersgrupper (JCIV) (55)
Sveits	≥ 65 år	≥18 år høy risiko* *immunsupprimerte (definert gruppe) ≥ 60 år økt risiko (eks kols, reumatoid artritt m.fl)	2017		100 % refusjon. RZV fra 2022 (61).
Sverige					Ikke kostnadseffektiv for ≥ 65 år, og ≥18 år med høy risiko, forhandling pågår? (62)
USA		≥ 50 år økt risiko ≥ 19 år høy risiko* *immunsupprimerte	2017		Via helseforsikring etter ACIP anbefaling (55)
Østerrike	≥ 60 år	≥18 år økt risiko* *immunsuppresjon (eks transplanterte, JAK-hemmere), hematologisk kreft, astma, HIV, Diabetes m flere.	2025		100 % refusjon fra november 2025 impfservice

Vaksinens effekt og sikkerhet

Metode

Vi gjennomførte felles litteratursøk for den fullstendige metodevurderingen av vannkoppevaksine i barnevaksinasjonsprogrammet og den fullstendige metodevurderingen av vaksine mot HZ til eldre i program. Her beskrives arbeidet med metodevurderingen av vaksine mot HZ.

Inklusjons- og eksklusjonskriterier

Våre inklusjonskriterier utarbeidet ved hjelp av PICOS-tilnærmingen (Population Intervention Comparison Outcome Study design) gjengis i tabell 3.

Tabell 3: PICOS Population, Intervention, Comparison, Outcome, Study design (populasjon, intervensjon, sammenligning, utfallsmål og studiedesign) relatert til HZ

Populasjon	Immunkompetente voksne over 50 år
Intervensjon	EU-godkjent vaksinasjon mot HZ tilgjengelig i Norge, dvs • RZV, 2 doser
Kontrollgruppe	Placebo, ingen vaksine, annen vaksine eller andre intervensjoner
Utfallsmål (outcome)	Effekt (efficacy og effectiveness): • Mot HZ og komplikasjoner av HZ • Varighet av effekt Sikkerhet: • Lokale reaksjoner • Systemiske reaksjoner • Alvorlige uønskede hendelser • Dødsfall
Studiedesign	Systematiske oversikter, randomiserte kontrollerte studier (RCT) og observasjonsstudier (NRSI) Publikasjonsår: Systematiske oversikter publisert fra og med 2020, alle år for primærstudier Land/kontekst: Alle Språk: Engelsk, skandinavisk

Vi ekskluderte følgende typer studier og publikasjoner: Kasus-serier, oversiktsartikler (narrative), ikke-humane studier, immunogenisitetsstudier. Vi ekskluderte alle studier som kun omhandlet ZVL. Studier som omhandler både RZV og ZVL er inkludert, men kun resultater relatert til RZV er vurdert.

Litteratursøk

Søk i databaser

Bibliotekar Marita Heintz utarbeidet en søkestrategi (vedlegg 1) i samarbeid med prosjektgruppen, og utførte søkene. Bibliotekar Nataliya Byelyey fagfellevurderte søkestrategien. Søket ble avsluttet 28. april 2022, oppdatert 20. februar 2023 og 01. april 2025 og inkluderte søk i følgende databaser:

- Embase (Elsevier)
- MEDLINE (EBSCO)
- Cochrane Library: Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR)
- Web of Science
- Epistemonikos

Vi gjennomførte felles søk for vaksine mot vannkopper og HZ. Nøkkelord i søket relatert til vaksine mot HZ var «herpes zoster», «Vaccine*», «herpes zoster vaccine*». Søket var designet for å identifisere primærstudier og systematiske oversikter. Ytterligere detaljer er tilgjengelig i vedlegg 1.

Søk i andre kilder

Søk i elektroniske databaser ble supplert med gjennomgang av referanselister for inkluderte studier, kontakt med forfattere og eksperter, i tillegg til søk etter grålitteratur i den internasjonale HTA databasen, dialog med andre europeiske land og nettsider til ulike folkehelseinstitutt i land der vaksine mot HZ er innført.

Utvelging av studier

Alle studier fra søkene ble importert til EndNote (LKJ) og duplikatartikler ble fjernet. To grupper på henholdsvis to og tre medarbeidere (HMN, SLS) og (LKJ, IHT, EH) valgte ut publikasjoner i en trinnvis prosess uavhengig av hverandre ([Metodeboka - "Slik oppsummerer vi forskning" - FHI](#)) og brukte dataverktøyet Rayyan QCRI i utvelgelsesprosessen ([Rayyan: AI-Powered Systematic Review Management Platform](#)). Vi vurderte tittel og sammendrag til alle identifiserte referanser opp mot inklusjons- og eksklusjonskriteriene. Relevante publikasjoner relatert til vaksine mot HZ ble gjennomgått i fulltekst for endelig vurdering (EH, LKJ, IHT). Uenighet om inklusjon og eksklusjon løste vi ved diskusjon inntil enighet ble oppnådd.

Vurdering av risiko for systematiske skjevheter

Referanser fra systematiske oversikter

Vi vurderte risiko for skjevheter for de systematiske oversiktene ved hjelp av AMSTAR-2 sjekkliste (63). Minst to medarbeidere vurderte risiko for systematiske skjevheter uavhengig av hverandre. Vi vurderte om det var studier i de systematiske oversiktene som vi ikke hadde funnet i vårt søk.

Kvalitetsvurdering av referanser fra søket

For referansene fra søket gjorde vi en vurdering av risiko for systematisk skjevhet (Risk of Bias; RoB). Minst to medarbeidere vurderte risiko for systematiske skjevheter uavhengig av hverandre. Uenighet om vurderingene løste vi ved å konferere med en annen prosjektmedarbeider. For randomiserte kontrollerte studier benyttet vi Cochranes Risk of Bias v2 (64); for kohortstudier benyttet vi Risk Of Bias In Non-randomized Studies of Interventions (ROBINS-I) v1 (65). Av tidshensyn benyttet vi vurderingene av systematiske skjevheter for relevante studier som var inkludert i de systematiske oversikter.

Uthenting av data

Én medarbeider hentet ut data fra de inkluderte studiene og minst én annen kontrollerte dataene opp mot publikasjonen. Data som ble hentet ut fra de inkluderte studiene omfattet metode (studiedesign, studieperiode, finansiering, oppfølgingstid, antall deltakere), beskrivelse av pasientene (inkludjonskriterier, ekskludjonskriterier, alder, kjønn), intervensjon og sammenligning, relevante utfall i forhold til vårt spørsmål (PICOS), eventuelle justeringsfaktorer og beskrivelse av de viktigste resultatene.

Analyser

Effektestimater:

Vi beregnet vaksineeffekt (VE) som $(1 - \text{relativ risiko [RR]}) \times 100$ med 95 % konfidensintervaller (KI). For RCT-er brukte vi ujusterte resultater (antall hendelser og totalt antall deltakere per arm) og estimerte RR før metaanalyse. For observasjonsstudier benyttet vi justerte effektestimater, som ble log-transformert før metaanalyse for å oppnå bedre tilnærming til normalfordeling og mer symmetriske KI.

Metaanalysene ble utført med modell for tilfeldige effekter (restricted maximum likelihood, REML), ettersom vi ikke kunne forvente identiske populasjoner, intervensjoner og utfall på tvers av studiene. Tilfeldig effekt-tilnærmingen forutsetter at sanne effekter kan variere mellom studier og gir derfor som regel bredere KI enn fiksert-effekt (fixed-effect). Heterogenitet ble vurdert med I^2 .

Dersom metaanalyse-estimer, etter omregning til VE, oversteg 100 %, ble verdiene avkortet til 100 % i figurene (kun presentasjon); underliggende beregninger forble

uendret. Alle analyser ble gjennomført i Stata 17/18 (StataCorp LLC). Når 95 % KI for forskjellen i RR ikke krysset én, ble antall som måtte vaksineres NNV (number needed to vaccinate) beregnet som den inverse av den absolutte RR, med tilsvarende beregning av 95 % KI for NNV.

Vurdering av tillit til resultatene

Med vurdering av tillit til resultatene mener vi en bedømmelse av i hvor stor grad vi kan stole på at forskningsresultatene viser «sannheten» eller den «virkelige» effekten av tiltakene vi undersøker. En annen måte å uttrykke det på er hvor godt dokumentert forskningsresultatene er.

For å vurdere tillit til dokumentasjonen brukte vi GRADE-tilnærmingen (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) (66) og det digitale verktøyet [GRADEpro](#). I GRADE vurderes studiebegrensninger (risiko for systematiske skjevheter), direkthet (sammenlignbarhet/overførbarhet), konsistens (heterogenitet), presisjon (KI, antall hendelser), og rapporteringsskjevhet, sterke sammenhenger mellom tiltak og utfall, dose-responseeffekter, og forvekslingsfaktorer. Grad av tillit er en kontinuerlig størrelse, men er av praktiske hensyn delt inn i fire kategorier: høy, middels, lav, svært lav, se tabell 4.

Tabell 4: Definisjon av GRADE-kategorier

Høy tillit	⊕⊕⊕⊕	Vi har stor tillit til at effektestimatet ligger nær den sanne effekten.
Moderat (middels) tillit	⊕⊕⊕○	Vi har middels tillit til effektestimatet: effektestimatet ligger sannsynligvis (trolig) nær den sanne effekten, men effektestimatet kan også være vesentlig ulik den sanne effekten. Vi bruker uttrykket <i>trolig</i> for å uttrykke vår tillit til resultatet.
Lav tillit	⊕⊕○○	Vi har begrenset tillit til effektestimatet: den sanne effekten kan være vesentlig ulik effektestimatet. Vi bruker uttrykket <i>muligens</i> for å uttrykke vår tillit til resultatet.
Svært lav tillit	⊕○○○	Vi har svært liten tillit til at effektestimatet ligger nær den sanne effekten. Vi bruker uttrykket <i>uklart/usikkert</i> for å uttrykke vår tillit til resultatet.

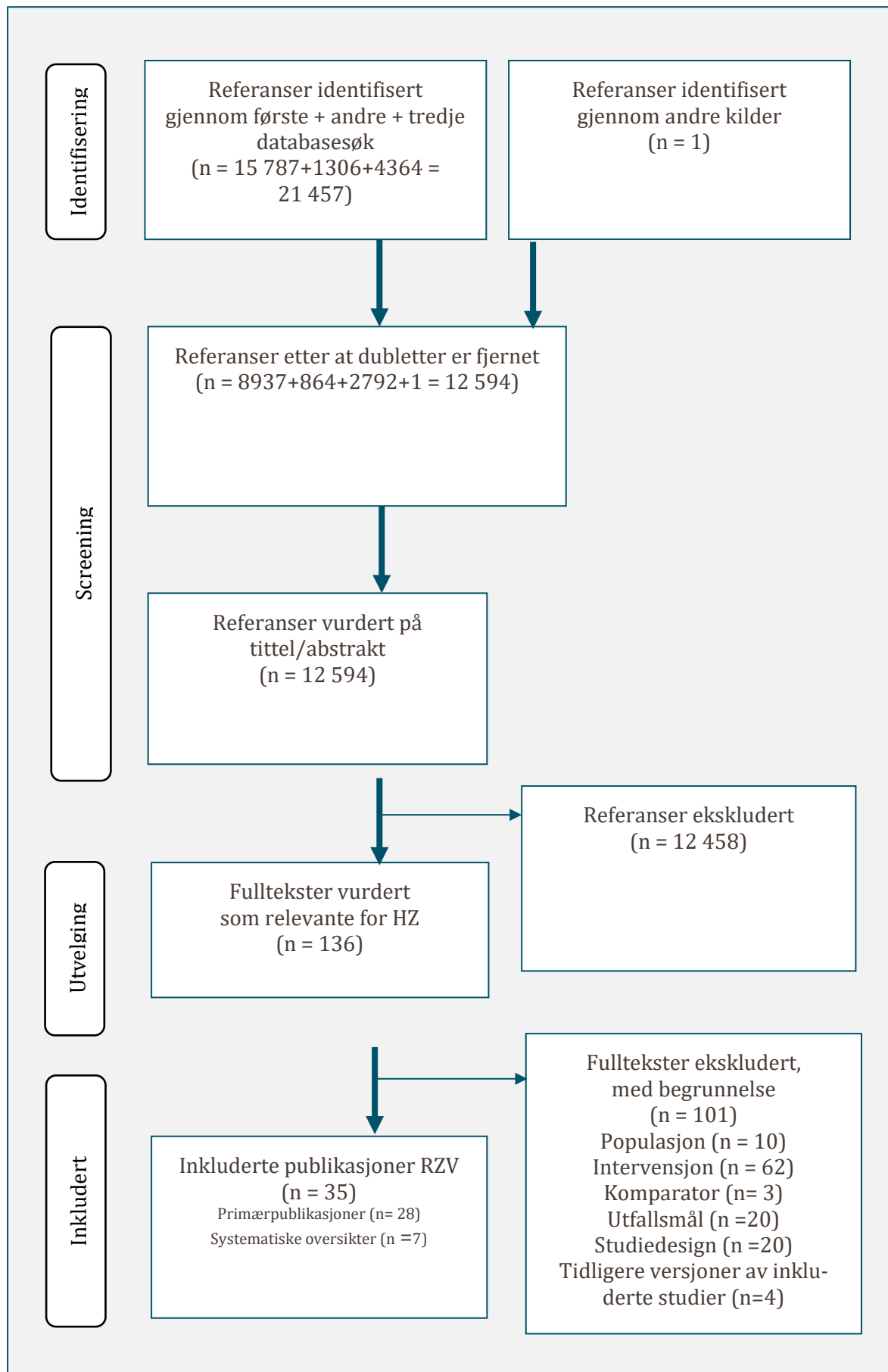
Resultater

Litteratursøket og utvelgelse av studier

Det første databasesøket ga 15 787 treff før fjerning av dubletter, se figur 6. Etter fjerning av dubletter satt vi igjen med 8 937 referanser. Det første oppdaterte søket ga 1 306 treff før fjerning av dubletter og 864 referanser etter fjerning av dubletter. Det andre oppdaterte søket ga 4 364 treff og 2 792 referanser etter fjerning av dubletter. Totalt hadde vi da 12 593 referanser fra databasesøk. I tillegg fant vi en referanse fra søk i andre kilder. Vi fant og inkluderte en publikasjon utgitt etter vårt søk, på en studie som var omtalt i en elektronisk forhåndspublisering inkludert i søket vårt. Samlet antall referanser etter dublettjerning var dermed 12 594.

Etter gjennomgang av tittel og abstrakt ble 12 458 referanser ekskludert da de ikke oppfylte inklusjonskriteriene. 136 publikasjoner ble gjennomgått i fulltekst. Av disse ble 101 ekskludert, hvorav 97 ble ekskludert av én eller flere årsaker (beskrevet i vedlegg 2) og 4 publikasjoner ble ekskludert fordi de var tidligere versjoner av publikasjoner som senere ble oppdatert. To av de sistnevnte publikasjonene var knyttet til systematiske oversikter (tabell 5 og 6), og de to siste var relatert til primærstudier (én knyttet til den forhåndspubliseringen nevnt over og én knyttet til foreløpige resultater av langtidsoppfølging av randomiserte studier), disse omtales knyttet til de oppdaterte publikasjonene i vedlegg 3.

Vi inkluderte 28 publikasjoner basert på 18 primærstudier (for karakteristikk av publikasjonene se vedlegg 3), samt 7 systematiske oversikter (tabell 6).



Figur 6: Flyttdiagram over utvelgelse av studier RZV

Beskrivelse av de inkluderte studiene

Systematiske oversikter

I litteratursøket fant vi ni systematiske oversikter som rapporterte om effekt og/eller sikkerhet knyttet til RZV. To av disse var knyttet til systematiske oversikter som allerede var inkludert i vårt arbeid fra tidligere søk (67, 68); vi gjorde ikke ny vurdering av metodologisk kvalitet på disse to oppdateringene. De inkluderte oversiktene ble vurdert med AMSTAR-2-sjekklisten (63). Alle oversiktene ble vurdert til å ha høy metodisk kvalitet, se tabell 5.

Tabell 5: AMSTAR 2 vurderinger av de inkluderte systematiske oversiktene i kronologisk rekkefølge etter utgivelsesår. Publikasjoner i parentes er knyttet til tidligere inkluderte systematiske oversikter.

Systematic review	Q1	Q2	Q3	Q4	Q5	Q6	Q7	Q8	Q9	Q10	Q11	Q12	Q13	Q14	Q15	Q16	Confidence in findings of review
Tricco 2018 (69)	Y	Y	Y	PY	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	High
Gagliardi 2019 (70)	Y	Y	N	Y	Y	N	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	NA	Y	High
(De Oliveira Gomes 2023(67))																	
(Cochrane)																	
Siedler 2019 (71)	Y	Y	N	Y	Y	Y	N	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	NA	Y	High
Gidengil 2021*(72)	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	N	Y	N	Y	Y	N	Y	High
Mbinta 2022 (73)	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	N	Y	Y	Y	Y	NA	Y	High
Roberfroid 2022 (74), (Zevaert 2023 (68)) (KCE)	Y	Y	Y	Y	N	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	NA	Y	High
Xia 2022(75)	Y	Y	Y	Y	Y	Y	N	PY	Y	N	Y	Y	Y	Y	Y	Y	High

N, no; NA, not applicable no meta-analysis conducted; PY, partial yes; Y, yes

Q1. Component of PICO, Q2. Established protocol prior to review, Q3. Selection of study design, Q4. Comprehensive literature search, Q6. Data extraction in duplicate, Q7. List of excludes studies, Q8. Describe the included studies, Q9. Assessing the risk of bias, Q10. Sources of funding, Q11. Meta-analysis if appropriate, Q12. Meta-analysis sensitivity RoB, Q13. Interpreting RoB when discussing the results, Q14. Discussing heterogeneity, Q15. Investigation publication bias, Q16. Potential sources of conflict of interest

* AMSTAR 2-vurderingen er basert på vurdering utført i forbindelse med metodevurdering av meningokokkvaksine til ungdom

Vi benyttet de systematiske oversiktene som bakgrunnsinformasjon i vår metodevurdering, gjennomgikk dem med tanke på aktuelle referanser og brukte vurderinger av risiko for systematiske skjevheter i de seks systematiske oversiktene som omtalte effekt, som supplement til våre egne vurderinger. I tillegg benyttet vi de systematiske oversiktene i vår gjennomgang av vaksinenes sikkerhet, og vi utførte ikke egne metaanalyser for sikkerhet. Seks av oversiktene omtalte sikkerhet, åtte dersom oppdateringene inkluderes, se tabell 6.

Tabell 6: Oversikt over inkluderte systematiske oversikter (n=9) i kronologisk rekkefølge etter utgivelsesår. Publikasjoner i kursiv er knyttet til tidligere inkluderte systematiske oversikter.

Referanse	Antall inkluderte primærstudier	Populasjon	Intervensjon	Utfallsmål	Type analyse
Gagliardi et al 2019 (70) <i>De Oliveira Gomes et al 2023 (67)</i>	24 RCT (36 publik.) (9 RZV, 15 ZVL)	≥60 år	RZV ZVL	Efficacy Sikkerhet	Systematisk oversikt Metaanalyse
Gidengil et al 2021 (72)			RZV	Sikkerhet	
Mbinta et al 2022 (73)		≥50 år	RZV ZVL	Effectiveness	Systematisk oversikt Metaanalyse
Roberfroid et al 2022 (74) <i>Zeevaert et al 2023 (68)</i>	6 RCT 7 NRSI (23 publik.)	≥18 år med redusert immunforsvar ≥50 år med normalt immunforsvar	RZV	Efficacy Effectiveness Sikkerhet	Systematisk oversikt Metaanalyse
Siedler et al 2019 (71)	3 RCT/publik.	≥50 år	RZV	Efficacy Sikkerhet	Systematisk oversikt Metaanalyse
Tricco et al 2018 (69)	22 RCT/publik. (7 RZV, 15 ZVL) 5 NRSI/publik. (5 ZVL)	≥50 år	RZV ZVL	Efficacy Effectiveness Sikkerhet	Systematisk oversikt Metaanalyse Nettverksmetaanalyse
Xia et al 2022 (75)	17 RCT/publik. (9 RZV, 8 ZVL) 19 NRSI/publik. (4 RZV, 15 ZVL)	≥50 år med redusert eller normalt immunforsvar	RZV ZVL	Efficacy Effectiveness Sikkerhet	Systematisk oversikt Nettverksmetaanalyse

RCT = randomisert kontrollert studie; NRSI = observasjonsstudie

Primærstudier

Vi inkluderte 28 publikasjoner basert på 18 primærstudier, og benyttet disse til å vurdere vaksinens effekt. Oversikt over studiedesign og pasientkarakteristika for de inkluderte studiene er beskrevet i vedlegg 3.

Randomiserte kontrollerte studier

Vi inkluderte 12 publikasjoner basert på 3 randomiserte kontrollerte studier som presenterte vaksinens effekt (efficacy) mot:

- HZ (Cunningham et al (76), Lal et al (77), Proano et al (78))
- HZ på ulike tidspunkter i oppfølgingen (Cunningham et al (76), Boutry et al (79), Strezova et al (80))
- HZ i ulike aldersgrupper (Cunningham et al (76), Lal et al (77), Proano et al (78))
- PHN (Cunningham et al (76))
- PHN i ulike aldersgrupper (Cunningham et al (76))
- HZO (Kovac et al (81))
- sykehusinnleggelser og død (Kovac et al (81))
- redusert livskvalitet (Curran et al 2019 (82))
- smerter (Kim et al (83))
- hjerte- og karsykdom (Lopez-Fauqued et al (84))
- HZ blant personer med minst én mulig immunmediert sykdom (Dagnew et al (85))
- HZ blant skrøpelige (Curran et al 2021 (86))
- HZ blant personer med underliggende medisinske tilstander (Oostvogels et al (87))

To fase III randomiserte kontrollerte studier lå til grunn for godkjenningen av RZV, disse kalles ZOE-studiene og rekrutterte personer med normalt immunforsvar i flere land på tvers av kontinenter i perioden 2010–2011. Resultatene ble rapportert for ulike alderskohorter, henholdsvis over 50 år i ZOE-50 (77) og over 70 år i ZOE-70 (76), sistnevnte rapporterer også samlede data for alle over 50 og 70 år i begge studiene. Oppfølgingstiden i disse studiene var henholdsvis 38 og 43 måneder. Kina var ikke inkludert i ZOE-studiene, derfor ble fase IV-studien gjennomført i Kina i perioden 2021 til 2023 og inkluderte personer over 50 år (78), med oppfølgingstid rundt 15 måneder.

Langtidsoppfølgingsstudien (ZOE-LTFU) fulgte opp omtrent halvparten av de vaksinerte i ZOE-studiene i opptil 12 år og er nå avsluttet. Vi inkluderte to publikasjoner knyttet til langtidsoppfølgingsstudien (79, 80), den siste av disse erstattet en foreløpig publikasjon fra et tidligere søk (88), vi valgte å ta med den siste av disse publikasjonene i våre resultater (80). I langtidsoppfølgingen hadde placebo-deltakerne fra ZOE-50/70 blitt tilbudt RZV, dermed manglet en sammenlignbar placebogruppe. Vaksineeffekten ble derfor beregnet mot såkalte historiske kontroller konstruert fra placebo-data i ZOE-50/70: aldersstratifiserte, regionsjusterte insidensrater ble estimert med Poisson-modell og multiplisert med faktisk oppfølgingstid for å beregne forventede antall tilfeller med HZ (samme persontid som i vaksinegruppen). Denne løsningen anses metodisk akseptabel i konteksten, men fanger ikke tidsvariasjon (f.eks. pandemi-effekter).

Syv av de inkluderte publikasjonene rapporterte post-hoc-analyser av samlede data fra ZOE-studiene. Disse viste vaksineeffekt på komplikasjoner som ikke var inkludert i de

opprinnelige publikasjonene (81-84) eller vaksineeffekt mot HZ blant immunkompetente pasientgrupper med ulike helseutfordringer (85-87).

Observasjonsstudier

Vi inkluderte 16 publikasjoner basert på 15 observasjonsstudier som presenterte vaksinens effekt (effectiveness) mot:

- HZ (Florea et al (89), Izurieta et al (90), Sun Jackson et al (91), Sun Kim et al (92), Zerbo et al (93))
- HZ på ulike tidspunkter etter vaksinasjon (Zerbo et al (93))
- HZ i ulike aldersgrupper (Izurieta et al (90), Sun Y Jackson et al (91), Sun Y Kim et al (92), Zerbo et al (93))
- PHN (Florea et al (89), Izurieta et al (90))
- HZO (Izurieta et al (90), Lu et al (94), Sun Y Jackson et al (91))
- HZO i ulike aldersgrupper (Lu et al (94))
- tilbakefall av HZO (Walia et al (95))
- død (Helm et al (96), Taquet et al (22), Xu et al (97))
- hjerte- og karsykdom (Helm et al (96), Nelson et al (98), Parameswaran et al (99), Parameswaran et al (100), Xu et al (97))
- demens (Harris et al (101), Polisky et al (102), Tang et al (103), Taquet et al (22))

Alle observasjonsstudiene var gjennomført i USA, og oppfølgingstiden i de fleste av dem var om lag to år. Vi inkluderte én kasus-kontrollstudie, omtalt i to ulike publikasjoner (99, 100). Tre publikasjoner var basert på prospektive kohortstudier (89, 90, 104), de øvrige var retrospektive kohortstudier. En studie inkluderte personer over 18 år (snittalder 62-64 år) (99, 100), flertallet av studiene inkluderte personer over 50 år (89, 91-98, 102, 103, 105) og tre studier inkluderte personer over 65 år (22, 90, 101). Fire av studiene ekskluderte personer med svekket immunforsvar (91, 92, 94, 95, 103).

Risiko for systematiske skjevheter i de inkluderte studiene

Vurdering av risiko for systematiske skjevheter var allerede gjort for flere av publikasjonene i de systematiske oversiktene vi inkluderte. Vi benyttet disse vurderingene direkte eller som supplement til våre egne vurderinger. Vurderingene presenteres ved bruk av Robvis illustreringsverktøy ([robvis](#)) i figurene som følger.

Randomiserte kontrollerte studier

Risiko for systematisk skjevheter i publikasjonene knyttet til de tre randomiserte kontrollerte studiene (76-78), og publikasjonene fra langtidsoppfølgingen av ZOE-studiene (kalt ZOE-LTFU) (80) vurderte vi ved bruk av RoB 2.0 sjekklisten (64). De to ZOE-studiene var inkludert i flere av de systematiske oversiktene, og de fleste oversiktene vurderte risikoen for systematisk skjevhet som lav for samtlige parametere i sjekklisten. Vi støttet oss på disse vurderingene, og gjorde i tillegg våre egne. Vi vurderte at publikasjonene knyttet til primærstudiene hadde lav risiko for systematisk skjevhet, mens langtidsoppfølgingen ble vurdert til å ha høy risiko for systematisk skjevhet, grunnet bruk av historiske kontroller, se tabell 6.

Tabell 6: Risiko for systematiske skjevheter i RCT'er, a) for hver studie og b) samlet for alle RCT'er

a)

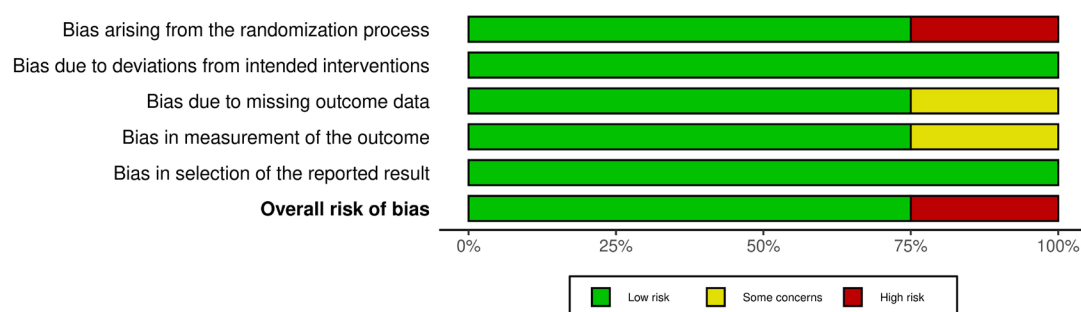
	Risk of bias domains					
	D1	D2	D3	D4	D5	Overall
Cunningham 2016 (ZOE-70)	+	+	+	+	+	+
Lal 2015 (ZOE-50)	+	+	+	+	+	+
Proano 2024	+	+	+	+	+	+
Strezova 2025 (ZOE-LTFU)	×	+	-	-	+	×

Study

Domains:
D1: Bias arising from the randomization process.
D2: Bias due to deviations from intended intervention.
D3: Bias due to missing outcome data.
D4: Bias in measurement of the outcome.
D5: Bias in selection of the reported result.

Judgement
× High
- Some concerns
+ Low

b)



Observasjonsstudier

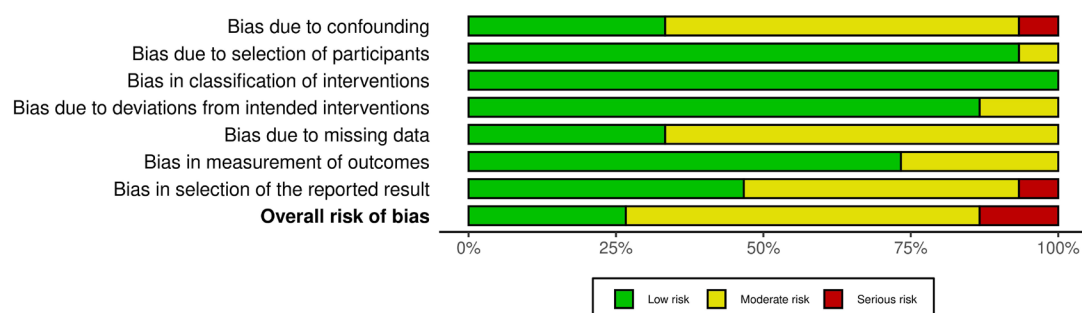
Vi benyttet vurderinger av risiko for systematiske skjevheter fra systematiske oversikter for de eldste publikasjonene, og gjorde derfor ikke nye vurderinger for disse (90-92, 94). For nyere publikasjoner (22, 89, 93, 95-97, 99-103, 105), som var utgitt etter de systematiske oversiktene, vurderte vi risiko for systematiske skjevheter ved hjelp av ROBINS-I sjekklisten (65). Vi vurderte at publikasjonene knyttet til observasjonsstudiene samlet har lav til høy risiko for systematisk skjevhet, se tabell 7 og vedlegg 4. Av studiene med utfallsmål HZ og PHN har to moderat risiko for skjevhet knyttet til manglende data, og i tillegg avvik fra planlagt intervensjon i den ene studien (89), og mulig konfundering i den andre (93). Det er særlig studiene med utfallsmålene demens, død og hjerte og karsykdommer som er beheftet med høy risiko for skjevheter. Dette skyldes særlig konfunderende faktorer studiene ikke har tatt høyde for. Vi tok utgangspunkt i en nylig publisert systematisk oversikt over modifiserbare risikofaktorer for demens når vi vurderte konfunderende faktorer (106). Det var også studier hvor vi synes det var for lite beskrevet hvorfor deltagere ble utlatt fra analysene og at det kunne være selektiv utfallsvurdering.

Tabell 7: Risiko for systematiske skjevheter i observasjonsstudier, a) for hver studie og b) samlet for alle observasjonsstudiene.

a)

		Risk of bias domains							
		D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	Overall
Study	Florea 2024	+	+	+	-	-	+	+	-
	Harris 2023	-	+	+	+	-	-	-	-
	Helm 2023	-	+	+	-	-	+	✗	✗
	Izurieta 2021	+	+	+	+	+	+	+	+
	Lu 2021	+	+	+	+	+	+	+	+
	Nelson 2023	-	+	+	+	-	+	-	-
	Parameswaran 2023ab	✗	+	+	+	-	-	-	✗
	Polisky 2025	-	+	+	+	-	-	-	-
	Sun Y, Jackson 2021	+	+	+	+	+	+	+	+
	Sun Y, Kim 2021	+	+	+	+	+	+	+	+
	Tang 2025	-	+	+	+	-	+	+	-
	Taquet 2024	-	-	+	+	-	+	-	-
	Walia 2024	-	+	+	+	+	-	-	-
	Xu 2025	-	+	+	+	-	+	-	-
	Zerbo 2024	-	+	+	+	-	+	+	-
Domains:		Judgement							
D1: Bias due to confounding.		✗ Serious							
D2: Bias due to selection of participants.		- Moderate							
D3: Bias in classification of interventions.		+ Low							
D4: Bias due to deviations from intended interventions.									
D5: Bias due to missing data.									
D6: Bias in measurement of outcomes.									
D7: Bias in selection of the reported result.									

b)

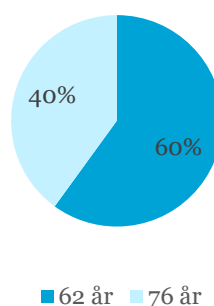


Effekt mot HZ

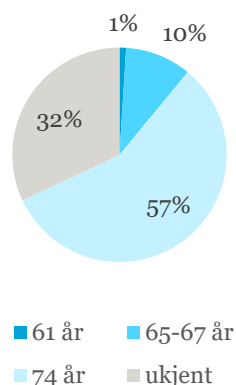
Samlet var det rundt 17 000 vaksinerte personer som fikk to doser RZV, og omtrent like mange som fikk placebo i alle de tre randomiserte kontrollerte studiene. I to av studiene (dvs. omtrent 60 % av alle vaksinerte) var gjennomsnittsalderen rundt 62 år (77, 78) mens den var rundt 76 år i ZOE-70 (76), se figur 7.

I de fem observasjonsstudiene som målte effekt mot HZ varierte gjennomsnittsalderen, se figur 8. Den ene studien oppga ikke snittalder, men inkluderte personer over 50 år, disse utgjorde 32 % av det totale antallet vaksinerte i studiene som beskrev vaksineeffekt mot HZ (93). Gjennomsnittlig observasjonstid i disse studiene var 22 måneder (variasjon 7-46 måneder). Samlet var det rundt 2 millioner vaksinerte personer som fikk to doser RZV i disse studiene, og omtrent 20 millioner uvaksinerte. Studiene koblet hovedsakelig sammen vaksineregistre og registre for HZ.

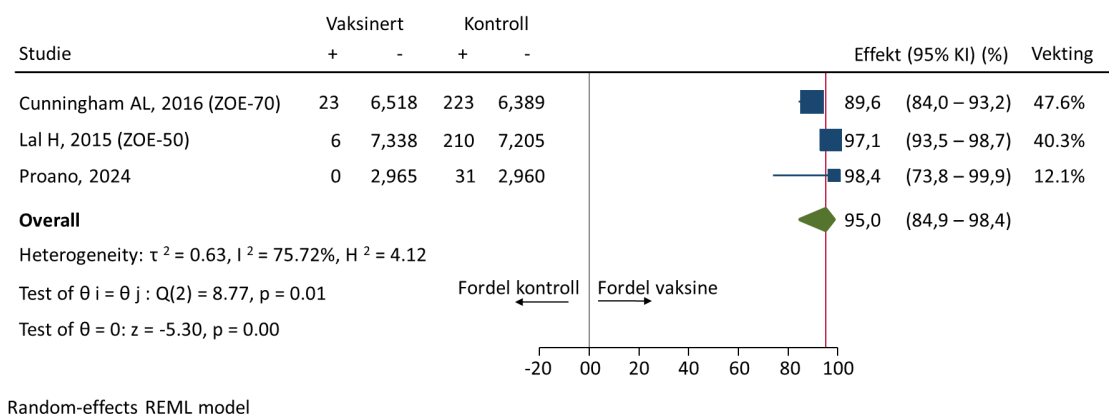
Figur 7: Snittalder blant de vaksinerte i RCT-er som rapporterer vaksineeffekt mot HZ, mørkere farge indikerer lavere alder



Figur 8: Snittalder blant de vaksinerte i observasjonsstudier som rapporterer vaksineeffekt mot HZ, mørkere farge indikerer lavere alder



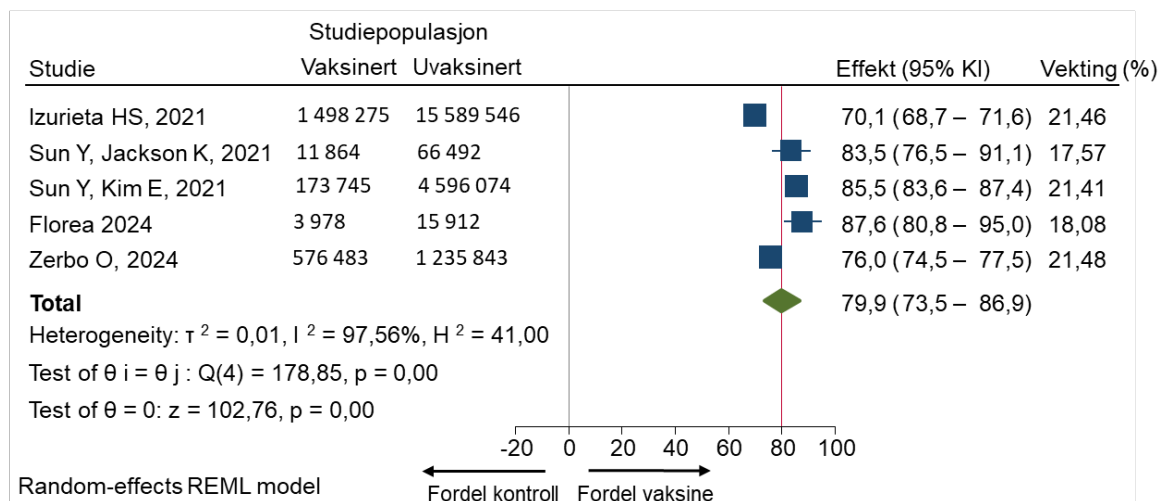
Metaanalyse av de randomiserte studiene viste at RZV ga en reduksjon i risiko for HZ sammenlignet med placebo, se figur 9. Samlet vaksineeffekt var 95 % (95 % KI: 84,9–98,4), med høy beskyttelse på tvers av studiene. Vi hadde høy tillit til resultatet (se avsnitt om GRADE – vurderingen av tillit til resultatene). Det forelå heterogenitet ($I^2 = 75,7\%$), i samsvar med inkluderte systematiske oversikter valgte vi å ikke nedgradere basert på heterogenitet, fordi denne trolig er knyttet til forskjeller i alderssammensetning i de ulike studiene (67, 68). Retningen og størrelsen på effekten var likevel gjennomgående tydelig og klinisk relevant fra og med 50 års alder.



Figur 9: Metaanalyse av effekt mot HZ i RCT-ene. Forest-plottet viser vaksineeffekt (1-RR, %) med 95 % KI for hver studie og samlet effekt (random-effects, REML). +: Antall med HZ i gitt gruppe, -: Antall uten HZ i gitte gruppe

Basert på de randomiserte studiene må 31 personer (NNV 31,2; 95 % KI: 30,3–34,5) over 50 år og 32 personer (NNV 32,2; 95 % KI: 31,2–33,8) over 70 år vaksineres for å forebygge ett tilfelle med HZ i løpet av henholdsvis 3,2 og 3,7 år.

Metaanalysen av observasjonsstudiene viste at RZV ga stor reduksjon i risiko for HZ sammenlignet med uvaksinerte. Samlet vaksineeffekt var 79,9 % (95 % KI 73,5–86,9), se figur 10. Heterogeniteten var høy ($I^2 = 96,8\%$), sannsynligvis grunnet ulikt design, populasjoner og justering for konfunderende faktorer. Vår tillit til effektestimatet er høy basert på GRADE, til tross for høy heterogenitet og lav risiko for skjevhet i tre av fem studier, grunnet stor effekt i tråd med RCT-er.

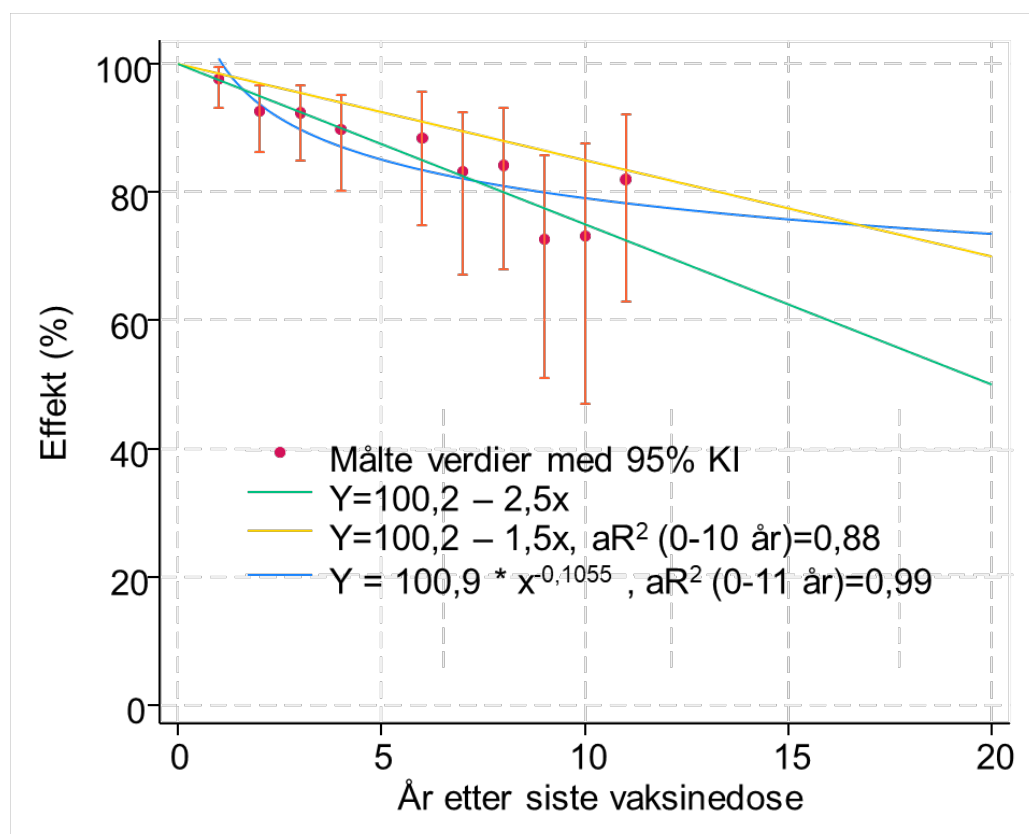


Figur 10: Metaanalyse av effekt mot HZ i observasjonsstudier. Forest-plottet viser vaksineeffekt (1-HR, %) med 95 % KI og samlet effekt (random-effects, REML).

Effekt mot HZ på ulike tidspunkt i oppfølgingen

Langtidsoppfølgingen av de randomiserte studiene viser at RZV gir en stor reduksjon i risiko for HZ i minst elleve år etter primærvaksinasjon, og at effekten trolig holdt seg noe bedre hos personer som er under 70 år ved vaksinerings (80). Den samlede effekten mot HZ fra én måned etter fullvaksinerings til studiens slutt var 87,7 % (95 % KI: 84,9–90,1), og i år elleve var effekten fortsatt 82,0 % (95 % KI: 63,0–92,2) (lav tillit).

For å illustrere mulige forløp for avtagende effekt over tid, viser figur 11 årlige punkt-estimer for vaksineeffektivitet fra RCT-langtidsoppfølgingen (røde punkter med 95 % KI). I tillegg vises tre alternative scenarier (kurver) som representerer våre egne beregnede estimer basert på de målte RCT-punktene. Den grønne linjen viser en lineær trend frem til år 10, tilsvarende en gradvis avtagende effekt på om lag 2,5 % per år, og gir en god tilpasning til de målte verdiene i den perioden vi har best datagrunnlag for. Den blå linjen viser en «power»-funksjon der effekten avtar raskere de første årene etter vaksinasjon, før nedgangen gradvis flater ut. Et slikt forløp med platå observeres ofte for vaksiner, og denne kurven vurderes som det mest sannsynlige utfallet over lengre tid, den gir også best tilpasning til de målte verdiene (justert $R^2 = 0,99$). Den gule linjen viser et alternativ med langsommere lineær avtagende effekt (1,5 % per år), som ligger nærmere «power»-funksjonen når effekten ekstrapoleres over et lengre tidsperspektiv (rundt 20 år).



Figur 11: Varighet av beskyttelse mot HZ (ZOE-LTFU). Årlige punkttestimater for vaksineeffektivitet mot HZ (rød) med 95 % KI (rød) fra 1–11 år etter dose 2. Den lineære trenden frem til år 10 (grønn linje) indikerer gradvis avtagende effekt på ca. 2,5 % per år. Gul linje er avtagende effekt på 1,5 % per år og blå linje er en powerfunksjon med raskest nedgang første årene etter vaksinasjon. aR^2 : det justerte R-kvadratet.

Basert på langtidsoppfølgingen må 20 personer (NNV 19,6; 95 % KI: 19,1–20,3) over 50 år vaksineres for å forebygge ett tilfelle med HZ i løpet av 11,4 år.

En observasjonsstudie rapporterte effekt mot HZ på ulike tidspunkt etter vaksinasjon (93). De fullvaksinerte hadde 79 % effekt (95 % KI: 77–81) det første året, 75 % (95 % KI: 72–77) andre året og deretter 73 % (95 % KI 2-3 år: 69–76; >3 år 68–78) (93). Det var en svak nedadgående trend, men med overlappende konfidensintervaller.

Effekt mot HZ i ulike aldersgrupper

I de randomiserte studiene var det ingen signifikant forskjell i effekten mellom 10-års alderskohorter, men både ved kortere og lengre oppfølging var det en trend mot noe lavere effekt ved økende alder, se tabell 8. Observasjonsstudiene viste også tendens til avtagende effekt med økende alder, se tabell 9. Den minste studie hadde store konfidensintervaller og ga usikre effektestimater for de forskjellige aldersgruppene (91).

Tabell 8: Vaksineeffekt (%) mot HZ i ulike alderskohorter i RCT-ene

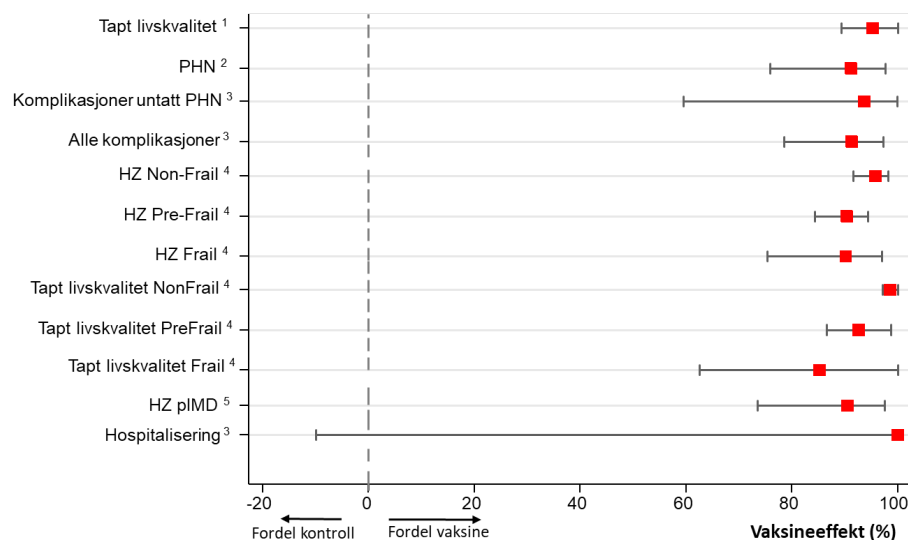
Alder	Proano et al (78), 15,2 måneders oppfølging (95 % KI)	Lal et al (77), ZOE 50, 3.2 års oppfølging (95 % KI)	Cunningham et al (76), ZOE 70, 3,7 års oppfølging (95 % KI)	Cunningham et al (76), pooled ZOE 50/70, 3,8 års oppfølging (95 % KI)	Strezova et al (80), ZOE LTFU, 11 års oppfølging (95 % KI)
50-59 år	100 (89,3 - 100)	96,6 (89,6 - 99,3)	-	-	86,7 (75,6 – 93,4)
60-69 år	100 (89,3 - 100)	97,4 (90,1 - 99,7)	-	-	87,1 (74,2 - 94,4)
70-79 år	-	-	90,0 (83,5 - 94,4)	91,3 (86,8 – 94,5)	71,9 (60,1 – 80,6)
≥ 70 år	100 (60,3 - 100)	97,9% (87,9 - 100)	89,8 (84,2 – 93,7)	91,3 (86,0 – 94,9)	73,2 (62,9 - 80,9)
≥ 80 år	-	-	89,1 (74,6 - 96,2)	91,4 (80,2 - 97,9)	75,9 (43,7 - 91,1)

Tabell 9: Vaksineeffekt (%) mot HZ i ulike alderskohorter fra observasjonsstudiene

Alder	Izurieta et al (90), 7 måneders oppfølging (95 % KI)	Sun Y, Kim E et al (92), 7 måneders oppfølging (95 % KI)	Sun Y, Jackson K et al (91), 2 års oppfølging (95 % KI)	Zerbo et al (93), 3,8 års oppfølging (95 % KI)
50-59 år	-	85,6 (53,3 - 95,6)	100	-
60-69 år	-	87,7 (82,5 - 91,4)	67,7 (11,8 - 88,1)	-
50-64 år	-	-	-	81 (78 - 83)
70-79 år	-	86,5 (83,9 - 88,6)	83,3 (70,1 - 90,7)	-
65-79 år	70,6 (68,9 - 72,1)	-	-	-
≥ 65 år	-	-	-	74 (73 - 76)
≥ 80 år	68,5 (65,1 - 71,6)	80,3 (75,1 - 84,3)	86,4 (73,5 - 93,0)	-

Effekt mot HZ i pasientgrupper med helseutfordringer

Post-hoc-analyser av de randomiserte studiene viste at vaksineeffekten mot HZ hos skrøpelige pasienter var 90,2 % (95 % KI: 75,4–97,0) (86), 84,5 % (95 % KI: 46,4–97,1) hos deltakere med luftveissykdom, 97,0 % (95 % KI: 82,3–99,9) hos de med koronarsykdom og holder seg over 90 % uavhengig av antall underliggende sykdommer (87). Vaksinen beskyttet også personer med potensielt immunmedierte sykdommer mot HZ, se figur 12.



Figur 12: Effekt av RZV mot en rekke utfall hos ulike befolkninger. HZ, Herpes Zoster; PHN, post herpetisk nevralgi; pIMD; person med immun mediert sykdom; Frail, gradering av "skrøpeligheit" ved vaksinetidspunkt. Alle resultater er samlede analyser av RCT studiene ZOOE50/70. 1: Curran 2019 (82)(samlet estimat), 2: Cunningham 2016(76), 3: Kovac 2018(81), 4: Curran 2021(86), 5: Dagnew 2021(85)

Effekt mot PHN

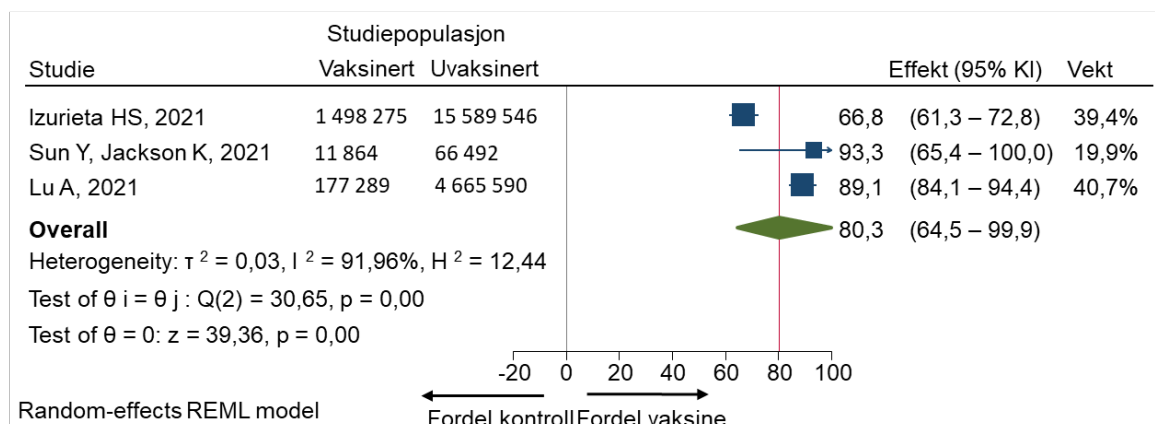
Samlede data fra alle deltakere (over 50 år) i ZOE-studiene viste effekt mot PHN på 91,2 % (95 % KI: 75,9–97,7) (moderat tillit). Langtidsoppfølgingsstudien av de randomiserte studiene viste at den samlede effekten mot PHN etter 11 års oppfølging for alle over 50 år var 87,5 % (95 % KI: 64,8–96,8), antatt lav tillit, se GRADE-vurderingen for langtidsoppfølgingen av HZ (80).

Effekten mot PHN ble undersøkt i to observasjonsstudier med under et års oppfølging (89, 90). I studien til Florea et al var det ingen tilfeller blant de vaksinerte (mot 19 blant de uvaksinerte), og på grunn av dette ble vaksineeffekt i denne studien ikke oppgitt (89). Izurieta et al fant 76 % (95 % KI 68,4–81,8) beskyttelse mot PHN i sin studie (90) (moderat tillit).

Effekt mot HZO

Post-hoc analysene av ZOE-50/ZOE-70 viste ett tilfelle med HZO i vaksinegruppen og syv i kontrollgruppen etter 3,9 års oppfølging, tilsvarende en VE på 86 % med svært vide konfidensintervaller (95 % KI: -117–98) (81). Det var få hendelser studien og vi hadde derfor moderat tillit til resultatet.

Vår metaanalyse viste at RZV ga stor reduksjon i risiko for HZO i observasjonsstudiene. Samlet effekt mot HZO på tvers av aldersgrupper var 80,3 % (95 % KI: 64,5–99,9), se figur 13 (høy tillit).



Figur 13: Metaanalyse av vaksineeffekt mot HZO i observasjonsstudier. Forest-plottet viser vaksineeffekt (1–HR, %) med 95 % KI og samlet effekt (random-effects, REML).

De fleste studier vi har gjennomgått ekskluderte personer som tidligere hadde hatt HZ. Det er derfor lite data på effekten av vaksine i denne gruppen, og enda mindre kunnskap om effekt hos personer som har fått alvorlige komplikasjoner etter HZ. Én retrospektiv observasjonsstudie vurderte risiko for ny episode med HZO når RZV ble gitt til personer som tidligere hadde hatt HZO. Studien viser til at det er få tilfeller i hver gruppe og viste ikke signifikante resultater etter 2 doser med RZV (justert hazard ratio 1,64 (CI 0,87–3,13), men viste en økt risiko for HZO (signifikante resultater) etter en eller flere doser (95). Studiene har skjevhet og vi har lav tiltro til resultatene, det trengs flere studier for å konkludere.

Effekt mot sykehusinnleggelser og død

Totalt ble det rapportert 5 sykehusinnleggelser i ZOE-studiene, alle i placebogruppen, og ingen dødsfall (81). Tre observasjonsstudier har studert om RZV kan gi reduksjon av dødsfall (22, 96, 97). Helm et al. viste redusert dødelighet med justert RR 0,7 (95 % KI 0,57–0,88) etter de tre første årene etter vaksinasjon (96). Taquet et al brukte samme populasjon fra samme register og viste ingen reduksjon i død, RMTL ratio 0.98 (0.95–1.01) etter fire års oppfølging (22). Xu et al inkluderte kun personer som hadde hatt HZ før RZV-vaksinasjon, de fant ingen forskjell i død første året etter vaksinerings hos de som fikk RZV (justert HR 0,64; 95 % KI 0,32–1,25) (97). Studiene har skjevhet og vi har svært lav tiltro til resultatene, det trengs flere studier for å konkludere.

Effekt mot redusert livskvalitet, smerte og andre komplikasjoner

Post-hoc-analyser av samlede data fra ZOE-studiene viste 98,4 % (95% KI: 92,2–100) beskyttelse mot redusert livskvalitet hos deltakere som fikk påvist HZ (82). RZV så også ut til å redusere antall dager med smerte ved HZ, men resultatene var ikke statistisk signifikante grunnet få HZ-tilfeller blant de vaksinerte. I ZOE-70-studien var vaksineeffekten på reduksjon i bruk av smertestillende medisiner 39,6 % (95 % KI: 10,8–64,8)

og reduksjon i varigheten av medikamentell behandling 49,3 % (95 % KI: 2,9–73,5). I ZOE-50 var tilsvarende estimerer ikke signifikante (83). Beskyttelsen mot andre komplikasjoner i ZOE-studiene var 93,7 % (95 % KI: 59,5–99,9) (81). Langtidsoppfølgingen viste at den samlede beskyttelsen mot andre komplikasjoner fra én måned etter fullvaksinering til studiens slutt for alle over 50 år var 92,8 % (95 % KI: 71,6–99,2) (80).

Effekt mot demens

Fra søket inkluderte vi fire publikasjoner som rapporterte på tilsvarende antall studier om effekt av RZV mot demens. I etterkant av vårt søk, i august 2025, kom det én publikasjon om effekt av RZV mot demens (102), denne publikasjonen oppfatter vi som endelige resultater av en studie som var omtalt i en elektronisk forhåndspublisering (105) inkludert i vårt søk. Vi valgte å inkludere den nyeste publikasjon i våre resultater (102). En rekke studier har også undersøkt sammenhengen mellom ZVL og demens, disse omtales nærmere i diskusjon og vedlegg 5.

Flere av publikasjonene som målte effekt av RZV mot demens, baserte seg på data fra tilnærmet samme datakilde (Optum) i samme tidsperiode (101–103, 105), i våre resultater og metaanalyser valgte vi å inkludere den nyeste med lengst oppfølgingstid (102), i tillegg til en studie med et annet datagrunnlag (22). Den ene studien er finansiert av produsent (102), hovedforfatteren av den andre studien er tilknyttet produsent (22). I disse to studiene var gjennomsnittsalderen 67 år. Samlet var det rundt 300 000 som fikk (en eller to doser) RZV, disse ble matchet med tilsvarende antall personer som fikk andre vaksiner for å redusere risiko for skjevhet. En av studiene oppga maksimal oppfølgingstid på 5 år, men ikke gjennomsnitt (102), den andre fulgte i snitt (median) personene som fikk RZV i 50 måneder mot 72 måneders oppfølging av kontrollgruppen som fikk ZVL (22).

Polisky et al. (102) finner at to doser RZV var assosiert med en signifikant redusert risiko for demens (målt med ICD-10 koder) sammenlignet med lignende personer som mottok pneumokokkvaksine (PPV23). Risikoreduksjonen var høyest ved 3 års oppfølging (27,4 %, RR 0,726) og sank etter 5 år (16,9 %, RR 0,831). Resultatene var ikke-signifikante ved 5 års oppfølging dersom demens ble målt med forskrivning av demensrelaterte medikamenter i tillegg til ICD-10 koder. c Den største relative risikoreduksjonen ble observert i subpopulasjonen med antatt høyest risiko for HZ, kvinner i alderen 80–89 (39 % etter tre år, 27 % etter fem år). Å motta flere doser RZV (2+ doser) var også assosiert med lavere demensrisiko (24 % ved 3 år) enn å motta kun én dose RZV (95) (se tabell 10).

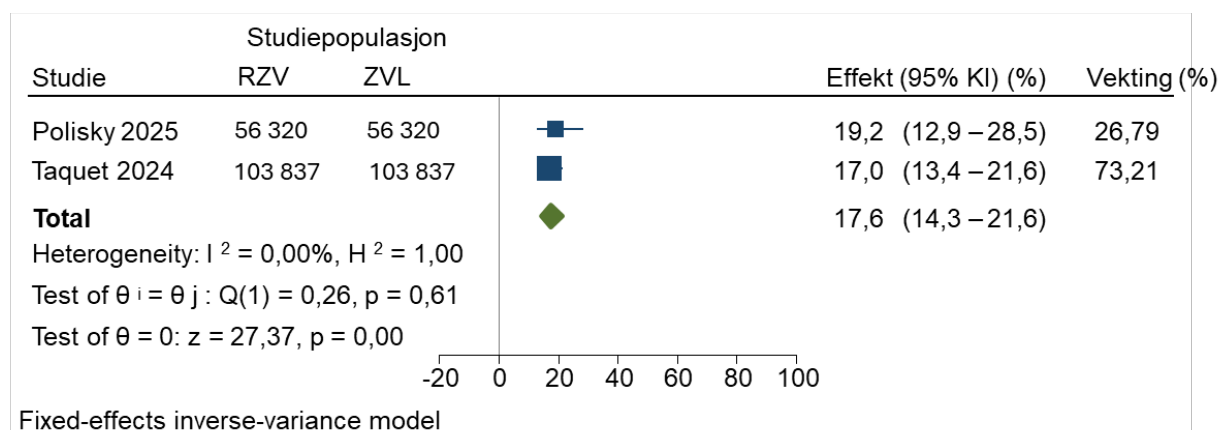
Taquet et al (22) utnyttet endringen i vaksineanbefalinger i USA, fra ZVL til RZV, til å sammenligne risiko for demens ved de to vaksinene. De fant at RZV ga lavere risiko for demens, med 17% lengre tid -det vil si 164 ekstra dager - før eventuell demens ble diagnostisert.

Tabell 10: Effekt av RZV mot demens (fra Polisky et al.)

Sammenligning	Oppfølgingstid	Relativ risiko (95% KI)	N (per kohort, matchet)
RZV (2+ doser) vs. PPV23	3 år	0,73 (0,66–0,80)	234 309
RZV (2+ doser) vs. PPV23	5 år	0,83 (0,74–0,94)	234 309
RZV (2+ doser) vs. RZV (1 dose)	3 år	0,76 (0,71–0,82)	416 765
RZV (2+ doser) vs. RZV (1 dose)	5 år	0,81 (0,74–0,88)	416 765
RZV (2+ doser) vs. ZVL	3 år	0,89 (0,74–1,08)	56 320
RZV (2+ doser) vs. ZVL	5 år	0,82 (0,69–0,98)	56 320

RZV (2+ doser); Individer som har mottatt minst to doser av RZV, RZV (1 dose); Individer som kun har mottatt én dose RZV, PPSV23; 23-valent pneumokokk polysakkarid vaksine; N (per kohort, matchet): Antallet individer i hver kohort etter at propensity score matching (1:1 matching) er utført.

Begge studiene viste redusert risiko for demens hos personer som hadde mottatt RZV sammenlignet med lignende personer som hadde mottatt ZVL. Samlet risikoreduksjon i metaanalysen av disse to studiene var 17,6 % (95 % KI: 13,3–21,6) (figur 14). Vi har lav tiltro til effektestimaterne og det trengs flere studier for å konkludere.



Figur 14: Direkte sammenligning – RZV vs. ZVL og demensrisiko. Forest-plottet viser forskjellen i effekt på demensrisiko mellom RZV og ZVL. Heterogeniteten mellom studiene var lav ($I^2 = 0,00\%$), og samlet estimat var klart forskjellig fra null ($p < 0,001$).

Individuelle og samlede resultater fra alle studier som vurderer effekten av RZV mot demens presenteres i vedlegg 5.

Effekt på hjerte- og karsykdommer

Totalt inkluderte vi fire observasjonsstudier (96-100) og en post hoc studie av ZOE (84) som studerte beskyttelse av RZV mot hjerte- og karsykdommer. Studiene sammenlignet til sammen 677 700 vaksinerte (RZV) med 1 336 302 uvaksinerte. Det var forskjellig oppfølgingstid, antall doser og forekomst av HZ før RZV, studiene ble derfor ikke sammenstilt i metaanalyser. To av studiene oppga ikke snittalder (84, 98), i en annen var snittalderen 56 år (96), mens snittet i de to siste var rundt 68,9 år (97, 99, 100). Studiene hadde forskjellig oppfølgingstid; henholdsvis 53 måneder (84), 36 måneder (96), 23 måneder (97), 90 dager (99, 100) og 42 dager (98). En studie vurderte effekt

mot sekkebetegnelsen hjerte- og karsykdom (97), de andre vurderte effekt mot hjerteinfarkt og slag hver for seg, hvorav en hadde separate publikasjoner for hvert utfallsmål (99, 100).

I en populasjon som hovedsakelig bestod av amerikanske veteraner, ga én dose RZV hos pasienter over 50 år 18 % lavere risiko for hjerteinfarkt de første 30 dagene etter HZ sammenlignet med risiko hos uvaksinerte (99), i samme populasjon reduserte RZV sannsynligheten for slag med 43 % (100). I en annen populasjon som hadde hatt HZ etter 50 års alder, var risiko for alle hjerte- og karsykdommer redusert med 21 % det første året etter HZ hos de som hadde fått RZV før HZ-episoden (97), studien justerte ikke for at det var flere som røykte blant de uvaksinerte. En studie sammenlignet RZV med ZVL eller ingen vaksine. Sammenlignet med ingen vaksine ga RZV 27 % reduksjon i hjerteinfarkt, men ingen forskjell i antall slag (96). Samme studie viste ingen forskjell i effekt mot slag eller hjerteinfarkt sammenlignet med ZVL (96).

To studier designet for å vurdere sikkerhet ved bruk av RZV oppgir antall kardiovaskulære hendelser fra registre (98) og i ZOE-studiene (84). Effektene må tolkes med forsiktighet siden ZOE-studien ikke var designet for å vurdere dette utfallet. López- Fauqued et al fant ikke signifikant reduksjon i risiko for hjerteinfarkt (84), Nelson et al fant ikke signifikant reduksjon av slag, men 18 % reduksjon av hjerteinfarkt (98).

Dataene fra studiene presenteres i tabell 11. Vi har svært lav tiltro til effektestimaterne og det trengs flere studier for å konkludere.

Tabell 11: Effekt mot hjerte- og karsykdom, RZV vs generell befolkning (uvaksinerte på 50 eller over 65 år)

	Antall personer i studien	Slag (95% KI)	Hjerteinfarkt (95% KI)	Totalt hjerte og karsykdommer*
Lopez-Fauqued (84) (FU 4.4 år)	29 306		RR 0.83 (0.57-1.20)	
Helm 2023 (96) (FU 36 mnd, PSM)	15 314	aRR 0.97 (0.75-1.26)	aRR 0.73 (0.55-0.96)	
Nelson 2023 (98) (FU 23 mnd)	1 733 567	aRR 0.92 (0.79-1.07)	aRR 0.82 (0.72-0.94)	
Parameswaran 2023ab (99, 100)(FU 30 dager)	127 703	OR 0.57 (0.46-0.71)	OR 0.82 (0.74-0.92)	
Xu 2025 (97) (FU 12 mnd)	108 112			aHR 0.78 (0.63-0.95)

PSM; propensity score matching, FU: oppfølgingstid, aRR; justert risiko reduksjon, aHR: juster hazard ratio, OR: odds ratio

*Slag, hjerteinfarkt, hjertesvikt og ustabil angina).

GRADE – vurdering av tilliten til resultatet

Vi valgte å vurdere tilliten til effektestimatene vi oppfattet som mest sentrale: HZ, HZO, PHN, hjerte- og karsykdom, dødelighet og demens, se også tabell 12. For vurdering av tillit til sikkerhetsestimatene valgte vi å se til vurderingen i de systematiske oversiktene vi har inkludert, vi gjorde ikke egne GRADE-vurderinger for disse. Sikkerhet, og vurdering av tillit til sikkerhetsestimatene, omtales i neste kapittel.

Vi har høy tillit til effektestimatene for reduksjon av HZ etter RZV, både for resultatene fra randomiserte kontrollerte studier og fra kohortstudiene, vi tror altså at effektestimatene ligger nær den sanne effekten. To av observasjonsstudiene som vurderer effekt mot HZ har risiko for systematisk skjevhet, men tilliten veies opp av den sterke sammenhengen mellom tiltak og utfall. For studien på langtidsoppfølgingen av HZ, har vi lav tillit grunnet bruk av historiske kontroller. Vi moderat tillit til effektestimatene for HZO fra randomiserte studier da få hendelser kan påvirke presisjon, og høy tillit til estimatene fra observasjonsstudiene. For PHN har vi moderat tillit til resultatene fra randomiserte studier da få hendelser kan påvirke presisjon, og moderat tillit til estimatene fra observasjonsstudiene grunnet risiko for systematisk skjevhet.

Vi har svært lav tillit til effektestimatene for slag, hjerteinfarkt og dødelighet. Studiene hadde risiko for systematiske skjevheter og betydelig sprik i resultatene (lav konsistens).

Vi har lav tillit til effektestimatene forbundet med demens. Studiene hadde risiko for systematiske skjevheter, i tillegg til mulig usikkerhet knyttet til lav overførbarhet grunnet kort intervall fra vaksinasjon til vurdering av demens («timing of assessment» under «indirectness»). Observasjonsstudiene som vurderte effekt mot HZ, HZO og PHN definerte nedre grense for intervallet mellom vaksinasjon og måling av utfall til en måned, for å sikre at vaksinen hadde fått effekt. Vår vurdering er at det vil være rimelig å kreve minst dette intervallet for effekt mot demens også, muligens lenger siden demens utvikles langsomt og diagnostisering av demens tar tid. Imidlertid registrerte Polisky et al demensdiagnoser fra første dag etter HZ-vaksinasjon (102), mens Taquet et al så bort fra demensdiagnoser den første måneden etter vaksinasjon (22). Se tabell 12, for fullstendig GRADE profil se vedlegg 4.

Mindre sentrale utfall (som hospitalisering, livskvalitet, smerte og andre komplikasjoner enn PHN) GRADE- vurderte vi ikke, fordi vi kun hadde estimer fra enkeltstudier gjennomført som post-hoc-analyser fra ZOE-studiene (se figur 12). Vi har heller ikke funnet andre systematiske oversikter som har vurdert tilliten til disse effektestimatene.

Tabell 12: GRADE vurderinger

Recombinant Herpes Zoster vaccine (RZV) compared to placebo or no vaccine for reducing herpes zoster burden in elderly

Patient or population: reducing herpes zoster burden in elderly

Setting: Community

Intervention: Recombinant Herpes Zoster vaccine (RZV)

Comparison: placebo or no vaccine

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with no vaccine	Risk with Recombinant Herpes Zoster vaccine (RZV)				
Herpes zoster (HZ) follow-up: mean 3.2 years	28 per 1 000	1 per 1 000 (4 to 0)	RR 0.050 (0.016 to 0.151)	33375 (3 RCTs) ^{1,2,3}	⊕⊕⊕⊕ High ^a	VE 95.0 (95% CI 84.9 - 98.4)
Herpes zoster (HZ) follow-up: mean 11 years	58 per 1 000	7 per 1 000 (9 to 6)	RR 0.123 (0.099 to 0.151)	27916 (1 RCT) ⁴	⊕⊕○○○ Low ^b	VE 87.7 (95% CI 84.9-90.1).
Herpes zoster (HZ) follow-up: mean 22 months	9 per 1 000	2 per 1 000 (3 to 2)	RR 0.26 (0.21 to 0.33)	40293121 (5 non-randomised studies) ^{5,6,7,8,9}	⊕⊕⊕⊕ High ^c	VE: adjusted VE 80.1 % (95% CI 73.9 - 86.8). Not number of participants but person years (PY).
Postherpetic neuralgia (PHN) follow-up: mean 3.8 years	1 per 1 000	0 per 1 000 (0 to 0)	RR 0.09 (0.03 to 0.24)	106717 (1 RCT) ²	⊕⊕⊕○ Moderate ^d	VE 91.0 (95% CI 76.0-97.0)
Postherpetic neuralgia (PHN) follow-up: mean 7 months	1 per 1 000	0 per 1 000 (0 to 0)	RR 0.23 (0.18 to 0.30)	20116890 (2 non-randomised studies) ^{5,6}	⊕⊕⊕○ Moderate ^e	VE 77 % (95 CI 70 - 82). No adjusted VE available. Not number of participants but person years (PY).
Herpes zoster ophthalmicus (HZO) follow-up: mean 3.8 years	0 per 1 000	0 per 1 000 (0 to 0)	RR 0.14 (0.02 to 1.17)	106755 (1 RCT) ²	⊕⊕⊕○ Moderate ^d	VE 86.0 (95% CI -117.0 - 98.0).

Recombinant Herpes Zoster vaccine (RZV) compared to placebo or no vaccine for reducing herpes zoster burden in elderly

Patient or population: reducing herpes zoster burden in elderly

Setting: Community

Intervention: Recombinant Herpes Zoster vaccine (RZV)

Comparison: placebo or no vaccine

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with no vaccine	Risk with Recombinant Herpes Zoster vaccine (RZV)				
Herpes zoster ophthalmicus (HZO) follow-up: mean 1.3 years	1 per 1 000	0 per 1 000 (0 to 0)	RR 0.33 (0.29 to 0.38)	33473713 (3 non-randomised studies) ^{6,7,10}	⊕⊕⊕⊕ High	VE: adjusted VE 80.3 % (95 CI 64.5 - 99.9). Not number of participants but person years (PY).
Mortality follow-up: range 1 years to 4 years	Two studies from the same population (register) differ in results, one shows a reduction and one study shows no association after three years. The third study shows no association after 1 year.			(3 non-randomised studies) ^{11,12,13}	⊕○○○ Very low ^g	The evidence from three observational studies is conflicting and of low certainty, and more studies are needed to conclude on this outcome
Myocardial infarction (MI) follow-up: range 30 days to 4 years	One post-hoc (ZOE study) shows no difference. Of the four observational studies, three shows a small, reduced risk after 30 days, or 2 or 3 years. One study shows a reduction in all cardiovascular disease after one year. See table 11.			(5 non-randomised studies) ^{11,12,14,15,16}	⊕○○○ Very low ^h	The evidence is from four observational studies show a small reduction, while a post-hoc study shows no reduction, the evidence is of low certainty, and more studies are needed to conclude on this outcome
Stroke follow-up: range 30 days to 3 years	Three studies show no difference between the groups after 3 or 4 years, and one study shows a small reduction after 30 days. One study shows a reduction in all cardiovascular diseases after one year. See table 11.			(4 non-randomised studies) ^{11,12,14,15}	⊕○○○ Very low ⁱ	The evidence from observational studies is conflicting and of low certainty, and more studies are needed to conclude on this outcome

*The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI).

CI: confidence interval; RR: risk ratio

GRADE Working Group grades of evidence

High certainty: we are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.

Moderate certainty: we are moderately confident in the effect estimate: the true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different.

Low certainty: our confidence in the effect estimate is limited: the true effect may be substantially different from the estimate of the effect.

Very low certainty: we have very little confidence in the effect estimate: the true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect.

Explanations

a. Different follow up time in the studies

b. Longterm follow up study of the ZOE studies, but the control arm receive vaccine after five years, therefore a historical control data arm was calculated by prevalence data. In addition: missing outcome-data.

c. Two studies had moderate risk of bias due to missing data, one of them (Florea et al) had additional risk related to substantial exclusion of participants that didn't receive 2nd dose as intended (deviation from intended intervention), the other (Zerbo et al) had potential for unmeasured immunosuppression status (confounding).

d. Few events

- e. One study (Florea et al) moderate risk of bias due to missing data and substantial exclusion of participants that didn't receive 2nd dose as intended (deviation from intended intervention)
- f. Risk of bias mainly due to confounding (i.e. no adjustment on smoking in most studies), missing data and selective reporting.
- g. Two studies with the same population from the same register show different results. The third study shows no effect on mortality from RZV
- h. One post hoc study shows no difference between the groups and three observational studies indicate a reduction in MI
- i. Two studies show a reduction and two studies do not show a reduction

References

1.Lal, .2015 (77). 2.Cunningham, .2016 (76). 3.Proano, 2024 (78). 4. Strezova, 2025 (80). 5.Florea, 2024 (89).. 6.Izurieta, .2021 (90). 7.Sun Y, Jackson.2021 (91). 8.Sun Y, Kim. 2021 (92)..9. Zerbo, .2024 (93). 10.Lu, 2021 (94). 11.Xu, 2025 (107). 12.Helm, 2023 (96). 13.Taquet, 2024 (22). 14. Nelson, 2023 (98).15. Parameswaran, 2023 (99, 100). 16.Lopez-Fauqued, 2019 (84).

Recombinant Herpes Zoster vaccine (RZV) compared to Pnemococcus vaccine (PPSV23) for reducing dementia in elderly

Patient or population: reducing dementia in elderly

Setting: Community

Intervention: Recombinant Herpes Zoster vaccine (RZV)

Comparison: Pnemococcus vaccine (PPSV23)

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of parti- cipants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with Pnemocco- cus vaccine (PPSV23)	Risk with Re- combinant Herpes Zos- ter vaccine (RZV)				
Dementia assessed with: ICD10/9 follow-up: mean 3 years	5 per 1 000	3 per 1 000 (4 to 3)	RR 0.73 (0.66 to 0.80)	468618 (1 non-rando- mised study) ¹	⊕⊕○○ Low ^{a,b}	
Dementia assessed with: ICD10 follow-up: mean 5 years	6 per 1 000	5 per 1 000 (5 to 4)	RR 0.83 (0.74 to 0.94)	468618 (1 non-rando- mised study) ¹	⊕⊕○○ Low ^{a,b}	

*The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI).

CI: confidence interval; RR: risk ratio

GRADE Working Group grades of evidence

High certainty: we are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.

Moderate certainty: we are moderately confident in the effect estimate: the true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different.

Low certainty: our confidence in the effect estimate is limited: the true effect may be substantially different from the estimate of the effect.

Very low certainty: we have very little confidence in the effect estimate: the true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect.

Explanations

- a. Moderate risk of bias according to ROBINS-I. Risk of bias due to confounding, missing data, measurement of outcomes and selection of reported results.
- b. Outcome indirectness due to the timing of their assessment. Short period from vaccination until the dementia diagnosis, difficult to control for protopathic and early detection bias.

References

1.Polisky, .2025 (102).

Recombinant Herpes Zoster vaccine (RZV) compared to Live herpes zoster vaccine (ZVL) for reducing dementia in elderly

Patient or population: reducing dementia in elderly
Setting: Community
Intervention: Recombinant Herpes Zoster vaccine (RZV)
Comparison: Live herpes zoster vaccine (ZVL)

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	№ of parti- cipants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with Live herpes zoster vac- cine (ZVL)	Risk with Re- combinant Herpes Zos- ter vaccine (RZV)				
Dementia assessed with: ICD10 follow-up: mean 5 years	8 per 1 000	6 per 1 000 (7 to 6)	RR 0.82 (0.79 to 0.86)	320314 (2 non-rando- mised stu- dies) ^{1,2}	⊕⊕○○ Low ^{a,b}	

*The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI).

CI: confidence interval; RR: risk ratio

GRADE Working Group grades of evidence

High certainty: we are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.
Moderate certainty: we are moderately confident in the effect estimate: the true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different.
Low certainty: our confidence in the effect estimate is limited: the true effect may be substantially different from the estimate of the effect.
Very low certainty: we have very little confidence in the effect estimate: the true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect.

Explanations

a. Moderate risk of bias according to ROBINS-I. Risk of bias due to confounding, selection of participants into the study (Taquet et al), missing data, measurement of outcomes (Polisky et al) and selection of reported results.
b. Potential outcome indirectness due to the timing of their assessment. Short period from vaccination until the dementia diagnosis (0 days for RZV and 10 days in Polisky 2025, 1 month in Taquet 2025), difficult to control for protopathic and early detection bias

References

1.Polisky, 2025 (102). 2.Taquet, 2025 (22).

Oppsummering sikkerhet

RZV har vært tilgjengelig i Europa siden 2018. Ifølge produsentens Risk management plan, sist oppdatert nov 2025 ([shingrix-epar-risk-management-plan en.pdf](#)), var det per 7. mars 2025 distribuert over 150 millioner doser av vaksinen. Ettersom man trenger to doser for å være fullvaksinert, antas det at mellom 75 -150 millioner personer har mottatt vaksinen. Dette baserer seg på salgstall og representerer ikke nødvendigvis antall doser gitt.

Sikkerhetsdata i produktomtalen til RZV ([shingrix-epar-product-information no.pdf](#)), er basert på analyser fra RCT-ene som ble gjennomført før RZV ble godkjent. I tillegg til data fra disse studiene, er også bivirkninger rapportert etter markedsføring inkludert.

De hyppigst rapporterte bivirkningene hos voksne på 50 år og eldre er listet opp i tabell 13 under.

Tabell 13: Forekomst av de hyppigst rapporterte bivirkningene for RZV

Bivirkning	% totalt per dose	% alvorlig per dose
Smerte på injeksjonsstedet	68,1	3,8
Myalgi	32,9	2,9
Utmattethet	32,2	3,0
Hodepine	26,3	1,9

Andelen som oppga lokale og/eller systemiske reaksjoner etter vaksinasjon med RZV var svært høy. De fleste av disse reaksjonene var imidlertid av relativt kort varighet (median varighet 2–3 dager). Lokale og systemiske reaksjoner rapportert som alvorlige var rapportert å vare 1 til 2 dager. Forekomst av bivirkninger var høyere i yngre aldersgrupper enn hos eldre. Det ble ikke sett økt risiko for bivirkninger etter RZV hos personer med underliggende sykdommer (87).

Det er i preparatomtalen oppgitt at det ble observert økt forekomst av systemiske bivirkninger når RZV ble gitt samtidig med PPV23. En større andel opplevde feber (økning fra 7 til 16 %) og skjelving (økning fra 7 til 21 %) sammenlignet med når RZV ble gitt alene. Ved samvaksinerings med covid-19 mRNA-vaksine, ble bivirkningsprofilen sammenlignbar med bivirkninger etter covid-19 mRNA-vaksine, med økt forekomst av muskelverk (fra 33 til 64 %), fatigue (fra 32 til 52 %), hodepine (fra 26 til 39 %) og leddsmerter (<1 til 30 %).

Andre bivirkninger oppgitt i preparatomtalen inkluderer gastrointestinale symptomer (svært vanlig), lymfadenopati (mindre vanlig), hypersensitivitetsreaksjoner (sjeldne) og Guillan-Barré-syndrom (GBS) (svært sjelden). GBS ble inkludert i listen over bivirkninger forbundet med RZV basert på resultater fra to observasjonsstudier gjennomført etter markedsføring (108) + [shingrix-epar-risk-management-plan en.pdf](#). I disse studiene ble det observert en økt risiko for GBS blant personer som var 65 år eller eldre i løpet av de første 42 dagene etter vaksinasjon med RZV. Nærmere analyser viste at risikoen var knyttet til første dose, og det ble estimert at vaksinasjon med RZV fører til 6-

12 ekstra tilfeller av GBS per million doser administrert. GBS kan også forekomme som komplikasjon av HZ, se diskusjon.

Andre mulige bivirkninger etter RZV følges opp gjennom pågående sikkerhetsoppfølging, blant annet i denne studien: ([A targeted safety study, EPI-ZOSTER-032](#)).

Erfaringer med sikkerhet ved vaksinasjon med vaksiner mot HZ er gjennomgått og publisert i flere systematiske oversikter (69-72, 74, 75). Gjennomgående viste de systematiske oversiktene høyere forekomst av lokalreaksjoner hos de som hadde fått vaksine sammenlignet med kontrollgruppen. De fant også at forekomsten av systemiske reaksjoner var høyere i vaksinegruppen enn i placebogruppen. Dette er i tråd med det som er oppgitt i preparatomtalen. De systematiske oversiktene fremhever at de aller fleste studiedeltagerne i RCT-ene (ZOE 50/70) mottok begge doser, men det var signifikant høyere antall deltagere som ikke fikk andre dose i vaksinegruppen enn i placebo-gruppen, noe som kan ha sammenheng med opplevde bivirkninger. Det ble i de systematiske oversiktene ikke funnet forskjeller i forekomst av død, alvorlige uønskede hendelser eller potensielt immunmedierte tilstander (pIMD) mellom vaksine- og placebo-gruppene. Vår tillit til sikkerheten ved RZV er moderat til høy basert på GRADE- vurderingene gjort i de systematiske oversiktene (67, 74).

Som figur 5 viser, ble det registrert få doser RZV i Norge før 2023. Dette har økt kraftig de siste årene, og per 14. januar 2026 var det registrert i overkant av 110 000 doser i SYSVAK. Vi har hentet ut oversikt over antall bivirkningsmeldinger mottatt av Bivirkningsregisteret i perioden 1.januar 2018– 31.desember 2025. I løpet av perioden er det mottatt totalt 148 meldinger om mistenkte bivirkninger etter RZV i Norge. De aller fleste meldinger rapporterte om lokale og systemiske reaksjoner som beskrevet i preparatomtalen. Av meldingene ble 23 (16,9 %) klassifisert som alvorlige. Det er flere årsaker til at en melding klassifiseres som alvorlig. «Andre medisinsk viktige hendelser» (står oppført på EMAs IME-liste) var den vanligste årsaken til at en melding ble klassifisert som alvorlig. Slike hendelser vil alltid klassifiseres som alvorlige, uansett hendelsesforløp og årsak. Sykehusinnleggelse var den nest mest vanlige årsaken til at en melding ble klassifisert som alvorlig, se [Good pharmacovigilance practices \(GVP\) | European Medicines Agency \(EMA\)](#).

Vurderinger knyttet til vaksinasjonsprogram

Juridiske vurderinger

Innføring av RZV i vokseenvaksinasjonsprogrammet vil være i tråd med gjeldende markedsføringstillatelse. Etter smittevernloven §3-8 skal Helse- og omsorgsdepartementet (HOD) fastlegge et nasjonalt program for vaksiner mot smittsomme sykdommer (109). Forskrift om nasjonalt vaksinasjonsprogram regulerer kommunens tilbud om vaksinasjon, og omfatter vaksinasjonstilbudene knyttet til barnevaksinasjonsprogrammet, vokseenvaksinasjonsprogrammet og vaksinasjon mot pandemisk influensa (110).

Ansvarsforhold

Det er Stortinget som vedtar om en vaksine skal inkluderes i vokseenvaksinasjonsprogrammet og hvorvidt den skal full- eller delfinansieres av staten. Departementet endrer §5 i forskrift om nasjonalt vaksinasjonsprogram i henhold til vedtak og fastsetter nasjonale føringer for eventuell innkreving av egenbetaling for vaksine og vaksinasjon fra vaksinand. Smittevernloven §3-8 og forskrift om nasjonalt vaksinasjonsprogram regulerer ansvarsforhold knyttet til vaksinasjonsprogram, se tabell 14.

Tabell 14: Ansvarsområder (omtalt som «skal») for ulike aktører knyttet til det nasjonale vaksinasjonsprogrammet i smittevernloven §3-8 og forskrift om nasjonalt vaksinasjonsprogram.

Aktør	Ansvarsområde
Stortinget	Vedtak om innføring av finansierte vaksiner i program, bevilge midler til vaksiner og vaksiner
Helse- og omsorgsdepartementet	- Fastlegge vaksinasjonsprogram - Sikre vaksineforsyning og vaksineberedskap
Folkehelseinstituttet	- Gir faglige retningslinjer for gjennomføring av det nasjonale vaksinasjonsprogrammet, herunder målgrupper, hyppighet og den tekniske sammensetningen av vaksinene. - Definerer risikogrupper for influensa og covid-19

Kommunen	• Tilby og gjennomføre vaksiner mot smittsomme sykdommer, jf smittevernloven §3-8 • Sørge for at vaksinasjonsprogrammet tilbys personer som omfattes av programmet og som bor eller midlertidig oppholder seg i kommunen. • Gi befolkningen nødvendig informasjon om vaksinasjonsprogrammet og kommunens gjennomføring av dette • For voksevakinasjonsprogrammet organisere vaksinasjonene slik kommunen finner det hensiktsmessig for å oppnå høyest mulig vaksinasjonsdekning • Sørge for å etablere rutiner for samarbeid mellom kommunen og eventuelle private vaksinatører de gjør avtale med • Sørge for at vaksinasjonstilbud i program omfattes av internkontrollsystemet
----------	--

Ansvar for å sikre nødvendig vaksineforsyning og vaksineberedskap ligger hos departementet. Oppgavefordelingen knyttet til dette kommer frem av instruks og tildelingsbrev. DMP har ansvar for at det inngås avtaler om innkjøp av vaksiner (offentlig anskaffelse). FHI skal gi anbefalinger til departementet om hvilke tilbud som skal inngå i og finansieres gjennom vaksinasjonsprogram. Frem til varslede endringer knyttet til vaksineforsyningen i 2027 skal FHI sikre god vaksinetilgang, distribusjon og lagerhold av vaksiner. FHI kjøper inn og distribuerer vaksinene til programmet, og sikrer 6 måneders beredskapslager for programvaksiner. Videre skal instituttet sørge for programnets overordnede drift, støtte kommunehelsetjenesten gjennom rådgivning, produsere og formidle kunnskap om vaksiner og vaksinasjon, inkludert påminnelsesordningen. FHI skal overvåke oppslutning om, effekter av og sikkerhet ved vaksinasjon i program. Det vil si følge opp vaksinasjonsdekning, holdninger, bivirkninger og vaksineeffekt og effekt på forekomst av sykdom.

Rekvireringsrett

Rekvirerings- og ordineringsrett for vaksiner er som hovedregel forbeholdt leger. I voksevakinasjonsprogrammet har helsesykepleier rekvirerings- og ordineringsrett for alle vaksiner, i tillegg er det særskilte regler for influensa- og covid-19-vaksine som settes i voksevakinasjonsprogrammet. Dette bør også vurderes for andre vaksiner som innføres i programmet. Det henvises for øvrig til Helsedirektoratets oppdrag vedrørende rekvirering og ordinerings av vaksiner med frist i februar 2026.

Rett til erstatning ved eventuelle skader

Alvorlige vaksinereaksjoner eller varige skader etter vaksinasjon forekommer svært sjelden. Hvis RZV inkluderes i voksevakinasjonsprogrammet, vil eventuelle skader etter vaksinasjon komme inn under den utvidete retten til erstatning som er beskrevet i pasientskadeloven §3 annet ledd, dermed gjelder en gunstigere bevisregel ved skade enn for vaksiner utenom nasjonalt vaksinasjonsprogram (omvendt bevisbyrde).

Kunnskap om helvetesild og holdninger til vaksinen

FHI har ikke hatt ressurser til å gjennomføre holdningsundersøkelser om innføring av RZV i voksevakinasjonsprogrammet. FHI anbefaler at kunnskap og holdninger kartlegges gjennom spørreundersøkelser rettet mot befolkningen og helsepersonell.

Sorrentino et al publiserte nylig en systematisk oversikt knyttet til barrierer mot RZV som inkluderer fire primærstudier publisert mellom 2009 og 2022 (111). Den viser at helsepersonell har en sterk innflytelse på beslutninger om vaksiner. Spørreundersøkelser utført av SSB på oppdrag fra FHI over mange år om influensavaksiner, viser også at anbefaling fra helsepersonell har stor innvirkning på valget om å ta vaksine. I følge Sorrentino et al bør sentral helseforvaltning støtte helsepersonell med tydelige retningslinjer for å bidra til økt vaksiner. Wang et al bekrefter flere av funnene i sin systematiske oversikt og metaanalyse knyttet til holdninger rundt RZV (112). De fant at de største hindringene for vaksinasjon var lav tro på vaksineeffekt, bekymringer om sikkerhet ved vaksinasjon, økonomiske utfordringer og manglende kunnskap om at RZV er tilgjengelig. FHIs vurdering er at det er behov for målrettet informasjons- og kommunikasjonsarbeid omkring RZV.

At vaksinen har vært i bruk noen år, og tas i bruk i flere land, kan bidra til at vaksinen oppfattes som trygg og nyttig. Tilbakemeldinger FHI har fått fra helsepersonell som vaksinerer, og referansegruppene for metodevurderingen, tyder på at dette er en vaksine som i økende grad etterspørres. Statistikk fra SYSVAK støtter denne oppfatningen, ettersom antall personer som vaksineres mot HZ er økende, selv om andelen fortsatt er liten, se figur 5. Inntrykket er at det er økende aksept for, og ønske om, vaksinen i befolkningen.

Etiske vurderinger

Individuell og samfunnsmessig nytte ved vaksinasjon må veies mot ulemper og risiko for individet, hensyn til individets autonomi, samfunnets kostnader og den samlede fordelingen av nytte og kostnader.

EMA har fra før vurdert at RZV har en nytte som overstiger risiko ved bruk. Den individuelle nytten ved vaksinasjon oppfattes som stor, hvert individ har relativt stor risiko for å utvikle HZ i løpet av livet, og sjansen vil sannsynligvis øke med økende bruk av immundepende medisiner og økt levealder. HZ påvirker fysisk, psykisk, sosial og kognitiv funksjon, i tillegg til søvn, fritidsaktivitet og arbeidsevne (13). En tredjedel av HZ-tilfellene får komplikasjoner, som i enda større grad påvirker livskvalitet (14). Ulemper ved RZV er knyttet til risiko for bivirkninger, men de fleste bivirkninger er ikke alvorlige og forbigående. Vaksinen gir ikke flokkbeskyttelse (det vil si indirekte beskyttelse av mennesker i nærmiljøet fordi færre kan smittes), dermed gjenspeiler den samfunnsmessige nytten av vaksinen kun summen av helseeffektene for individene og deres pårørende.

En ikke ubetydelig del av helsetapet i befolkningen er knyttet til sykdommer og plager som er vanligst blant eldre over 70 år (113). Folkehelsetiltak som bidrar til god og frisk alderdom, kan dermed forventes å ha stor samfunnsmessig nytte. Det er økende interesse for vaksiners mulige effekt på livsstilssykdommer, for RZV er fokus særlig på demens og hjerte- og karsykdom. I 2050 er Alzheimers sykdom og andre typer demens forventet å være den største årsaken til sykdomsbyrden som følge av aldring og befolkningsøkning i Norge (113).

Individets autonomi vil ikke bli begrenset dersom tiltaket gjennomføres. Enkeltindivider har mulighet til å avstå fra tiltaket, uten at det skader andre. På bakgrunn av denne metodevurderingen, kan FHI være tydeligere i sine anbefalinger og råd om RZV. Dette vil bidra til økt autonomi ved at flere får tilgang til informasjon. Dersom RZV innføres i program vil denne effekten forsterkes ved at informasjonsarbeidet intensiveres lokalt og nasjonalt.

Rettferdighet og likeverd er grunnleggende elementer i vaksinasjonsprogrammene. I dag er RZV blant de mest kostbare vaksinene (2 doser koster omtrent 4500 kr, i tillegg kommer kostnader for å få satt vaksinen), noe som sannsynligvis hindrer flere i å ta vaksinen. Den sosioøkonomiske gradienten som observeres knyttet til hvem som tar influensavaksine underbygger denne mistanken, særlig siden influensavaksinene er relativt billige sammenlignet med RZV. Dette kan på sikt få etiske og moralske konsekvenser, særlig dersom sammenhengen mellom RZV og redusert risiko for demens og hjerte- og karsykdom styrkes.

Fordeling og muligheten for å utjevne sosial ulikhet i helse er et sentralt argument for å inkludere vaksinen i program. Dersom RZV innføres i program, vil FHI anbefale at den blir gratis for å fjerne et viktig hinder for vaksinasjon. Det er stor sannsynlighet for at en slik innføring i program vil føre til høyere vaksinasjonsdekning enn nåværende praksis, og særlig høyere opptak i grupper med lavere sosioøkonomisk status. Ifølge forskrift om nasjonalt vaksinasjonsprogram er det ingen statlig finansiering av influensavaksinering, mens egenbetalingen for pneumokokk- og covid-19-vaksine i voksenvaksinasjonsprogrammet kan være inntil 25 prosent av de samlede kostnadene kommunen og staten har for vaksine og vaksinering. Dersom man velger å følge samme logikk for RZV vil egenbetalingen kunne bli så høy at det utfordrer prinsippene om autonomi og rettferdighet, flere vil ikke kunne velge å ta vaksinen av økonomiske hensyn. Det kan føre til økte sosiale helseforskjeller ved innføring i program. FHI sin vurdering er at vaksinasjon bør være gratis, men dersom det besluttet å innføre RZV i voksenvaksinasjonsprogrammet med egenbetaling, bør utgangspunktet være at totalsummen ikke blir høyere enn for øvrige vaksiner i programmet.

Ved innføring av tiltak med store budsjettmessige konsekvenser kan det kreves spesielle tilpasninger, der deler av målgruppen får tilbud før andre. Dette kan føre til særegne etiske og moralske utfordringer knyttet til voksenvaksinasjonsprogrammet. Generelt vil flere av de vaksineforebyggbare sykdommene være forbundet med høyere risiko for økende alvorlighetsgrad jo eldre man blir, samtidig kan den politiske beslutningen basert på en helhetsvurdering være å tilby vaksinen til yngre. For eksempel fikk 65-åringene tilbud om pneumokokkvaksine i program sesongen 2025/2026, til tross

for at risikoen gradvis øker fra 65 år. Dette illustrerer et misforhold mellom hvem som tilbys finansiert vaksine fra staten, og hvem som har høyest risiko for alvorlig sykdom. FHI har fått tilbakemeldinger om at det oppleves uforståelig og urettferdig for de som er eldre at 65-åringer tilbys vaksine, mens de eldre selv må fullfinansiere vaksine utenom program.

Organisatoriske vurderinger

Overvåking

For å vurdere oppslutning om vaksinasjon og effekten av RZV, dersom den innføres i voksevakinasjonsprogrammet, må det etableres rutiner for forsterket overvåking av forekomsten av HZ. Kostnader til slik overvåking må legges inn i budsjettet for vaksinasjon.

Det tas sjelden prøver av ukomplisert HZ, og laboratorieovervåking gjennom MSIS-lab-databasen vil først og fremst gi data på påvisninger av viruset i spinalvæske hos de som har fått alvorlige komplikasjoner.

Gjennom overvåkingssystemet NorSySS, som innhenter anonyme diagnosedata fra nesten alle primærleger og legevakter i Norge, kan vi følge antall konsultasjoner med diagnosekoder knyttet til HZ (KPR-data). Flere går antakelig ikke til lege med HZ og systemet vil ikke vise hvor mange som er syke med HZ i befolkningen til enhver tid, men trender kan bli tydelige. Diagnostikk på legekontorene og legevakt er basert på symptomer hos pasienten, og sjelden bekreftet med en laboratorieundersøkelse. Data fra NorSySS kan bidra til best mulig forståelse av situasjonen, som et tillegg til andre overvåkingssystemer. De samme data vil bli tilgjengelige i KPR, men da med pasientidentitet, slik at vi kan koble til vaksinasjonsstatus i SYSVAK.

Det vil være viktig å overvåke forekomsten av alvorlige komplikasjoner som fører til sykehusinnleggelse. Norsk pasientregister (NPR) kan gi tall for sykehusinnleggelser som er relatert til HZ. Ettersom enkelte alvorlige komplikasjoner oppstår uker til måneder etter den akutte fasen, vil de ikke nødvendigvis settes i sammenheng med HZ, og dermed vil NPR-data underestimere forekomsten. Data fra NPR kan kobles til vaksinasjonsstatus i SYSVAK.

Det bør vurderes å innføre løpende overvåking av sykehusinnlagte tilfeller av HZ og diagnoser relatert til komplikasjoner av HZ. På lengre sikt forventes det at NORSURV vil legge til rette for slik overvåking, dette er et prosjekt som skal styrke infeksjonsovervåkingen i en fireårsperiode fra oktober 2025. I forbindelse med eventuell introduksjon av vaksinen bør en liknende overvåking, gjennom Stat19 eller eventuelt i form av egne forskningsstudier, gjennomføres før og etter introduksjon av vaksinen, slik at man får studert endringer i forekomsten.

I tillegg til overvåking av sykdomsforekomsten må det etableres systematisk oppfølging av vaksinasjonsdekning og bivirkninger av vaksinen. Ved innføring av nye vaksiner eller vaksiner til nye grupper, blir det i mange tilfeller gjennomført såkalt utvidet

overvåking av bivirkninger. Dette innebærer at alle mistenkte bivirkninger skal meldes, med hyppigere rapportering og publisering av bivirkningsinformasjon. Befolkningens holdninger til vaksinen bør også følges opp med spørreundersøkelser og kvalitative studier.

Avhengig av hvilke grupper som eventuelt tilbys RZV i program, vil det kunne oppstå unike muligheter til å vurdere effekten av vaksinen. Dersom vaksinen tilbys ett (eller flere) bestemt årskull, vil det være mulig å sammenligne sykdomsbyrden hos de som ble født rett før og rett etter de årskullene som får tilbud om vaksine i program.

Hvilke aldersgrupper bør tilbys vaksinen?

Voksenvaksinasjonsprogrammet i Norge ble innført i juni 2025 og inkluderer i dag vaksiner mot 3 sykdommer, se tabell 15.

Tabell 15: Voksenvaksinasjonsprogrammet i Norge sesongen 2025/26

Alder	Vaksinasjon mot	Nærmere beskrivelse av gruppene som tilbys vaksine
Barn fra 6 måneder til 18 år	Influenza	Prematurt fødte barn fra 6 måneder til 5 års alder Barn med definerte risikotilstander og sykdommer
	Covid-19	6-måneder til 11 år med alvorlig grunnsykdom etter individuell vurdering 12-17 år med alvorlig grunnsykdom
18 år og eldre	Influenza	18-64 år med definerte risikotilstander og sykdommer Gravide etter 12. svangerskapsuke, samt alle gravide som inngår i risikogruppe Beboere i omsorgsbolig og sykehjem
	Covid-19	18-74 år med definerte risikotilstander og sykdommer* Beboere i omsorgsbolig og sykehjem
65-åring	Pneumokokksykdom	Personer født i 1960 eller senere fra det kalenderåret de fyller 65 år
65 år og eldre	Influenza	Alle
75 år og eldre	Covid-19	Alle

* Personer uten tilleggsrisiko i aldersgruppen 65-74 år er ikke lenger anbefalt koronavaksine, men har fått tilbud gjennom programmet sesongen 2025/26.

At vaksiner inkluderes i voksenvaksinasjonsprogrammet, sikrer et mest mulig likt tilbud til alle uavhengig av geografi. Dersom innføring i program medfører ingen, eller eventuelt lav, egenbetaling sikrer det også mest mulig likt tilbud uavhengig av sosio-økonomiske forhold. Samtidig sikrer inklusjon i program at kommunene avsetter tid og ressurser til vaksinasjon. For å oppnå høyest mulig oppslutning og mest mulig likhet i helse bør vaksinasjon i program være gratis for innbyggerne og enkelt gjennomførbart for kommunene. En god organisering og tilpasning av en ny vaksine i det etablerte voksenvaksinasjonsprogrammet er avgjørende for å oppnå god kvalitet i tjenesten, tillit til ny vaksine i målgruppene, og oppslutning om vaksinen.

Ved innføring av en ny vaksine i voksevakinasjonsprogrammet må sykdomsbyrden i ulike aldersgrupper vurderes. Forekomsten av HZ øker særlig fra 50–60 års alderen, og så mange som 2 av 3 av pasientene er eldre enn 50 år (45). Forekomsten er dobbelt så høy blant personer over 85 år som i aldersgruppen 50–54 år.

RZV er godkjent til bruk for alle som er 50 år eller eldre, og personer over 18 år med økt risiko for HZ. DMP leverte i 2023 en hurtigmetodevurdering som vurderte om RZV bør tilbys gjennom blåreseptforskriften til personer over 18 år med særlig økt risiko for HZ. Denne gruppen blir fulgt opp i spesialisthelsetjenesten og det kan være utfordrende for kommunene å nå disse personene med vaksinasjonstilbud dersom de inkluderes i program. Risikogrupper fra 18 til 50 år omtales derfor ikke i denne rapporten. I vår metodevurdering vurderes hvorvidt RZV bør tilbys som et tiltak rettet mot hele eller deler av den voksne befolkningen over 50 år, uavhengig av underliggende risikofaktorer. Gjennomgangen viser at vaksinen gir god beskyttelse mot HZ og komplikasjoner av HZ i alle alderskohorter over 50 år. Foreløpig er det begrenset kunnskap om hvor lenge effekten holder seg, men kunnskapsgrunnlaget antyder at effekten holder seg godt, selv om den avtar litt over tid. Det er uavklart om det vil bli behov for oppfriskningsdose(r), men oppfriskning er ikke anbefalt per i dag.

Dersom RZV hadde blitt tilbudt til de yngste i målgruppen (rundt 50 år) ville flere fått beskyttelse mot reaktivering av VZV i en lengre del av livet, men beskyttelsen ville være sterkest i årene der forekomsten av HZ relativt sett er lavest. Beskyttelsen antas å avta over tid, slik at gjenværende vaksineeffekt ville være lavere innen de vaksinerte nådde alderen med høyest forekomst. En slik vaksinasjonsstrategi ville økt sannsynligheten for gjennombruddsinfeksjoner, og gjøre eventuelle oppfriskningsdose(r) mer aktuelle, se tabell 16. Jo yngre personer som tilbys RZV i program, desto mer naturlig vil det være å tilby opphentingsvaksinasjon til alle over en viss alder eller utvalgte eldre årskull, for å sikre at flest mulig får god beskyttelse i alderen med høyest sykdomsbyrde. Uten opphentingsvaksinasjon vil det ta tid før man ser den fulle effekten av programmet.

Tabell 16: Fordeler og ulemper ved å tilby HZ til de yngste og eldste i målgruppen (over 50 år), for helseøkonomiske resultater ved vaksinering av ulike aldersgrupper se figur 18.

Vaksine til de yngste (ca 50 år)	Vaksine til de eldste (ca 80 år)
Andel av livet med høyere sykdomsbyrde hvor de vaksinerte vil ha beskyttelse	
Større	Mindre
Gjenværende effekt av vaksinen i alderen med høyest sykdomsbyrde	
Mindre	Større
Sannsynlighet for at det blir behov for oppfriskningsdoser	
Større	Mindre
Behov for opphentingsvaksinasjon av eldre årskull	
Større	Mindre

Basert på vurderingene over, og erfaringene i den svenske metodevurderingen fra 2024 (114), hvor man fant et platå med best samfunnsøkonomisk lønnsomhet i alderen 65–75 år, har vi valgt vaksinasjon ved 65 års alder som hovedscenario i vår helseøkonomiske modell, men vi har også simulert alternative scenarier rettet mot ulike aldre. I flere scenarier ble ulike strategier for opphentingsvaksinasjon evaluert. En av strategiene for opphentingsvaksinasjon innebærer at alle personer over 65 år får tilbud om vaksine. En slik løsning vil være gunstig for å beskytte samtlige aldersgrupper som har høyest risiko for HZ, men budsjettvirkningene kan bli svært store. Andre land, som for eksempel Sverige og Finland, har basert på budsjettkonsekvensene anbefalt strategier med enkeltalderskohorter og mer begrenset catch-up (se kapittel om helseøkonomi og diskusjon).

Jo mer komplekst vokseenvaksinasjonsprogrammet er, desto mer utfordrende blir kommunikasjons-, informasjons- og administrasjonsarbeidet nasjonalt og lokalt. FHIs vurdering er at det kan være en fordel å tilby RZV til aldersgrupper som allerede får tilbud om andre vaksiner i vokseenvaksinasjonsprogrammet. Hvis 65-åringene får tilbud, vil det kanskje på sikt etablere seg en bevissthet i befolkningen om at flere vaksiner er aktuelle fra og med fylte 65 år. Samtidig kan det kanskje oppleves litt voldsomt for 65-åringene å skulle få fire vaksinedoser i løpet av et år (influensa-, pneumokokk- og to doser RZV).

Samvaksineri

Samvaksineri for enkelte av vaksinene i vokseenvaksinasjonsprogrammet er undersøkt, for eksempel viser studier at RZV kan gis samtidig med inaktivert sesonginfluensavaksine uten adjuvans og koronavirussykdom 2019 (covid-19) mRNA-vaksine. Så vidt vi vet, foreligger det ikke studier som vurderer samvaksineri med andre varianter av influensavaksinen, eller pneumokokkvaksinen i program (PKV20). Det er vist økt risiko for systemiske bivirkninger ved samvaksineri med en annen pneumokokkvaksine, PPV23, men slik samvaksineri vil avta siden produksjonen av PPV23 avsluttes globalt. Det er også observert økt forekomst av systemiske bivirkninger (muskelerverk, utmattelse og hodepine, leddsmerter) ved samvaksineri med covid-19 mRNA-vaksine.

FHIs generelle vurdering er at når det er behov for flere vaksiner, kan det ofte være hensiktsmessig å gi disse samtidig. Generell vaksinekunnskap tilsier at dette ikke er noe problem verken med tanke på effekt eller sikkerhet. Folkehelseinstituttet anser at nesten alle vaksiner kan gis samtidig forutsatt forskjellig stikksted, og at RZV kan gis sammen med de øvrige vaksinene i vokseenvaksinasjonsprogrammet – også de som enda ikke er undersøkt i studier.

Hvis samvaksineri med covid-19-vaksine er aktuelt kan det være nyttig for vaksinatør å kjenne til pasientens helse og sosiale forhold, slik at nytten av å kunne gi flere vaksiner ved samme konsultasjon vurderes opp mot høyere risiko for bivirkninger.

Mulighet for å benytte eksisterende organisering i kommunene

Et annet viktig hensyn å ta ved innføring av ny vaksine i vokseenvaksinasjonsprogrammet, er om det er hensiktsmessig å benytte riggen kommunene allerede har på plass. Kommunene kan organisere all vaksinasjon i vokseenvaksinasjonsprogrammet slik de finner det hensiktsmessig for å oppnå høyest mulig vaksinasjonsdekning. De kan benytte tilbud de selv drifter i kommunen (for eksempel vaksinasjonssentre, helsehus, smittevernkontor, mobile vaksinasjonsteam, sykehjem og hjemmetjeneste), men har også mulighet til å inngå avtale med private aktører som fastleger, apotek, vaksinasjonsklinikker og bedriftshelsetjenester. En spørreundersøkelse FHI gjennomførte blant kommunene i planleggingsfasen av vokseenvaksinasjonsprogrammet viste at de fleste ville bruke både kommunale tilbud og fastleger.

Siden det ikke er sesongvariasjon i sykdommen, bør kommunenes tilbud om RZV i program være tilgjengelig hele året, for å oppnå høyest mulig vaksinasjonsdekning. På dette punktet skiller HZ seg fra de to sykdommene som foreløpig i stor grad legger premissene for organiseringen av programmet; influensa- og koronavaksine tilbys først og fremst som sesongvaksinasjon. Mange steder tilbys disse vaksinene gjennom kommunale tilbud som massevaksinering, vaksinering på sykehjem og vaksinasjonskontor. Flere kommuner har i tillegg laget avtaler med fastleger om vaksinering i program. I mange kommuner tilbys pneumokokkvaksine både i og utenfor program samtidig med vaksinene mot influensa og covid-19.

FHI anbefaler nå kommunene å organisere tilbudet om korona- og pneumokokkvaksiner slik at det blir tilgjengelig hele året. Dersom RZV tas inn i program bør anbefalingen også for denne vaksinen være at tilbudet skal være tilgjengelig hele året. Flere kommuner vil antakelig involvere fastlegene i RZV-vaksinasjon, men kommunen må også sørge for et tilbud til de som ikke har fastlege, for eksempel via helsestasjon eller vaksinasjonskontor. For å oppnå høyest mulig dekning av en vaksine som bør være tilgjengelig hele året, vil antakelig massevaksinasjon i form av tidsbegrensede tilbud om RZV til mange ikke være så egnet.

Ikke alle er klar over om de har gjennomgått vannkopper, men siden studier viser at over 95 % av befolkningen har gjennomgått vannkopper før de når aktuell alder i vokseenvaksinasjonsprogrammet, og det ikke medfører risiko å gi RZV til personer som ikke har hatt vannkopper, vil det ikke være behov for blodprøver for å kartlegge immunstatus med tanke på VZV før vaksinasjon. Anbefaling om blodprøver ville komplisert organiseringen og økt kostnadene.

Et annet aspekt knyttet til kommunens organisering er knyttet til rekvireringsrett. Det vil være tungvint for kommunene å tilby RZV på kommunale vaksinasjonssteder dersom rekvireringsretten forbeholdes leger, siden disse stedene ofte driftes uten lege til stede. FHI mener særskilte regler for rekvireringsrett av RZV i program bør vurderes.

En utvidelse av eksisterende vaksinasjonsarbeid i vokseenvaksinasjonsprogrammet med en vaksine til, vil kunne kreve økt bemanning, mer fleksible åpningstider, mer lagerplass og andre lokaler i kommunene. I tillegg kan kommunene få økte utgifter til administrasjon, informasjons- og vaksinasjonsarbeid.

Vaksineinnkjøp

Når vaksiner tilbys i program må det gjennomføres en anbudskonkurranse for innkjøp dersom det finnes flere konkurrerende produkter. Det er nå kun én markedsført vaksine mot HZ i Norge, og i slike tilfeller kjøpes vaksinen inn som en direkte anskaffelse etter forhandlinger. DMP har ansvar for at det inngås avtaler om innkjøp av vaksiner (offentlig anskaffelse). Per nå kjøper Seksjon for vaksineforsyning ved FHI inn og distribuerer vaksinene til programmet, og sikrer 6 måneders beredskapslager for programvaksiner. Kommunen har ansvar for bestilling av vaksiner til program fra vaksineforsyningen og forskriftsmessig lagring og håndtering av vaksiner. Det vil bli behov for økt kapasitet for lagring, distribusjon og oppbevaring av vaksiner, både ved Seksjon for vaksineforsyning og i kommunene, og sannsynligvis også noe behov for noe økt kapasitet knyttet til anskaffelse.

Distribusjon

FHI mener det vil være hensiktsmessig med kontinuerlig bestillingsmulighet og distribusjon av RZV til kommunene gjennom året for å sikre høyest mulig vaksinasjonsdekning. Kommunene har allerede kontinuerlig bestilling og vaksineleveranser knyttet til barnevaksinasjonsprogrammet, korona- og pneumokokkvaksiner. Sannsynligvis vil mange av dosene med RZV bli bestilt med de andre vaksinene. Dermed vil innføring av RZV ikke utgjøre noen marginalkostnad på frakt, og ordrene legges på eksisterende ruter hvor det i dagens avtale faktureres en pris per stopp.

FHI mener det vil være lite hensiktsmessig å distribuere RZV samtidig som sesongvaksinene på høsten, i samme forsendelse og til samme mottakere. Det er flere ulemper ved en slik løsning: Det vil øke kompleksiteten i kommunene, og kanskje utfordre lagerkapasitet på høsten, til de har fått brukt opp sesongvaksinene. Det vil også utfordre kapasiteten ved Seksjon for vaksineforsyning, og antakelig skape behov for å få inn ekstra personell i høstmånedene. FHI erfarer at det ble stort trykk på Seksjon for vaksineforsyning knyttet til vokseenvaksinasjonsprogrammet høsten 2025.

Samtidig er det nå gjort kjent at organiseringen av vaksineforsyning vil bli endret fra 2027 (Prop. 20 S (2025–2026)), og de endelige detaljer for dette er ikke klarlagt ennå. Det kan ha innvirkning på eventuelt valg om kontinuerlig distribusjon eller årstidsdistribusjon hvilken innretning som fastsettes for vaksineforsyning etter 2027.

Påminnelsesordning

Påminnelsesordningen må tilpasses hvilke aldersgrupper som får tilbud om RZV i program. Vi ser for oss at personene som får tilbud gjennom program beholder retten til vaksine dersom de ikke takker ja det første året de får tilbud (på samme måte som pneumokokkvaksine i program sesongen 2025/2026).

For å unngå kapasitetsproblemer i perioder der kommunene har pågående arbeid med sesongvaksinasjoner, foreslår FHI at en automatisk påminnelse om vaksinasjon kan gå som et varsel til innbyggere i målgruppen som ikke er registrert med vaksinasjon i SYSVAK, for eksempel i april hvert år for sykdommer uten sesongvariasjon. Påminnelsen kan ikke sendes ut før kommunene har hatt anledning til å vaksinere en periode, vi ser derfor for oss at varselet kan gå ut til de som ikke er vaksinert i aktuell(e) alderskohort(er) året etter at de kommer inn i programmet.

For å sikre nok vaksine og kapasitet til å håndtere økte bestillinger må påminnelsesordningen planlegges i samarbeid med vaksineforsyningen og kanskje også apotekgrossistene.

Kommunikasjons- og informasjonsarbeid

Alle endringer i vaksinasjonsanbefalinger krever informasjonsarbeid til befolkning og helsetjenesten, samt opplæring av de som skal organisere tilbud og vaksinere. Uansett hvordan en slik vaksinasjonsanbefaling organiseres vil det være behov for undervisning og informasjon rettet mot helsepersonell om vaksinens effekt og sikkerhet, samt om praktisk gjennomføring av vaksinasjon. I tillegg vil det være behov for informasjon rettet mot befolkningen. FHI må utvikle informasjonsmateriell og kampanje som er tilpasset målgruppen som tilbys vaksine. Deler av kommunikasjonstiltakene kan inngå som en del av eksisterende informasjonsarbeid tilknyttet vokseenvaksinasjonsprogrammet. Men eksempelvis vil kommunikasjonskampanje i forbindelse med påminnelsesordningen nevnt over foregå på et annet tidspunkt enn kampanjen knyttet til vaksiner mot luftveisinfeksjoner.

Varighet

Antakelig vil behovet for RZV i program være det samme så lenge alderskohortene som tilbys vaksine har vært eksponert for villvirus i tilsvarende grad som i dag. Dersom vannkoppevaksine inkluderes i barnevaksinasjonsprogrammet er det usikkert hvor lenge det kan bli aktuelt å videreføre RZV i program, dette må antakelig revurderes når eventuelle alderskohorter som har fått tilbud om vannkoppevaksine i barnevaksinasjonsprogrammet når aktuell alder for RZV i vokseenvaksinasjonsprogram.

Helseøkonomisk evaluering

Valg av perspektiv på samfunns- eller helsetjenestenivå kan ha stor betydning for hvilke helsefremmende tiltak som blir finansiert av det offentlige. I et helsetjenesteperspektiv inkluderes ressursbruken for helse- og omsorgstjenestene. Samfunnsperspektivet inkluderer de samme komponentene, men i tillegg inngår produksjon og deltagelse for dem tiltaket er rettet mot, samt andre involverte (som uformelle omsorgsgivere). Merverdiavgift er et eksempel på en utgift som er en kostnad i et helsetjenesteperspektiv, men en overføring i et samfunnsperspektiv. I det utvidede helsetjenesteperspektivet inkluderes komponenter fra både helse- og samfunnsperspektivet, ved at tappt fritid og transportkostnader for pasient og uformelle omsorgsgivere knyttet til helsehjelpen inkluderes (se tabell 17) (115).

Prioriteringskriteriene er ulike for tiltak i helsetjenesten (for eksempel legemidler) og folkehelsetiltak: For tiltak i helsetjenesten baseres beslutninger på tre prioriteringskriterier: nytte, ressursbruk og alvorlighet og et utvidet helsetjenesteperspektiv legges til grunn for kostnader. Prioriteringskriteriene skal vurderes samlet og veies mot hverandre. Jo større nytte et tiltak har og jo mer alvorlig en tilstand er, jo høyere ressursbruk kan aksepteres (116). For folkehelsetiltak er prioriteringskriteriene nytte, kostnad, fordeling og autonomi, kostnader skal her evalueres fra et samfunnsperspektiv. De fire kriteriene skal ses under ett og i relasjon til hverandre. Det skal gjøres en samlet vurdering, og det er ingen forhåndsdefinert vekting (113).

Den anbefalte analysen for å støtte beslutninger om prioriteringer av metoder på gruppenivå i Norge, er kostnad per QALY-analyse. Et kvalitetsjustert leveår (QALY) fanger opp både vunnet leveår og forbedret helse som følge av behandling. QALY er i prioriteringssammenheng det foretrukne mål på nytte. Resultatene av analysene uttrykkes i inkrementelle kostnadseffektivitetsbrøker (Incremental cost-effectiveness ratio; ICER). ICER viser ekstrakostnader for helseeffektene som oppnås ved det foreslåtte tiltaket.

I norsk helsetjeneste baseres prioriteringsbeslutninger på utvidet helsetjenesteperspektiv, hvor man benytter terskelverdier for betalingsvilje mellom 275 000 og 825 000 norske kroner per kvalitetsjusterte leveår, avhengig av sykdommens alvorlighet (117). I samfunnsperspektivet finnes det foreløpig ikke et slikt estimat på en terskelverdi for kostnadseffektivitet. Men man kan argumentere for å bruke verdien av et statistisk leveår dersom tiltaket er rettet mot en ellers frisk befolkning og iverksettes før sykdom/skade har inntruffet. I noen tilfeller vil vaksinasjonsstrategier oppfylle krav for bruk av verdien av et statistisk leveår som angitt av Helsedirektoratet (se Helsedirektoratet sine sider). Under covid-19- pandemien, ved vurderingen av koronavaksi-

ner, ble et samfunnsperspektiv lagt til grunn, kombinert med bruk av verdien av et statistisk leveår. Verdien av et statistisk leveår er angitt til 1,68 millioner 2023-kroner (118).

Vaksiner er legemidler og samtidig folkehelseiltak rettet mot hele eller grupper av befolkningen. For legemidler er dagens praksis at utvidet helsetjenesteperspektiv brukes ved prioriteringsbeslutninger, samtidig anbefales samfunnsperspektiv for folkehelseiltak (113). Innføring av vaksine i program kan ha betydelige budsjettkonsekvenser, dermed må Stortinget ta stilling til om vaksine skal prioriteres framfor andre tiltak som kunne vært finansiert med de samme midlene. I siste prioriteringsmelding kommer det frem at regjeringen mener metodevurderinger i utvidet helsetjenesteperspektiv skal ligge til grunn for vurdering av om prioriteringskriteriene er oppfylt for legemidler og andre medisinske metoder. Samtidig åpnes det for en sekundæranalyse med samfunnsperspektiv for prioriteringsbeslutninger med betydelige budsjettkonsekvenser. Hensikten med dette er å styrke regjeringens og Stortingets beslutningsgrunnlag, påvirke dimensjoneringen av helse- og omsorgssektorens budsjett og samtidig gi grunnlag for justeringer av andre sektors budsjetter og ressursbruk (116). I tillegg er FHI's erfaring at helsetjenesteperspektivet kan være viktig for sammenligning med resultater fra andre land.

FHI savner klare føringer på valg av perspektiv, med tilhørende prioriteringskriterier og terskelverdier, ved prioriteringsbeslutninger omkring vaksiner. I mangel av tydelige retningslinjer for valg av perspektiv ved prioritering av vaksiner, og fordi siste prioriteringsmelding gir signaler om at utvidet helsetjeneste- og samfunnsperspektiv bør ligge til grunn for vurderinger rundt vaksineprogram, samtidig som helsetjenesteperspektivet kan være nyttig i internasjonalt samarbeid, har vi valgt å presentere resultater fra alle de tre perspektivene - både et rent helsetjenesteperspektiv, et utvidet helsetjenesteperspektiv og et samfunnsperspektiv.

Metode

Generelt

Metoden er i detalj beskrevet i «Varicella and herpes zoster modelling report». Kort fortalt, har vi med utgangspunkt i en dynamisk epidemiologisk modell utført en helseøkonomisk evaluering av HZ-vaksinasjon til eldre personer. Analysen er utført fra et helse-tjeneste-, utvidet helsetjeneste- og et samfunnsperspektiv. Indikator for kostnadseffektivitet er ICER, definert som forskjell i kostnader over forskjell i kvalitetsjusterte leveår (QALY) mellom en strategi uten vaksiner og en med, rapportert som NOK/QALY. Usikkerhet i resultatene er presentert som en-veis sensitivitetsanalyser.

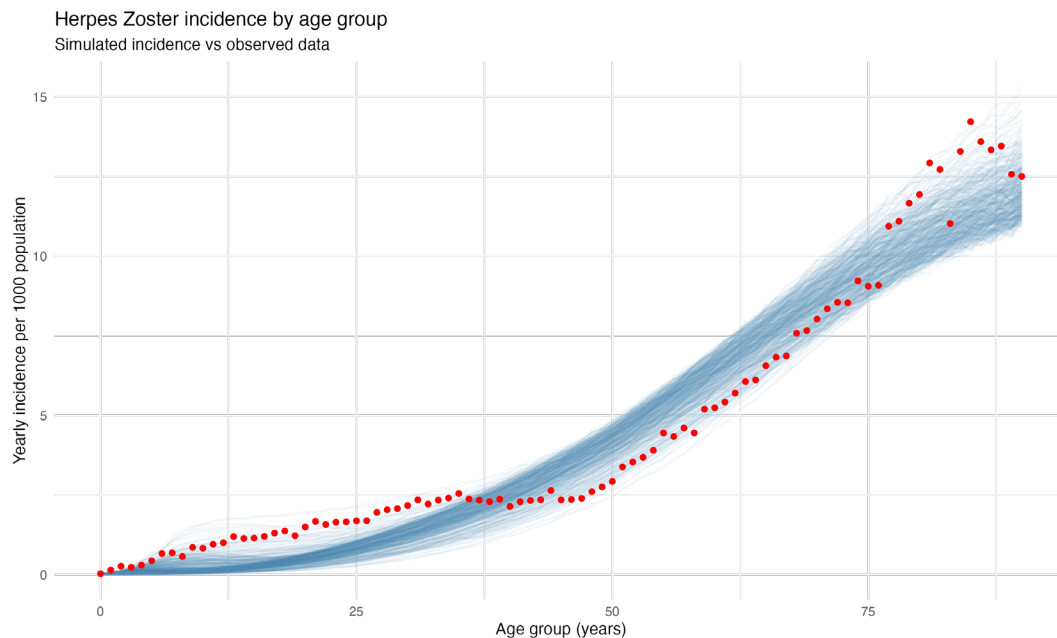
Modellstruktur

Som grunnlag for de helseøkonomiske analysene benyttet vi en dynamisk og stokastisk epidemiologisk modell, som predikerte antall tilfeller med HZ og PHN i en situasjon med og uten vaksiner mot HZ. Vi inkluderte kostnader knyttet til behandling og oppfølging av HZ og komplikasjoner av HZ i primærhelsetjenesten. Vi inkluderte ikke eventuelle komplikasjoner knyttet til død, kardiovaskulære komplikasjoner og demens. Vi vurderte effekten av vaksiner ved å følge populasjonen 100 år etter innføring av RZV i program.

Antallet tilfeller ble etterbehandlet i en helseøkonomisk modell som la på kvalitetsjusterte leveår (QALY) og kostnader for å kunne evaluere kostnadseffektivitet av vaksiner. Både infeksjonsmodell og helseøkonomisk analyse var i stor grad basert på arbeidet som ble gjort med den svenske metodevurderingen av RZV (119), med oppdateringer på insidens av infeksjon, dødelighet, befolkningssammensetning, effekt av vaksinasjon, ressursbruk, enhetspriser og forekomst av ulike smertetilstander for pasienter som utvikler PHN. Vi har også gjort noen metodiske tilpasninger til norske retningslinjer for metodevurdering (120).

Epidemiologi

Den epidemiologiske modellen var kalibrert til aldersstratifiserte konsultasjonsrater hos fastlege og legevakt basert på årlige KPR-data, se figur 15.



Figur 15: Aldersspesifikk årlig forekomst av HZ per 1 000 innbyggere i Norge. Røde prikker representerer gjennomsnittlig konsultasjonsrate hos fastleger og legevakt (KPR-data, ICP-2-kode S70 og N91.0013) rapportert fra 2022 til 2024 i Norge. Hver blå linje linje korresponderer med en enkelt simulering av kontrollscenarioet uten vaksinasjon i modellen.

Vi antok at alle med HZ ville være i kontakt med primærhelsetjenesten, og at omtrent halvparten ville bli behandlet med antiviralia og smertestillende (121). Andelen som ble behandlet i spesialisthelsetjenesten var avhengig av alder (122), det samme var andelen av HZ-pasientene med mild, moderat og alvorlig smerte (8, 123, 124). Vi antok at den akutte infeksjonen med HZ varte en måned (125). Andelen som fikk PHN var avhengig av alder, og vi antok at ulike andeler av PHN-pasientene opplevde mild, moderat og alvorlig sykdom (121, 123). Varigheten av PHN var avhengig av smerteintensitet, med henholdsvis syv, ti og tretten måneders varighet i de tre nevnte kategoriene (123). Vi antok at alle pasientene med PHN fikk smertestillende behandling, og at PHN-pasientene i snitt hadde fem konsultasjoner i primærhelsetjenesten (62, 126). For ikke-pensjonister antok vi i snitt 5 dagers sykefravær knyttet til HZ (125). Vi undersøkte hvilken effekt forslaget om å heve pensjonsalder til 72 år ville ha.

I hovedscenarioet fikk kohorten som fylte 65 år tilbud om RZV. Vi undersøkte også alternative scenarioer hvor tilbud om vaksine gis til kohortene som fyller 50, 55, 60, 70, 75 og 80 år.

Videre undersøkte vi effekten av ulike opphentingsstrategier (catch-up):

- a) Alle som fylte 65 år eller var eldre ved start av programmet
- b) Alle som fylte 65 år og opphentingsvaksinasjon til de som fylte 70 og 75 år de første fem årene av programmet, deretter kun til de som fylte 65 år (hovedscenario).
- c) Alle som fylte 65 år og opphentingsvaksinasjon til de som fylte 70 år de første fem årene av programmet, deretter kun til de som fylte 65 år
- d) Alle som fylte 70 år og opphentingsvaksinasjon til de som fylte 75 år de første fem årene av programmet, deretter kun til de som fylte 70 år.

I hovedscenarioet la vi til grunn 75 % vaksinasjonsdekning. Vi undersøkte også hvordan situasjonen endret seg dersom dekningen ikke ble høyere enn 50 %. Et kontrollscenario uten vaksinasjon ble også simulert og brukt som kontrast ved beregning av helseøkonomiske tap og gevinster.

Klinisk effekt

På bakgrunn av resultater fra analysene i vår kunnskapsoppsummering, la vi i hovedscenarioet inn 95 % vaksineeffekt mot HZ basert på randomiserte kontrollerte studier, med et alternativt scenario med 80 % vaksineeffekt basert på observasjonsstudier.

Antatt årlig reduksjon av vaksineeffekt («waning») var 2,5 %. Siden langtidsoppfølgingsstudien antydte at nedgangen i effekt muligens flatet ut rundt 80 %, ønsket vi å undersøke alternativer. Det var ikke mulig å legge inn ikke-lineær avtakende effekt i vår modell, dermed sammenlignet vi hovedscenarioet også med 1,5 % årlig reduksjon eller konstant 80 % effekt uten reduksjon av effekt over tid.

Nytte i et samfunnsperspektiv

Vi beregnet ikke hvilke positive effekter det vil ha å holde flere eldre friske lenger og dermed bevare «eldrekraften» i samfunnet. Vi manglet kunnskap om ikke-prissatte og indirekte positive effekter av vaksinerings av eldre, og oppfattet muligheten til å finne sikker informasjon om dette gjennom for eksempel helseregistre som begrenset. Modellen inkluderte produksjonstap knyttet til fravær fra arbeid ved sykdom i samfunnsperspektivet.

Kostnader

Alle kostnader vi la inn i modellen beskrives i «Varicella and herpes zoster modelling report».

Vi brukte ressursforbruk og enhetspriser fra Norge der det var mulig. Der norske data ikke var tilgjengelig, benyttet vi data fra den svenske modelleringen av RZV (119).

Vi antok en vaksinepris tilsvarende apotekenes innkjøpspris (AIP) per dose, omtalt som listepriis andre steder i rapporten, som oppgitt på DMP sine nettsider per desember 2025 ([Legemiddelsøk - Direktoratet for medisinske produkter](#)) (1 733,41 NOK). I

budsjettvirkninger er uttaks-mva lagt til vaksineprisen. Det kan være mulig å oppnå rabatt ved nasjonal anskaffelse av vaksiner i program, derfor gjorde vi sensitivitetsanalyser på henholdsvis 25 %, 50 % og 75 % prisreduksjon på RZV.

Vi beregnet kostnader knyttet til vaksinasjonsarbeid ut fra dagens ordning der kommunene kan inngå avtaler med private aktører om vaksinasjonsarbeid i vokseenvaksinasjonsprogrammet. Vi antok enhetskostnad for administrasjon av vaksinen på 200 kr, i tråd med gjeldende veiledende sats per desember 2025 (127), og la til grunn at RZV blir tilgjengelig i ferdigfylt sprøyte (slik at vaksinator ikke skal kompenseres for merarbeid med tilbereding av vaksinedose).

Kostnader og effekter ble diskontert i henhold til DMP sine retningslinjer for dokumentasjonsgrunnlag for metodevurdering av legemidler, dvs. med 4 % de første 39 årene, deretter 3 % for år 40-74 og 2 % fra år 75. Diskontering innebærer et metodisk valg innen helseøkonomi som tillegger helseeffekter og kostnader som kommer i fremtiden lavere vekt enn helseeffekter og kostnader som inntreffer i dag (128).

Forskjellene mellom kostnadene vi inkluderte i de ulike perspektivene i vår modell fremgår av tabell 17.

Tabell 17: Kostnader inkludert i de ulike perspektivene i vår modell

Kostnad	Helsetjenesteperspektiv	Utvidet helsetjenstespektiv	Samfunnsperspektiv
Ressursbruk innen helse- og omsorgssektoren	✓	✓	✓
Tap av fritid*		✓	✓
Transport*		✓	✓
Produksjonstap (tapt arbeidstid)**			✓

* Ved reise til og fra helsehjelp/vaksinasjon

** Ved reise til og fra helsehjelp/vaksinasjon, tiden man er i behandling og tiden man eventuelt har symptomer som påvirker produksjonsevnen

Helserelatert livskvalitet

Vi brukte samme vektning av helserelatert livskvalitet for HZ og PHN. I en sensitivitetsanalyse benyttet vi data fra den svenske modelleringen av RZV for å beregne QALY-tap forbundet med HZ-relatert død, der de estimerte dette ved å multiplisere antall år tapt grunnet prematur død med relevant aldersjustert helserelatert livskvalitet.

Alvorlighet – beregning av absolutt prognosetap

Nytte- og kostnadskriteriene skal vurderes opp mot alvorligheten til den aktuelle tilstanden/sykdommen. Alvorlighet skal kvantifiseres gjennom å måle absolutt prognosetap (APT), altså hvor mange gode leveår som tapes ved fravær av tiltaket som vurderes, det vil si med dagens praksis. Vår helseøkonomiske modell legger til grunn et gjennomsnittlig QALY-tap per HZ-episode på 0.05-0.08 avhengig av alder, inkludert komplikasjoner som PHN. HZ faller dermed i den laveste alvorlighetsgruppen skissert av Magnussen gruppen (117), med antatt terskel for betalingsvillighet på 275 000 NOK per QALY.

Dersom sammenhengen mellom HZ og dødelighet, eller sammenheng med demens og/eller kardiovaskulære hendelser blir etablert med større sikkerhet, kan dette endre vurderingen.

Budsjettvirkninger

Budsjettvirkninger defineres som merutgiftene, det vil si de totale utgiftene ved å innføre den nye metoden minus de totale utgiftene ved ikke å gjøre det. Vi beregnet budsjettvirkninger for den sentrale helseforvaltningen og kommunehelsetjenesten i et nasjonalt perspektiv. Kostnad knyttet til innkjøp av vaksinen (årlig antall doser samt forbigående opphenningsprogram og etablering av et beredskapslager), lagring og distribusjon av vaksiner, vaksinasjonsarbeid i kommunene og drift og forvaltning av programmet årlig de første fem årene, og etter ti år, ble inkludert. Listen er ikke uttømmende.

Pasientgrunnlag

Den epidemiologiske modellen la til grunn en demografisk stabil befolkning ved å anta konstant forekomst av fødsler og død. Før beregning av helseøkonomiske kostnader ble sykdomsinsidens justert til befolkningstall fra SSB. Vi brukte befolkningsdata for 2024 og et scenario for befolkningsutvikling fram til 2100. Vi antok at det skal kjøpes inn doser til 75 % av målgruppen (vårt hovedscenario), selv om det er usikkert om alle vil takke ja til tilbudet. Ved lavere dekning vil ekstra doser overføres til neste års kohort. I så fall vil de årlige kostnadene reduseres over tid, men det er vanskelig å anslå hvordan dette vil utvikle seg.

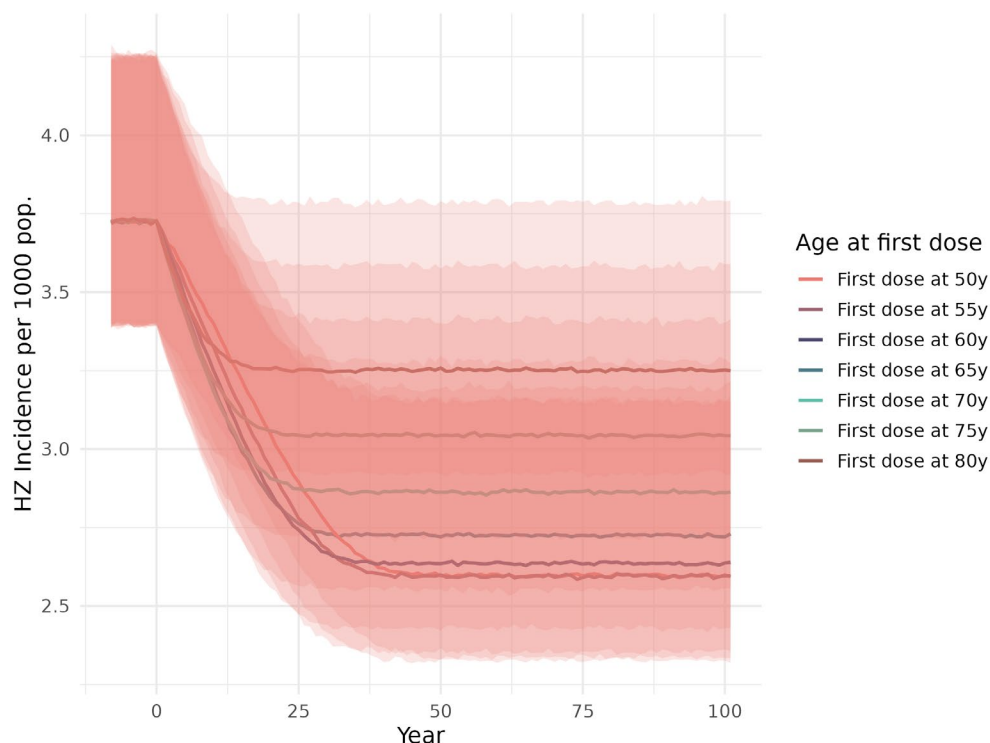
Resultater

Epidemiologisk modellering

I et 100-års perspektiv ga HZ-vaksinasjon en tydelig og varig reduksjon i HZ-forekomst sammenlignet med ingen vaksinasjon. Forekomsten sank de første 10–25 årene etter innføring og stabiliserte seg deretter på et lavere nivå.

Opphentingsvaksinasjon akselererte gevinsten de første årene, men påvirket ikke det endelige nivået av HZ-forekomst. Omfattende opphentingsvaksinasjon ga et markant initialt fall i HZ-forekomst, mens mer begrenset oppfriskning ga langsommere fall.

Nivået HZ-forekomsten stabiliserte seg på var avhengig av vaksineeffekt, grad av avtakende vaksineeffekt, dekning og alder ved vaksinasjon (figur 16). Programmer som startet ved 70 år med opphentingsvaksinasjon ved 75 år oppnådde mindre reduksjon enn vaksinerings ved 65 år, fordi færre individer tilbragte en betydelig del av gjenværende levetid beskyttet. Den epidemiologiske modellen antydte at det å senke alderen for første dose under 65 år kun ga marginal ekstra fordel, ettersom HZ-risikoen er lavere hos yngre samtidig som vaksinen taper effekt over tid.



Figur 16: Modellert forekomst av HZ over tid dersom ulike alderskohorter tilbys vaksine i program, med antakelse om 95 % vaksineeffektivitet, en årlig waning på 2,5 % og 75 % dekning. Kurvene viser årlig HZ-forekomst etter innføring av et vaksinasjonsprogram som retter seg mot ulike alderskohorter (med konfidensintervall illustrert i skyggelagt rødt område).

I hovedscenarioet, med 95 % vaksineeffekt, 2,5 % avtakende beskyttelse per år, 75 % dekning ved 65 års alder og tilbud om opphentingsvaksinasjon til 70- og 75-åringer de første fem årene, var langsiktig forekomst cirka 3 per 1000 personer per år med vaksinasjon mot 4 per 1000 personer per år uten vaksinasjon. Dette tilsvarer en reduksjon i antall HZ-tilfeller på 27 % (24–28 %) etter modellering i et 100-årsperspektiv.

Helseøkonomisk analyse

I hovedscenarioet førte vaksinasjon til flere QALYs og høyere kostnader, med ICER på omtrent 474 000, 574 000 og 518 000 NOK per QALY oppnådd, henholdsvis i helsetjeneste-, utvidet helsetjeneste- og samfunnsperspektiv, se tabell 18. Ved bruk av det utvidede helsetjenesteperspektivet anbefalt av DMP, og alvorlighet av sykdom som tilsier en antatt terskelverdi for kostnadseffektivitet på 275 000 NOK per QALY, er det derfor lite sannsynlig at programmet anses som kostnadseffektivt til gjeldende listepreiser.

Tabell 18: Forventede totale kostnader i de ulike perspektivene i hovedscenarioet (vaksinasjon ved 65 år med opphentingsvaksinasjon ved 70 og 75 år, 75 % dekning, 95 % vaksineeffektivitet, 2,5 % reduksjon per år, 100-års tidshorisont og listepreisen på vaksinen).

Analyseperspektiv	Helsetjeneste	Utvidet helsetjeneste	Samfunn
Inkrementelle Kostnader (NOK)	5 541 mill	6 719 mill	6 053 mill
Inkrementell QALY	11 711	11 711	11 711
ICER (NOK/QALY)	473 738	574 474	517 616

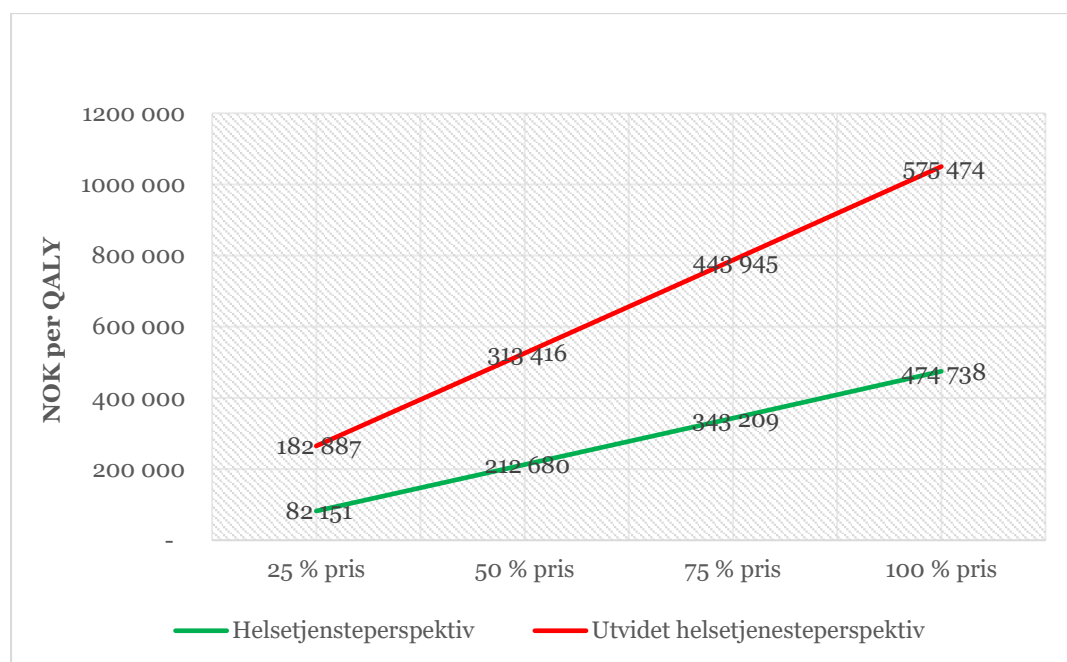
ICER: inkrementell kostnadseffektivitetsratio; QALY: kvalitetsjustert leveår

Fra et samfunnsperspektiv ble flere av de innledende vaksinasjonskostnadene kompensert av redusert belastning på helsevesenet og mindre produktivitetstap, men siden den relevante betalingsvilligheten er usikker kunne vi ikke trekke en endelig konklusjon; å anvende verdien av et statistisk leveår ville imidlertid antydnet at vaksinasjon var svært kostnadseffektivt, ettersom dette ville medføre bruk av en «terskelverdi» på 1,68 millioner 2023 kroner per QALY. For detaljert beskrivelse av alle resultater, se «Varicella and herpes zoster modelling report».

Én-veis sensitivitetsanalyse

En-veis-sensitivitetsanalyser ble utført for å undersøke hvordan den helseøkonomiske analysen reagerte på variasjon i følgende antakelser og usikre parametere: tidshorisont, vaksinepris, kostnader knyttet til vaksinasjonsarbeid, helsevesenets ressursbruk knyttet til HZ, diskontering, forekomst av HZ, andel pasienter med sterk smerte, QALY-tap ved HZ-relatert død og økt pensjonsalder. Selv om den epidemiologiske modellen er stokastisk, er det ikke lagt inn fordelinger på helseøkonomiskes parametere, dvs. at analysen er ikke satt opp for å kunne kjøre en full probabilistisk sensitivitetsanalyse, som anbefalt internasjonalt (129).

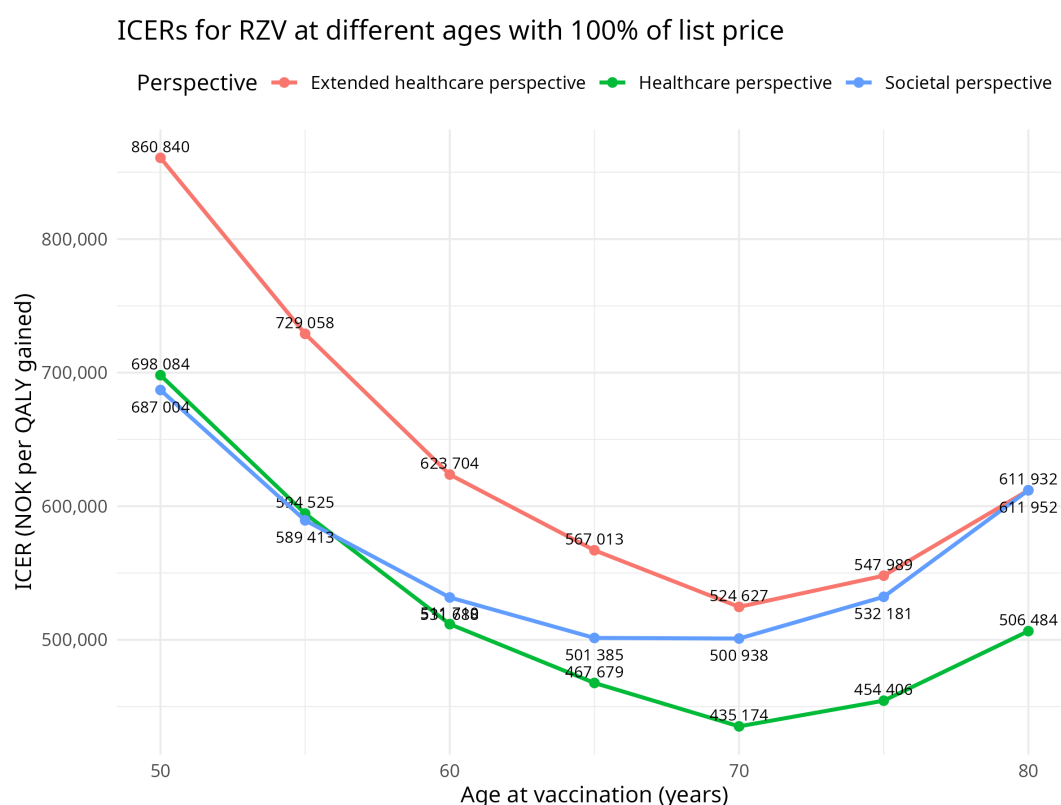
Analysene viste at resultatene var spesielt følsomme for antakelser om vaksinepris, diskontering, forekomst av HZ og andelen av pasienter med sterk smerte. For eksempel medførte 50 % reduksjon i vaksineprisen reduksjon av ICER til henholdsvis 212 680, 313 416 og 256 559 NOK per QALY fra helsetjeneste-, utvidet helsetjeneste – og samfunnsperspektiv (se figur 17), og forbedret dermed kostnadseffektivitetsprofilen, mens antakelsen om færre pasienter med alvorlig smerte økte ICER til henholdsvis 791 461, 912 624 og 857 185 NOK per QALY fra helsetjeneste-, utvidet helsetjeneste – og samfunnsperspektiv.



Figur 17: Variasjon i inkrementell kostnadseffektivitetsratio (ICER) ved prisreduksjon for RZV ved sensitivitetsanalyser i hovedscenariot (vaksinasjon ved 65 år med opphenting ved 70 og 75 år, 75 % dekning, 95 % vaksineeffektivitet, 2,5 % reduksjon per år, 100-års tidshorisont og listepriisen (100 %) på vaksinen).

Scenarioanalyser

Når vi varierte alderen ved vaksinering i scenarioer uten opphentingsvaksinasjon, ga vaksinering ved 70 år laveste ICER i helsetjeneste- og utvidet helsetjenesteperspektiv. Dette reflekterte balansen mellom økende sykdomsrisiko og gjenværende forventet levetid. I samfunnsperspektivet gir vaksinasjon ved 65 og 70 år omtrent lik ICER. Generelt gir samfunnsperspektivet lignende eller lavere ICER-er enn helsetjenesteperspektivet, spesielt aldersgruppene under 70 år, der fravær fra jobb er relevant. I alle analysene ga det utvidede helsetjenesteperspektivet de høyeste ICER-ene, fordi det inkluderer tidskostnader for vaksinering, men ikke alle produktivetsgevinster, se figur 18. I alle de tre perspektivene vil ICER være omtrent lik ved opphentingsvaksinasjon. Opphentingsvaksinasjon gir først og fremst budsjettkonsekvenser, se «Varicella and herpes zoster modellering report».



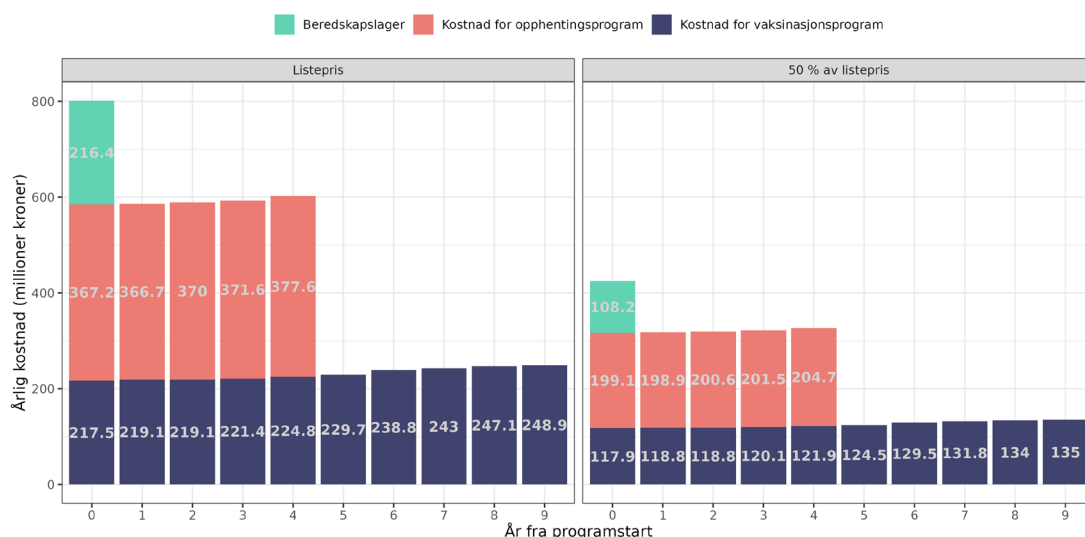
Figur 18: Inkrementell kostnadseffektivitetsratio (ICER) for RZV ved ulike aldre uten opphentingsvaksinasjon, antatt 100% av listepriis. Kurvene viser ICER fra helsetjeneste-, utvidet helsetjeneste- og samfunnsperspektiv.

Budsjettvirkninger

Nedenfor belyses merutgiftene ved innføring av RZV i voksevakinasjonsprogrammet relatert til innkjøp og distribusjon av vaksine, vaksineringsarbeid, drift og forvaltning av programmet og til slutt totale budsjettvirkninger.

Kostnader til innkjøp, distribusjon, vaksineringsarbeid og beredskapslager:

Vi beregnet årlige kostnader til innkjøp (inkludert 25 % uttaks-mva) og distribusjon av vaksiner, beredskapslager og vaksinasjonsarbeid basert på kompensasjon til vaksinatører i tråd med veiledende sats (200 NOK per desember 2025) i hovedscenarioet, som inkluderte opphentingsvaksinasjon (catch-up), se figur 19 og tabell 19. I tillegg beregnet vi de samme kostnadene uten catch-up. Beregningene viste gradvis økende kostnader til innkjøp av vaksine den nærmeste tiårsperioden grunnet økende antall eldre (figur 19). Ved innføring av opphentingsprogram parallelt med vaksinasjonsprogram, viste beregningene økte kostnader de første fem årene. Kostnadene ble betydelig redusert ved 50 % prisreduksjon på RZV, men ikke helt halvert fordi administrasjons- og distribusjonskostnad beregnes uavhengig av vaksinepris.



Figur 19: Budsjettvirkninger knyttet til innkjøp, distribusjon, vaksineringsarbeid og beredskapslager ved full listepris (til venstre) og 50% reduksjon av vaksinepris (til høyre). Blå søyler viser kostnad for innkjøp og administrasjon av vaksine til 65-åringer, røde søyler viser kostnad for innkjøp og administrasjon av vaksine til catch-up ved 70 og 75 år, og grønne søyler viser kostnad til beredskapslager første år. Figuren viser ikke distribusjonskostnader og kostnader til drift og forvaltning (se tabell 19, 22, 23 og 24).

Distribusjon vil kunne skje sammen med andre vaksiner til kommunene, men det vil påløpe ekstra utgifter på grunn av økt volum som skal distribueres. Vi forutsatte kostnader på distribusjon (ekskludert mva) basert på salgsstatistikk knyttet til PKV20, og forventet en ekstra kostnad på 750 000 NOK  rlig.

For å håndtere usikkerhet i etterspørsel og forsyningssituasjon, anskaffer vaksineforsyningen et rullerende beredskapslager tilsvarende 6 måneders forbruk det første året.

Vi beregnet lageret som et halvårlig snitt av de første fem årene. Med og uten opphentingsvaksinasjon vil beredskapslageret koste 216,4 og 80,4 millioner NOK ved full listepris, ved 50 % prisreduksjon blir tallene halvert.

Kostnadene knyttet til vaksinasjonsarbeid vil ligge hos kommunene. Departementet har lagt til grunn at kommunene skal få dekket sine kostnader knyttet til voksenvaksinasjonsprogrammet fullt ut gjennom årlig rammeoverføring fra staten og egenbetaling fra innbyggerne. Innføring av RZV i program kan føre til kostnader i kommunene utover det som kommer frem her. Vi har blant annet fått tilbakemeldinger fra referansegruppene om at opphentingsvaksinasjon vil kreve mer organisering, administrasjon og ressurser i kommunene. Dette kommer ikke frem i våre beregninger. Dersom RZV inkluderes i vaksinasjonsprogrammet, bør mer nøyaktige beregninger innhentes fra kommunene direkte.

I tillegg til forutsetningene nevnt over forutsetter estimatene i figur 18 og tabell 19: 75 % dekning, 2 doser per person, alderskohorter basert på framskrivning fra SSB.

Tabell 19: Estimerte årlige kostnader til innkjøp av vaksine til personer 65 år, med og uten opphentingsvaksinasjon (catch-up) ved 70 og 75 år de første fem årene og år 10.

Utgiftspost: Innkjøp, distribusjon, vaksiner og beredskapslager							
År		1	2	3	4	5	10
Antall 65-åringer i program		45 938	46 272	46 275	46 781	47 491	54 047
Antall 70-og 75-åringer (catch-up)		77 585	77 486	78 173	78 500	79 759	-
Med catch-up	Totalt ved full listpris (mill. NOK)	801,9	586,6	589,8	593,8	603,1	249,7
	Totalt ved 50 % reduksjon i vaksinepris (mill. NOK)	426,0	318,4	320,2	322,3	327,4	135,7
Uten catch-up	Totalt ved full listpris (mill. NOK)	298,9	219,8	219,8	222,2	225,6	249,7
	Totalt ved 50 % reduksjon i vaksinepris (mill. NOK)	159,0	119,5	119,5	120,8	122,7	135,7

Kostnader til drift og forvaltning av tilbudet

FHI har ansvar for implementering og oppfølging av voksevakasjansprogrammet. Innføring av RZV i programmet vil medføre faste kostnader knyttet til overvåking og oppfølging. Oppfølging av vaksinasjonsprogrammet inkluderer overvåking av vaksinasjonsdekning, effekt mot sykdom og oppfølging av sikkerhet. Det er nødvendig med norske data for å følge dette opp. Arbeidet består blant annet av registerstudier der informasjon fra ulike registre kobles sammen. Befolkningens holdninger til vaksinen bør også følges opp med spørreundersøkelser og kvalitative studier. Det vil påløpe kostnader for FHI knyttet til å utvikle og produksjonssette påminnellesordning første året, i tillegg vil det første år og påfølgende år være kostnader forbundet med drift av påminnellesordningen. Kostnader for NHN og Helsenorge forbundet med påminnellesordningen er inkludert, men variable kostnader som utsendelse av SMS, epost og brev er ikke hensyntatt.

FHI får også kostnader forbundet med rådgivnings- og informasjonsarbeid. Erfaringen er at kommunene trenger mer drahjelp med dette når det gjelder voksen- enn barnevaksinasjonsprogrammet. Det vil påløpe kostnader knyttet til informasjonsmateriell og informasjonskampanjer, og lønnskostnader knyttet til arbeid med å svare ut eksterne henvendelser både fra media og helsepersonell, vaksinerådgivning, undervisning, besvare oppdrag fra HOD, utvikle og opprettholde kunnskapsgrunnlaget for programmet. Kostnadene vil være høyest de første årene etter innføring, se tabell 20.

Tabell 20: Estimerte kostnader ved FHI knyttet til implementering og oppfølging, samt informasjonsarbeid knyttet til innføring av RZV i program. Lønnskostnader inkluderer sosiale avgifter og administrasjonstillegg. Kilde: FHI

Utgiftspost (implementering og oppfølging)	Kostnader første år (mill NOK)	Kostnader påfølgende år (mill. NOK)
Lønn analytiker/lege/seniorrådgiver 100% stilling	4,5	4,5
Kjøp av tjenester, spørreundersøkelse/kvalitative studier	0,5	0,5
Utlevering data, publisasjon, reise	0,5	0,5
Påminnellesordning	1,8	0,7
Totalt implementering og oppfølging av program ved FHI	8,3	6,2
Utgiftspost (informasjonsarbeid)		
Lønn lege/seniorrådgiver 100% stilling	1,5	1,5
Lønn kommunikasjonsrådgiver 30% stilling	0,4	0
Informasjonsmateriell, informasjonskampanjer osv	3,0	1,0
Undervisning, reise	0,5	0,5
Totalt kostnader til informasjonsarbeid ved FHI	5,4	3,0

*Kostnad per årskull. Inkludert kostnad for NHN og Helsenorge, ekskludert variable kostnader som utsendelse av SMS, epost og brev.

DMP har overordnet ansvar for offentlige anskaffelser av vaksiner som inngår i voksen-vaksinasjonsprogrammet. Anskaffelsene gjennomføres i samarbeid med Sykehusinnkjøp, FHI og HDIR. Avtaler for vaksiner i vokseenvaksinasjonsprogrammet inngås som regel for 2 år, med mulighet for forlengelse av avtalen med inntil 2 år (2+1+1). I budsjettberegningene antas det at avtalen vil løpe i 4 år, og at nytt anbud vil utlyses året før utløp av kontrakten.

DMP har i tillegg ansvar for overvåking og oppfølging av bivirkningsmeldinger og signaler, og utfører dette i tett samarbeid med FHI. Innføring av RZV i program innebærer økt overvåking de første årene. Ressursbehovet til DMP i forbindelse med oppfølging av sikkerheten ved bruk av RZV er uavhengig av antall meldinger som kommer inn, bortsett fra selve saksbehandlingen, se tabell 21.

Tabell 21: Estimerte kostnader ved DMP til anskaffelse og oppfølging av sikkerhet. Anskaffelseskostnadene vil påløpe hver 2.-4. år. Kostnader for oppfølging vil påløpe årlig. Kilde: DMP

Utgiftspost (vaksineanskaffelse, overvåking, oppfølging)	Kostnader (mill NOK)
Anskaffelse av RZV til vaksinasjonsprogram*	1,1
Overvåking og oppfølging av bivirkningsmeldinger og signaler	1,0
Totalt kostnader DMP	2,7

*Inkluderer kostnad for Sykehusinnkjøp og Helsedirektoratet i forbindelse med anbud.

Forebyggende tiltak mot HZ er ikke en del av vokseenvaksinasjonsprogrammet i dag. Kostnader i den sentrale helseforvaltningen knyttet til innføring av RZV i program, og videre drift av programmet, er relevante for de samlede budsjettberegningene. Beregningene inkluderer ikke HDIRs forvaltningskostnader knyttet til oppgjørsløsningen for kommuner, men HDIR oppgir at denne ikke vil øke i vesentlig grad ved innføring av ny vaksine i program. Totale kostnader for den sentrale helseforvaltningen forbundet med oppstart og oppfølging av RZV i program er oppsummert i tabell 22.

Tabell 22: Estimerte totale kostnader for helseforvaltningen forbundet med oppstart og oppfølging av RZV i program. Antagelse om behov for nytt anbud hvert 4. år. Kilde: FHI og DMP

Etat	Utgiftspost	Varighet av kostnad	Kostnader (mill NOK)					
			År 1	År 2	År 3	År 4	År 5	År 10
FHI	Implementering og oppfølging	Årlig/ minst 5 år	8,3	6,2	6,2	6,2	6,2	6,2
FHI	Rådgivning- og informasjonsarbeid	Årlig	5,4	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0
DMP	Anskaffelse	Hvert 4. år	1,1	-	-	-	1,1	-
DMP	Oppfølging av sikkerhet	Årlig	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
Totale kostnader drift og forvaltning			15,9	10,2	10,2	10,2	11,3	10,2

* Antakelse om behov for nytt anbud hvert 4. år

Totale budsjettkonsekvenser

De totale budsjettkonsekvensene ved full listepreis vil være rundt 234 millioner NOK årlig dersom vaksinen kun tilbys til 65-åringer (gradvis stigende over tid grunnet økt antall eldre), og rundt 119 millioner NOK ved 50 % reduksjon i innkjøpspris på vaksinen. Ekstrakostnaden ved opphentingsvaksinasjon av 70- og 75-åringer vil være rundt 367 millioner årlig de første fem årene ved full listepreis, og rundt 199 millioner NOK ved 50 % reduksjon i innkjøpspris på vaksinen. Det første året tilkommer ekstrakostnader knyttet til beredskapslager på 81 millioner NOK ved full listepreis (øker med 136 millioner NOK ved opphentingsvaksinasjon), kostnaden halveres ved 50 % prisreduksjon. Tabell 23 og 24 oppsummerer totale budsjettkonsekvenser ved tilbud om RZV i program henholdsvis med og uten opphentingsvaksinasjon, ved full listepreis og 50 % prisreduksjon ved vaksineinnkjøp. Ved lavere dekning enn 75 % vil de årlige kostnadene bli lavere enn estimert her.

Tabell 23: Estimerte totale budsjettkonsekvenser i hovedscenariot (vaksinering av 65 åringer i program, MED opphentingsvaksinasjon ved 70 og 75 år de første fem årene) med full listepreis og 50 % reduksjon av vaksinepris ved innføring av RZV i program.

Totalt MED oppheftingsvaksinasjon, for utgiftspostene:	Kostnad (mill. NOK)					
	1. år	2. år	3. år	4. år	5. år	10.år
Innkjøp, distribusjon, vaksiner (full listepreis vaksine)	801,9	586,6	589,8	593,8	603,1	249,7
Innkjøp, distribusjon, vaksiner (50 % reduksjon vaksinepris)	426	318,4	320,2	322,3	327,4	135,7
Drift og forvaltning	15,9	10,2	10,2	10,2	11,3	10,2
Totale kostnader (full listepreis)	817,8	596,8	600	604	614,4	259,9
Totale kostnader (50 % reduksjon vaksinepris)	441,9	328,6	330,4	332,5	338,7	145,9

Tabell 24: Estimerte totale budsjettkonsekvenser i hovedscenariot (vaksinering av 65 åringer i program, UTEN opphentingsvaksinasjon ved 70 og 75 år de første fem årene) med full listepreis og 50 % reduksjon av vaksinepris ved innføring av RZV i program.

Totalt UTEN oppheftingsvaksinasjon, for utgiftspostene:	Kostnad (mill. NOK)					
	1. år	2. år	3. år	4. år	5. år	10.år
Innkjøp, distribusjon, vaksiner (full listepreis vaksine)	289,9	219,8	219,8	222,2	225,6	249,7
Innkjøp, distribusjon, vaksiner (50 % reduksjon vaksinepris)	159	119,5	119,5	120,8	122,7	135,7
Drift og forvaltning	15,9	10,2	10,2	10,2	11,3	10,2
Totale kostnader (full listepreis)	314,8	230	230	232,4	236,9	259,9
Totale kostnader (50 % reduksjon vaksinepris)	174,9	129,7	129,7	131	134	145,9

Diskusjon

Effekt og sikkerhet

Effekt mot HZ og komplikasjoner av HZ

Det er godt dokumentert at RZV beskytter svært effektivt mot HZ hos immunkompetente personer fra og med 50 år (vaksineeffekt 95 % i randomiserte studier, 80 % i observasjonsstudier). Lavere effekt i observasjonsstudier er forventet, ettersom populasjonene i snitt er eldre, flere er immunsvekkede, og gruppene er bredere sammensatt enn i RCT-er. Overholdelse av vaksineringsplan og oppfølging varierer mer i praksis, og utfall er samlet via diagnosekoder i registre der helsepersonell registrerer diagnoser for andre formål enn denne forskningen. RCT-deltakere følges tettere, noe som kan gi mer presis identifisering av HZ og en mer korrekt estimert effekt, mens observasjonsstudier kan ha en mindre presis identifisering og dermed underestimere effekten. Antallet personer som må vaksineres for å unngå ett HZ-tilfelle blant personer over 50 år er 31, mens det er 32 over 70 år. Når en ser på langtidsoppfølging viser vaksineeffekten at en må vaksinere 20 personer for å unngå et tilfelle av HZ (etter 11,4 år). Det er ingen signifikant forskjell i beskyttelsen mot HZ på tvers av alder, men i både randomiserte studier og observasjonsstudier sees en mulig trend mot lavere effekt med økende alder. Vaksinen ser ut til å beskytte likt på tvers av kjønn, region og etnisitet (130).

Dersom vaksinerte likevel får HZ, beskytter vaksinen mot redusert livskvalitet og halverer behovet for smertestillende. Vaksinen gir også en stor reduksjon i HZO, en av de vanligste formene for alvorlig akutt forløp av HZ med høyere risiko for komplikasjoner, og trolig en stor reduksjon i risikoen for PHN.

Tilgjengelige data tyder på vedvarende god beskyttelse i minst 11 år (86), men med lavere tillit fordi langtidsoppfølgingsstudien brukte historiske kontroller (beregnet forekomst hos uvaksinerte), i mangel av kontrollgruppe. Det er for tidlig å si om vaksineeffekten når et platå, det vil si at effekten holder seg jevnt over tid istedenfor å falle konstant. Vi har ikke inkludert immunogenisitsstudier i vår kunnskapsoppsummering, men flere studier har undersøkt og modellert immunrespons over tid etter RZV. Langtidsoppfølgingen målte også immunrespons i blodprøver, og fant at den humorale immunresponsen nådde et platå på over 5 ganger nivået før vaksinasjon, mens celledi-ert immunitet lå stabilt omtrent 7 ganger over utgangsverdien (83). Hastie et al viste at humoral og celledi-ert immunrespons var henholdsvis om lag 6 og 3,5 ganger høyere

10 år etter vaksinasjon enn før vaksinerings. De har modellert at immunresponsen etter 20 år også holder seg over nivået før vaksinerings (81).

Behovet for oppfriskningsdoser er uavklart, men dersom det på sikt skulle bli aktuelt, har Hastie et al vist at en ekstra dose med RZV 10 år etter fullvaksinasjon ga sterke humorale og cellulære responser, uten ytterligere effekt ved å gi enda en dose to måneder senere (dvs gjenta grunnvaksinerings) (131). Tidligere vaksinasjon med ZVL ser ikke ut til å påvirke effekt og sikkerhet ved RZV. Gruppings et al har vist i en randomisert klinisk studie at personer som ble vaksinert med RZV mer enn fem år etter ZVL, fikk god immunrespons (132). Alle studiene som har sammenlignet effekt etter én og to doser RZV viser at to doser gir høyere og mer varig beskyttelse, særlig hos eldre og immunsvekkede (38, 90, 93, 133).

FHI får ofte spørsmål om personer som har hatt HZ tidligere bør ta RZV. Jegede et al publiserte høsten 2025 en studie som antyder at vaksinen beskytter mot tilbakefall av HZ, men tar forbehold om at resultatet ikke nødvendigvis er overførbart til personer som har hatt flere episoder med HZ tidligere, eller har gjennomgått HZ nylig. Det er behov for kunnskap om RZV bør tilbys til personer som har hatt flere episoder med HZ tidligere, har vedvarende symptomer knyttet til kronisk HZ eller har gjennomgått HZ for mindre enn seks måneder siden.

I etterkant av vårt søk er det publisert en kohortstudie fra Japan, av Ohfuji et al, som undersøker effekt mot HZ. Resultatene stemmer overens med vår kunnskapsoppsummering, med en vaksineeffekt på 85 %, uavhengig av alder (134). I tillegg er det verdt å nevne at samtlige systematiske oversikter vi har inkludert har kommet til samme konklusjoner som oss når det gjelder effekt mot HZ, HZO, PHN og sikkerhet.

Effekt mot risiko for død, hjerte-karsykdom og demens

Flere studier viser at personer som får HZ eller HZO har økt risiko for komplikasjoner som hjerneslag, annen kardiovaskulær sykdom, og demens i årene etter sykdomsepisoden. Dette vil dermed kunne øke risikoen for tidligere død. Effektstørrelsene er gjennomgående små til moderate, varierer mellom studier og det er usikkert om sammenhengene er kausale.

Effekt av RZV på risiko for hjerte-karsykdom er studert i fem observasjonsstudier. Resultatene er delvis motstridende (se tabell 11). Risikoen for død er også undersøkt i få studier, og resultatene er motstridende. Studiene på risiko for død og hjerte- og karsykdommer etter RZV er beheftet med skjevheter (de har i varierende grad justert for røyking, blodtrykk, BMI og lipidverdier) og vi har foreløpig svært lav tiltro til resultatene, og det er usikkert om RZV vil gi en reduksjon av risiko for disse utfallene. Dette underbygges av sprikende resultater i studier som ser på effekten av ZVL mot hjerte- og karsykdom (135). Også en ny studie fra Wales, publisert etter vårt søk, som vurderer effekten av ZVL, støtter vår vurdering. Studien er basert på et naturlig eksperiment knyttet til overgangen fra ingen HZ-vaksinasjon til ZVL-tilbud for personer født etter en bestemt dato, den rapporterte ikke om redusert risiko for hjerte- og karsykdom etter vaksinerings med ZVL (136, 137).

Av fire inkluderte publikasjoner på effekt av RZV mot demens var tre basert på samme amerikanske registerdata (Optum). Våre hovedresultater for RZV bygger dermed i praksis på to studier, og de peker i samme retning: lavere demensrisiko blant RZV-vaksinerte sammenlignet med relevante kontrollgrupper. Studiene er store og sammenligner RZV mot andre vaksiner (ZVL eller pneumokokkvaksine, såkalt aktive kontrollgrupper), og benytter matching mot mange ulike konfunderende faktorer. Vi anser dem derfor som solide observasjonsstudier. Vi har lav tillit (GRADE) til at effektestimatet ligger nær den sanne effekten, fordi det er basert på få studier, og de har risiko for systematiske skjevheter og muligens lav overførbarhet.

Den viktigste potensielle skjevheten er såkalt «healthy-vaccinee-bias» – at personer som velger å vaksinere seg, generelt har bedre helse og sunnere livsstil enn de som ikke gjør det. En stor systematisk oversikt bekrefter at mange ulike livsstilsfaktorer som fysisk aktivitet, kosthold, kognitivt arbeid og utdanning kan påvirke demensrisikoen, (138), men disse fanges vanligvis ikke opp i helseregisterbaserte studier og kan være vanskelig å justere for. At det også er funnet en beskyttende effekt mot demens ved andre vaksiner (som mot influensa, pneumokokker og Tdap) (139, 140), kan tyde på at resultatene påvirkes av generelle skjevheter i denne typen studier, eller at forebygging av infeksjoner generelt bidrar til å redusere risikoen.

I arbeidet med metodevurderingen har vi sett at det er publisert flere studier om risikoreduksjon for demens ved ZVL, vi har ikke vurdert tilliten til disse studiene. Gjennomgangen vår av alle studier som vurderer HZ- vaksine (RZV eller ZVL) og demens (vedlegg 5) viser en gjennomgående assosiasjon mellom HZ- vaksinasjon og lavere risiko for demens. Denne sammenhengen er observert på tvers av flere store observasjonsstudier, ulike datakilder og flere land. Resultatene må imidlertid tolkes med varmsomhet, da hoveddelen av evidensen bygger på observasjonsdata fra helseregistre, som er sårbare for systematiske skjevheter. I etterkant av vårt søk er det publisert fire studier om risiko for demens ved ZVL der man benytter seg av naturlige eksperimenter, der vaksineanbefaling var bestemt av fødselsdato, slik at det var mulig å sammenligne sannsynligvis like grupper rundt aldersgrensen (der gruppen født rett før en bestemt dato skilte seg fra gruppen som var født rett etter ved om de fikk tilbud om ZVL). Tre naturlig eksperimenter med ZVL fra Wales, Australia og Canada viser signifikant absolutt risikoreduksjon på mellom 1,8 og 3,5 prosentpoeng ved ZVL (136, 137, 141, 142), se vedlegg 5.

At uavhengige naturlige eksperimenter i ulike land og helsesystemer gir sammenfallende resultater, styrker tilliten til at assosiasjonen ikke bare skyldes seleksjon. Hypotesen om en kausal sammenheng styrkes ytterligere av mulig biologisk plausibilitet. RZV viser gjennomgående sterkere effekt enn ZVL, og fullført vaksineserie med RZV gir større risikoreduksjon enn delvis vaksinerings. Dette er vanskelig å forklare utelukkende med at vaksinerte personer er “sunnere”, og peker mot en mulig vaksinespesifikk mekanisme. Dette er forenlig med hypotesen om at forebygging av VZV-reakivering reduserer nevroinflammasjon, vaskulær skade og muligens sekundær reaktivering av andre herpesvirus som er knyttet til demensutvikling. Også adjuvansen i RZV er foreslått som en mulig bidragsyter til den observerte effekten (143).

Til tross for lovende funn gjenstår det usikkerhet. I fravær av randomiserte kontrollerte studier kan gjenværende uobserverte forskjeller mellom gruppene ikke utelukkes. En eventuell effekt av RZV på demens bør derfor forstås som en potensiell, men usikker tilleggseffekt til den primære målsettingen om å forebygge HZ og PHN. Behovet for sikrere kunnskap er stort, og det er igangsatt nye studier, blant annet en observasjonsstudie i Storbritannia (144), og i tillegg planlegges en randomisert studie i Norge (145), for å undersøke sammenhengen nærmere.

Sikkerhet

Data fra systematiske oversikter samt informasjon i produktomtalen, viser at RZV er en relativt reaktogen vaksine, med en betydelig andel som utviklet lokale og systemiske bivirkninger sammenlignet med personer som mottok placebo. Forekomst av bivirkninger var høyere i yngre aldersgrupper enn hos eldre. De fleste reaksjonene var relativt milde og forbigående, selv om en signifikant høyere andel studiedeltagere oppga grad 3 lokale og systemiske reaksjoner etter vaksine enn etter placebo. I en av de systematiske gjennomgangene ble det påpekt at andel personer som ikke fikk dose to var signifikant høyere blant de vaksinerte enn blant de som mottok placebo. Dette kan tenkes å ha sammenheng med kraftige lokale og systemiske reaksjoner på første vaksinedose, som gjør at flere av deltagerne vegret seg for å ta dose to. Det er også i senere oppfølgingsstudier observert at selv om de fleste mottar to doser innen anbefalt tidsrom, er det opp mot en femtedel som ser ut til å ikke få andre dose (146, 147). Disse dataene understreker betydningen av god informasjon til personer som vaksineres, både om hvilke lokale og systemiske reaksjoner vaksinen er forventet å gi, og om at det er viktig å fullføre vaksinasjonsserien for å oppnå full effekt av vaksinen.

Som omtalt i produktomtalen, er det observert en noe forhøyet risiko for GBS blant personer som er vaksinert med inaktivert vaksine mot HZ sammenlignet med personer som ikke har mottatt denne vaksinen. Dette utfallet ble tatt inn i produktomtalen på bakgrunn av data fra to observasjonsstudier [shingrix-epar-risk-management-plan_en.pdf](#), som har vurdert risiko hos personer over 65 år. Analysene viste en økt risiko for GBS innen 42 dager etter første dose RZV med 6-12 ekstra GBS-tilfeller per million vaksinerte. Til sammenligning er bakgrunnsforekomsten av GBS i ulike aldersgrupper estimert i en metaanalyse fra 2011 (148), som viser at forekomsten øker med alderen fra 0,62 (0-9 år) til 2,66 (80-89 år) tilfeller per 100 000 personer per år. HZ ser også ut til å gi en kortvarig økt risiko for GBS; basert på en amerikansk studie (0-42 dager etter HZ) og en taiwansk studie (omtrent 60 dager etter HZ), tilsvarer dette grovt anslått omtrent 5 til 30 ekstra GBS-tilfeller per million HZ-tilfeller i de første 6-8 ukene etter HZ (avhengig av valgt risikovindu og antatt bakgrunnsforekomst) (149, 150).

Så langt viser oppfølging av sikkerhet knyttet til RZV at de fleste bivirkninger er ikke-alvorlige og forbigående. Det er imidlertid behov for at helsepersonell sikrer god informasjon om forventede bivirkninger for å sikre at folk fullfører vaksinasjon, og fortsatt tett oppfølging av sikkerhet og bivirkninger, slik at eventuelt sjeldne og alvorlige bivirkninger kan oppdages.

Vaksinasjon av 65-åringer mot HZ fører til bedre helse, men også økte kostnader, i forhold til dagens situasjon der vaksinen ikke er i program. Å innføre vaksine vil føre til en redusert forekomst av HZ, og kostnader knyttet til behandlingen av HZ, og dermed en gevinst i helse. Imidlertid vil det være en alternativkostnad knyttet til administrering og innkjøp av vaksine som overstiger besparelsene knyttet til redusert forekomst. Fra et utvidet helsetjenesteperspektiv vil kostnader knyttet til transport til og fra vaksinasjon være høyere enn kostnader knyttet til transport til og fra behandling av HZ fordi flere vaksineres enn antallet som blir syke, dermed blir ICER høyere i dette perspektivet. RZV i program vil dermed ikke vurderes som kostnadsbesparende, og heller ikke kostnadseffektivt med nåværende listepriis, gitt at alvorlighet av HZ tilsier en antatt terskelverdi for kostnadseffektivitet på 275 000 NOK per QALY. En prisreduksjon på rundt 57 % gjøre at RZV anses kostnadseffektivt i program i det utvidete helsetjenesteperspektivet.

Fra et samfunnsperspektiv blir vaksinasjonskostnadene i større grad oppveid av reduserte kostnader til helse- og produksjonstap, men det er ikke mulig å trekke en tydelig konklusjon, siden det relevante terskelnivået er ukjent. Ikke-prissatte og indirekte nytte av RZV i samfunnsperspektiv, og verdier knyttet til fordeling og autonomi er vanskelig å belyse i den helseøkonomiske analysen. Gitt antagelsene gjort (for eksempel om sykdomsbyrde) og at verdien av et statistisk leveår legges til grunn, vil RSZ vaksinen være kostnadseffektivt fra et samfunnsperspektiv.

Det er en styrke i vår vurdering at vi har hentet inn oppdaterte registerdata fra NPR- og KPR-registrene om forekomsten av HZ og komplikasjoner av HZ i Norge. Disse viser økende forekomst sammenlignet med norske data fra perioden 2008-2014. Økningen i NPR- og KPR-registrene sammenfaller med økningen vi ser i MSIS-registeret for VZV-infeksjoner i sentralnervesystemet hos personer over 50 år. Dette styrker vår tro på en reell økning i forekomsten av HZ i Norge. Til tross for høyere oppdaterte epidemiologiske tall kan det hende vi underestimerer belastningen på spesialisthelsetjenesten, siden vi ikke inkluderte NPR-data. Mirinaviciute et al fant i sin studie at omtrent 5 % av HZ-pasientene i Norge kun var i kontakt med spesialisthelsetjenesten (37). Vi inkluderte heller ikke data fra kommunehelsetjenesten utenom fastlege og legevakt, som kan beskrive sykdomsbyrden hos de aller eldste, som behandles på sykehjem. Dette blir imidlertid tatt hensyn til i den epidemiologiske modellen (figur 15).

Det er mulig at vi har underestimert sykefraværet knyttet til HZ. Vi har ikke tall fra norske registre knyttet til dette, og har lent oss på svenske data. Siden deltakelsen i arbeidslivet er høyere blant de yngste i målgruppen er det sannsynlig at kostnadene ville blitt lavere i samfunnsperspektivet jo yngre gruppen som eventuelt tilbys RZV i program er. Estimaten våre knyttet til medikamentbruk ved HZ og PHN er også usikre, vi tror heller at vi undervurderer enn det motsatte. I så fall vil ICER bli lavere i alle tre perspektiv, uansett hvilken aldersgruppe som tilbys vaksinen i program. Vi har ikke lagt inn kostnader eller livskvalitetstap knyttet til bivirkninger, men dette vil antakelig i liten grad påvirke resultatene siden de fleste bivirkningene er lokale og kun varer noen

dager, slik at de rammede ikke oppsøker helsevesenet. Den korte varigheten gjør også helsetapet lite. Bivirkninger er hyppigere hos yngre, og jo yngre gruppen som eventuelt tilbys RZV i program er, desto mer sannsynlig vil kostnadene øke i alle analyseperspektivene (økt belastning på helsevesenet og mer sykefravær). Innføring av RZV i program kan føre til kostnader i kommunene utover det som kommer frem i vår evaluering, for eksempel knyttet til administrasjon, lokaler og informasjons- og vaksinasjonsarbeid. Dersom RZV inkluderes i vaksinasjonsprogrammet, bør mer nøyaktige beregninger innhentes fra kommunene direkte.

Flere publiserte helseøkonomiske evalueringer av RZV for aldersgruppen over 65 år, fra andre land finner at RZV gir bedre helse og høyere kostnader, med en ICER som overstiger kostnadseffektivitetstærskelene hvis evalueringene er basert på deres offisielle terskelverdier (58, 124, 126, 151). Konklusjonen endres hvis rabatter av tilstrekkelig størrelse oppnås. En fersk svensk analyse fremhever effekten av usikkerhet i inputdata på konklusjonene om kostnadseffektivitet (62). Dette ligner på vår erfaring. Konklusjonen på kostnadseffektivitet er svært følsom for antagelser, og selv små endringer i inputparametere eller forutsetninger kan påvirke resultatene betydelig. Dette kommer av at både helsegevinster målt i kvalitetsjusterte leveår er små og at behandlingskostnader knyttet til HZ er relativt lave. Siden PHN kan vare lenge, og tapet av kvalitetsjusterte leveår (QALY) ved sterke smerter er svært høyt, blir resultatene svært følsomme for andelen pasienter med PHN. Vår analyse er spesielt følsom for antagelser om sannsynligheten for å utvikle sterke smerter, forekomst av HZ og prisen på vaksinen. Det er varslet at RZV i løpet av 2026 vil leveres i ferdigfylt sprøyte. Det er uklart hva prisen blir, men en endring fra dagens pris, vil sannsynligvis påvirke resultatene.

Denne følsomheten for antagelse resulterer også i stor variasjon i resultater i en systematisk gjennomgang av publiserte helseøkonomiske evalueringer (152). Giannelos et al finner at resultatene er mest følsomme for avtagende vaksineeffekt, PHN-forekomst, pris per dose og insidens av HZ. En systematisk gjennomgang av helseøkonomiske evalueringer av RZV finner at industrisponsede evalueringer gjennomgående finner mer gunstige resultater enn uavhengige analyser (153). Årsaken ser ut til å være en mer optimistiske valg av input-parametere, noe som igjen viser at resultatene er følsomme for valg av parameterverdier.

Sverige fant i sin helseøkonomiske evaluering for RZV i 2024 laveste ICER for alderskhortene 65-75 år (ca. 1,1 – 1,2 millioner SEK i samfunnsperspektiv) (119). De har ingen definerte terskelverdier, men de benytter gjerne en grense på 500 000 SEK per QALY som et mål for akseptabel kostnadseffektivitet. For å komme under denne terskelen for kostnadseffektivitet, estimerte de at en prisreduksjon på omtrent 60-70 % var nødvendig. Budsjettkonsekvensene ble store, og de laget en anbefaling for gradvis innføring over seks år, der immunsupprimerte skulle få tilbud initialt, deretter et stegvis tilbud fra de eldste (over 82 år) til de yngste (65 år). HZ ble ikke vurdert som en smittsom sykdom i Sverige, og kunne derfor ikke tas inn i det nasjonale vaksinasjonsprogrammet. Basert på den helseøkonomiske evalueringen og foreløpige prisforhandlinger har Sverige heller ikke anbefalt at RZV skal tilbys i regionale vaksinasjonsprogram, men RZV kan tilbys etter individuell vurdering tilbys immunsupprimerte.

Vår helseøkonomiske analyse er basert på den svenske modellen, allikevel kommer vi til betydelig lavere ICER enn den svenske analysen. Som diskutert over, er resultatene følsomme for en rekke analyseparametere, blant disse insidens av HZ og antagelser om PHN. Sammenlignet med den svenske analysen, har vi høyere forekomst av HZ og også en større andel pasienter som utvikler alvorlig PHN. Disse to endringene gir en vesentlig reduksjon av estimert ICER.

Finland viste i sin helseøkonomiske evaluering i 2025 at RZV til 75-åringer i program vil være kostnadseffektivt ved terskel for betalingsvilje på € 40 000 per QALY, forutsatt 60 % prisreduksjon (alternativt € 30 000 per QALY gitt 70 % prisreduksjon) (58). RZV for 70-åringer i program ville være kostnadseffektivt ved en grense for kostnadseffektivitet på € 42 000 per QALY, forutsatt 40 % prisreduksjon (alternativt € 32 000 per QALY gitt 70 % prisreduksjon). Forutsatt at vaksinen anskaffes til rimelig pris anbefaler Finland at RZV tilbys i det nasjonale finske vaksinasjonsprogrammet til 70- og 75-åringer de første 5 årene deretter kun til 70-åringer. Resultatene fra vår helseøkonomiske evaluering ligner mye på funnene fra Finland.

Vi utviklet vår epidemiologiske modell, som den helseøkonomiske vurderingen er basert på, før det ble publisert studier som vurderte effekt av RZV på demens og hjerte- og karsykdom. Disse utfallene er derfor ikke med i vår helseøkonomiske evaluering. Underveis i arbeidet vårt ble det publisert observasjonsstudier om effekter på disse utfallene, men foreløpig er det usikkerhet knyttet til disse. Dersom effektestimatene for demens (eller andre alvorlige utfall som dødelighet og hjerte- og karsykdom) blir dokumentert med større sikkerhet, bør nytten og kostnadseffektiviteten revurderes.

Autonomi og fordeling

De største hindringene for helvetesildvaksinasjon er økonomiske utfordringer og manglende kunnskap, sistnevnte blant befolkningen og helsepersonell. FHIs vurdering er at det er behov for målrettet informasjons- og kommunikasjonsarbeid, for å støtte helsepersonell med tydelige anbefalinger for å bidra til økt vaksinerings. Dette vil igjen gi økt autonomi ved at flere får tilgang til informasjon. Effekten forsterkes dersom vaksinen tas inn i program og inngår i informasjonskampanjer.

I dag hindrer vaksineprisen flere i å ta vaksinen. Det er grunn til å tro at det fører til en sosioøkonomisk gradient som på sikt kan få etiske og moralske konsekvenser. HZ fører ofte til økt behov for hjelp i daglige aktiviteter, for enslige og personer med begrenset sosial støtte kan dette bli særs utfordrende. Disse gruppene kan ha særlig nytte av vaksinen, men oppleve økonomiske hindringer. Fordeling og muligheten for å utjevne sosial ulikhet i helse er sentrale aspekter i vurderingen av om vaksinen skal inkluderes i program. Dersom helvetesildvaksinen tas inn i program vurderer FHI at det kan være en fordel å gi tilbudet til aldersgrupper som allerede får tilbud om andre vaksiner i programmet, for eksempel 65-åringene. Et midlertidig opphentingstilbud til eldre aldersgrupper bør i så fall vurderes, ettersom risiko for HZ og komplikasjoner av HZ øker med økende alder.

Styrker og svakheter

En styrke ved vår gjennomgang av forskningen er at vi har fulgt PRISMA kriteriene for å gjøre en systematisk oversikt av dokumentasjonen av RZV. Vi har vurdert mange av resultatene for utfallsmålene ved hjelp av verktøyet GRADE og dokumentasjonen er gradert til å være høy for mange av utfallene, som hjelper oss til å si at vi har stor tiltro til resultatene. I tillegg er resultatene basert på randomiserte kontrollerte studier og store observasjonsstudier og det er gjennomgående like resultater. Vår helseøkonomiske evaluering er basert på en epidemiologisk modell som styrker våre anslag, vi har gjort flere sensitivitetsanalyser for å se på hvor robuste resultatene våre er.

Vårt søk er oppdatert inntil 1. april, og siden dette er en forholdsvis ny vaksine som flere land har tatt i bruk har vi sett at det er kommet noen nye studier som vi ikke har inkludert av tidsmessige hensyn. Vi har forsøkt å omtale de nye studiene i diskusjonen og har sett at de sannsynligvis ikke vil endre effektestimatene på vaksineeffekten mot HZ og komplikasjonene til HZ.

Det er en svakhet ved metodevurderingen at vi ikke har gjort en holdningsundersøkelse blant befolkningen og helsepersonell. Vi har heller ikke hatt tilgang til norske tall som belyser andel pasienter med HZ som får sterk smerte eller PHN, og hvor lenge dette varer. Sikrere estimater på disse aspektene av smerte, kan redusere usikkerheten i den helseøkonomiske analysen.

Resultatenes betydning for praksis

Kunnskapsoppsummeringen som er gjennomført i denne metodevurderingen fører til at FHI kan støtte helsepersonell med økt kunnskap og tydelige anbefalinger for å bidra til økt vaksineringsgrad. Økt vaksineringsgrad vil redusere eldres lidelse i forbindelse med HZ, sannsynligvis redusere behovet for antivirale og smertestillende samt redusere belastningen på helsetjenesten. Økt kunnskap vil bidra til autonomi, og dersom vaksinen tas inn i program vil det også kunne redusere sosial ulikhet i helse.

Kunnskapshull

Det er økende vitenskapelige interesse for uspesifikk immunitet etter vaksinasjon, ikke bare knyttet til sykdommen vaksinen er utviklet for å beskytte mot, men også mot andre smittsomme sykdommer og livsstilssykdommer (135, 154). Vi forventer at kunnskap om sammenheng mellom HZ og hjerte- og karsykdommer, demens og dødelighet vil kunne endre seg eller bli tydeligere ettersom ny forskning vil bidra til større kunnskap om effektene av RZV mot disse sykdommene. Resultatene av ny forskning har potensial til å kunne påvirke vurderingen av både helseeffekter og kostnader for samfunnet.

FHI anbefaler at kunnskap og holdninger kartlegges gjennom spørreundersøkelser rettet mot befolkningen og helsepersonell. På denne måten kan vi fange opp preferanser rundt organisering, spesielt rundt aldersgruppen(e) som eventuelt skal tilbys RZV i program, kan være viktig å fange opp for å få så høy oppslutning som mulig. I tillegg er det nyttig for å lage tilpasset informasjons- og undervisningsmateriale.

Vi mangler kunnskap om effekt av vaksinen utover 11 år, og behovet for oppfriskningsdoser er uavklart. Det er behov for kunnskap om RZV bør tilbys til personer som har hatt flere episoder med HZ tidligere, har vedvarende symptomer knyttet til kronisk HZ eller har gjennomgått HZ for mindre enn seks måneder siden.

Konklusjon

Det er godt dokumentert at to doser RZV er svært effektiv i å beskytte mot HZ i alle aldersgrupper over 50 år. Vaksinen reduserer sykdomsbyrden ved HZ, og gir stor reduksjon i risiko for HZO. Sannsynligvis gir RZV også en stor reduksjon i risikoen for PHN. Tilgjengelige data tyder på vedvarende god beskyttelse i minst 11 år. Vaksinen reduserer muligens risiko for demens noe. I denne sammenheng er det verdt å merke seg at studier viser at andre vaksiner, og ikke minst mange livsstilsfaktorer, også påvirker risikoen for demens. Vi har foreløpig svært lav tiltro til at helvetesildvaksine påvirker risiko for hjerte- og karsykdom og død.

RZV er en relativt reaktogen vaksine, og en betydelig andel av de vaksinerte får lokale og systemiske bivirkninger. De fleste av disse bivirkningene er ikke alvorlige og av kort varighet. Det er vist økt forekomst av GBS tilsvarende 6-12 ekstra tilfeller per 1 million administrerte doser. GBS forekommer også etter gjennomgått HZ i samme størrelsesorden (ca 5-30 ekstra tilfeller per million HZ tilfeller).

Vaksinen gir store budsjettkonsekvenser, og vil trolig ikke bli vurdert som kostnadseffektivt basert på listepreis. Autonomi, fordeling og muligheten for å utjevne sosial ulikhet i helse er sentrale aspekter i vurderingen av om vaksinen skal inkluderes i program. Fra et samfunnsperspektiv blir vaksinasjonskostnadene i større grad oppveid av reduserte kostnader til helse- og produksjonstap. Det er utfordrende å trekke en tydelig konklusjon, siden det relevante terskelnivået er ukjent, men dersom verdien av et statistisk leveår legges til grunn vil RZV i program trolig vurderes som kostnadseffektivt i et samfunnsperspektiv. En eventuell beskyttelse mot demens bør forstås som en mulig sekundærgevinst til den primære målsettingen om å forebygge HZ og tilhørende komplikasjoner. Dersom effektestimaterne for demens (eller andre alvorlige utfall som dødelighet og hjerte- og karsykdom) blir dokumentert med større sikkerhet, bør nytten og kostnadseffektiviteten revurderes, da selv en liten reell effekt vil ha stor betydning.

Dersom RZV tas inn i program og av budsjettensyn kun tilbys ett årskull, vurderer FHI at det kan være en fordel å gi tilbudet til 65-åringene. I så fall bør et midlertidig opphentingstilbud til eldre aldersgrupper vurderes, ettersom risiko for HZ og komplikasjoner av HZ øker med økende alder.

Vedlegg

Innhold

VEDLEGG	99
Vedlegg 1. Søkestrategi	100
Vedlegg 2: Relevante ekskluderte publikasjoner lest i fulltekst	105
Vedlegg 3: Kjennetegn ved inkluderte studier	115
Vedlegg 4: Gradering av tillit til dokumentasjonen med GRADE	140
Vedlegg 5: Vaksineeffekt mot demens	145
Herpes zoster-vaksinasjon og demens	145
Bakgrunn	145
Metode	146
Resultater	147
Diskusjon	150
Referanser	152
Vedlegg 6: Nordisk samarbeidsgruppe	154

Vedlegg 1. Søkestrategi

Varicella- og herpes zoster-vaksine - oppdatering

Kontaktperson: Ingun Heiene Tveteraas
Søk: Marita Heintz
Fagfelle: Nataliya Byelyey
Dublettsjekk i End- Før dublettkontroll: 4364
Note: Etter dublettkontroll: 2792

Hvilket spørsmål skal litteratursøket besvare?			
Hva er effekten nå vaksinere barn med varicella vaksine, samt effekten av å vaksinere eldre med herpes zoster vaksine sammenlignet med ingen vaksine.			
Spørsmålet i PICO-format			
Population (pasient)	Intervention (tiltak)	Comparison (sammenligning)	Outcome (utfall)
Barn Eldre/voksne 50+	Varicella vaksine (monovalent, MMR-V) Herpes zoster vaksine (zostavax (levende) og shingrix (ikke-levende))	Placebo, no vaccine, other vaccine(s), any other type of intervention	Incidence of chickenpox, varicella encephalitis, other varicella complications, adverse events (death, SAE, systemic reactions, local reactions) Incidence of herpes zoster, PHN (post-herpetic neuralgia), and other HZ complications, adverse events (death, SAE, systemic reactions, local reactions)
Kjente relevante studier			
1. Mirinaviciute G, Kristensen E, Nakstad B, Flem E. Varicella-related Primary Health-care Visits, Hospitalizations and Mortality in Norway, 2008-2014. <i>Pediatr Infect Dis J</i> 2017;36(11):1032-8. DOI: 10.1097/inf.0000000000001656 2. Marchetti S, Guzzetta G, Flem E, Mirinaviciute G, Scalia Tomba G, Manfredi P. Modeling the impact of combined vaccination programs against varicella and herpes zoster in Norway. <i>Vaccine</i> 2018;36(8):1116-25. DOI: 10.1016/j.vaccine.2018.01.038 3. Gagliardi AM, Andriolo BN, Torloni MR, Soares BG, de Oliveira Gomes J, Andriolo RB, et al. Vaccines for preventing herpes zoster in older adults. <i>The Cochrane database of systematic reviews</i> 2019;2019(11). DOI: 10.1002/14651858.CD008858.pub4 4. 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. <i>Infect Dis (Lond)</i> 2022;54(5):356-66. DOI: 10.1080/23744235.2021.2018493			

Database: Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions <1946 to March 28, 2025>

Dato: 31.03.2023

Antall treff: 700

1	(varicella zoster virus infection/ or chickenpox/ or encephalitis, varicella zoster/ or herpes zoster/ or herpes zoster ophthalmicus/ or herpes zoster oticus/ or zoster sine herpete/ or Herpesvirus 3, Human/ or varicellovirus/) and (vaccines/ or viral vaccines/ or herpesvirus vaccines/ or Vaccination/ or Immunization/)	2336
2	chickenpox vaccine/ or herpes zoster vaccine/	3562
3	((chickenpox or chicken pox or varicella or varicellae or postvaricella or postvaricellae or Varicellazoster or Varicellaezoster or shingles or zoster or herperszoster or Varicellovirus* or "VZ Virus*" or "V Z Virus*" or VZV or "zona virus*" or "Herpesvirus 3" or Herpesvirus3 or "HHV 3" or HHV3 or Ramsayhunt? or "Ramsay Hunt?" or (Hunt? adj (disease or neuralgia or syndrom*)) or "Geniculate Neuralgia?" or ((herpes or herpetic) adj "Geniculate Ganglion*") or "herpes ophthalmicus") adj4 (vaccin* or immuni?ation)).tw,kf.	5216
4	(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).tw,kf.	674
5	1 or 2 or 3 or 4	6561
6	5 not Animals/ not (animals/ and humans/)	6205
7	6 not (comment or editorial or letter).pt.	5634
8	limit 7 to (danish or english or interlingua or multilingual or norwegian or swedish)	5123
9	(2024* or 2025*).ed,ep,yr,dp,dt.	2205330
10	(202302* or 202303* or 202304* or 202305* or 202306* or 202307* or 202308* or 202309* or 202310* or 202311* or 202312*).ep,ed,dt.	1653472
11	(9 or 10) and 8	700

Database: Embase <1974 to 2025 March 28>

Dato: 31.03.2023

Antall treff: 1221

1	(herpes zoster/ or herpes zoster encephalitis/ or herpes zoster ophthalmicus/ or herpes zoster oticus/ or zoster sine herpete/ or chickenpox/ or exp varicella zoster virus/ or varicellovirus/) and (virus vaccine/ or vaccine/ or herpes vaccine/ or vaccination/ or immunization/)	9178
---	---	------

2	chickenpox measles mumps rubella vaccine/ or chickenpox vaccine/ or varicella zoster vaccine/	10049
3	((chickenpox or chicken pox or varicella or varicellae or postvaricella or postvaricellae or Varicellazoster or Varicellaezoster or shingles or zoster or herperszoster or Varicellovirus* or "VZ Virus*" or "V Z Virus*" or VZV or "zona virus*" or "Herpesvirus 3" or Herpesvirus3 or "HHV 3" or HHV3 or Ramsayhunt? or "Ramsay Hunt?" or (Hunt? adj (disease or neuralgia or syndrom*)) or "Geniculate Neuralgia?" or ((herpes or herpetic) adj "Geniculate Ganglion*") or "herpes ophthalmicus") adj4 (vaccin* or immuni?ation)).tw,kf.	7292
4	(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).tw,kf.	2138
5	1 or 2 or 3 or 4	15197
6	5 not (animal/ or exp nonhuman/ or Animal experiment/) not (animal/ or exp nonhuman/ or Animal experiment/) and exp human/)	12573
7	6 not (Conference Abstract or Letter or Editorial).pt.	10106
8	limit 7 to (danish or english or norwegian or polyglot or swedish)	8900
9	limit 8 to embase	7928
10	(2024* or 2025*).yr,dd,dp,dc.	2672495
11	(202302* or 202303* or 202304* or 202305* or 202306* or 202307* or 202308* or 202309* or 202310* or 202311* or 202312*).dd,dc.	2052678
12	(10 or 11) and 9	1221

Database: Cochrane Database of Systematic Reviews: Issue 4 of 12, April 2023, Central Register of Controlled trials: Issue 2 of 12, February 2023

Dato: 31.03.2023

Antall treff: 106 (1 cochrane, 105 trials)

ID	Search	Hits
#1	[mh ^"varicella zoster virus infection"]	10
#2	[mh ^"chickenpox"]	220
#3	[mh ^"encephalitis, varicella zoster"]	0
#4	[mh ^"herpes zoster"]	753
#5	[mh ^"herpes zoster ophthalmicus"]	34
#6	[mh ^"herpes zoster oticus"]	9
#7	[mh ^"zoster sine herpete"]	1
#8	[mh ^"Herpesvirus 3, Human"]	201
#9	[mh ^"varicellovirus"]	1
#10	{OR #1-#9}	960
#11	[mh ^"vaccines"]	4330
#12	[mh ^"viral vaccines"]	748
#13	[mh ^"herpesvirus vaccines"]	15
#14	[mh ^"Vaccination"]	4120
#15	[mh ^"Immunization"]	846

#16	{OR #11-#15}	9553
#17	#10 AND #16	204
#18	[mh ^"chickenpox vaccine"]	154
#19	[mh ^"herpes zoster vaccine"]	128
#20	((chickenpox or "chicken pox" or varicella or varicellae or postvaricella or postvaricellae or Varicellazoster or Varicellaezoster or shingles or zoster or herperszoster 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	698
#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	260
#22	{OR #17-#21}	788
#23	{OR #17-#21} with Cochrane Library publication date from Feb 2023 and Dec 2025, in Cochrane Reviews and Cochrane Protocols	1
#24	{OR #17-#21} with Cochrane Library publication Year from Feb 2023 and Dec 2025, in Trials	105
#25	#23 or #24	106

Database: Web of Science Core Collection: Science Citation Index Expanded (SCI-EXPANDED) --1987-present, Social Sciences Citation Index (SSCI) --1987-present, Arts & Humanities Citation Index (A&HCI) --1987-present, Emerging Sources Citation Index (ESCI) --2015-present

Dato: 31.03.2023

Antall treff: 690

1	TS=(("chickenpox" OR "chicken pox" OR "varicella" OR "varicellae" OR "postvaricella" OR "postvaricellae" OR "Varicellazoster" OR "Varicellaezoster" OR "shingles" OR "zoster" OR "herperszoster" OR "Varicellovirus*" OR "VZ Virus*" OR "V Z Virus*" OR "VZV" OR "zona virus*" OR "Herpesvirus 3" OR "Herpesvirus3" OR "HHV 3" OR "HHV3" OR "Ramsayhunt\$" OR "Ramsay Hunt\$" OR ("Hunt\$" NEAR/0 ("disease" OR "neuralgia" OR "syndrom*")) OR "Geniculate Neuralgia\$" OR (("herpes" OR "herpetic") NEAR/0 "Geniculate Ganglion*") OR "herpes ophthalmicus") NEAR/3 ("vaccin*" OR "immuni?ation"))	5,397
2	TS=("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")	662
3	#1 or #2	5,535

4	#1 or #2 (NOT Document Types Meeting Abstracts or Editorial Materials or Letters)	4,387
5	#1 or #2 (NOT Document Types Meeting Abstracts or Editorial Materials or Letters) (Languages: English)	4,218
6	#5 Timespan: 2023-02-01 to 2025-12-31 (Index Date)	690

Database: Epistemonikos

Dato: 31.03.2023

Antall treff: 1647

Title/Abstract: ((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 Virus" or "V Z Virus" or "VZ Viruses" or "V Z Viruses" or VZV or "zona virus" or "zona viruses" or "Herpesvirus 3" or Herpesvirus3 or "HHV 3" or HHV3 or Ramsayhunt* or "Ramsay Hunt" or "Ramsay Hunt's" or "Hunt's disease" or "Hunt's neuralgia" or "Hunt's syndrom" or "Hunt's syndrome" or "Hunt disease" or "Hunt neuralgia" or "Hunt syndrom" or "Hunt syndrome" or "Geniculate Neuralgia" or "Geniculate Neuralgias" or "herpes geniculate" or "herpetic geniculate" or "herpes ophthalmicus") AND (vaccin* or immunisation or immunization)) or (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) – Added to database
From: 01-02-23 – To: 31-12-25

Vedlegg 2: Relevante ekskluderte publikasjoner lest i fulltekst

Publication	Study design	Population	Intervention	Comparator	Outcome	Follow-up	Reason for exclusion
Addario A , et al. Impact of influenza, herpes zoster, and pneumococcal vaccinations on the incidence of cardiovascular events in subjects aged over 65 years: a systematic review. <i>Geroscience</i> . 2023 Dec;45(6):3419-3447.	SR		ZVL	Influenza vaccine, pneumococcal vaccine, unvaccinated	Cardiovascular events		Intervention (ZVL)
Amirthalingam, G. , et al., Evaluation of the effect of the herpes zoster vaccination programme 3 years after its introduction in England: a population-based study. <i>The lancet. Public Health</i> , 2018. 3(2): p. e82-e90.	NRSI (population based, GP network, modelling)	60-89 y	ZVL	unvaccinated	impact (HZ, PHN)	until 3 y?	Study design (modelling) Intervention (ZVL) Outcome (impact)
Anderer S. et al. Current Shingles Vaccine Associated With Lower Risk of Dementia. <i>JAMA</i> . 2024;332(11):865. doi:10.1001/jama.2024.15879	Brief report on the study of Taquet, M. et al 2024	-	-	-	-	-	Study design (brief report)
Andrew, M.K. , et al., How does frailty impact the efficacy, reactogenicity, immunogenicity and safety of the adjuvanted recombinant zoster vaccine? a secondary analysis of the ZOE-50 and ZOE-70 studies. <i>Open forum infectious diseases</i> , 2020. 7(SUPPL 1): p. S2-S3.	SR of RCTs: 5 phase I/II/III clinical trials conducted worldwide between 2010–2017	≥ 18 y in IC populations	RZV	pre-vaccination	Immune response		Population (risk group) Outcome (immune response)
Andrews N , et al. Impact of the herpes zoster vaccination programme on hospitalised and general practice consulted herpes zoster in the 5 years after its introduction in England: a population-based study, <i>BMJ Open</i> 2020 Vol. 10 Issue 7 Pages e037458	Population based ecological impact assessment (RCGP-data)	60-89	ZVL	unvaccinated	Impact on consultation and hospitalisation rates related to Herpes zoster and postherpetic neuralgia (PHN) in age- cohorts	5 y post introduction	Intervention (ZVL) Outcome (impact)
Bastidas A , et al. 2905. Long-term immunological persistence of the adjuvanted recombinant zoster vaccine: clinical data and mathematical modeling. <i>Open Forum Infect Dis</i> 2019; 6:S84–S5.	RCT (phase IIIB, open-label extension trial)	≥ 60 y	RZV	pre-initial vaccination levels	Immune response 10 years + modelling another 5 years	Up to 10 y	Outcome (immune response)
Baxter R , et al. Long-Term Effectiveness of the Live Zoster Vaccine in Preventing Shingles: A Cohort Study. <i>Am J Epidemiol</i> . 2018 Jan 1;187(1):161-169.	NRSI (prospective cohort)	≥ 50 y	ZVL	unvaccinated	HZ	average 4,3 y, until 8 y	Intervention (ZVL)

Blom K , et al. Effectiveness of the herpes zoster vaccine Zostavax® in Stockholm County, Sweden. Vaccine. 2019 Jul 18;37(31):4401-4406. doi: 10.1016/j.vaccine.2019.06.008. Epub 2019 Jun 21.	NRSI (retrospective cohort)	≥50 y	ZVL	unvaccinated	HZ, PHN		Intervention (ZVL)
Bollaerts K , et al. Risk factors for modified vaccine effectiveness of the live attenuated zoster vaccine among the elderly in England. Vaccine X. 2019 Jan 29;1:100007.	NRSI (retrospective cohort)	70, 79 & 78 y	ZVL	unvaccinated	HZ (estimated incidence per 1000 personyears)		Intervention (ZVL)
Brisson, M. , et al., Exposure to varicella boosts immunity to herpes-zoster: implications for mass vaccination against chickenpox. Vaccine, 2002. 20(19-20): p. 2500-7.	Modelling				HZ		Study design (modelling, EBH)
Bruxvoort KJ , et al. Recombinant Adjuvanted Zoster Vaccine and Reduced Risk of Coronavirus Disease 2019 Diagnosis and Hospitalization in Older Adults. Journal of Infectious Diseases 2022;225(11):1915-22.	NRSI (Prospective cohort, KPSC-data)	≥ 50 y	RZV ≥ 1 dose	unvaccinated	COVID-19 (test, diagnosis or hospitalization)	10 m	Outcome (C19)
Bruxvoort KJ , et al. Herpes Zoster Following Recombinant Zoster Vaccine With or Without Concomitant Vaccination. Open Forum Infect Dis. 2022 Feb 7;9(3):ofac011.	NRSI (Prospective cohort, KSPC-data)	≥ 50 y	RZV ≥ 1 dose	With or without concomitant vaccination	HZ	10 m	Comparator (concomitant vaccination)
Costantino M , et al. Safety of Adjuvanted Recombinant Herpes Zoster Virus Vaccination in Fragile Populations: An Observational Real-Life Study. Vaccines (Basel). 2024 Aug 29;12(9):990.	NRSI (Observational real-life study of frail persons)	Immunocompetent ≥ 65 y, immunodeficient ≥ 50 y, severely immunodeficient ≥ 18 y.	RZV 2 doses	RZV 1 dose	Safety		Population (risk group)
Costantino M , et al. Sex, Age, and Previous Herpes Zoster Infection Role on Adverse Events Following Immunization with Adjuvanted Recombinant Vaccine. Pathogens. 2025 Feb 15;14(2):195	NRSI (Observational real-life study of frail persons)	Severely immunodeficient ≥ 18 y.	RZV 1 or 2 doses	Sex, age, previous HZ-infection	Safety		Population (risk group)
Curran D , et al. Long-term efficacy data for the recombinant zoster vaccine: impact on public health and cost effectiveness in Germany. Human vaccines & Immunotherapeutics 2021;17(12):5296-303.	Modelling (Estimation of VE by age-group and time since vaccination based on Boutry)		RZV	unvaccinated	impact		Study design (modelling) Outcome (impact)
Dagnew AF , et al. The Adjuvanted Recombinant Zoster Vaccine in Adults Aged ≥65 Years Previously Vaccinated with a Live-Attenuated Herpes Zoster Vaccine. Journal of Infectious Diseases 2021;224(7):1139-46.	NRSI (Prospective cohort)	≥65 y previously vaccinated with ZVL ≥ 5 y earlier, immunocompetent, no prior HZ diagnosis	RZV 2 doses	≥65 y not vaccinated with ZVL previous 5 y, immunocompetent, no prior HZ diagnosis	(HZ), immune response + safety	1 y	Outcome (immune response)

Douros A , et al. Common Vaccines and the Risk of Incident Dementia: A Population-based Cohort Study. <i>J Infect Dis.</i> 2023 May 29;227(11):1227-1236.	NRSI (nested case-control)	≥ 50 y	ZVL and other vaccines	unvaccinated	dementia		Intervention (ZVL)
Eyting, M .et al. A natural experiment on the effect of herpes zoster vaccination on dementia. <i>Nature</i> 641, 438–446 (2025). https://doi.org/10.1038/s41586-025-08800-x	Quasi-experimental		ZVL	unvaccinated	dementia		Intervention (ZVL)
Goldman, G.S. , Correction: 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. <i>Cureus</i> , 2021. 13(9): p. c47.			Varicellavaccine		varicella, HZ		Intervention (HZ trends after VZV)
Goldman, G.S. , 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. <i>Cureus</i> , 2021. 13(8): p. e16963.			c		varicella, HZ		Intervention (HZ trends after VZV)
Goldman, G.S. , Universal varicella vaccination: efficacy trends and effect on herpes zoster. <i>International Journal of Toxicology</i> , 2005. 24(4): p. 205-13.	NRSI (monitored varicella cases biweekly from 300 different reporting sites in the Antelope Valley study population that include daycares, preschools, public and private elementary, middle, and high schools and health-care providers)	All ages	Varicellavaccine	unvaccinated	varicella, HZ		Intervention (HZ trends after VZV)
Hambleton, S. , et al., Risk of herpes zoster in adults immunized with varicella vaccine. <i>Journal of Infectious Diseases</i> , 2008. 197 Suppl 2: p. S196-9.	NRSI (long term incidence among subjects who participated in a variety of prelicensure clinical trials of varicella vaccines between 1979 and 1995)	?	Varicellavaccine		HZ	mean 5,5 y	Intervention (HZ trends after VZV)
Hao, B. , et al., Efficacy, safety and immunogenicity of live attenuated varicella vaccine in healthy children in China: double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. <i>Clinical Microbiology & Infection</i> , 2019. 25(8): p. 1026-1031.	RCT	children	Varicellavaccine	placebo	varicella	?	Intervention (VZV)
Harder et al, Systematic Review and Meta-analysis of Chickenpox Vaccination and Risk of Herpes Zoster: A Quantitative View on the “Exogenous Boosting Hypothesis”, <i>Clinical Infectious Diseases</i> , Volume 69, Issue 8, 15 October 2019, Pages 1329–1338	SR		Varicellavaccine	unvaccinated			Intervention (varicella vaccine against HZ)
Harpaz R .et al The Effectiveness of Recombinant Zoster Vaccine: Observations in the Wild. <i>Clinical Infectious Diseases</i> 2021;73(6):957-60.	Summary (Izurieta 2021, Kim Sun 2021)						Study design (summary)

Hastie A , et al. Immunogenicity of the Adjuvanted Recombinant Zoster Vaccine: Persistence and Anamnestic Response to Additional Doses Administered 10 Years after Primary Vaccination. <i>Journal of Infectious Diseases</i> 2021;224(12):2025-34.	Long-term follow up of RCT: single-arm, open-label, phase IIIB, long-term follow-up study of the initial phase II trial (Chlibek 2014)	≥ 60 y vaccinated with 2 doses of RZV	RZV dose 3&4	No additional doses RZV (Schwarz 2018)	Immune response, safety (SAE)	11 y after original vaccination, 1 y after additional dose	Intervention (4 doses RZV) Outcome (immune response)
Helm MF , et al. Zoster Vaccine Lowers Stroke and Myocardial Infarction Risk in Chronic Disease. <i>Am J Prev Med.</i> 2024 Nov;67(5):676-683.	NRSI	≥ 18 y at risk for HZ (comorbidity or age ≥ 50 y)	ZVL	Unvaccinated	Myocardial infarction or stroke		Intervention (ZVL)
Hodgkinson B , et al. Modelling a cost-effective vaccination strategy for the prevention of varicella and herpes zoster infection: A systematic review. <i>Vaccine.</i> 2021 Mar 1;39(9):1370-1382. doi: 10.1016/j.vaccine.2021.01.061. Epub 2021 Feb 4. PMID: 33551300.	SR of cost effectiveness						Study design (SR of cost effectiveness studies HZ)
Holcomb, K. et al, A novel vaccine (Zostavax) to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia. <i>Journal of Drugs in Dermatology: JDD</i> , 2006. 5(9): p. 863-6.	Review		Varicellavaccine, ZVL	unvaccinated			Study design (review) Intervention (VZV)
Horev A , et al. Herpes zoster and long-term vascular risk: a retrospective cohort study. <i>Sci Rep.</i> 2023 Feb 9;13(1):2364. doi: 10.1038/s41598-023-29667-w.	NRSI (Retrospective cohort study)	≥ 18 y	None	HZ or not	Major adverse cardiac and cerebrovascular events		Intervention (none)
Izurieta HS , et al. Effectiveness and Duration of Protection Provided by the Live-attenuated Herpes Zoster Vaccine in the Medicare Population Ages 65 Years and Older. <i>Clin Infect Dis.</i> 2017 Mar 15;64(6):785-793	NRSI (retrospective cohort)	≥ 65 y	ZVL	unvaccinated	HZ, PHN; HZO	Until 7 y	Intervention (ZVL)
James, S.F. , et al., Shingrix: The New Adjuvanted Recombinant Herpes Zoster Vaccine. <i>Annals of Pharmacotherapy</i> , 2018. 52(7): p. 673-680.	Review of RCTs	≥ 50 y	RZV	placebo	HZ		Study design (review)
Janusz CB , et al. Projected risks and health benefits of vaccination against herpes zoster and related complications in US adults. <i>Human vaccines & Immunotherapeutics</i> 2022;18(5):2060668	Modelling: Based on model developed in 2017 to give ACIP-advice	≥ 50 y immunocompetent	RZV	unvaccinated	HZ, complications of HZ (incl. GBS), safety	-	Study design (modelling)
Johnson, M.J. , et al., Cell-Mediated Immune Responses After Administration of the Live or the Recombinant Zoster Vaccine: 5-Year Persistence. <i>Journal of Infectious Diseases</i> , 2022. 225(8): p. 1477-1481.	RCT	≥ 50 y, previously received ZVL	RZV	ZVL	Immune response		Intervention (ZVL) Outcome (immune response)
Keating, G.M. , Shingles (Herpes Zoster) Vaccine (Zostavax (R)): A Review in the Prevention of Herpes Zoster and Postherpetic Neuralgia. <i>Biodrugs</i> , 2016. 30(3): p. 243-54.	Review		ZVL	unvaccinated			Intervention (ZVL) Study design (review)
Kerzner, B. , et al., Safety and immunogenicity profile of the concomitant administration of ZOSTAVAX and inactivated influenza vaccine in adults aged 50 and older. <i>Journal of the American Geriatrics Society</i> , 2007. 55(10): p. 1499-507.	RCT		Inactivated influenza vaccine + ZVL day 0, placebo week 4	Inactivated influenza vaccine + placebo day 0, ZVL week 4	Immune response		Intervention (ZVL) Outcome (immune response)

Kim JH, , et al. Adjuvanted recombinant zoster vaccine decreases herpes zoster-associated pain and the use of pain medication across 3 randomized, placebo-controlled trials. Pain 2022	3 RCTs (ZOE-50/70/HSCT)	≥ 50 y/ ≥ 70 y/ immunocompromised >18 y undergoing autologous HSCT	RZV	placebo	pain		Population (risk group)
Klaric, J.S., et al. An Association Between Herpes Zoster Vaccination and Stroke Reduction Among Elderly Individuals. Military Medicine, 2019. 184(Suppl 1): p. 126-132.	Survey	50-79 y	ZVL	unvaccinated	stroke		Intervention (ZVL) Study design (survey)
Klein NP, et al. Long-term effectiveness of zoster vaccine live for postherpetic neuralgia prevention. Vaccine. 2019 Aug 23;37(36):5422-5427.	NRSI (cohort)	≥ 70 y from 2007, ≥50 y from 2011	ZVL	unvaccinated	PHN	10 y, 2007-2023	Intervention (ZVL)
Langan SM, et al. Herpes zoster vaccine effectiveness against incident herpes zoster and post-herpetic neuralgia in an older US population: a cohort study. PLoS Med. 2013;10(4):e1001420.	NRSI (prospective cohort)	≥ 65 y, unselected, including those with immunosuppression	ZVL	unvaccinated	HZ, PHN	< 2 y	Intervention (ZVL)
LaMori, J., et al., Real-world evidence on adherence and completion of the two-dose recombinant zoster vaccine and associated factors in U.S. adults, 2017-2021. Vaccine, 2022. 40(15): p. 2266-2273.	NRSI (retrospective observational study)	≥ 50 y	RZV	unvaccinated	completion of vaccination (2.dose)	2 y	Outcome (adherence)
Lin J, et al. Effectiveness of the live-attenuated herpes zoster vaccine 2 years after its introduction in Australia. Vaccine. 2021 Mar 5;39(10):1493-1498.	NRSI (prospective cohort)	70-79 years	ZVL	unvaccinated	HZ	< 2 y	Intervention (ZVL)
Lophatananon A, et al. Shingles, Zostavax vaccination and risk of developing dementia: a nested case-control study-results from the UK Biobank cohort. BMJ Open. 2021 Oct 8;11(10):e045871.	NRSI (nested case-control)		ZVL	unvaccinated	dementia		Intervention (ZVL)
Lophatananon A, et al. The association of herpes zoster and influenza vaccinations with the risk of developing dementia: a population-based cohort study within the UK Clinical Practice Research Datalink. BMC Public Health. 2023 Oct 2;23(1):1903.	NRSI (Retrospective matched cohort study, CPRD-data)		ZVL and influenza vaccines	unvaccinated	dementia		Intervention (ZVL)
Lin J, et al. Impact of a national immunisation program on herpes zoster incidence in Australia. Journal of Infection 2022;84(4):537-41	Modelling (zoster incidence related to timing of implementation of vaccination)				impact		Study design (modelling) Outcome (impact)
MacIntyre CR et al. Concomitant administration of zoster and pneumococcal vaccines in adults ≥60 years old. Hum Vaccin 2010;6:894-902. doi:10.4161/hv.6.11.12852	RCT	≥ 60 y	ZVL	Administration concomitantly vs nonconcomitantly with Penumovax	immune response + safety	28 d	Intervention (ZVL) Outcome (immune response + safety)
Marcum ZA, et al. Incidence of Herpes Zoster and Postherpetic Neuralgia and Herpes Zoster Vaccination Uptake in a US Administrative Claims Database. Open Forum Infect Dis. 2024 Apr 16;11(5):ofae211	NRSI (Observational cohort study)	≥ 19y	None	None	Epidemiology of HZ and PHN, and HZ-vaccine uptake ≥ 50 y		Intervention (none)

Maréchal C , et al. Immunogenicity and safety of the adjuvanted recombinant zoster vaccine co-administered with the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in adults ≥ 50 years of age: randomized trial. <i>Vaccine</i> 2018;36(29):4278-86.	RCT	≥ 50 y	RZV + Pneumovax day 0, second dose RZV at month 2	Pneumovax day 0, RZV at month 2 and 4	immune response + safety	1 y	Outcome (immune response + safety)
Marin M, B.P. et al. Herpes zoster vaccine effectiveness and manifestations of herpes zoster and associated pain by vaccination status Hum Vaccin Immunother, 11 (5) (2015), pp. 1157-1164,	NRSI (case control)	≥ 60 y	ZVL	unvaccinated	HZ		Study design (case control) Intervention (ZVL)
Matthews I , et al. Assessing the effectiveness of zoster vaccine live: A retrospective cohort study using primary care data in the United Kingdom. <i>Vaccine</i> . 2018 Nov 12;36(46):7105-7111	NRSI (retrospective cohort study, THIN-data)	70-79 y	ZVL	unvaccinated	HZ, PHN	mean 1,2 y	Intervention (ZVL)
Mbinta JF , et al. Post-licensure zoster vaccine effectiveness against herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults: a systematic review and meta-analysis. <i>Lancet Healthy Longev</i> . 2022 Apr;3(4):e263-e275.	NRSI (Retrospective matched cohort study)	≥ 45 y	ZVL	unvaccinated	HZ	2,4 y	Intervention (ZVL)
Mbinta JF , et al. Herpes zoster vaccine safety in the Aotearoa New Zealand population: a self-controlled case series study. <i>Nat Commun</i> . 2023 Jul 19;14(1):4330.	NRSI (Self-controlled case series)	≥ 50 y	ZVL	unvaccinated	Safety		Intervention (ZVL)
Mbinta JF , et al. Herpes zoster vaccine effectiveness against herpes zoster and postherpetic neuralgia in New Zealand: a retrospective cohort study. Lancet Reg Health West Pac. 2022 Sep 26;31:100601.	NRSI (retrospective cohort)	≥ 45 years	ZVL	unvaccinated	HZ, PHN	average 2,4 years	Intervention (ZVL)
McDonald BM , et al. The effectiveness of shingles vaccine among Albertans aged 50 years or older: A retrospective cohort study. <i>Vaccine</i> . 2017 Dec 15;35(50):6984-6989.	NRSI (prospective cohort)	≥ 50 y	ZVL	unvaccinated	HZ	6 y?	Intervention (ZVL)
Morrison VA , et al Long-term persistence of zoster vaccine efficacy. <i>Clin Infect Dis</i> . 2015 Mar 15;60(6):900-9.	RCT (LTPS of SPS)	≥ 60 y	ZVL	"unvaccinated" historical controls	HZ	Mean 3,74 years (year 7-11 post-vaccination)	Intervention (ZVL)
Naficy A , et al No Immunological Interference or Safety Concerns When Adjuvanted Recombinant Zoster Vaccine Is Coadministered With a Coronavirus Disease 2019 mRNA-1273 Booster Vaccine in Adults Aged 50 Years and Older: A Randomized Trial. <i>Clin Infect Dis</i> . 2023 Nov 11;77(9):1238-1246.	RCT (phase 3)	≥ 50 y	RZV coadm C19-vaccine	RZV and C19-vaccine 2 weeks apart	Immune response + safety		Intervention (co-adm)
Okoli GN , et al. The Number Needed to Vaccinate (NNV) against herpes zoster: a systematic review with meta-analysis. <i>Infect Dis (Lond)</i> 2022;54(5):356-66	SR (8 NRSI's)		RZV & ZVL	unvaccinated	NNV (HZ, hospitalisation and mortality)		Outcome (NNV)
Oxman MN , et al; Shingles Prevention Study Group. A vaccine to prevent herpes zoster and postherpetic	RCT (= SPS; Shingles prevention study)	≥ 60 y	ZVL	placebo	HZ, HZ burden of illness, PHN	median 3,12 y	Intervention (ZVL)

neuralgia in older adults. N Engl J Med. 2005 Jun 2;352(22):2271-84.							
Oxman MN , Levin MJ; Shingles Prevention Study Group. Vaccination against Herpes Zoster and Postherpetic Neuralgia. J Infect Dis. 2008 Mar 1;197 Suppl 2(Suppl 2):S228-36.	RCT	≥ 60 y	ZVL	placebo	HZ, PHN	mean 3,13 y	Study design (review) Intervention (ZVL)
Paganino, C. , et al., Herpes Zoster: the rationale for the introduction of vaccination in Italy. Journal of Preventive Medicine & Hygiene, 2015. 56(1): p. E33-6.	Review						Study design (review)
Parikh R , et al. Effectiveness and safety of recombinant zoster vaccine: A review of real-world evidence. Hum Vaccin Immunother. 2023 Dec 15;19(3):2263979.	Review	Immunocompetent ≥ 50 y, immunodeficient ≥ 18 y	RZV	unvaccinated	HZ, safety		Study design (review)
Parikh R , et al. Herpes Zoster Recurrence: A Narrative Review of the Literature. Dermatol Ther (Heidelb). 2024 Mar;14(3):569-592.	Literature review		None				Study design (review)
Pomirchy M , et al. Herpes Zoster Vaccination and Dementia Occurrence. JAMA. 2025 Jun 17;333(23):2083-2092.	Quasi-experimental	≥ 50 y	ZVL	unvaccinated	dementia		Intervention (ZVL)
Russell AF , et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of zoster vaccine in subjects on chronic/ maintenance corticosteroids. Vaccine 2015;33:3129-34	NRSI (prospective cohort)	≥ 50 y with underlying diseases	ZVL	≥ 50 y healthy	safety		Intervention (ZVL) Population (risk group)
Sanmartin-Berglund. J et al 2024 https://doi.org/10.1186/ISRCTN81988253	Protokoll		RZV	unvaccinated	Dementia, cardiovascular and neurologic diseases		Study design (protocol)
Schaffner TO , et al. A review of clinical trial data on the recombinant zoster vaccine. Swiss medical weekly 2022;152:195	RCT (STPS of SPS)						Not able to find
Scherrer JF , et al. Impact of herpes zoster vaccination on incident dementia: A retrospective study in two patient cohorts. PLoS One. 2021 Nov 17;16(11):e0257405.	NRSI (retrospective cohort, VHA-data)		ZVL	unvaccinated	dementia		Intervention (ZVL)
Schmader KE , et al. Efficacy, safety, and tolerability of herpes zoster vaccine in persons aged 50-59 years. Clin Infect Dis. 2012 Apr;54(7):922-8.	RCT	50-59 y	ZVL	placebo	HZ + safety		Intervention (ZVL)
Schmader KE , et al. Persistence of the efficacy of zoster vaccine in the shingles prevention study and the short-term persistence substudy. Clin Infect Dis. 2012 Nov 15;55(10):1320-8.	RCT (STPS of SPS)	≥ 60 y	ZVL	placebo	HZ, HZ burden of illness, PHN+ safety	Mean 1 year. Co-vers primarily year 5-7 post-vaccination.	Intervention (ZVL)

Schnier C, et al. Reduced dementia incidence after varicella zoster vaccination in Wales 2013-2020. Alzheimers Dement (N Y). 2022 Apr 13;8(1):e12293. doi: 10.1002/trc2.12293.	NRSI (retrospective cohort, SAIL-data)	≥ 70 y	ZVL or RZV (not separate results)	unvaccinated	dementia		Intervention (ZVL or RZV)
Shen LT, et al. Herpes Zoster Vaccine and Herpes Zoster Ophthalmicus Recurrence. JAMA Ophthalmol. 2024 Aug 1;142(8):781-782	Comment to Walia, A. et al 2024						Study design (comment)
Shu Y, et al. Post-marketing safety surveillance for the recombinant zoster vaccine (Shingrix), vaccine adverse event reporting system, United States, October 2017-April 2024. Prev Med Rep. 2025 Jan 19;50:102981	Safety surveillance (VAERS-data)		RZV	unvaccinated	Safety		?
Södergren E, et al. Incidence and Burden of Herpes Zoster in Sweden: A Regional Population-Based Register Study. Infect Dis Ther. 2024 Jan;13(1):121-140.	NRSI (retrospective cohort, VEGA and Digitalis databases of Västra Götaland Region)	≥ 18 y with HZ-diagnosis	None	None	Epidemiology of HZ		Intervention (none)
Stefanizzi P, et al. Safety profile of recombinant adjuvanted anti-herpes zoster vaccine (RZV) in high-risk groups: Data from active surveillance program. Puglia (Italy), 2021-23. Vaccine. 2024 Apr 30;42(12):2966-2974.	NRSI (Retrospective population-based)	≥ 18 y with one or more specified comorbidities	≥ 1 dose RZV	Unvaccinated	Safety		Population (frail)
Tseng HF, et al. Herpes zoster vaccine in older adults and the risk of subsequent herpes zoster disease. JAMA. 2011 Jan 12;305(2):160-6	NRSI (retrospective cohort)	≥ 60 y	ZVL	unvaccinated	HZ, HZO	unvac 1, 56 y, vac 1, 72 y	Intervention (ZVL)
Tseng HF, et al. Herpes zoster vaccine and the incidence of recurrent herpes zoster in an immunocompetent elderly population. J Infect Dis 2012; 206: 190–96	NRSI (prospective cohort, KPSC-data)	≥ 60 y	ZVL	unvaccinated	recurrent HZ	Up to 4 years	Intervention (ZVL) Outcome (recurrent HZ, no VE)
Tseng HF, et al. Herpes zoster vaccine in older adults and the risk of subsequent herpes zoster disease. JAMA. 2011 Jan 12;305(2):160-6.	NRSI (prospective cohort, KPSC-data)	≥ 60 y	ZVL with HZ	unvaccinated with HZ	PHN		Intervention (ZVL)
Tseng HF, et al. Declining Effectiveness of Herpes Zoster Vaccine in Adults Aged ≥60 Years. J Infect Dis. 2016 Jun 15;213(12):1872-5.	NRSI (cohort)	≥ 60 y	ZVL	unvaccinated	HZ	8 y	Intervention (ZVL)
Tseng, H.F, et al. Effectiveness of Herpes Zoster Vaccine in Patients 60 Years and Older With End-stage Renal Disease. Clinical Infectious Diseases, 2016. 62(4): p. 462-7.	NRSI (cohort)	≥ 60 y with end stage renal disease	ZVL	unvaccinated	HZ	6 m - 5,5 y	Intervention (ZVL) Population (risk group)
Ukrainetsva S, et al. Associations of infections and vaccines with Alzheimer's disease point to a role of compromised immunity rather than specific pathogen in AD. Exp Gerontol. 2024 Jun 1;190:112411	NRSI (Retrospective pseudorandomized sample of Health and Retirement Study)	≥ 75 y	ZVL	unvaccinated	dementia		Intervention (ZVL)

Vesikari T , et al. Immunogenicity and safety of a live attenuated shingles (herpes zoster) vaccine (Zos-tavax®) in individuals aged ≥ 70 years: a randomized study of a single dose vs. two different two-dose schedules. <i>Human vaccines & immunotherapeutics</i> 2013;9(4):858-64.	RCT	≥70 y	ZVL	randomized to receive HZ vaccine in one of three schedules: a single dose (0.65 mL), two doses at 0 and 1 mo, or two doses at 0 and 3 months	immune response + safety	1 y	Intervention (ZVL) Outcome (immune response)
Walker JL , et al. Effectiveness of herpes zoster vaccination in an older United Kingdom population. <i>Vaccine</i> . 2018 Apr 19;36(17):2371-2377.	NRSI (cohort)	68-79 y	ZVL	Unvaccinated	HZ, PHN	3 y	Intervention (ZVL)
Wang J , et al. Post-Marketing Surveillance of Adverse Events for the Recombinant Zoster Vaccine Among the Population over 50 Years Old in Hangzhou, China. <i>Vaccines (Basel)</i> . 2024 Dec 6;12(12):1376	Safety surveillance (CNAEFIS-data)		RZV				
Weinberg A , et al.. Persistence of varicella-zoster virus cell-mediated immunity after the administration of a second dose of live herpes zoster vaccine. <i>J Infect Dis</i> 2019; 219:335–8.	NRSI (prospective cohort)	≥70 years, HZ history-negative who had received ZVL approximately 10 years prior to enrollment	ZVL	≥70 years, 199 HZ history-negative, no prior HZ vaccine	Immune response	3 y	Intervention (ZVL) Outcome (immune response)
Weinberg, A. , et al., Varicella-zoster virus-specific immune responses to herpes zoster in elderly participants in a trial of a clinically effective zoster vaccine. <i>Journal of Infectious Diseases</i> , 2009. 200(7): p. 1068-77.	Subject enrolled in Oxman 2015 (SPS): evaluate the association between varicella-zoster virus (VZV)–specific humoral and cell-mediated immunity (CMI) to herpes zoster (HZ) and protection against HZ morbidity and to compare immune responses to HZ and zoster vaccine		ZVL	unvaccinated	Immune response		Intervention (ZVL) Outcome (immune response)
Weir, E, et al. Vaccination boosts adult immunity to varicella zoster virus. <i>CMAJ Canadian Medical Association Journal</i> , 2005. 173(3): p. 249.	Review Oxman 2015		ZVL				Intervention (ZVL) Study design (review)
Wiemken TL , et al. Comparison of rates of dementia among older adult recipients of two, one, or no vaccinations. <i>J Am Geriatr Soc</i> . 2022 Apr;70(4):1157-1168. doi: 10.1111/jgs.17606.	NRSI (retrospective cohort, VHA and MarketScan data)		ZVL	Tdap or unvaccinated	dementia		Intervention (ZVL)
Willer, D.O , et al. Efficacy of the adjuvanted recombinant zoster vaccine according to sex, geographic region, and geographic ancestry/ethnicity: a post-hoc analysis. <i>Open forum infectious diseases</i> , 2019. 6: p. S981.	Post-hoc Zoe 50/70: investigate efficacy of RZV against HZ and postherpetic neuralgia (PHN) by sex, geographic region, and geographic ancestry/ethnicity	ZOE 50/70 divided according to sex, geography, ethnicity)	RZV	Unvaccinated	HZ	1-3 y	Population (sex, geography, ethnicity)
Winston, D.J , et al. A phase III, double-blind, randomized, placebo-controlled, multicenter clinical trial to study the safety, tolerability, efficacy, and immunogenicity of inactivated vzv vaccine (ZVIN) in recipients of autologous hematopoietic cell transplants (Auto-Hcts). <i>Biology of blood and marrow transplantation</i> , 2017. 23(3): p. S22-S23.	RCT	>18 y w/history or/and seropositive to VZV scheduled to auto-HSCT	RZV (with/without high antigen) 4 doses	Placebo	HZ, PHN, other complication, SAE incl death, local or systemic reactions	2,4 y	Population (risk group)

Winston DJ et al. Inactivated varicella zoster vaccine in autologous haemopoietic stem-cell transplant recipients: an international, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. <i>Lancet</i> . 2018 May 26;391(10135):2116-2127.	RCT	>18 y w/history or/and seropositive to VZV scheduled to auto-HSCT	ZVL	Placebo			Population (risk group)
Wu X , et al. Adult Vaccination as a Protective Factor for Dementia: A Meta-Analysis and Systematic Review of Population-Based Observational Studies. <i>Front Immunol</i> . 2022 May 3;13:872542	SR		ZVL	Rabies vaccine, Tdap, influenza vaccine, hepatitis A&B vaccine, typhoid vaccine	dementia		Intervention (ZVL)
Yancey, K.B. Commentary regarding: Efficacy of an Adjuvanted Herpes Zoster Subunit Vaccine in Older Adults. H Lal, AL Cunningham, O Godeaux et al., <i>N Engl J Med</i> 372:2087-2096, 2015. <i>Dermatologic Therapy</i> , 2016. 29(5): p. 300-301.	Comment to ZOE 50/70						Study design (Comment to Zoe 50 & 70)
Yang Q , et al. Effect of herpes zoster vaccine and antiviral treatment on risk of ischemic stroke. <i>Neurology</i> . 2020 Aug 11;95(6):e708-e717	NRSI (self-controlled case series)	≥66 y HZ + acute ischemic stroke (AIS)	ZVL	Unvaccinated +/- antiviral treatment	HZ+AIS		Intervention (ZVL)
Yun, H , et al. Longterm Effectiveness of Herpes Zoster Vaccine among Patients with Autoimmune and Inflammatory Diseases. <i>Journal of Rheumatology</i> , 2017. 44(7): p. 1083-1087.	NRSI (retrospective cohort)	Risk population > 65 y (Autoimmune/inflammatory diseases, including rheumatoid arthritis (RA), ankylosing spondylitis (AS), inflammatory bowel disease (IBD), psoriasis, and psoriatic arthritis (PsA))	ZVL	uvaksinerte	HZ	0-7 y	Intervention (ZVL) Population (risk group)
Zhang, J , et al. The use, safety, and effectiveness of herpes zoster vaccination in individuals with inflammatory and autoimmune diseases: a longitudinal observational study. <i>Arthritis Research & Therapy</i> , 2011. 13(5): p. R174	NRSI (retrospective cohort)	Risk population > 50 y (RA, psoriatic arthritis, psoriasis, ankylosing spondylitis and inflammatory bowel diseases)	ZVL +/- immun-suppr	uvaksinerte	HZ	3 y + 1 m (+6m)	Intervention (ZVL) Population (risk group)

Vedlegg 3: Kjennetegn ved inkluderte studier

Publication	Study design and funding	Inclusion and exclusion criteria	Number of patients	Mean age $\pm$ SD	Intervention vs comparator	Selected outcomes relevant to SR protocol	Adjustments	Description of main results regarding effect
RANDOMIZED CONTROLLED TRIALS RZV (VE = Vaccine efficacy)								
B Boutry C, et al. The Adjuvanted Recombinant Zoster Vaccine Confers Long-Term Protection Against Herpes Zoster: Interim Results of an Extension Study of the Pivotal Phase 3 Clinical Trials ZOE-50 and ZOE-70. Clin Infect Dis. 2022 Apr 28;74(8):1459-1467 Multicountry	Phase 3 b open label Extension ZOE-50 and ZOE-70 at 163 centers in 18 countries/regions 1:1 randomized Placebo-controlled Triple blind 16.04.16 - 30.07.19 Funded by industry (GSK) FU: 5,1-7,1 years	Inclusion criteria TVC: At least 1 dose of RZV in ZOE-50 ($\geq$ 50 years) or ZOE-70 ($\geq$ 70 years) and choosing to enrol for the long-term efficacy assessment. Only the vaccinated cohort were offered inclusion in the long-term follow-up. Exclusion criteria TVC: See ZOE-50 and ZOE-70 Additional exclusion criteria for the MVC (used for efficacy-analysis): HZ diagnosis $\leq$ 30 days after dose 2, only 1 dose of RZV.	Total: Not relevant because of historical controls Vaccinated: TVC: 7 413 (50,6% of the 14 648 persons in the pooled ZOE-50/70 TVC) MVC: 7 277 (19 622 PY) Placebo (historical control): 7 277 (19 622 PY)	67,2 $\pm$ 9,4 years	2 doses RZV I.M vs placebo group in ZOE-50/70 year 1-4 2 doses RZV I.M vs historic controls year 6-8	Primary outcome: Efficacy against HZ $\geq$ 50 years Secondary outcome: Efficacy against HZ up to 8 years after vaccination Secondary outcomes: Efficacy against HZ from 1 month to 7,1 years post-dose 2. (Immuno-genicity) Safety	Not applicable	Overall VE% (95% CI) against HZ by time since vaccination in the pooled ZOE-50/70 MCV (table 2): 1 month- 8 years: 90,9 (88,2-93,2) 6-8 years: 84,0 (75,9-89,8) VE% (95% CI) against HZ by years since vaccination in the pooled ZOE-50/70 MVC (table 2): 1 years: 97,7 (93,1-99,5) 2 years: 92,7 (86,2-96,6) 3 years: 92,4 (85,0-96,6) 4 years: 89,8 (80,3-95,2) 6 years: 84,9 (70,4-93,1) 7 years: 85,3 (71,3-93,3) 8 years: 84,1 (64,4-94,0)

Cunningham AL, et al. Efficacy of the Herpes Zoster Subunit Vaccine in Adults 70 Years of Age or Older. N Engl J Med. 2016 Sep 15;375(11):1019-32. Multicountry	Phase 3 RCT at 163 sites in 18 countries/regions	Inclusion criteria TVC: Age ≥ 70 years Exclusion criteria TVC: Immunosuppressive condition History of HZ HZ or varicella vaccine Life expectancy < 4 years	Total: ZOE-70 TVC: 13 900 (53 025* PY) ZOE-70 MVC: 13 163 (48 573* PY)	75,6 ±4,7 years (62-96)	2 doses RZV I.M vs placebo	Primary outcome: Efficacy against HZ ≥ 70 years Secondary outcome: Efficacy in the prevention of overall PHN Efficacy in reducing the total duration of severe 'worst' HZ-associated pain Efficacy in the reduction of overall and HZ-related mortality and hospitalizations Efficacy in the reduction in incidence of HZ-associated complications Efficacy in the reduction in use of pain medications Safety	Not applicable	VE (95% CI) against HZ by age-group in years in ZOE-70 MVC (table 1): Overall: 89,8 (84,2-93,7) 70-79: 90,0 (83,5-94,4) ≥ 80: 89,1 (74,6-96,2) VE% (95% CI) against HZ by years since vaccination in ZOE-70 MVC (table 1): 1 year: 97,0 (88,8-99,7) 2 years: 91,3 (79,9-96,9) 3 years: 81,6 (61,9-92,1) 4 years: 85,1 (64,4-94,9) VE against HZ in ZOE-70 TVC available in table S2.
	1:1 randomized Placebo-controlled Triple blind 02.08.10 - 24.07.15 Funded by industry (GSK) FU: 3,7 years	Additional exclusion criteria for the MVC: HZ diagnosis ≤ 30 days after dose 2, only 1 dose of RZV.	Vaccinated: ZOE-70 TVC: 6950 (26 753 PY) ZOE-70 MVC: 6 541 (24 405 PY) Placebo: ZOE-70 TVC: 6950 (26 272 PY) ZOE-70 MVC: 6 622 (24 168 PY)					

						Exploratory outcomes: Efficacy in reducing the severity of acute HZ-associated pain		
						Efficacy in improving quality of life		
						Efficacy in the mitigation of burden of illness caused by HZ		
						Evaluate vaccine induced humoral immune responses and anti-VZV neutralizing antibody titers		
Same as above	Pooled vaccinated cohort ≥ 50 years (“pooled ZOE-50/70”): Participants in ZOE-50 ≥ 50 years in addition to ZOE-70 participants (used in analysis of PHN)	Total: Pooled ZOE-50/70 TVC: 29 305 (115 951* PY) Pooled ZOE-50/70 MVC: 27 916* (106 717* PY)	75,5 ±4,7 years	2 doses RZV I.M vs placebo	Primary outcome: Efficcy against HZ and PHN ≥ 70 years	Not applicable	VE (95% CI) against PHN by age-group in years in pooled ZOE-50/70 MVC (table 1): ≥ 70: 88,8 (68,7-97,1) ≥ 50: 91,2 (75,9-97,7)	
FU: 3,8 years	Pooled vaccinated cohort ≥ 70 years (“pooled ZOE-70 analysis”): Participants in ZOE-50 ≥ 70 years in addition to ZOE-70 participants.	Pooled ZOE-70 TVC:			Secondary outcome: Efficacy in the prevention of overall PHN		VE against HZ in Pooled ZOE-70 MVC, and VE against PHN by age groups in pooled	

Same inclusion- and exclusion criteria as above.	17 531* (66 710* PY)	Efficacy in reducing the total duration of severe 'worst' HZ-associated pain	ZOE-50/70 MVC available in table 1.
	Pooled ZOE-70 MVC: 16 596* (61 141* PY)		
	Vaccinated:	Safety	VE against HZ in Pooled ZOE-70 TVC, and VE against PHN in pooled ZOE-50/70 TVC available in table S2.
	Pooled ZOE-50/70 TVC: 14 645 (57 915 PY)	Exploratory outcomes:	
	Pooled ZOE-50/70 MVC: 13 881 (53 172 PY)	Efficacy in reducing the severity of acute HZ-associated pain	
	Pooled ZOE-70 TVC: 8 758 (HZ 33 638 PY/PHN 33 679 PY)	Efficacy in improving quality of life	
	Pooled ZOE-70 MVC: 8 250 (30 726 PY)	Efficacy in the mitigation of burden of illness caused by HZ	
	Placebo:		
	Pooled ZOE-50/70 TVC: 14 660 (58 036 PY)	Evaluate vaccine induced humoral immune responses and anti-VZV neutralizing antibody titers	
	Pooled ZOE-50/70 MVC: 14 035 (53 545 PY)		
	Pooled ZOE-70 TVC:		

			8 773 (HZ 33 072 PY/PHN 33 684 PY) Pooled ZOE-70 MVC: 8 346 (30 415 PY)					
Curran D, et al. Quality of Life Impact of an Adjuvanted Recombinant Zoster Vaccine in Adults Aged 50 Years and Older. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2019 Jul 12;74(8):1231-1238	ZOE-50 and pooled ZOE-70	Inclusion criteria ZOE-50: Age ≥ 50 years with ZBPI-score	Total: ZOE-50 MVC: 14 751 Pooled ZOE-70 MVC: 16 593	Vaccinated: ZOE-50: 61,9 (50-75) Pooled ZOE-70: 76,2 (70-86)	2 doses RZV I.M vs placebo	Primary outcome: Efficacy against HZ burden of illness	Not applicable	VE (95% CI) against HZ burden of illness in ZOE-50 MVC: Overall: 98,4 (92,2-100) 50-59: 98,3 (83,8-100) 60-69: 98,1 (79,2-100) ≥ 70: 98,9 (72,1-100)
Multicountry	Assessments integrated in ZOE-50 and ZOE-70.	Inclusion criteria pooled vaccinated cohort ≥ 70 years (“pooled ZOE-70”) TVC: Participants in ZOE-50 ≥ 70 years in addition to ZOE-70 participants, all with ZBPI-score	Vaccinated: ZOE-50 MVC: 7 340 Pooled ZOE-70 MVC: 8 250	Placebo: ZOE-50: 62,9 (50-87) Pooled ZOE-70: 75,8 (70-92)		(Least, worst and average pain) (HZ burden of interference) (Quality of life)		VE (95% CI) against HZ burden of illness in pooled ZOE-70 MVC: Overall: 92,1 (90,4-93,8) 70-79: 98,1 (92,5-97,7) ≥ 80: 98,9 (77,2-87,2)
	FU ZOE-50: 3,9 ± 0,7 years FU ZOE-70: 3,7 ± 0,8 years	Exclusion criteria TVC: See ZOE-50 and ZOE-70 Additional exclusion criteria for the MVC: HZ diagnosis ≤ 30 days after dose 2, only 1 dose of RZV.						
Curran D, et al. Recombinant Zoster Vaccine Is Efficacious and Safe in Frail Individuals. J Am Geriatr Soc. 2021 Mar;69(3):744-752.	Pooled ZOE-50/70	Inclusion criteria Pooled vaccinated cohort ≥ 50 years (“pooled ZOE-50/70”) TVC: Participants in ZOE-50 ≥ 50 years in addition to ZOE-70 participants	Total: TVC: 26 976 (92% of the 29 305 persons in the pooled ZOE-50/70 TVC) MCV: 25 715 (97 539* PY)	Total: 68,8 (48-96) years Vaccinated: 68,8 (50-96) years Placebo: 68,8 (48-95) years	2 doses RZV I.M vs placebo	Primary outcome: Frailty status Secondary outcomes – by frailty status: Efficacy against HZ	Not applicable	VE (95% CI) against HZ by frailty-group in pooled ZOE-50/70 MVC (supplementary table S3): Non-frail: 95,8 (91,6-98,2) Pre-frail: 90,4 (84,4-94,4) Frail: 90,2 (75,4-97,0) Unknown: 100 (12,6-100,0)
Multicountry	Secondary retrospective analysis to assess the baseline frailty status of participants in the ZOE-50 and ZOE-70 studies, at sites	Exclusion criteria TVC: See ZOE-50 and ZOE-70 Additional exclusion criteria for the MVC:	Vaccinated: TVC: 13 487					

	willing to participate.	HZ diagnosis ≤ 30 days after dose 2, only 1 dose of RZV.	MVC: 12 785 (48 989* PY)			Efficacy against HZ burden of illness		VE against burden of illness by frailty-group available in supplementary table S3.
	Funded by industry (GSK).		Placebo: TVC: 13 489 MVC: 12 930 (48 550* PY)			(Immunogenicity) (Reactogenicity)		
	FU: Approximately 4 years during the ZOE-studies					Safety		
Dagnew AF, et al. The Adjuvanted Recombinant Zoster Vaccine in Adults Aged ≥65 Years Previously Vaccinated With a Live-Attenuated Herpes Zoster Vaccine. J Infect Dis. 2021 Oct 13;224(7):1139-1146.	Pooled ZOE-50/70	Inclusion criteria: Pooled vaccinated cohort ≥ 50 years (“pooled ZOE-50/70”): Participants in ZOE-50 ≥ 50 years in addition to ZOE-70 participants with ≥ 1 potential immune-mediated disease (pIMD) at enrolment,	Total: TVC: 1 943 (6,6% of the 29 305 persons in the pooled ZOE-50/70 TVC) MVC: 1 859 (7 021* PY)	Vaccinated: 68,8±9,6 years	2 doses RZV I.M vs placebo	Efficacy against HZ in subset with pre-existing pIMDs at enrolment (MVC)	Not applicable	Overall VE (95% CI) against HZ in subset with pIMDs in pooled ZOE-50/70 MVC (table 2): 90,5(73,5-97,5)
Multicountry	Post-hoc analysis of RZV’s efficacy against HZ and safety profile in ZOE-50/70 participants who reported pre-existing potential immune-mediated diseases (pIMDs) at enrolment and were not on immunosuppressive therapies, at sites willing to participate.	Exclusion criteria TVC: See ZOE-50 and ZOE-70, no pIMD at enrolment	Vaccinated: TVC: 983 MVC: 936 (3 612 PY)	Placebo: TVC: 960 MVC: 923 (3 409 PY)		Safety in subset with pIMDs (TVC)		VE (95% CI) against HZ in subset with pIMDs by age-group in pooled ZOE 50/70 MVC, years (table 2): 50-59: 92,8 (50,5-99,8) 60-69: 100,0 (54,9-100,0) 70-79: 84,4 (30,8-98,3) ≥ 80: 86,2 (-13,5-99,7)
	Funded by industry (GSK)							
	FU: 4,4 years in the TVC							
Kim JH, et al. Adjuvanted recombinant zoster vaccine decreases herpes zoster-associated pain and the use of pain medication across 3	Post-hoc analysis of ZOE-50/70 and ZOE-HSCT	Patients with HZ-diagnosis in mTVC ZOE-50/70 and ZOE-HSCT	Total: Vaccinated: ZOE-50: 9	ZOE-50: 62,3 ± 9,0 years ZOE-70:	2 doses RZV I.M vs placebo	Efficacy in reducing duration	Not applicable	VE (95% CI) against duration of clinically significant HZ associated

randomized, placebo-controlled trials. Pain. 2023 Apr 1;164(4):741-748.	Funded by industry (GSK).	mTVC: modifies total vaccinated cohort	ZOE-70: 23 ZOE-HSCT: 49	75,6 ±4,7 years (62-96)		of clinically significant HZ-associated pain		pain in mTVC (table 1): ZOE-50: 26,9 (-59,6-66,5) ZOE-70: 28,4 (-17,7-56,4) ZOE-HSCT: 38,5 (11,1-57,5)
Multicountry	FU: ZOE-50: 3,2 years		Unvaccinated: ZOE-50: 254 ZOE-70: 223 ZOE-HSCT: 135	ZOE-HSCT		Efficacy against use, and duration of use, of HZ-associated pain medication		Pooled mean duration of HZ in days difference between placebo and RZV: SMD 15.2 (P=0.1992)
“ZOE –50/70/HSCT pain”	ZOE-70: 3,7 years ZOE-HSCT (Autologous hematopoietic stem cell transplantation)							VE (95% CI) against use of HZ- associated pain medication in mTVC (table 3): ZOE-50: 11,7 (-19,4-53,6) ZOE-70: 39,6 (10,8-64,8) ZOE-HSCT: 6,2 (-18,8-27,8)
								VE (95% CI) against duration of use of HZ- associated pain medication in mTVC (table 4): ZOE-50: 29,4 (-73,7-67,4) ZOE-70: 49,36 (2,9-73,5) ZOE-HSCT:22,5 (-15,9-48,1)
Kovac M, et al. Complications of herpes zoster in immunocompetent older adults: Incidence in vaccine and placebo groups in two large	Pooled ZOE-50/70 Secondary analysis to explore	Inclusion criteria Pooled vaccinated cohort ≥ 50 years (“pooled ZOE-50/70”): Participants in ZOE-50 ≥ 50 years in	Total: Pooled ZOE-50/70 MVC: 27 916* (106 692* PY)	Not specified	2 doses RZV I.M vs placebo	Primary outcome: See ZOE-50/70	Not applicable	Overall VE (95% CI) against HZ-related complications other than PHN in pooled ZOE-50/70 MVC and

phase 3 trials. Vaccine. 2018 Mar 14;36(12):1537-1541.

Multicountry

RZV's efficacy in reducing HZ-associated complications, mortality and hospitalizations in ZOE-50/70 participants.

Funded by industry (GSK)

FU:
ZOE-50:
3,9 ± 0,7 years

ZOE-70:
3,7 ± 0,8 years

addition to ZOE-70 participants

Inclusion criteria Pooled vaccinated cohort ≥ 70 years ("pooled ZOE-70 analysis"):
Participants in ZOE-50 ≥ 70 years in addition to ZOE-70 participants.

Exclusion criteria TVC:
See ZOE-50 and ZOE-70

Additional exclusion criteria for the MVC:
HZ diagnosis ≤ 30 days after dose 2, only 1 dose of RZV.

Pooled ZOE-70 MVC:
16 596* (61 685* PY)

Vaccinated:
Pooled ZOE-50/70 MVC:
13 881 (53 173 PY)

Pooled ZOE-70 MVC:
8 250 (30 762 PY)

Placebo:
Pooled ZOE-50/70 MVC:
14 035 (53 582 PY)

Pooled ZOE-70 MVC:
8 346 (30 969 PY)

No data on TVC.

Secondary outcomes:

Efficacy against HZ-complications (not PHN)

Efficacy against HZ-related mortality

Efficacy against HZ-related hospitalisation

pooled ZOE-70 MVC (table 3):
≥ 50 years: 93,7(59,5-99,9)
≥ 70 years: 91,6 (43,3-99,8)

VE (95% CI) against **HZ-related complications other than PHN by age group**, in pooled ZOE-50/70 MVC, years (table 3):
50-59: 100,0 (-3890,4-100,0)
60-69: 100,0 (-142,8-100,0)
70-79: 87,4 (5,9-99,8)
≥ 80: 100,0 (-51,1-100,0)

VE against **HZ-related complications including PHN** in pooled ZOE-50/70 MVC available in table S1.

VE against confirmed **HZ-related mortality and hospitalisation** in ZOE-70 MVC (table S2):
Overall: 100 (-9,9-100)
70-79: 100 (-144,1-100)
≥ 80: 100,0 (-435,1-100,0)

Lal H, et al. Efficacy of an adjuvanted herpes zoster subunit vaccine in older adults. N Engl J Med. 2015 May 28;372(22):2087-96. Multicountry	Phase 3 RCT at 163 sites in 18 countries/regions	Inclusion criteria TVC: Age ≥ 50 years	Total: TVC: 15 411 (50 945* PY)	Total: 62,3 ± 9,0 years	2 doses RZV I.M vs placebo	Primary outcome: Efficacy against HZ ≥ 50 years	Not applicable	Overall VE% (95% CI) against HZ in ZOE-50 MVC (table 2): 97,2 (93,7-99,0)
	1:1 randomized Placebo-controlled Triple blind 02.08.10 - 21.07.11 (Same sites and time as ZOE-70) Funded by industry (GSK) FU: 3,2 years	Exclusion criteria TVC: Immunosuppressive condition History of HZ HZ or varicella vaccine Life expectancy < 4 years Additional exclusion criteria for the MVC: HZ diagnosis ≤ 30 days after dose 2, only 1 dose of RZV.	MVC: 14 759 (46 468* PY) Vaccinated: TVC: 7 698 (25 585 PY) MVC: 7 344 (23 297 PY) Placebo: TVC: 7 713 (25 360 PY) MVC: 7 415 (23 171 PY)	Vaccinated: 62,4 ± 9,0 years Placebo: 62,3 ± 9,0 years		Secondary outcome: Efficacy against HZ by age groups Efficacy in the prevention of overall PHN by age groups Efficacy in reducing the total duration of severe 'worst' HZ-associated pain Efficacy in the reduction of overall and HZ-related mortality and hospitalizations Efficacy in the reduction in incidence of HZ-associated complications Efficacy in the reduction in		VE (95% CI) against HZ by age-group in ZOE-50 MVC, years (table 2): 50-59: 96,6 (89,6-99,3) 60-69: 97,4 (90,1-99,7) ≥ 70: 97,9 (87,9-100,0) VE against HZ overall and by age group in ZOE-50 TVC available in table 2.

							use of pain medications		
							Safety		
							Exploratory outcomes:		
							Efficacy in reducing the severity of acute HZ-associated pain		
							Efficacy in improving Quality of Life		
							Efficacy in the mitigation of burden of illness caused by HZ		
López-Fauqued M, et al. Safety profile of the adjuvanted recombinant zoster vaccine: Pooled analysis of two large randomised phase 3 trials. <i>Vaccine</i> . 2019 Apr 24;37(18):2482-2493. doi: 10.1016/j.vaccine.2019.03.043.	Pooled ZOE-50/70	Inclusion criteria Pooled vaccinated cohort ≥ 50 years ("pooled ZOE-50/70") TVC: Participants in ZOE-50 ≥ 50 years in addition to ZOE-70 participants reporting at least	Total: 29 305 Vaccinated: 14 645 Unvaccinated:	Not specified	2 doses RZV I.M vs placebo	Safety, including events of myocardial infarction (MI)	Not applicable	Myocardial infarction: RZV-group: 39/14645 Placebo: 39/14660 Acute Myocardial infarction RZV-group: 13/14645	
	Post-hoc analysis of ZOE-50 and ZOE-70 to evaluate safety					Evaluate vaccine induced humoral immune responses and anti-VZV neutralizing antibody titers			

Multicountry	Funded by industry (GSK)	1 of 15 selected medical conditions at enrolment.	14 660					Placebo: 24/14660
	FU: 4,4 years	Exclusion criteria TVC: See ZOE-50 and ZOE-70, none of the 15 selected medical conditions						Total: RR 0.83 (0.57-1.20)
Oostvogels L, et al. Medical conditions at enrollment do not impact efficacy and safety of the adjuvanted recombinant zoster vaccine: a pooled post-hoc analysis of two parallel randomized trials. Hum Vaccin Immunother. 2019;15(12):2865-2872.	Pooled ZOE-50/70	Inclusion criteria Pooled vaccinated cohort ≥ 50 years ("pooled ZOE-50/70") TVC: Participants in ZOE-50 ≥ 50 years in addition to ZOE-70 participants reporting at least 1 of 15 selected medical conditions at enrolment.	Total: MVC: 23 035 (82,5 % of the 27 846* persons in the pooled ZOE-50/70 MVC)	Vaccinated MVC pooled ZOE-50/70: 68,5 ± 9,8 years	2 doses RZV I.M vs placebo	Efficacy against HZ according to number and type of selected medical conditions at enrolment	Not applicable	VE% (95% CI) against HZ by number of selected medical conditions present at enrollment for pooled ZOE-50/70 MVC (table 2): 1: 95,4 (89,0-98,5) 2: 92,8 (84,7-97,2) 3: 90,5 (80,5-96,0) ≥3: 90,5 (84,8-94,4) ≥4: 90,6 (82,4-95,4) ≥5: 91,2 (78,0-97,3) ≥6: 90,9 (62,5-99,0)
	Post-hoc analysis of ZOE-50 and ZOE-70 to evaluate RZV efficacy against the first or only episode of HZ and to examine RZV safety in participants with selected medical conditions at enrollment. Funded by industry (GSK) FU: Not specified	Exclusion criteria TVC: See ZOE-50 and ZOE-70, none of the 15 selected medical conditions Additional exclusion criteria for the MVC: HZ diagnosis ≤ 30 days after dose 2, only 1 dose of RZV.	Vaccinated: MVC: 11 427 (82,3% of the 13 881 persons in the pooled ZOE-50/70 MVC) Placebo: MVC: 11 608 (82,7% of the 14 035 persons in the pooled ZOE-50/70 MVC) No data on TVC or PY in different cohorts.	Placebo MVC pooled ZOE-50/70: 68,5 ± 9,8 years		Safety		
Proano D.A.E, et al. Efficacy, reactogenicity, and safety of the adjuvanted recombinant zoster vaccine for the prevention of herpes zoster in Chinese adults ≥ 50 years: A randomized, placebo-controlled trial.	Phase IV observer-blind at 6 centers 05.21 - 04.23 Funded by industry (GSK)	Inclusion criteria TVC: Age ≥ 50 years Exclusion criteria TVC: Immunosuppressive condition History of HZ HZ or varicella vaccine Unstable comorbidities	Total: TVC: 6138 MVC: 5956 Vaccinated TVC: MVC: 2965	62,4 ± 7,8 years	2 doses RZV I.M vs placebo	Primary outcome: Efficacy against HZ		Overall VE% (95% CI) against HZ overall, MVC (table 2): 100 (89,8-100). Mean follow up 18 month) (per protocol)

Hum Vaccin Immunother. 2024 Dec 31;20(1):2351584	FU: 15,2 (±1,1) months	Additional exclusion criteria for the MVC/mES(modified exposed set): HZ diagnosis ≤ 30 days after dose 2, only 1 dose of RZV.	Unvaccinated TVC: MVC: 2991			Secondary out-comes: Efficacy by age group		ES VE VE% (95% CI) against HZ 95 (81-99) (mean follow up 18 months).
China						Safety		VE (95% CI) against HZ by age-group , MVC, years (table 2): 50-69: 100 (89,3-100) ≥ 70: 100 (60,3-100)
								Solicited adverse events (AEs) were more frequent in the RZV vs the placebo group (median duration: 1–3 days for both groups). Pain and fatigue were the most frequent local and general AEs (RZV: 72.1% and 43.4%; placebo: 9.2% and 5.3%). The frequencies of unsolicited AEs, serious AEs, potential immune-mediated diseases, and deaths were similar between both groups. RZV is well tolerated
Strežova A, et al. Final analysis of the ZOE-LTFU trial to 11 years post-vaccination: efficacy of the adjuvanted recombinant zoster vaccine against herpes zoster and related complications. EclinicalMedicine. 2025 May 9;83:103241.	Phase 3 b open label Extension ZOE-50 and ZOE-70 16.04.16 -juni 2023	Inclusion criteria TVC: At least 1 dose of RZV in ZOE-50 (≥ 50 years) or ZOE-70 (≥ 70 years) and choosing to enrol for the long-term efficacy assessment. Only the vaccinated cohort were offered	Total: Not relevant because of historical controls Vaccinated: TVC: 7 408	67,3 years at first vaccination, 72,5 years at the start of LTFU	2 doses RZV I.M vs placebo group in ZOE-50/70 year 1-4 2 doses RZV I.M vs historic	Primary outcome: Efficacy against HZ from 6 to 12 years after vaccination.	Not applicable	Overall VE% (95% CI) against HZ in pooled ZOE-50/70 MVC (table 2 and 3): 1 month- 11 years since vaccination: 87,7 (84,9-90,1)

Multicountry	Funded by industry (GSK)	inclusion in the long-term follow-up.	(50,6 % of the 14 648 persons in the pooled ZOE-50/70 TVC)	controls year 6-10	Secondary outcomes:	5-11 years since vaccination:
Publication following: Strezova A, Diez-Domingo J, Al Shawafi K, Tinoco JC, Shi M, Pirrotta P, Mwakingwe-Omari A; 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 23;9(10):ofac485.	FU: Up to 12 years, mean ~5,6-11,4 (±0,3) years	Exclusion criteria TVC: See ZOE-50 and ZOE-70	MVC: 7 273 eller 7 258 (39 109,3 PY)		Efficacy against HZ up to 12 years after vaccination	79,8 (73,7-84,6)
		Additional exclusion criteria for the MVC: HZ diagnosis ≤ 30 days after dose 2, only 1 dose of RZV.	Placebo (historical control): 7 258 (39 109,3 PY)		Efficacy against HZ up to 12 years after vaccination by age group	VE% (95% CI) against HZ by years since vaccination in pooled ZOE-50/70 MVC (figure 3): 6 years: 83,9 7 years: 83,6 8 years: 82,8 9 years: 73,7 10 years: 71,7 11 years: 82,0
					Efficacy against PHN up to 11 years after vaccination	VE (95% CI) against HZ by age-group up to 11 years after vaccination in pooled ZOE 50/70 MVC, years (table 3): 50-59: 91,7 (86,3-95,4) 60-69: 92,6 (86,7-96,2) 70-79: 83,5 (78,3-87,7) ≥ 80: 86,8 (76,4-93,2)
					Efficacy against other complications of HZ up to 11 years after vaccination	Overall VE (95% CI) against PHN up to 11 years after vaccination in pooled ZOE-50/70 MVC (table 4): 87,5 (64,8-96,8)
					Efficacy against other complications of HZ up to 11 years after vaccination by age group	VE (95% CI) against PHN up to 11 years after vaccination by age-group in pooled ZOE

Safety	50/70 MVC, years (table 4): 50-59: 100 (46,6-100) 60-69: 50 (-860,5-99,2) 70-79: 87,0 (56,8-98,9) ≥ 80: 50 (-860,5-99,2) Overall VE (95% CI) against other complications up to 11 years after vaccination in pooled ZOE-50/70 MVC (table 4): 91,7 (43,7-99,8) VE (95% CI) against other complications up to 11 years after vaccination by age-group in pooled ZOE 50/70 MVC, years (table 4): 50-59: Undefined 60-69: 100 (-247,2-100) 70-79: 83,3 (-37,4-99,6) ≥ 80: 100 (-247,2-100) No RZV-related serious adverse events occurred
--------	--

OBSERVATIONAL STUDIES RZV (VE = Vaccine effectiveness)									
Florea A, et al. Real-world effectiveness of recombinant zoster vaccine in self-identified Chinese individuals aged ≥50 years in the United States. Hum Vaccin Immunother. 2024 Dec 31;20(1):2327145. USA	Prospective matched cohort study (KPSC-data)	Inclusion criteria: Age ≥ 50 years, self-reported chinese ethnicity or self-re- portes chinese as preferred language, continuous enrolment 12 months	Total: 19 890	Total: 67 (61-73) years	2 doses RZV I.M vs unvac- cinated (inter- val > 4 weeks and less than 6 months)	Primary out- come: Effectiveness against HZ	Matched (1:4) based on age (10- years interval, gen- der, healthcare uti- lization characteris- tics, comorbidities, immunocompro- mised status, his- tory of ZVL and HZ, continous member- ship, concomitant vaccination.	Overall adjusted VE% (95% CI) against HZ (ta- ble 2): 87,6 (78,9-92,7) Adjusted VE% (95% CI) against PHN (table 2):NA Number of PHN events in vaccine group 0, number of PHN events in unvaccinated group 19.	
	01.06.18- 30.06.22	Exclusion criteria: Second RZV dose < 4 weeks after first dose, HZ-diagnosis < 6 months prior to index date (date of sedond dose) or < 30 days after index date. Index date= date of 2 nd dose	Vaccinated: 3978	Vaccinated: 68 (61-73) years		Secondary out- comes: Effectiveness against PHN			
	Funded by indus- try FU total: 2,09 (±1,01) years FU vaccinated: 2,54 (±0,80) years FU unvaccinated: 1,93 (±1,03) years		Unvaccinated: 15 912	Unvaccinated: 67 (61-73) years					
Harris K, et al. The Impact of Rou- tine Vaccinations on Alzheimer's Disease Risk in Persons 65 Years and Older: A Claims-Based Cohort Study using Propensity Score Matching. J Alzheimers Dis. 2023;95(2):703-718. USA	Retrospective co- hort study (OCDM-data)	Inclusion criteria: Age ≥ 65 years, at least one record between 01.09.09- 31.08.17, at least two records during the follow-up periode, at least one dose of RZV (or ZVL)	Total: 397 694	Vaccinated ≥ dose RZV or ZVL: 72,2 (5,1) years	Primary out- come: 1 dose of ZVL or RZV vs un- vaccinated Secondary out- come:	Primary out- come: Effec- tiveness against dementia for any HZ-vaccine Secondary out- come:	Matched (1:1) based on age, gen- der, ethnicity, re- gion, prior ZVL, healthcare utiliza- tion, comorbidities, medications, vac- cination records.	Adjusted (ATT) RR (95% CI) of dementia for RZV/ZVL (table 3): 0,75 (0,74-0,77) Number needed to vaccinate for dementia 37	
	01.09.11- 31.08.19 (ZVL- analysis)	Vaccinated ≥ 1 dose RZV or ZVL: 198 847	Unvaccinated: 72,1 (5,3) years						
		Exclusion criteria:	Unvaccinated: 198 847						

	01.09.17 - 31.08.19 (RZV-analysis)	Diagnosis of dementia, mild cognitive impairment or encephalopathy, prescription of medication against dementia before index date (vaccination date), unknown sex/geographic region/ethnicity			2 doses RZV I.M vs unvaccinated	Effectiveness against dementia for RZV	Used propensity score matching (PSM).	Adjusted RR (ATT) (95% CI) against dementia for RZV (table 3): 0,23 (0,21-0,26) Number needed to vaccinate for dementia 26 Number needed to vaccinate for dementia for other vaccines (treat) Tetanus, Diphtheria, Pertussis NNT 33 Pneumococcal vaccine NNT 34
	Funding?							
	FU fully vaccinated RZV: 10 months							
	FU unvaccinated: 23 months							
Helm MF, et al. Recombinant Zoster Vaccine Reduces 3-Year Cardiovascular Risk: Insights From a Multi-Centered Database. J Drugs Dermatol. 2023 Dec 1;22(12):1178-1182	Retrospective matched cohort study (TriNetX)	Inclusion criteria: General population in registry (TriNetX) Age 50-65 years at index	Total: 15 314 matched in RZV-analysis and 7 222 905 total	Vaccinated: 56,33 ±3,62 years Unvaccinated: 56,31 ±3,62 years	2 doses RZV I.M vs unvaccinated	Effectiveness against stroke, myocardial infarction and/or mortality.	Matched (1:1) based on age, gender, ethnicity, BMI, comorbidities.	Adjusted RR (95% CI) of myocardial infarction , 3 years: 0,77 (0,55-0,96)
	20.10.17-01.07.19	Exclusion criteria: Prior history of stroke, myocardial infarction, mortality or covid-19 infection	Vaccinated: 7 657				Used propensity score matching (PSM).	Adjusted RR (95% CI) of mortality , 3 years: 0,7 (0,57-0,88)
USA	Not funded by industry		Unvaccinated: 7 657					Adjusted RR (95% CI) of stroke , 3 years: 0,97 (0,75-1,26)
	FU: 3 years							
Izurieta HS, et al. Recombinant Zoster Vaccine (Shingrix): Real-World Effectiveness in the First 2 Years Post-Licensure. Clin Infect Dis. 2021 Sep 15;73(6):941-948.	Prospective cohort study (Medicare data)	Inclusion criteria: Age ≥ 65 years, continuous enrolment 12 months	Vaccinated dose 2: 1 006 446 (608 928 PY)	Dose 2: 74,0 years ±5,9 Dose 1: 73,8 years ±5,9	1 dose RZV I.M vs unvaccinated 2 doses RZV I.M vs unvaccinated (interval > 6 months included)	Primary outcome: Effectiveness against HZ	Age, gender, ethnicity, low-income subsidy status, healthcare utilization characteristics, frailty characteristics, functional immunocompromis-	Overall adjusted VE% (95% CI) against HZ (table 1): 70,1 (68,6-71,5)
	01.11.17 - 20.10.19	Exclusion criteria: HZ diagnosis 1 year prior to index date, not in nursing home/skilled nursing facility or hospice	Vaccinated dose 1: 1 498 275 (478 532 PY)	Unvaccinated: 74,6 years ±6,7		Secondary outcomes: Effectiveness against PHN		Adjusted VE% (95% CI) against HZ by age-group , years: 65-79: 70,6 (68,9-72,1)
USA	Not funded by industry							

	FU dose 2: Median 7,1 months FU dose 1: Median 2,9 months	Cohorts: Switch from unvaccinated to the subsequent vaccinated cohort 30 days after vaccination (first or second dose).	Unvaccinated: 15 589 546 (25 026 129 PY)		Comparing - 1 vs 2 doses - timing of dose 2 - ZVL vaccination status - immune status	Effectiveness against other HZ-related complications: HZO	ing chronic conditions, immunocompromising drugs. Used inverse probability of treatment weighting (IPTW).	≥ 80: 68,5 (65,1-71,6) Adjusted VE% (95% CI) against PHN (table 3): 76,0 (68,4-81,8) Adjusted VE% (95% CI) against HZO (table 3): 66,8 (60,7-72,0) Adjusted VE against HZ when history of ZVL prior 5 years available in table 1. Adjusted VE against HZ for immunocompromised individuals available in table 1.
Lu A, et al. Effectiveness of the Recombinant Zoster Vaccine for Herpes Zoster Ophthalmicus in the United States. Ophthalmology. 2021 Dec;128(12):1699-1707. USA	Retrospective cohort study (OLDW) 01.01.18-31.12.19 Not funded by industry FU median post-vaccination: 211 days (IQR, 86-391) FU vaccinated Median 730 days (IQR: 730-730 days)	Inclusion criteria: Age ≥ 50 years, continuous enrolment 12 months Exclusion criteria: Immunocompromised, HZ diagnosis 1 year prior to index date, RZV prior to index date, only received a single dose of RZV, HZ diagnosis between RZV dose 1 and 2 or ≤ 30 days after dose 2, RZV dose 2 < 30 days or > 210 days after the first dose. Cohorts: Individuals contributed to unvaccinated person-time until they received the second	Total: 4 842 579 (7 491 570* PY) Vaccinated: 177 289 (117 517 PY) Unvaccinated: 4 665 290 (7 374 053 PY)	Overall median: 65 years (IQR 56-73) Vaccinated median: 72 years (IQR 69-77) Unvaccinated median: 64 years (IQR 56-73)	2 doses RZV I.M with an interval of 30-210 days vs unvaccinated	Effectiveness against other HZ-related complications: HZO	Age, gender, ethnicity, region, prior ZVL, antiviral use, healthcare utilization, insurance type, Charlson Comorbidity index Used inverse probability of treatment weighting (IPTW).	Overall adjusted VE (95% CI) against HZO (figure 2): 89,1 (82,9-93,0) Adjusted VE (95% CI) against HZO by age-group, years: 50-59: 100 60-69: 87,6 (59,9-96,2) 70-79: 88,9 (80,6-93,7) ≥ 80: 88,8 (77,5-94,5) Adjusted VE against HZO when history of ZVL less than 1 year prior available in figure 2.

	FU unvaccinated: Median 730 days (IQR: 365	valid dose RCV, after which they contribute to vaccinated person-time.						
Nelson MR, et al. Active Postlicen- sure Safety Surveillance for Recom- binant Zoster Vaccine Using Elec- tronic Health Record Data	NRSI (prospective cohort, VSD- data) Kaiser Per- manente	Inclusion criteria: ≥ 50 years, continuous enroll- ment 12 months	Total: 1 733 567	No information	≥1 dose RZV I.M	Primary out- come: Safety	Age, gender, re- gion, comorbidity, health-seeking be- haviour, prior ZVL, concomitant vac- cinations.	RR (95% CI) of myocar- dial infarction com- pared to historical ZVL: 0,84
USA	January 2018 – December 2019	Comparator cohorts: Well-visit comparators had not received RZV, had re- ceived influenza vaccine less than 1 year prior to teir well- person health-care visit (=in- dex date).	Vaccinated: 647 307			Effectiveness against stroke	Used PSM.	RR (95% CI) of myocar- dial infarction com- pared to well-visit: 0, 82 (0,72-0,94)
	Not funded by in- dustry		Well-visit-com- parators: 1 086 260			Effectiveness against myocar- dial infarction (MI)		RR (95% CI) of stroke compared to historical ZVL: 0,76
	FU: 42 days	Historical ZVL-comparators: aged ≥ 60 years who received ZVL from January 2013-De- cember 2017.						RR (95% CI) of stroke compared to well-visit: 0,92 (0,79-1,07)
Parameswaran GI, et al. Increased Myocardial Infarction Risk Follow- ing Herpes Zoster Infection. Open Forum Infect Dis. 2023 Mar 25;10(4):ofad137.	Retrospective case-control study (CDW)	Inclusion criteria: Age ≥ 18 years, primary care visit during the study period	Total/with RZV: 2 165 584/126 908 (MI)	Cases: 71 ± 12,4 years	≥1 dose RZV I.M	Effectiveness against stroke within 30 days	Age, gender, eth- nicity, prior HZ, comorbidity.	OR (95% CI) of stroke within 30 days poste- vent: 0,57 (0,46-0,72)
	January 2010- January 2020 (MI)	Cases: history of HZ, index date = date of first recorded onset of HZ	2 165 505/127 703 (stroke)	Controls: 68,8 ± 13,2 years		Effectiveness against myocar- dial infarction (MI) within 30 days	Used multivariable backwards elimina- tion, comparable to propensity score matching (PSM).	OR (95% CI) of MI within 30 days poste- vent in group ≥ 18 years (exactly the same as in the group ≥ 50 years, supplemen- tary table 1) : 0,82 (0,74-0,92)
Parameswaran GI, et al. Increased Stroke Risk Following Herpes Zoster Infection and Protection With Zos- ter Vaccine. Clin Infect Dis. 2023 Feb 8;76(3):e1335-e1340.	January 2010- January 2020 (stroke)	Controls: no history of HZ in same period, index date = date of primary care appoint- ment	Cases (HZ) to- tal/with RZV: 71 912/ 1 597 (MI)					
	Not funded by in- dustry	Exclusion criteria: N/A	71 911/1 592 (stroke)					
USA	FU: 90 days		Controls (no HZ) total/with RZV: 2 093 672/126 311 (MI)					

			2 093 594/126 111 (stroke)					
Polisky V, et al. Varicella-zoster virus reactivation and the risk of dementia. Nat Med. 2025 Dec;31(12):4172-4179.	Retrospective matched cohort (OLDW)	Inclusion criteria RZV-cohort: Age ≥ 50 years, vaccination after RZV-approval (20.10.17), ≤ 3 doses of RZV	Total/not censored: 112 640/18 056 ¹ 468 618/16 152 ² 833 530/29 074 ³	RZV-group: 65,0 years ¹ 65,6 years ² 65,1 years ³	≥2 doses RZV I.M vs ≥1 dose ZVL	Effectiveness against dementia	Nearly 400 pre-exposure characteristics, including demographics, comorbidities/life-style factors (for example, smoking status, cardiovascular conditions and diabetes), healthcare utilization and healthcare-seeking behaviors.	RR (95% CI) of dementia within 3 years since vaccination compared to ZVL : 0,89 (0,74-1,1)
USA	01.10.07-20.09.23				≥2 doses RZV I.M vs ≥1 dose PPSV23			RR (95% CI) of dementia within 5 years since vaccination compared to ZVL : 0,83 (0,69-0,98)
Following: Schwab P. et al, 2024, https://doi.org/10.1002/alz.088064	Funded by industry FU: Not specified	Inclusion criteria ZVL-cohort: Age ≥ 50 years, vaccination after ZVL-approval (25.05.06), ≤ 3 doses of ZVL	Vaccinated RZV total/not censored: 56 320/9 153 ¹ 234 309/9 031 ² 416 765/16 756 ³	Comparator: 64,8 years (ZVL) ¹ 65,2 years (PPSV23) ² 65,1 years (RZV 1 dose) ³	≥2 doses RZV I.M vs ≥1 dose RZV			RR (95% CI) of dementia within 3 years since vaccination compared to PPSV23 : 0,73 (0,66-0,80)
		Inclusion criteria PPSV23-cohort: Age ≥ 50 years, vaccination after PPSV23-approval (30.06.83), ≤ 3 doses of PPSV23, no dementia diagnosis within 10 days after vaccination	Control total/not censored: 56 320/8 903 ¹ (ZVL) 234 309/7 121 ² (PPSV23) 416 765/12 318 ³ (RZV 1 dose)	¹ RZV (2+ doses) vs ZVL ² RZV (2+ doses) vs PPSV23 ³ RZV (2+ doses) vs RZV (1 dose)			Used PSM.	RR (95% CI) of dementia within 5 years since vaccination compared to PPSV23 : 0,83 (0,74-0,94)
		Individuals without a specific cohort-defining event were included in the respective not-exposed cohorts. The not-exposed cohort for comparisons against individuals vaccinated with either RZV or ZVL only included people who did not receive either of the two HZ vaccines but could receive PPSV23.	¹ RZV (2+ doses) vs ZVL ² RZV (2+ doses) vs PPSV23 ³ RZV (2+ doses) vs RZV (1 dose)					RR (95% CI) of dementia within 3 years since vaccination compared to 1 dose RZV : 0,76 (0,71-0,82)
		Exclusion criteria: Not documented birth year, invalid death status, index date before birth or after death, index date before						RR (95% CI) of dementia within 5 years since vaccination compared to 1 dose RZV : 0,81 (0,74-0,88)

		01.10.07, fewer than 25 recorded encounters, dementia-diagnosis before index date, did not have an index date. PPSV23 following after RZV (when comparing RZV 2+ doses vs PPSV23), PPSV23 following less than 1 year after RZV (when comparing RZV vs PPSV23), ZVL following less than 30 days after RZV in the RZV 1 dose cohort (when comparing RZV 2+ dose with RZV 1 dose), ZVL following less than 1 year after ZVL (when comparing RZV 2+ doses vs ZVL). For comparisons between vaccinated individuals, we also excluded individuals from one cohort who received the vaccine from the other cohort before the index date.						
Sun Y, Jackson K, et al. Effectiveness of the recombinant zoster vaccine among Kaiser Permanente Hawaii enrollees aged 50 and older: A retrospective cohort study. Vaccine. 2021 Jun 29;39(29):3974-3982. USA	Retrospective cohort study (KPH) 01.01.18 - 31.12.19 Not funded by industry FU: Both cohorts: Median 730 days (IQR 480-730)	Inclusion criteria: Age ≥ 50 years, continuous enrolment 12 months Exclusion criteria: Immunocompromised, HZ diagnosis 1 year prior to index date, only received a single dose of RZV, RZV dose 1 before index date or before 01.01.18, HZ diagnosis between RZV dose 1 and 2 or ≤ 30 days after dose 2, joined KPH after 01.01.18, RZV dose	Total: 78 356 (128 010* PY) Vaccinated: 11 864 (8 291 PY) Unvaccinated: 66 492 (119 719 PY)	Overall median: 61 years (IQR 54-69) Vaccinated median: 74 years (IQR 70-80) Unvaccinated median: 59 years (IQR 53-65)	2 doses RZV I.M with an interval of 30-210 days vs unvaccinated	Effectiveness against HZ Effectiveness against HZ by age groups Effectiveness against other HZ-related complications: HZO	Age, gender, ethnicity, region, prior ZVL, antiviral use, healthcare utilization, insurance type, Charlson Comorbidity index. Used inverse probability of treatment weighting (IPTW).	Overall adjusted VE (95% CI) against HZ (table 4): 83,5 (74,9-89,2) Adjusted VE (95% CI) against HZ by age-group, years (table 4): 50-59: 100 60-69: 67,7 (11,8-88,1) 70-79: 83,3 (70,1-90,7) ≥ 80: 86,4 (73,5-93,0)

IQR **vaccinated** cohort: 730-730 days

IQR **unvaccinated** cohort: 430-730 days

Cohorts:
Individuals contributed to unvaccinated person-time until they received the second valid dose RZV, after which they contribute to vaccinated person-time.

Overall adjusted VE (95% CI) against **HZO** (text):
93,3 (48,7-99,1)

Adjusted VE against **HZ** when history of prior **ZVL** (table 4):
61,1 (-124,9-93,3)

Sun Y, Kim E, et al. 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 Sep 15;73(6):949-956. USA	Retrospective cohort study (OLDW)	Inclusion criteria: Age ≥ 50 years, continuous enrolment 12 months	Total: 4 769 819 (7 300 036* PY)	Overall median: 65 years (IQR 56-73)	2 doses RZV I.M with an interval of 30-210 days vs unvaccinated	Effectiveness against HZ	Age, gender, ethnicity, region, prior ZVL, antiviral use, healthcare utilization, insurance type, Charlson Comorbidity index.	Overall adjusted VE (95% CI) against HZ (figure 2): 85,5 (83,5-87,3)
	01.01.18-31.12.19 Not funded by industry FU: Median post-vaccination: 7,0 months (IQR 2,8-13,0 months)	Exclusion criteria: Immunocompromised, HZ diagnosis 1 year prior to index date, RZV prior to index date, only received a single dose of RZV, HZ diagnosis between RZV dose 1 and 2 or ≤ 30 days after dose 2, RZV dose 2 < 30 days or > 210 days after the first dose. Cohorts: Individuals contributed to unvaccinated person-time until they received the second valid dose RCV, after which they contributed to vaccinated person-time.	Vaccinated: 173 745 (115 125 PY) Unvaccinated: 4 596 074 (7 184 911 PY)	Vaccinated median: 72 years (IQR 69-77) Unvaccinated median: 64 years (IQR 56-73)			Used inverse probability of treatment weighting (IPTW).	Adjusted VE (95% CI) against HZ by age-group , years (figure 2): 50-59: 85,6(53,3-95,6) 60-69: 87,7 (82,5-91,4) 70-79: 86,5 (83,9-88,6) ≥ 80: 80,3 (75,1-84,3) Adjusted VE against HZ when history of ZVL less than 5 years prior available in text.
Tang E, et al. Recombinant zoster vaccine and the risk of dementia. Vaccine. 2025 Feb 6;46:126673. doi: 10.1016/j.vaccine.2024.126673. Epub 2024 Dec 28.	Retrospective cohort (OLDW)	Inclusion criteria: Age ≥ 50 years, continuous enrolment 12 months	Total: 4 502 678 (12 247 881 PY)	Total: 62 (54-71)	≥1 dose RZV I.M vs unvaccinated	Effectiveness against dementia	Age, gender, ethnicity, region, prior ZVL last year, HZ-diagnosis, RZV-vaccination, antivirals, Charlson Comorbidity Index.	Adjusted HR of dementia (95% CI) (table 3): 1 dose: 0,89 (0,87-0,92) 2 doses: 0,68 (0,67-0,7)
	01.01.18-31.12.22	Exclusion criteria: Prior dementia diagnosis, immunocompromised status,	Fully vaccinated: 460 413	Fully vaccinated, at index date: 67 (58-73)	Comparing - 1 vs 2 doses - age groups - gender			

USA	Not funded by industry	RZV prior to 50 years of age or index date	(826 733 PY)	Median age at dose 2; 69 years IQR (60-75)	- HZ-diagnosis before or after vaccination			Herpes zoster diagnosis before the first vaccination dose for dementia aHR 1.47 (1.42-1.52)	
	FU: Not specified	Cohorts: Individuals contributed to unvaccinated person-time until 29 days after first dose, partially vaccinated person-time from 30 days after first dose until 29 days after second dose, and fully vaccinated person-time from 30 days after second dose.	Partially vaccinated: 260 297 (392 353 PY)	Partially vaccinated, at index date: 63 (54-71)	-use of antivirals	Used time-varying Cox proportional hazards model accounting for time-fixed and time-varying covariates.		Additional information in table 3: HZ diagnosis, regardless of receipt or timing of RZV increased risk of dementia.	
		Index date = date an individual was eligible for study inclusion		Unvaccinated: 3 835 968 (11 028 795 PY)	Median age at dose 1: 67 years (IQR 59-74)			Antivirals reduced risk of dementia. Risk of dementia increased with age groups and was higher for women.	
USA	Taquet M, et al. The recombinant shingles vaccine is associated with lower risk of dementia. Nat Med. 2024 Oct;30(10):2777-2781..	Retrospective cohort study (TriNetX)	Inclusion criteria: Age ≥ 65 years when receiving first HZ-vaccine	Total: 206 774	RZV-cohort: 70,7 ± 4,8 years	≥1 dose RZV I.M vs 1 dose of ZVL I.M or unvaccinated	Effectiveness against dementia	Matched (1:1) based on age, gender, ethnicity, marital status, prior HZ-infection, prior influenza-vaccine, Comorbidity. Used propensity score matching (PSM).	Restricted mean time loss (RTML) ratio to dementia (95% CI): 0,83 (0,80-0,87)
		RZV-cohort: 01.10.14-30.10.17	Exclusion criteria: Dementia-related diagnosis	RZV-cohort: 103 387	Comparator cohort (ZVL): 70,7 ± 4,8 years	Natural experiment at time of rapid transition of ZVL to RZV I US			Translating into 17% time lived diagnosis-free, or 164 (95% CI 124-202) additional diagnosis-free days among those affected.
		FU: 4,15 (3,16-4,99) years	Cohorts: Individuals who received their first dose of HZ-vaccine (95% RZV) between November 2017 – October 2020 was included in the RZV-cohort.	Comparator cohort (ZVL): 103 387					
		Comparator cohort: 01.11.17-31.10.20	Individuals who received their first dose of HZ-vaccine (98% ZVL) between October 2014 –						

	FU: 6,0 (5,2-6,0) years	September 2017 was included in the comparator (ZVL) cohort.						
	Not funded by industry, author has bonds to GSK							
Walia A, et al. Risk of Herpes Zoster Ophthalmicus Recurrence After Recombinant Zoster Vaccination. JAMA Ophthalmol. 2024 Mar 1;142(3):249-256.	Retrospective matched cohort (OLDW) 01.01.10-31.12.22	Inclusion criteria: Prior HZO-diagnosis and age ≥ 50 years, continuous enrolment 12 months Exclusion criteria: Prior dementia diagnosis, immunocompromised status, RZV prior to 50 years of age or index date Cohorts: Individuals contributed to vaccinated person-time if they received at least 1 dose of RZV more than 90 days following the initial HZO.	Total: 16 408 Vaccinated: 5 998 (901 PY) Unvaccinated: 12 762 (1 910 PY)	Age at initial HZO diagnosis Vaccinated: 67,4 (9,8 SD) Unvaccinated: 68,6 (10,3 SD)	≥1 dose RZV I.M vs unvaccinated Comparing - 1 vs 2 doses	Effectiveness against HZO recurrence	Matching (1:10) based on age at initial HZO, year of initial HZO-diagnosis, probable ocular involvement at initial HZO episode, time of follow-up on dose-level. Used time-varying Cox proportional hazards model accounting for time-fixed and time-varying covariates.	Adjusted HR of recurrent HZO (95% CI) up to 56 days after vaccination (figure 2): Total: 1,64 (1,01-2,67) Dose 1: 1,64 (0,93-2,88) Dose 2: 1,65 (0,87-3,13)
USA	Not funded by industry FU: Not specified							
Xu X, et al. Protective Effects of Recombinant Zoster Vaccine and Antiviral Therapy Against Cardiovascular Disease Following Herpes Zoster Infection. J Infect Dis. 2025 Aug 14;232(2):465-473.	Retrospective cohort (OLDW) 01.01.18-31.03.23	Inclusion criteria: Age ≥ 50 years, continuous enrolment 12 months, HZ-diagnose after reaching vaccine age eligibility. Exclusion criteria: HZ less than 1 year before index date, CVD-diagnosis less than 1 year before index date, receiving RZV after HZ Cohorts:	Total: 112 637 (216 097,8 PY) Vaccinated (partially og fully): 7 884 (11 835,3 PY) Unvaccinated: 104 753 (204 262,5 PY)	Total: 70 (59-77) Vaccinated 73 (65-79) Unvaccinated: 69 (59-77)	≥1 dose RZV I.M vs unvaccinated Antiviral treatment or not.	Effectiveness against cardiovascular disease event (stroke, myocardial infarction, heart failure, unstable angina). Effectiveness against all-cause mortality	Age, gender, ethnicity, region, prior ZVL last year, Charlson Comorbidity Index, cardiovascular medications. Used time-fixed Cox proportional hazards model.	Adjusted HR against cardiovascular disease event (95% CI) within 365 days after HZ-infection (table 3): RZV only: 0,79 (0,67-0,94) Both antiviral treatment and RZV: 0,61 (0,53-0,72) Adjusted HR against all-cause mortality (95% CI) within 365
USA	Not funded by industry FU: Not specified Total: 1,9 years RZV: 1,5 years Unvaccinated: 2,0 years							

		Patients were defined as unvaccinated if they did not receive RZV or if they had an HZ infection within 30 days of their first dose of RZV. Partially vaccinated: were diagnosed with HZ between 30 days after first dose until 29 days after second dose. Fully vaccinated: diagnosed with HZ ≥30 days after second dose. Index date: date of first HZ diagnosis after becoming eligible for RZV						days after HZ-infection (table 3): RZV only: 0,64 (0,32-1,25) Both antiviral treatment and RZV: 0,36 (0,18-0,69)
Zerbo O, et al. Effectiveness of Recombinant Zoster Vaccine Against Herpes Zoster in a Real-World Setting. Ann Intern Med. 2024 Feb;177(2):189-195. USA	Prospective cohort (4 VSD sites) 01.01.18 – 31.12.22 Not funded by industry FU: Total: 3,8 years Vaccinated: 1,6 years Unvaccinated: 3,2 years	Inclusion criteria: Age ≥ 50 years, continuous enrolment 12 months Exclusion criteria: Prior RZV, HZ diagnosis 1 year prior to index date. Cohorts: Individuals contributed to unvaccinated person-time until 29 days after first dose, partially vaccinated person-time from 30 days after first dose until 29 days after second dose, and fully vaccinated person-time from 30 days after second dose.	Total: 1 996 885 (>7 600 000 PY) Vaccinated dose 2: 576 483 Vaccinated dose 1: 761 042 Unvaccinated: 104 753 (204 262,5 PY)	Not specified	≥1 dose RZV I.M vs unvaccinated	Effectiveness against HZ up to 4 years after vaccination Effectiveness against HZ by age at first RZV dose	Age, gender, ethnicity, region, prior ZVL, corticosteroid use, influenza vaccination, healthcare utilization, 5 health conditions. Used Cox proportional hazards model accounting for time-fixed and time-varying covariates.	Adjusted VE% (95% CI) against HZ (fully vaccinated) (figure 1): 76 (75-78) Adjusted VE% (95% CI) against HZ by years since vaccination for fully vaccinated (figure 2): 1 year: 79 (77-81) 2 years: 75 (72-77) 3 years: 73 (69-76) ≥ 3 years: 73 (68-78) Adjusted VE% (95% CI) against HZ by age at first RZV dose (figure 3):

Subdivided RZV-status based on the interval since receipt of last dose (30 days to < 1 year, 1 to < 2 years, 2 to < 3 years, or ≥ 3 years).

Subdivided fully vaccinated based on interval between doses (28 days-6 months, > months to < 1 year, and ≥ 1 year)

50-64 years: 81 (78-83)
≥ 65 years: 74 (73-76)

Adjusted VE% (95% CI) against **HZ** (figure 3) by cortocosteroid use:
No: 77 (76-79)
Yes: 65 (59-70)

* number calculated by the data-extractors

ATT: Average treatment effects on the treated by risk using propensity score matched; CI: confidence interval; FU: follow-up; HZ: herpes zoster; HZO: herpes zoster ophtalmicus; I.M: intramuscular; IQR: interquartile range; MVC: modified vaccinated cohort; PY: person-years, rounded to the nearest whole number; PHN: post-herpetic neuralgia; RZV: recombinant zoster vaccine; SD: standard deviation; TVC: total vaccinated cohort; VE: vaccine efficacy (RCTs) or vaccine effectiveness (NRSIs); ZVL: zoster vaccine live

Vedlegg 4: Gradering av tillit til dokumentasjonen med GRADE

Question: Recombinant Herpes Zoster vaccine (RZV) compared to no vaccine for reducing herpes zoster burden in elderly

Certainty assessment							No of patients		Effect		Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Recombinant Herpes Zoster vaccine (RZV)	no vaccine	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		

Herpes zoster (follow-up: mean 3.2 years)

3 ^{1,2,3}	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none ^a	29/16821 (0.2%)	464/16554 (2.8%)	RR 0.050 (0.016 to 0.151)	27 fewer per 1 000 (from 28 fewer to 24 fewer)	⊕⊕⊕⊕ High ^a	CRITICAL
--------------------	-------------------	-------------	-------------	-------------	-------------	-------------------	-----------------	------------------	------------------------------	---	---------------------------	----------

Herpes zoster (follow-up: mean 11 years)

1 ⁴	randomised trials	very serious ^b	not serious	not serious	not serious	none	101/13881 (0.7%)	818/14035 (5.8%)	RR 0.123 (0.099 to 0.151)	51 fewer per 1 000 (from 53 fewer to 49 fewer)	⊕⊕○○ Low ^b	CRITICAL
----------------	-------------------	---------------------------	-------------	-------------	-------------	------	------------------	------------------	------------------------------	---	--------------------------	----------

Herpes zoster (follow-up: mean 22 months)

5 ^{5,6,7,8,9}	non-randomised studies	serious ^c	not serious	not serious	not serious	strong association	3553/1511282 (0.2%)	366877/38781839 (0.9%)	RR 0.26 (0.21 to 0.33)	7 fewer per 1 000 (from 7 fewer to 6 fewer)	⊕⊕⊕⊕ High ^c	CRITICAL
------------------------	------------------------	----------------------	-------------	-------------	-------------	--------------------	---------------------	------------------------	---------------------------	--	---------------------------	----------

Postherpatic neuralgia (follow-up: mean 3.8 years)

1 ²	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious ^d	none	4/53172 (0.0%)	46/53545 (0.1%)	RR 0.09 (0.03 to 0.24)	1 fewer per 1 000 (from 1 fewer to 1 fewer)	⊕⊕⊕○ Moderate ^d	CRITICAL
----------------	-------------------	-------------	-------------	-------------	----------------------	------	----------------	-----------------	---------------------------	--	-------------------------------	----------

Postherpetic neuralgia (follow-up: mean 7 months)

2 ^{5,6}	non-randomised studies	serious ^a	not serious	not serious	not serious	none	55/243978 (0.0%)	19605/19872912 (0.1%)	RR 0.23 (0.18 to 0.30)	1 fewer per 1 000 (from 1 fewer to 1 fewer)	⊕⊕⊕○ Moderate ^a	CRITICAL
------------------	------------------------	----------------------	-------------	-------------	-------------	------	------------------	-----------------------	---------------------------	--	-------------------------------	----------

Herpes zoster ophthalmicus (follow-up: mean 3.8 years)

1 ²	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious ^d	none	1/53173 (0.0%)	7/53582 (0.0%)	RR 0.14 (0.02 to 1.17)	0 fewer per 1 000 (from 0 fewer to 0 fewer)	⊕⊕⊕○ Moderate ^d	CRITICAL
----------------	-------------------	-------------	-------------	-------------	----------------------	------	----------------	----------------	---------------------------	--	-------------------------------	----------

Herpes zoster ophthalmicus (follow-up: mean 1.3 years)

3 ^{6,7,10}	non-randomised studies	not serious	not serious	not serious	not serious	none	188/743921 (0.0%)	24840/32729792 (0.1%)	RR 0.33 (0.29 to 0.38)	1 fewer per 1 000 (from 1 fewer to 0 fewer)	⊕⊕⊕⊕ High	CRITICAL
---------------------	------------------------	-------------	-------------	-------------	-------------	------	-------------------	-----------------------	---------------------------	--	--------------	----------

Mortality (follow-up: range 1 years to 4 years)

3 ^{11,12,13}	non-randomised studies	serious ^f	very serious ^h	not serious	not serious	none	Two studies from the same population (registers) differ in results, one shows a reduction and the other shows no association after three years. The third study shows no association after 1 year.				⊕○○○ Very low ^g	IMPORTANT
-----------------------	------------------------	----------------------	---------------------------	-------------	-------------	------	--	--	--	--	-------------------------------	-----------

Myocardial infarction (follow-up: range 30 days to 4 years)

5 ^{11,12,14,15,16}	non-randomised studies	serious ^f	very serious ^h	not serious	not serious	none	One post-hoc (ZOE study) shows no difference. Of the four observational studies, three shows a small, reduced risk after 30 days, or 2 or 3 years. One study shows a reduction in all cardiovascular disease after one year. See table 11.				⊕○○○ Very low ^h	IMPORTANT
-----------------------------	------------------------	----------------------	---------------------------	-------------	-------------	------	--	--	--	--	-------------------------------	-----------

Stroke (follow-up: range 30 days to 3 years)

4 ^{11,12,14,15}	non-randomised studies	serious ^f	very serious ^g	not serious	not serious	none	Three studies show no difference between the groups after 3 or 4 years, and one study shows a small reduction after 30 days. One study shows a reduction in all cardiovascular diseases after one year. Se table 11.	 Very low ^{f,i}	IMPORTANT
--------------------------	------------------------	----------------------	---------------------------	-------------	-------------	------	--	--	-----------

CI: confidence interval; RR: risk ratio

Explanations

- a. Different follow up time in the studies
- b. Longterm follow up study of the ZOE studies, but the control arm received vaccine after five years, therefore a historical control data arm was calculated by prevalence data. In addition: missing outcome data.
- c. Two studies moderate risk of bias due to missing data, one of them (Florea et al) had additional risk related to substancial exclusion of participant that didn't receive 2nd dose as intended (deviation from intended intervention), the other (Zerbo et al) had potential for unmeasured immunosuppression status (confounding),.
- d. Few events
- e. One study (Florea et al) moderate risk of bias due to missing data and substancial exclusion of participant that didn't receive 2nd dose as intended (deviation from intended intervention),
- f. Risk of bias mainly due to confounding (i.e. no adjustment on smoking in most studies), missing data and selective reporting.g. Two studies with the same population from the same register show different results. The third study shows no effect on mortality from RZV
- h. One post hoc study shows no difference between the groups and three observational studies indicate a reduction in MI
- i. Two studies show a reduction and two studies do not show a reduction

References

1.Lal, .2015 . 2.Cunningham, .2016 . 3.Proano, 2024. 4.2025, Strezova . 5.Florea, 2024 . 6.Izurieta, .2021. 7.Sun Y, Jackson.2021. 8.Sun Y, Kim. 2021..9.Zerbo, .2024. 10.Lu, 2021. 11.Xu, 2025. 12.Helm, 2023. 13.Taquet, 2024. 14.2023,Nelson.15.Parameswaran, 2023. 16.Lopez-Fauqued, 2019..

Question: Recombinant Herpes Zoster vaccine (RZV) compared to Pnemococcus vaccine (PPSV23) for reducing dementia in elderly

Certainty assessment							Nº of patients		Effect		Certainty	Importance
Nº of stu- dies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Recombinant Her- pes Zoster vaccine (RZV)	Pnemococcus vac- cine (PPSV23)	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Dementia (follow-up: mean 3 years; assessed with: ICD10)												
1 ¹	non-randomised studies	serious ^a	not serious	serious ^b	not serious	none	833/234309 (0.4%)	1116/234309 (0.5%)	RR 0.73 (0.66 to 0.80)	1 fewer per 1 000 (from 2 fewer to 1 fewer)	 Low ^{a,b}	IMPORTANT
Dementia (follow-up: mean 5 years; assessed with: ICD10)												
1 ¹	non-randomised studies	serious ^a	not serious	serious ^b	not serious	none	1048/234309 (0.4%)	1311/234309 (0.6%)	RR 0.83 (0.74 to 0.94)	1 fewer per 1 000 (from 1 fewer to 0 fewer)	 Low ^{a,b}	IMPORTANT

CI: confidence interval; RR: risk ratio

Explanations

a. Moderate risk of bias according to ROBINS-I.

Risk of bias due to confounding, missing data, measurement of outcomes and selection of reported results.

b. Potential outcome indirectness due to the timing of assessment. Short period from vaccination until the dementia diagnosis (0 days for RZV and 10 days for PPV23 in Polisky 2025, 1 month in Taquet 2025) makes it difficult to control for protopathic and early detection bias.

References

1.Polisky, .2025.

Question: Recombinant Herpes Zoster vaccine (RZV) compared to Live herpes zoster vaccine (ZVL) for reducing dementia in elderly

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Recombinant Herpes Zoster vaccine (RZV)	Live herpes zoster vaccine (ZVL)	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
2 ^{1,2}	non-randomised studies	serious ^a	not serious	serious ^b	not serious	none	797/160157 (0.5%)	1263/160157 (0.8%)	RR 0.82 (0.79 to 0.86)	1 fewer per 1 000 (from 2 fewer to 1 fewer)	 Low ^{a,b}	IMPORTANT

CI: confidence interval; RR: risk ratio

Explanations

- a. Moderate risk of bias according to ROBINS-I. Risk of bias due to missing data in lost to follow up and censoring.
b. Outcome indirectness due to the timing of their assessment for one of the studies. Short period of vaccine until the dementia diagnosis (10 days), difficult to address if the nonacute nature of dementia diagnosis early is related to vaccines is early detection bias in one of the studies (Polisky 2025).

References

- 1.Polisky, . .2025.
2.Taquet, . .2025.

Vedlegg 5: Vaksineeffekt mot demens

Herpes zoster-vaksinasjon og demens

Sammendrag

Store observasjonsstudier har undersøkt om vaksinasjon mot helvetesild (herpes zoster) kan redusere risikoen for demens. Dette vedlegget oppsummerer kunnskapsgrunnlaget per 2025.

Litteratursøket identifiserte 11 observasjonsstudier, inkludert kohortstudier og «naturlige eksperimenter» (regression-discontinuity-design). Det foreligger ingen randomiserte kontrollerte studier. Metaanalysene viser gjennomgående at vaksinasjon er assosiert med lavere demensrisiko:

- Alle observasjonsstudiene som har studert personer som har mottatt en HZ-vaksine har en signifikant reduksjon i demensrisiko, som spenner fra 5 til 35 % sammenlignet med uvaksinerte eller mottakere av andre typer vaksiner.
- Den inaktiverede rekombinante vaksinen, Shingrix (RZV), viste en sterkere effekt med ca 27-30 % risikoreduksjon, mens den levende vaksinen Zostavax (ZVL), som ikke lenger er tilgjengelig, viste ca. 17-18 % reduksjon.
- Personer som fikk RZV hadde 20 % (95 % KI: 17-26) lavere risiko enn de som fikk ZVL.

Selv om observasjonsstudier er utsatt for skjevheter (eksempelvis at de som tar vaksiner ofte lever sunnere), styrkes funnene av biologisk plausibilitet og data fra naturlige eksperimenter. Dersom den observerte risikoreduksjonen representerer en reell vaksineeffekt mot demens, kan den samlede samfunnsnyttens være betydelig i en aldrende befolkning.

Bakgrunn

Demens i Norge

Demens representerer en av de største helseutfordringene både i Norge og globalt. I dag lever rundt 101 000 personer med demens i Norge, og antallet forventes å dobles innen 2050 som følge av økende antall eldre [1]. Den økonomiske byrden er betydelig; demens utgjør den største enkeltposten i helsebudsjettet med estimerte kostnader på 42,6 mrd. kroner i 2020. Dette ventes å stige til 98,8 mrd. kroner i 2050 [2]. Forebyggende tiltak som kan utsette eller forhindre demens vil derfor ha enorme samfunnsøkonomiske gevinster.

Helvetesild og demens

Mens demensforskning tradisjonelt har fokusert på opphopning av proteiner i hjernen (endogene proteinopatii som amyloid-beta og tau), indikerer nyere data at neurotrope infeksjoner kan fungere som kritiske akseleratorer eller initiators av nevrodegenerasjon. Ved reaktivering kan varicella-zostervirus (VZV) gi nevroinflammasjon, cerebral vaskulopati og direkte nevronal skade, samt systemisk inflammasjon og reaktivering av andre latente virus som herpes simplex-virus type 1. Dette kan over tid bidra til nevrodegenerasjon og demensutvikling [3].

Systematiske oversikter publisert de siste årene viser et usikkert bilde av sammenhengen mellom herpes zoster (HZ) og demens. De største og mest oppdaterte oversiktene, inkludert Marra et al. (2025) [4], Drinkall et al. (2025) [5], Gao et al. (2024) [6] og Thapa et al. (2024) [7], rapporterer gjennomgående en liten økt risiko for demens etter klinisk VZV-infeksjon, vanligvis i størrelsesorden 10–15 prosent relativ risiko. Estimaten er imidlertid preget av betydelig heterogenitet, variasjon i studiedesign og stor sannsynlighet for systematiske skjevheter. Studier som undersøker effekten av antiviral behandling antyder ofte lavere demensrisiko blant pasienter som behandles for HZ, men dette funnet kan vanskelig tolkes som kausalt fordi behandlingsvalg i stor grad gjenspeiler forskjeller i helsetilstand, sykdomsalvorlighet og kontakt med helsetjenesten. Ikke alle oversikter finner en positiv sammenheng. Elhalag et al. (2023) [8] og Lin et al. (2024) [9] konkluderer med ingen tydelig assosiasjon mellom HZ og demens, og resultatene påvirkes i stor grad av hvilke primærstudier som inkluderes og hvordan eksponering og utfall er definert. Enkelte studier skiller mellom HZ generelt og herpes zoster ophthalmicus (HZO), og noen rapporterer høyere risiko i HZO-populasjoner. Disse estimatene er imidlertid basert på få studier og har brede konfidensintervaller, slik at usikkerheten er stor.

Nye store observasjonsstudier fra 2025 styrker mistanken om at HZ kan bidra til utvikling av demens. En studie (Italia, ca. 10 mill. innbyggere og 23 års oppfølgingstid) fant at pasienter som ble sykehusinnlagt med alvorlig HZ hadde en justert HR for demens på 1,13 (95 % KI 1,07–1,19) sammenlignet med den generelle befolkningen og 1,08 (1,03–1,14) sammenlignet med andre sykehuspasienter uten HZ [10]. En amerikansk studie (>100 millioner pasienter) fant at gjentatte HZ-episoder var assosiert med ca. 7–9% økt risiko for demens i løpet av de påfølgende 3–9 år, sammenlignet med én enkelt episode [11].

En gjennomgående utfordring i alle studiene er risikoen for systematiske skjevheter som kan forklare deler av, eller hele den observerte assosiasjonen. Det gjelder særlig mulig revers kausalitet, at tidlig kognitiv svikt kan øke sannsynligheten for HZ-diagnose, samt deteksjonsbias, ettersom personer som søker helsehjelp for HZ mer sannsynlig får demens utredet. Residual konfundering, blant annet knyttet til komorbiditet, immunstatus og sosioøkonomiske forhold, er til stede i alle primærstudiene og vanskelig å kontrollere fullstendig for.

Vaksiner mot helvetesild

Den levende attenuerte vaksinen Zostavax (ZVL) ble introdusert i 2006 og ga moderat og relativt kortvarig beskyttelse mot HZ, vaksinen er ikke lenger tilgjengelig. Shingrix (RZV) er en inaktivert rekombinant vaksine som gir sterkere og mer langvarig beskyttelse. Se hovedrapport for mer informasjon om denne vaksinen.

Metode

Litteratursøk

Datagrunnlaget baserer seg på et systematisk litteratursøk beskrevet i hovedrapporten. Vi inkluderte publikasjoner som undersøkte sammenhengen mellom vaksinasjon (ZVL

eller RZV) og demensrisiko. Studier som ble identifisert som preprint eller abstrakt i søket, ble oppdatert med publiserte versjoner der dette var tilgjengelig.

Effektestimater

Vi beregnet vaksineeffekt (VE) som $(1 - (HR/RR/OR)) \times 100$ med 95 % konfidensintervaller (KI). For observasjonsstudier benyttet vi justerte effektestimater, som ble log-transformert før metaanalyse for å oppnå bedre tilnærming til normalfordeling og mer symmetriske KI. Metaanalysene ble utført med modell for tilfeldige effekter (restricted maximum likelihood, REML). Heterogenitet ble vurdert med I^2 . Analysene ble gjennomført med Stata 17/18. Studier som omtalte RZV er vurdert for risiko for skjevhet (risk of bias, ROBINS I) og GRADE i hovedrapport.

Resultater

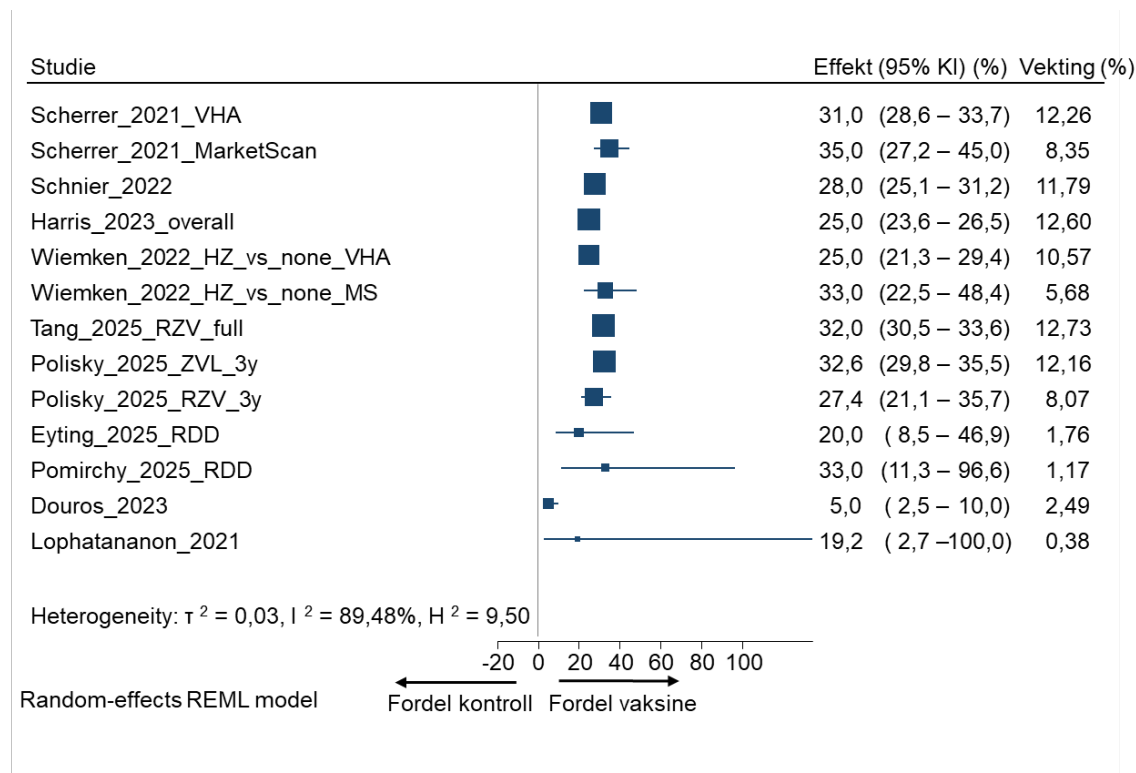
Beskrivelse av de inkluderte studiene

Vi inkluderte 11 fagfellevurderte observasjonsstudier fra USA, Storbritannia, Wales og Australia. De fleste er retrospektive kohorter basert på helseregisterdata (Veterans Health Affairs, MarketScan, Optum Clinformatics, Optum Labs), én utgjør en populasjonsbasert kohort i Wales med tidssvarende eksponering og to nested kasus-kontrollstudier (UK CPRD og UK Biobank). Flere av studiene benytter overlappende populasjoner. De viktigste metodene for å redusere bias var propensity-score-matching/IPTW, tidssvarierende Cox-modeller, aktiv komparator (pneumokokkvaksine) og regresjonsdiskontinuitet.

I tillegg til de store kohortstudiene ble to uavhengige naturaleksperimenter fra Wales og Australia inkludert, disse oppfattes som særlig viktige fordi de gir et sterkere grunnlag for å vurdere kausalitet. Disse studiene utnytter politisk bestemte endringer i vaksinetilbudet: i begge tilfellene ble retten til å få ZVL knyttet til fødselsdato. Ved å sammenligne personer som er født rett før og rett etter skjæringsdatoen, oppnår forskerne grupper som er praktisk talt identiske i helse og livsstil, men med stor forskjell i vaksinasjonsrate. Metoden innebærer mindre risiko for healthy-vaccine-bias enn tradisjonelle observasjonsstudier. Den ene av disse studiene, Eyting et al, publiserte en studie i mai 2025, der de benyttet et regresjonsdiskontinuitetsdesign for å anslå effekten av vaksinasjon på demens [19]. De fant absolutt risikoreduksjon på 3,5 prosentpoeng for ny demensdiagnose, tilsvarende om lag 20 % relativ reduksjon, over syv års oppfølging. I desember 2025 bygget Xie et al videre på dette materialet, og analyserte effekten i forhold til stadium i demensutviklingen og fant en positiv effekt av ZVL ved alle stadier [25]. Den andre studien, av Pomirchy et al, ble publisert i juni 2025 publiserte Pomirchy et al en studie der de reproduserte et tilsvarende naturlig eksperiment som Eyting i Australia [20]. Også her fant man en signifikant absolutt risikoreduksjon på 1,8 prosentpoeng i nye demensdiagnoser over omtrent 7,4 år blant de vaksineberettigede.

Total effekt av herpes-zoster-vaksinering

Når alle tilgjengelige studier om både RZV og ZVL ses samlet [11, 15-22], viser alle studiene at personer som har mottatt en HZ-vaksine har en signifikant reduksjon i demensrisiko som spenner fra 5 til 35 % sammenlignet med uvaksinerte eller mottakere av andre typer vaksiner (figur 1). Forskjellene mellom studiene er store (høy heterogenitet), noe som sannsynligvis gjenspeiler variasjoner i studiedesign, fra tradisjonelle kohortstudier til naturlige eksperimenter og kasus-kontrollstudier, samt ulike datasett og variasjon i hvilke kontrollgrupper som ble brukt og hvordan både vaksinasjonsstatus og demens ble definert. Vi har derfor valgt å ikke lage et samlet estimat.



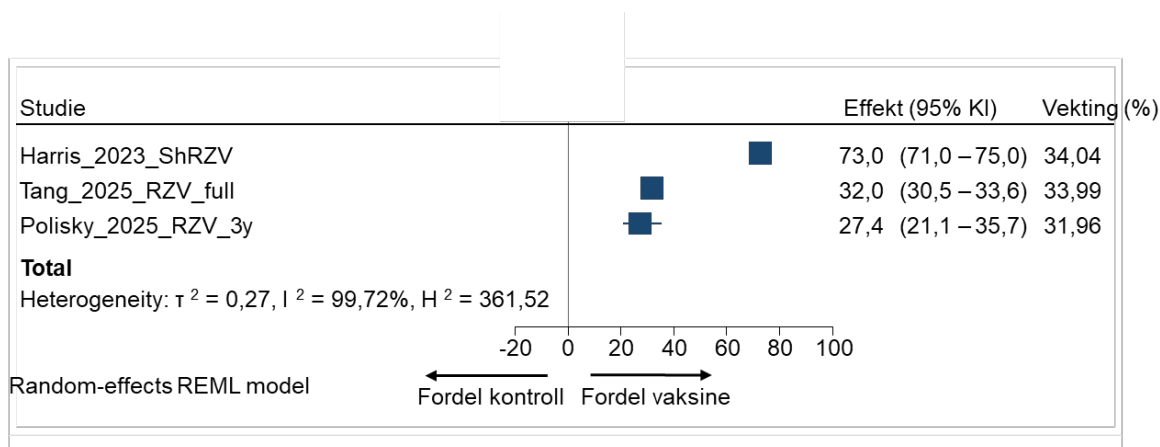
Figur 1: Vaksineeffekt på risiko for alle typer demens for både ZVL og RZV sammenlignet med uvaksinerte eller aktive kontrollvaksiner. Merk at noen av disse studiene har overlappende data-materiale.

De naturlige eksperimentene viste effekter av samme størrelsesorden som de fleste andre studiene [19, 20], mens én kasus-kontrollstudie rapporterte en svakere, men fortsatt signifikant reduksjon [21]. I samme studie var flere andre vaksiner assosiert med økt demensrisiko, og forfatterne tolket dette mønsteret som forenlig med residual konfundering og/eller deteksjonsbias snarere enn en kausal vaksineeffekt, og konkluderte med at funnene ikke støttet at vaksinasjon generelt reduserer demensrisiko. For å redusere omvendt kausalitet benyttet de en forhåndsdefinert lag-periode på to år mellom vaksinasjon og indeksdato.

Effekt av RZV

Vi inkluderte fire studier som rapporterte om effekt av RZV mot demens. Resultater fra de tre RZV-studiene som sammenligner RZV mot uvaksinerte eller pneumokokkvaksine

[11, 16, 18] har høy heterogenitet, men viser alle en signifikant beskyttende effekt. (figur 2).

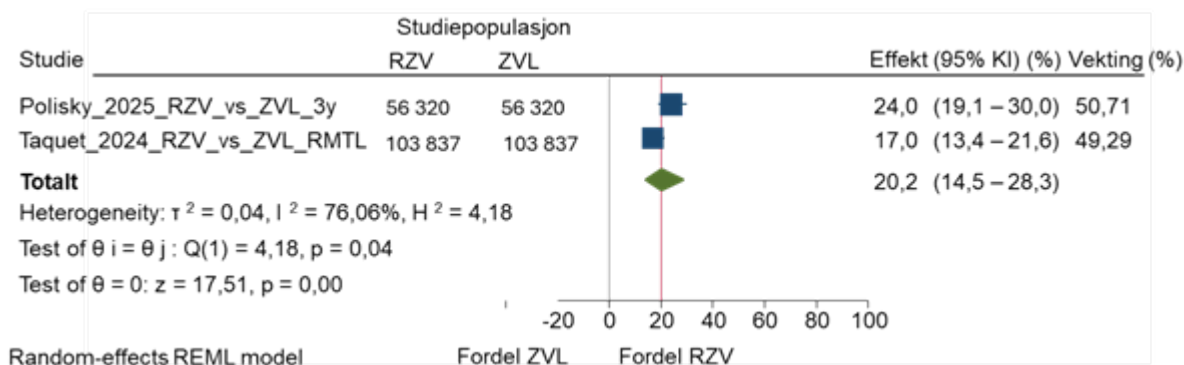


Figur 2: Effekt av RZV på risiko for demens, merk at disse studiene har overlappende datamateriale.

Av disse studiene presenteres kun resultatene fra Polisky et al, 2025 i hovedrapporten på grunn av overlappende datamateriale.

Effekt RZV vs ZVL

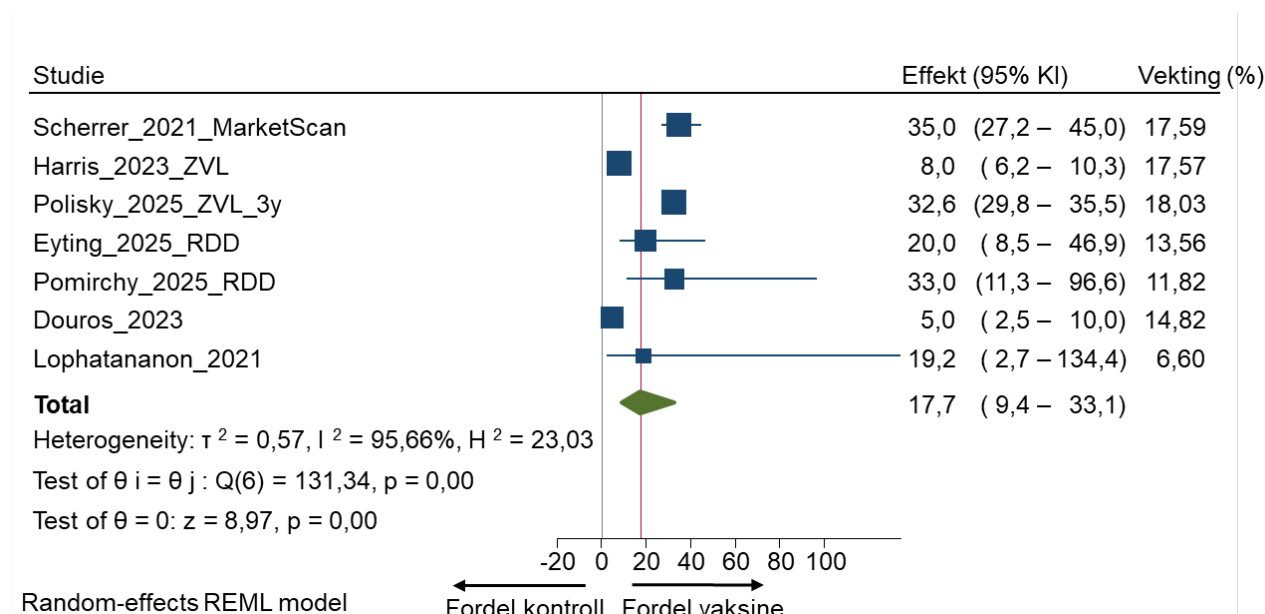
To av studiene [3, 11] undersøker direkte forskjeller i vaksineeffekt mot demens mellom RZV og ZVL. Metaanalysen tyder på at RZV gir om lag 20 % (95 % KI 14,5–28,3) større risikoreduksjon for demens enn ZVL (figur 3).



Figur 3: Metaanalyse av studier som direkte sammenlignet demensrisiko hos personer som fikk RZV med dem som fikk ZVL.

Effekt av ZVL

Metaanalysen av ZVL studier alene viser en mer beskjeden og variabel effekt (samlet effekt på ca 18% og høy heterogenitet) (figur 4).



Figur 4: Samlet effekt av ZVL på risiko for demens

Diskusjon

For demens foreligger det nå et større antall studier som har undersøkt om HZ-vaksinasjon kan redusere risikoen for demens. I resultatdelen viser vi hvordan det å motta RZV eller ZVL er assosiert med redusert risiko for demens de første årene etter vaksinasjon.

Dersom den observerte risikoreduksjonen representerer en reell vaksineeffekt mot demens, kan den samlede samfunnsnyttene være betydelig i en aldrende befolkning. Samtidig må resultatene tolkes med varsomhet fordi de bygger på observasjonsdata. To typer systematiske skjevheter er særlig relevante. Den første av disse, såkalt «healthy-vaccine-bias», oppstår når personer som velger vaksinasjon generelt har bedre helse, høyere helsetjenesteb bruk og sunnere livsstil enn de som ikke vaksinerer seg. Dette kan gi inntrykk av en beskyttende vaksineeffekt selv om deler av, eller hele forskjellen skyldes livsstil, utdanning, kognitiv aktivitet eller andre faktorer som ikke fullt ut er fanget opp i datagrunnlaget. Den andre, «immortal-time-bias», oppstår når personer feilaktig regnes som vaksinerte i en periode der de ennå ikke har fått effekt av vaksinen. I denne perioden kan de per definisjon ikke få utfallet, fordi hendelsen må ligge etter tidspunktet de får effekt. Dette kan kunstig skape, eller forsterke, en tilsynelatende vaksineeffekt.

Vi vurderte at det var en risiko for skjevhet ved studiene på RZV da det var usikkerhet knyttet til at de hadde korte intervaller mellom vaksinasjon og demensdiagnose. Et argument mot å inkludere korte intervaller er at det kan innebære risiko for konfundering dersom personer med begynnende kognitiv svikt har økt sannsynlighet for å bli

vaksinert, slik forfatterne opplyste at de mistenkte for PPV23 [11]. En annen studie, Douros et al, som i 2022 studerte en sammenheng mellom flere vanlige vaksiner og demens, krevde at intervallet mellom vaksine og demensdiagnose skulle være minst to år, og fant lavere effektestimater med OR 0,95 med 95 % KI 0,92-0,98, men studien gjelder ZVL og har et annet design (kasus -kontroll) [21]. Imidlertid kan man argumentere for å inkludere korvaller mellom vaksinasjon og demens, dersom effekten mot demens primært innebærer en forsinkelse av diagnosen. Taquet et al rapporterer effekt av RZV mot demens som økning i diagnosefri tid (164 dager senere diagnose for demens) [3].

En annen risiko for systematisk skjevhet er knyttet til måling av utfallet demens. En systematisk oversikt over valideringsstudier av demensidentifikasjon i helseregistre, viser stor variasjon i treffsikkerhet [25]. I en av de inkluderte studiene økte den positive prediktiv verdi (PPV) fra 68 % til 94 % når man krevde to eller flere demenskoder, sammenlignet med kun én kode. I tillegg rapporterte én studie som brukte reseptdata for Alzheimer-legemidler en PPV på 97 % for identifikasjon av Alzheimers sykdom. En strengere utfallsdefinisjon kan altså øke spesifisiteten (og dermed PPV), men kan også fange opp færre tilfeller (lavere sensitivitet) og dermed gi mindre presise estimater. Polisky et al fant ikke signifikant forskjell mellom RZV og PPV23 fem år etter vaksinasjon når de målte demens som diagnosekode og forskrivning av demensrelatert medikament [11].

Imidlertid styrkes tilliten til at det er en assosiasjon mellom HZ-vaksinasjon og redusert risiko for demens ved at én studie viser at risikoen for demens er lavere hos personer som har mottatt to doser RZV enn hos personer som bare har mottatt én dose (24 % lavere ved 3 år etter vaksinasjon (95 % KI: 18–29 %) [11]. Dette resultatet er i overensstemmelse med øvrige resultater som viser at det trengs to doser for å oppnå full effekt mot HZ. Tilsvarende ser vi at RZV, som har vist høyere effekt mot HZ enn ZVL, gjennomgående viser sterkere assosiasjon med redusert demensrisiko enn ZVL i studier hvor begge er analysert. Dersom effekten utelukkende skyldtes generelle forskjeller mellom vaksinerte og uvaksinerte, ville man ikke nødvendigvis forvente et så tydelig skille mellom de to vaksinetypene.

Noen av de nyere studiene har benyttet designgrep som gjør sammenligningen mer robust, for eksempel aktiv kontroll (pneumokokkvaksine) eller naturlige eksperimenter basert på strukturelle endringer i vaksinetilbud. Slike studiedesign kan redusere muligheten for både healthy-vaccinee-bias og immortal-time-bias. Det naturlig eksperimentdesignet på studier reduserer risikoen for «healthy-vaccinee»-bias fordi personene ikke selv velger om de tilhører vaksinegruppa eller ikke, hvilken side av skjæringsdatoen de tilhører avgjøres tilfeldig ved fødselsdato. Siden gruppene også har lik helse, livsstil og helsekontakt rundt tidspunktet for innføringen av vaksinen, minimeres også andre uobserverte konfunderende faktorer. Etter vårt søk ble en tilsvarende studie fra Ontario i Canada publisert, i januar 2026. Den viste at det var en 2,0 prosentpoeng lavere absolutt risiko for ny demensdiagnose over 5,5 år hos dem som var akkurat gamle nok til å få tilbud om ZVL [23]. Resultatene holdt seg gjennom en rekke sensitivitetsanalyser og ble også støttet av triangulering mot andre kanadiske provinser uten tilsvarende offentlig ZVL-program. Alle tre studiene med naturlig eksperimentdesign kontrollerte for at det ikke fantes samtidige endringer i andre forebyggende tjenester eller

helsetilbud rundt skjæringsdatoen, og de brukte flere statistiske tilnærminger for å teste robustheten. At slike metodisk sterke studier i tre forskjellige helsesystemer kommer til samme konklusjon, styrker troverdigheten av en virkelig vaksineeffekt og svekker argumentet om at hele sammenhengen skyldes seleksjon eller generell infeksjonsforebygging.

En nylig publisert systematisk oversikt med metaanalyse av Marra et al. vurderte studier publisert frem til oktober 2024. Den rapporterte at HZ- vaksinasjon var forbundet med 32 % lavere demensrisiko (RR ca 0,68; 95 % KI 0,56–0,83), men effekten ble mer usikker når man gjorde analysebegrensninger: Når analysen ble begrenset til europeiske studier ble effekten ikke lenger statistisk signifikant (RR ca 0,82; 95 % KI 0,66–1,03), mens den forble signifikant i studier fra Nord-Amerika (RR ca 0,62; 95 % KI 0,45–0,85). De fant ikke signifikant demensrisiko etter HZ når man kun så på europeiske studier. Det er viktig å understreke at denne analysen ikke omfatter de sterkeste studiene vi refererer til i denne rapporten: de naturlige eksperimentene og største RZV studiene, ettersom disse ble publisert i 2025–2026.

Som det fremgår av hovedrapporten har vi lav tiltro til effektestimatet for risikoreduksjon for demens etter RZV, til tross for lovende funn og troverdige biologiske mekanismer. Det er et behov for sterkere bevis, og det er igangsatt arbeid for å styrke kunnskapsgrunnlaget omkring vaksiners beskyttelse mot demens, inkludert nye studier i flere land. Dersom RZV innføres i voksevakinasjonsprogrammet, kan det samtidig etableres en plan for strukturerte studier for å identifisere og måle en eventuell beskyttende effekt mot demens i den norske befolkningen.

Referanser til vedlegg om demens:

1. Gjøra, L., et al., *Current and Future Prevalence Estimates of Mild Cognitive Impairment, Dementia, and Its Subtypes in a Population-Based Sample of People 70 Years and Older in Norway: The HUNT Study*. J Alzheimers Dis, 2021. **79**(3): p. 1213-1226.
2. Kinge, J.M., et al., *Forecasting total and cause-specific health expenditures for 116 health conditions in Norway, 2022–2050*. BMC Medicine, 2025. **23**(1): p. 116.
3. Taquet, M., et al., *The recombinant shingles vaccine is associated with lower risk of dementia*. Nature Medicine, 2024. **30**(10): p. 2777-2781.
4. Marra, F., et al., *Effects of herpes zoster infection, antivirals and vaccination on risk of developing dementia: A systematic review and meta-analysis*. Human Vaccines & Immunotherapeutics, 2025. **21**(1): p. 2546741.
5. Drinkall, N.J., et al., *Herpesviruses, antiviral treatment, and the risk of dementia - systematic review and meta-analysis*. Alzheimers Res Ther, 2025. **17**(1): p. 201.
6. Gao, J., et al., *The association between varicella zoster virus and dementia: a systematic review and meta-analysis of observational studies*. Neurological Sciences, 2024. **45**(1): p. 27-36.
7. Thapa, S., et al., *Risk of dementia following herpes zoster infection among patients undertreatment versus those not: A systematic review and meta-analysis*. Health Sci Rep, 2024. **7**(3): p. e1941.

8. Elhalag, R.H., et al., *Herpes Zoster virus infection and the risk of developing dementia: A systematic review and meta-analysis*. Medicine (Baltimore), 2023. **102**(43): p. e34503.
9. Lin, H.-S., et al., *Association of herpes zoster with dementia: A systematic review and meta-analysis with GRADE assessment*. Dermatologica Sinica, 2024. **42**(2).
10. Blandi, L., et al., *Herpes zoster as risk factor for dementia: a matched cohort study over 20 years in a 10-million population in Italy*. The Journal of Prevention of Alzheimer's Disease, 2025. **12**(6): p. 100167.
11. Polisky, V., et al., *Varicella-zoster virus reactivation and the risk of dementia*. Nature Medicine, 2025.
12. Fang, M., et al., *Lifetime risk and projected burden of dementia*. Nature Medicine, 2025. **31**(3): p. 772-776.
13. Carone, M., M. Asgharian, and N.P. Jewell, *Estimating the lifetime risk of dementia in the Canadian elderly population using cross-sectional cohort survival data*. J Am Stat Assoc, 2014. **109**(505): p. 24-35.
14. Kinge, J.M., et al., *Disease-specific health spending by age, sex, and type of care in Norway: a national health registry study*. BMC Medicine, 2023. **21**(1): p. 201.
15. Scherrer, J.F., et al., *Impact of herpes zoster vaccination on incident dementia: A retrospective study in two patient cohorts*. PLoS One, 2021. **16**(11): p. e0257405.
16. Harris, K., et al., *The Impact of Routine Vaccinations on Alzheimer's Disease Risk in Persons 65 Years and Older: A Claims-Based Cohort Study using Propensity Score Matching*. J Alzheimers Dis, 2023. **95**(2): p. 703-718.
17. Wiemken, T.L., et al., *Comparison of rates of dementia among older adult recipients of two, one, or no vaccinations*. J Am Geriatr Soc, 2022. **70**(4): p. 1157-1168.
18. Tang, E., et al., *Recombinant zoster vaccine and the risk of dementia*. Vaccine, 2025. **46**: p. 126673.
19. Eyting, M., et al., *A natural experiment on the effect of herpes zoster vaccination on dementia*. Nature, 2025. **641**(8062): p. 438-446.
20. Pomirchy, M., et al., *Herpes Zoster Vaccination and Dementia Occurrence*. Jama, 2025. **333**(23): p. 2083-2092.
21. Douros, A., et al., *Common Vaccines and the Risk of Incident Dementia: A Population-based Cohort Study*. The Journal of Infectious Diseases, 2022. **227**(11): p. 1227-1236.
22. Lophatananon, A., et al., *Shingles, Zostavax vaccination and risk of developing dementia: a nested case-control study—results from the UK Biobank cohort*. BMJ Open, 2021. **11**(10): p. e045871.
23. Pomirchy, Michael et al., *Herpes zoster vaccination and incident dementia in Canada: an analysis of natural experiments*. The Lancet Neurology, Volume 25, Issue 2, 170 – 180
24. Xie, Min et al., *The effect of shingles vaccination at different stages of the dementia disease course*. Cell, Volume 188, Issue 25, 7049 - 7064.e20
25. Wilkinson T. et al. *Identifying dementia cases with routinely collected health data: A systematic review*. Alzheimers Dement. 2018;14(8):1038-51.

Vedlegg 6: Nordisk samarbeidsgruppe

Kari Johansen. Public Health Agency of Sweden

Annika Ersson. Public Health Agency of Sweden

Ida Aase Glode Helmuth. Danish Health Authority

Kamilla Sigríður Josefsdóttir. Centre for Health Security and Communicable Disease Control

Heini Salo. Finnish Institute for Health and Welfare

Silje Lae Solberg. Norwegian Public Health Institute

Eli Heen. Norwegian Public Health Institute

Lene Juvet. Norwegian Public Health Institute

Hanne Nøkleby. Norwegian Public Health Institute

Joakim Øverbo. Norwegian Public Health Institute

Ingun Heiene Tvetraas. Norwegian Public Health Institute

Referanser

1. WHO. The European Immunization Agenda 2030 - implementation framework [Nettdokument]. København, Danmark: WHO Regional Office for Europe; 2024 [updated 15.08.24. Available from: <https://iris.who.int/server/api/core/bitstreams/5fd30912-f48f-46ba-9956-e2b2d2802dc4/content>.
2. WHO. WHO SAGE meeting report - March 2025 [Nettdokument]. 2025 [Available from: <https://www.who.int/news-room/events/detail/2025/03/10/default-calendar/strategic-advisory-group-of-experts-on-immunization-march-2025>.
3. WHO. WHO position paper on herpes zoster vaccines - July 2025 [Nettdokument]. WHO - Team Immunization, Vaccines and Biologicals; 2025 [updated 04.07.25/10.07.25]. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/WER10027-28-265-284>.
4. Seward J JA. VSV: persistence in the population. 2007. In: Human Herpesviruses: Biology, Therapy, and Immunoprophylaxis, Chapter 40 [Internet]. Cambridge, UK: Cambridge University Press;. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK47367/>.
5. WHO. WHO position paper on varicella vaccines – November 2025 [Nettdokument]. 2025 [updated Nov 21. 567-90]. Available from: <https://iris.who.int/server/api/core/bitstreams/473b51ee-a798-4501-8990-6b353760ccaa/content>.
6. 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.
7. Bollaerts K, Alexandridou M, Verstraeten T. Risk factors for modified vaccine effectiveness of the live attenuated zoster vaccine among the elderly in England. Vaccine X. 2019;1:100007.
8. Curran D, Matthews, S., Boutry, C. et al. Natural History of Herpes Zoster in the Placebo Groups of Three Randomized Phase III Clinical Trials. Infect Dis Ther 2022;11:2265–77 (022).
9. Gnann JW, Jr., Whitley RJ. Clinical practice. Herpes zoster. N Engl J Med. 2002;347(5):340-6.
10. Johnson RW, Wasner G, Saddier P, Baron R. Herpes zoster and postherpetic neuralgia: optimizing management in the elderly patient. Drugs Aging. 2008;25(12):991-1006.
11. Parruti G, Tontodonati M, Rebuzzi C, Polilli E, Sozio F, Consorte A, et al. Predictors of pain intensity and persistence in a prospective Italian cohort of patients with herpes zoster: relevance of smoking, trauma and antiviral therapy. BMC Med. 2010;8:58.
12. Sollie M, Jepsen, P., & Sørensen, J. . Patient-reported quality of life in patients suffering from acute herpes zoster—a systematic review with meta-analysis. . British Journal of Pain. 2022;16:404-19.

13. Matthews S, Curran D, Sabater Cabrera E, Boutry C, Lecrenier N, Cunningham AL, et al. An Analysis of How Herpes Zoster Pain Affects Health-related Quality of Life of Placebo Patients From 3 Randomized Phase III Studies. *Clin J Pain*. 2023;39(8):386-93.
14. Johnson RW, Bouhassira D, Kassianos G, Lepage A, Schmader KE, Weinke T. The impact of herpes zoster and post-herpetic neuralgia on quality-of-life. *BMC Med*. 2010;8:37.
15. Gilden DH, Gesser R, Smith J, Wellish M, Laguardia JJ, Cohrs RJ, et al. Presence of VZV and HSV-1 DNA in human nodose and celiac ganglia. *Virus Genes*. 2001;23(2):145-7.
16. 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.
17. John AR, Canaday DH. Herpes Zoster in the Older Adult. *Infect Dis Clin North Am*. 2017;31(4):811-26.
18. Giannelos N, Curran D, Nguyen C, Kagia C, Vroom N, Vroiling H. The Incidence of Herpes Zoster Complications: A Systematic Literature Review. *Infect Dis Ther*. 2024;13(7):1461-86.
19. Johnson RW, Whitton TL. Management of herpes zoster (shingles) and postherpetic neuralgia. *Expert Opin Pharmacother*. 2004;5(3):551-9.
20. Curran D, Callegaro A, Fahrbach K, Neupane B, Vroiling H, van Oorschot D, et al. Meta-Regression of Herpes Zoster Incidence Worldwide. *Infect Dis Ther*. 2022;11(1):389-403.
21. Cohen JL. Herpes Zoster. *N Engl J Med*. 2013;369(3):255-63.
22. Taquet M, Dercon Q, Todd JA, Harrison PJ. The recombinant shingles vaccine is associated with lower risk of dementia. *Nat Med*. 2024;30(10):2777-81.
23. Marra F, Gomes, K., Liu, E., Vadlamudi, N. K., Richardson, K., & Cragg, J. J. Effects of herpes zoster infection, antivirals and vaccination on risk of developing dementia: A systematic review and meta-analysis. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*. 2025;21.
24. Drinkall NJ, Siersma V, Lathe R, Waldemar G, Janbek J. Herpesviruses, antiviral treatment, and the risk of dementia - systematic review and meta-analysis. *Alzheimers Res Ther*. 2025;17(1):201.
25. Gao J, Feng L, Wu B, Xia W, Xie P, Ma S, et al. The association between varicella zoster virus and dementia: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Neurol Sci*. 2024;45(1):27-36.
26. Thapa S, Shah S, Bhattarai A, Yazdan Panah M, Chand S, Mirmosayyeb O. Risk of dementia following herpes zoster infection among patients undertreatment versus those not: A systematic review and meta-analysis. *Health Sci Rep*. 2024;7(3):e1941.
27. Elhalag RH, Motawea KR, Talat NE, Rouzan SS, Reyad SM, Elsayed SM, et al. Herpes Zoster virus infection and the risk of developing dementia: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2023;102(43):e34503.
28. Lin H-SL, Yu Sheng ; Tsai, Yu Shiun et al. Association of herpes zoster with dementia : A systematic review and meta-analysis with GRADE assessment. *Dermatologica Sinica*. 2024;42(No. 2.):128-35.
29. Gjøra L, Strand BH, Bergh S, Borza T, Brækhus A, Engedal K, et al. Current and Future Prevalence Estimates of Mild Cognitive Impairment, Dementia, and Its Subtypes in a Population-Based Sample of People 70 Years and Older in Norway: The HUNT Study. *J Alzheimers Dis*. 2021;79(3):1213-26.
30. Nagel MA, Gilden D. The relationship between herpes zoster and stroke. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2015;15(4):16.
31. Horev A, Horev A, Gordon-Irshai A, Gordon M, Andre N, Ifergane G. Herpes zoster and long-term vascular risk: a retrospective cohort study. *Sci Rep*. 2023;13(1):2364.
32. Liu X, Guan Y, Hou L, Huang H, Liu H, Li C, et al. The Short- and Long-Term Risk of Stroke after Herpes Zoster: A Meta-Analysis. *PLoS ONE*. 2016;11(10):e0165203.

33. Erskine N, Tran H, Levin L, Ulbricht C, Fingerroth J, Kiefe C, et al. A systematic review and meta-analysis on herpes zoster and the risk of cardiac and cerebrovascular events. *PLoS ONE*. 2017;12(7):e0181565.
34. Grahn A, Nilsson S, Nordlund A, Lindén T, Studahl M. Cognitive impairment 3 years after neurological Varicella-zoster virus infection: a long-term case control study. *J Neurol*. 2013;260(11):2761-9.
35. Schmidt SA, Mor A, Schønheyder HC, Sørensen HT, Dekkers OM, Cronin-Fenton D. Herpes zoster as a marker of occult cancer: A systematic review and meta-analysis. *J Infect*. 2017;74(3):215-35.
36. Bricout H, Haugh M, Olatunde O, Prieto RG. Herpes zoster-associated mortality in Europe: a systematic review. *BMC Public Health*. 2015;15:466.
37. Mirinaviciute G, Quist-Paulsen E, Brantsaeter AB, Flem E. The burden of herpes zoster disease in Norway. *Vaccine*. 2020;38(18):3501-7.
38. Parikh R, Spence O, Giannelos N, Kaan I. Herpes Zoster Recurrence: A Narrative Review of the Literature. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2024;14(3):569-92.
39. Rimseliene G, Vainio K, Gibory M, Salamanca BV, Flem E. Varicella-zoster virus susceptibility and primary healthcare consultations in Norway. *BMC Infect Dis*. 2016;16:254.
40. Wiese-Posselt M, Siedler A, Mankertz A, Sauerbrei A, Hengel H, Wichmann O, et al. Varicella-zoster virus seroprevalence in children and adolescents in the pre-varicella vaccine era, Germany. *BMC Infect Dis*. 2017;17(1):356.
41. 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.
42. Lin YH, Huang LM, Chang IS, Tsai FY, Lu CY, Shao PL, et al. Disease burden and epidemiology of herpes zoster in pre-vaccine Taiwan. *Vaccine*. 2010;28(5):1217-20.
43. Kawai K, Yawn BP. Risk Factors for Herpes Zoster: A Systematic Review and Meta-analysis. *Mayo Clin Proc*. 2017;92(12):1806-21.
44. Forbes HJ, Thomas SL, Smeeth L, Clayton T, Farmer R, Bhaskaran K, et al. A systematic review and meta-analysis of risk factors for postherpetic neuralgia. *Pain*. 2016;157(1):30-54.
45. Yawn BP, Saddier P, Wollan PC, St Sauver JL, Kurland MJ, Sy LS. A population-based study of the incidence and complication rates of herpes zoster before zoster vaccine introduction. *Mayo Clin Proc*. 2007;82(11):1341-9.
46. van Oorschot D, Vroiling H, Bunge E, Diaz-Decaro J, Curran D, Yawn B. A systematic literature review of herpes zoster incidence worldwide. *Hum Vaccin Immunother*. 2021;17(6):1714-32.
47. Koshy E, Mengting L, Kumar H, Jianbo W. Epidemiology, treatment and prevention of herpes zoster: A comprehensive review. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2018;84(3):251-62.
48. Saguil A, Kane S, Mercado M, Lauters R. Herpes Zoster and Postherpetic Neuralgia: Prevention and Management. *Am Fam Physician*. 2017;96(10):656-63.
49. Werner RN, Nikkels AF, Marinovic B, Schafer M, Czarnecka-Operacz M, Agius AM, et al. European consensus-based (S2k) Guideline on the Management of Herpes Zoster - guided by the European Dermatology Forum (EDF) in cooperation with the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV), Part 1: Diagnosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017;31(1):9-19.
50. Werner RN, Nikkels AF, Marinovic B, Schafer M, Czarnecka-Operacz M, Agius AM, et al. European consensus-based (S2k) Guideline on the Management of Herpes Zoster - guided by the European Dermatology Forum (EDF) in cooperation with the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV), Part 2: Treatment. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017;31(1):20-9.
51. Lin CS, Lin YC, Lao HC, Chen CC. Interventional Treatments for Postherpetic Neuralgia: A Systematic Review. *Pain Physician*. 2019;22(3):209-28.

52. Mallick-Searle T, Snodgrass B, Brant JM. Postherpetic neuralgia: epidemiology, pathophysiology, and pain management pharmacology. *J Multidiscip Healthc.* 2016;9:447-54.
53. Roman F, Burny W, Ceregido MA, Laupèze B, Temmerman ST, Warter L, et al. Adjuvant system AS01: from mode of action to effective vaccines. *Expert Rev Vaccines.* 2024;23(1):715-29.
54. Australian Government. Shingles (Herpes Zoster) vaccine. 2025 [Available from: <https://www.health.gov.au/topics/immunisation/vaccines/shingles-herpes-zoster-immunisation-service>].
55. Oleszko M, Zapolnik P, Czajka H. Herpes Zoster Vaccination: Insights into Efficacy, Safety, and Guidelines. *Vaccines (Basel).* 2025;13(5).
56. George S, Regan J, Awan A, O'Connor M, Foster A, Raymond K, et al. Attitudes, barriers, and facilitators to adherent completion of the recombinant zoster vaccine regimen in Canada: Qualitative interviews with healthcare providers and patients. *Hum Vaccin Immunother.* 2024;20(1):2317595.
57. Sundhedsstyrelsen. Danmark. Tilskudd til vacciner til visse persongrupper 2025 [Available from: <https://www.sst.dk/da/Fagperson/Forebyggelse-og-tvaergaende-indsatser/Vaccination/Vaccination-af-voksne/Tilskud-til-vacciner>].
58. Heini Salo TL. Shingles vaccination in the vaccination schedule?– final report of the expert working group [nettdokument]: THL Finland; 2025. Available from: <https://www.julkari.fi/handle/10024/151696>.
59. National Institute for Public Health and the Environment. Netherlands. Shingles vaccination. 2025 [Available from: <https://www.rivm.nl/en/shingles/shingles-vaccination>].
60. STIKO: Erweiterung der Herpes-zoster Indikationsimpfempfehlung für Personen ≥18 Jahre mit erhöhtem Erkrankungsrisiko. 45-2025. 6. November 2025. Robert Koch Institut; 2025.
61. Federal Office of Public Health. Swiss federal Authorities. Chickenpox/Shingles 2025 [Available from: <https://www.bag.admin.ch/en/chickenpox-shingles>].
62. Nystrand C, Widgren K, Hao S, Heintz E, Sparring V. Informing decisions in light of parameter uncertainty - an economic evaluation of the adjuvanted recombinant herpes zoster vaccine in Sweden. *Eur J Health Econ.* 2025.
63. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *Bmj.* 2017;358:j4008.
64. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *Bmj.* 2019;366:l4898.
65. Cochrane. Risk Of Bias In Non-Randomized Studies - of Interventions (ROBINS-I) [Nettdokument]. *Cochrane Methods*; 2025 [Available from: <https://methods.cochrane.org/bias/risk-bias-non-randomized-studies-interventions>].
66. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *Bmj.* 2008;336(7650):924-6.
67. de Oliveira Gomes J, Gagliardi AM, Andriolo BN, Torloni MR, Andriolo RB, Puga M, et al. Vaccines for preventing herpes zoster in older adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2023;10(10):Cd008858.
68. Zeevaert R, Thiry N, Maertens de Noordhout C, Roberfroid D. Efficacy and safety of the recombinant zoster vaccine: A systematic review and meta-analysis. *Vaccine X.* 2023;15:100397.
69. Tricco AC, Zarin W, Cardoso R, Veroniki AA, Khan PA, Nincic V, et al. Efficacy, effectiveness, and safety of herpes zoster vaccines in adults aged 50 and older: systematic review and network meta-analysis. *Bmj.* 2018;363:k4029.

70. Gagliardi AM, Andriolo BN, Torloni MR, Soares BG, de Oliveira Gomes J, Andriolo RB, et al. Vaccines for preventing herpes zoster in older adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;2019(11).
71. 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.
72. Gidengil C, Goetz MB, Maglione M, Newberry SJ, Chen P, O'Hollaren K, et al. Safety of Vaccines Used for Routine Immunization in the United States: An Update. *AHRQ Comparative Effectiveness Reviews*. Rockville (MD)2021.
73. Mbinta JF, Nguyen BP, Awuni PMA, Paynter J, Simpson CR. Post-licensure zoster vaccine effectiveness against herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Healthy Longevity*. 2022;3(4):e263-e75.
74. 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) KCE Reports 360. 2022.
75. Xia Y, Zhang X, Zhang L, Fu C. Efficacy, effectiveness, and safety of herpes zoster vaccine in the immunocompetent and immunocompromised subjects: A systematic review and network meta-analysis. *Front*. 2022;13:978203.
76. 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.
77. 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.
78. Alexandra Echeverria Proano D, Zhu F, Sun X, Zoco J, Soni J, Parmar N, et al. Efficacy, reactogenicity, and safety of the adjuvanted recombinant zoster vaccine for the prevention of herpes zoster in Chinese adults ≥ 50 years: A randomized, placebo-controlled trial. *Hum Vaccin Immunother*. 2024;20(1):2351584.
79. Boutry C, Hastie A, Diez-Domingo J, Tinoco JC, Yu CJ, Andrews C, et al. The Adjuvanted Recombinant Zoster Vaccine Confers Long-Term Protection Against Herpes Zoster: Interim Results of an Extension Study of the Pivotal Phase 3 Clinical Trials ZOE-50 and ZOE-70. *Clin Infect Dis*. 2022;74(8):1459-67.
80. Strezova A, Diez Domingo J, Cunningham AL, Eto T, Andrews C, Arns C, et al. Final analysis of the ZOE-LTFU trial to 11 years post-vaccination: efficacy of the adjuvanted recombinant zoster vaccine against herpes zoster and related complications. *EClinicalMedicine*. 2025;83:103241.
81. 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.
82. Curran D, Oostvogels L, Heineman T, Matthews S, McElhaney J, McNeil S, et al. Quality of Life Impact of an Adjuvanted Recombinant Zoster Vaccine in Adults Aged 50 Years and Older. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2019;74(8):1231-8.
83. Kim JH, Johnson R, Kovac M, Cunningham AL, Amakrane M, Sullivan KM, et al. Adjuvanted recombinant zoster vaccine decreases herpes zoster-associated pain and the use of pain medication across 3 randomized, placebo-controlled trials. *Pain*. 2023;164(4):741-8.
84. Lopez-Fauqued M, Campora L, Delannois F, El Idrissi M, Oostvogels L, De Looze FJ, et al. Safety profile of the adjuvanted recombinant zoster vaccine: Pooled analysis of two large randomised phase 3 trials. *Vaccine*. 2019;37(18):2482-93.
85. Dagnew AF, Rausch D, Herve C, Zahaf T, Levin MJ, Schuind A, et al. Efficacy and serious adverse events profile of the adjuvanted recombinant zoster vaccine in adults

- with pre-existing potential immune-mediated diseases: a pooled post hoc analysis on two parallel randomized trials. *Rheumatology (Oxford)*. 2021;60(3):1226-33.
86. 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.
 87. Oostvogels L, Heineman TC, Johnson RW, Levin MJ, McElhaney JE, Van den Steen P, et al. Medical conditions at enrollment do not impact efficacy and safety of the adjuvanted recombinant zoster vaccine: a pooled post-hoc analysis of two parallel randomized trials. *Human vaccines & Immunotherapeutics*. 2019;15(12):2865-72.
 88. 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 infect*. 2022;9(10):ofac485.
 89. Florea A, Sy L, Qian L, Ackerson B, Luo Y, Wu J, et al. Real-world effectiveness of recombinant zoster vaccine in self-identified Chinese individuals aged ≥ 50 years in the United States. *Human vaccines & Immunotherapeutics*. 2024;20(1):2327145.
 90. 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.
 91. 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.
 92. 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.
 93. Zerbo O, Bartlett J, Fireman B, Lewis N, Goddard K, Dooling K, et al. Effectiveness of Recombinant Zoster Vaccine Against Herpes Zoster in a Real-World Setting. *Ann Intern Med*. 2024;177(2):189-95.
 94. 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.
 95. Walia A, Sun Y, Acharya NR. Risk of Herpes Zoster Ophthalmicus Recurrence After Recombinant Zoster Vaccination. *JAMA Ophthalmol*. 2024;142(3):249-56.
 96. Helm MF, Khoury PA, Pakchanian H, Raiker R, Maczuga S, Foulke GT. Recombinant Zoster Vaccine Reduces 3-Year Cardiovascular Risk: Insights From a Multi-Centered Database. *J Drugs Dermatol*. 2023;22(12):1178-82.
 97. Xu XY, Ray I, Tang EMY, Arnold BF, Acharya NR. Protective Effects of Recombinant Zoster Vaccine and Antiviral Therapy Against Cardiovascular Disease Following Herpes Zoster Infection. *J Infect Dis*. 2025:9.
 98. Nelson JC, Ulloa-Perez E, Yu O, Cook AJ, Jackson ML, Belongia EA, et al. Active Postlicensure Safety Surveillance for Recombinant Zoster Vaccine Using Electronic Health Record Data. *Am J Epidemiol*. 2023;192(2):205-16.
 99. Parameswaran GI, Drye AF, Wattengel BA, Carter MT, Doyle KM, Mergenhagen KA. Increased Myocardial Infarction Risk Following Herpes Zoster Infection. *Open Forum Infect Dis*. 2023;10(4):ofad137.
 100. Parameswaran GI, Wattengel BA, Chua HC, Swiderek J, Fuchs T, Carter MT, et al. Increased Stroke Risk Following Herpes Zoster Infection and Protection With Zoster Vaccine. *Clin Infect Dis*. 2023;76(3):e1335-e40.
 101. Harris K, Ling Y, Bukhbinder AS, Chen L, Phelps KN, Cruz G, et al. The Impact of Routine Vaccinations on Alzheimer's Disease Risk in Persons 65 Years and Older: A Claims-Based Cohort Study using Propensity Score Matching. *J Alzheimers Dis*. 2023;95(2):703-18.
 102. Polisky V, Littmann, M., Triastcyn, A. et al. Varicella-zoster virus reactivation and the risk of dementia. *Nat Med*. 2025.

103. Tang E, Ray I, Arnold BF, Acharya NR. Recombinant zoster vaccine and the risk of dementia. *Vaccine*. 2025;46:126673.
104. Larson EB, Nelson JC. In older adults, use of a recombinant zoster vaccine was associated with Guillain-Barre syndrome. *Ann Intern Med*. 2022;175(3)(3):JC35.
105. Schwab P, Widenmaier R, Tahrat H, Littmann M, Anspach B, Buser-Doepner C, et al. Recombinant zoster vaccine and reduced risk of dementia: matched-cohort study using large-scale electronic health records and machine learning methodology. *Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association*. 2024;20 Suppl 7(Suppl 7):e088064.
106. Senff J, Tack RWP, Mallick A, Gutierrez-Martinez L, Duskin J, Kimball TN, et al. Modifiable risk factors for stroke, dementia and late-life depression: a systematic review and DALY-weighted risk factors for a composite outcome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2025;96(6):515-27.
107. Wu PY, Wu HD, Chou TC, Sung FC. Varicella vaccination alters the chronological trends of herpes zoster and varicella. *PLoS ONE*. 2013;8(10):e77709.
108. Goud R, Lufkin B, Duffy J, Whitaker B, Wong HL, Liao J, et al. Risk of Guillain-Barré Syndrome Following Recombinant Zoster Vaccine in Medicare Beneficiaries. *JAMA Intern Med*. 2021;181(12):1623-30.
109. Lov om vern mot smittsomme sykdommer (smittevernloven) LOV-1994-08-05-55, (2024).
110. Forskrift om nasjonalt vaksinasjonsprogram, (2025).
111. Sorrentino M, Belpiede A, Fiorilla C, Mercogliano M, Triassi M, Palladino R. Logistic and organizational barriers to herpes zoster vaccination in europe: A systematic review. *Vaccine X*. 2024;20:100544.
112. Wang Q, Yang L, Li L, Liu C, Jin H, Lin L. Willingness to Vaccinate Against Herpes Zoster and Its Associated Factors Across WHO Regions: Global Systematic Review and Meta-Analysis. *JMIR Public Health Surveill*. 2023;9:e43893.
113. NOU 2025:8 Folkehelse - verdier, kunnskap og prioritering [Government document]. Helse- og omsorgsdepartementet; 2025 [updated 14.06.2025. Available from: <https://www.regjeringen.no/contentassets/9b65cb8f848c4d47ac29bac053bdf73e/no-u-2025-8-folkehelse--verdier-kunnskap-og-prioritering.pdf>.
114. Folkhälsomyndigheten. Bältrosvaccination till vuxna med ökad risk för sjukdomen på grund av ålder, sjukdom eller läkemedelsbehandling – Ett kunskapsunderlag2024 26.11.2025]. Available from: <https://www.folkhalsomyndigheten.se/publikationer-och-material/publikationsarkiv/b/baltrosvaccination-till-vuxna-med-okad-risk-for-sjukdomen-pa-grund-av-alder-sjukdom-eller-lakemedelsbehandling/>.
115. Aas E, Bjørnelv GW, Edwards CH, Hjort I. Perspektiver på prioritering. *Tidsskr Nor Laegeforen*. 2025;145(12).
116. Meld. St. 21 (2024-2025) Helse for alle - rettferdig prioritering i vår felles helsetjeneste [Government document]. Helse- og omsorgsdepartementet; 2025 [updated 10.04.2025. Available from: <https://www.regjeringen.no/no/dokumenter/meld.-st.-21-20242025/id3096827/?ch=1>.
117. På ramme alvor - alvorlighet og prioritering, rapport fra arbeidsgruppe nedsatt av HOD [Government document]. Oslo: Helse- og omsorgsdepartementet; 2015 [updated Oktober 2015. Available from: <https://www.regjeringen.no/contentassets/d5da48ca5d1a4b128c72fc5daa3b4fd8/pa-a-ramme-alvor.pdf>.
118. Helsedirektoratet. Virkninger på helse og livskvalitet i utredninger og samfunnsøkonomiske analyser – temaveileder til utredningsinstruksen, nasjonal veileder [Nettdokument]. Oslo: Helsedirektoratet; 2022 [updated 21.10.2024. Available

from: <https://www.helsedirektoratet.no/veiledere/virkninger-pa-helse-og-livskvalitet-i-utredninger-og-samfunnsokonomiske-analyser>.

119. Folkhälsomyndigheten. Health economic evaluation of varicella vaccination within the Swedish national vaccination programme for children. 2024.
120. Submission guidelines - For Single Technology Assessment of Medicinal Products, DMP Oslo: Direktoratet for medisinske produkter; 2025 [updated 01.11.2025. Available from: <https://www.dmp.no/globalassets/documents/offentlig-finansiering-og-pris/dokumentasjon-til-metodevurdering/submission-guidelines-november-2025.pdf>.
121. 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.
122. Haugnes H, Flem E, Wisløff T. Healthcare costs associated with varicella and herpes zoster in Norway. *Vaccine*. 2019;37(29):3779-84.
123. Gauthier A, Breuer J, Carrington D, Martin M, Rémy V. Epidemiology and cost of herpes zoster and post-herpetic neuralgia in the United Kingdom. *Epidemiol Infect*. 2009;137(1):38-47.
124. Pieters Z, Ogunjimi B, Beutels P, Bilcke J. Cost-Effectiveness Analysis of Herpes Zoster Vaccination in 50- to 85-Year-Old Immunocompetent Belgian Cohorts: A Comparison between No Vaccination, the Adjuvanted Subunit Vaccine, and Live-Attenuated Vaccine. *Pharmacoeconomics*. 2022;40(4):461-76.
125. Nilsson J, Cassel T, Lindquist L. Burden of herpes zoster and post-herpetic neuralgia in Sweden. *BMC Infectious Diseases*. 2015;15(1) (no pagination).
126. 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.
127. Helsedirektoratet. Veileder til forskrift om nasjonalt vaksinasjonsprogram [nettdokument]. Oslo: Helsedirektoratet; 2025 [2025-09-09T00:00:[Available from: <https://www.helsedirektoratet.no/veiledere/veileder-til-forskrift-om-nasjonalt-vaksinasjonsprogram>.
128. Discount rate [nettdokument]. York health economics consortium; [Available from: <https://www.yhec.co.uk/glossary-term/discount-rate/>.
129. Claxton K, Sculpher M, McCabe C, Briggs A, Akehurst R, Buxton M, et al. Probabilistic sensitivity analysis for NICE technology assessment: not an optional extra. *Health Econ*. 2005;14(4):339-47.
130. Willer DO, Wascotte V, Kim JH, Zahaf T, Talarico C, Gorfinkel I, et al. Efficacy of the adjuvanted recombinant zoster vaccine according to sex, geographic region, and geographic ancestry/ethnicity: a post-hoc analysis. *Open forum infect*. 2019;6:S981-.
131. Hastie A, Catteau G, Enemu A, Mrkvan T, Salaun B, Volpe S, et al. Immunogenicity of the Adjuvanted Recombinant Zoster Vaccine: Persistence and Anamnestic Response to Additional Doses Administered 10 Years after Primary Vaccination. *J Infect Dis*. 2021;224(12):2025-34.
132. Grunning K, Campora L, Douha M, Heineman TC, Klein NP, Lal H, et al. Immunogenicity and Safety of the HZ/su Adjuvanted Herpes Zoster Subunit Vaccine in Adults Previously Vaccinated With a Live Attenuated Herpes Zoster Vaccine. *J Infect Dis*. 2017;216(11):1343-51.
133. Tseng HF, Sy LS, Ackerson BK, Rayens E, Wu J, Luo Y, et al. Effectiveness of the Adjuvanted Recombinant Zoster Vaccine in Adults ≥50 Years in the United States. *Clin Infect Dis*. 2025.
134. Ohfushi S, Ito K, Inoue M, Ishibashi M, Kumashiro H, Hirota Y, et al. Safety of live attenuated varicella-zoster vaccine in patients with underlying illnesses compared with healthy adults: a prospective cohort study. *BMC Infectious Diseases*. 2019;19(1):95.
135. Addario A, Célarier T, Bongue B, Barth N, Gavazzi G, Botelho-Nevers E. Impact of influenza, herpes zoster, and pneumococcal vaccinations on the incidence of

- cardiovascular events in subjects aged over 65 years: a systematic review. *Geroscience*. 2023;45(6):3419-47.
136. Eyting M, Xie M, Michalik F, Heß S, Chung S, Geldsetzer P. A natural experiment on the effect of herpes zoster vaccination on dementia. *Nature*. 2025;641(8062):438-46.
 137. Xie M, Eyting M, Bommer C, Ahmed H, Geldsetzer P. The effect of shingles vaccination at different stages of the dementia disease course. *Cell*. 2025;188(25):7049-64.e20.
 138. Lin J, Dobbins T, Wood JG, Bernardo C, Stocks NP, Liu B. Impact of a national immunisation program on herpes zoster incidence in Australia. *J Infect*. 2022;84(4):537-41.
 139. Amirthalingam G, Andrews N, Keel P, Mullett D, Correa A, de Lusignan S, et al. Evaluation of the effect of the herpes zoster vaccination programme 3 years after its introduction in England: a population-based study. *The Lancet Public Health*. 2018;3(2):e82-e90.
 140. Andrews N, Stowe J, Kuyumdzhieva G, Sile B, Yonova I, de Lusignan S, et al. Impact of the herpes zoster vaccination programme on hospitalised and general practice consulted herpes zoster in the 5 years after its introduction in England: a population-based study. *BMJ Open*. 2020;10(7):e037458.
 141. Pomirchy M, Bommer C, Pradella F, Michalik F, Peters R, Geldsetzer P. Herpes Zoster Vaccination and Dementia Occurrence. *Jama*. 2025;333(23):2083-92.
 142. Pomirchy M, Chung S, Bommer C, Strobel S, Geldsetzer P. Herpes zoster vaccination and incident dementia in Canada: an analysis of natural experiments. *Lancet Neurol*. 2026;25(2):170-80.
 143. Taquet M, Todd JA, Harrison PJ. Lower risk of dementia with AS01-adjuvanted vaccination against shingles and respiratory syncytial virus infections. *NPJ Vaccines*. 2025;10(1):130.
 144. Press release - GSK, UK Dementia Research Institute (UK DRI) and Health Data Research UK (HDR UK) to collaborate on first-of-its kind dementia research initiative [Nettdokument]. London UK: GlaxoSmithKline Biologicals AS; 2025 [updated 25.03.2025]. Available from: <https://www.gsk.com/media/xq5g1pxa/press-release-gsk-hdr-ukdri-collaboration.pdf>.
 145. Haraldsplass-forsker får 5 millioner til banebrytende demensprosjekt [Nettdokument]. Bergen, Norge: Haraldsplass diakonale sykehus; 2025 [updated 28.11.2025]. Available from: <https://www.haraldsplass.no/nyheter/haraldsplass-forsker-far-5-milljoner-til-banebrytende-demensprosjekt/>.
 146. Parikh R, Singer D, Chmielewski-Yee E, Dessart C. Effectiveness and safety of recombinant zoster vaccine: A review of real-world evidence. *Hum Vaccin Immunother*. 2023;19(3):2263979.
 147. LaMori J, Feng X, Pericone CD, Mesa-Frias M, Sogbetun O, Kulczycki A. Real-world evidence on adherence and completion of the two-dose recombinant zoster vaccine and associated factors in U.S. adults, 2017-2021. *Vaccine*. 2022;40(15):2266-73.
 148. Sejvar JJ, Baughman AL, Wise M, Morgan OW. Population incidence of Guillain-Barre syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Neuroepidemiology*. 2011;36(2):123-33.
 149. Anderson TC, Leung J. W., Harpaz, R., & Dooling, K. L. Risk of Guillain-Barré syndrome following herpes zoster, United States, 2010–2018. *Human vaccines & immunotherapeutics*. 2021;17(12):5304-10.
 150. Kang JH, Sheu JJ, Lin HC. Increased risk of Guillain-Barré Syndrome following recent herpes zoster: a population-based study across Taiwan. *Clin Infect Dis*. 2010;51(5):525-30.
 151. de Boer PT, van Lier A, de Melker H, van Wijck AJM, Wilschut JC, van Hoek AJ, et al. Cost-effectiveness of vaccination of immunocompetent older adults against herpes zoster in the Netherlands: a comparison between the adjuvanted subunit and live-attenuated vaccines. *BMC Med*. 2018;16(1):228.

152. Giannelos N, Ng C, Curran D. Cost-effectiveness of the recombinant zoster vaccine (RZV) against herpes zoster: An updated critical review. *Hum Vaccin Immunother.* 2023;19(1):2168952.
153. Bilcke J, Verelst F, Beutels P. Sponsorship Bias in Base-Case Values and Uncertainty Bounds of Health Economic Evaluations? A Systematic Review of Herpes Zoster Vaccination. *Medical Decision Making.* 2018;38(6):730-45.
154. Bruxvoort KJ, Ackerson B, Sy LS, Bhavsar A, Tseng HF, Florea A, et al. Recombinant Adjuvanted Zoster Vaccine and Reduced Risk of Coronavirus Disease 2019 Diagnosis and Hospitalization in Older Adults. *J Infect Dis.* 2022;225(11):1915-22.

Utgitt av Folkehelseinstituttet
Februar 2026
Postboks 222 Skøyen
NO-0213 Oslo
Telefon: 21 07 70 00

Rapporten kan lastes ned gratis fra www.fhi.no