「2022년도 코로나19백신안전성및평가연구센터운영」

대상포진 분석 결과보고서

2023.02.28.

코로나19백신안전성연구센터
COVID-19 Vaccine Safety Research Center

대한민국의학한림원
National Academy of Medicine of Korea

대상포진

▌abstract

▶ 코로나19 진단 이후 대상포진 발병 사례와 코로나-19 백신접종 이후 대상포진 바이러스 재활성화 사례가 세계 곳곳에서 보고됨. 역학적 분석을 통해 한국에서의 백신 차수와 백신 종류에 따른 백신 안전성에 대한 결과를 도출해내는 것이 필요함.

▶ 코로나19백신과 대상포진 간의 연관성을 평가하기 위하여 대상포진의 국내 약 10년간의 발생추이를 확인하고, 코로나19백신 접종 후 대상포진의 예상 발생률과 실관측된 발생률을 비교함. 또한, 자기-대조 환자군 연구(Self-Controlled Case Series, SCCS) 설계를 이용하여 코로나19백신을 접종받은 사람에서 대상포진 발생 시 백신으로 인한 것이라 예상하는 '위험구간(접종 후 1-28일)'과 대상포진 발생 시 백신과 관련 없다고 예상하는 '대조구간(관찰기간 내 위험구간을 제외한 기간)'을 비교함.

▶ 연구결과 인구 10만명 당 조발생률(crude rate)은 2013년 이후 지속 증가하는 양상을 보여 왔으며, 2020년 1,373.0명, 2021년 1421.2명으로 큰 차이를 보이지는 않음. SCCS 분석 결과 접종 후 28일 이내에 대상포진 발생 위험도가 1.1배 유의하게 증가하는 것으로 나타났으나, 백신 차수별 분석 시 유의성이 나타나지 않아 임상적 유의성에 대한 검토가 필요함. 단, 소그룹 분석 시 연령군, 만성질환 동반자에서 유의한 위험도 증가가 관찰되어 일반적인 대상포진의 위험요인 관리가 필요함.

Keywords: 코로나19백신, 대상포진, 자기-대조 환자군 연구

1. 대상포진 발생률 추이 분석

1) 분석방법(11p)

(1) 연구목적

○ 코로나19백신 접종과 대상포진의 잠재적으로 가능성을 평가하기 위해 대상포진의 약 10년간 발생률 추세를 분석하여 2022년의 예상 발생률을 제시하고, 실 관측된 발생률과의 비교를 통해 백신 접종이 대상포진 발생에 영향을 주는지에 대해 확인하고자 함.

(2) 자료원

○ 본 연구에서는 통계청에서 KOSIS (KOrean Statistical Information Service)를 통해 제공되고 있는 연도별 주민등록연앙인구 자료와 국민건강보험공단의 청구데이터베이스(2012.01.01~2022.09.30) 자료원을 활용하여 조사하였음.

(3) 연구대상

○ 2013년 1월부터 2022년 9월까지 월별 건강보험 청구자료 내에서 주상병 또는 모든 부상병에 대상포진으로 입원하거나 외래 진료 이력이 있는 경우로 자세한 내용은 아래와 같음.

대상포진	
정의	입원(응급실 입원 포함) 또는 외래 환경에서 주상병 또는 모든 부상병으로 대상포진을 진단받았으며, 같은 명세서 내 항바이러스제를 처방 받은 환자
ICD-10 code	(B02) 대상포진 (B02.0) 대상포진뇌염(G05.1*) (B02.1) 대상포진수막염(G02.0*) (B02.2) 기타 신경계통 침범을 동반한 대상포진 (B02.3) 대상포진눈병 (B02.7) 파종성 대상포진 (B02.8) 기타 합병증을 동반한 대상포진 (B02.9) 합병증이 없는 대상포진
항바이러스제	acyclovir (J05AB01), famciclovir (J05AB09), valacyclovir (J05AB11)
제외기준	확인된 대상포진 발생 1년 이전 대상포진을 주상병 또는 부상병으로 입원 또는 외래 청구 이력이 있는 환자

(4) 연구방법

○ 월별 발생 수

· 사례정의에 따라 2013년 1월부터 2022년 9월까지 해당 질환으로 인한 입원 또는 외래 건수등을 산출

○ 조발생률 및 연령표준화발생률 산출

· 18세 이상 성인에서 대상포진의 연간 발생 수를 연도별 통계청 주민등록연앙인구로 나누어 인구 10만 명당 조발생률을 산출하였으며, 2021년 연앙인구(18세 이상)를 표준인구로 한 연령, 성별 표준화발생률을 산출하였음.

○ ARIMA 분석

· 2013년 1월부터 2021년 2월까지의 월별 10만 명당 발생률을 측정 예측 모델을 구성하였고, 자기회귀통합이동평균(Autoregressive Integrated Moving average, ARIMA) 모델을 활용하여 관찰기간 내 예측 발생률과 95% 신뢰구간을 산출하였음.

2) 분석결과

○ 월별 대상포진 발생률 추이

· 대상포진 월별 발생 수는 2013년 1월 34,208명부터 2022년 9월 58,256명이며, 통계청 연앙인구는 2013년 50,558,952명부터 2022년 51,259,150명이었음. 관찰기간동안 100,000명 당 조발생률은 가장 낮은 2013년 2월 70.9명부터 가장 높은 2022년 8월 145.6명이었음.

○ 연도별 대상포진 조발생률

· 연도별 대상포진 조발생률은 2013년부터 2022년까지 증가하는 추세이나, 코로나 백신 접종이전 2020년 1,373.0명과 백신접종 이후 2021년 1,421.2명으로 유사하였음.

○ 연도별 대상포진 성별연령별 표준화 발생률

· 연도별 대상포진 성별, 연령별 표준화 발생률은 2013년부터 2022년까지 증가하는 추세이나, 코로나 백신 접종이전 2019년 1,439 (95% CI, 1,430-1,448.1)명, 2020년 1,386.7 (95% CI, 1,377.9-1,395.6)명, 코로나19백신접종 이후 2021년 1,421.2 (95% CI, 1,412.2-1,430.3)명으로 유사하였음.

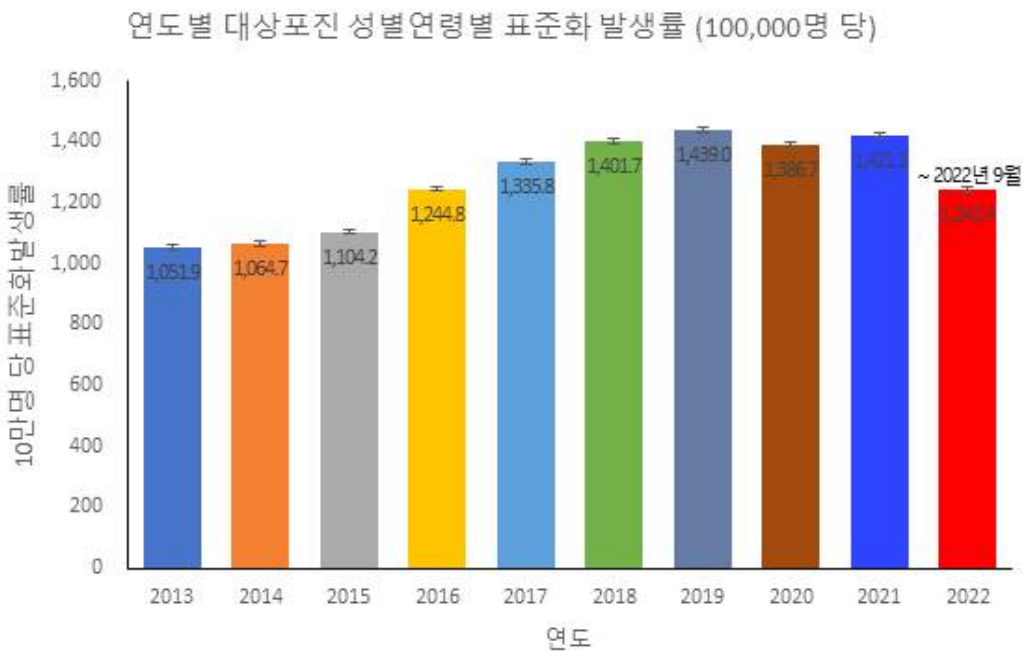


그림 연도별 대상포진 성별연령별 표준화 발생률(100,000명 당)

표 2013년 1월부터 2022년 9월까지 대상포진 월별 발생 수, 조발생률, 표준화발생률

(단위: 명, 명/100,000명)

연도 (연앙인구)		1월	2월	3월	4월	5월	6월	7월	8월	9월	10월	11월
2013년	발생수	34,208	29,080	29,512	31,790	32,959	30,733	37,251	40,113	37,349	34,146	30,142
	조발생률	83.4	70.9	72.0	77.5	80.4	74.9	90.8	97.8	91.1	83.3	73.5
(41,010,080명)	표준화발생률*	90.4	76.2	77.4	83.5	86.3	80.7	98.4	105.9	98.1	89.4	78.7
2014년	발생수	30,029	30,494	32,078	31,273	33,483	35,096	38,377	37,898	39,350	35,243	32,385
	조발생률	72.4	73.5	77.4	75.4	80.7	84.6	92.6	91.4	94.9	85.0	78.1
(41,465,551명)	표준화발생률*	77.2	78.3	82.6	80.3	85.8	90.5	99.3	97.9	101.3	90.5	82.7
2015년	발생수	32,393	32,432	35,176	33,894	35,606	36,176	38,759	41,441	38,266	38,821	36,183
	조발생률	77.3	77.4	84.0	80.9	85.0	86.4	92.5	98.9	91.4	92.7	86.4
(41,888,603명)	표준화발생률*	81.7	81.8	88.4	85.4	89.7	91.4	98.3	105.0	96.7	97.8	91.1
2016년	발생수	32,615	34,704	35,025	34,436	39,591	42,627	46,024	51,433	49,450	45,533	43,616
	조발생률	77.1	82.1	82.8	81.5	93.7	100.8	108.9	121.7	117.0	107.7	103.2
(42,275,441명)	표준화발생률*	80.7	85.9	86.7	85.3	98.1	105.9	114.4	128.0	122.7	112.9	107.5
2017년	발생수	40,647	37,114	41,138	39,491	45,977	45,927	51,987	54,508	50,943	48,156	44,550
	조발생률	95.3	87.1	96.5	92.6	107.8	107.7	121.9	127.9	119.5	113.0	104.5
(42,633,715명)	표준화발생률*	99.0	90.3	100.1	96.1	111.8	111.8	127.2	133.1	124.1	117.1	108.0
2018년	발생수	45,492	39,988	42,137	45,924	47,884	48,611	56,315	57,012	49,908	52,091	47,619
	조발생률	105.8	93.0	98.0	106.8	111.4	113.1	131.0	132.6	116.1	121.2	110.8
(42,983,146명)	표준화발생률*	108.9	95.6	100.9	110.1	114.7	116.6	135.2	136.7	119.6	124.7	113.8
2019년	발생수	44,511	41,559	43,987	47,466	49,921	47,579	58,634	60,532	57,959	52,850	50,412
	조발생률	102.8	96.0	101.6	109.6	115.3	109.9	135.4	139.8	133.9	122.1	116.4
(43,294,927명)	표준화발생률*	104.9	97.9	103.6	111.8	117.6	112.2	138.4	142.9	136.7	124.5	118.6
2020년	발생수	48,096	41,136	44,242	44,685	50,859	54,409	54,884	58,076	51,352	49,351	49,154
	조발생률	110.5	94.5	101.6	102.6	116.8	125.0	126.1	133.4	117.9	113.3	112.9
(43,538,942명)	표준화발생률*	111.5	95.4	102.6	103.6	118.0	126.3	127.4	134.9	119.1	114.4	114.0
2021년	발생수	42,395	43,355	48,049	47,704	51,742	51,250	58,148	60,389	59,012	53,952	52,085
	조발생률	96.9	99.1	109.8	109.1	118.3	117.2	132.9	138.0	134.9	123.3	119.1
(43,744,542명)	표준화발생률*	96.9	99.1	109.8	109.1	118.3	117.2	132.9	138.0	134.9	123.3	119.1
2022년	발생수	46,827	46,130	47,172	47,013	54,208	54,649	59,888	63,691	58,256		
	조발생률	107.1	105.5	107.8	107.5	123.9	124.9	136.9	145.6	133.2		
(43,744,537명)	표준화발생률*	124.6	122.4	123.9	121.4	139.2	138.6	155.5	167.2	149.6		

*2021년 연앙인구기준, 성별,연령 표준화 발생률

○ ARIMA 분석: 관찰발생률/기대발생률

· 예측된 모델에서 2021년 3월부터 2022년 9월까지 우리나라 전체 인구집단에서 대상포진 발생률은 114.40건/100,000명/월, 해당기간 실제 발생률 관측치는 121.79건/100,000명/월이었음. 예측값 대비 실제 관찰값의 발생률비는 1.065 (95% 신뢰구간 1.062-1.068)로 유의한 차이를 나타내었음 (p <0.001).

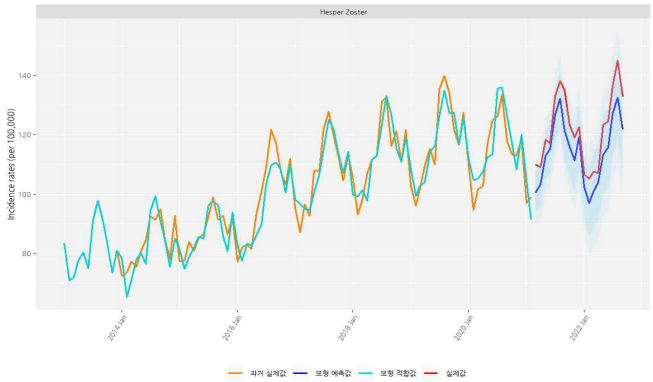


그림 2021년 3월-2022년 9월 대상포진의
기대발생률과 실제 발생률

표 2021년 3월-2022년 9월 대상포진의 기대발생률과 실제 발생률

기대발생률 (/100,000명/month)	실제발생률 (/100,000명/month)	발생률비	p-value
114.40	121.79	1.065 (1.062-1.068)	<.0001

· 또한 대부분의 성별, 연령별 세부군에서 기댓값 대비 높은 관측값이 측정되었으며, 월별로 나누어 분석한 결과에서도 기간 중 모든 월에서 기댓값 대비 유의하게 높은 값이 관찰되었음.

표 2021년 3월-2022년 9월 대상포진의 기대발생률과 실제 발생률 (성별, 연령별)

	기대발생률 (/100,000명/month)	실제발생률 (/100,000명/month)	발생률비	p-value
남성				
18-29	63.01	62.71	0.995 (0.982-1.009)	0.475
30-39	106.69	109.58	1.027 (1.016-1.038)	< 0.001
40-49	123.50	129.70	1.050 (1.041-1.060)	< 0.001
50-59	172.37	178.96	1.038 (1.031-1.046)	< 0.001
60-69	216.47	224.73	1.038 (1.031-1.046)	< 0.001
70-79	195.80	199.35	1.018 (1.008-1.028)	< 0.001
80+	159.61	163.72	1.026 (1.012-1.040)	< 0.001
여성				
18-29	41.38	42.89	1.037 (1.021-1.053)	< 0.001
30-39	74.20	76.46	1.031 (1.018-1.043)	< 0.001
40-49	84.94	86.41	1.017 (1.006-1.028)	0.002
50-59	93.84	99.00	1.055 (1.045-1.065)	< 0.001
60-69	130.13	133.68	1.027 (1.018-1.037)	< 0.001
70-79	145.22	151.19	1.041 (1.028-1.055)	< 0.001
80+	149.19	149.22	1.000 (0.981-1.020)	0.988

· 2013년-2022년 인구고령화 등으로 인한 연령·계층별 인구 구조의 차이를 고려 시, 연령, 성별 표준화발생률 산출 결과를 이용한 해석이 더 적절할 것으로 판단됨 .

2. 연관성분석(12p)

1) 연구방법(11p)

(1) 연구목적 및 연구방법

- 우리나라 인구에서 코로나19백신 접종 후 대상포진의 발생위험 평가를 위하여 자기-대조 환자군 연구(Self-Controlled Case Series, SCCS)를 수행하였음.
- 역학 6분과에서 코로나19백신 대상포진 위험평가 분석 프로토콜을 개발하였고, 임상위원회(김상일 교수, 김충종 교수, 손효주 교수)의 검토 후 최종 프로토콜을 개발하였음.

(2) 자료원

- 질병관리청 코로나19 접종 등록 정보(2021.02.26.~2022.09.30)와 국민건강보험공단의 청구 데이터베이스 연계 자료원(2002.01.01~2022.09.30)을 활용함.
- 연계 자료원에서 활용 가능한 접종기록 및 의료이용 기록 가운데 분석에 필요한 정보를 추출하여 분석 데이터셋을 구축함.

(3) 연구대상

- 다음 조건을 모두 만족하는 환자를 연구대상으로 선정하였음.

· 제1차 코로나19백신 접종 당일 행정연령 (출생년도 기준) 기준 18세 이상 · 2021년 2월 26일부터 2022년 2월 1일 사이 코로나19백신 1차 이상 접종자 · 2021년 2월 27일부터 2022년 9월 30일 사이 대상포진으로 진단받은 환자

- 연구대상 가운데 다음 기준에 해당하는 사람은 제외하였음.

· 18세 미만 청소년 · 코로나19백신 접종 이전 365일 이내 대상포진 진단 기록이 있는 환자 · 코로나19백신 접종 이전 90일 이내 코로나19 진단 기록이 있는 환자 · 외국인 · 코로나19백신 임상시험 대상자 · 국외접종자 (한 번이라도 국외 접종인 경우) · 코로나19백신 접종 정보 누락자(1차 접종 누락, 2차 접종 기록 존재) · 코로나19백신 접종 권고사항과 큰 차이가 있는 경우(ex. 1, 2차 접종 일자 동일) · 코로나19백신 1차 접종 이후 240일 이내 대상포진이 발생하지 않은 환자

(4) Exposure

- 본 연구에서는 관찰기간(2021.02.26 ~ 2022.02.01) 내 1차 접종을 실시한 환자들을 대상으로 접종 4차까지 고려한 코로나19백신 접종을 노출로 정의하였음.
- 이때 분석대상 백신의 종류 및 세부사항은 다음과 같음

제조회사	접종 차수	권장 접종 간격
모더나(Moderna)	2회	28일
옥스퍼드 대학-아스트라제네카(Oxford University-AstrAstraZenecaeneca)	2회	4~12주
얀센(Johnson&Johnson’s Janssen)	1회	-
화이자-바이오엔테크(Pfizer-BioNTech)	2회	21일 (~42일)
노바백스(Novavax)	2회	21일

- 추가적으로 교차접종에 대한 빈도를 파악함.

(5) Outcome

- 본 연구에서는 코로나19백신 접종 후 대상포진 발생 환자를 주상병 또는 부상병에서 대상포진 관련 상병으로 청구된 환자이며, 동일 명세서 내 항바이러스 처방이 있는 경우로 정의하였음.

대상포진 진단 ICD-10 code
(B02) 대상포진 (B02.0) 대상포진뇌염(G05.1*) (B02.1) 대상포진수막염(G02.0*) (B02.2) 기타 신경계통 침범을 동반한 대상포진 (B02.3) 대상포진눈병 (B02.7) 파종성 대상포진 (B02.8) 기타 합병증을 동반한 대상포진 (B02.9) 합병증이 없는 대상포진
항바이러스제 처방
acyclovir (J05AB01), famciclovir (J05AB09), valacyclovir (J05AB11)

- 대상포진 재발은 outcome에 포함하지 않음.

(6) 연구설계 및 분석방법

○ Self-Controlled Case Series Study (SCCS)

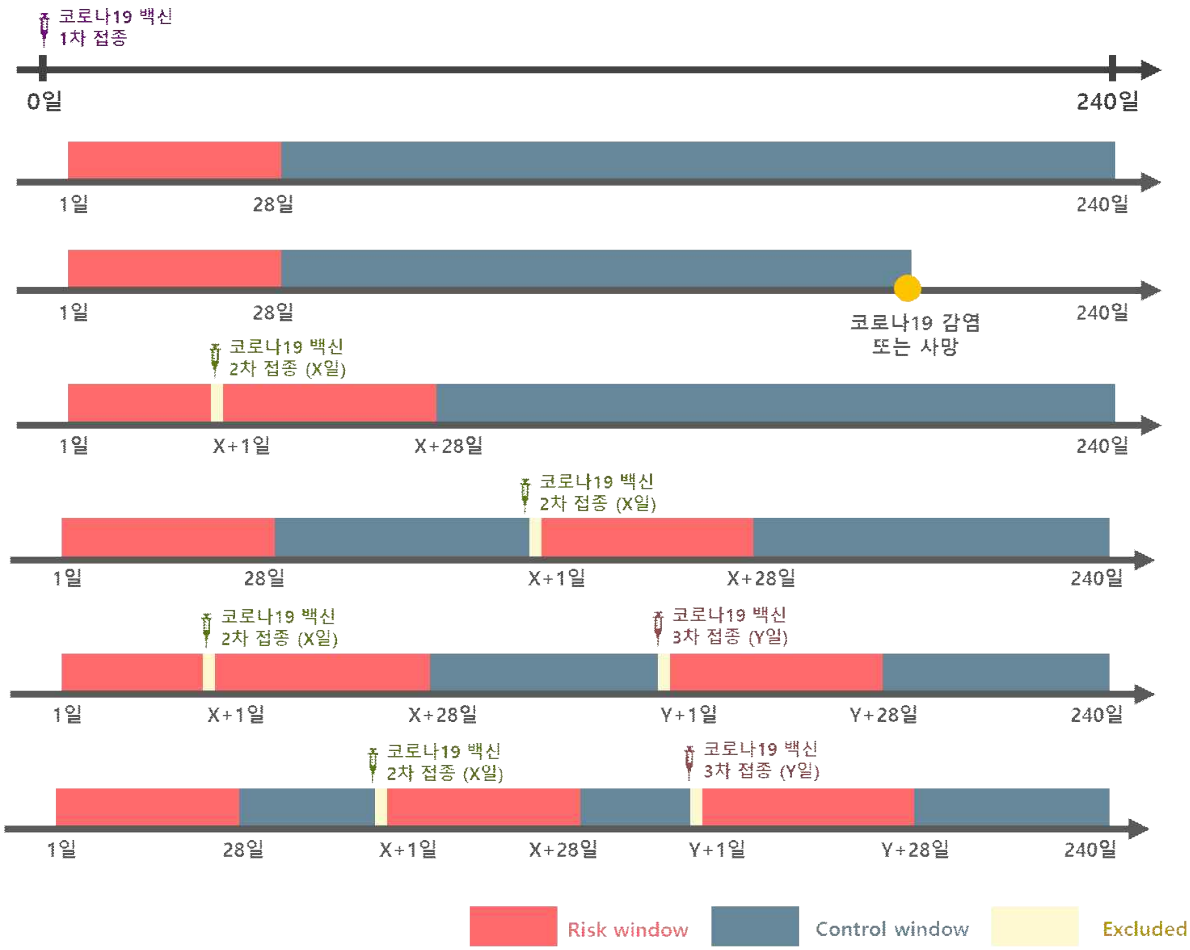
- 사전에 설정한 관찰 구간 내에 특정 이상반응이 발생한 환자에서 코로나19백신 접종 후 위험 구간에서의 특정 이상반응의 발생률과 관찰 기간에서 위험 구간을 제외한 대조 구간에서의 특정 이상반응의 발생률을 비교하는 연구설계
- 백신의 안전성 평가 시 적합한 방법으로 제안되고 있는 연구설계 방법

○ 기술분석

- 분석에 포함된 대상포진 진단 환자 연령, 성별, 지역, 건강보험 종류 등 인구사회학적 특성 및 동반질환, 약물사용력 등에 대한 기술분석을 수행하였음.
- 분석 대상 집단의 코로나19백신 접종 패턴에 대해 분석하였음.
- 위험구간에 대상포진이 발생한 환자 집단과 대조구간에 대상포진이 발생한 환자 집단 간 비교를 위하여 연속형 변수는 t-test, 범주형 변수는 카이제곱검정 또는 피셔의 정확 검정을 이용하여 검정하였음.

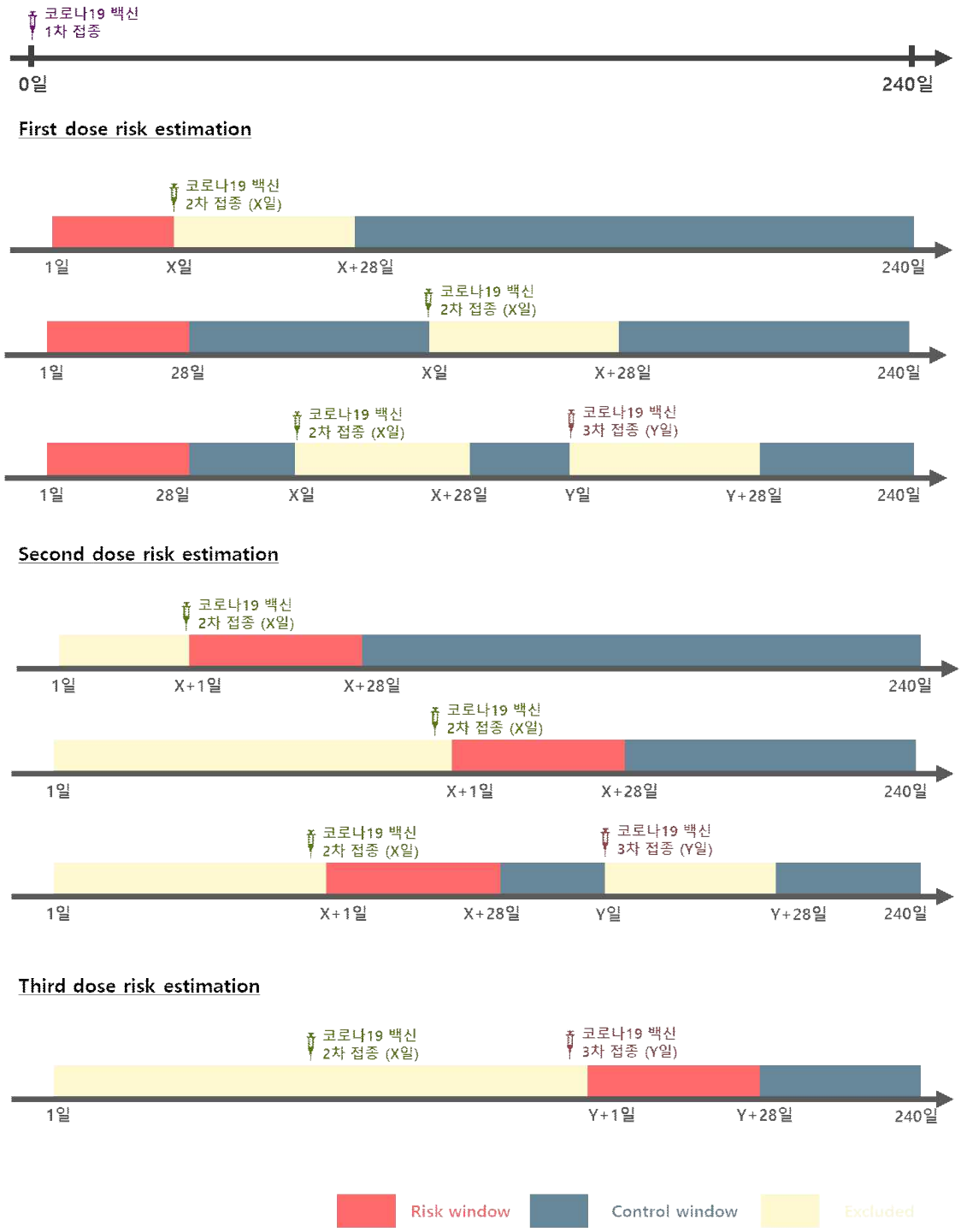
○ 일차 분석(Primary analysis)

- SCCS 연구설계를 기반으로 조건부 포아송 회귀분석을 이용하여 코로나19백신 접종 후 위험구간에서 대상포진의 발생률을 관찰기간 내 대조구간에서의 대상포진의 발생률과 비교함으로써 발생률비(incidence rate ratio, IRR)를 산출하였음. 이때 관찰구간은 240일, 위험구간은 모든 차수의 코로나19백신 접종 후 1~28일로 동일하게 설정하였으며, 비교기간은 위험기간을 제외한 기간으로 설정하였음.
- 관찰기간 내 코로나19 감염 또는 사망 시 해당 시점에 추적관찰을 종료하였음.



○ 이차 분석(Secondary analysis)

- 코로나19백신 접종 dose를 고려하여 아래와 같은 dose risk estimation을 적용한 대상포진 발생률을 분석하였음.



○ 소그룹 분석(Subgroup analysis)

- 대상포진 발생일로부터 가장 최근에 접종받은 백신종류, 인구학적 특성 및 대상포진 발생에 영향을 미칠 수 있는 특성에 따라 군을 나누어 소그룹 분석을 실시하였으며 이 때 소그룹 분석에 이용된 특성은 다음과 같음.

① 대상포진 발생일로부터 가장 최근에 접종받은 백신 종류 : 화이자, 모더나, 얀센, 아스트라제네카, 노바백스

② 접종한 백신 종류 (단일 제품 접종, combination 접종, mRNA 백신 유무 등)

③ 연령군 : 18-29세 / 30-39세 / 40-49세 / 50-59세 / 60-69세 / 70-79세 / 80세 이상

④ 기저질환 : 동반상병지수(Charlson comorbidity index) 5점 이상과 미만

· Comorbidities (접종 이전 1년)
Diabetes, Hypertension, Myocardial infarction
Congestive heart failure, Cerebrovascular disease
Chronic pulmonary disease, Liver disease, Autoimmune disease, Renal disease, Rheumatoid arthritis, AIDS/HIV, Cancer, Inflammatory bowel disease, Organ transplantation

· Medication use (접종 이전 1년)
Systemic corticosteroid, Interleukin-6 / TNF-a
Anticancer drugs, Other Immunosuppressants

⑤ 사회경제학적 수준 : 건강보험 가입자 / 의료급여 대상자, 지역

○ 민감도 분석(Sensitivity analysis)

- 일차 분석에서 위험기간의 길이를 접종 후 1~14일, 1~42일, 1~56일로 설정하여 코로나19백신 접종 후 위험구간에서 대상포진의 위험을 관찰기간 내 대조구간에서의 대상포진 발생률과 비교함으로써 발생률비를 산출하였음.

- 일차 분석에서 대상으로 했던 인구집단 중 코로나19백신 접종 이전 3년 이내 대상포진 감염 이력이 있는 환자를 제외하여 코로나19백신 접종 후 위험구간에서 대상포진의 위험을 관찰기간 내 대조구간에서의 대상포진 발생률과 비교하여 발생률비를 산출하였음.

- 일차 분석에서 대상으로 했던 인구집단 중 대상포진 발생 이전 코로나 감염자를 제외하여 코로나19백신 접종 후 위험구간에서 대상포진의 위험을 관찰기간 내 대조구간에서의 대상포진 발생률과 비교하여 발생률비를 산출하였음.

3) 분석결과

(1) 연구대상자 산출

- 2021년 2월 26일부터 2022년 2월 1일 사이 코로나19백신 1차 접종 당일 행정연령(출생년도 기준) 기준 18세 이상 성인 중 2021년 2월 27일부터 2022년 9월 30일 사이에 대상포진을 진단받은 환자는 1,325,975명이었음.
- 제외기준에 만족하는 사람을 제외한 관심 연구대상자인 코로나19백신 접종 후 대상포진 발생한 환자는 208,107명이었음.

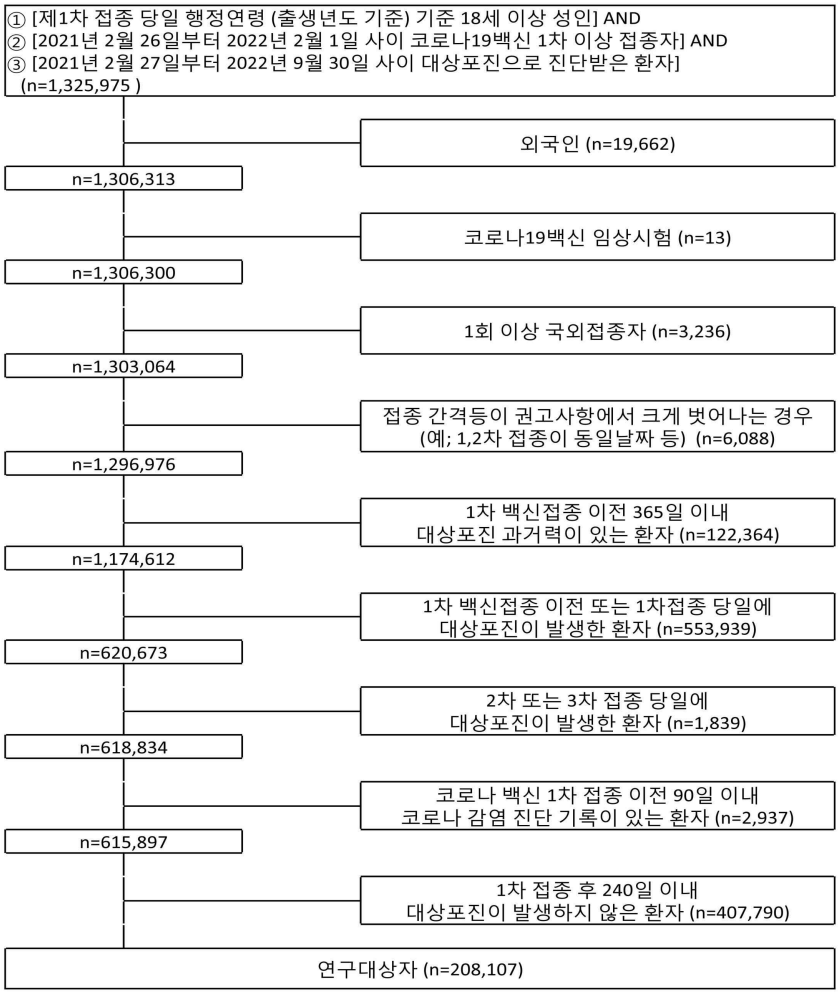


그림 코로나19백신과 대상포진 간의 연관성 분석을 위한
연구대상자 선정 Flow chart

(2) 기술분석

- 연구대상자 208,107명을 기반으로 코로나19백신 접종 후 위험구간에서 대상포진 발생한 환자(events in risk interval)와 대조구간(events in control interval)에서 발생한 환자에 대한 연령, 성별 등 인구사회학적 특성에 따른 기술분석을 수행함.
- 대상포진 발생 인원 208,107명의 평균연령은 49.6세이며, 여성의 비율이 60%를 차지하였음. 코로나19백신 접종 이전 1년 이내 한 차례라도 전신성 코르티코이드 처방 기록이 있는 환자는 64,651명(31.1%)으로 확인되었음.
- 위험기간에 대상포진 발생한 57,183명의 경우 평균나이는 53.6세였으며, 대조기간에 발생한 137,759명의 경우는 48.7세이었음.
- 1차 접종한 백신 종류는 Pfizer-BioNTech 백신 59.5%, Moderna 백신 20.0% 순 이었고, 2차 접종 역시 Pfizer-BioNTech 백신 60.2%, Moderna 백신 19.3% 순 이었음. 3차 접종은 하지 않은 사람이 42.5%이었고 Pfizer-BioNTech 백신 38.6%, Moderna 백신 18.5% 순 이었음. 4차접종은 하지않은 사람이 99.9%로 대부분이었음. 대상포진 진단과 가장 가까운 접종 백신 종류는 Pfizer-BioNTech 백신이 65.8%로 가장 많았고 2차 접종 이후에 가장 많이 발생하였음(51.7%).

표 대상포진 발생환자에서 위험구간(접종 후 1-28일) 내에 발생한 경우와 대조구간 내에 발생한 경우의 인구학적 특성

	Total		Risk interval		Control interval		
	N	(%)	N	(%)	N	(%)	p-value
	208,107*	(100)	57,183	(100)	137,759	(100)	
Age							<.0001
mean ± SD	49.57 ± 15.49		53.58 ± 16.14		48.68 ± 14.99		
median (IQR)	50 (38-60)		52 (42-65)		49 (38-58)		
18-29	24,013	(11.5)	4,968	(8.7)	16,372	(11.9)	
30-39	32,708	(15.7)	7,053	(12.3)	22,391	(16.3)	
40-49	46,230	(22.2)	10,315	(18.0)	31,890	(23.1)	
50-59	52,309	(25.1)	13,104	(22.9)	37,006	(26.9)	
60-69	31,132	(15.0)	12,156	(21.3)	18,348	(13.3)	
70-79	14,642	(7.0)	6,546	(11.4)	7,882	(5.7)	
80+	7,073	(3.4)	3,041	(5.3)	3,870	(2.8)	
Sex							<.0001
Male	83,204	(40.0)	23,196	(40.6)	55,127	(40.0)	
Femele	124,903	(60.0)	33,987	(59.4)	82,632	(60.0)	
Insurance type							<.0001
Health insurance	202,360	(97.2)	55,385	(96.9)	134,111	(97.4)	
Medicaid aid	5,747	(2.8)	1,798	(3.1)	3,648	(2.6)	
Region							
Metropolitan city	147,592	(70.9)	39,688	(69.4)	97,849	(71.0)	<.0001
Rular areas	60,515	(29.1)	17,495	(30.6)	39,910	(29.0)	
Comorbidities (접종 이전 1년)							
Charlson Comorbidity Index							<.0001
mean ± SD	1.04 ± 1.64		1.22 ± 1.76		0.99 ± 1.60		
median (IQR)	0 (0-1)		1 (0-2)		0 (0-1)		
< 5	198,703	(95.5)	53,897	(94.3)	131,984	(95.8)	
≥ 5	9,404	(4.5)	3,286	(5.7)	5,775	(4.2)	
Diabetes	34,430	(16.5)	11,806	(20.6)	21,297	(15.5)	<.0001
Hypertension	49,693	(23.9)	17,403	(30.4)	30,600	(22.2)	<.0001
Hyperlipidemia	71,068	(34.1)	23,087	(40.4)	44,902	(32.6)	<.0001
Myocardial infarction	1,430	(0.7)	496	(0.9)	863	(0.6)	<.0001

Congestive heart failure	6,072	(2.9)	2,100	(3.7)	3,715	(2.7)	<.0001
Disorders of thyroid gland	32,257	(15.5)	9,347	(16.3)	21,050	(15.3)	<.0001
Inflammatory bowel disease	11,980	(5.8)	3,505	(6.1)	7,721	(5.6)	<.0001
Autoimmune disease	25,152	(12.1)	7,328	(12.8)	16,326	(11.9)	<.0001
Mild liver disease	38,373	(18.4)	11,731	(20.5)	24,681	(17.9)	<.0001
Moderate or severe liver disease	352	(0.2)	102	(0.2)	236	(0.2)	0.7202
Peripheral vascular disease	19,958	(9.6)	6,877	(12.0)	12,277	(8.9)	<.0001
Cerebrovascular disease	10,637	(5.1)	3,842	(6.7)	6,379	(4.6)	<.0001
Chronic pulmonary disease	27,995	(13.5)	8,560	(15.0)	17,720	(12.9)	<.0001
Renal disease	3,575	(1.7)	1,183	(2.1)	2,224	(1.6)	<.0001
Rheumatoid arthritis	7,344	(3.5)	2,148	(3.8)	4,798	(3.5)	0.0024
Solid tumor	10,666	(5.1)	3,164	(5.5)	6,983	(5.1)	<.0001
Metastatic solid tumor	1,135	(0.5)	302	(0.5)	765	(0.6)	0.4790
Leukemia and lymphoma	789	(0.4)	221	(0.4)	526	(0.4)	0.8721
Peptic ulcer	33,083	(15.9)	10,086	(17.6)	21,217	(15.4)	<.0001
Pregnancy	2,861	(1.4)	566	(1.0)	1,878	(1.4)	<.0001
Organ transplantation	559	(0.3)	171	(0.3)	361	(0.3)	0.1529
AIDS/HIV	109	(0.1)	32	(0.1)	72	(0.1)	0.7471
Medication use (접종 이전 1년)							
Systemic corticosteroid	64,651	(31.1)	19,803	(34.6)	41,380	(30.0)	<.0001
Interleukin-6	103	(0.0)	22	(0.0)	73	(0.1)	0.2151
TNF-alpha	259	(0.1)	60	(0.1)	179	(0.1)	0.1557
Anticancer drugs	4,397	(2.1)	1,236	(2.2)	2,928	(2.1)	0.6164
Other Immunosuppressants	11,925	(5.7)	536	(0.9)	11,281	(8.2)	0.8760

*위험구간(접종 후 1-28일) 내에 발생한 환자 57,183명, 대조구간 내에 발생한 환자 137,759명, 코로나 감염 등 으로 censoring 된 환자 13,165명

Abbreviation: SD, standard deviation; IQR, interquartile range; AIDS/HIV, acquired immune deficiency syndrome/human immunodeficiency virus; TNF-alpha, tumor necrosis factor-alpha.

표 대상포진 발생환자에서 위험구간(접종 후 1-28일) 내에 발생한 경우와 대조구간 내에 발생한 경우의 코로나19백신 접종 특성

	Total		Risk interval		Control interval		p-value
	N	(%)	N	(%)	N	(%)	
	208,107	(100)	57,183	(100)	137,759	(100)	
Type of first dose							<.0001
Pfizer-BioNTech	123,839	(59.5)	30,234	(52.9)	84,165	(61.1)	
AstrAstraZenecaeneca	38,153	(18.3)	16,754	(29.3)	21,008	(15.2)	
Moderna	41,664	(20.0)	8,775	(15.3)	29,664	(21.5)	
Jassen	4,451	(2.1)	1,420	(2.5)	2,922	(2.1)	
Type of second dose							<.0001
Pfizer-BioNTech	125,377	(60.2)	31,027	(54.3)	84,993	(61.7)	
1차 AstraZeneca	4,120	(3.3)	1,755	(5.7)	2,271	(2.7)	
1차 Moderna	421	(0.3)	73	(0.2)	276	(0.3)	
1차 Pfizer-BioNTech	120,836	(96.4)	29,199	(94.1)	82,446	(97.0)	
AstraZeneca	32,872	(15.8)	14,731	(25.8)	17,854	(13.0)	
1차 AstraZeneca	32,872	(100)	14,731	(100)	17,854	(100)	
Moderna	40,184	(19.3)	8,346	(14.6)	28,749	(20.9)	
1차 AstraZeneca	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	
1차 Moderna	40,181	(100)	8,346	(100)	28,746	(100)	
1차 Pfizer-BioNTech	2	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	
Novavax	114	(0.1)	48	(0.1)	61	(0.0)	
1차 AstraZeneca	4	(0.0)	1	(0.0)	3	(0.0)	
1차 Moderna	36	(0.1)	16	(0.2)	20	(0.1)	
1차 Pfizer-BioNTech	74	(0.2)	31	(0.4)	38	(0.1)	
Not vaccinated	9,560	(4.6)	3,031	(5.3)	6,102	(4.4)	

1차 AstraZeneca	1,156	(12.1)	267	(8.8)	879	(14.4)	
1차 Moderna	1,026	(10.7)	340	(11.2)	622	(10.2)	
1차 Pfizer-BioNTech	2,927	(30.6)	1,004	(33.1)	1,679	(27.5)	
1차 Jassen	4,451	(46.6)	1,420	(46.8)	2,922	(47.9)	
Type of third dose							<.0001
Pfizer-BioNTech	80,372	(38.6)	27,447	(48.0)	48,936	(35.5)	
2차 AstraZeneca	7,970	(9.9)	4,122	(15.0)	3,797	(7.8)	
2차 Moderna	1,052	(1.3)	278	(1.0)	694	(1.4)	
2차 Pfizer-BioNTech	70,605	(87.8)	22,783	(83.0)	43,974	(89.9)	
2차 not vaccinated	745	(0.9)	264	(1.0)	471	(1.0)	
Jassen	64	(0.0)	16	(0.0)	46	(0.0)	
1차 Jassen	64	(100)	16	(100)	46	(100)	
Moderna	38,560	(18.5)	15,272	(26.7)	22,043	(16.0)	
2차 AstraZeneca	15,983	(41.4)	9,024	(59.1)	6,906	(31.3)	
2차 Moderna	19,299	(50.0)	5,104	(33.4)	13,060	(59.2)	
2차 Pfizer-BioNTech	414	(1.1)	126	(0.8)	269	(1.2)	
2차 not vaccinated	2,864	(7.4)	1,018	(6.7)	1,808	(8.2)	
Novavax	653	(0.3)	191	(0.3)	437	(0.3)	
2차 AstraZeneca	17	(2.6)	5	(0.0)	11	(0.0)	
2차 Moderna	194	(29.7)	56	(0.4)	132	(0.6)	
2차 Pfizer-BioNTech	428	(65.5)	127	(0.8)	284	(1.3)	
2차 Novavax	4	(0.6)	2	(0.0)	2	(0.0)	
2차 not vaccinated	10	(1.5)	1	(0.0)	8	(0.0)	
Not vaccinated	88,458	(42.5)	14,257	(24.9)	66,297	(48.1)	
2차 AstraZeneca	8,902	(10.1)	1,580	(11.1)	7,140	(10.8)	
2차 Moderna	19,639	(22.2)	2,908	(20.4)	14,863	(22.4)	
2차 Pfizer-BioNTech	53,930	(61.0)	7,991	(56.0)	40,466	(61.0)	
2차 Novavax	110	(0.1)	46	(0.3)	59	(0.1)	
2차 not vaccinated	5,877	(6.6)	1,732	(12.1)	3,769	(5.7)	
Type of fourth dose							<.0001
Pfizer-BioNTech	249	(0.1)	82	(0.1)	152	(0.1)	
3차 Novavax	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.7)	
3차 Moderna	16	(6.4)	2	(2.4)	14	(9.2)	
3차 Pfizer-BioNTech	232	(93.2)	80	(97.6)	137	(90.1)	
Moderna	26	(0.0)	10	(0.0)	14	(0.0)	
3차 Moderna	26	(100)	10	(100)	14	(100)	
Novavax	9	(0.0)	3	(0.0)	5	(0.0)	
3차 Novavax	2	(22.2)	0	(0.0)	1	(0.7)	
3차 Moderna	2	(22.2)	1	(1.2)	1	(0.7)	
3차 Pfizer-BioNTech	5	(55.6)	2	(2.4)	3	(2.0)	
Not vaccinated	207,823	(99.9)	57,088	(99.8)	137,588	(99.9)	
3차 Jassen	64	(0.0)	16	(0.1)	46	(0.1)	
3차 Moderna	38,516	(18.5)	15,259	(107.0)	22,014	(33.2)	
3차 Pfizer-BioNTech	80,135	(38.6)	27,365	(191.9)	48,796	(73.6)	
3차 Novavax	650	(0.3)	191	(1.3)	435	(0.7)	
3차 not vaccinated	88,458	(42.6)	14,257	(100)	66,297	(100)	
Number of doses received prior to Herpes Zoster diagnosis							
1st dose	6,362	(3.1)	1,980	(3.5)	4,000	(2.9)	<.0001
2nd dose	107,613	(51.7)	17,293	(30.2)	82,679	(60.0)	
3rd dose	94,105	(45.2)	37,888	(66.3)	51,078	(37.1)	
4th dose	27	(0.0)	22	(0.0)	2	(0.0)	
Vaccine product immediately preceding to Herpes Zoster diagnosis							<.0001
AstraZeneca	11,231	(5.4)	2,027	(3.5)	9,007	(6.5)	
Jassen	911	(0.4)	141	(0.2)	708	(0.5)	
Moderna	58,988	(28.3)	18,547	(32.4)	37,260	(27.0)	
Pfizer-BioNTech	136,835	(65.8)	36,407	(63.7)	90,727	(65.9)	

Novavax	142	(0.1)	61	(0.1)	57	(0.0)	
Days from vaccination to Herpes Zoster diagnosis							<.0001
mean ± SD	68.61 ± 52.53		14.61 ± 7.90		85.3 ± 45.02		
median (IQR)	56 (26–99)		14 (8–21)		75 (48–112)		

Abbreviation: SD, standard deviation; IQR, interquartile range

(3) 일차 분석(Primary analysis)

- 코로나19백신 접종 이후 위험구간과 대조구간에서의 대상포진 발생률을 비교하는 분석을 수행하였음.
- 백신접종 이후 28일 위험구간에서 대조구간 대비 crude IRR (95% CI)은 0.94 (0.93-0.95)로 나타났으며, adjusted IRR 1.11 (1.10-1.12)로 나타났음.

표 코로나19백신 접종 후 대상포진 발생위험에 대한 일차 분석(Primary analysis) 결과

Risk interval term	No. of cases		person years		Incidence rate / person year		Crude IRR (95% CI)	adjusted IRR* (95% CI)
	risk interval	control interval	risk interval	control interval	risk interval	control interval		
28 days	57,183	137,759	39,375.87	89,245.10	1.452	1.544	0.94 (0.93-0.95)	1.11 (1.10-1.12)
1-14 days	28,981	137,759	20,095.67	89,245.10	1.442	1.544	0.93 (0.92-0.95)	1.10 (1.09-1.12)
15-28 days	28,202	137,759	19,279.82	89,245.10	1.463	1.544	0.95 (0.94-0.96)	1.04 (1.02-1.05)

*보정변수: calendar month, Abbreviation: IRR, incidence rate ratio

(4) 이차 분석(Secondary analysis)

- 코로나19백신 접종 dose별 대상포진 발생위험도를 분석하였음.
- 코로나19백신 1차 접종 이후 crude IRR (95% CI)은 0.08 (0.08-0.09)로, adjusted IRR (95% CI)은 0.18 (0.17-0.19), 2차 접종 이후 crude IRR (95% CI)은 0.66(0.65-0.67), adjusted IRR (95% CI)은 0.98 (0.96-0.99), 3차 이상 접종의 경우, crude IRR (95% CI) 1.17 (1.15-1.18), adjusted IRR (95% CI)은 0.88 (0.87-0.89)로 유의한 결과를 확인할 수 있음.

표 코로나19백신 접종 후 대상포진 발생위험에 대한 이차 분석(secondary analysis) 결과

Risk interval term	No. of cases		person years		Incidence rate / person year		Crude IRR (95% CI)	adjusted IRR* (95% CI)
	risk interval	control interval	risk interval	control interval	risk interval	control interval		
1st dose								
28 days	1,980	137,759	15,297.68	89,245.10	0.129	1.544	0.08 (0.08-0.09)	0.18 (0.17-0.19)
1-14 days	1,041	137,759	7,976.22	89,245.10	0.131	1.544	0.09 (0.08-0.09)	0.18 (0.17-0.19)
15-28 days	939	137,759	7,321.44	89,245.10	0.128	1.544	0.08 (0.08-0.09)	0.16 (0.15-0.17)
2nd dose								
28 days	17,293	131,502	15,208.55	76,606.46	1.137	1.717	0.66 (0.65-0.67)	0.98 (0.96-0.99)
1-14 days	8,883	131,502	7,606.84	76,606.46	1.168	1.717	0.68 (0.67-0.70)	1.01 (0.98-1.03)
15-28 days	8,410	131,502	7,601.69	76,606.46	1.106	1.717	0.65 (0.63-0.66)	0.86 (0.84-0.88)
1st, 2nd dose								
28 days	19,273	137,759	30,506.23	89,245.10	0.632	1.544	0.41 (0.40-0.42)	0.74 (0.73-0.75)
1-14 days	9,924	137,759	15,583.06	89,245.10	0.637	1.544	0.41 (0.40-0.42)	0.75 (0.73-0.76)
15-28 days	9,349	137,759	14,923.13	89,245.10	0.626	1.544	0.41 (0.40-0.42)	0.64 (0.62-0.65)
≥ 3rd dose								
28 days	37,910	51,079	8,669.63	13,919.04	4.274	3.670	1.17 (1.15-1.18)	0.88 (0.87-0.89)
1-14 days	19,057	51,079	4,512.60	13,919.04	4.223	3.670	1.15 (1.13-1.17)	0.90 (0.88-0.91)
15-28 days	18,853	51,079	4,357.02	13,919.04	4.327	3.670	1.18 (1.16-1.20)	1.04 (1.02-1.05)

*보정변수: calendar month, Abbreviation: IRR, incidence rate ratio

(5) 소그룹 분석(Subgroup analysis)

- 사전에 정의된 소그룹인 성별, 연령군, 사회적경제학적 수준, 지역, 기저질환 등에 대해 코로나19백신 접종 이후 위험구간 28일에 대해 대조구간에 대비 대상포진 발생률을 비교하였음.
- 연령에 따라 calender month로 보정한 대상포진 발생률의 차이가 있었으며, 나이가 높아질수록 adjusted IRR이 높아지는 경향성이 나타났음. (adjusted IRR (95% CI), 18-29세: 0.93 (0.90-0.97); 30-39세: 0.98 (0.95-1.01); 40-49세: 0.95 (0.92-0.97); 50-59세: 1.02 (1.00-1.04); 60-69세: 1.38 (1.34-1.41); 70-79세: 1.41 (1.36-1.46); 80세 이상: 1.37 (1.30-1.44);)
- 고혈압 (adjusted IRR (95% CI), 1.24 (1.21-1.26)), 당뇨 (adjusted IRR (95% CI), 1.24 (1.21-1.27)과 같은 만성질환이 있는 경우 대상포진의 발생위험도가 동반상병이 없는 경우보다 높았으며, 동반상병지수(Charlson comorbidity index)가 5점 이상인 경우 adjusted IRR이 1.26 (1.21-1.32) 으로 5점 미만인 경우 (adjusted IRR (95% CI), 1.10(1.09-1.12)) 보다 높게 나타났음.
- 암환자 (adjusted IRR (95% CI), 1.19 (1.14-1.24))나 심혈관질환 환자, 전신성 코티코스테로이드 처방 기록이 있는 환자 (adjusted IRR (95% CI), 1.18(1.16-1.20))에서도 대상포진의 발생위험도가 높게 나타났으나, 이전 항암제 및 면역억제제 사용력에 따라서는 사용 유무에 따른 발생위험도 증가가 관찰되지 않았음.

표 코로나19백신 접종 후 대상포진 발생위험에 대한 소그룹 분석(subgroup analysis) 결과 (1)

	Total pts in subgroup (N)	No. of cases		person years		Incidence rate / person year		Crude IRR (95% CI)	adjusted IRR* (95% CI)
		risk interval	control interval	risk interval	control interval	risk interval	control interval		
Sex									
male	83,204	23,196	55,127	15,733.61	35,826.80	1.474	1.539	0.96 (0.94-0.97)	1.15 (1.13-1.17)
female	124,903	33,987	82,632	23,642.26	53,418.40	1.438	1.547	0.93 (0.92-0.94)	1.09 (1.07-1.10)
Age									
18-29	24,013	4,968	16,372	4,304.72	9,948.02	1.154	1.646	0.70 (0.68-0.72)	0.93 (0.90-0.97)
30-39	32,708	7,053	22,391	5,674.31	13,842.87	1.243	1.618	0.77 (0.75-0.79)	0.98 (0.95-1.01)
40-49	46,230	10,315	31,890	8,650.92	19,423.55	1.192	1.642	0.73 (0.71-0.74)	0.95 (0.92-0.97)
50-59	52,309	13,104	37,006	10,523.21	22,556.48	1.245	1.641	0.76 (0.74-0.77)	1.02 (1.00-1.04)
60-69	31,132	12,156	18,348	6,138.23	13,799.99	1.980	1.330	1.49 (1.46-1.52)	1.38 (1.34-1.41)
70-79	14,642	6,546	7,882	2,865.12	6,505.68	2.285	1.212	1.86 (1.83-1.95)	1.41 (1.36-1.46)
80+	7,073	3,041	3,870	1,219.34	3,168.50	2.494	1.221	2.04 (1.95-2.14)	1.37 (1.30-1.44)
Insurance type									
Health insurance	202,360	55,385	134,111	38,288.41	86,776.86	1.447	1.545	0.94 (0.93-0.95)	1.11 (1.10-1.12)
Medicaid aid	5,747	1,798	3,648	1,087.46	2,468.24	1.653	1.478	1.12 (1.06-1.18)	1.17 (1.10-1.24)
Region									
Metropolitan city	147,592	39,688	97,849	27,773.53	63,102.01	1.429	1.551	0.92 (0.91-0.93)	1.11 (1.09-1.12)
Rular areas	60,515	17,495	39,910	11,602.33	26,143.09	1.508	1.527	0.99 (0.97-1.01)	1.13 (1.11-1.15)
Comorbidities									
Diabetes mellitus									
Yes	34,430	11,806	21,297	6,726.53	14,924.20	1.755	1.427	1.23 (1.2-1.26)	1.24 (1.21-1.27)
No	173,677	45,377	116,462	32,649.34	74,320.90	1.390	1.567	0.89 (0.88-0.9)	1.08 (1.07-1.09)
Hypertension									
Yes	49,693	17,403	30,600	9,722.00	21,643.84	1.790	1.414	1.27 (1.24-1.29)	1.24 (1.21-1.26)
No	158,414	39,780	107,159	29,653.87	67,601.26	1.341	1.585	0.85 (0.84-0.86)	1.05 (1.04-1.07)
Hyperlipidemia									
Yes	71,068	23,087	44,902	13,869.86	30768.66	1.665	1.459	1.14 (1.12-1.16)	1.20 (1.18-1.22)
No	137,039	34,096	92,857	25,506.01	58,476.45	1.337	1.588	0.84 (0.83-0.85)	1.05 (1.03-1.06)
Myocardial infarction									
Yes	1,430	496	863	273.2	620.57	1.815	1.391	1.31 (1.17-1.45)	1.26 (1.13-1.41)

No	206,677	56,687	136,896	39,102.66	88,624.53	1.450	1.547	0.94 (0.93–0.95)	1.11 (1.10–1.12)
Congestive heart failure									
Yes	6,072	2,100	3,715	1,143.83	2,640.32	1.836	1.407	1.31 (1.24–1.38)	1.24 (1.17–1.31)
No	202,035	55,083	134,044	38,232.04	86,604.78	1.441	1.548	0.93 (0.92–0.94)	1.11 (1.10–1.12)
Inflammatory bowel disease									
Yes	11,980	3,505	7,721	2,283.99	5,115.21	1.535	1.501	1.02 (0.98–1.06)	1.14 (1.10–1.19)
No	196,127	53,678	130,038	37,091.88	84,129.90	1.447	1.546	0.94 (0.93–0.95)	1.11 (1.10–1.12)
Liver disease									
Yes	38,458	11,755	24,740	7,453.12	16,562.07	1.577	1.494	1.06 (1.03–1.08)	1.16 (1.13–1.19)
No	169,649	45,428	113,019	31,922.75	72,683.03	1.423	1.555	0.92 (0.91–0.93)	1.10 (1.09–1.11)
Autoimmune disease									
Yes	25,152	7,328	16,326	4,810.52	10,772.57	1.523	1.516	1.01 (0.98–1.03)	1.14 (1.10–1.17)
No	182,955	49,855	121,433	34,565.35	78,472.53	1.442	1.547	0.93 (0.92–0.94)	1.11 (1.10–1.12)
peripheral vascular disease									
Yes	19,958	6,877	12,277	3,890.66	8,666.68	1.768	1.416	1.25 (1.21–1.29)	1.23 (1.19–1.27)
No	188,149	50,306	125,482	35,485.20	80,578.42	1.418	1.557	0.91 (0.90–0.92)	1.10 (1.08–1.11)
Cerebrovascular disease									
Yes	10,637	3,842	6,379	2,030.76	4,622.28	1.892	1.380	1.37 (1.32–1.43)	1.28 (1.22–1.33)
No	197,470	53,341	131,380	37,345.11	84,622.82	1.428	1.553	0.92 (0.91–0.93)	1.10 (1.09–1.11)
Chronic pulmonary disease									
Yes	27,995	8,560	17,720	5,326.72	11,975.82	1.607	1.480	1.09 (1.06–1.12)	1.18 (1.15–1.21)
No	180,112	48,623	120,039	34,049.15	77,269.28	1.428	1.554	0.92 (0.91–0.93)	1.10 (1.09–1.11)
Renal disease									
Yes	3,575	1,183	2,224	667.57	1,546.72	1.772	1.438	1.23 (1.15–1.32)	1.23 (1.14–1.32)
No	204,532	56,000	135,535	38,708.30	87,698.38	1.447	1.545	0.94 (0.93–0.95)	1.11 (1.10–1.12)
Rheumatoid arthritis									
Yes	7,344	2,148	4,789	1,420.53	3,144.09	1.512	1.523	0.99 (0.95–1.04)	1.12 (1.06–1.18)
No	200,763	55,035	132,970	37,955.33	86,101.02	1.450	1.544	0.94 (0.93–0.95)	1.11 (1.10–1.12)
Disorders of thyroid gland									
Yes	32,257	9,347	21,050	6,149.66	13,864.77	1.52	1.518	1.00 (0.98–1.03)	1.13 (1.10–1.16)
No	175,850	47,836	116,709	33,226.21	75,380.34	1.44	1.548	0.93 (0.92–0.94)	1.11 (1.10–1.12)
Cancer									
Yes	11,398	3,371	7,469	2,193.85	4,879.73	1.537	1.531	1.04 (0.87–1.25)	1.19 (1.14–1.24)
No	196,709	53,812	130,290	37,182	84,365.37	1.447	1.544	0.94 (0.93–0.95)	1.11 (1.10–1.12)
Organ transplantation									
Yes	559	171	361	108.47	238.67	1.576	1.513	1.04 (0.87–1.25)	1.30 (1.08–1.56)
No	207,548	57,012	137,398	39,267.39	89,006.43	1.45	1.544	0.94 (0.93–0.95)	1.11 (1.10–1.12)
AIDS/HIV									
Yes	109	32	72	20.98	47.35	1.525	1.520	1.00 (0.67–1.51)	-
No	207,998	57,151	137,687	39,354.89	89,197.75	1.452	1.544	0.94 (0.93–0.95)	1.11 (1.10–1.12)
Charlson comorbidity index									
< 5	198,703	53,897	131,984	37,572.38	85,177.01	1.434	1.550	0.93 (0.92–0.94)	1.10 (1.09–1.12)
≥ 5	9,404	3,286	5,775	1,803.49	4,068.09	1.822	1.420	1.24 (1.23–1.34)	1.26 (1.21–1.32)
Medication use									
Systemic corticosteroid									
Yes	64,651	19,803	41,380	12,499.21	27,795.36	1.584	1.489	1.01 (1.05–1.08)	1.18 (1.16–1.20)
No	143,456	37,380	96,379	26,876.66	61,449.74	1.391	1.568	0.89 (0.88–0.90)	1.08 (1.06–1.09)
TNF-alpha + Interleukin-6 + Other Immunosuppressants									
Yes	2,206	598	1,479	420.07	943.74	1.424	1.567	0.91(0.83–0.90)	1.15(1.04–1.27)
No	205,901	56,585	136,280	38,995.80	88,301.37	1.453	1.543	0.94(0.93–0.95)	1.11(1.11–1.12)
Anticancer drugs									
Yes	4,397	1,236	2,928	836.06	1,872.15	1.478	1.564	0.95 (0.89–1.01)	1.14 (1.06–1.22)
No	203,710	55,947	134,831	38,539.81	87,372.96	1.452	1.543	0.94 (0.93–0.95)	1.11 (1.10–1.22)

*보정변수: calendar month;
Abbreviation: IRR, incidence rate ratio, AIDS/HIV, acquired immune deficiency syndrome/human immunodeficiency virus; TNF-alpha, tumor necrosis factor-alpha.

- 대상포진 발생 이전 접종 백신 종류별 소그룹 분석 결과 Moderna 백신 접종자 (adjusted IRR (95% CI), 1.43 (1.41-1.46)), Pfizer-BioNTech 접종자 (adjusted IRR (95% CI), 1.08 (1.06-1.09)에서 대상포진 발생 위험이 유의하게 나타났으며, mRNA 백신(Pfizer-BioNTech, Moderna) 과 다른 기전의 백신(AstraZeneca, Novavax, Janssen) 으로 나누어 분석한 결과에서도 mRNA 백신 접종자에서 대상포진 발생 위험이 유의하게 높았음. (adjusted IRR (95% CI), 1.17(1.16-1.18)
- 전체 코로나19백신 접종 양상에 따른 소그룹 분석 결과 한 종류의 백신만 맞은 사람들에서는 유의한 위험도가 관찰되지 않았으나, 여러 회사의 제품을 교차접종한 사람들에서는 대상포진의 발생 위험도가 유의하게 나타났음. (adjusted IRR (95% CI), 1.56(1.52-1.60)
- mRNA 백신 접종 여부에 따른 소그룹 분석 결과 mRNA 백신을 한번 이상 접종한 사람들에서 대상포진 발생 위험도가 유의하게 높았고(adjusted IRR (95% CI), 1.16(1.15-1.18), 한번 이상 접종한 사람들 중에서는 mRNA 백신만 접종한 사람들보다 mRNA백신과 다른 기전의 백신을 교차접종받은 사람들에서 높은 위험도가 관찰되었음. (adjusted IRR (95% CI), 1.55(1.52-1.59)

표 코로나19백신 접종 후 대상포진 발생위험에 대한 소그룹 분석(subgroup analysis) 결과 (2)

	Total pts in subgroup (N)	No. of cases		person years		Incidence rate / person year		Crude IRR (95% CI)	adjusted IRR* (95% CI)
		risk interval	control interval	risk interval	control interval	risk interval	control interval		
Vaccine product immediately preceding to Herpes Zoster diagnosis									
Pfizer-BioNTech	127,134	36,407	90,727	25,966.60	58,106.70	1.402	1.561	0.90 (0.89-0.91)	1.08 (1.06-1.09)
AstraZeneca	11,034	2,027	9,007	1,677.43	5,449.43	1.208	1.653	0.73 (0.70-0.77)	0.93 (0.87-0.99)
Moderna	55,807	18,547	37,260	11,623.88	25,155.36	1.596	1.481	1.08 (1.06-1.10)	1.43 (1.41-1.46)
Novavax	118	61	57	28.95	56.93	2.107	1.001	2.11 (1.47-3.01)	-
Janssen	849	141	708	79	476.68	1.785	1.485	1.20 (1.00-1.44)	-
Vaccine product immediately preceding to Herpes Zoster diagnosis									
mRNA	182,941	54,954	127,987	37,590.48	83,262.06	1.462	1.537	0.95 (0.94-0.96)	1.17 (1.16-1.18)
Others	12,001	2,229	9,772	1,785.38	5,983.04	1.248	1.633	0.76 (0.73-0.80)	0.93 (0.88-0.99)
Vaccine type (1)									
Homologous	173,805	40,295	120,788	32,038.34	74,413.51	1.258	1.623	0.78 (0.77-0.78)	0.95 (0.94-0.96)
Pfizer-BioNTech	122,963	29,962	83,599	23,036.88	52,117.89	1.301	1.604	0.81 (0.80-0.82)	1.01 (1.00-1.03)
AstraZeneca	10,058	1,847	8,019	1,452.42	4,919.56	1.272	1.63	0.78 (0.74-0.82)	0.94 (0.87-1.01)
Moderna	39.951	8,349	28,535	7,480.43	16,937.66	1.116	1.685	0.66 (0.65-0.68)	0.98 (0.95-1.01)
Janssen	833	137	635	68.61	438.4	1.997	1.448	1.38 (1.15-1.66)	-
Heterologous	34,302	16,888	16,971	7,337.53	14,831.59	2.302	1.144	2.01 (1.97-2.05)	1.56 (1.52-1.60)
Vaccine type (2)									
≥ 1 mRNA	197,185	55,192	129,083	37,849.18	83,873.41	1.458	1.539	0.95 (0.94-0.96)	1.16 (1.15-1.18)
mRNA only	164,760	38,775	113,348	30,904.57	69,795.11	1.255	1.624	0.77 (0.76-0.78)	1.01 (1.00-1.03)
mRNA + others	32,425	16,417	15,735	6,944.62	14,078.30	2.364	1.118	2.12 (2.07-2.16)	1.55 (1.52-1.59)
no mRNA	10,922	1,991	8,676	1,526.69	5,371.69	1.304	1.615	0.81 (0.77-0.85)	0.97 (0.90-1.03)

*보정변수: calendar month;
Abbreviation: IRR, incidence rate ratio, mRNA, messenger ribonucleic acid

(6) 민감도 분석(Sensitivity analysis)

- 코로나19백신 접종 이후 위험구간의 길이를 다르게 한 민감도 분석을 수행하였음.
- 백신접종 이후 14일, 42일, 56일의 위험구간에서 대조구간 대비 crude IRR은 14일: 0.94 (0.93-0.96); 42일: 0.97(0.96-0.98); 56일: 1.01 (0.97-1.01) 이었음.
- Calender month로 보정한 결과, 백신접종 이후 14일, 42일, 56일의 위험구간의 adjusted IRR은 14일: 1.00 (0.99-1.02); 42일: 1.38 (1.37-1.39); 56일: 1.68 (1.67-1.70) 이었음.

표 코로나19백신 접종 후 대상포진 발생위험에 대한 일차 분석에 대한 민감도분석

Risk interval term	No. of cases		person years		Incidence rate / person year		Crude IRR (95% CI)	adjusted IRR* (95% CI)
	risk interval	control interval	risk interval	control interval	risk interval	control interval		
14 days	28,981	165,961	20,095.67	108,524.92	1.442	1.529	0.94 (0.93-0.96)	1.00 (0.99-1.02)
42 days	82,957	111,985	55,694.01	72,926.90	1.489	1.535	0.97 (0.96-0.98)	1.38 (1.37-1.39)
56 days	103,739	91,203	68,253.45	60,366.44	1.520	1.512	1.01 (0.97-1.01)	1.68 (1.67-1.70)

*보정변수: calendar month, Abbreviation: IRR, incidence rate ratio

- 코로나19백신 접종 dose별 분석에 대하여 위험구간의 길이를 다르게 한(14일, 42일, 56일) 민감도 분석을 수행하였음.
- 코로나19백신 1차 접종 이후 14일, 42일, 56일의 위험구간에서 crude IRR (95% CI)은 14일: 0.09 (0.08-0.09); 42일: 0.08 (0.08-0.09); 56일: 0.09 (0.09-0.09) 이었으며, Calender month로 보정한 adjusted IRR (95% CI)은 14일 위험구간에서 0.17 (0.16-0.18), 42일 위험구간에서 0.18 (0.17-0.19), 56일 위험구간에서 0.20 (0.19-0.21)로 이었음.
- 코로나19백신 2차 접종 이후 14일, 42일, 56일의 위험구간에서 crude IRR (95% CI)은 14일: 0.65 (0.64-0.67); 42일: 0.69 (0.68-0.69); 56일: 0.70 (0.69-0.71))이었으며, Calender month로 보정한 adjusted IRR (95% CI)은 14일 위험구간에서 0.90 (0.88-0.92), 42일 위험구간에서 1.06 (1.04-1.07), 56일 위험구간에서 1.14 (1.12-1.15)로 나타남.
- 코로나19백신 3차 이상 접종의 경우, 백신 접종 이후 14일, 42일, 56일의 위험구간에서 crude IRR 14일: 1.10 (1.09-1.12); 42일: 1.23 (1.22-1.25); 56일: 1.25 (1.24-1.27))이었으며, calender month로 보정한 adjusted IRR (95% CI)은 14일 위험구간에서 0.98 (0.97-1.00), 42일 위험구간에서 0.79 (0.78-0.80), 56일 위험구간에서 0.64(0.63-0.65)이었음.
- 코로나19백신 1, 2차 이상 접종의 경우, 접종 이후 14일, 42일, 56일의 위험구간에서 Crude IRR은 14일: 0.42 (0.41-0.43); 42일: 0.47 (0.46-0.47); 56일: 0.43 (0.42-0.44)이었으며 calender month로 보정한 adjusted IRR (95% CI)은 4일 위험구간에서 0.67 (0.66-0.68), 42일 위험구간에서 0.93 (0.91-0.94), 56일 위험구간에서 0.82 (0.81-0.83)로 유의한 결과를 확인할 수 있음.

표 코로나19백신 접종 후 대상포진 발생위험에 대한 이차 분석에 대한 민감도분석

Risk interval term	No. of cases		person years		Incidence rate / person year		Crude IRR (95% CI)	adjusted IRR* (95% CI)
	risk interval	control interval	risk interval	control interval	risk interval	control interval		
1st dose								
14 days	1,041	165,961	7,970.44	108,524.92	0.132	1.529	0.09 (0.08–0.09)	0.17 (0.16–0.18)
42 days	2,592	111,985	20,035.17	72,926.90	0.129	1.535	0.08 (0.08–0.09)	0.18 (0.17–0.19)
56 days	2,959	91,203	21,777.71	60,336.44	0.136	1.512	0.09 (0.09–0.09)	0.20 (0.19–0.21)
2nd dose								
14 days	8,883	158,107	7,612.63	88,425.48	1.170	1.788	0.65 (0.64–0.67)	0.90 (0.88–0.92)
42 days	25,587	106,977	22,785.37	65,144.11	1.123	1.642	0.69 (0.68–0.69)	1.06 (1.04–1.07)
56 days	33,943	87,122	30,371.87	54,479.58	1.118	1.599	0.70 (0.69–0.71)	1.14 (1.12–1.15)
1st, 2nd dose								
14 days	9,924	165,961	15,583.07	108,524.92	0.637	1.529	0.42 (0.41–0.43)	0.67 (0.66–0.68)
42 days	36,902	91,203	52,149.58	60,336.44	0.708	1.512	0.47 (0.46–0.47)	0.93 (0.91–0.94)
56 days	28,179	111,985	42,820.54	72,926.90	0.658	1.535	0.43 (0.42–0.44)	0.82 (0.81–0.83)
≥ 3rd dose								
14 days	19,057	69,932	4,512.60	18,276.25	4.223	3.826	1.10 (1.09–1.12)	0.98 (0.97–1.00)
42 days	54,778	34,211	12,873.47	9,909.10	4.255	3.452	1.23 (1.22–1.25)	0.79 (0.78–0.80)
56 days	66,837	22,153	16,103.87	6,684.64	4.150	3.314	1.25 (1.24–1.27)	0.64 (0.63–0.65)

*보정변수: calendar month, Abbreviation: IRR, incidence rate ratio

- 코로나19백신 접종 이전 3년 이내 대상포진 감염 이력이 있는 환자를 제외한 191,435명을 대상으로 코로나19백신 접종 후 28일로 정의된 위험구간에서 Crude IRR (95% CI)이 0.94 (0.93-0.95)로 나타났으며, 백신접종 이후 14일, 42일, 56일의 위험구간에서도 유사하게 도출되었음. (14일: 0.94 (0.93-0.95); 42일: 0.96 (0.96-0.97); 56일: 1.00 (0.99-1.01))
- Calender month로 보정한 결과, 백신접종 이후 28일 위험구간에서 대조구간 대비 adjusted IRR 1.11 (1.10-1.12)로 통계적으로 유의미하게 나타났으며, 백신접종 이후 14일, 42일, 56일의 위험구간에서도 유사하게 나타났음. (14일: 0.98 (0.97-0.99); 42일: 1.37 (1.36-1.38); 56일: 1.67 (1.65-1.69))

표 코로나19백신 접종 후 대상포진 발생위험에 대한 일차 분석 (대상포진 진단 과거력 3년 제외)

Risk interval term	No. of cases		person years		Incidence rate / person year		Crude IRR (95% CI)	adjusted IRR* (95% CI)
	risk interval	control interval	risk interval	control interval	risk interval	control interval		
28 days	52,340	126,941	36,182.80	82,092.68	1.447	1.546	0.94 (0.93-0.95)	1.11 (1.10-1.12)
1-14 days	26,527	126,941	18,466.80	82,092.68	1.436	1.546	0.93 (0.92-0.94)	1.10 (1.08-1.11)
15-28 days	25,813	126,941	17,715.66	82,092.68	1.457	1.546	0.94 (0.93-0.96)	1.03 (1.02-1.05)
14 days	26,527	152,754	18,466.80	99,808.34	1.436	1.531	0.94 (0.93-0.95)	0.98 (0.97-0.99)
42 days	75,878	103,403	51,152.62	67,122.93	1.483	1.541	0.96 (0.96-0.97)	1.37 (1.36-1.38)
56 days	94,944	84,337	62,698.01	55,577.35	1.514	1.517	1.00 (0.99-1.01)	1.67 (1.65-1.69)

*보정변수: calendar month, Abbreviation: IRR, incidence rate ratio

- 코로나19백신 접종 이전 3년 이내 대상포진 감염 이력이 있는 환자를 제외한 191,435명을 대상으로 코로나19백신 접종 차수를 고려하여 dose risk estimation을 적용한 대상포진 발생률을 산출함.
- 1차 접종으로부터 대상포진 발생위험인 Crude IRR (95% CI)은 0.09 (0.08-0.09)이며, 2차 접종으로부터 대상포진 발생위험은 0.66 (0.65-0.67)이고, 3차 접종 이상은 1.16 (1.15-1.18)이며, 1, 2차 접종을 고려한 경우 0.41 (0.40-0.42)로 나타났음. Calender month로 보정한 결과, 1차 접종: 0.18 (0.17-0.19); 2차 접종: 0.97 (0.96-0.99); 3차 접종 이상: 0.88 (0.86-0.89); 1, 2차 접종을 고려한 경우 0.74 (0.73-0.75)로 나타났음.
- 위험발생 구간을 14일, 42일, 56일로 정의한 경우 Calender month로 보정한 대상포진의 발생위험이 각각 1차 접종: 0.17 (0.16-0.18), 0.18 (0.17-0.19); 0.20 (0.19-0.21); 2차 접종: 0.90 (0.88-0.92), 1.05 (1.03-1.06), 1.12 (1.11-1.14); 3차 접종 이상: 0.98 (0.96-1.00), 0.78 (0.77-0.79), 0.63 (0.62-0.65); 1, 2차 접종을 고려한 경우 0.67 (0.65-0.68), 0.81 (0.80-0.83), 0.92 (0.90-0.93)으로 나타났음.

표 코로나19백신 접종 후 대상포진 발생위험에 대한 이차 분석 (대상포진 진단 과거력 3년 제외)

Risk interval term	No. of cases		person years		Incidence rate / person year		Crude IRR (95% CI)	adjusted IRR* (95% CI)
	risk interval	control interval	risk interval	control interval	risk interval	control interval		
1st dose								
28 days	1,842	126,941	14,071.02	82,092.68	0.131	1.546	0.09 (0.08–0.09)	0.18 (0.17–0.19)
1–14 days	970	126,941	7,337.20	82,092.68	0.132	1.546	0.09 (0.08–0.09)	0.08 (0.08–0.09)
15–28 days	872	126,941	6,733.81	82,092.68	0.129	1.546	0.18 (0.17–0.19)	0.16 (0.15–0.17)
14 days	970	152,754	7,337.20	99,808.34	0.132	1.531	0.09 (0.08–0.09)	0.17 (0.16–0.18)
42 days	2,403	103,403	18,404.28	67,122.93	0.131	1.541	0.09 (0.08–0.09)	0.18 (0.17–0.19)
56 days	2,741	84,337	20,008.77	55,577.35	0.137	1.517	0.09 (0.09–0.09)	0.20 (0.19–0.21)
2nd dose								
28 days	15,921	121,189	13,988.27	70,521.17	1.138	1.718	0.66 (0.65–0.67)	0.97 (0.96–0.99)
1–14 days	8,176	121,189	6,996.50	70,521.17	1.169	1.718	0.68 (0.67–0.70)	1.00 (0.98–1.02)
15–28 days	7,745	121,189	6,991.75	70,521.17	1.108	1.718	0.65 (0.63–0.66)	0.86 (0.84–0.88)
14 days	8,176	145,527	6,996.50	81,373.66	1.169	1.788	0.65 (0.64–0.67)	0.90 (0.88–0.92)
42 days	23,510	98,805	20,960.03	59,994.96	1.122	1.647	0.68 (0.67–0.69)	1.05 (1.03–1.06)
56 days	31,199	80,601	27,935.10	50,194.66	1.117	1.606	0.70 (0.69–0.71)	1.12 (1.11–1.14)
1st + 2nd dose								
28 days	17,763	126,941	28,059.29	82,092.68	0.633	1.546	0.41 (0.40–0.42)	0.74 (0.73–0.75)
1–14 days	9,146	126,941	14,333.70	82,092.68	0.638	1.546	0.41 (0.40–0.42)	0.74 (0.73–0.76)
15–28 days	8,617	126,941	13,725.56	82,092.68	0.628	1.546	0.41 (0.40–0.42)	0.63 (0.62–0.65)
14 days	9,146	152,754	14,333.70	99,808.34	0.638	1.530	0.42 (0.41–0.43)	0.67 (0.65–0.68)
42 days	25,913	103,403	39,364.31	67,122.93	0.658	1.541	0.43 (0.42–0.43)	0.81 (0.80–0.83)
56 days	33,940	84,337	47,943.87	55,577.35	0.708	1.517	0.47 (0.46–0.47)	0.92 (0.90–0.93)
≥ 3rd dose								
28 days	34,577	46,853	8,123.51	12,772.39	4.256	3.668	1.16 (1.15–1.18)	0.88 (0.86–0.89)
1–14 days	17,381	46,853	4,133.10	12,772.39	4.205	3.668	1.15 (1.13–1.17)	0.90 (0.88–0.91)
15–28 days	17,196	46,853	3,990.09	12,772.39	4.310	3.668	1.18 (1.16–1.20)	1.03 (1.01–1.05)
14 days	17,381	64,049	4,133.10	16,762.96	4.205	3.821	1.00 (1.08–1.12)	0.98 (0.96–1.00)
42 days	49,965	31,465	11,788.31	9,099.5	4.239	3.458	1.23 (1.21–1.24)	0.78 (0.77–0.79)
56 days	61,004	20,425	14,754.14	6,141.60	4.135	3.326	1.24 (1.23–1.26)	0.63 (0.62–0.65)

*보정변수: calendar month, Abbreviation: IRR, incidence rate ratio

- 대상포진 발생 이전 코로나19 진단 이력이 있는 환자를 제외한 195,021명을 대상으로 코로나19백신 접종 후 28일로 정의된 위험구간에서 Crude IRR (95% CI)이 0.96 (0.95-0.97)로 나타났으며, 백신접종 이후 14일, 42일, 56일의 위험구간에서도 유사하게 도출되었음(14일: 0.96 (0.95-0.97); 42일: 0.99 (0.98-1.00); 56일: 1.03 (1.02-1.03)).
- Calender month로 보정한 결과, 백신접종 이후 28일 위험구간에서 대조구간 대비 adjusted IRR 1.15 (1.14-1.16)로 통계적으로 유의미하게 나타났으며, 백신접종 이후 14일, 42일, 56일의 위험구간에서도 유사하게 나타났음(14일: 1.01 (1.00-1.03); 42일: 1.41 (1.40-1.42); 56일, 1.71 (1.70-1.73)).

표 코로나19백신 접종 후 대상포진 발생위험에 대한 일차 분석 (대상포진 이전 코로나 발생자 제외)

Risk interval term	No. of cases		person years		Incidence rate / person year		Crude IRR (95% CI)	adjusted IRR* (95% CI)
	risk interval	control interval	risk interval	control interval	risk interval	control interval		
28 days	56,966	136,941	36,924.52	85,180.28	1.543	1.608	0.96 (0.95-0.97)	1.15 (1.14-1.61)
1-14 days	28,868	136,941	18,828.67	85,180.28	1.533	1.608	0.95 (0.94-0.97)	1.14 (1.13-1.16)
15-28 days	28,098	136,941	18,095.85	85,180.28	1.553	1.608	0.97 (0.95-0.98)	1.11 (1.05-1.08)
14 days	28,868	165,039	18,828.67	103,276.13	1.533	1.598	0.96 (0.95-0.97)	1.01 (1.00-1.03)
42 days	82,631	111,276	52,351.80	69,753.16	1.578	1.595	0.99 (0.98-1.00)	1.41 (1.40-1.42)
56 days	103,326	90,581	64,276.13	57,825.74	1.608	1.566	1.03 (1.02-1.04)	1.71 (1.70-1.73)

*보정변수: calendar month, Abbreviation: IRR, incidence rate ratio

- 대상포진 발생 이전 코로나19 진단 이력이 있는 환자를 제외한 195,021명을 대상으로 코로나19백신 접종 차수를 고려하여 dose risk estimation을 적용한 대상포진 발생률을 산출함.
- 1차 접종으로부터 대상포진 발생위험인 Crude IRR (95% CI)은 0.09 (0.08-0.09)이며, 2차 접종으로부터 대상포진 발생위험은 0.68 (0.67-0.69)이고, 3차 접종 이상은 1.18 (1.17-1.20)이며, 1, 2차 접종을 고려한 경우0.42 (0.41-0.43)로 나타났음. Calender month로 보정한 결과, 1차 접종: 0.19 (0.19-0.20); 2차 접종: 1.05 (1.03-1.07); 3차 접종 이상: 0.91 (0.90-0.92); 1, 2차 접종을 고려한 경우 0.80 (0.79-0.82)로 나타났음.
- 위험발생 구간을 14일, 42일, 56일로 정의한 경우 calender month로 보정한 대상포진의 발생위험이 각각 1차 접종: 0.18 (0.17-0.20), 0.19 (0.19-0.20), 0.22 (0.21-0.23); 2차 접종: 0.95 (0.93-0.97), 1.15 (1.13-1.16); 1.24 (1.22-1.26); 3차 접종 이상: 1.01 (0.99-1.02), 0.81 (0.80-0.82), 0.65 (0.64-0.67); 1, 2차 접종을 고려한 경우 0.71 (0.70-0.73), 0.90 (0.88-0.91), 1.02 (1.00-1.03)으로 나타났음.

표 코로나19백신 접종 후 대상포진 발생위험에 대한 이차 분석 (대상포진 이전 코로나 발생자 제외)

Risk interval term	No. of cases		person years		Incidence rate / person year		Crude IRR (95% CI)	adjusted IRR* (95% CI)
	risk interval	control interval	risk interval	control interval	risk interval	control interval		
1st dose								
28 days	1,964	136,941	14,269.31	85,180.28	0.138	1.608	0.09 (0.08-0.09)	0.19 (0.19-0.20)
1-14 days	1,033	136,941	7,432.43	85,180.28	0.139	1.608	0.09 (0.08-0.09)	0.19 (0.18-0.20)
15-28 days	931	136,941	6,836.88	85,180.28	0.136	1.608	0.09 (0.08-0.09)	0.17 (0.16-0.18)
14 days	1,033	165,039	7,432.43	103,276.13	0.139	1.598	0.09 (0.08-0.09)	0.18 (0.17-0.20)
42 days	2,573	111,276	18,764.20	69,753.16	0.137	1.595	0.09 (0.08-0.09)	0.19 (0.19-0.20)
56 days	2,937	90,581	20,488.17	57,825.74	0.143	1.566	0.09 (0.09-0.10)	0.22 (0.21-0.23)
2st dose								
28 days	17,219	130,728	14,165.48	72,945.12	1.216	1.792	0.68 (0.67-0.69)	1.05 (1.03-1.07)
1-14 days	8,842	130,728	7,083.71	72,945.12	1.248	1.792	0.70 (0.68-0.71)	1.08 (1.06-1.10)
15-28 days	8,377	130,728	7,081.77	72,945.12	1.183	1.792	0.66 (0.65-0.68)	0.91 (0.89-0.93)
14 days	8,842	157,241	7,083.71	84,066.61	1.248	1.871	0.67 (0.65-0.68)	0.95 (0.93-0.97)
42 days	25,471	106,309	21,239.53	62,144.92	1.199	1.711	0.70 (0.69-0.71)	1.15 (1.13-1.16)
56 days	33,795	86,534	28,325.53	52,092.10	1.193	1.661	0.72 (0.71-0.73)	1.24 (1.22-1.26)
1st + 2st dose								
28 days	19,183	136,941	28,434.79	85,180.28	0.675	1.608	0.42 (0.41-0.43)	0.80 (0.79-0.82)
1-14 days	9,875	136,941	14,516.14	85,180.28	0.680	1.608	0.42 (0.42-0.43)	0.81 (0.79-0.83)
15-28 days	9,308	136,941	13,918.65	85,180.28	0.669	1.608	0.42 (0.41-0.43)	0.69 (0.67-0.69)
14 days	9,875	165,039	14,516.14	103,276.13	0.680	1.598	0.43 (0.42-0.43)	0.71 (0.70-0.73)
42 days	28,044	111,276	40,003.73	69,753.16	0.701	1.595	0.44 (0.43-0.45)	0.90 (0.88-0.91)
56 days	36,732	90,581	48,813.70	57,828.74	0.752	1.566	0.48 (0.48-0.49)	1.02 (1.00-1.03)
≥ 3st dose								
28 days	37,783	50,829	8,489.73	13,526.39	14.450	3.758	1.18 (1.17-1.20)	0.91 (0.90-0.92)
1-14 days	18,993	50,829	4,312.47	13,526.39	4.404	3.758	1.17 (1.15-1.19)	0.93 (0.91-0.94)
15-28 days	18,790	50,829	4,177.05	13,526.39	4.498	3.758	1.20 (1.18-1.22)	1.06 (1.04-1.08)
14 days	18,993	69,619	4,312.47	17,703.78	4.404	3.932	1.12 (1.10-1.14)	1.01 (0.99-1.02)
42 days	54,587	34,025	12,348.07	9,667.93	4.421	3.519	1.26 (1.24-1.27)	0.81 (0.80-0.82)
56 days	66,594	22,017	15,462.42	6,556.62	4.307	3.358	1.28 (1.27-1.30)	0.65 (0.64-0.67)

* 보정변수: Calendar month

3. 문헌고찰 및 인과성 검토

가. 국내외 문헌고찰

○ 코로나19 백신접종 이후 대상포진

- Yellow card와 CDC wonder(VEARS)를 통해 백신 접종 이후 대상포진 발생에 대한 부작용 보고(CDC wonder - 16,177 case, Yellow card - 5,483)가 접수되었으며, 대상포진에 대한 심각한 부작용은 보고되지 않음.[1)2)]

번호	저자 (발행연도)	주요내용
1	Idara Akpandak et al. (2022)[3)]	• 미국의 비식별화 청구데이터를 이용, 2020.12.11부터 2021.6.30일까지 화이자(BNT162b2), 모더나(mRNA-1273), 얀센(Ad26.COV2.S) 백신 접종받은 사람을 대상으로 1차 또는 2차 접종 이후 30일 이내 대상포진 감염에 대한 분석을 수행함. SCRI 분석대상자 중 접종받은 백신의 종류는 화이자(55.8%), 모더나(40.8%), 얀센(3.4%)이며, 백신 차수는 고려하지 않았음. 코로나19백신 접종 이후 대상포진 위험 증가가 발견되지 않았으며, 면역력 저하 상태, 투여백신 종류별 소그룹분석에서도 대상포진 위험 증가가 확인되지 않았음.
2	WAN, Eric Yuk Fai, et al.(2022)[4)]	• 홍콩 보건부의 코로나19백신 접종기록과 병원 전자건강기록 결합자료를 활용하여 코로나19백신(시노백(CoronaVac)과 화이자(BNT162b2) 백신) 접종 후 입원이 필요한 대상포진과의 연관성을 평가하기 위하여 SCCS 및 case-control study를 수행함. CoronaVac 백신 1차 접종 이후 14일 이전 대상포진 발생 위험이 유의하게 높게 나타났고,([aIRR]=2.67, 95% CI: 1.08–6.59) BNT162b2 백신 1차 접종 이후부터 2차 접종 이후 14일 이전 대상포진 위험이 현저하게 증가됨을 확인함(0–13 days after first dose: aIRR=5.23, 95% CI: 1.61–17.03; 14–27 days after first dose: aIRR=5.82, 95% CI: 1.62–20.91; 0–13 days after second dose: aIRR=5.14, 95% CI: 1.29–20.47). 또한, the nested case control analysis의 결과도 유사하였음. (CoronaVac 접종: [aOR]=3.44, 95% CI: 1.56–7.56, BNT162b2 접종: 0–13 days after first dose: aOR=2.60, 95% CI: 1.29–5.25; 14–27 days after first dose: aOR=3.93, 95% CI: 1.50–10.26; 0–13 days after second dose: aOR=2.01, 95% CI: 0.84–4.77). 사례군 연구에서는 유의한 연관성이 나타났지만, 코로나19 백신 접종후 대상포진 관련 입원의 절대위험도(absolute risk)는 상당히 낮음을 강조하였고, 대상포진 위험에 대한 면밀한 모니터링이 필요함을 설명하였음.
3	David Shasha et al.(2022)[5)]	• 이스라엘의 병원방문, 진단, 백신접종, 실험실데이터를 포함하고 있는 Meuchedet Health Maintenance Organization (MHMO) 데이터베이스를 이용하여 Pfizer BNT126b2 코로나19백신 접종군과 미접종군 사이에서의 안면신경마비, 대상포진, 길랭바레증후군, 신경학적 통증에 대한 발병비율을 비교하기 위한 cohort 연구를 수행함. 2020.12.19~2021.02.12동안 코로나19백신 첫 접종을 받은 16세 이상의 인구를 연구대상자로 설정하였으며, 연령, 성별, 동반질환을 이용하여 코로나19백신 접종군과 미접종군을 1:1 매칭하여 분석을 수행하였음. 코로나19백신 접종 후 대상포진이 발생한 151명의 환자를 141명의 대조군과 비교하였으며(10,000인년 당 55.2, 51.5 case 발생), RR 1.04, CI 0.58-1.35 으로, 코로나19백신 접종과 대상포진 발생 간 연관성이 없는 것으로 결론내림.

4	M. Hertel. et al. (2022)[6]	• 코로나19백신의 드문 부작용 중 하나인 Varicella-Zoster Virus(VZV)의 재활성화로 인한 대상포진 발생률을 확인하기 위하여 16개국, 120 센터의 임상데이터가 기록된 다기관 의료기록 RWD인 TriNexX Global Health Research Network Database를 이용하여 백신 접종 후 대상포진 진단이 증가하는지 확인하는 cohort 연구를 수행하였음. 연령, 성별 1:1 매칭을 통해 각 1,095,086명의 코로나19백신접종군(화이자 BNT162b2, 모더나 mRNA-1273, 얀센 Ad26.COV2.S 백신)과 미접종군으로 구성된 코호트를 구축하였음. 을코로나19 백신 접종 이후 60일 이내에 대상포진 발생한 경우는 2,204건, 미접종군에서 병원 방문 이후 60일 이내 대상포진 발생한 경우는 1,223건으로 확인되어 각 군에서 발생위험률은 0.2%, 0.11%이며, RR(95% CI)과 오즈비는 각각 1.802(1.680-1.932), 1.804(1.682-1.934)로, 유의한 관련성이 있는 것으로 보고함.
5	Barda N et al. (2021)[7]	• 이스라엘의 Clalit Health Service (CHS) observational data를 사용하여 BNT162b2 코로나19백신의 안전성 프로파일을 확인함. BNT162b2 코로나19 백신접종자와 미접종자를 연령, 성별, 거주지역, 사회경제적 지위, 인종, 임상적 요소를 정확 매칭하여 short-, medium term 이상반응의 발생을 확인함. 백신 접종 이후 42일이내 대상포진의 위험이 증가함(risk ratio, 1.43 95% CI 1.20-1.73), risk difference 15.8 events per 100,000 persons 95% CI 8.2-24.2)).
6	Préta LH et al. (2022)[8]	• WHO global case safety report database (VigiBase)를 이용하여 2021년 6월 30일까지 mRNA 코로나19백신 접종 후 이상반응 발생 보고건 716,928건 중 7,728건의 대상포진 사례를 확인함. 인플루엔자 백신 보고건과 비교하여 mRNA 코로나19백신은 높은 reporting odds ratio (ROR)를 가짐(ROR 1.9, 95% CI 1.8-2.1).

1. 기전적 근거(mechanistic evidence) 문헌 평가

번호	저자, 발행연도	주요내용	백신 종류
1	Barda N et al. (2021)[9]	• 이스라엘의 Clalit Health Services (CHS) observation data를 활용하여 target trial emulation으로 BNT162b2 mRNA COVID-19 백신의 안전성을 확인하였음. **백신 접종 이후 42일 이내에 대상포진 위험이 증가함**. (Risk ratio, (1.43; 95% CI, 1.20-1.73), Risk difference, (15.8 events per 100,000 persons))	BNT162b2 vaccine
2	Katsikas Triantafyllidis K et al. (2021)[10]	• COVID-19 백신과 대상포진 환자의 발생 기전을 고찰하는 체계적 문헌 고찰에서는 12개 문헌, 91명의 individual patient data를 확인함. **백신 접종 후 면역 체계의 stimulation이 강한 T 세포 반응**을 일으키고 이것이 지속되는 것을 주요 가설로 생각하였음.(CD8+ T 세포와 T helper type 1 CD4+ T 세포가 증가하는 반응이 booster vaccine 접종 이후 빠르게 확인됨). **백신 접종 후 naïve CD8+ cells의 massive shift가 대상포진 바이러스의 재활성화를 통제하는 VZV-specific CD8+ cell를 일시적으로 작동하지 못하게 한다는 가설과, 백신 접종 이후 Toll like receptor signalling의 작동 문제가 대상 포진 발생을 촉발할 수 있다는 가설**을 제시하였음.	BNT162b2 ChAdOx1-nCoV19 mRNA-1273
3	Martinez-Reviejo R et al. (2022)[11]	• COVID-19 백신접종 이후 수두-대상포진바이러스 재활성화 및 감염 관련 대상포진 환자의 임상적 특징을 규명하는 것을 목적으로 하는 **체계적 문헌 고찰**에서 2021년 12월 31일까지 적절한 키워드를 사용하여 Pubmed, EMBASE 데이터베이스를 체계적으로 검토함. **COVID-19 백신 접종 후 대상포진 환자 179명**을 보고하는 13건의 연구를 포함하였으며, 포함된 환자의 중위 연령은 56.5세임. 백신의 유형은 151/179건의 mRNA 백신과 23/179건의 viral vector 백신이었으며, 대상포진 관련 폐렴이나 사망의 경우는 없었음.	mRNA viral vector vaccine

2. 역학적 근거(epidemiologic evidence) 문헌 평가

번호	저자, 발행연도	주요내용	백신 종류
1	Idara Akpandak et al. (2022)[12]	• 미국의 비식별화 청구데이터를 이용, 2020.12.11부터 2021.6.30일까지 화이자(BNT162b2), 모더나(mRNA-1273), 얀센(Ad26.COV2.S) 백신 1차 또는 2차 접종 이후 **30일 이내 대상포진 감염에 대한 SCRI 분석**을 수행함. 분석대상자 중 접종받은 백신의 종류는 화이자(55.8%), 모더나(40.8%), 얀센(3.4%)이며, 백신 차수는 고려하지 않았음. **코로나19백신 접종 이후 대상포진 위험 증가가 관찰되지 않음(IRR 0.91 (95% CI 0.82-1.01)).** 면역력 저하 상태, 투여백신 종류별 소그룹분석에서도 대상포진 위험 증가가 확인되지 않았음.	BNT162b2 mRNA-1273 Ad26.COV2.S
2	Préta LH et al. (2022)[13]	• mRNA COVID-19 백신 접종 이후 대상포진 위험도를 worldwide **pharmacovigilance database**를 이용하여 조사하였고, 2021년 6월 30일까지 716,928 접종건 중 **7728명의 대상포진 사례**를 확인하였음. 인플루엔자 예방 접종과 비교하여 40세 이상에서 더 많은 대상포진이 보고됨. (reporting odds ratio 1.9, 95% CI 1.8-2.1)	BNT162b2 mRNA-1273
3	WAN, Eric Yuk Fai, et al.(2022)[14]	• 홍콩 보건부의 코로나19백신 접종기록과 병원 전자건강기록 결합자료를 활용하여 코로나19백신(시노백(CoronaVac)과 화이자(BNT162b2) 백신) 접종 후 입원이 필요한 대상포진과의 연관성을 평가하기 위하여 SCCS 및 case-control study를 수행함. CoronaVac 백신 1차 접종 이후 14일 이내 대상포진 발생 위험이 유의하게 증가하였고,([aIRR]=2.67, 95% CI: 1.08-6.59) BNT162b2 백신 1차 접종 이후부터 2차 접종 이후 14일 이내 대상포진 위험이 증가됨을 확인함(0-13 days after first dose: aIRR=5.23, 95% CI: 1.61-17.03; 14-27 days after first dose: aIRR=5.82, 95% CI: 1.62-20.91; 0-13 days after second dose: aIRR=5.14, 95% CI: 1.29-20.47). 또한, nested case control analysis의 결과도 유사하였음. (CoronaVac 접종: [aOR]=3.44, 95% CI: 1.56-7.56, BNT162b2 접종: 0-13 days after first dose: aOR=2.60, 95% CI: 1.29-5.25; 14-27 days after first dose: aOR=3.93, 95% CI: 1.50-10.26; 0-13 days after second dose: aOR=2.01, 95% CI: 0.84-4.77). **SCCS 및 환자대조군 연구에서 유의한 연관성이 나타났지만, 코로나19 백신 접종후 대상포진 관련 입원의 절대위험도(absolute risk)는 상당히 낮음을 강조**하였고, 대상포진 위험에 대한 면밀한 모니터링이 필요함을 설명하였음.	BNT162b2 CoronaVac
4	David Shasha et al.(2022)[15]	• 이스라엘의 Meuchedet Health Maintenance Organization (MHMO) 데이터베이스를 이용하여 Pfizer BNT126b2 코로나19 백신 접종군과 미접종군 사이에서의 안면신경마비, 대상포진, 길랭바레증후군, 신경학적 통증에 대한 발병비율을 비교하기 위한 cohort 연구를 수행함. 2020.12.19~2021.02.12동안 코로나19백신 첫 접종을 받은 16세 이상의 인구를 연구대상자로 설정하였으며, 연령, 성별, 동반질환을 이용하여 코로나19백신 접종군과 미접종군을 1:1 매칭하여 분석을 수행하였음. **코로나19백신 접종자에서 151명, 비접종자에서 141명의 대상포진이 발생하였으며(발생률 10,000인년 당 55.2, 51.5명), RR 1.04(95%CI 0.58-1.35)으로, 코로나19백신 접종과 대상포진 발생 간 유의한 연관성을 보이지 않음.**	BNT162b2
5	M. Hertel. et al. (2022)[16]	• 16개국, 120 센터의 임상데이터가 기록된 다기관 의료기록 RWD인 TriNexX Global Health Research Network Database를 이용하여 백신 접종 후 대상포진 진단의 연관성 평	BNT162b2 mRNA-1273 Ad26.COV2.S

번호	저자, 발행연도	주요내용	백신 종류
		가를 위한 코호트 연구를 수행함. 연령, 성별 1:1 매칭을 통해 각 1,095,086명의 코로나19 백신접종군(화이자 BNT162b2, 모더나 mRNA-1273, 얀센 Ad26.COV2.S 백신)과 미접종군으로 구성된 코호트를 구축하였음. 코로나19백신 접종 이후 60일 이내에 대상포진 발생한 경우는 2,204건, 미접종군에서 병원 방문 이후 60일 이내 대상포진 발생한 경우는 1,223건으로 확인되어 각 군에서 발생률은 0.2%, 0.11%이며, **비접종자 대비 접종자에서 대상포진 발생의 RR이 1.802(95% CI 1.680-1.932)로 유의한 관련성**이 있는 것으로 보고함.	

3. 인과성 평가 프레임워크 적용 결과

<table>
<tr><td>구분</td><td colspan="6">평가 결과</td></tr>
<tr><td rowspan="2">기전적 평가</td><td>Strong</td><td>Inter-
mediate</td><td>Low-
Inter-
mediate</td><td>Weak</td><td>Lacking</td><td></td></tr>
<tr><td colspan="5">코로나19 백신 접종 후 대상포진 발생 사례가 여러 환자에서 보고되었음. 그러나 사례의 원인에 대한 전반적인 평가와 백신과 관련한 생물학적 반응과 일치하는 실험 증거를 기반으로 백신이 유해사례의 원인이 될 수 있다고 결론짓기에 충분한지 않다고 판단함 (low-inter-mediate)</td></tr>
<tr><td rowspan="2">역학적 평가</td><td>High
(increased
risk)</td><td>High
(decreased
risk or no
effect)</td><td>Moderate
(increased
risk)</td><td>Moderate
(decreased
risk or no
effect)</td><td>Limited</td><td>Insufficient</td></tr>
<tr><td colspan="5">미국 및 이스라엘 연구에서 통계적으로 유의한 위험이 관찰되지 않음. 홍콩 및 다국가 연구에서 절대위험도는 크지 않지만 통계적 유의성을 보였음. (moderate)</td></tr>
<tr><td rowspan="5">인과성 평가</td><td colspan="5">(CS) Evidence convincingly supports a causal relationship
근거가 인과관계를 설득력 있게 뒷받침함</td></tr>
<tr><td colspan="5">(FA) Evidence favors acceptance of a causal relationship
근거가 인과관계의 수용을 선호함</td></tr>
<tr><td colspan="5">(I) Evidence is inadequate to accept or reject a causal relationship
근거가 인과관계를 인정하거나 거부하기에 부적절함</td></tr>
<tr><td colspan="5">(FR) Evidence favors rejection of a causal relationship
근거가 인과관계의 거부를 선호함</td></tr>
<tr><td colspan="5">기전적 평가 결과와 역학적 평가 결과를 종합하여 백신 유해사례 인과성 평가 프레임워크를 적용하였을 때, 코로나19백신과 대상포진의 인과성은 현재로서는 관련성이 근거가 인과관계를 인정하거나 거부하기에 부적절하다(Evidence is inadequate to accept or reject a causal relationship)고 평가할 수 있음.</td></tr>
</table>

1) http://wonder.cdc.gov/vaers.html. Accessed 1 January 2023
2) What is being reported | Making medicines and medical devices safer (mhra.gov.uk) Accessed 28 December 2022
3) Akpandak I, Miller DC, Sun Y, Arnold BF, Kelly JD, Acharya NR. Assessment of Herpes Zoster Risk Among Recipients of COVID-19 Vaccine. JAMA Netw Open. 2022;5(11):e2242240. doi:10.1001/jamanetworkopen.2022.42240
4) Eric Yuk Fai Wan et al. Herpes zoster related hospitalization after inactivated (CoronaVac) and mRNA (BNT162b2) SARS-CoV-2 vaccination: A self-controlled case series and nested case-control study, The Lancet Regional Health - Western Pacific VOLUME 21, 100393, APRIL 2022 DOI:https://doi.org/10.1016/j.lanwpc.2022.100393
5) Thomas SJ, Moreira ED Jr, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, Perez JL, Pérez Marc G, Polack FP, Zerbini C, Bailey R, Swanson KA, Xu X, Roychoudhury S, Koury K, Bouguermouh S, Kalina WV, Cooper D, Frenck RW Jr, Hammitt LL, Türeci Ö, Nell H, Schaefer A, Ünal S, Yang Q, Liberator P, Tresnan DB, Mather S, Dormitzer PR, Şahin U, Gruber WC, Jansen KU; C4591001 Clinical Trial Group. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine through 6 Months. N Engl J Med. 2021 Nov 4;385(19):1761-1773. doi: 10.1056/NEJMoa2110345. Epub 2021 Sep 15. PMID: 34525277; PMCID: PMC8461570.

6) Hertel M, Heiland M, Nahles S, von Laffert M, Mura C, Bourne PE, Preissner R, Preissner S. Real-world evidence from over one million COVID-19 vaccinations is consistent with reactivation of the varicella-zoster virus. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2022 Aug;36(8):1342-1348. doi: 10.1111/jdv.18184. Epub 2022 May 13. PMID: 35470920; PMCID: PMC9114991.
7) Barda N, Dagan N, Ben-Shlomo Y, Kepten E, Waxman J, Ohana R, Hernán M A, Lipsitch M, Kohane I, Netzer D, Reis B Y, Balicer R D. Safety of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine in a Nationwide Setting. N Engl J Med 2021; 385:1078-1090. DOI: 10.1056/NEJMoa2110475
8) Préta L-H, Contejean A, Salvo F, Treluyer J-M, Charlier C, Chouchana L. Association study between herpes zoster reporting and mRNA COVID-19 vaccines (BNT162b2 and mRNA-1273). British Journal of Clinical Pharmacology. 2022. 42, 3, 300-303, DOI:10.14639/0392-100X-N2131
9) Barda N, Dagan N, Ben-Shlomo Y, et al. Safety of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine in a Nationwide Setting. N Engl J Med. 2021;385(12):1078-1090. doi:10.1056/NEJMoa2110475
10) Katsikas Triantafyllidis K, Giannos P, Mian IT, Kyrtsonis G, Kechagias KS. Varicella Zoster Virus Reactivation Following COVID-19 Vaccination: A Systematic Review of Case Reports. Vaccines (Basel). 2021;9(9):1013. Published 2021 Sep 11. doi:10.3390/vaccines9091013
11) Martinez-Reviejo R, Tejada S, Adebanjo GAR, et al. Varicella-Zoster virus reactivation following severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 vaccination or infection: New insights. Eur J Intern Med. 2022;104:73-79. doi:10.1016/j.ejim.2022.07.022
12) Akpandak I, Miller DC, Sun Y, Arnold BF, Kelly JD, Acharya NR. Assessment of Herpes Zoster Risk Among Recipients of COVID-19 Vaccine. JAMA Netw Open. 2022;5(11):e2242240. doi:10.1001/jamanetworkopen.2022.42240
13) Préta LH, Contejean A, Salvo F, Treluyer JM, Charlier C, Chouchana L. Association study between herpes zoster reporting and mRNA COVID-19 vaccines (BNT162b2 and mRNA-1273). Br J Clin Pharmacol. 2022;88(7):3529-3534. doi:10.1111/bcp.15280
14) Eric Yuk Fai Wan et al. Herpes zoster related hospitalization after inactivated (CoronaVac) and mRNA (BNT162b2) SARS-CoV-2 vaccination: A self-controlled case series and nested case-control study, The Lancet Regional Health - Western Pacific VOLUME 21, 100393, APRIL 2022 DOI:https://doi.org/10.1016/j.lanwpc.2022.100393
15) Thomas SJ, Moreira ED Jr, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, Perez JL, Pérez Marc G, Polack FP, Zerbini C, Bailey R, Swanson KA, Xu X, Roychoudhury S, Koury K, Bouguermouh S, Kalina WV, Cooper D, Frenck RW Jr, Hammitt LL, Türeci Ö, Nell H, Schaefer A, Ünal S, Yang Q, Liberator P, Tresnan DB, Mather S, Dormitzer PR, Şahin U, Gruber WC, Jansen KU; C4591001 Clinical Trial Group. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine through 6 Months. N Engl J Med. 2021 Nov 4;385(19):1761-1773. doi: 10.1056/NEJMoa2110345. Epub 2021 Sep 15. PMID: 34525277; PMCID: PMC8461570.
16) Hertel M, Heiland M, Nahles S, von Laffert M, Mura C, Bourne PE, Preissner R, Preissner S. Real-world evidence from over one million COVID-19 vaccinations is consistent with reactivation of the varicella-zoster virus. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2022 Aug;36(8):1342-1348. doi: 10.1111/jdv.18184. Epub 2022 May 13. PMID: 35470920; PMCID: PMC9114991.