

Caratteristiche, efficacia ed impatto sulla qualità della vita del vaccino anti-Herpes Zoster

Giovanni Gabutti

Il "fuoco di Sant'Antonio"

Tutti coloro che hanno a che fare con il fuoco vengono posti sotto la protezione di Sant'Antonio.

La tradizione riporta che tra i molti malati che chiedevano grazie e salute, molti erano afflitti dal *male degli ardenti*, conosciuto anche come "fuoco di Sant'Antonio" corrispondente all'Herpes Zoster, causato dal virus varicella-zoster (VZV)



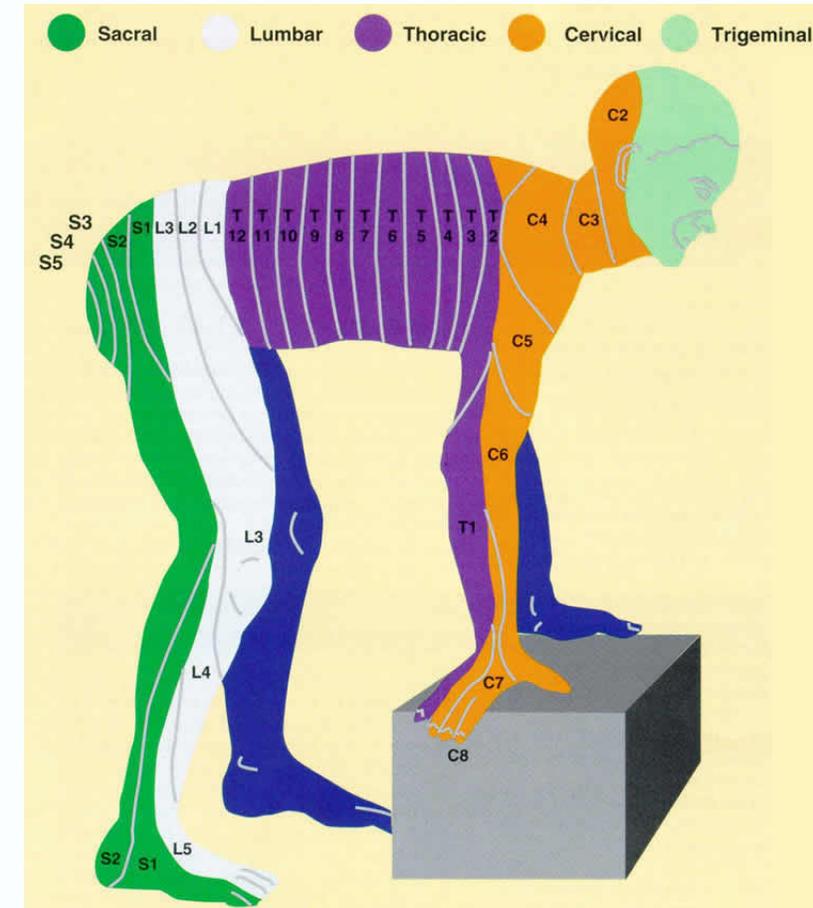
Herpes Zoster

Caratteristiche epidemiologiche generali

L' Herpes Zoster (HZ) è una dermatite vescicolare acuta, a tipica distribuzione unilaterale ganglionare, dovuta alla slatentizzazione del *Varicella Zoster Virus* (VZV)

L' HZ si presenta in modo sporadico durante tutto l' anno, non aumenta durante le epidemie di Varicella e non può essere trasmesso (*fatta eccezione per gli individui mai esposti prima alla varicella, che contraggono però la Varicella e non l' Herpes Zoster*).

In tutti i pazienti colpiti da HZ è costante il dato anamnestico di pregressa Varicella.



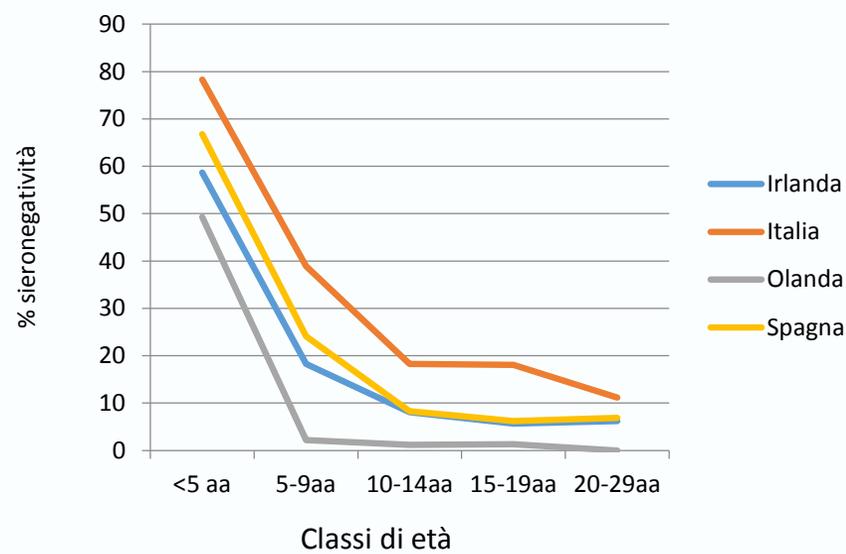
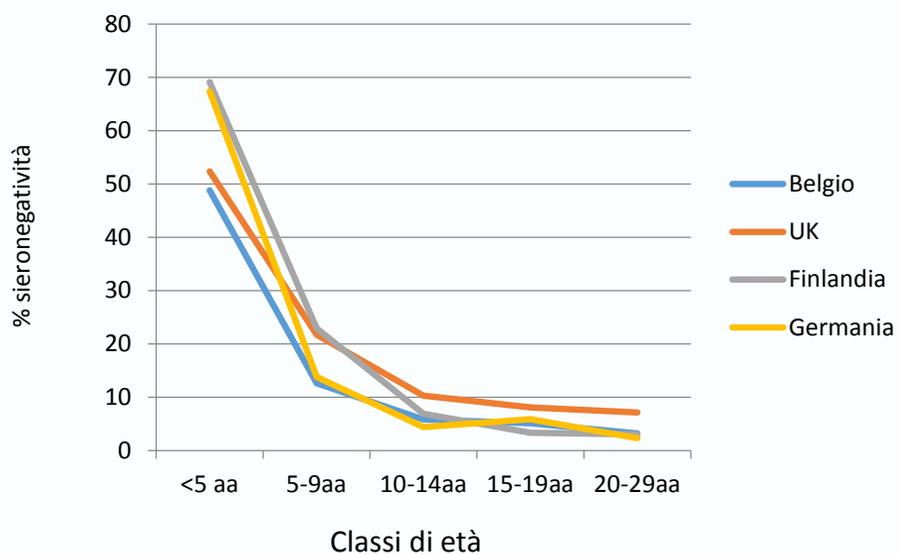
Overview: epidemiologia

- L'incidenza dell'HZ è simile in tutto il mondo
- L'andamento correla con l'età della popolazione: circa 1 persona su 4 sviluppa HZ nel corso della vita e due terzi dei casi si verificano in individui di età >50 anni
- L'immunosenescenza e la ridotta risposta CMI VZV-specifica hanno un ruolo di rilievo
- Si stimano oltre 1,7 milioni di casi di HZ ogni anno
- In rapporto all'incremento della popolazione anziana e fragile, si attende un aumento dei casi di HZ nel prossimo futuro

Oltre il 95% della popolazione adulta europea è sieropositiva per anticorpi anti-VZV

La maggior parte della popolazione europea è potenzialmente suscettibile di sviluppare l'Herpes Zoster nel corso della vita

Sieronegatività per VZV in alcuni paesi europei (modificata da Nardone A et al, 2007)

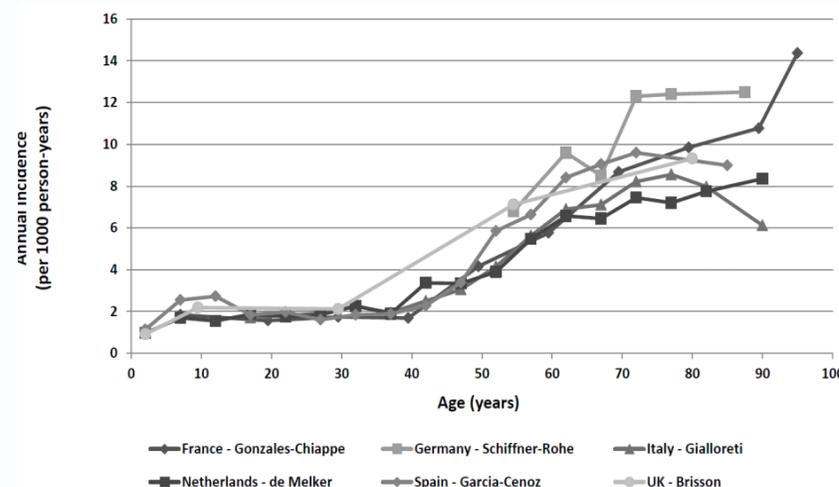


Herpes Zoster: un rilevante problema di Salute a livello globale

- **Incidenza di HZ** → 3-5/1000 persone-anno
 - Aumenta a partire dai 50 anni
- **Rischio di PHN** → 5-30%
 - Oltre il 30% dei pz con PHN sperimentano dolore per oltre 1 anno
- **Tasso di ospedalizzazione** → 2-25/100.000 persone-anno

Nella popolazione europea >50 aa:

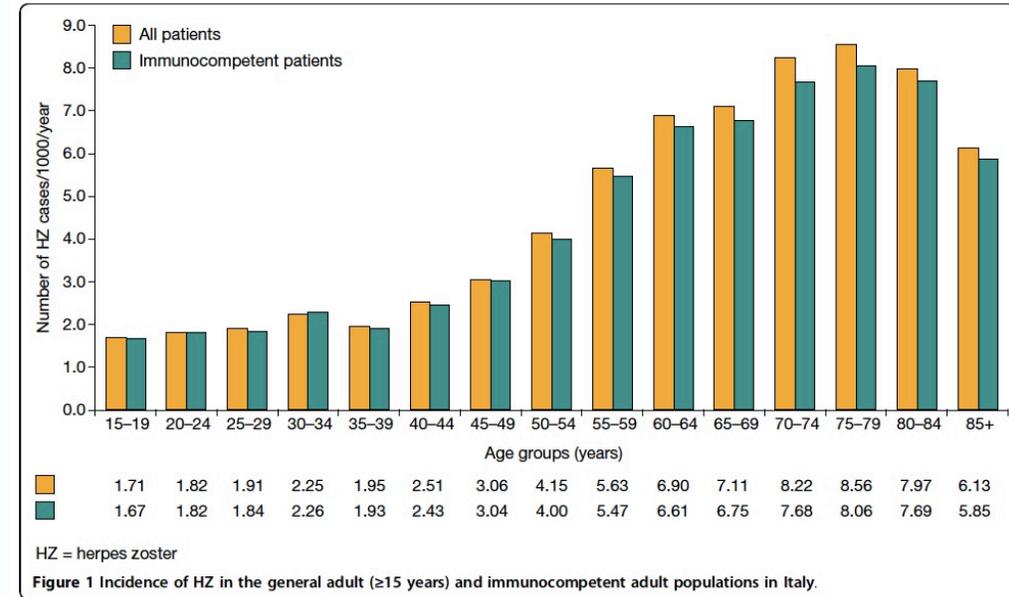
- **>1.7 M** nuovi casi per anno
 - 7-8/1,000 in >50 anni
- Il **20%** circa sviluppa PHN:
 - 260.000 casi per anno



Herpes Zoster in Italia

EPIDEMIOLOGIA

- 24,2 milioni di persone oltre 50 anni di età
- 153.000 nuovi casi di zoster/anno
- incidenza annuale di 6.3/1,000 persone-anno
- 73% del totale dei casi negli **adulti**
- **21%** dei casi di HZ nei soggetti di età >50aa. sviluppano la **PHN**



IMPLICAZIONI ECONOMICHE

- Costi totali dell'HZ e PHN > **€41 milioni/anno** (cure primarie, ospedalizzazioni)

Int. J. Environ. Res. Public Health 2009, 6, 2344-2353; doi:10.3390/ijerph6092344

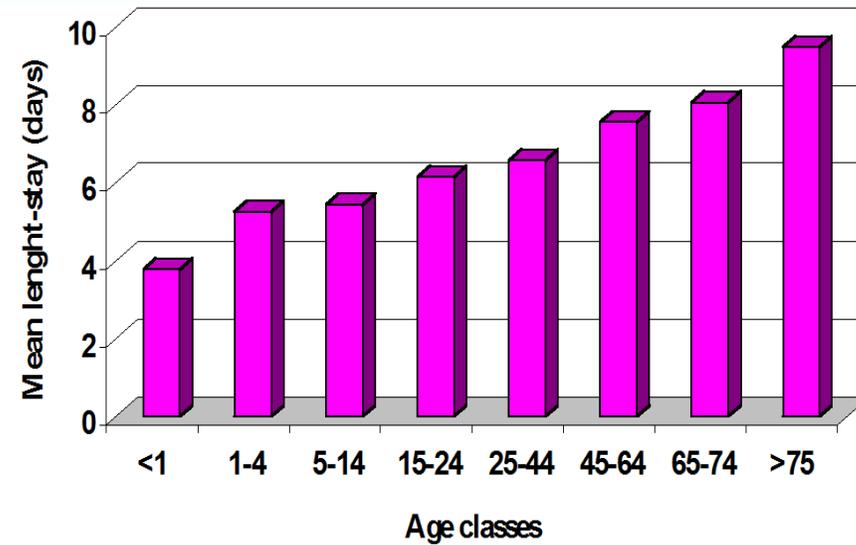
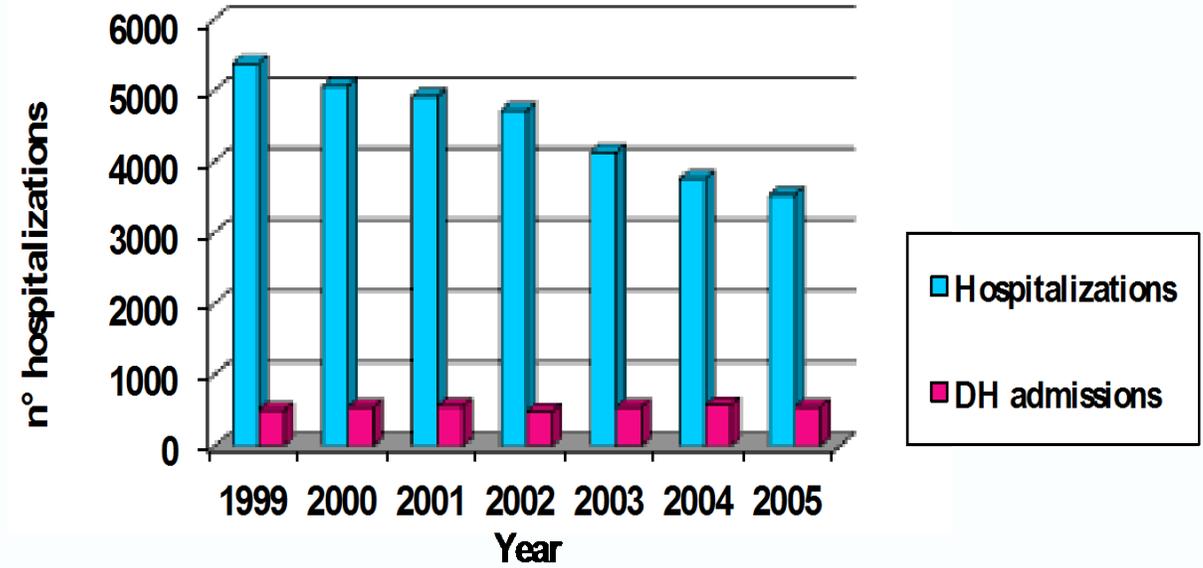
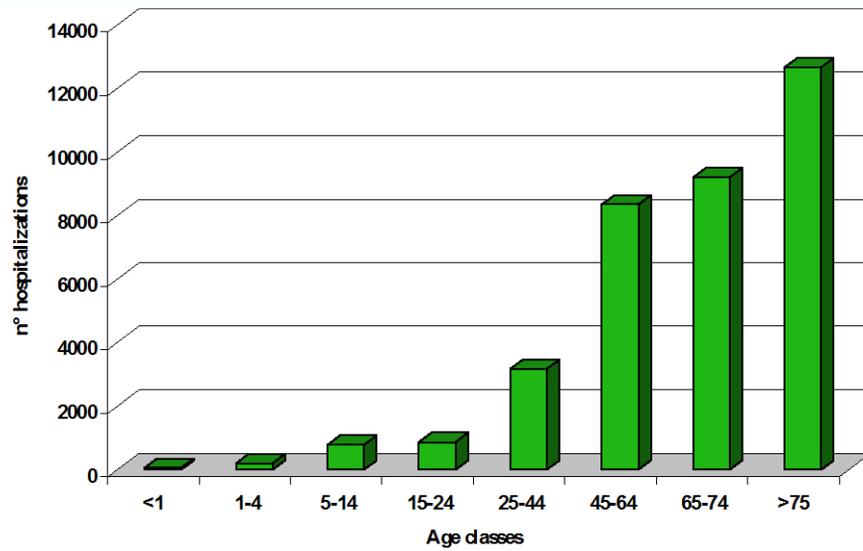
OPEN ACCESS

International Journal of
 Environmental Research and
 Public Health
 ISSN 1660-4601
 www.mdpi.com/journal/ijerph

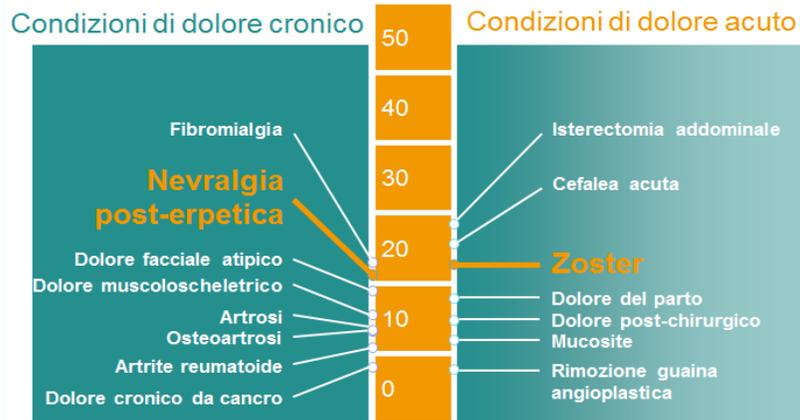
Review

Herpes Zoster Associated Hospital Admissions in Italy: Review of the Hospital Discharge Forms

Giovanni Gabutti^{1,*}, Carlotta Serenelli¹, Alessandra Cavallaro¹ and Pietro Ragni²



Le complicanze più frequenti: la Nevralgia Posterpetica (PHN) e l'Herpes Zoster Oftalmico (HZO)



Reprinted from Katz J, Melzack R. Surg Clin N Amer (1999) with permission from Elsevier

- **Il 10-20% dei casi di HZ coinvolge l'occhio¹**
 - Il 50-72% di questi pazienti sviluppa patologie oculari croniche e perdita della vista³
 - Congiuntiviti, ulcera corneale, cheratite, iridociclite, glaucoma, retinite, neurite ottica

- La PHN è un **dolore neuropatico complesso**

- Si verifica nel 20-50% dei pazienti con Herpes Zoster di età pari o superiore ai 50 anni^{1,2,3,4,5,6}
 - I pazienti anziani soffrono di forme più severe¹
- Il dolore severo può durare settimane, mesi o anni⁴
 - Produce sofferenza ed ha un impatto negativo sulla qualità di vita dei pazienti e sulla società
- Nonostante la disponibilità di trattamenti, la PHN rimane difficile da gestire^{7,8}:
 - I farmaci producono un sollievo del dolore solo nel 50% dei soggetti
 - Eventi avversi sono comuni soprattutto in pazienti anziani in trattamento con altri farmaci

Aumento di incidenza di ictus e ridotta sopravvivenza post-ictus in seguito all’HZ

- Stroke rate dopo HZ aumentato: **x 1,5** entro 1 mese
 - settimane 1–4 (IR* 1.63)
 - settimane 5–12 (IR 1.42)
 - settimane 13–26 (IR 1.23)
- La correlazione è più forte nei casi di zoster oftalmico: **x 4** entro 1 anno
- Minore sopravvivenza post-ictus nei pazienti con HZ

Risk of Stroke Following Herpes Zoster: A Self-Controlled Case-Series Study

Sinéad M. Langan,^a Caroline Minassian,^a Liam Smeeth, and Sara L. Thomas

Faculty of Epidemiology and Population Health, London School of Hygiene and Tropical Medicine, United Kingdom

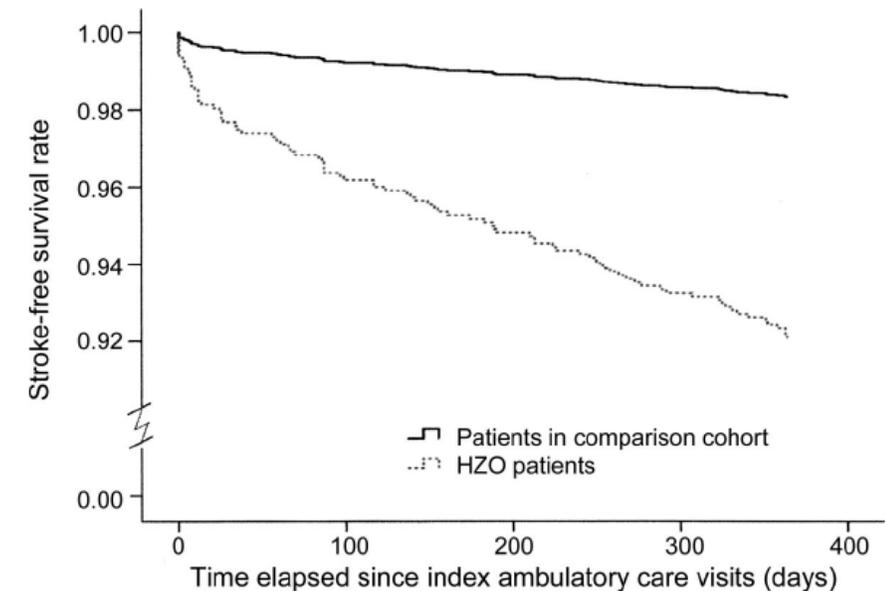
Neurology, 2010 Mar 9;74(10):792-7. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181d31e5c. Epub 2010 Mar 3.

Herpes zoster ophthalmicus and the risk of stroke: a population-based follow-up study.

Lin HC¹, Chien CW, Ho JD.

Langan SM et al. Risk of stroke following herpes zoster: a self-controlled case-series study. *Clin Infect Dis*. 2014;58(11):1497–1503. 5. Sreenivasan N, et al. (2013) The Short- and Long-Term Risk of Stroke after Herpes Zoster - A Nationwide Population-Based Cohort Study. *PLoS ONE* 8(7): e69156. doi:10.1371/journal.pone.0069156. 6. Lin HC, et al. Herpes zoster ophthalmicus and the risk of stroke: A population-based follow-up study. *Neurology* 2010;74:792-797. 7. Kang, JH, et al. Increased Risk of Stroke After a Herpes Zoster Attack A Population-Based Follow-Up Study, *Stroke*. 2009;40:3443-3448.

Figure Stroke-free survival rates for herpes zoster ophthalmicus (HZO) patients and patients in the comparison cohort in Taiwan, 2003-2004



HEROES Study

HERpes zoster Outcome: Epidemiological Study

Bricout et al. BMC Infectious Diseases 2014, 14:637
<http://www.biomedcentral.com/1471-2334/14/637>



RESEARCH ARTICLE

Open Access

Burden of herpes zoster-associated chronic pain in Italian patients aged 50 years and over (2009–2010): a GP-based prospective cohort study

Hélène Bricout^{1*}, Emilia Perinetti², Paolo Marchettini^{3,5}, Pietro Ragni⁴, Carla Maria Zotti⁵, Giovanni Gabutti⁶, Antonio Volpi⁷ and Elisabetta Franco⁸

Questo studio prospettico condotto in collaborazione con un network di MMG in Italia ha dimostrato che il 20,6% ed il 9,2% dei pazienti >50aa con HZ presentava PHN a 3 e 6 mesi, rispettivamente, nonostante il trattamento antivirale precoce (entro 72 ore dalla comparsa del rash).

Lo studio ha altresì confermato che:

- il burden di HZ/PHN aumenta con l'aumentare dell'età
- HZ/PHN impatta sulla qualità della vita dei pazienti

Herpes Zoster: evaluation of the socio-economic impact and implementation of Zoster vaccination in the Italian population



Italian Center of Disease Control study
«Herpes Zoster: evaluation of the
socio-economic impact and
implementation of Zoster vaccination
in the Italian population» (Liguria,
Valle d'Aosta, Veneto, Toscana, Apulia
– under Liguria supervision)



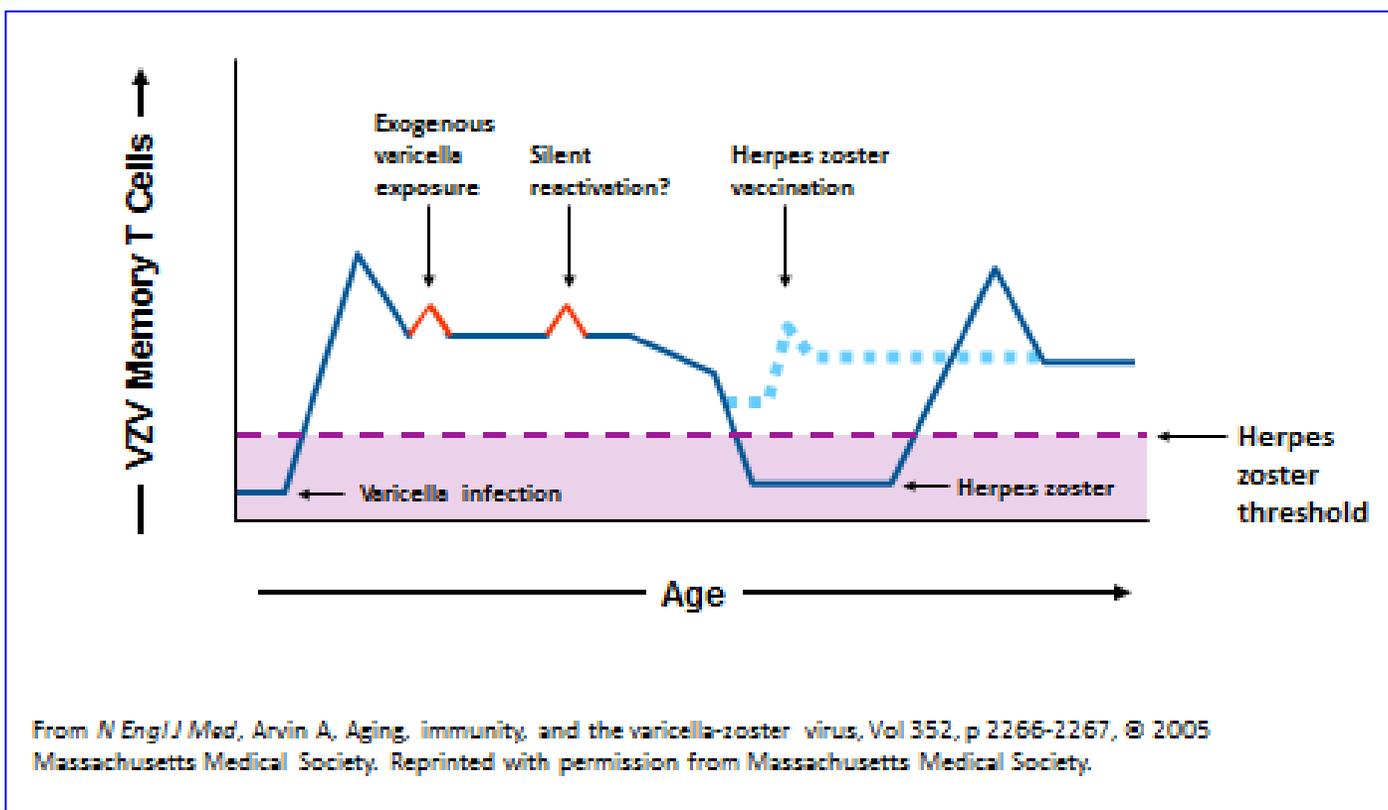
Herpes Zoster

Razionale e motivazioni per la prevenzione

- Impatto epidemiologico rilevante
- Complicanze frequenti e debilitanti (es. PHN)
- Possibilità sub-ottimale di trattamento delle complicanze
- Costi per la gestione diagnostica e clinico-terapeutica della persona con Herpes Zoster acuto, ospedalizzazioni, complicanze e costi sociali

Importanza della CMI VZV-specifica nel controllo del VZV latente

- La CMI VZV-specifica ha un ruolo cruciale nel controllo dell'infezione latente.
- Una adeguata risposta immune VZV-specifica – in particolare CMI – **previene o blocca la slatentizzazione**



Aspetto innovativo: questo vaccino previene la manifestazione clinica in un soggetto già infetto.

Il boosting della risposta CMI VZV-specifica mediante il vaccino Zoster controlla:

Riattivazione del VZV latente

e/o

Replica del VZV e
conseguenti danni neurologici

PREVENZIONE HZ

Riduzione dell'incidenza

ATTENUAZIONE SEVERITA'

Riduzione severità HZ e
incidenza e severità PHN

Efficacia del vaccino zoster (dati dagli studi SPS e ZEST)

Età (anni)	50-59	60-69	70 +
VE HZ [95% CI]	70% [54%;81%]	64% [56%;71%]	38% [25%;48%]
VE PHN [95% CI]	nd	66% [20%;87%]	67% [43%;81%]
VE BOI [95% CI]	nd	66% [52%;76%]	59% [40%;77%]

VE=Vaccine efficacy

Oxman MN et al. A vaccine to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults. N Engl J Med 2005;352(22):2271-84.

Schmader KE et al. Efficacy, Safety, and Tolerability of Herpes Zoster Vaccine in Persons Aged 50-59 Years. Clin Infect Dis 2012 Jan 30;54(7):922-8.

Eunetha - First pilot rapid assessment of WP5 JA2 Strand A on 'Zostavax for the prevention herpes zoster'. http://www.eunetha.eu/sites/5026.fedimbo.belgium.be/files/Zostavax_main%20report%20including%20appendices_20130922.pdf

Sicurezza e tollerabilità del vaccino zoster (RTC)

□ **Eccellente profilo di tollerabilità e sicurezza**

- ✓ Evidenza derivante da RCT
- ✓ Circa 57.770 soggetti vaccinati
- Complessivamente, gli AE più frequenti riguardavano il sito di inoculo (intensità lieve, autorisolventesi entro 3-4 gg).
- AE sistemico più frequente: cefalea.
- Tollerabilità e sicurezza a lungo termine confermata negli studi STPS e LTPS (follow-up a 10 anni).
- Nessun caso di trasmissione secondaria del ceppo vaccinale Oka/Merck

Studio SPS: sicurezza in adulti ≥ 60 anni

Reazioni al sito di inoculo

Reazioni al sito di inoculo entro 42 giorni post-immunizzazione in riceventi per via sc il vaccino zoster o placebo (Adverse Event substudy)

	Vaccino Zoster (n=3.345)	Placebo (n=3.271)
1 o più reazioni nel sito di inoculo, %	48.3	16.6
Sollecitati, (%)		
Eritema	35.8	7.0
Dolore/tensione	34.5	8.5
Gonfiore	26.2	4.5
Non sollecitati, %		
Ematoma	1.6	1.4
Prurito	7.1	1.0
Calore	1.7	0.3

- Intesità lieve nella maggior parte dei casi.¹
- Risoluzione entro 3-4 giorni nella maggior parte dei casi.²

Vaccino Zoster

Composizione - 1 dose contiene non meno di 19400 PFU VZVceppo Oka/Merck (vivo attenuato)

Indicazioni - Prevenzione HZ e PHN in soggetti di età pari a 50 anni e oltre
- *Da utilizzarsi in accordo con le indicazioni ufficiali*

Posologia - **1 dose**

Controindicazioni - Anamnesi positiva per ipersensibilità a qualsiasi componente del vaccino anche in tracce (e.g., neomicina)
- Immunodeficienza primaria e acquisita per: leucemia acuta e cronica; linfoma; altre condizioni che coinvolgono midollo osseo o il sistema linfatico; immunosoppressione per HIV/AIDS; deficit dell'immunità cellulare
- Terapia immunosoppressiva (corticosteroidi ad alte dosi inclusi); **comunque, non è controindicata in soggetti che stanno ricevendo corticosteroidi per via topica o inalatoria o corticosteroidi a basso dosaggio o in pazienti che stanno ricevendo corticosteroidi come terapia sostitutiva**
- TBC attiva non trattata
- Gravidanza

Somministrazione - Iniezione Subcutanea
- Può essere somministrato a soggetti VZV-naïve o a soggetti con anamnesi positiva per HZ
- Il vaccino può essere co-somministrato (iniezioni separate in distretti corporei separati) con il vaccino influenza inattivato , ma non con il vaccino pneumococcico 23-valente

Overview: evidenze cliniche del vaccino zoster

- ❑ 28 studi clinici pre and post-approvazione (comprendenti immunogenicità, efficacia clinica e sicurezza)
- ❑ Circa 96.700 soggetti randomizzati, di cui **circa 57.770 immunizzati con il vaccino zoster**
- ❑ **Efficacia clinica dimostrata** in 2 ampi studi di fase III studies:
 - **Shingles Prevention Study** (SPS – P004): >38.500 soggetti ≥ 60 aa
 - **Zoster Efficacy and Safety Trial** (ZEST – P022): >22.000 soggetti 50-59aa
- ❑ La **persistenza della protezione** post-vaccinazione è stata valutata in due studi: **Short Term persistence study** (STPS – P004-05) e **Long Term Persistence Study** (LTPS- P013), con dati di follow-up a circa 10 anni

Overview delle esperienze applicative

Effectiveness e sicurezza

□ Studi condotti negli USA

- Tseng et al. JAMA 2011
- Tseng et al. Vaccine 2011
- Zhang et al. Arth. Res. Ther 2011
- Tseng et al. JID 2012
- Baxter et al. Vaccine 2012
- Tseng et al. J Intern Med 2012
- Langan et al. PLOS Med 2013
- Tseng et al. CID 2014
- Marin et al. Human Vaccines & Immunotherapeutics 2015

□ Studi in corso/pianificati, incluso uno studio di effectiveness a lungo termine (almeno 10 aa) negli USA e in alcuni Paesi europei (UK)

Sintesi dei dati di efficacia ed effectiveness

Efficacia confermata anche in studi di effectiveness

		EV HZ	EV PHN
Studi clinici (RCT- efficacia)			
	<i>Oxman 2005¹ (SPS - >60 anni)</i>	51,3%	66,5%
	<i>Schmader 2012² (ZEST - 50-59 anni)</i>	69,8%	-
Studi osservazionali (effectiveness)			
	<i>Tzeng 2011³ (>60 anni)</i>	55%	-
	<i>Langan 2013⁴ (>65 anni)</i>	48%	59%
	<i>Zhang 2012⁵ (>65 anni)</i>	49%	-
	<i>Tzeng 2014⁶ (>60 anni, successiva chemioterapia)</i>	42%	-
	<i>Marin 2015⁷ (>60 anni)</i>	54%	61%

EV: efficacia vaccinale

SPS: Shingle prevention study

ZEST: zoster efficacy and safety trial

1. Oxman MN, et al.. N Engl J Med. 2005; 352:2271-84. 2. Schmader KE et al.. Clin Infect Dis 2012; 54:922-928. 3. Tseng HF et al. JAMA: 2011; 305:160. 4. Langan SM et al. PLOS Med. 2013. 5. Zhang J et al.. JAMA 2012. 6. Tzeng CID 2014. 7. Marin Human Vcc Immunother 2015

HZ vaccine in older adults and the risk of subsequent HZ disease (Tseng – JAMA, 2011)

Disegno, setting e definizione di caso

- Studio retrospettivo sulla KPSC da Genn 2007 a Dic 2009: follow-up medio ~1,6 anni
- Definizione caso di HZ: presenza del codice ICD code per HZ in qualsiasi posizione nel setting ospedaliero, ambulatoriale e emergenza

Popolazione

- Adulti immunocompetenti in residenza protetta >60 anni
- Età media : 69,6 +/- 6,8
- Esclusione dei soggetti con HIV, leucemia o linfoma o in trattamento immunosoppressivo entro 1 anno dall'inclusione nella coorte di studio
- 75761 soggetti nel gruppo vaccinati appaiati (1:3) a 227 283 non vaccinati

Risultati principali

- Incidenza di HZ nei vaccinati 6,4/1000 vs 13,0/1000 nei non vaccinati
- **VE corretta verso HZ in over 60** pari a **55%** [52-58], con differenze (44 -61%) in relazione all'età e alla presenza di alcune patologie croniche
- VE corretta per **HZ oftalmico** pari a **63%** [39-77]
- VE corretta per **ospedalizzazioni** codificate come HZ pari a **65%** [49-76]

Association between vaccination for HZ and risk of HZ infection among older patients with selected immune-mediated diseases (Zhang, JAMA 2012)

Disegno, setting e definizione di caso

- Studio retrospettivo su Medicare da Genn 2006 a Dic 2009: follow-up medio 2.0 anni
- Definizione di caso di HZ: presenza del codice ICD per HZ E uso di antivirali

Popolazione

- Soggetti ≥ 60 anni con diagnosi di artrite reumatoide, artrite psoriasica, psoriasi, spondilite anchilosante, IBD (Crohn o colite ulcerosa)
- Età media : 74 +/-8
- Esclusione dei pazienti con diagnosi di HZ nei 6 mesi precedenti lo studio
- 463 541 soggetti (inclusi 18683 vaccinati → VCR of 4,0%)

Risultati principali

- Incidenza di HZ nei vaccinati 6,7/1000 vs 11,6/1000 nei non vaccinati
- **VE corretta per HZ in >60aa. Pari a 49% [29-58]**
- Nessun segnale di sicurezza in corso di terapia biologica entro 42 gg dopo la vaccinazione

HZ vaccine effectiveness against incident HZ and PHN in an older US population: A cohort study (*Langan, Plos Medicine*, 2013)

Disegno, setting e definizione di caso

- Studio retrospettivo su Medicare da Genn2007 a Dic 2009: durata media di follow-up ~1,6 anni
- HZ definito come presenza del codice ICD per HZ E uso di antivirali
- PHN definita come presenza del codice ICD per PHN e un 1° episodio di HZ con una successiva diagnosi codificata di HZ dopo 90 gg con associata una prescrizione terapeutica per PHN

Popolazione

- Popolazione non selezionata (immunocompetenti e immunocompromessi) ≥ 65 anni di età (34% of 80+)
- Esclusione dei pazienti con diagnosi di HZ (casi incidenti di HZ inclusi) e dei vaccinati contro lo zoster nell'anno precedente l'inizio dello studio
- 766330 soggetti (inclusi 29785 vaccinati \rightarrow VCR of 3,9%)

Risultati principali

- **Incidenza complessiva per HZ** nei vaccinati 5.4/1000 vs 10.0/1000 nei non vaccinati
VE per HZ pari a 48% (95% CI 39–56).
- Negli **immunocompetenti**, VE per HZ pari a **51%** (95% CI 41-59)
- Negli **immunocompromessi**, VE per HZ pari a **37%** (95% CI 6–58)
- VE per PHN pari a **62%** (95% CI 23-63), per **PHN (definita a 30gg)** e **5 9%** (95% CI 21–79) per **PHN (definita a 90gg)**

Vaccination Against Zoster Remains Effective in Older Adults Who Later Undergo Chemotherapy (*Tseng, CID 2014*)

Disegno, setting e definizione di caso

- Studio sulla KPSC ≥ 60 anni di età che avevano ricevuto chemioterapia con agenti immunosoppressivi tra Genn 2007 e Dic 2012
- Follow-up a partire dal termine della chemio fino a 30 mesi o alla comparsa di HZ
- HZ definito come presenza di codice ICD per HZ nel setting ospedaliero, ambulatoriale e o di emergenza

Popolazione

- Ricevimento del **vaccino Zoster prima dell'inizio della chemio**
- Esclusione dei soggetti HIV, con tumori ematologici, riceventi del vaccino zoster prima del Genn 2007 e con sviluppo di HZ entro 30gg dalla vaccinazione
- 4710 vaccinati e 16 766 non vaccinati

Risultati principali

- Incidenza per HZ nei vaccinati pari a 12.87/1000 vs 22.05/1000 nei non vaccinati
- **VE corretta per HZ** pari a **42%** [27 - 54]
- Nessun ricovero per Hz nel gruppo dei vaccinati
- Il vaccino Zoster risulta protettivo verso HZ anche se i soggetti vaccinati iniziano in seguito una chemioterapia

Herpes Zoster Vaccine Effectiveness and Manifestations of Herpes Zoster and Associated Pain by Vaccination Status (*Marin, Human Vaccines & Immunother 2015*)

Metodi

- Studio caso-controllo per verificare l'effectiveness del vaccino verso HZ e altri outcomes HZ correlati
- Studio di coorte su persone con HZ per valutare l'outcomes HZ-correlati in relazione allo stato vaccinale
- Dati raccolti dai database medici e dai soggetti intervistati e con diari per registrare giornalmente il dolore.

Popolazione

- Soggetti di età ≥ 60 anni
- 266 casi di HZ e 362 controlli appaiati per lo studio effectiveness
- 303 casi nella coorte di studio dell'HZ in rapporto allo stato vaccinale.

Main results

- **54%** (95% CI:32%-69%) **riduzione di incidenza di HZ** (media di 3 anni dopo la vaccinazione)
- **58%** (95% CI:31%-75%) **riduzione di sintomi prodromici di HZ**
- **70%** (95% CI:33%-87%) **riduzione di accessi al medico per sintomi prodromici**
- **61%** (95% CI: 22%-80%) **riduzione di PHN (definizione a 30gg)**

Conclusioni sulle esperienze applicative Effectiveness e sicurezza

- I risultati degli studi di effectiveness sono coerenti con quelli dei RTC
 - **Dati consistenti di effectiveness derivanti da studi con disegni differenti e condotti in popolazioni con caratteristiche differenti.**
 - Buon profilo di tollerabilità e sicurezza confermato in tutti gli studi
 - Effetto del vaccino zoster su HZ & PHN osservato negli RTC in soggetti 60+/65+ confermato nel breve termine (follow up 1,5-2 anni). Follow-up a lungo termine in corso.
 - Alcune evidenze di alta efficacia del vaccino zoster su HZ oftalmico e ospedalizzazioni da HZ
 - Alcune evidenze in soggetti con patologie immuno-mediate e immunosoppressive.
- Fare riferimento a SPC per le controindicazioni**
Tutti i pazienti devono essere valutati per eventuale immunodeficit prima della somministrazione del vaccino.