

75° CONGRESSO NAZIONALE FIMMG



1 - 6 ottobre 2018
Complesso Chia Laguna
Domus de Maria (CA)

Sandro Giuffrida

**VACCINAZIONE ANTI-HERPES ZOSTER:
STATO DELL'ARTE
VACCINO CARATTERISTICHE EFFICACIA –
MODELLI DI OFFERTA DELLE ESPERIENZE REGIONALI**

Herpes Zoster

dal greco *ηρπες, ηρπετος*,
derivato da *ηρπειν* =
strisciare

ζωστερ, ζωστεροσ
= cintura e

= *malattia che*
striscia a cintura

Shingles = dal latino
cingulum





Il "fuoco di sant'Antonio"

Sant'Antonio era reputato essere potente taumaturgo capace di guarire malattie terribili.

La tradizione riporta che tra i molti malati che chiedevano grazie e salute, molti erano afflitti dal «*male degli ardenti*»

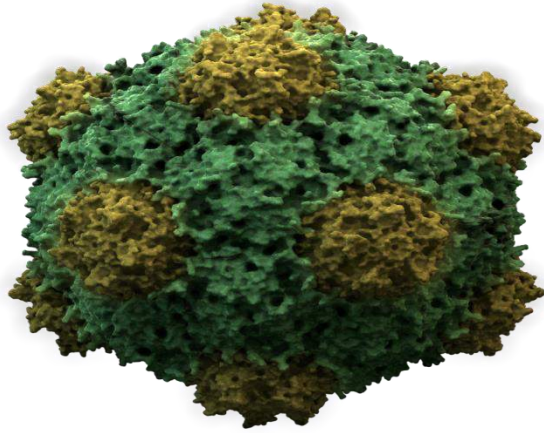
Il Fuoco di Sant'Antonio



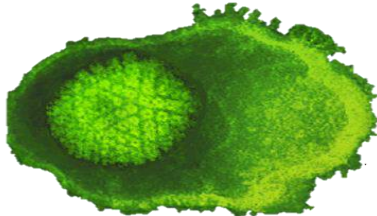
Sant'Antonio Abate (251 circa – 357) *eremita egiziano, fondatore del monachesimo cristiano.*

Tutti coloro che hanno a che fare con il fuoco vengono posti sotto la protezione di Sant'Antonio in onore del racconto che vedeva il Santo recarsi all'inferno per contendere al demonio le anime dei peccatori.

Virus Varicella Zoster (VZV)

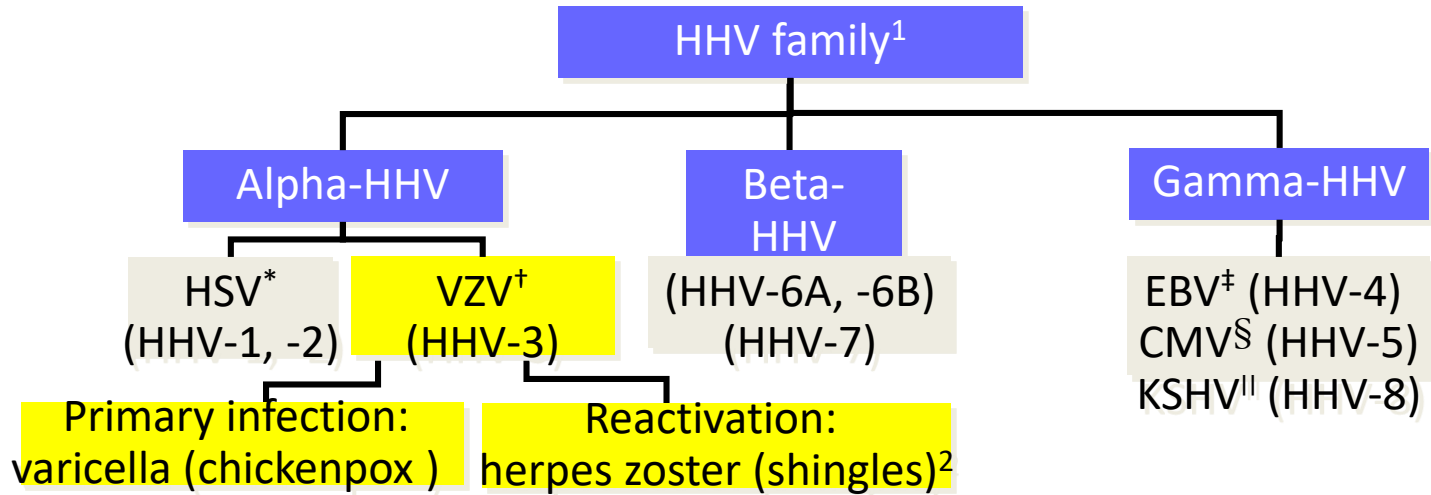


- **Famiglia Herpesviridae, sottofamiglia Alphaherpesviridae**
- **DNA a doppia elica**
- **Genoma circondato da un complesso nucleocapside composto da 162 capsomeri, che formano un icosaedro di 80–120 nm**



Il VZV possiede un tegumento proteico amorfo che unisce il nucleocapside con l'involucro lipidico da cui sporgono glicoproteine.

Human Herpesviruses (HHV)



*HSV = herpes simplex virus

[†]VZV = varicella-zoster virus

[‡]EBV = Epstein-Barr virus

[§]CMV = cytomegalovirus

^{||}KSHV = Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus

1. Roizman B et al. In: *Fields Virology*. 4th ed. Vol. 2. New York: Lippincott Williams & Wilkins, 2001:2381–2397. 2. Arvin AM. In: *Fields Virology*. 4th ed. Vol. 2. New York: Lippincott Williams & Wilkins, 2001:2731–2767.

HERPES ZOSTER

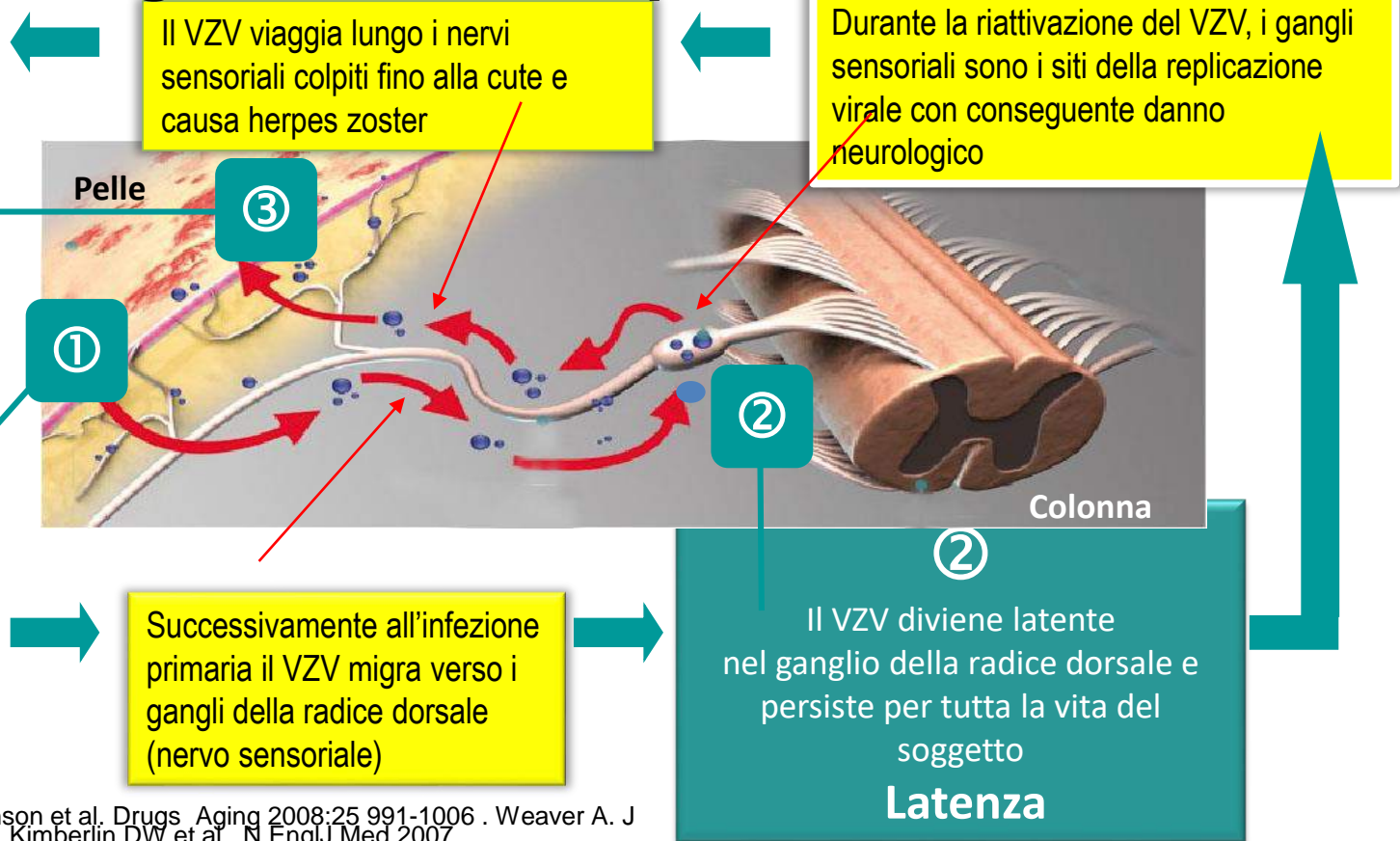
Patogenesi dell'Herpes Zoster



Riattivazione sintomatica:
Herpes Zoster



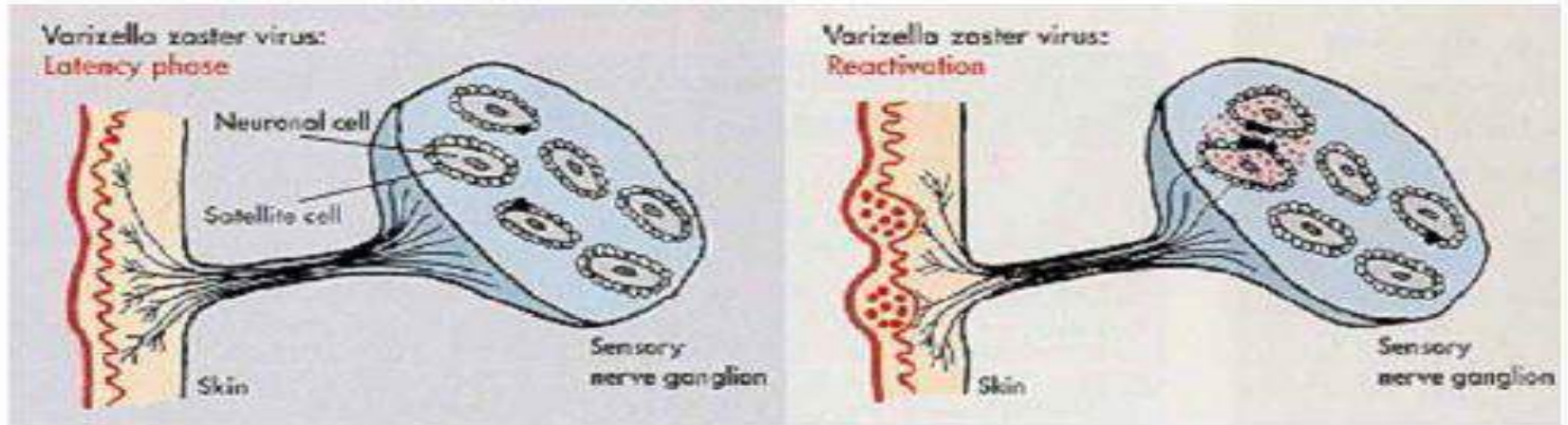
①
Infezione primaria:
Varicella



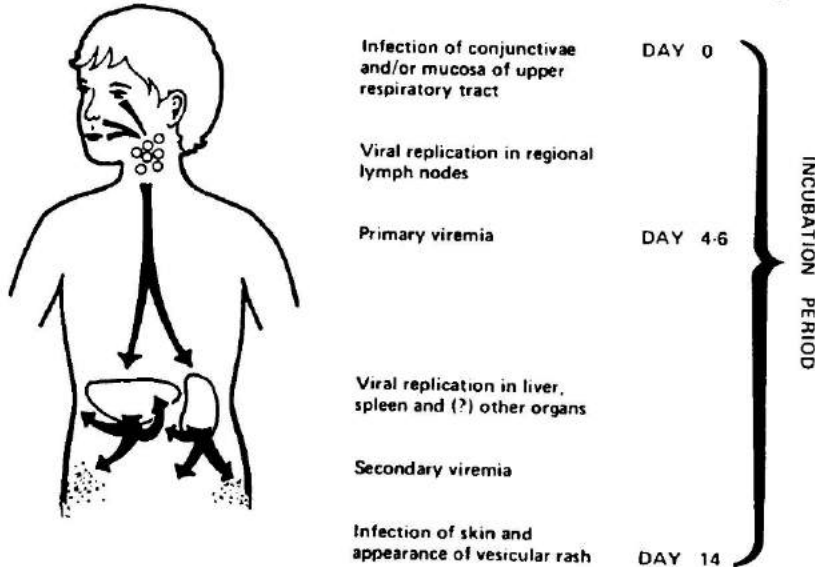
VZV - La latenza

L'immunità acquisita naturale non previene né la latentizzazione del VZV né la possibile successiva riattivazione (Zoster)

Reactivation of the Varicella zoster virus:



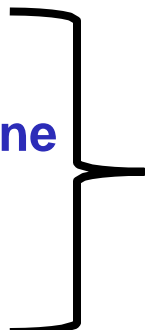
Risposta immune a VZV e immuno-evasione



1. VZV Interference with Interferons
2. Interference with Antigen Presentation by VZV
3. VZV Interference with the NFkB Pathway and Intercellular Adhesion Molecule 1 Expression
4. Impact of VZV on Human dendritic cells

Risposta immune a VZV

1. Immunità innata (IFN- α) (-)
2. Immunità umorale (+/-)
3. CMI (+)

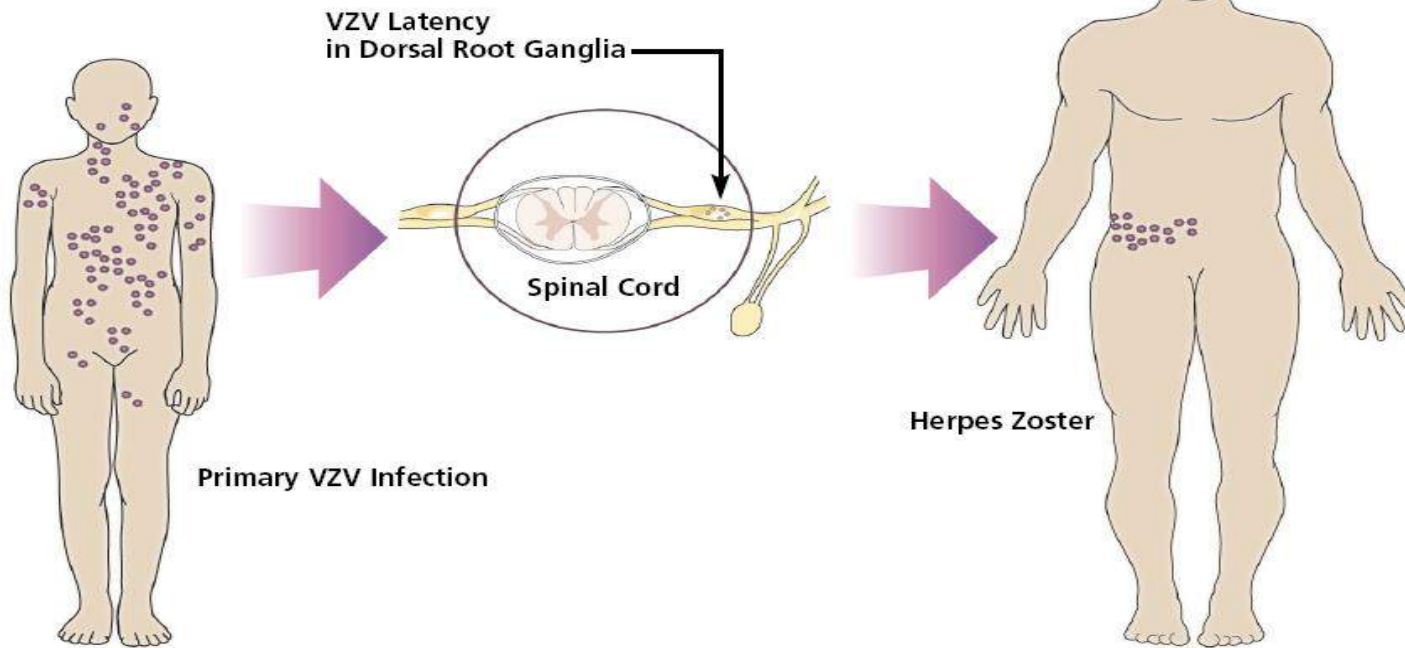
- Immunità Innata
 - Toll-like receptors
 - NK cells
 - Complemento
 - Immunità Adattativa (che origina da precedenti contatti con patogeni o vaccini)
 - Umorele
 - Immunoglobuline
 - Cellulo mediata
 - T-cells (CD4, CD8)
- 
- Necessaria per combattere un virus quando riesposti (infezione naturale o vaccini a virus vivi attenuati)
 - Immunità cellulare molto importante per VZV

declino dell'immunità cellulo-mediata determinata da:

- immunosenescenza naturale, immunodepressione
- patologie del sistema immunitario
- terapie immunosoppressive.



Reactivation



Storia naturale della malattia: rilevanza della CMI nella riattivazione del VZV

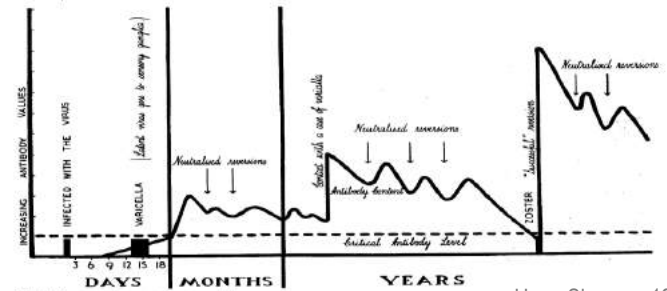
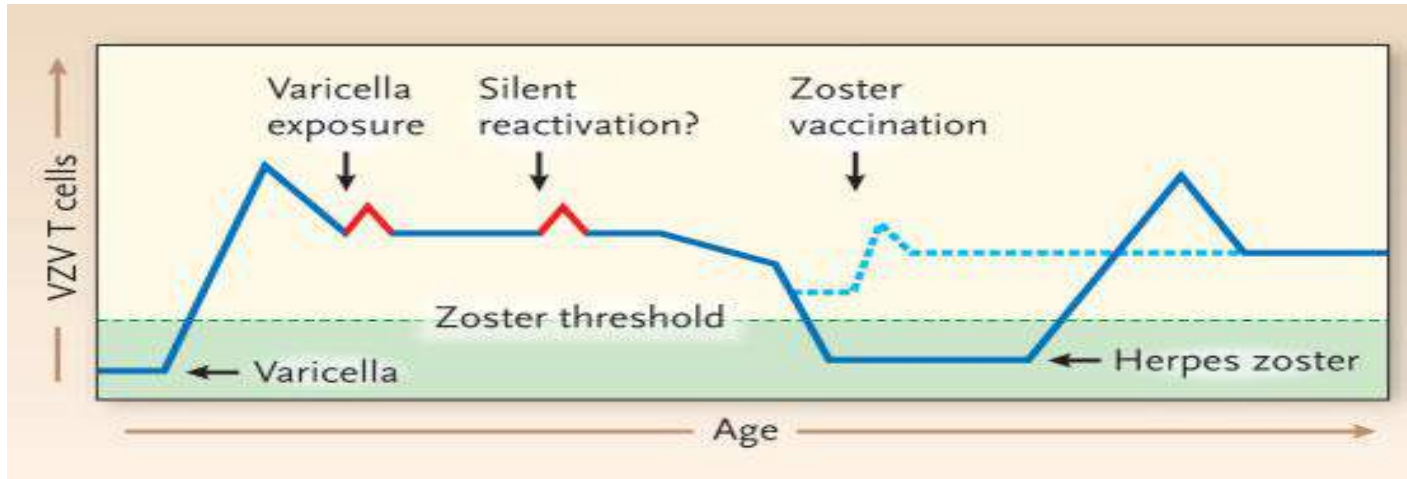


Fig 7 Diagram of suggested nature of herpes zoster

Hope-Simpson 1965



La vaccinazione può evitare la riduzione della CMI VZV-specifica e la riattivazione del virus, agendo da booster esogeno



Manifestazioni cliniche dell'Herpes Zoster

Fase prodromica

Fotofobia acuta, dolore, cefalea, malessere



Fase acuta

Rash a distribuzione dermatomeric, dolore, prurito insopportabile, sensibilità al tatto alterata



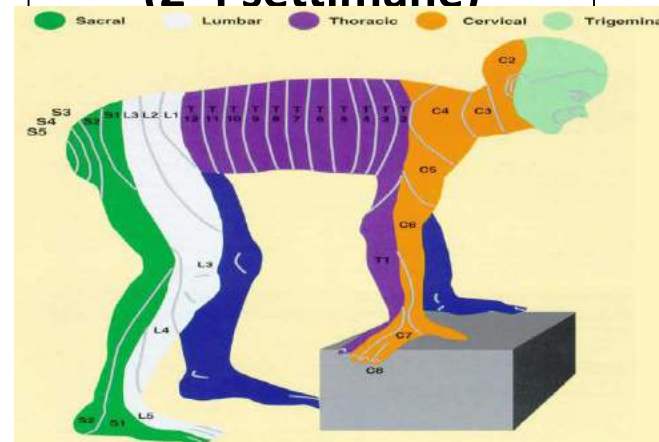
Complicanze (20%)

Possono essere o non essere presenti
Nevralgia post-erpetica

Recidive (1-5%)



Guarigione (2-4 settimane)



Zoster: aspetti clinici

L'Herpes Zoster (HZ) è una dermatite vescicolosa acuta, a tipica distribuzione unilaterale ganglionare, dovuta al VZV.

Fase prodromica:

- brividi, febbre, malessere, disturbi GI e parestesie o nevralgie lungo il dermatomero interessato.

Manifestazioni acute

- HZ acuto: *L'HZ è caratterizzato clinicamente da eruzioni vescicolari e dolore neuropatico a distribuzione radicolare a cui spesso si associano perdita di sensibilità e, più raramente, paralisi motoria*

Manifestazioni croniche

- Nevralgia post-herpetica

Altre complicanze

- HZ Oftalmico, encefalite, cicatrici corneali (*quando è interessata la branca oftalmica del nervo trigemino*), neuropatie motorie, malattia di Guillain-Barré, ritenzione urinaria (*quando sono coinvolti i dermatomeri sacrali*)

Zoster Oftalmico

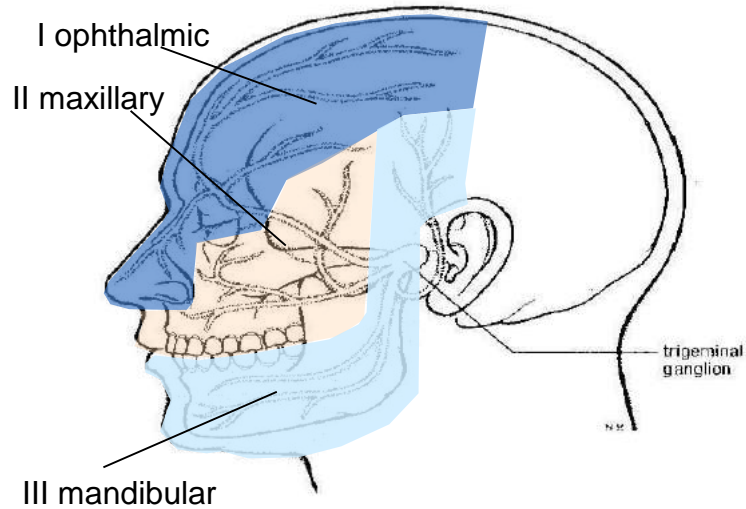
- VZV può rimanere latente nei gangli del trigemino; la riattivazione che coinvolge la branca oftalmica del trigemino produce lo zoster oftalmico.
- 10–20% dei pazienti con herpes zoster (HZ) sviluppano uno zoster oftalmico.
- 50-72% dei pazienti avrà una patologia dell'occhio cronicizzata (cheratite, ulcerazione della cornea, cecità).
- L'incidenza e la gravità dello zoster oftalmico aumenta con l'età.
- Tumefazione e flogosi palpebrale che determinano blefaroptosi sono frequenti.
- Il coinvolgimento della punta del naso è ritenuto un predittore di zoster oftalmico.



Zoster Toracico



Zoster Trigeminalis: mascellare



Herpes Zoster

Complicanze neurologiche

Nell'ospite immunocompetente la complicanza principale dopo HZ è la persistenza del dolore:

Nevralgia Post-Erpetica (PHN)

La PHN è una condizione dolorosa cronica temibile perché resiste a moltissimi trattamenti e colpisce il 10-20% (secondo alcune stime sino ad un terzo) dei pazienti che hanno presentato una manifestazione acuta di Herpes Zoster.

NEURALGIA POST-ERPETICA (PHN)

Dolore cronico che persiste per almeno 3 mesi dopo la scomparsa del rash cutaneo e che può durare anche per anni

Fattori di rischio

- età > 60 anni,
- nevralgia prodromica
- nevralgia severa durante la fase acuta
- herpes zoster oftalmico

Caratteristiche del dolore

- spontaneo (bruciore, prurito) o evocato da stimoli esterni;
- intermittente (fitte dolorose, sensazione di scossa elettrica) o continuo;
- allodinia (dolore dovuto ad uno stimolo che normalmente non provoca dolore).



Nevralgia post-erpetica

Il dolore della nevralgia post-erpetica può essere:

- costante, con profonda dolenzia o dolore urente;**
- spontaneo lancinante intermittente;**
- disestetico provocato da stimoli banali e, spesso, persistente a lungo dopo che lo stimolo viene rimosso.**

Condizioni di dolore cronico



Condizioni di dolore acuto



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

Gestione clinico terapeutica della PHN

- **Limitata efficacia dei trattamenti¹**
 - **50% dei pazienti riferisce sollievo dal dolore**
- **Ridotta tollerabilità¹**
 - **Eventi avversi comuni (15,3-28% dei pz)⁴**
 - **Gestione complessa soprattutto in caso di politrattamento^{1,2,3}.**
Soggetti con patologie croniche sono generalmente in politerapia.
 - **Eventi avversi sono comuni soprattutto in pazienti anziani in trattamento con altri farmaci ^{5,6}**
- **Gli antivirali anche se somministrati entro 72 h non prevengono la PHN⁷**

1. Johnson , Rice A. Postherpetic NeuralgiaN Engl J Med 2014;371:1526-33.

2. Haut conseil de la santé publique. Vaccination of adults against herpes zoster Place of the vaccine Zostavax®. Available at: <http://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=390>. Accessed 02/12/14.

3. Bruckenthal P. et al. Options for treating postherpetic neuralgia in the medically complicated patient Therapeutics and Clinical Risk Management 2013.

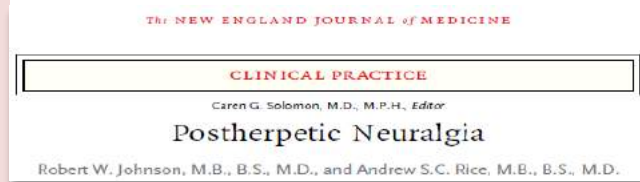
4. Pica F et al. BMC Infect Dis 2014..

5. Schmäder K. Treatment and prevention strategies for herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults. Clin Geriatr. 2006;14(1):26-33.

6. Johnson RW The impact of herpes zoster and post-herpetic neuralgia on quality-of-life. BMC Med. 2010;8:37.

7. Cochrane Antiviral treatment for preventing postherpetic neuralgia (Review) 2014

La Neuralgia Posterpetica



- La **PHN** è la più frequente complicanza cronica dello zoster
 - È un dolore neuropatico complesso
 - Produce sofferenza ed ha un impatto negativo sulla qualità di vita dei pazienti e sulla società
 - Può essere un fattore determinante nel modificare la condizione di una persona da autonomo ed indipendente a bisognoso di assistenza
- Sono disponibili soltanto trattamenti sintomatici per la **PHN**:
 - Studi clinici hanno dimostrato che 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
- Gli Autori concludono che *il solo mezzo per prevenire* la PHN è la vaccinazione anti herpes zoster, che riduce l'incidenza sia di HZ che di PHN

Herpes Zoster

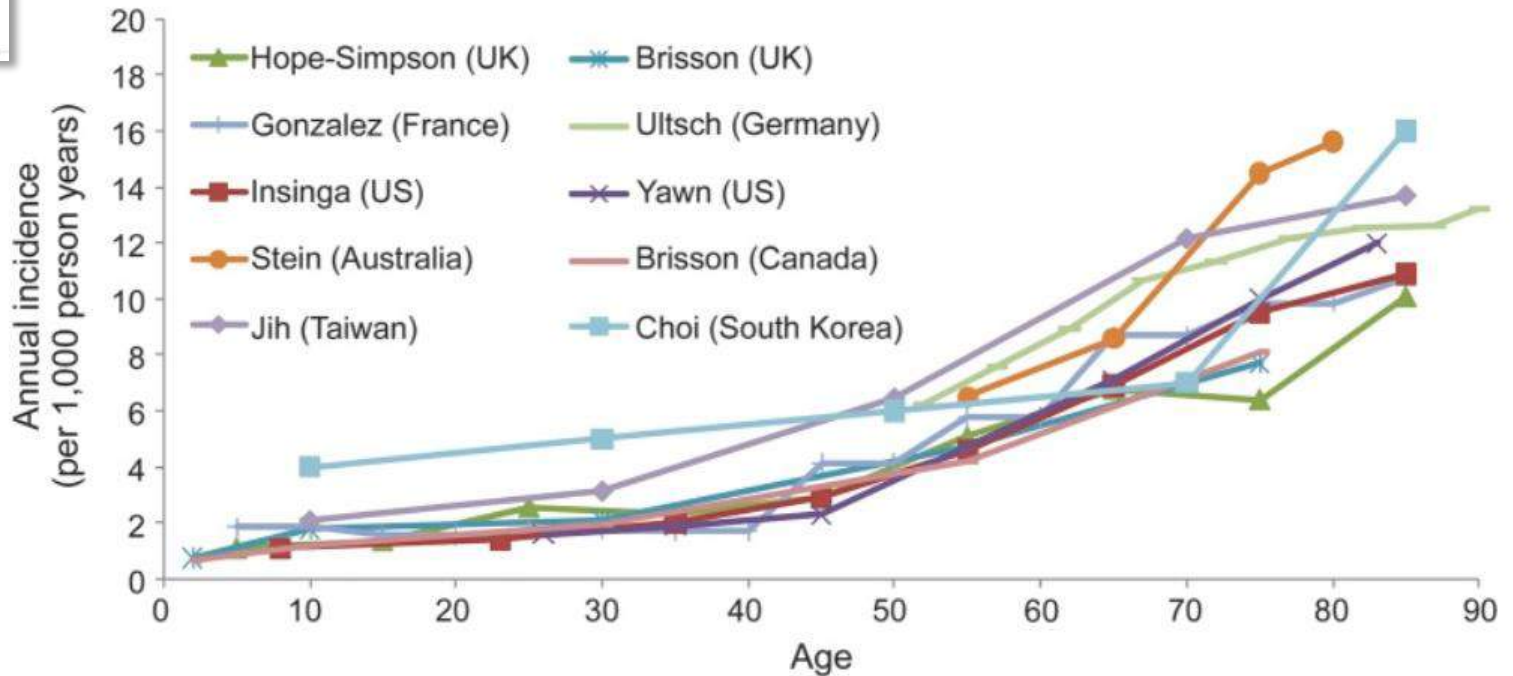
Caratteristiche epidemiologiche generali

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.



The global epidemiology of herpes zoster

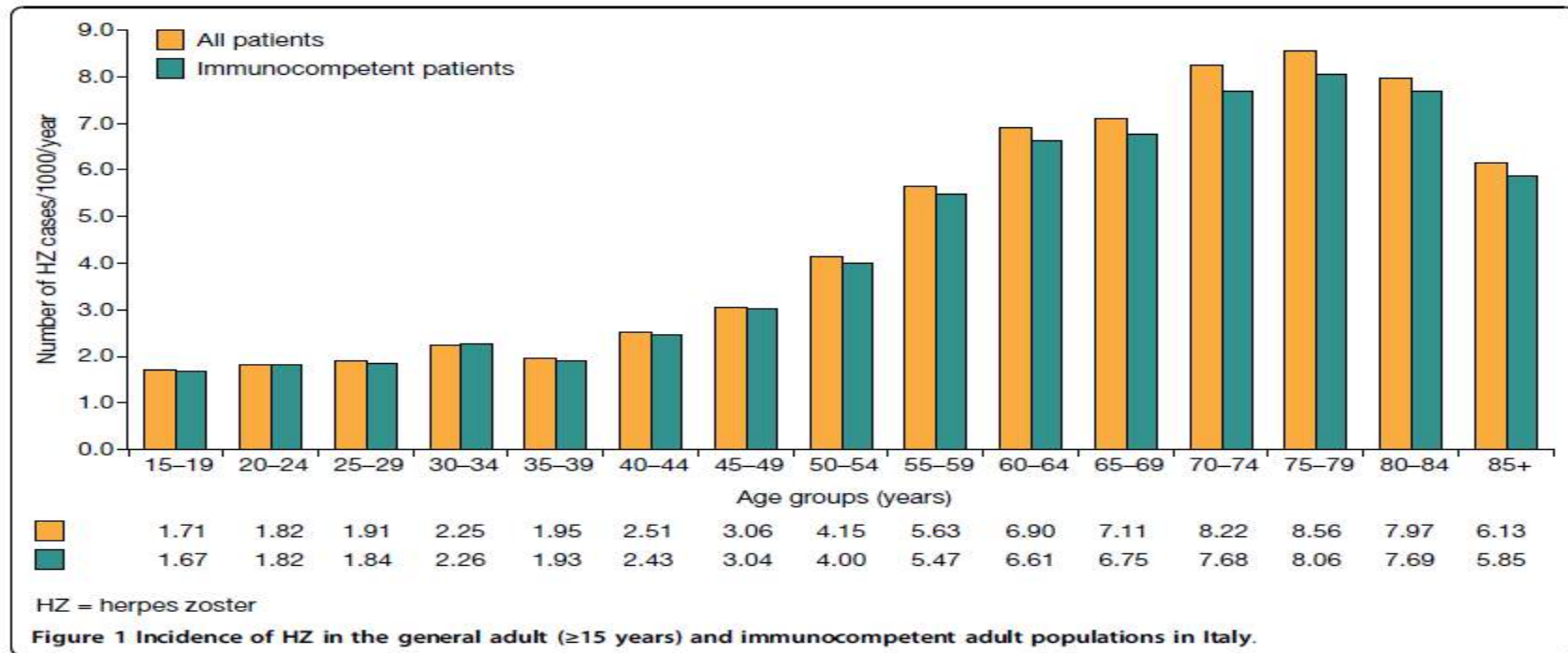


Age-specific zoster incidence rates around the world

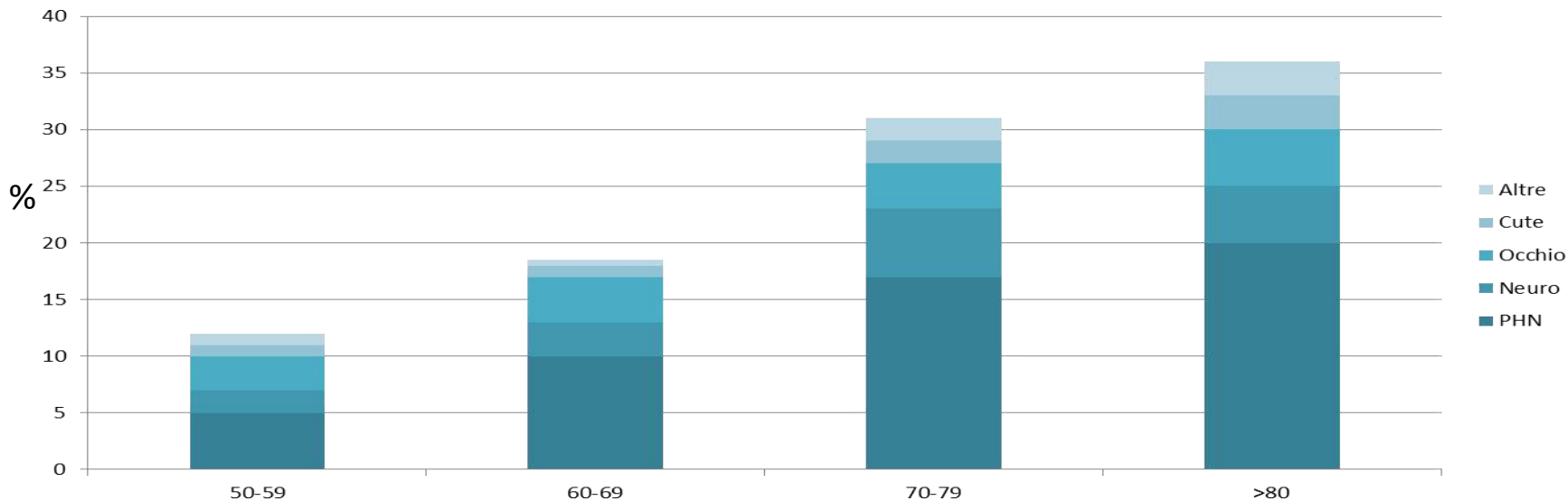
Yawn BPP et al. Neurology. 2013 Sep
3;81(10):928-30..



Incidenza HZ per classe di età in popolazione generale



Proporzione di casi di HZ con complicanze



Gruppi di età

da Yawn BP. A population-based study of the incidence and complication rates of herpes zoster before zoster vaccine introduction. Mayo Clin Proc. 2007 Nov;82(11):1341-9.

Quanti soggetti con HZ o con Neurite post erpetica (PHN) per classe di età vengono ricoverati?

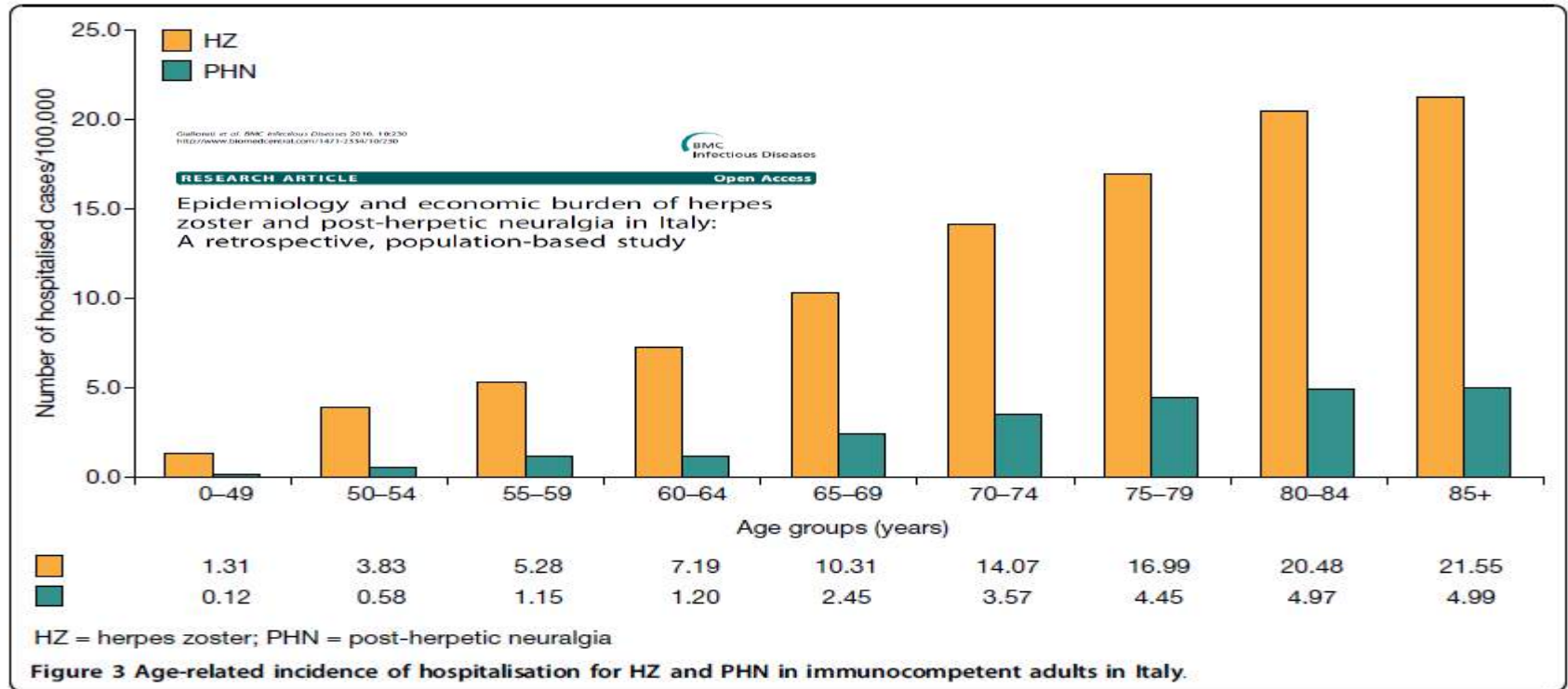
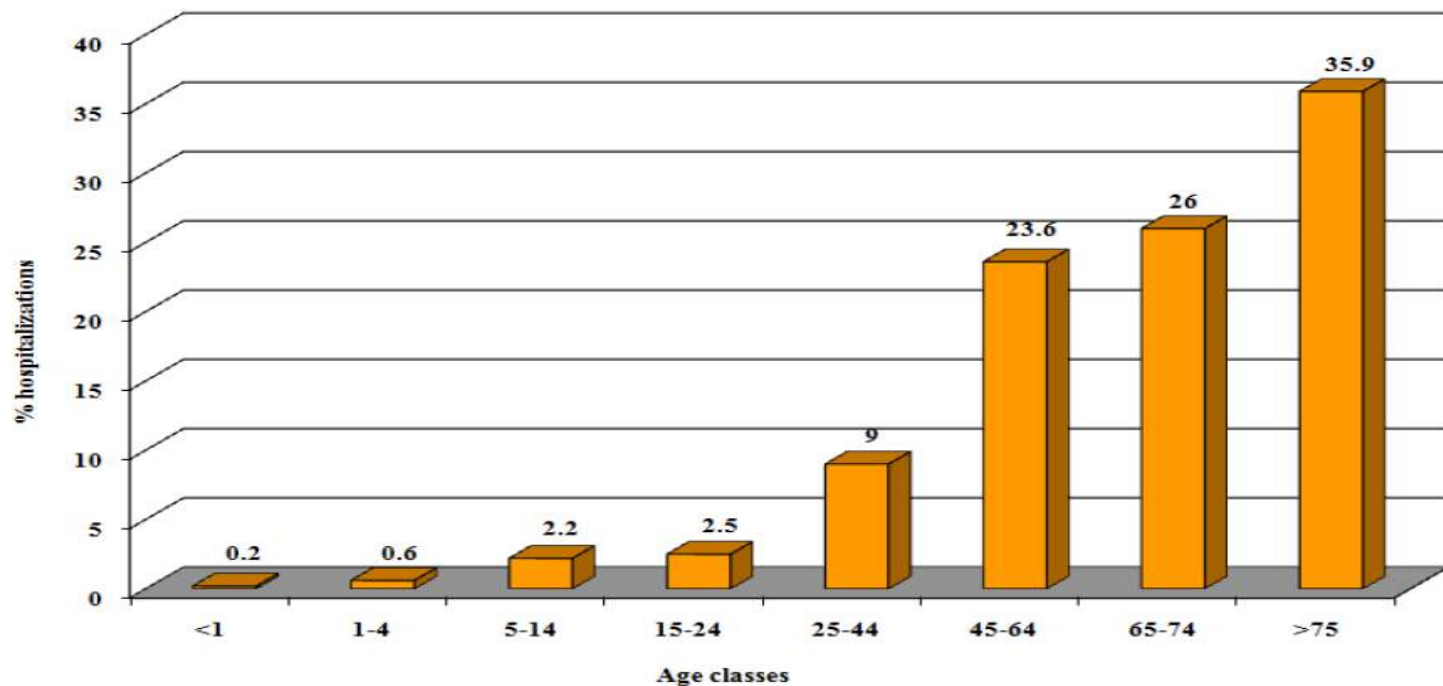


Figure 1. Herpes zoster: hospitalizations and day-hospital admissions stratified by age classes, Italy 1999-2005.



HZ è un significativo problema di Salute a livello globale

Review sistematica di 130 studi in 26 paesi

- **Incidenza di HZ** → *3-5/1000 persone-anno*
 - Osservato un incremento temporale dei casi di HZ, prima della introduzione della vaccinazione varicella
- **Rischio di PHN** → *5-30%*
 - Oltre il 30% dei pz con PHN sperimentano dolore per oltre 1 anno
- **Recidive** → *1-6%*
- **Tasso di ospedalizzazione** → *2-25/100.000 persone-anno*

L'Herpes Zoster è un rilevante problema di Salute in Italia

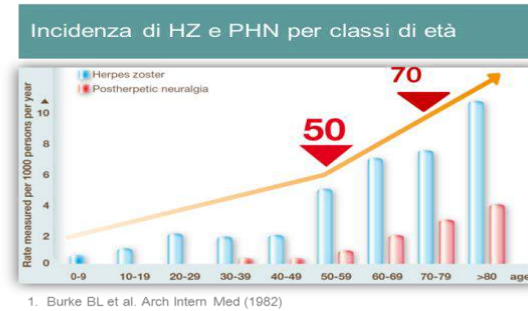
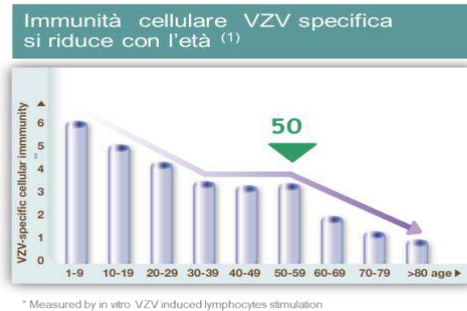
- **157.000** nuovi casi di Herpes Zoster/anno stimati
- Incidenza annuale di **6.3/1.000** persone-anno
 - Incidenza incrementa con l'età a partire dai 50 anni
 - **73%** del totale dei casi negli adulti
 - **88%** dei casi in pz immunocompetenti
- **20,6%** dei casi di HZ nei soggetti di età oltre 50 anni sviluppano la PHN a 3 mesi ed il **9,2%** a 6 mesi (nonostante la terapia antivirale - assunta dal **91,5%** dei pazienti)

Gialloreti LE et al. BMC Infect Dis. 2010 Aug 3;10:230.

Bricout H et al. BMC Infect Dis. 2014 Dec 6;14:637.

Il rischio di HZ e PHN aumenta con l'aumentare dell'età e in presenza di altri fattori di rischio

- L'aumento dell'età, con la fisiologica immunosenescenza, è il principale fattore di rischio (2/3 dei casi di HZ nei soggetti 50+) ^{1,2,3}



- La presenza di altri fattori di rischio determina la diminuzione dell'immunità cellulo-mediata e, quindi, il rischio di sviluppare HZ ^{4,5}:
 - Immunodepressione
 - Patologie croniche: BPCO, Diabete Mellito, malattie cardiovascolari
 - aumentata fragilità dei pazienti affetti
 - severità delle complicanze in caso di HZ

1. Hope-Simpson RE.. J R Coll Gen Pract 1975
2. Johnson R. Int J Infect Dis 2007
3. Yawn BP. Mayo Clin Proc 2007
4. Ya-Wen CMAJ 2011
5. Hata A et al. nfect 2011

Ma oltre l'età...contano le co-morbidità

Infection (2011) 39:537–544
DOI 10.1007/s15010-011-0162-0

CLINICAL AND EPIDEMIOLOGICAL STUDY

Risk of Herpes zoster in patients with underlying diseases: a retrospective hospital-based cohort study

A. Hata · M. Kuniyoshi · Y. Ohkusa

- Studio di coorte retrospettivo di 55.492 pazienti (età media 60 anni)
 - Pazienti con **diabete mellito, malattie autoimmuni, insufficienza renale, cancro**, hanno un rischio di sviluppare Herpes Zoster maggiore di **1.8–8.4 volte** rispetto ai soggetti della coorte non affetti da alcuna di queste patologie
- *Hazard ratio:*
- Cancro → da 1,82 a 8,39
 - Artrite reumatoide → 2,03
 - LES → 4,11
 - Diabete mellito → 2,38
 - Insufficienza renale → 2,21
 - Depressione → 2,27



Infection (2011) 39:537–544
DOI 10.1007/s15010-011-0162-0

CLINICAL AND EPIDEMIOLOGICAL STUDY

Risk of Herpes zoster in patients with underlying diseases: a retrospective hospital-based cohort study

A. Hata · M. Kuniyoshi · Y. Ohkusa



Risk of Herpes zoster in patients with underlying diseases: a retrospective hospital-based cohort study

A. Hata · M. Kuniyoshi · Y. Ohkusa

Risk of Herpes zoster in patients with underlying diseases

Risk of Herpes zoster in patients with underlying diseases

543

Table 3 Risk of Herpes zoster in the comparison cohort, 2001–2007 (*n* = 55,492)

Disease or status	1,000 person-years	Disease		Comparison patients		Univariate		Multivariate	
		HZ (+)	HZ (–)	HZ (+)	HZ (–)	Hazard ratio (95% confidence interval)	<i>p</i> -value	Hazard ratio (95% confidence interval)	<i>p</i> -value
Brain tumor	17.3	22	1,371	747	53,352	2.31 (1.51–3.52)	0.000	3.69 (2.41–5.66)	0.000
Lung cancer	51.9	35	1,375	734	53,348	1.88 (1.34–2.63)	0.000	2.17 (1.53–3.08)	0.000
Breast cancer	17.3	19	1,450	750	53,273	1.62 (1.03–2.56)	0.038	2.34 (1.48–3.72)	0.000
Esophageal cancer	74.1	9	298	760	54,425	2.70 (1.40–5.20)	0.003	4.05 (2.09–7.84)	0.000
Gastric cancer	26.9	37	1,740	732	52,983	1.59 (1.14–2.21)	0.006	1.92 (1.37–2.67)	0.000
Colorectal cancer	29.6	39	1,885	730	52,838	1.61 (1.17–2.22)	0.004	1.82 (1.31–2.52)	0.000
Gynecologic cancer	28.3	16	1,108	753	53,615	2.24 (1.36–3.67)	0.001	3.34 (2.02–5.52)	0.000
Malignant lymphoma	95.2	93	1,824	676	52,899	9.34 (7.52–11.60)	0.000	8.39 (6.67–10.55)	0.000
Systemic lupus erythematosus	53.7	38	1,039	731	53,684	10.45 (7.54–14.48)	0.000	4.11 (2.80–6.02)	0.000
Rheumatoid arthritis	30.0	110	6,604	659	48,119	2.38 (1.94–2.91)	0.000	2.03 (1.63–2.53)	0.000
Sjögren's syndrome	44.7	16	1,131	753	53,592	3.45 (2.10–5.66)	0.000	1.30 (0.75–2.25)	0.350
Diabetes mellitus	24.9	273	15,517	496	39,206	2.14 (1.84–2.48)	0.000	2.38 (2.04–2.78)	0.000
Hypertension	27.4	282	15,693	487	39,030	1.64 (1.41–1.90)	0.000	1.93 (1.66–2.26)	0.000
Renal failure	56.3	73	2,504	696	52,219	3.30 (2.59–4.20)	0.000	2.21 (1.70–2.87)	0.000
Disc hernia	24.4	31	2,773	738	51,950	1.94 (1.35–2.78)	0.000	2.27 (1.58–3.26)	0.000
Cataract	23.0	198	18,049	571	36,674	0.64 (0.54–0.75)	<0.0001	1.31 (0.91–1.27)	0.399
Depression	27.4	42	6,761	727	47,962	1.03 (0.75–1.41)	0.875	1.31 (0.95–1.80)	0.102
Female	29,494	396	29,098	373	25,625	0.81 (0.71–0.94)	0.004	0.90 (0.78–1.05)	0.184

Significant associations were found between HZ and patients with one of 14 underlying diseases—brain tumor, lung cancer, breast cancer, esophageal cancer, gastric cancer, colorectal cancer, gynecologic cancer, malignant lymphoma, SLE, RA, DM, hypertension, renal failure, and disk hernia—compared to patients with none of these diseases in this cohort. Three underlying diseases (Sjögren's syndrome, cataract, depression) and female subjects showed no significantly higher risk of HZ.

55,492 patients with one of 17 underlying diseases, which were those reported as related to the contraction of Herpes zoster. Of these, 769 patients contracted Herpes zoster.

Hazard ratio:

Malignancies → da 1,82 a 8,39

Rheumatoid arthritis → 2,03

SLE → 4,11

Diabetes mellitus → 2,38

Renal failure → 2,21

Depression → 1,31

Associazione tra fattori di rischio e HZ in Spagna

DKFARICH PAPPR
Human Vaccines & Immunotherapeutics 106, 1600–1603, June 2014; © 2014 Landes Bioscience

Sociodemographic characteristics and chronic medical conditions as risk factors for herpes zoster
A population-based study from primary care in Madrid (Spain)

María D Esteban-Vasallo¹, M Felicitas Dominguez-Berjón¹, Ruth Gil-Prieto¹, Jenaro Astray-Mochales¹, and Ángel Gil de Miguel²

¹Subdirectorate for Health Promotion and Prevention, Madrid Regional Health Authority, Madrid, Spain; ²Department of Preventive Medicine and Public Health and Medical Immunology and Microbiology, Rey Juan Carlos University, Madrid, Spain

- Studio di coorte condotto in Spagna (1/10/2009 - 1/12/2012)
 - 81.541 casi di HZ (61.7% donne; 46.5% soggetti >60 anni)
- IDR* → **4,11**/1000 persone-anno nei maschi e **5,95** nelle femmine

	Total		Men		Women	
	Incident cases	IDR per 1000 person-years	Incident cases	IDR per 1000 person-years	Incident cases	IDR per 1000 person-years
Total	81 541	5.08	31 233	4.11	50 308	5.95
Medical condition						
Asthma	4476	6.89	1189	4.90	3 287	8.08
COPD	2894	11.38	1982	10.80	912	12.87
Ischaemic heart disease	3485	10.74	2134	9.71	1351	12.90
Heart failure	1141	12.35	387	11.08	754	13.12
Other cardiovascular diseases	5168	10.47	2158	8.76	3010	12.18
Diabetes	8012	9.38	3658	8.14	4354	10.75
HIV-infection/AIDS	572	12.51	397	11.61	175	15.18
Other immunodeficiency	770	12.90	328	10.84	442	15.02
Cancer	3329	10.03	1325	9.03	2004	10.82

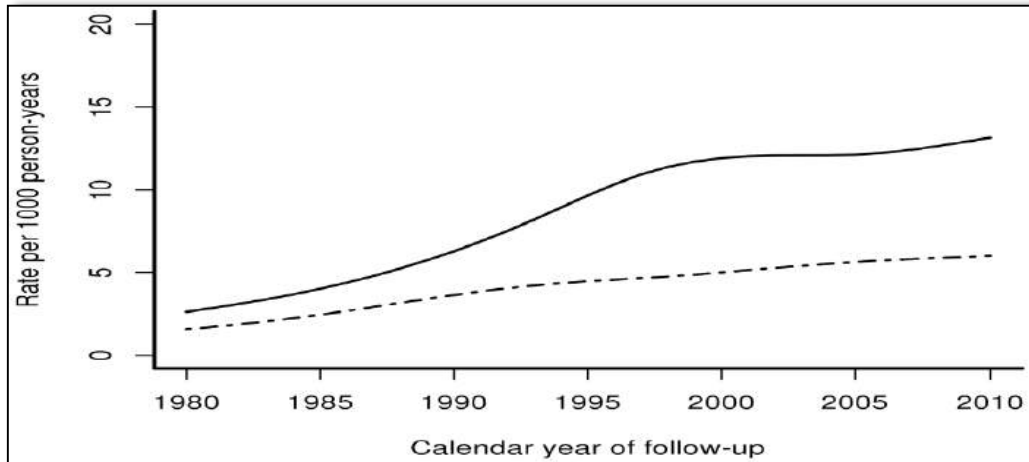
*IDR= incidence density ratio

Incidenza di HZ maggiore in caso di Artrite Reumatoide



Maggiore Rischio di HZ nei soggetti con AR

- Trend crescente osservato anche nella popolazione generale senza RA
- R> soprattutto in caso di AR severa
- Maggiore correlazione in caso di trattamento farmacologico (es. corticosteroidi)



- Incidenza di HZ stratificata per anni di follow-up in paz con RA vs soggetti senza RA.
- Linea continua RA; linea tratteggiata non-RA.

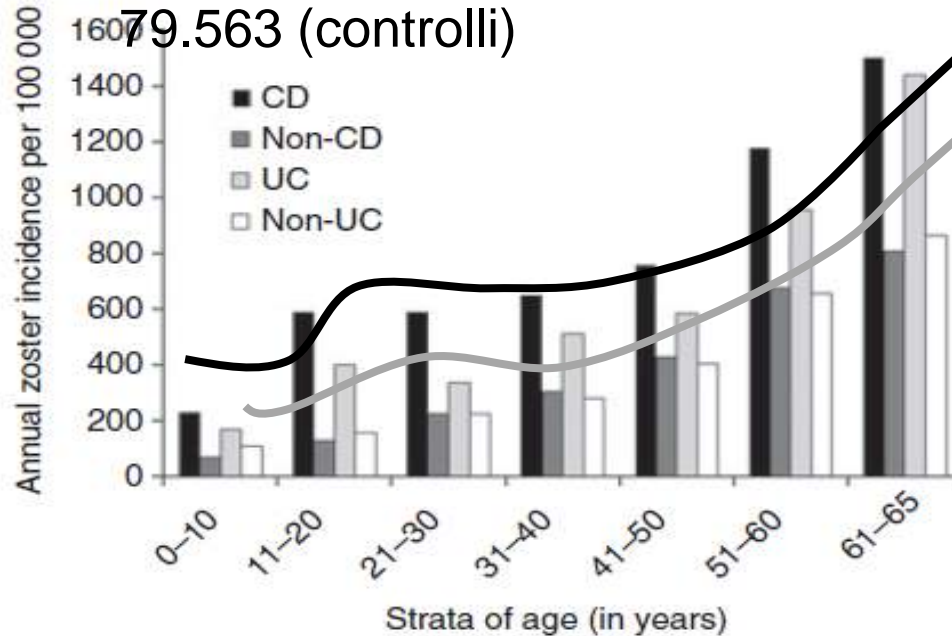
Le comorbidità come FR indipendente di HZ: il caso IBD

Studio caso controllo condotto tra il 1988 ed il 1997

7.823 (morbo di Crohn),

11.930 (rettocolite ulcerosa)

79.563 (controlli)



Incidenza di HZV circa 1,5 volte maggiore in pazienti con IBD

Terapia Cortisonica

OR 1.5 (1.1 – 2.2)

Monoterapia con AZA/6MP OR 3.1 (1.7 – 5.6) ↑

Rischio con immunosoppressione

High-level

- prednisone > 20mg/kg/die,
- higher doses azathioprine, 6MP, MTX or ANY biologic

Le comorbidità come FR indipendente di HZ: il caso IBD

I pazienti cui è diagnosticata malattia infiammatoria intestinale (IBD) dovrebbero essere consigliati di sottoporsi a vaccinazione anti HZ, a condizione che la terapia immunosoppressiva non sia imminente.

Nei pazienti non immunosoppressi di età di 50 anni o più la vaccinazione anti-HZ ha dimostrato di ridurre l'incidenza di herpes zoster del 51,3% e l'incidenza di nevralgia posterpetica del 66,5%

La vaccinazione potrebbe non essere altrettanto efficace in individui immunodepressi, ma è comunque raccomandata : un recente studio di coorte retrospettivo ha valutato pazienti con malattie immuno-mediate (tra cui IBD) che avevano ricevuto la vaccinazione anti herpes zoster : 633 di questi pazienti stavano ricevendo agenti biologici al momento della vaccinazione, tra cui 551 pazienti che ricevevano terapia anti-TNF. Nessuno dei pazienti ha sviluppato la varicella o l'herpes zoster entro 42 giorni dalla vaccinazione.



Lo “strano” caso dello stroke

Table 2. Age-Adjusted Incidence Ratios for Stroke in Risk Periods Following Zoster

Outcome and Risk Period	No. of Cases	IR ^a (95% CI)
Stroke (all types)	6584	
Risk period after zoster		
1–4 wk	90	1.63 (1.32–2.02)
5–12 wk	149	1.42 (1.21–1.68)
13–26 wk	215	1.23 (1.07–1.42)
27–52 wk	303	0.99 (.88–1.12)

Abbreviations: CI, confidence interval; IR, incidence ratio.

^a Incidence ratio, adjusting for age in 5-year bands.

MAJOR ARTICLE

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

Clin Infect Dis. 2014 Jun;58(11):1497-503.

Sinead M. Langan,^{*} Caroline Minassian,^{*} Liam Smeeth, and Sara L. Thomas

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

Table 3. Age-Adjusted Incidence Ratios for Stroke in Risk Periods Following Zoster, by Site of Zoster

Site of Zoster and Risk Period	No. of Cases	IR ^a (95% CI)
Ophthalmic	426	
Risk period post zoster		
1–4 wk	6	1.82 (.81–4.10)
5–12 wk	22	3.38 (2.18–5.24)
13–26 wk	15	1.39 (.83–2.35)
27–52 wk	16	0.82 (.49–1.36)
Ophthalmic/other trigeminal	458	
Risk period postzoster		
1–4 wk	6	1.74 (.77–3.91)
5–12 wk	22	3.23 (2.08–4.99)
13–26 wk	16	1.41 (.85–2.33)
27–52 wk	18	0.87 (.54–1.41)
Site unspecified	6126	
Risk period postzoster		
1–4 wk	84	1.62 (1.30–2.02)
5–12 wk	127	1.30 (1.09–1.55)
13–26 wk	199	1.22 (1.06–1.41)
27–52 wk	285	1.00 (.89–1.13)

Abbreviations: CI, confidence interval; IR, incidence ratio.

^a Incidence ratio adjusting for age in 5-year bands.

L'herpes zoster aumenta fino a tre volte il rischio di ictus

Uno studio pubblicato online su [Clinical Infectious Diseases](#)* dimostra che particolarmente a rischio sono i soggetti con zoster a carico della branca oftalmica del trigemino; la terapia antivirale è in grado di contenere il rischio, ma la soluzione di prevenzione ideale sarebbe al vaccinazione anti-zoster.

Sinead Langan e colleghi della *London School of Hygiene & Tropical Medicine*, hanno individuato in un ampio database di 600 medici di famiglia inglesi, i casi di ictus verificatisi nell'arco di 6 mesi da un episodio di zoster e i casi di zoster sottoposti a trattamento con antivirali. Tra i 6.584 pazienti analizzati nello studio, il tasso di ictus è risultato più alto del 63% nelle prime quattro settimane successive ad un episodio di zoster, rispetto al rischio di ictus nella popolazione generale; l'incidenza di ictus mostrava quindi un trend in riduzione per i 6 mesi successivi all'episodio infettivo. I pazienti più a rischio sono risultati quelli con lo zoster a carico della branca oftalmica del trigemino; in questi il rischio di ictus rispetto alla popolazione generale era superiore di tre volte. Il 55% dei soggetti inclusi nello studio, sono stati trattati con anti-virali. In questi il rischio di ictus è risultato nettamente ridotto. "Motivo in più – ha commentato Langan – per implementare l'uso di queste terapie che in Gran Bretagna è decisamente basso".

I risultati di questo studio inoltre sottolineano ulteriormente l'importanza della vaccinazione anti-zoster, utile non solo per prevenire una patologia estremamente dolorosa e inabilitante, ma come visto anche un importante fattore di rischio per ictus. Il vaccino anti-zoster è raccomandato negli USA agli over 60 e in Gran Bretagna alle persone dai 70 anni in su. Al momento in Europa si registrano 1,7 milioni di casi di varicella zoster ogni anno; di questi, il 25% (425.000 persone) sviluppano la neuropatia post-erpetica (NPH), 1 paziente su 4 ha complicanze cutanee (infezioni, cicatrici) o presenta debolezza muscolare. Il 50-70% dei soggetti con interessamento della branca oftalmica del trigemino (zoster oftalmico) presenta complicanze oculari di grado variabile, fino alla perdita della vista.

Ipotesi patogenetica dell'ictus nei soggetti con HZ

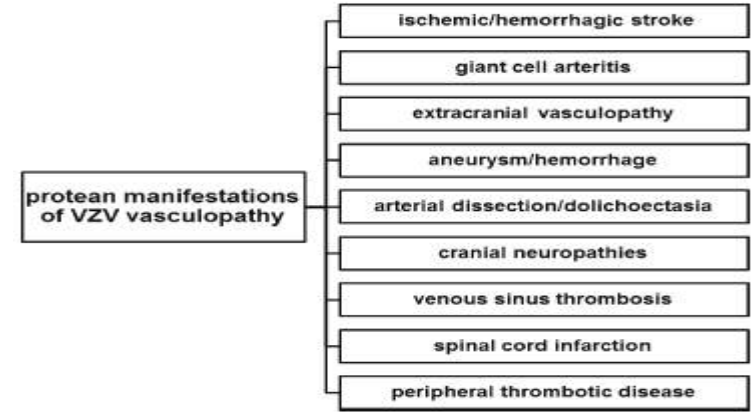
Curr Infect Dis Rep (2014) 16:407
DOI 10.1007/s11908-014-0407-z

CENTRAL NERVOUS SYSTEM INFECTIONS (J LYONS, SECTION EDITOR)

Update on Varicella Zoster Virus Vasculopathy

Marla A. Nagel · Don Gilken

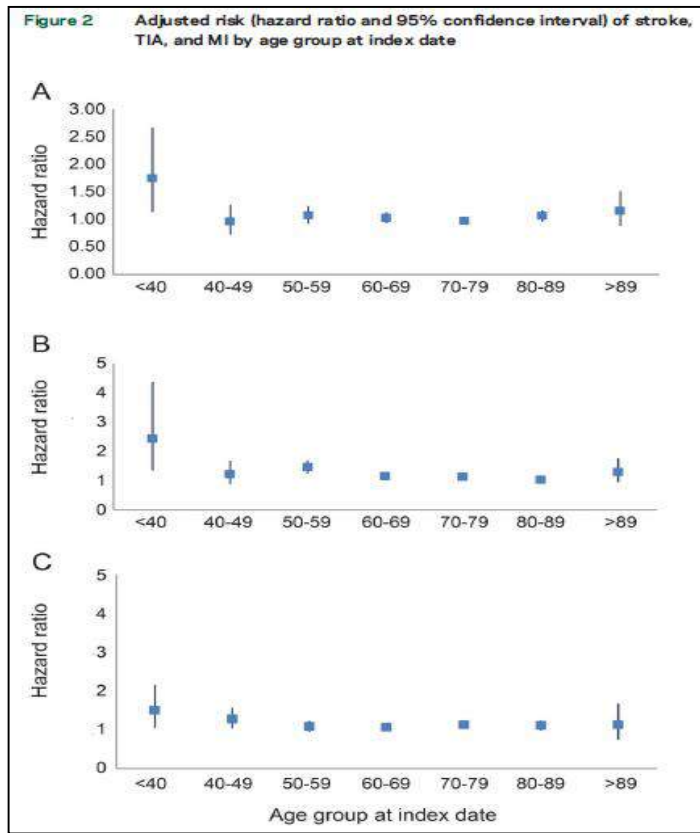
- VZV è l'unico virus umano che è stato dimostrato replicarsi nelle arterie cerebrali potendo causare l'ictus



Manifestazioni della vasculopatia da VZV



Herpes Zoster è un fattore di rischio per TIA ed infarto del miocardio



Rischio di (A) ictus, (B) TIA, e (C) infarto del miocardio (MI) stratificato per decenni di età

Herpes zoster as a risk factor for stroke and TIA
A retrospective cohort study in the UK

ABSTRACT
Objectives: Stroke and TIA are recognized complications of acute herpes zoster (HZ). In this study, we evaluated HZ as a risk factor for cerebrovascular disease (stroke and TIA) and myocardial infarction (MI) in a UK population cohort.
Methods: A retrospective cohort of 106,601 HZ cases and 213,202 controls matched for

Judith Breuer, MD
Maud Pacou, BSc
Aline Gaubier, BSc
Martin M. Brown, MD

■ Aumento significativo del rischio di TIA* e infarto del miocardio in soggetti con Herpes zoster

- Il rischio è maggiore nei soggetti più giovani ma si mantiene elevato anche nelle decadi successive
- HR → 1,15 e 1,10 rispettivamente

*TIA= transient ischemic attack
Breuer J et al. Neurology 2014;82:206–212

Herpes Zoster: Epidemiological Links With Stroke and Myocardial Infarction.

Warren-Gash C¹.

Author information

Abstract

Routine data from electronic health records (EHRs) provide insights into links between herpes zoster (HZ) and cardiovascular complications such as stroke or myocardial infarction (MI) in different populations worldwide. Evidence from large EHR studies using both self-controlled case series and traditional cohort designs suggests that there is a transient increase in the risk of stroke after HZ, which gradually resolves over 6-12 months. In these studies, herpes zoster ophthalmicus was associated with a higher risk of stroke than HZ at other sites. A larger effect size was seen in people aged under 40 years. Existing studies also suggest that HZ may have a triggering effect on MI, although fewer studies examined this outcome. Further evidence is needed on the effectiveness and cost-effectiveness of vaccine and antiviral drugs to reduce cardiovascular complications after HZ from studies that are designed to minimize selection biases and confounding by indication.

Associazione tra Herpes Zoster e BPCO




- **Storia di HZ** più frequente nei pazienti con BPCO vs controlli ¹
- **BPCO e invecchiamento** sono caratterizzati da pattern analoghi di alterazioni immunologiche ²
- I pazienti con BPCO hanno una **infiammazione cronica e disregolazione** del sistema immunitario che predispone allo sviluppo di HZ ^{2,3,4}
 - *L'attività citotossica nel sangue periferico dei NK e l'attività fagocitica dei monociti e macrofagi è significativamente ridotta in pazienti con BPCO vs controlli sani* ³
 - *L'immunità cellulare sistemica appare disregolata in soggetti con*

1. Patel ARC Am J Respir Crit Care Med 2010;181:A5926.

2. Sharma G,. Proc Am Thorac Soc 2009;6:573-80

3. Prieto A. Am J Respir Crit Care Med 2001;163:1578-83.

BPCO è un fattore di rischio per HZ

Studio	Rischio	Popolazione	Risultati: Rischio di hz
United Kingdom Forbes et al. BMJ 2014		Età media: 62 Casi: 144.959 Controlli: 549.336	OR=1.32 (95% CI, 1.27-1.37)
Taiwan Yang et al. CMAJ 2011		Età: 50-59 /60-69 / >70 Casi: 8,486 Controlli: 33.944	50-59: HR=1.85 (1.27–2.70) 60-69: HR=1.65 (1.24–2.20) >70 : HR=1.68 (1.38–2.04)
United States Joesoef et al. Mayo Clinic Proc 2012.		Età: 20-64 Casi: 59.173 Controlli: 616.177	OR= 1.35 (95% CI, 1.23-1.47)

Anche nei pazienti con BPCO il rischio di sviluppare HZ è proporzionale all'aumentare dell'età

Table 2: Crude and adjusted hazard ratios for herpes zoster during the follow-up period for patients with chronic obstructive pulmonary disease and patients in the comparison group, stratified by age

Age, yr	Had herpes zoster	Person-years at risk	Incidence per 1000 person-years	Crude HR (95% CI)	Adjusted HR* (95% CI)
50–59					
COPD	44	2 941.47	14.26	1.81 (1.27–2.56)	1.85 (1.27–2.70)
Comparison	112	13 089.16	8.56	1.00	1.00
60–69					
COPD	84	5 269.45	15.94	1.77 (1.38–2.28)	1.65 (1.24–2.20)
Comparison	220	23 540.40	9.35	1.00	1.00
≥ 70					
COPD	193	11 073.02	17.43	2.10 (1.77–2.49)	1.68 (1.38–2.04)
Comparison	427	49 668.80	8.60	1.00	1.00

Note: CI = confidence interval, COPD = chronic obstructive pulmonary disease, HR = hazard ratio.

*Adjusted for sex, age (as a continuous variable), diabetes mellitus, rheumatic diseases, cancer, Charlson comorbidity index score, use of corticosteroids, monthly income, geographic region and urbanization level.

Il rischio di HZ può aumentare con l'uso di corticosteroidi inalatori e orali

Table 3: Crude and adjusted hazard ratios for herpes zoster for patients without steroid therapy, with inhaled corticosteroid therapy only and with oral steroid therapy, compared to control patients

Patient group	Had herpes zoster	Person-years at risk	Incidence per 1000 person-years	Crude HR (95% CI)	Adjusted HR* (95% CI)
Comparison	759	86 298.37	8.80	1.00	1.00
Patients with COPD					
No use of corticosteroids	209	14 643.74	14.27	1.69 (1.45–1.97)	1.67 (1.43–1.96)
Inhaled corticosteroids	23	1 251.90	18.37	2.11 (1.39–3.19)	2.09 (1.38–3.16)
Oral corticosteroids	89	3 388.80	26.26	3.03 (2.43–3.77)	3.00 (2.40–3.75)

Note: CI = confidence interval, COPD = chronic obstructive pulmonary disease, HR = hazard ratio.

*Adjusted for sex, age (as a continuous variable), diabetes mellitus, rheumatic diseases, cancer, Charlson comorbidity index score, use of corticosteroids, monthly income, geographic region and urbanization level.

Associazione tra Herpes Zoster e Diabete Mellito

- Un'alterazione dell'immunità cellulo-mediata è un fattore di rischio per HZ ¹
- I pazienti affetti da Diabete Mellito (DM) hanno un'alterazione dell'immunità cellulo-mediata
- I pazienti affetti da Diabete Mellito hanno un rischio incrementato di sviluppare HZ







- Uno studio *population-based* ha rilevato che il diabete mellito è un fattore di rischio per HZ ²
- Nei pazienti con diabete mellito la CMI è inferiore rispetto ai soggetti sani.
 - Questi risultati suggeriscono che l'aumento del rischio per HZ fra i pazienti con diabete mellito possa essere correlato alla risposta CMI VZV-specifica ridotta ³

1. Hata A et al. Infection 2011

2. Okamoto S et al. Journal of Infectious Diseases 2009;

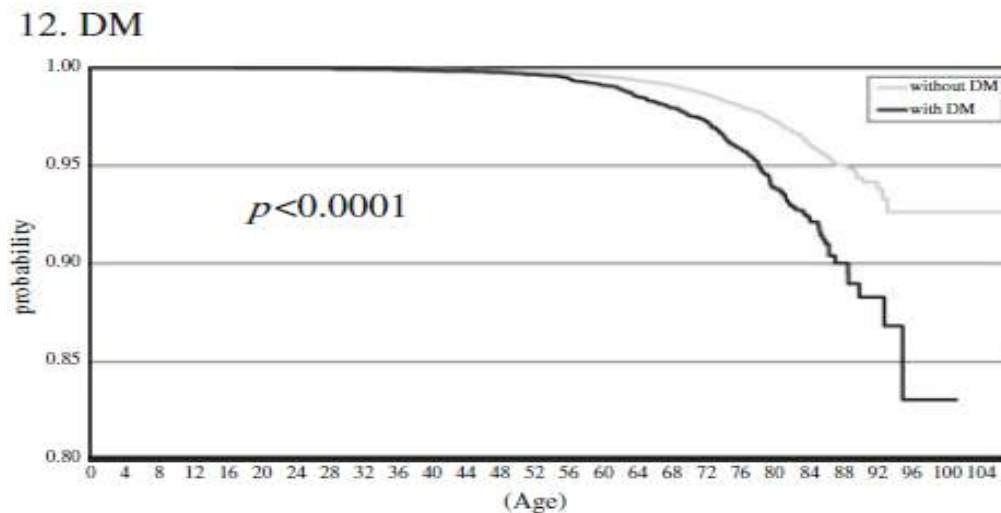
3. Heymann AD et al. Infection 2008

Il Diabete può essere un fattore di rischio per HZ

Studio	Rischio	Popolazione	Risultati: Rischio di HZ
United States Guignard. 2014		Età: >18 anni D II = 380.401 / Controlli = 1.521.604 D I = 20.397 / Controlli = 81.588	R di HZ > nel tipo II: <ul style="list-style-type: none"> 40–64 anni: 1.51 (1.42–1.61) >65 anni: 3.12 (2.77–3.52)
United Kingdom Forbes. BMJ 2014		Età: >18 anni / Età media 62 Casi: 144.959 / Controlli: 549 336	R di HZ > nel tipo I: <ul style="list-style-type: none"> OR 1.27 (1.07 to 1.50)
Israel Weitzman. J of Inf 2013		Età: >18 Casi= 28 977	R di HZ: 1.17 (1.06-1.29)
France Lasserre. J Clin Virology. 2012		Eta: >50 anni (media 67) Casi: 250 / Controlli: 500	Univariata 1.95 (1.14-2.98) Multivariata 3.3 (0.85-12.70)
Japan Hata. Infection. 2011.		Età media 60 anni 55.497 soggetti con patologie croniche	R di HZ per i diabetici > 2.44 (2.10–2.85)
Israel Heyman. Infection. 2008		Casi: 22.294 Controlli: 88.895	R di HZ per i diabetici > <ul style="list-style-type: none"> >45 =1.61 (1.30–2.00) 45-64 = 1.5 (1.37–1.64) 65 + = 1.4 (1.29–1.52)

Rischio di Herpes Zoster maggiore nei pazienti con diabete mellito di tipo 2

- Coorte di 55.492 soggetti con patologie croniche, osservati nel periodo 2001-2007
- Nei soggetti con diabete mellito vs non affetti da diabete mellito, **il rischio di sviluppare HZ aumenta significativamente**
 - *Hazard ratio* → 2,38



Il rischio di sviluppare Herpes Zoster è elevato nei pazienti con diabete mellito

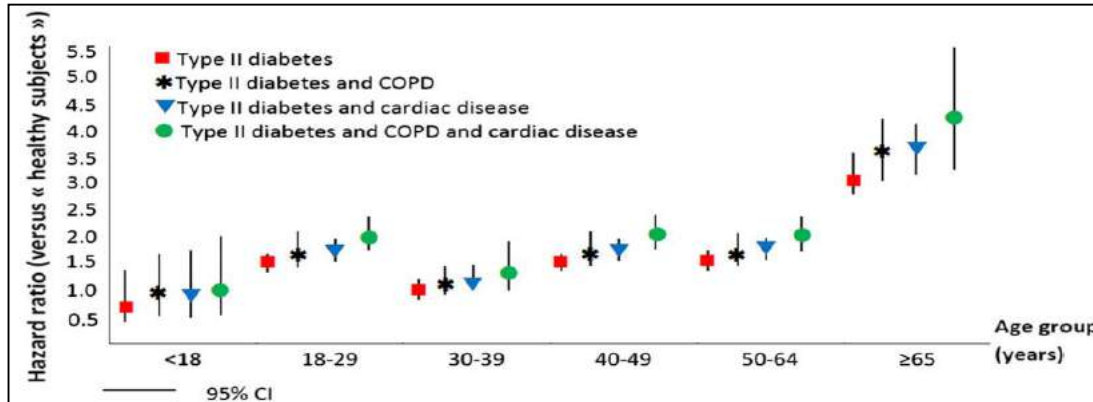
Infection (2014) 42:729-735
DOI 10.1007/s15010-014-0645-x

CLINICAL AND EPIDEMIOLOGICAL STUDY

Risk of herpes zoster among diabetics: a matched cohort study in a US insurance claim database before introduction of vaccination, 1997–2006

A. P. Guignard · M. Greenberg · C. Lu ·
D. Rosillon · V. Vannappagari

- Il diabete di tipo II si associa con un rischio aumentato di sviluppare HZ
 - Il rischio è particolarmente elevato in pazienti >65 anni



- Hazard Ratio (HR):
 - >65 anni → 3,12
- HR maggiore in soggetti con diabete + comorbilità:
 - (Malattie cardiovascolari, BPCO)

Correlazione tra Neuropatia Diabetica e PHN

- Si è dimostrato un *aumento di HZ e PHN* nei pazienti diabetici¹
- I pazienti con *ND sono più sensibili al dolore* e a sviluppare PHN²
- La comparsa di HZ e PHN rappresenta una condizione clinica che sarà più grave nel paziente diabetico rispetto alla persona sana²
- Nei pazienti cronici, come i diabetici, la *vaccinazione anti-HZ* si basa sul maggiore rischio di sviluppare HZ, sempre e quando non è presente alcuna controindicazione alla vaccinazione²

1. Hata et al. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jinf.2013.04.010>

2. Documento de Consenso sobre Prevención de HZ y NPH, 2014

Immunogenicità e sicurezza indotta dal vaccino anti-HZ nei pazienti diabetici

- Il vaccino è risultato immunogeno e sicuro anche nei pazienti affetti da diabete mellito

Safety, humoral and cell-mediated immune responses to herpes zoster vaccine in subjects with diabetes mellitus



Atsuko Hata ^{a,*}, Fukue Inoue ^a, Midori Yamasaki ^b, Jun Fujikawa ^b, Yukiko Kawasaki ^c, Yoshiyuki Hamamoto ^c, Sachiko Honjo ^c, Eiko Moriishi ^d, Yasuko Mori ^{d,e}, Hiroyuki Koshiyama ^c

- Anche in RCT preautorizzativi ¹, in soggetti con o senza DM e BPCO un dose singola di vaccino anti HZ*:
 - È ben tollerato e induce una risposta immunitaria (gpELISA and IFN- γ ELISA) simile vs placebo
- La vaccinazione è ben tollerata in soggetti >60 anni di età, compresi i soggetti con DM e BPCO

*high (50000PFU/dose) or low (34000PFU/dose) potency zoster vaccine

1. Schmader KE et al. Immunogenicity & Safety of Varicella-Zoster Virus (VZV) Vaccine Administered to Older Adults With or Without Diabetes Mellitus (DM) or Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). #227638 Poster # D26 2006 American Geriatrics Society Annual Meeting, May 7, 2006, Orlando, FL

Eventi stressanti della vita & depressione maggiore

- Lo **stress emotivo** in persone anziane appare essere correlato con la presenza di HZ soprattutto nei 2-3 mesi dopo l'evento¹
- **Eventi stressanti della vita** possono essere fattori di rischio per lo sviluppo di HZ²
- Inoltre, è stato dimostrato che la **depressione maggiore** si associa a bassa CMI VZV specifici confrontati per età/sexo abbinato-controlli suggerendo che la depressione può essere un fattore di rischio significativo di HZ³

1. Schmader K et al. Are stressful life events risk factors for herpes zoster? J Am Geriatr Soc 1990;38:1188-1194.

2. Schmader K et al. Race and stress in the incidence of herpes zoster in older adults. J Am Geriatr Soc 1998;46:973-977.

3. Irwin M et al. Cellular immunity to varicella-zoster virus in patients with major depression. J Infect Dis 1998

Ulcera peptica e rischio di Herpes Zoster e PHN

Peptic ulcer as a risk factor for postherpetic neuralgia in adult patients with herpes zoster

Jen-Yin Chen^{1,2,3}, Kuo-Mao Lan¹, Ming-Jen Sheu⁴, Su-Feng Tseng², Shih-Feng Weng² and Miao-Lin Hsu^{2*}

Article first published online: 22 AUG 2014

DOI: 10.1002/mv.24051

© 2014 Wiley Periodicals, Inc.

Issue



Journal of Medical Virology
Early View (Online Version of
Record published before
inclusion in an issue)

- L'ulcera peptica è risultata essere un fattore di rischio indipendente di HZ, dopo aver escluso fattori di confondimento²
 - HR 1,77
- Nella popolazione >60 anni con Herpes Zoster, la presenza di ulcera peptica è risultato un fattore predittivo indipendente si sviluppare la PHN¹

1. Chen JY et al. J Med Virol 2014C
2. Chen JY et al. Int J Epidemiol. 2013

Traumi ed Herpes Zoster

- Un trauma meccanico è associato con un rischio aumentato di HZ presso il sito del trauma
 - soprattutto il mese successivo ma anche nei successivi 6 mesi
- La stimolazione traumatica del nervo sembra possa innescare la riattivazione virale nel ganglio della radice dorsale

J Infect Dis. 2013 Mar 15;207(6):1007-11. doi: 10.1093/infdis/jis937. Epub 2013 Jan 10.

Association of physical trauma with risk of herpes zoster among Medicare beneficiaries in the United States.

Zhang JX¹, Joesoef RM, Bialek S, Wang C, Harpaz R.

Author information:

¹Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia 30333, USA. jbz2@cdc.gov

Abstract

Risk factors for herpes zoster (HZ) are poorly defined. An age-matched, case-control study was conducted to assess the effect of physical trauma on HZ, using Medicare data. HZ cases were 3.4 times as likely as controls to have experienced trauma in the week before HZ onset, but the magnitude of the association between trauma and HZ declined over time. Cases who had cranial HZ were >25 times as likely as controls to have had cranial trauma in the week before HZ onset. Therefore, recent trauma can be a trigger for HZ.

Thomas SL, Hall AJ. What does epidemiology tell us about risk factors for herpes zoster? Lancet Infect Dis 2004

CDC: la vaccinazione anti-HZ *PUÒ* essere indicata anche in pazienti affetti patologie croniche



- La raccomandazione primaria resta la vaccinazione di **routine per tutti >60 anni**
- Nei casi di **patologie croniche**, come per altre vaccinazioni previste dallo schema CDC, il vaccino anti HZ può essere somministrato, se sono rispettate le indicazioni per

- Insufficienza renale ultimo stadio
- Patologie croniche del cuore, polmone e fegato
- Diabete
- Alcolismo
- Asplenia

- Il vaccino è indicato anche per

“... Persons aged 60 years or older with chronic medical conditions may be vaccinated unless their condition constitutes a contraindication, such as pregnancy or severe immunodeficiency ...”

Figure 2. Vaccines that are recommended for persons aged 60 years or older and other indications¹

VACCINE ▼	INDICATION ►	Pregnancy	Promising conditions (excluding human immunodeficiency virus [HIV]) ^{4,6,7,8,15}	HIV infection CD4+ T lymphocyte count ^{4,6,7,8,15}		Men who have sex with men (MSM)	Kidney failure, end-stage renal disease, receipt of hemodialysis	Heart disease, chronic lung disease, chronic alcoholism	Asplenia (including elective splenectomy and persistent complement component deficiencies) ^{8,14}	Chronic liver disease	Diabetes	Healthcare personnel
				< 200 cells/μL	≥ 200 cells/μL							
Zoster ⁶												

*Covered by the Vaccine Injury Compensation Program

 For all persons in this category who meet the age requirements and who lack documentation of vaccination or have no evidence of previous infection; zoster vaccine recommended regardless of prior episode of zoster
 Recommended if some other risk factor is present (e.g., on the basis of medical, occupational, lifestyle, or other indications)
 No recommendation



Risk of Herpes zoster in patients with underlying diseases: a retrospective hospital-based cohort study

A. Hata · M. Kuniyoshi · Y. Ohkusa

Risk of Herpes zoster in patients with underlying diseases

Risk of Herpes zoster in patients with underlying diseases

543

Table 3 Risk of Herpes zoster in the comparison cohort, 2001–2007 (*n* = 55,492)

Disease or status	1,000 person-years	Disease		Comparison patients		Univariate		Multivariate	
		HZ (+)	HZ (–)	HZ (+)	HZ (–)	Hazard ratio (95% confidence interval)	<i>p</i> -value	Hazard ratio (95% confidence interval)	<i>p</i> -value
Brain tumor	17.3	22	1,371	747	53,352	2.31 (1.51–3.52)	0.000	3.69 (2.41–5.66)	0.000
Lung cancer	51.9	35	1,375	734	53,348	1.88 (1.34–2.63)	0.000	2.17 (1.53–3.08)	0.000
Breast cancer	17.3	19	1,450	750	53,273	1.62 (1.03–2.56)	0.038	2.34 (1.48–3.72)	0.000
Esophageal cancer	74.1	9	298	760	54,425	2.70 (1.40–5.20)	0.003	4.05 (2.09–7.84)	0.000
Gastric cancer	26.9	37	1,740	732	52,983	1.59 (1.14–2.21)	0.006	1.92 (1.37–2.67)	0.000
Colorectal cancer	29.6	39	1,885	730	52,838	1.61 (1.17–2.22)	0.004	1.82 (1.31–2.52)	0.000
Gynecologic cancer	28.3	16	1,108	753	53,615	2.24 (1.36–3.67)	0.001	3.34 (2.02–5.52)	0.000
Malignant lymphoma	95.2	93	1,824	676	52,899	9.34 (7.52–11.60)	0.000	8.39 (6.67–10.55)	0.000
Systemic lupus erythematosus	53.7	38	1,039	731	53,684	10.45 (7.54–14.48)	0.000	4.11 (2.80–6.02)	0.000
Rheumatoid arthritis	30.0	110	6,604	659	48,119	2.38 (1.94–2.91)	0.000	2.03 (1.63–2.53)	0.000
Sjögren's syndrome	44.7	16	1,131	753	53,592	3.45 (2.10–5.66)	0.000	1.30 (0.75–2.25)	0.350
Diabetes mellitus	24.9	273	15,517	496	39,206	2.14 (1.84–2.48)	0.000	2.38 (2.04–2.78)	0.000
Hypertension	27.4	282	15,693	487	39,030	1.64 (1.41–1.90)	0.000	1.93 (1.66–2.26)	0.000
Renal failure	56.3	73	2,504	696	52,219	3.30 (2.59–4.20)	0.000	2.21 (1.70–2.87)	0.000
Disc hernia	24.4	31	2,773	738	51,950	1.94 (1.35–2.78)	0.000	2.27 (1.58–3.26)	0.000
Cataract	23.0	198	18,049	571	36,674	0.64 (0.54–0.75)	<0.0001	1.31 (0.91–1.27)	0.399
Depression	27.4	42	6,761	727	47,962	1.03 (0.75–1.41)	0.875	1.31 (0.95–1.80)	0.102
Female	29,494	396	29,098	373	25,625	0.81 (0.71–0.94)	0.004	0.90 (0.78–1.05)	0.184

Significant associations were found between HZ and patients with one of 14 underlying diseases—brain tumor, lung cancer, breast cancer, esophageal cancer, gastric cancer, colorectal cancer, gynecologic cancer, malignant lymphoma, SLE, RA, DM, hypertension, renal failure, and disk hernia—compared to patients with none of these diseases in this cohort. Three underlying diseases (Sjögren's syndrome, cataract, depression) and female subjects showed no significantly higher risk of HZ.

55,492 patients with one of 17 underlying diseases, which were those reported as related to the contraction of Herpes zoster. Of these, 769 patients contracted Herpes zoster.

Hazard ratio:

Malignancies → da 1,82 a 8,39

Rheumatoid arthritis → 2,03

SLE → 4,11

Diabetes mellitus → 2,38

Renal failure → 2,21

Depression → 1,31

Come Vaccinare contro HZ

- ✓ Vaccino costituito da **virus della Varicella-zoster vivo attenuato (almeno 19.400 PFU) ceppo Oka** prodotto su cellule diploidi umane (MRC-59)
- ✓ Autorizzato per vaccinare soggetti **a partire dai 50 anni di età**, per prevenire l'HZ e per attenuare o prevenire la nevralgia post erpetica (PNH)

DATI DI EFFICACIA DEL VACCINO

Efficacia del vaccino anti Herpes Zoster stratificata per età (dati da SPS e ZEST)

Gruppi di età	50-59	60-69	≥70
Efficacia del vaccino			
VE HZ	70%	64%	38%
VE PHN	-	66%	67%
VE BOI	-	66%	55%

- Il beneficio offerto dal vaccino nel **prevenire l'incidenza di HZ** è massimo nel gruppo di età più giovane, a partire dai 50 anni di età
- l'efficacia verso la **prevenzione della PHN** e della severità della malattia si mantiene costante nei soggetti più anziani
- L'efficacia nel ridurre l'incidenza della nevralgia post-erpetica e il carico della malattia misurato come BOI **rimane stabile indipendentemente dall'età**
- **Ritardare l'età di vaccinazione significa perdere il beneficio** nelle fasce di età inferiore ove l'incidenza di HZ e PHN rimane comunque rilevante

Eventi avversi in studi di pre e post-marketing

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Reazioni avverse	Frequenza
Patologie del sistema emolinfopoietico	Linfoadenopatia (cervicale, ascellare)	Non nota
Disturbi del sistema immunitario	Reazioni di ipersensibilità che comprendono reazioni anafilattiche	Non nota
Patologie del sistema nervoso	Cefalea	Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
Patologie gastrointestinali	Nausea	Non nota
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Rash	Non nota
Patologie del tessuto muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Artralgia, Mialgia Dolore alle estremità	Non Nota Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Eritema, Dolore/dolorabilità, Gonfiore, Prurito Ecchimosi, Calore, Indurimento Rash, Orticaria, Piressia	Molto comune ($\geq 1/10$) Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$) Non nota
Infezioni ed infestazioni	Varicella	Molto raro ($< 1/10.000$)

Vaccinazione anti-Herpes Zoster: esperienze real-life

Esperienza USA

Tseng
≥60 anni immunocompetenti
HZ (1,6 anni) Jama 2011

Tseng
Vaccino VZ, ceppo Oka da solo o
insieme a vaccino anti-
pneumococco
Vaccine 2011

Tseng
Recidiva di HZ in soggetti
≥60 anni
JID 2012

Tseng
La vaccinazione è efficace in
soggetti ≥60 anni successivamente
sottoposti a chemioterapia
CID 2014

Tseng
HZ/PHN
JID 2015

Tseng
≥60 anni immunocompetenti
HZ (7 anni)
Abstract – ID week 2015, accepted
in JID 2016

Zhang
≥60 anni con AID
HZ
JAMA 2012

Langan
≥65 anni immunocompetenti
e immunocompromessi
HZ e PHN
PLOS Medicine 2013

Marin
Prodromi/HZ/PHN
Human Vaccines & Immun 2015

Cheetham
Pazienti in terapia con
immunosoppressori al momento
della vaccinazione
Mayo Clin Proc 2015

Baxter
Effectiveness a lungo termine
Protocol 024 (in corso)
Risultati della fase pilota
2015

Tseng
≥50 anni
Studio di safety osservazionale
J Intern Med 2012

Naidus
Pazienti adulti
Tumori ematologici e HCT Study
Am J Hematol 2012

Baxter Protocol 021
≥60 anni
Studio di safety osservazionale
real life
Vaccine 2012

Zhang
≥50 anni con infiammazione
e AID
Arth Res Ther 2011

Esperienza UK

Salute pubblica in Inghilterra e Scozia
VCR (uptake)
Effectiveness
HZ/PHN/HZO
Impatto economico
Safety

ZTV01E
Compliance (in corso)

- Effectiveness
- Safety
- Effectiv. & safety
- Altro

Gli studi sul campo confermano l'efficacia del vaccino

2011

Studio retrospettivo KPSC (01/07-12/09)¹

- Follow-up medio ~1,6 anni
- Adulti immunocompetenti in residenza protetta >60 anni
- 75.761 soggetti vaccinati (1:3) vs 227.283 non vaccinati – Età media 69,6 +/- 6,8 anni

VE verso HZ in over 60 → 55%

VE per HZ oftalmico → 63%

VE per ospedalizzazioni da HZ → 65%

2013

Studio retrospettivo Medicare (2007-2009)³

- Follow-up ~1,6 anni
- 766.330 soggetti (immunocompetenti e immunocompromessi) >65 anni

VE per HZ → 48%

- Negli immunocompetenti, VE per HZ → 51%
- Negli immunocompromessi, VE per HZ → 37%

VE per PHN → 62%

1. Tseng et al. JAMA: 2011;305:160
2. Zhang et al. JAMA. 2012;308(1):43-9
3. Langan et al. PLoS Med 2013;10(4):e1001420.
4. Tseng et al. Clin Infect Dis 2014;59(7):913-9

2012

Studio retrospettivo Medicare (01/06-12/09)²

- Follow-up medio 2 anni
- Soggetti >60 anni con diagnosi di AR, psoriasi, spondilite anchilosante, IBD
- 463.541 soggetti - Età media 74 +/-8 anni

Nessun segnale negativo di sicurezza in corso di terapia biologica entro 42 giorni post-vaccinazione

VE per HZ in >60 → 49%

2014

Studio KPSC su pazienti ≥60 anni che avevano ricevuto chemioterapia con agenti immunosoppressivi (2007-2012)⁴

- 4710 vaccinati vs 16.766 non vaccinati
- Follow-up dalla fine della chemio fino a 30 mesi
- Vaccino Zoster prima dell'inizio della chemio

VE per HZ → 42%

- 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



Vaccinazione anti-zoster in UK

Programma iniziato nel settembre 2013 avendo come target soggetti dai 70 anni

Il programma di vaccinazione contro l'Herpes Zoster in Inghilterra ha avuto un impatto sulla popolazione equivalente a circa **17.000 episodi in meno** di HZ e **3300 episodi in meno di nevralgia post-erpetica (PHN)**

Nei primi 3 anni di vaccinazione incidenza di HZ diminuita del 33-35% e quella di PHN del 38-50%

	Age on Sept 1, 2013, (age when first eligible for vaccination)	Average cumulative uptake [*]	Expected events [†]	Observed events	Incidence rate ratio (95% CI) [‡]	Expected incidence per 1000 person-years	Incidence reduction per 1000 person-years (95% CI)	Vaccine effectiveness (95% CI) [§]
Routine cohorts								
First year after vaccine eligibility	68–70 years (70–71 years)	46%	354	255	0.72 (0.64–0.82)	8.7	2.4 (1.6–5.6)	62% (39–78)
Second year after vaccine eligibility	69–70 years (70–71 years)	65%	241	143	0.59 (0.50–0.70)	8.9	3.6 (2.7–4.5)	62% (54–77)
Third year after vaccine eligibility	70 years (70–71 years)	70%	117	65	0.56 (0.44–0.71)	9.2	4.1 (2.7–5.2)	64% (41–80)
All years of the programme	68–70 years (70–71 years)	56%	712	463	0.65 (0.60–0.72)	8.8	3.1 (2.5–3.5)	62% (50–71)
Catch-up cohorts								
First year after vaccine eligibility	76–79 years (78–80 years)	46%	348	243	0.70 (0.62–0.79)	10.0	3.0 (2.1–3.8)	65% (46–83)
Second year after vaccine eligibility	77–79 years (78–80 years)	62%	251	151	0.60 (0.51–0.71)	10.2	4.0 (3.0–5.0)	64% (47–79)
Third year after vaccine eligibility	79 years (79–80 years)	60%	78	59	0.76 (0.59–0.98)	10.3	2.5 (0.2–4.2)	40% (3–68)
All years of the programme	76–79 years (78–80 years)	54%	677	453	0.67 (0.61–0.74)	10.1	3.1 (2.6–3.9)	62% (48–72)

Impact is shown by the incidence rate ratio (observed/expected events) and incidence reduction. GP=general practitioner. ^{*}Calculated by taking the mean of the cumulative uptake values in each month from October to September of the relevant years and cohorts. [†]Expected if the vaccine had not been introduced; based on model results for unvaccinated cohorts. [‡]Estimated from the Poisson regression model with a log-linear time trend, quadratic age effect, and the factor for vaccine eligibility. [§]Effectiveness required to generate the observed reductions in the first 3 years after vaccination.

Table 3: Impact of routine and catch-up herpes zoster vaccination on GP-diagnosed herpes zoster by time since cohorts were first eligible for vaccination

Vaccinazione anti-zoster: il successo della campagna UK

- Programma partito nel settembre 2013 su 2 coorti: 70 e 79enni
- Dati ufficiali ad un anno pubblicati nel report ufficiale del *Public Health England*:
 - copertura vaccinale media nazionale: 61,8%
 - copertura vaccinale media nel *catch-up*: 59,6%

Area team (code)	Per cent of practices reporting annual data	Percentage of age cohort vaccinated to end August		
		Routine 70 years	Catch-up 79 years	Future cohorts (67-69 years and 71-78 years)
ENGLAND	89.9	61.8	59.6	1.0

Data la positiva risposta da parte della popolazione, le autorità sanitarie hanno deciso di **estendere il programma** (chiamata attiva e rimborso) **alla coorte dei 78enni**

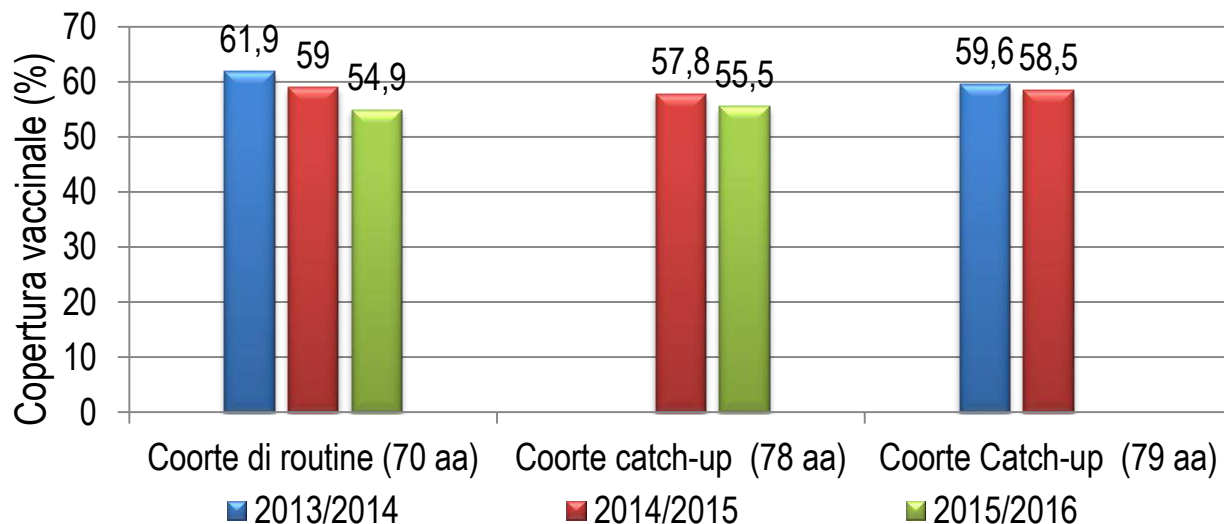


Vaccinazione anti-zoster: il successo della campagna UK

- Raccomandato per adulti di età compresa tra 70 e 79 anni
- Il programma di implementazione è iniziato nel Settembre 2013
- Nel 2013/14, offerta alle coorti dei 70enni e 79enni (*catch up*)
- Dal 2014/15, offerta alle coorti dei 70enni, 78enni e 79enni (*catch up* per 2 coorti)

Elementi chiave del successo:

- Strategia *age-based*
- *Public funding*
- 1 dose
- Co-somministrazione con il vaccino anti-flu
- Elevata accettabilità



Vaccinazione anti-Herpes Zoster: esperienze real-life

Esperienza USA

Tseng

≥60 anni immunocompetenti
HZ (1,6 anni) Jama 2011

Tseng

Vaccino VZ, ceppo Oka da solo o
insieme a vaccino anti-
pneumococco
Vaccine 2011

Tseng

Recidiva di HZ in soggetti
≥60 anni
JID 2012

Tseng

La vaccinazione è efficace in
soggetti ≥60 anni successivamente
sottoposti a chemioterapia
CID 2014

Tseng

HZ/PHN
JID 2015

Tseng

≥60 anni immunocompetenti
HZ (7 anni)
Abstract – ID week 2015, accepted
in JID 2016

Zhang

≥60 anni con AID
HZ
JAMA 2012

Langan

≥65 anni immunocompetenti
e immunocompromessi
HZ e PHN
PLOS Medicine 2013

Marin

Prodromi/HZ/PHN
Human Vaccines & Immun 2015

Cheetham

Pazienti in terapia con
immunosoppressori al momento
della vaccinazione
Mayo Clin Proc 2015

Baxter

Effectiveness a lungo termine
Protocol 024 (in corso)
Risultati della fase pilota
2015

Tseng

≥50 anni
Studio di safety osservazionale
J Intern Med 2012

Naidus

Pazienti adulti
Tumori ematologici e HCT Study
Am J Hematol 2012

Baxter Protocol 021

≥60 anni
Studio di safety osservazionale
real life
Vaccine 2012

Zhang

≥50 anni con infiammazione
e AID
Arth Res Ther 2011

Esperienza UK

Salute pubblica in Inghilterra e Scozia

VCR (uptake)
Effectiveness
HZ/PHN/HZO
Impatto economico
Safety

ZTV01E

Compliance (in corso)

- Effectiveness
- Safety
- Effectiv. & safety
- Altro

ZOSTER VACCINE LIVE, studio di effectiveness a lungo termine

Studio in corso

Identificativo ClinicalTrials.gov:

NCT01600079

Ricevuto per la prima volta il 14 maggio 2012

Ultimo aggiornamento 20 ottobre 2017

Ultima verifica 1 ottobre 2018

Descrizione

Titolo breve	ZOSTER VACCINE LIVE, studio di <i>effectiveness</i> a lungo termine
Titolo ufficiale	Studio osservazionale di <i>effectiveness</i> a lungo termine del vaccino HZ, ceppo Oka
Riassunto	Lo studio intende valutare l'impatto del vaccino HZ, ceppo Oka sull'epidemiologia dell'HZ in una coorte di vaccinati ≥ 50 anni vs una coorte di non vaccinati

Committee for Medicinal Products for Human Use

(CHMP) – Opinione positiva

Zostavax - shingles (herpes zoster) vaccine (live) - EMEA/H/C/000674/II/0112

MAH: MSD Vaccins, Rapporteur: Jan Mueller-Berghaus, "Update of section 5.1 of the SmPC in order to add information on long-term effectiveness of Zostavax on herpes zoster and postherpetic neuralgia in individuals 50 years of age or older following the first interim results from the post-licensure observational study (Protocol 024) listed as category 3 study in the RMP. In addition, the marketing authorisation holder took the opportunity to bring the product information in line with the latest QRD template version 10."

Opinion adopted on 15.06.2017.

Positive Opinion adopted by consensus on 15.06.2017. The Icelandic and Norwegian CHMP Members were in agreement with the CHMP recommendation.

Il CHMP ha autorizzato per il vaccino HZ, Ceppo Oka la procedura **EMA/H/C/000674/II/0112**, al fine di aggiornare la sezione 5.1 del Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto aggiungendo l'informazione sullo **studio di efficacia a lungo termine** sull'HZ e sulla nevralgia post erpetica in soggetti di età ≥ 50 anni

- **Analisi ad interim del Protocol 024, studio osservazionale di coorte promosso dal US Northern California Kaiser Permanente Health Care System**

Efficacia vaccinale (VE) verso HZ durante il periodo dello studio (2007-2014) e sulla media nel corso di 3 e 5 anni, per età al momento della vaccinazione

		Età al momento della vaccinazione*				
		50-59 anni	60-69 anni	70-79 anni	≥80 anni	Tra tutti i gruppi di età
		VE% (IC 95%)	VE% (IC 95%)	VE% (IC 95%)	VE% (IC 95%)	VE% (IC 95%)
VE durante il periodo dello studio						
	2007-2014	60% (53, 65)	51% (48, 53)	46% (43, 49)	47% (43, 52)	49% (48, 51)
VE media						
	3 anni dopo la vaccinazione	60% (52, 66)	55% (52, 57)	50% (47, 53)	48% (43, 53)	N.D.
	5 anni dopo la vaccinazione	N.D.	49% (47, 52)	46% (43, 48)	44% (38, 49)	N.D.

*Test di Cox adattato per calendario vaccinale, età, sesso razza/etnia, utilizzo delle risorse sanitarie (vaccinazione anti-influenza, comorbidità, stato di immunocompromissione)

Studio di effectiveness a lungo termine sul vaccino anti-Herpes Zoster, Ceppo Oka

Efficacia vaccinale (VE) contro la **nevralgia post erpetica** durante il periodo dello studio (2007-2014) e sulla media nel corso di 3 e 5 anni, per età al momento della vaccinazione

		Età alla vaccinazione*				
		50-59 anni	60-69 anni	70-79 anni	≥80 anni	Tutti i gruppi d'età
		VE% (IC 95%)	VE% (IC 95%)	VE% (IC 95%)	VE% (IC 95%)	VE% (IC 95%)
VE nel periodo di studio						
	2007-2014	63% (11, 85)	71% (65, 76)	70% (63, 75)	62% (50, 71)	69% (65, 72)
VE media						
	3 anni dopo la vaccinazione	98% (-∞, 100)	74% (66, 80)	73% (65, 79)	63% (49, 73)	N.D.
	5 anni dopo la vaccinazione	N.D.	72% (65, 77)	69% (62, 75)	61% (47, 71)	N.D.

*Test di Cox adattato per calendario vaccinale, età, sesso razza/etnia, utilizzo delle risorse sanitarie (vaccinazione anti-influenza, comorbidità, stato di immunocompromissione)

- Nota aggiuntiva alla scheda tecnica evidenza
- come una **singola dose** del vaccino sia protettiva nei confronti di HZ e PHN **8 anni dopo** la somministrazione vaccinale

Sintesi dei dati di effectiveness in soggetti immunocompromessi

Real-World Effectiveness and Safety of a Live-Attenuated Herpes Zoster Vaccine: A Comprehensive Review

Filippo Ansaldi · Cecilia Trucchi · Cristiano Alicino · Chiara Paganino ·
Andrea Orsi · Giancarlo Icardi

Adv Ther
DOI 10.1007/s12125-016-0355-0

REVIEW

Caratteristica	Risultati							
	Contesto/ periodo	Follow-up mediano, giorni	Popolazione	Soggetti totali/ vaccinati	VCR, %	HZ, incidenza per 1000 persone-anno		VE contro HZ, % (IC 95%)
						Vaccinati	Non vaccinati	
Zhang et al.	Medicare/ 2006-09	730	Soggetti ≥60 anni con diagnosi di artrite reumatoide, artrite psoriasica, psoriasi, spondilite anchilosante o malattia infiammatoria intestinale (malattia di Chron o colite ulcerativa)	463.541/ 18.683	4,0	6,7 (5,7-7,9)	11,6 (11,4-11,9)	49 (29-58) ^a
Langan et al.	Medicare/ 2007-09	584	Soggetti ≥65 anni (di cui il 34% ≥80 anni) con artrite reumatoide o malattia infiammatoria intestinale	140.925/ 5531	2,3	5,4 (4,6-6,4)	10,0 (9,8-10,2)	37 (6-58) ^b
Tseng et al.	KPSC/007-12	730	Soggetti ≥60 anni che hanno assunto mielosoppressori in corso di chemioterapia	21.476/ 4710	21,9	12,9 (10,5- 15,8)	22,1 (20,3-23,9)	42 (27-54) ^a

KPSC: Kaiser Permanente Health South California; VCR: tasso di copertura vaccinale.

^a VE aggiustata vs HZ. ^b VE in soggetti immunosoppressi.

Vaccino HZ

- Una singola dose di vaccino HZ, Ceppo Oka è protettiva nei confronti di HZ e PHN, con efficacia media misurata in un periodo di **8 anni dopo** la somministrazione vaccinale
- Disponibilità di **dati di campo** in aggiunta a quelli degli studi clinici
- Profilo di sicurezza e tollerabilità ben documentato

75° CONGRESSO NAZIONALE FIMMG



1 - 6 ottobre 2018
Complesso Chia Laguna
Domus de Maria (CA)

Sandro Giuffrida

**VACCINAZIONE ANTI-HERPES ZOSTER:
STATO DELL'ARTE
VACCINO CARATTERISTICHE EFFICACIA –
MODELLI DI OFFERTA DELLE ESPERIENZE REGIONALI**

PNPV 2017-2019

Soggetti di età ≥ 65 anni

- **LA TERZA VACCINAZIONE RILEVANTE PER IL SOGGETTO ANZIANO È QUELLA CONTRO L'HERPES ZOSTER.** Tale immunizzazione è in grado di ridurre di circa il 65% i casi di nevralgia post-erpetica, che è una delle complicanze più frequenti e debilitanti della malattia, e circa il 50% di tutti i casi clinici di zoster. La coorte cui la vaccinazione deve essere offerta **attivamente** è rappresentata dai soggetti di 65 anni di età.

Vaccinazione anti-herpes zoster

La presenza di alcune patologie può aumentare il rischio di patologia da herpes zoster o aggravarne il quadro sintomatologico. Oltre alla fascia d'età anziana la vaccinazione va quindi offerta in presenza di:

- diabete mellito
- patologia cardiovascolare
- Bpco
- soggetti destinati a terapia immunosoppressiva.

Dalle raccomandazioni internazionali...

- In USA e Canada è raccomandata a partire dai 60 anni di età, rispettivamente dal 2006 e dal 2010
- In Europa la vaccinazione è raccomandata/rimborsata:
 - Austria dal 2007 (coorti 50+)
 - Uk (coorte 70 anni e *catch up* nelle coorti 71-79 anni)
 - Germania/Sassonia (coorti 50+) dal 2010
 - Svezia (coorti 50+) dal 2011 (sono in corso la valutazione della strategia a livello nazionale e la ridefinizione della rimborsabilità)
 - Olanda: advise e rimborsabilità (65+)
 - Francia (coorti da 65 a 74 anni, *catch up* 75-79 anni) dal 2013



Tutte le strategie vaccinali sono ad oggi **age-based**

...a quelle nazionali...

Aging Clin Exp Res (2015) 27:5–11
DOI 10.1007/s40520-015-0314-7

MINI REVIEW

Preventing and managing herpes zoster: key actions to foster healthy aging

Stefania Maggi · Giovanni Gabutti · Elisabetta Franco · Paolo Bonanni ·
Michele Conversano · Antonio Ferro · Marzia Lazzari · Alessandro Rossi ·
Silvestro Scotti · Francesco Vitale · Antonio Volpi · Donato Greco

In conclusione, l'HZ e la neuropatia post-erpetica costituiscono **un rilevante problema di salute pubblica** in Italia, pertanto sarebbe opportuno valutare attentamente le strategie preventive



Inserimento vaccinazione anti-HZ nel calendario del 22/12/2014

«... Vaccino anti-Hz in offerta attiva e gratuita, universale,
nella coorte di 65enni, a partire dall'anno 2015»



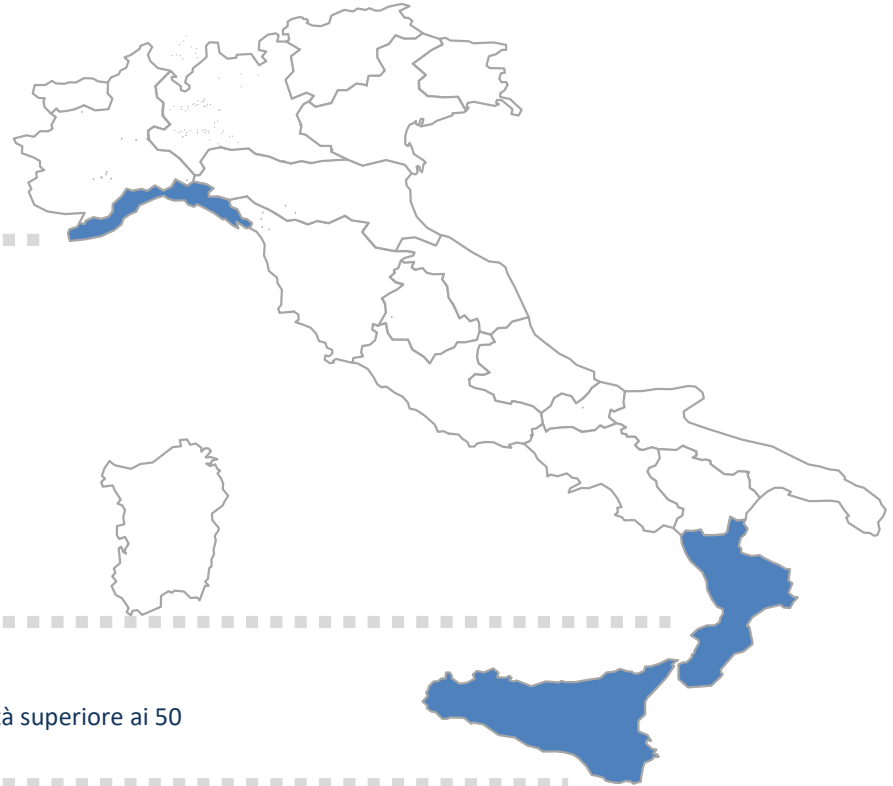
Inserimento vaccinazione anti-HZ nel calendario del 21/05/2015

«La vaccinazione anti-HZ viene offerta alla coorte dei 65enni e dei
70enni che ancora non l'abbiano ricevuta.
La vaccinazione va effettuata gratuitamente nei soggetti
a rischio anche al di fuori delle età previste»



Inserimento vaccinazione anti-HZ nel calendario del 15/01/2015

«La vaccinazione anti-HZ viene offerta a tutti i soggetti a rischio con età superiore ai 50
anni e ad almeno una coorte tra i 65 e i 75 anni di età»



La vaccinazione contro l'Herpes Zoster è oggi offerta in chiamata attiva in 6 Regioni Italiane

P.A. Di Bolzano: Offerta attiva e gratuita per una coorte di adulti ≥ 65 anni e offerta gratuita per i soggetti a rischio per patologia a partire da 50 anni e tutte le persone ≥ 65 anni



P.A di Trento: Offerta attiva e gratuita ai ≥ 65 enni



FVG: Gratuità nei soggetti a rischio > 50 anni e gratuità per i 65 enni che la richiedono

Liguria: Offerta attiva e gratuita alla coorte dei 65enni



Veneto: 65enni e soggetti a rischio in gratuità ma su richiesta \rightarrow No chiamata attiva

Lazio: 65enni e soggetti a rischio in gratuità ma su richiesta \rightarrow No chiamata attiva



Puglia: Vaccinazione in offerta attiva e gratuita per 65enni e soggetti a rischio

Sicilia: Vaccinazione in offerta attiva e gratuita ai soggetti con età compresa tra 65 e 75 anni e ai soggetti a rischio a partire dal 50° anno fino al compimento del 65° anno



Calabria: Offerta attiva e gratuita per i 65enni, per i 70enni che non hanno effettuato la vaccinazione a 65 anni e per i soggetti a rischio



Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale
PNPV 2017-2019



17 gennaio 2017

CALENDARIO VACCINALE CALABRIA 2015

Vaccino	0-30 gg	3° mese (dal 61° giorno di vita)	4° mese	5° mese	6° mese	7° mese	11° mese	13° -14° mese	15° mese	6° anno	12°-18° anno	19-49 anni	50-64 anni	65 e 70 anni	
DTPa		DTPa		DTPa			DTPa			DTPa o dTp _a	dTp _a IPV				
IPV		IPV		IPV			IPV			IPV					
Epatite B	EpB*EpB*	EpB		EpB			EpB								
Hib		Hib		Hib			Hib								
PCV		PCV		PCV			PCV							1 dose	
MPRV								MPRV		MPRV					
MPR								MPR			MPR + V (suscetibili)				
Varicella								VAR							
MenC/ACWY								Men C o MenACWY			MenACWY				
Meningococco B			MenB	MenB	MenB				MenB						
HPV											HPV: 2-3 dosi (in funzione di età o vaccino) sesso F e M	25 anni			
Influenza														1 dose ogni anno nei >di 60 anni	
Herpes Zoster														1 dose	
Rotavirus		1ª dose: 61° giorno - 2ª dose dopo 30 giorni													
Epatite A		Nei figli di immigrati che ritornano nel paese d'origine													

10 novità vaccinali

- 1)ANTI-ROTAVIRUS ED 2)ANTI-MENINGOCOCCO B nel 1° anno di vita
- 3)ANTI-MENINGOCOCCO ACWY NEL 2° anno di vita e negli adolescenti
- 4)ANTI-PAPILLOMA VIRUS nei maschi nel corso del 12° anno di vita
- 5)ANTI –DIT-TET-PERT-POLIO negli adolescenti
- 6)ANTI-PAPILLOMA VIRUS nelle donne nel corso del 25° anno di vita
- 7)ANTI-INFLUENZALE dai 60 anni
- 8)ANTI-PNEUMOCOCCICA E
- 9)ANTI-HERPES ZOSTER a 65 e 70 anni
- 10) VACCINAZIONI GRATUITE NEI SOGGETTI A RISCHIO di qualsiasi età

- **LE VACCINAZIONI ANTINFLUENZALE, ANTIPNEUMOCOCCICA, ANTIMENINGOCOCCICA, ANTIZOSTER VANNO EFFETTUATE GRATUITAMENTE NEI SOGGETTI A RISCHIO ANCHE AL DI FUORI DELLE ETÀ PREVISTE IN CALENDARIO.**
- **CHI HA DIRITTO ALLA GRATUITÀ VACCINALE MANTIENE TALE DIRITTO ANCHE SE EFFETTUA LA VACCINAZIONE IN RITARDO RISPETTO AL CALENDARIO.**

Modello 1

Medici
specialisti

Centri
vaccinali

MMG

Il modello mostra
alcuni limiti per quanto
riguarda la capacità
di reclutare i candidati alla
vaccinazione

- Promozione della vaccinazione effettuata dai MMG e dagli Specialisti
- Iniziale diffidenza da parte dei vaccinandì dovuta ai vari momenti di disinformazione e alla carenza di campagne di comunicazione specificatamente dedicate

Considerazioni strategiche

- **Senza chiamata attiva**

Risultato condizionato

- dalla promozione della vaccinazione effettuata da MMG e Specialisti
- dall'efficacia di campagne di comunicazione rivolte alla popolazione generale o alla popolazione anziana

Modello 2: chiamata/promemoria

- Lo strumento più valido per rendere più consapevole e responsabile la popolazione è risultato essere la **chiamata/promemoria**, tramite la quale l'individuo può essere sempre informato su quando effettuare i vaccini nelle varie età della vita
- Due revisioni della letteratura scientifica che hanno valutato gli studi in questo settore dimostrano che chi viene coinvolto con un approccio di chiamata/promemoria mostra una **maggior probabilità di vaccinarsi o di rispettare le scadenze del calendario vaccinale**, con un incremento complessivo medio del 5-20%

Modello 2 Calabria: considerazioni strategia due coorti (65-70 anni) e chiamata attiva - 1

Permette immediatamente di proteggere i 70enni, che ai sensi del PNPV sono già esclusi dall'offerta attiva e quindi non hanno diritto alla vaccinazione gratuita, ma sono già a rischio per età e mantengono una buona risposta al vaccino

- Soggetti vaccinabili solo se a rischio per la secondo il PNPV affetti da :
 - Diabete mellito
 - Patologia cardiovascolare
 - BPCO
 - Soggetti destinati a terapia immunosoppressiva

Modello 2 Calabria: considerazioni strategia due coorti (65-70 anni) e chiamata attiva - 2

Vaccinando i 65enni dopo cinque anni **la coorte dei 70enni** sarà parzialmente già vaccinata, semplificando l'attività, ma l'appuntamento sarà mantenuto per recuperare quelli non vaccinati cinque anni prima: i non responder alla prima convocazione saranno chiamati una seconda volta cinque anni dopo (**SECONDA OCCASIONE**)

- **MANTENIMENTO DEL DIRITTO:** il vaccinando facente parte delle coorti di chiamata mantiene il diritto anche se non risponde subito alla convocazione ma si presenta successivamente: quindi inevitabilmente nel corso degli anni si vaccineranno anche soggetti in età intermedia tra 65 e 70 anni e qualche ultra70enne, perché hanno conseguito il diritto alla vaccinazione

PNPV 2017-2019

- LA TERZA VACCINAZIONE RILEVANTE PER IL SOGGETTO ANZIANO È QUELLA CONTRO L'HERPES ZOSTER.
- C'è un problema di conoscenza/comunicazione :
incidenza ?
vaccino ?

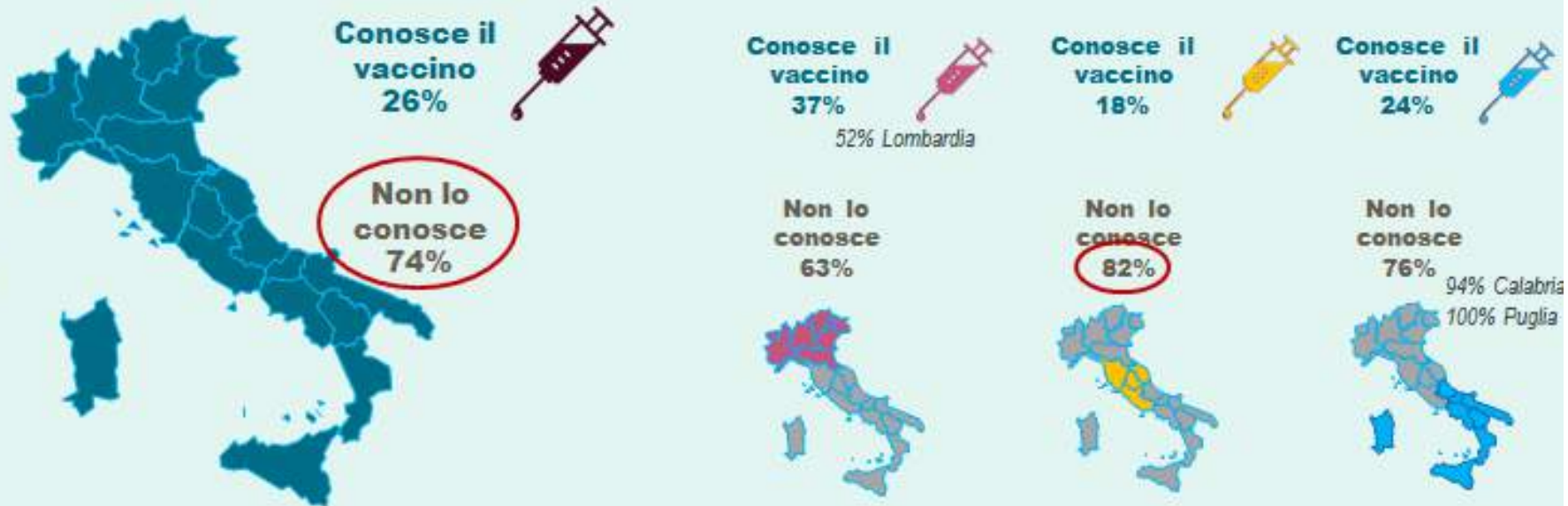
La conoscenza dell'incidenza dell'Herpes Zoster

DM 23 È a conoscenza che la Nevralgia Post Erpetica è una patologia che potenzialmente può colpire 1 persona su 5 tra tutte quelle che hanno avuto l'Herpes Zoster (Fuoco di Sant'Antonio) e che quest'ultimo può colpire 1 persona ogni 4 che ha avuto la varicella?



Valori in %

DM 25 È a conoscenza che è disponibile un vaccino gratuito per prevenire l'insorgenza dell'Herpes Zoster?



Valori in %

8. Progettare e realizzare azioni per potenziare l'informazione e la **comunicazione al fine di promuovere l'aggiornamento dei professionisti sanitari e **per diffondere la cultura della prevenzione vaccinale come scelta consapevole e responsabile dei cittadini****



Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale 2017-2019

Dialogo con la popolazione, attraverso canali di comunicazione multipli, con particolare attenzione all'uso delle nuove tecnologie dei social media

Piano di comunicazione

Attività di sostegno per la **comunicazione** sulle vaccinazioni per trasmettere informazioni che anticipino e rispondano ai timori dei genitori e degli anziani, soprattutto



Attività di sostegno per la **comunicazione** sulle vaccinazioni per trasmettere informazioni che rispondano ai timori e **suscitano** negli anziani il desiderio/bisogno di effettuare le vaccinazioni loro dedicate

Forte coinvolgimento di tutti i possibili attori -1

università
medici specialisti
centri vaccinali
MMG
ministero
ISS
associazioni
media
AIFA



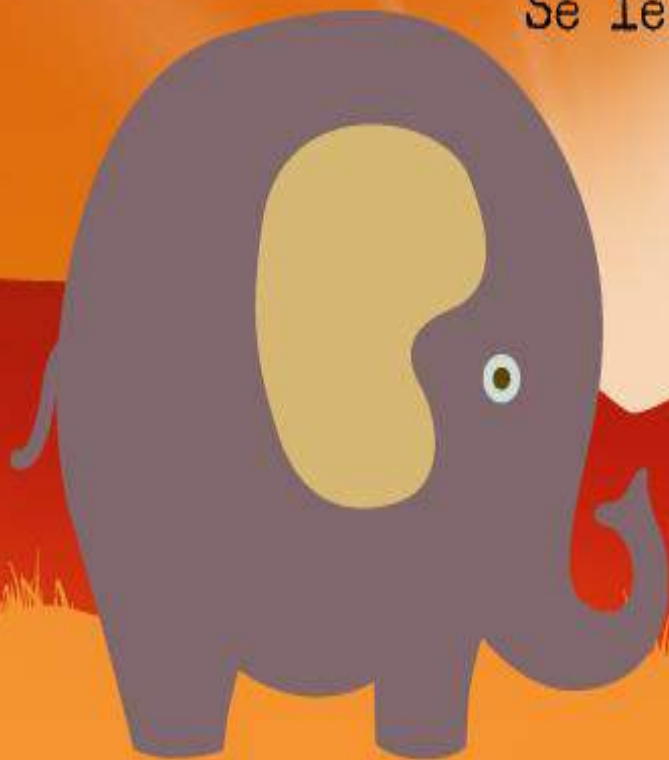
Forte coinvolgimento di tutti i possibili attori - 2



Strategia Vaccinazioni Anziani

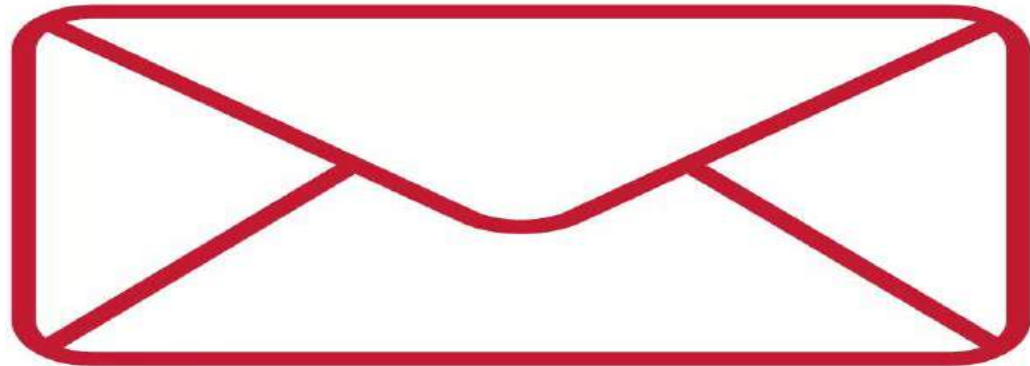
© koinòs coop 2015

Se le formiche si mettono d'accordo,
possono spostare un elefante
(proverbio del Burkina Faso)



Modello 2 Calabria: considerazioni strategia due coorti (65-70 anni) e chiamata attiva

L'INVIO DELLA CONVOCAZIONE MEDIANTE LETTERA PRODUCE INTERESSANTI EFFETTI DI COMUNICAZIONE PERCHÈ CREA UN ULTERIORE COLLEGAMENTO CON I MMG CHE, QUASI SEMPRE, VENGONO CHIAMATI IN CAUSA DAI PROPRI PAZIENTI CON RICHIESTE DI CHIARIMENTI E DI CONSIGLI SUL DA FARSI.



ASP Reggio Calabria: chiamata attiva 2016

Si è ottenuto, con un relativamente modesto impiego di risorse:

- ***effetto di comunicazione di massa attraverso la lettura da parte di tante persone dell'invito,***
- ***ulteriore effetto di comunicazione con i Medici di Medicina Generale***
- ***effetto del passa parola tra anziani, che pur essendo quasi tutti ormai fuori dal mondo del lavoro, fanno parte di associazioni, di comunità, e hanno amici e parenti che si interrogano e ci interrogano sul perché anche a loro non è stata offerta la vaccinazione.***

Chiamata attiva

- Risultato: il mondo degli anziani piacevolmente in subbuglio!
 - Chiamata attiva intesa come un segno di attenzione della sanità pubblica nei confronti di soggetti, per vari motivi, spesso dimenticati o trattati dagli Operatori Sanitari con sufficienza e fastidio
- Anziani, quindi, increduli che la sanità si sia ricordata di loro!



SI
24 FEB 2019
LA MIA
e pe a
CHIEDO

Egrégio Sig / Gentile Sig.ra
GIOVANNI PRATOZZI
VIA SARACINELLO n. 8
89131 Roggito di Calabria

Spett.le Sig.ra,
L'azienda SIDA S.p.A. ha il piacere di
informarLa che, in data 24/02/2019,
ha provveduto a consegnare a
Voi, Sig.ra, il materiale richiesto.

89131 127
89131 128
89131 130
89131 131

198 284

Il presente documento è riservato ai
destinatari e non deve essere
diffuso o divulgato a terzi.
L'azienda SIDA S.p.A. si riserva il
diritto di modificare senza preavviso
il presente documento.

Egrégio Sig / Gentile Sig.ra TERESA DATTOLA
CDR CAMMARO RIV. PECCHIO n. 61
89133 Roggito di Calabria

Il presente documento è riservato ai
destinatari e non deve essere
diffuso o divulgato a terzi.
L'azienda SIDA S.p.A. si riserva il
diritto di modificare senza preavviso
il presente documento.

28 FEB 2019
MARTIN
MARTIN

DAL 21/05/1944

AL 31/12/1946

DAL 21/05/1949

AL 31/12/1951

12	27	1	16	31	15
13	28	2	17	32	16
14	29	3	18	33	17
15		4	19	34	18
16		5	20	35	19
		6	21	36	20
		7	22	37	21
		8	23	38	22
		9	24	39	23
		10	25	40	24
		11	26	41	25



per la e
contatto de
si possono
cando di co
luti WISSE!

Nursing
425

ASP Reggio Calabria: chiamata attiva 2016

Il vaccinando facente parte delle coorti di chiamata mantiene il diritto alla vaccinazione.

Sono stati chiamati attivamente tutti coloro che non avevano compiuto i 66 anni e i 71 al momento dell'emissione del nuovo calendario (21.5.2015):

- per quanto riguarda i 70enni i nati dal 22.5.1944 al 31.12 1944, tutti i nati nel 1945 e i nati nel 1946 che nel 2016 compiono i 70 anni**
- per quanto riguarda i 65enni i nati dal 22.5.1949 al 31.12 1949 , tutti i nati nel 1950 e i nati nel 1951 che nel 2016 compiono i 65 anni**

Due coorti e mezza per i 65enni e altrettanto per i 70enni per un totale di circa 10000 convocati ed 10000 lettere d'invito.

Risultati (dal 23/2/2016 al 31/12/2017)

- Raggiungimento di coperture vaccinali estremamente modeste laddove non si utilizza la chiamata attiva.
- Raggiungimento progressivo di coperture vaccinali significative se si utilizza la chiamata attiva!
 - **22,60% (1693 su 7490 inviti, coorte 65enni)**
 - **20,73 % (1281 su 6179 inviti, coorte 70enni)**
- Oltre 1500 vaccinazioni divise tra soggetti a rischio reclutati grazie a ripetuti incontri con gruppi di MMG e Specialisti e soggetti aventi diritto per età «raccolti» senza lettera d’invito nei centri vaccinali minori diffondendo l’informazione con modalità ad hoc (cartelli esposti all’ingresso degli ambulatori, contatti diretti con pazienti e MMG ecc.)
 - **Fondamentale il ruolo di MMG e Specialisti Ambulatoriali, con i quali devono essere realizzati accordi di collaborazione nell’ambito dei contratti di categoria ai fini sia della promozione della vaccinazione e dell’individuazione dei soggetti a rischio sia, preferibilmente, ai fini della diretta somministrazione del vaccino**



Implementazione offerta della vaccinazione

Medici
specialisti

Centri
vaccinali

MMG

- **Da Ottobre 2017 MMG promotori ed esecutori della vaccinazione**

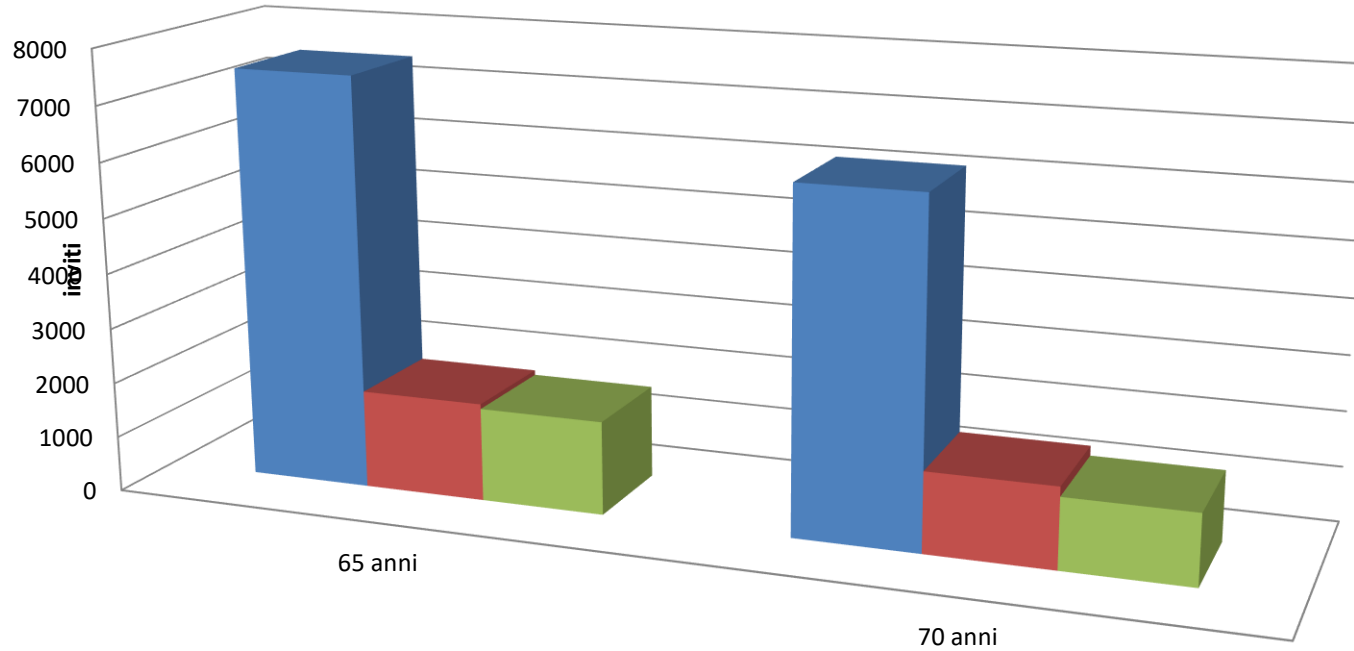
MMG quali promotori della
vaccinazione con esecuzione
presso l'ASL



- Sistema misto in considerazione delle situazioni locali, disponibilità anche individuale dei MMG, possibilità di far riferimento a nuove organizzazioni territoriali della MG

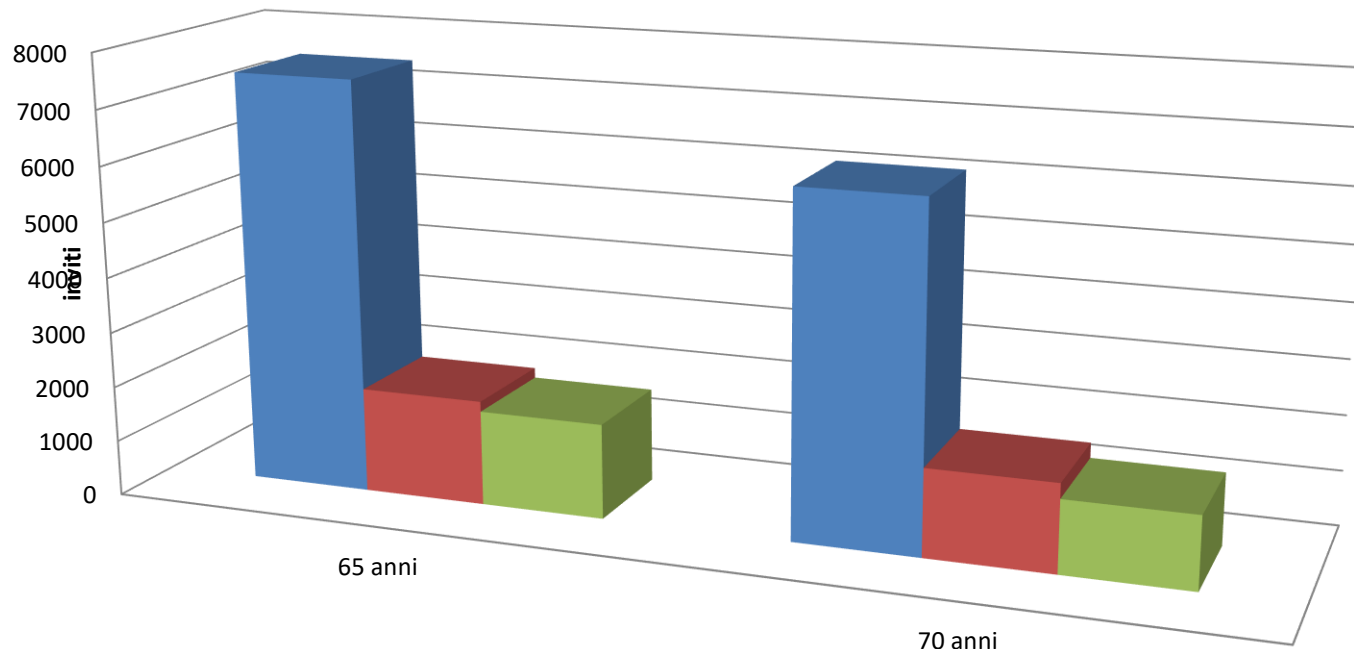


RAFFRONTO TRA COORTI



	65 anni	70 anni
■ Inviti	7490	6179
■ Pneumo somministrati	1778	1457
■ HZ somministrati	1693	1281

RAFFRONTO TRA COORTI CON CONTRIBUTO MMG



	65 anni	70 anni
■ Inviti	7490	6179
■ Pneumo somministrati	1898	1585
■ HZ somministrati	1717	1312

Ulteriori considerazioni

- L'organizzazione della chiamata attiva per gli anziani è particolarmente gravosa e quindi utilizzare l'occasione per praticare più vaccinazioni
- Rispettivamente il 95,1% delle vaccinazioni nei 65enni e il 93,8% nei 70enni sono stati effettuati co-somministrando il vaccino anti-HZ e quello antipneumococcico coniugato 13-valente – nessuna segnalazione di reazioni avverse
- Si è colta l'occasione per invitare l'anziano a effettuare successivamente il richiamo dtp o la vaccinazione primaria antitetanica
- Effetto di trascinamento di una vaccinazione sull'altra

Obiettivi del PNPV 2017-2019

- RAGGIUNGIMENTO DI COPERTURE PER LA VACCINAZIONE ANTI-HZ DEL 50% COME OBIETTIVO MINIMO PERSEGUIBILE E DEL 75% COME OBIETTIVO OTTIMALE NEI SESSANTACINQUENNI E NEI GRUPPI A RISCHIO»

Graduale aumento delle coperture vaccinali dal 2017 al 2020

Fascia di età	Vaccinazioni	Obiettivo di copertura vaccinale		
		2017	2018	2019
I anno di vita	Meningo B	≥60%	≥75%	≥95%
	Rotavirus	≥60%	≥75%	≥95%
II anno di vita	Varicella (1° dose)	≥60%	≥75%	≥95%
	Varicella (2° dose)	≥60%	≥75%	≥95%
5-6 anni di età	HPV nei maschi 11enni	≥60%	≥75%	≥95%
	IPV	≥60%	≥75%	≥90%
Adolescenti	meningo tetravalente ACWY135	≥60%	≥75%	≥95%
	Pneumococco (PCV13+PPV23)	40%	55%	75%
Anziani	Zoster	20%	35%	50%

CONCLUSIONI

- In Calabria chiamate attivamente 2 coorti : 65 e 70 anni
- La strategia vaccinale anti-HZ prevista dal PNPV 2017-2019 prevede un modello *age-based* (1 o eventualmente 2 coorti) + categorie a rischio dai 50 anni in su . **Fino a un'eventuale inserimento di ulteriori coorti vaccinali va posta particolare attenzione alla vaccinazione dei soggetti a rischio**
- Individuare la migliore strategia per una piena sinergia tra MMG e Igienisti ai fini di un miglioramento delle coperture vaccinali nell'adulto/anziano
- **Coinvolgimento attivo di tutti gli Operatori Sanitari nella promozione-diffusione della vaccinazione**

INFORMAZIONE - FORMAZIONE - COMUNICAZIONE

Tutta l'attività deve essere accompagnata da

- **programmi di informazione rivolti a tutti gli Operatori Sanitari;**
- **di formazione dei MMG e degli Igienisti;**
- **da processi di comunicazione rivolti alla popolazione generale adulta e anziana.**

OBIETTIVI

- **Condivisione con MMG e Operatori Sanitari per implementare collaborazione reciproca e creare una rete di operatori motivati;**
- **Ampliare la consapevolezza dei cittadini ricordandoci che, comunque, il loro principale riferimento è il MMG.**

CONCLUSIONI

La chiamata attiva effettuata dai Servizi Vaccinali e/o dal MMG è strumento necessario per il raggiungimento di adeguate coperture vaccinali nella popolazione adulta-anziana

- Considerata la difficoltà di coinvolgere l'anziano in un percorso di prevenzione vaccinale è opportuno approfittare di questa occasione per somministrare simultaneamente altri vaccini (anti DTP – anti –Pneumococco etc..) e/o invitarlo a effettuare altri interventi di prevenzione non vaccinali.

Conclusioni

- La vaccinazione è l'unica arma di prevenzione verso l'herpes zoster e la sua principale complicanza, la nevralgia post-erpetica
- La strategia vaccinale anti-herpes zoster deve prevedere un modello *age-based* (1-2 coorti) + categorie a rischio dai 50 anni di età in su
- Coinvolgimento attivo di tutti gli operatori sanitari nella promozione – diffusione della vaccinazione: la chiamata attiva è una strategia efficace per il raggiungimento delle coperture vaccinali prefissate nella popolazione adulto-anziana
- Possibilità di somministrazione simultanea di altri vaccini (anti-influenzale, PCV13) nella stessa seduta vaccinale
- Partecipazione attiva dei MMG per un miglioramento delle coperture vaccinali nell'adulto-anziano

75° CONGRESSO NAZIONALE FIMMG



1 - 6 ottobre 2018
Complesso Chia Laguna
Domus de Maria (CA)

Sandro Giuffrida

GRAZIE!

**VACCINAZIONE ANTI-HERPES ZOSTER:
STATO DELL'ARTE
VACCINO CARATTERISTICHE EFFICACIA –
MODELLI DI OFFERTA DELLE ESPERIENZE REGIONALI**