

72^o Congresso
Nazionale



Medicina di Famiglia: cambiare per mantenere i propri valori

Razionale, importanza ed aspetti pratici della vaccinazione anti-Herpes Zoster

Giovanni Gabutti

Università degli Studi di Ferrara

3-8 ottobre 2016
Domus de Maria (CA)

Herpes Zoster

Overview: epidemiologia

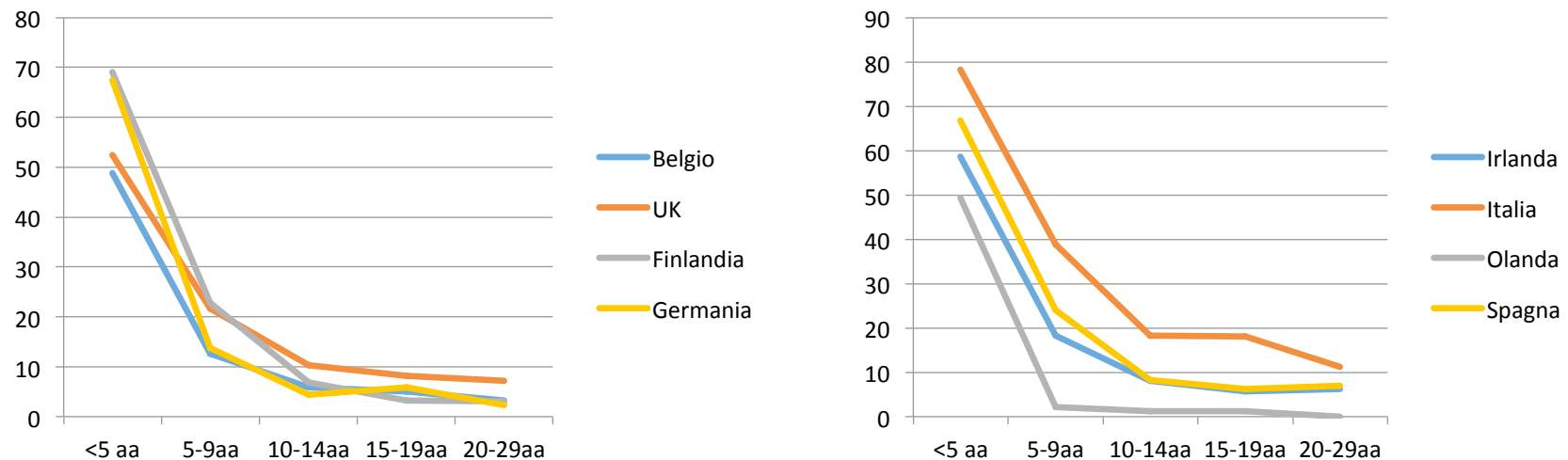
- L'incidenza dell'HZ è simile in tutto il mondo
- L'andamento correla con l'età della popolazione: circa 1 persona su 4 sviluppa HZ nel corso della vita e due terzi dei casi si verificano in individui >50 anni di età
- L'immunosenescenza e la ridotta risposta cellulo-mediata (CMI) VZV-specifica hanno un ruolo di rilievo
- 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 un episodio di Herpes Zoster nel corso della propria vita.

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



Herpes Zoster

- L'HZ è di base una malattia del sistema nervoso ed il dolore correlato a questa patologia riflette il neurotropismo del VZV.
- Le manifestazioni caratteristiche dell' HZ sono limitate ad un' area corporea circoscritta ma il grado di compromissione dello stato di benessere del paziente è generale
- Nell'ospite immunocompetente la complicanza principale è la persistenza del dolore definita come **Nevralgia Post-Erpetica (PHN)** che colpisce circa il 10-20% dei pazienti che hanno avuto un episodio di HZ acuto



Herpes Zoster Complicanze oculari

- Il 10-20% dei casi di HZ coinvolge l'occhio: Herpes Zoster oftalmico (HZO)
- Il 50-72% di questi pazienti sviluppa patologie oculari croniche e/o perdita della vista
- Complicanze oculari correlate con HZO: congiuntiviti, ulcera corneale, cheratite, iridociclite, glaucoma, retinite, neurite ottica



Herpes Zoster

Qualità della vita

- HZ è un'esperienza estremamente debilitante per il soggetto con compromissione delle capacità fisiche, produttive, relazionali e, in caso di cronicizzazione, psicologiche
- HZ e le complicanze correlate influenzano negativamente la qualità della vita delle persone affette



Herpes Zoster

Un rilevante problema di salute a livello globale

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



Herpes Zoster - Europa e Italia

Nella popolazione europea >50 aa:

- **>1,7 Milioni** di nuovi casi per anno (incidenza 7-8/1,000)
- Il **20%** circa sviluppa PHN (260.000 casi per anno)

Nella popolazione italiana:

- 24,2 milioni di persone >50 anni di età
- 153.000 nuovi casi di Herpes Zoster/anno
- incidenza annuale pari a 6,3/1.000 persone-anno
- 73% del totale dei casi in adulti
- 21% dei soggetti >50aa. con HZ sviluppano PHN



Herpes Zoster come fattore di rischio per altre patologie?

**Aumento di incidenza di ictus e ridotta sopravvivenza post-ictus
in seguito a HZ**

- Stroke rate dopo HZ aumentato: **x 1,5** entro 1 mese
- Correlazione più forte con HZ oftalmico: **x 4** entro 1aa
- Minore sopravvivenza post-ictus nei pazienti con HZ



Herpes Zoster Impatto economico

In Italia HZ ha un impatto economico elevato, pari a circa 49 milioni di Euro (costi diretti ed indiretti)

	HZ+PHN	HZ/caso trattato	PHN/caso trattato
Costi diretti	34 milioni €	€ 196	€ 662
Costi indiretti	15 milioni €	€ 657	€ 930
Totale	49 milioni €	€ 853	€ 1.592



Herpes Zoster

Razionale per la prevenzione vaccinale

- Impatto epidemiologico rilevante
- Complicanze frequenti e debilitanti (PHN in particolare)
- Possibilità sub-ottimale del trattamento delle complicanze
- Impatto negativo sulla qualità della vita delle persone affette
- Costi per la gestione diagnostica e clinico-terapeutica della persona con HZ acuto, ospedalizzazioni, complicanze e costi sociali

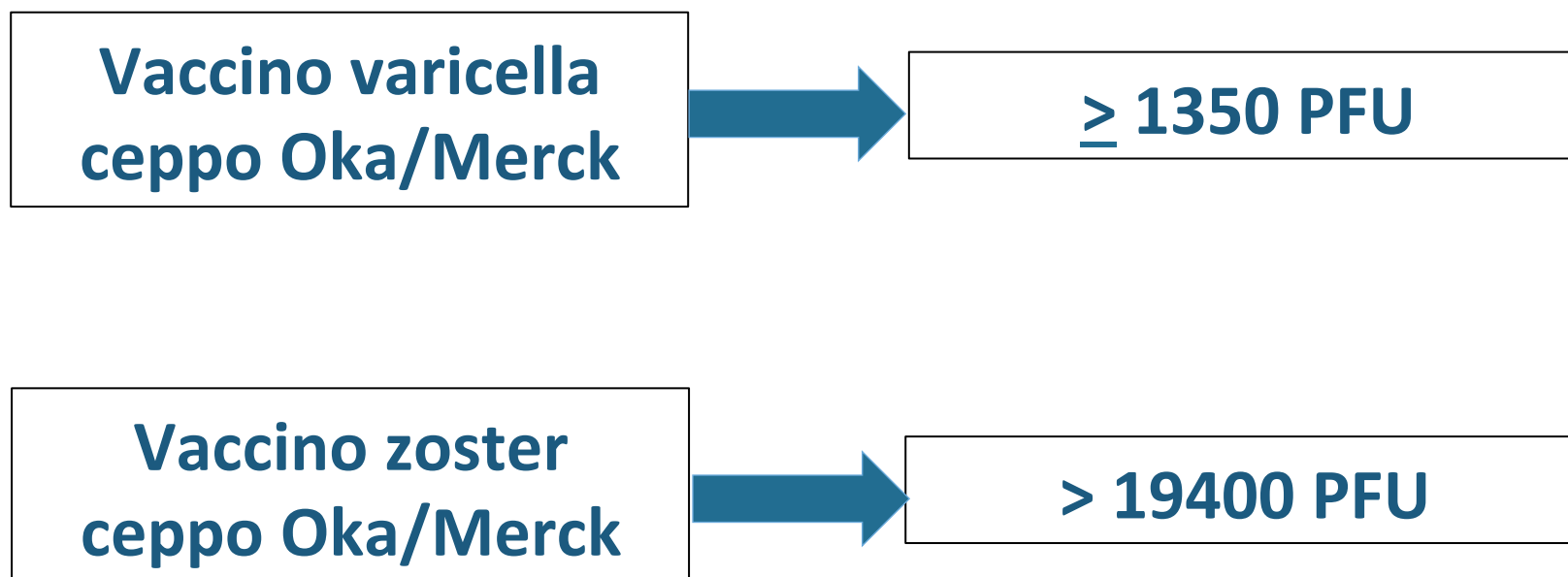


Importanza della risposta immune cellulo-mediata (CMI) VZV-specifica nel controllo del VZV latente

- La CMI VZV-specifica ha un ruolo cruciale nel controllo dell'infezione latente.
- Una adeguata risposta CMI VZV-specifica previene o blocca la slatentizzazione
- I vaccini varicella, in particolare quelli ad elevato titolo antigenico, elicitano un incremento significativo della CMI in anziani immunocompetenti



Vaccino zoster a virus vivo attenuato (ceppo Oka/Merck)



PFU, unità formanti placca



Vaccino zoster a virus vivo attenuato (ceppo Oka/Merck) - I principali trial clinici approvativi

L'autorizzazione al commercio del vaccino zoster a virus vivo attenuato (ceppo Oka/Merck) è stata ottenuta sulla base dei risultati di due trial clinici (RCT) di fase III:

- Shingles Prevention Study (SPS)
condotto su soggetti >60 anni di età
- Zoster efficacy and Safety Trial (ZEST)
condotto su soggetti di età compresa fra 50 e 59 anni



Vaccino zoster (ceppo Oka/Merck)

Efficacia del vaccino (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= efficacia vaccinale; nd= non disponibile



Vaccino zoster (ceppo Oka/Merck) Sicurezza e tollerabilità negli RCT

- **Eccellente profilo di tollerabilità e sicurezza**
 - Evidenza derivante dai diversi RCT
 - Circa 57.770 soggetti vaccinati
- Complessivamente, gli eventi avversi (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



Vaccino zoster (ceppo Oka/Merck)

Overview: delle evidenze cliniche - 1

- **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:
 - **Shingles Prevention Study (SPS – P004)**: >38.500 soggetti ≥ 60aa
 - **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



Vaccino zoster (ceppo Oka/Merck)

Overview: delle evidenze cliniche - 2

Efficacia confermata anche in studi di effectiveness

	EV HZ	EV PHN
Studi clinici (RCT- efficacia)		
SPS - >60 anni	51,3%	66,5%
ZEST - 50-59 anni	69,8%	-
Studi osservazionali (effectiveness)		
Tseng HF, JAMA 2011 (>60 anni)	55%	-
Langan SM., PlosMed 2013 (>65 anni)	48%	59%
Zhang J, JAMA 2012 (>65 anni)	49%	-
Tseng HF, Clin Infect Dis 2014 (>60 anni, successiva chemioterapia)	42%	-
Marin M, Hum Vacc Immun 2015 (>60 anni)	54%	61%

Vaccino zoster (ceppo Oka/Merck)

Overview: delle evidenze cliniche - 3

- I risultati degli studi di effectiveness sono coerenti con quelli derivanti da RTC
- Dati di effectiveness coerenti seppure 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 e PHN osservato negli RTC in soggetti >60/>65 anni di età confermato nel breve termine (follow-up 1,5-2 anni). Follow-up a lungo termine in corso.



Vaccino zoster (ceppo Oka/Merck)

Overview: delle evidenze cliniche - 4

- 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 al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) per le controindicazioni.
- Tutti i pazienti devono essere valutati per eventuale immunodeficit prima della somministrazione del vaccino.



Vaccino zoster a virus vivo attenuato (ceppo Oka/Merck)

L'uso del vaccino zoster è raccomandato negli USA dal 2006 ed in Canada dal 2010 per i soggetti ≥ 60 anni di età. In Europa, l'European Medicines Agency (EMA) ha approvato il vaccino per i soggetti >60 anni (2006) e successivamente per quelli >50 anni d'età (2007).



Vaccino zoster a virus vivo attenuato (ceppo Oka/Merck)

- Questo vaccino previene la manifestazione clinica in un soggetto già infetto
- Il rinforzo (boosting) della risposta CMI VZV-specifica agisce bloccando la riattivazione del VZV latente (prevenzione HZ) e la replica del VZV (riduzione severità HZ e riduzione incidenza e severità PHN)
- Posologia: una singola dose (0,65ml) per via sottocutanea o intramuscolare, preferibilmente nella regione deltoidea.



Vaccino zoster (ceppo Oka/Merck) Conservazione

- Il vaccino deve essere conservato e trasportato refrigerato (2-8°C)
- Il vaccino non deve essere congelato
- Il vaccino va mantenuto integro nella confezione originale per proteggerlo dalla luce
- Il vaccino, una volta ricostituito, va usato immediatamente. Rimane stabile se conservato a 20-25°C per massimo 30 minuti



Vaccino zoster (ceppo Oka/Merck)

Indicazioni terapeutiche

- Indicato per la prevenzione dell'herpes zoster (HZ) e della nevralgia post-erpetica (PHN)
- Indicato per l'immunizzazione di soggetti di età pari a 50 anni e oltre.
- Non indicato per la prevenzione dell'infezione primaria da varicella
- Non deve essere usato nei bambini e negli adolescenti



Vaccino zoster (ceppo Oka/Merck)

Possibili co-somministrazioni

- Il vaccino zoster può essere co-somministrato con il vaccino influenza inattivato
- Il vaccino zoster ed il vaccino pneumococcico polisaccaridico 23-valente non dovrebbero essere co-somministrati (a causa di una ridotta immunogenicità della componente zoster evidenziata nel corso di trial clinici)
- Non ci sono dati disponibili sulla co-somministrazione con altri vaccini
- La co-somministrazione del vaccino zoster con farmaci anti-virali efficaci contro il VZV non è stata valutata



Vaccino zoster (ceppo Oka/Merck) Modalità d'uso - 1

- Il vaccino può essere somministrato a soggetti che ignorano o possono essere venuti a contatto con virus varicella-zoster (VZV) e a pazienti con anamnesi positiva per HZ.
- I pazienti che devono iniziare una terapia immunosoppressiva dovrebbero ricevere il vaccino almeno due settimane (14-30 giorni) prima dell'inizio del trattamento
- Il vaccino zoster è risultato immunogeno e sicuro in soggetti con anamnesi positiva per HZ



Vaccino zoster (ceppo Oka/Merck) Modalità d'uso - 2

- Non ci sono indicazioni per la vaccinazione zoster per coloro che hanno ricevuto il vaccino varicella
- Comunque, ad oggi, il numero dei soggetti vaccinati per varicella ed eleggibili per il vaccino zoster è esiguo, e resterà tale ancora per qualche decade.



Vaccino zoster (ceppo Oka/Merck) Modalità d'uso - 3

- Non sono documentati casi di trasmissione del virus contenuto nel vaccino.
- Non sono stati segnalati casi di trasmissione del ceppo virale del vaccino, né problemi di sicurezza età-correlati ad eccezione del caso di una donna di 68 anni, immunocompetente, che a distanza di 9 mesi dalla vaccinazione ha avuto un rash zosteriforme di lieve entità, causato dal ceppo vaccinale (identificato mediante PCR).



Vaccino zoster (ceppo Oka/Merck) Controindicazioni - 1

- Anamnesi positiva per ipersensibilità a qualsiasi componente del vaccino anche in tracce (ad es. 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.
- TBC non trattata.
- Gravidanza.



Vaccino zoster (ceppo Oka/Merck) Controindicazioni - 2

- Terapia immunosoppressiva (corticosteroidi ad alte dosi inclusi) è una controindicazione
- “La vaccinazione, 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 “

Fare sempre riferimento a SPC per le controindicazioni e tutti i pazienti devono essere valutati per eventuale immunodeficit prima della somministrazione del vaccino.



Vaccino zoster (ceppo Oka/Merck)

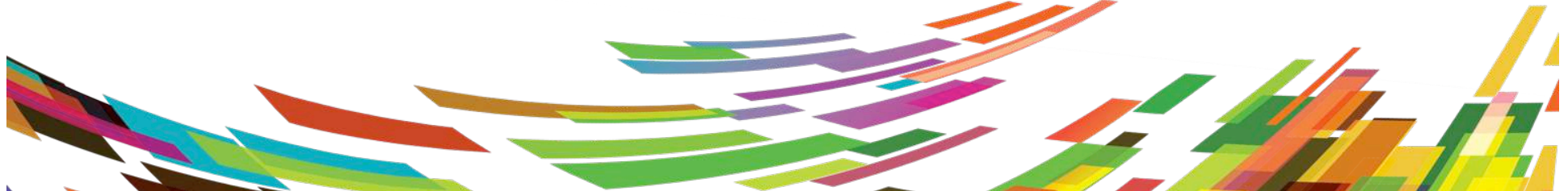
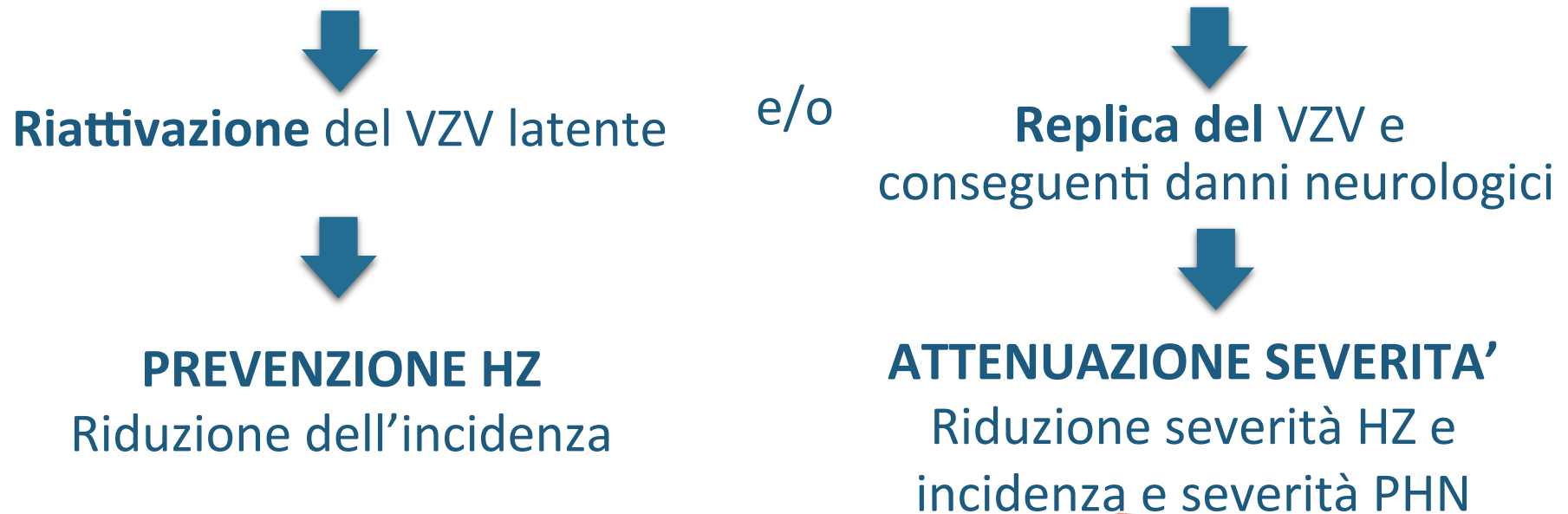
Aspetti pratici

- Il vaccino varicella (dosaggio pediatrico) non può essere usato per la prevenzione dell'Herpes Zoster
- Il vaccino zoster non è indicato per l'uso pediatrico e per la prevenzione della varicella
- Il vaccino zoster non ha alcuna valenza terapeutica e non può essere somministrato a soggetti con herpes zoster in atto o per il trattamento della nevralgia post-erpetica
- Il vaccino zoster può essere somministrato a soggetti che hanno già avuto Herpes Zoster o recidive dello stesso



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

Il rinforzo (boosting) della risposta cellulo-mediata VZV-specifica mediante il vaccino Zoster controlla:



Rapporto EUnetHTA su vaccino zoster, 2013

- Primo progetto pilota di HTA coordinato dall'Agencia olandese
- **22 paesi e 28 agenzie europee di HTA** coinvolte nella valutazione di vaccino zoster,
 - per l'Italia: AIFA, AGENAS, Regione Veneto, Policlinico A. Gemelli di Roma
- Il report ha riconosciuto:
 - ✓ **L'impatto di HZ e PHN in Europa**
 - ✓ **Il limite degli attuali trattamenti terapeutici**, in particolare la difficile gestione della PHN
 - ✓ **L'efficacia clinica e di campo** del vaccino nella popolazione >50 aa
 - ✓ Il buon profilo di **sicurezza**
 - ✓ La durata della **protezione fino a 10 anni**



Conclusioni - 1

- Il vaccino zoster disponibile ha un buon profilo di immunogenicità ed efficacia clinica, confortato anche da studi di effectiveness
- Il vaccino zoster può avere un impatto positivo sulla salute della popolazione più vulnerabile, contribuendo ad offrire un invecchiamento in salute libero dal dolore e dalle complicanze dell'HZ, prima fra tutte la nevralgia posterpetica.
- La migliore strategia di Sanità Pubblica consisterebbe nell'offerta del vaccino in base all'età, alla popolazione tra i 60 e i 70 anni, ma anche permettendo di raggiungere i soggetti di età >50 anni con malattie croniche, in cui l'insorgenza di HZ potrebbe causare serie complicazioni.



Conclusioni - 1

- E' fondamentale che operatori sanitari e utenti siano consapevoli della disponibilità del vaccino zoster e del suo livello di sicurezza, tollerabilità, efficacia ed effectiveness.
- Occorre tenere conto che adulti/anziani operano le scelte in tema di immunizzazione sulla base delle indicazioni fornite dal proprio medico curante.
- Tenuto conto del ruolo cruciale svolto dagli operatori sanitari, ed in particolare dal medico, nella promozione della vaccinazione, occorre fare ogni sforzo possibile per rimuovere i dubbi ed aumentare conoscenza ed accettabilità di questa importante immunizzazione.



Grazie per l'attenzione!

