



XXV CONGRESSO INTERREGIONALE CALABRO SICULO

19, 20, 21 GIUGNO 2014 - VIBO VALENTIA

Nuovi strumenti di prevenzione di patologie infettive nell'adulto: la vaccinazione contro l'Herpes Zoster

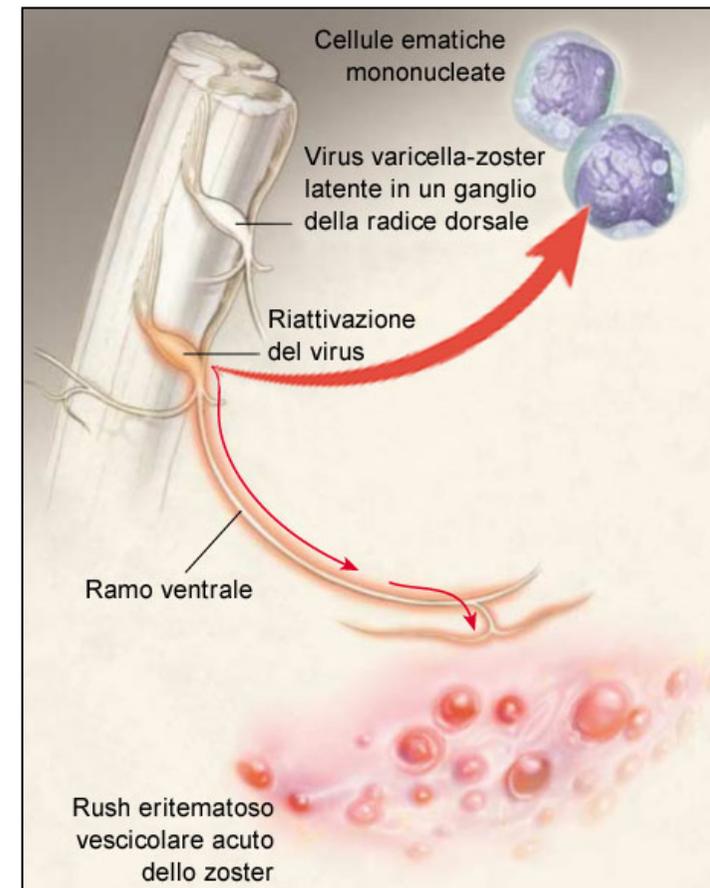
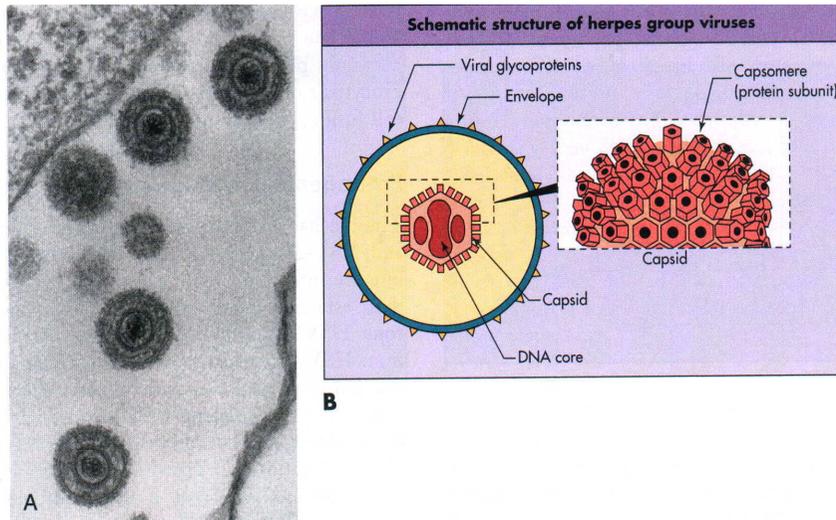
G. Gabutti

Università degli Studi di Ferrara

Virus Varicella Zoster (VZV)

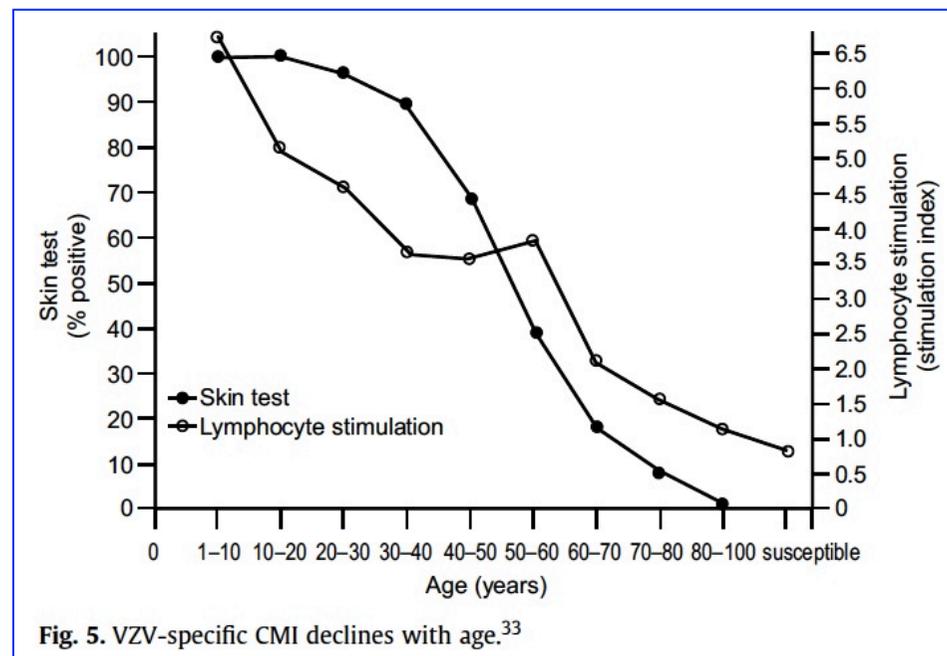
Etiopatogenesi

Dopo l'infezione primaria il virus VZV va a localizzarsi, ed entra in una fase di quiescenza-latenza, a livello dei nervi cranici e nei gangli delle radici posteriori



Risposta immunitaria

- L'immunità acquisita naturale non previene né la latentizzazione del VZV né la possibile successiva riattivazione (Zoster)
- Lo Zoster è strettamente correlato ad una diminuzione dei T-linfociti VZV specifici
- Un episodio di zoster riattiva la risposta T-cellulare specifica





Il "fuoco di sant'Antonio"

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

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

Herpes Zoster

Caratteristiche epidemiologiche generali

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

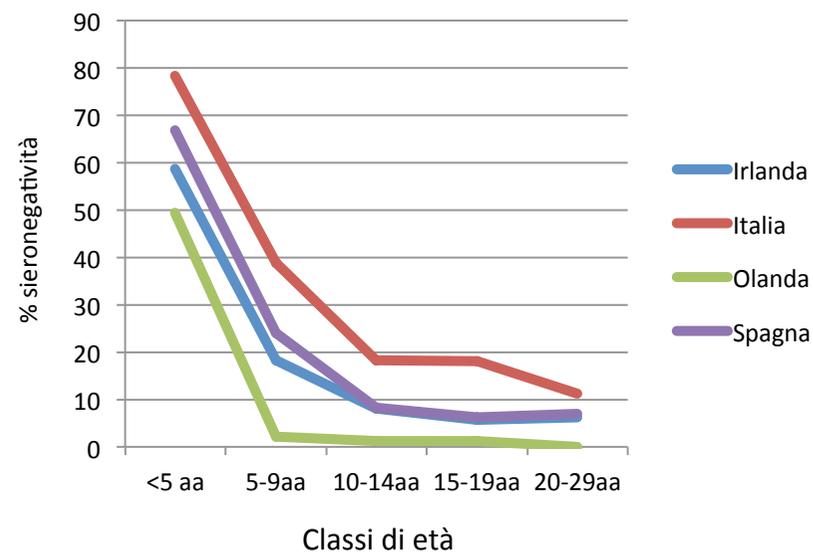
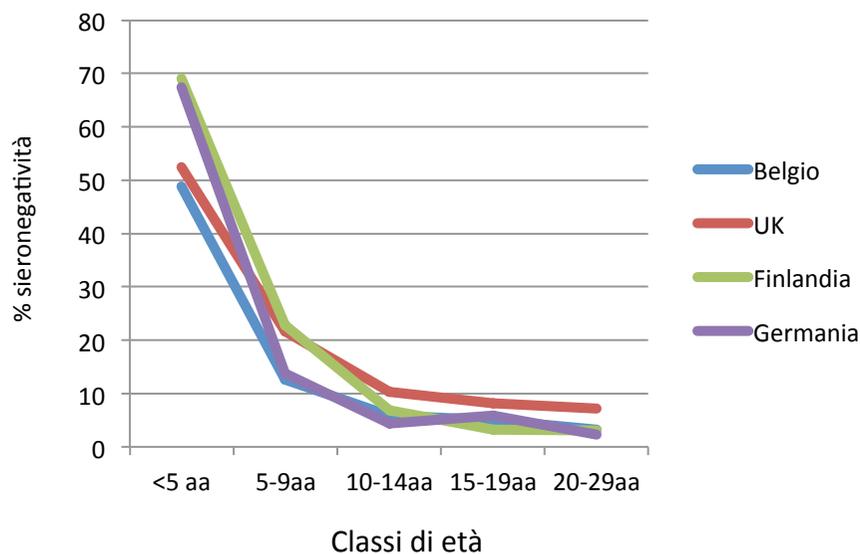
L' HZ si presenta in modo sporadico durante tutto l' anno, non aumenta durante le epidemie di Varicella e non può essere trasmesso *(fatta eccezione per gli individui mai esposti prima alla varicella, che contraggono però la Varicella e non l' Herpes Zoster)*.

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

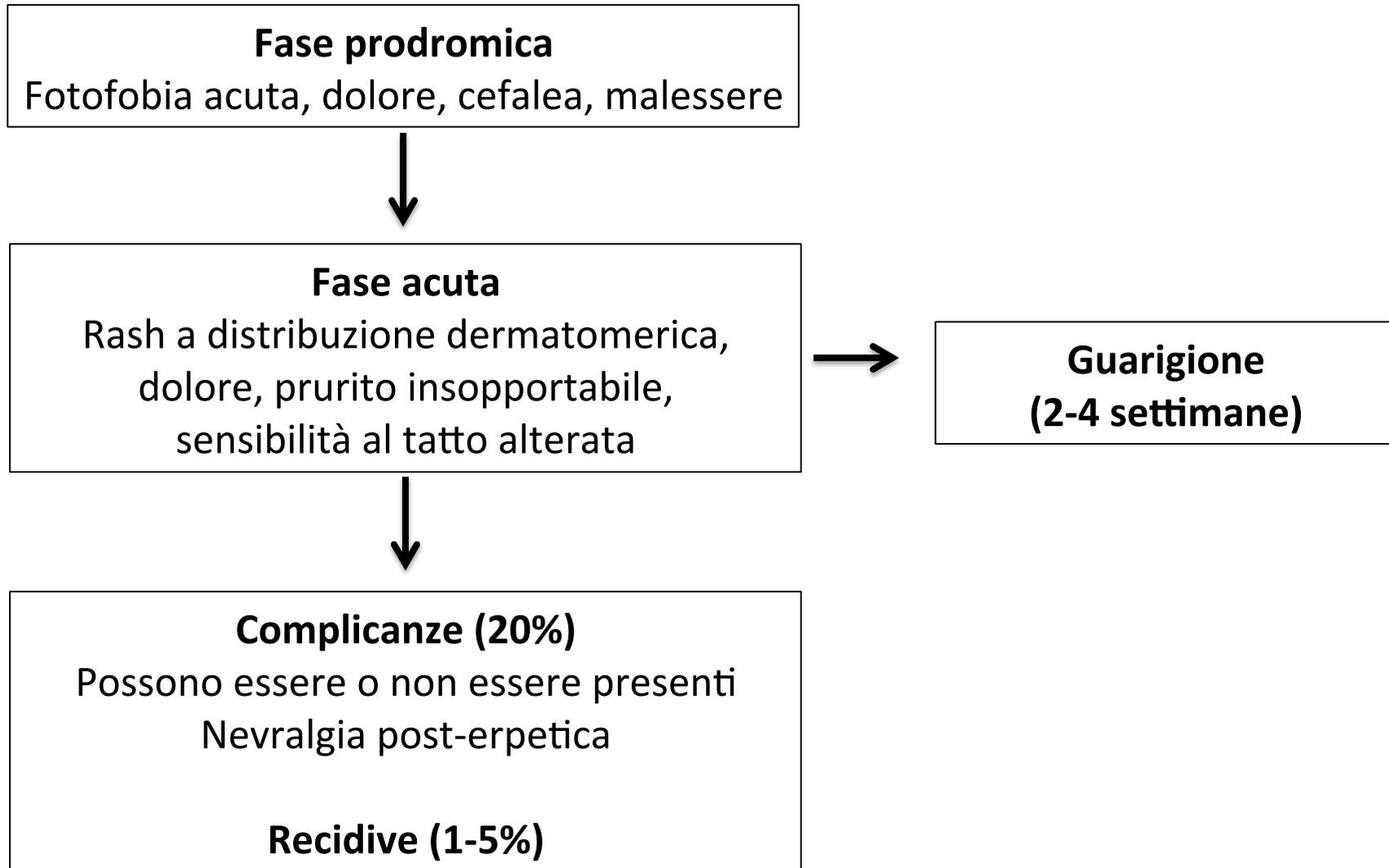
Oltre il 95% della popolazione adulta europea è sieropositiva per anticorpi anti-VZV

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

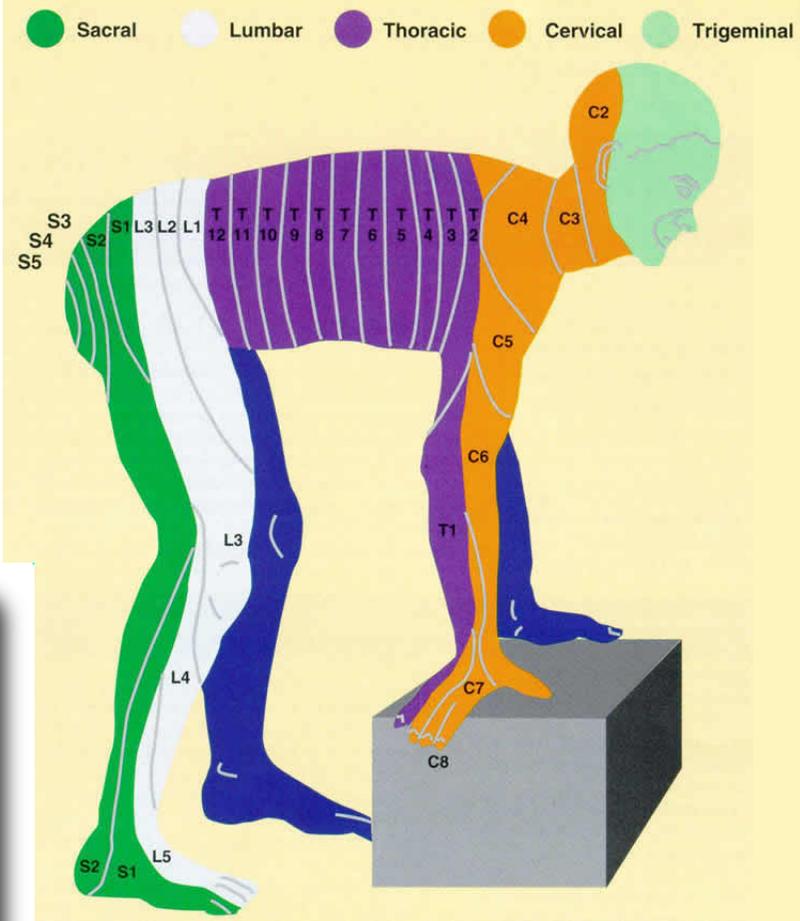
Sieronegatività per VZV in alcuni paesi europei (modificata da Nardone A et al, 2007)



Manifestazioni cliniche dell'Herpes Zoster



HERPES ZOSTER



Le manifestazioni caratteristiche dell' HZ sono limitate ad un' area circoscritta del corpo

MA

il grado di compromissione dello stato di benessere del paziente è generale

L'HZ è di base una malattia del sistema nervoso, rappresentando la più comune manifestazione neurologica a carattere infettivo.

Il dolore dell'HZ riflette il neurotropismo del VZV.

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.

Fattori associati all' epidemiologia dell' Herpes Zoster

- **Età**
- **Depressione della CMI**
- **Esposizione intrauterina**
- **Varicella acquisita in giovane età (<18 mesi)**

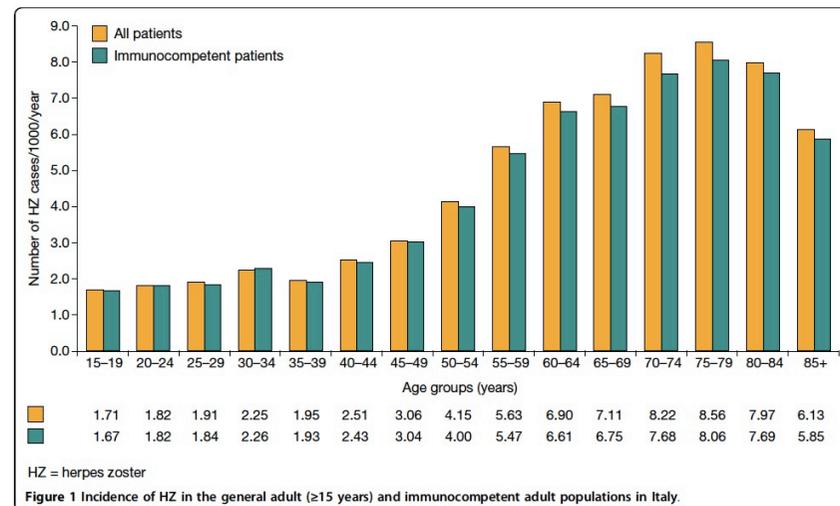
- **Genere**
- **Stagionalità**
- **Razza**
- **Stress psicologico**
- **Sostanze chimiche immunotossiche**
- **Trauma meccanico**
- **Predisposizione genetica**

Herpes Zoster in Italia:

dati epidemiologici e farmaco-economici

- **EPIDEMIOLOGIA**

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



- **IMPLICAZIONI ECONOMICHE**

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

Italia - Studio Heroes

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

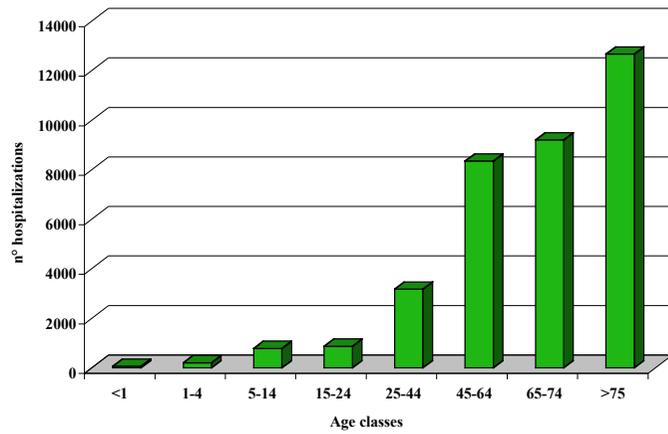
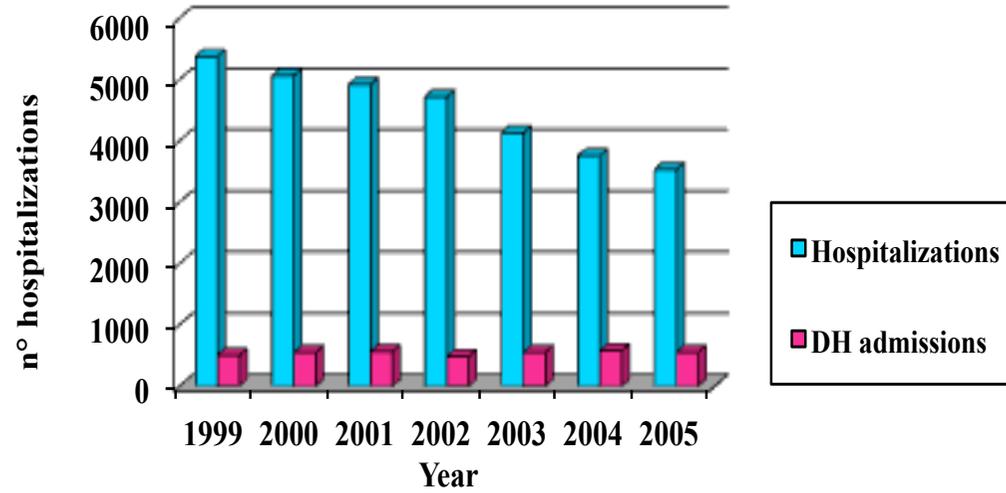
Lo studio ha altresì confermato che:

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

Review

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

Giovanni Gabutti ^{1,*,} Carlotta Serenelli ^{1,} Alessandra Cavallaro ¹ and Pietro Ragni ²



Terapia Obiettivi

- Limitare l' estensione, la gravità e la durata dell' infezione
- Cercare di prevenire la nevralgia post-erpetica
- Ridurre le eventuali complicanze

Approcci terapeutici

- Misure Sintomatiche
- Terapia Antibatterica
 - Terapia antivirale
 - Blocchi Nervosi

IMPORTANTE: la terapia antivirale dovrebbe essere iniziata entro 72h dall'inizio dei sintomi pena una diminuzione di efficacia.

Herpes Zoster

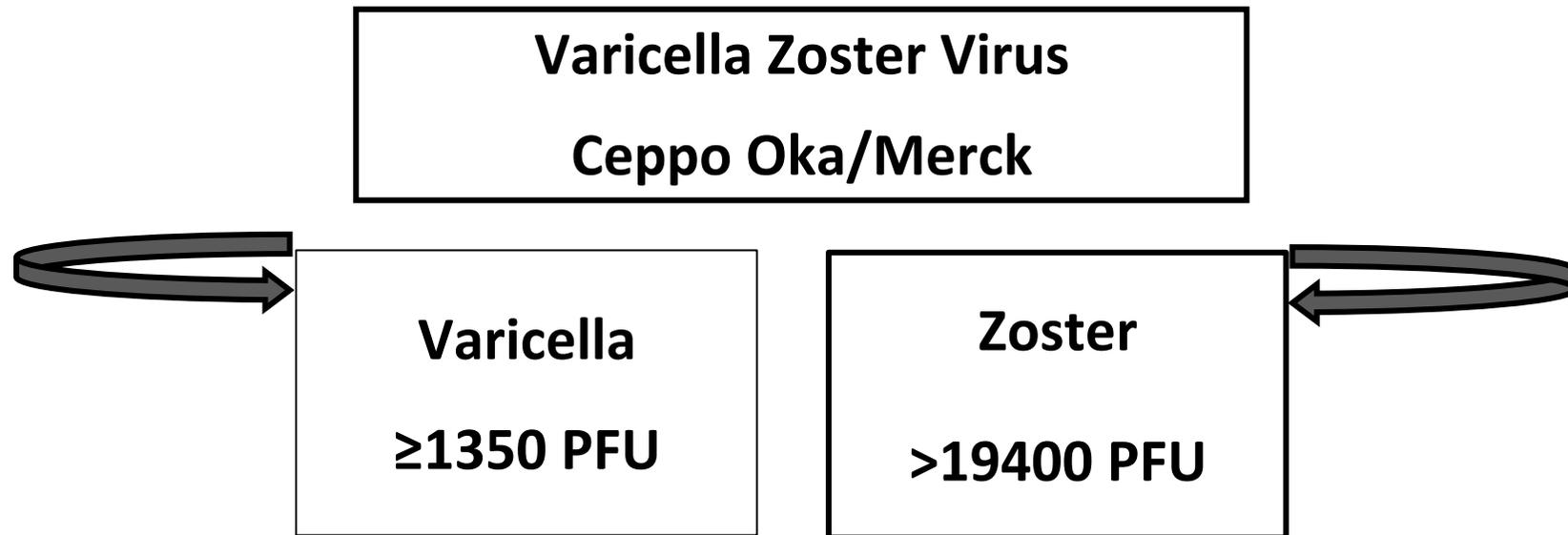
Razionale e motivazioni per la prevenzione

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

Vaccino ad elevato contenuto antigenico

- **Oxman MN. Immunization to reduce the frequency and severity of herpes zoster and its complications. Neurology 1995; 45: S41-6**
- **Levin MJ et al: Use of a live attenuated varicella vaccine to boost varicella-specific immune responses in seropositive people 55 years of age and older: duration of booster effect. JID 1998; 178(S1): S109-12**
- **Trannoy E et al. Vaccination of immunocompetent elderly subjects with a live attenuated Oka strain of varicella zoster virus: a randomized, controlled, dose-response trial. Vaccine 2000; 18: 1700-6**
- **Breuer J. Vaccination to prevent varicella and shingles. J Clin Pathol 2001; 54: 743-7**
- **Levin MJ et al. Decline in Varicella-Zoster virus (VZV)-specific cell-mediated immunity with increasing age and boosting with a high-dose VZV vaccine. JID 2003; 188: 1336-44**

Caratteristiche dei vaccini Varicella e Zoster



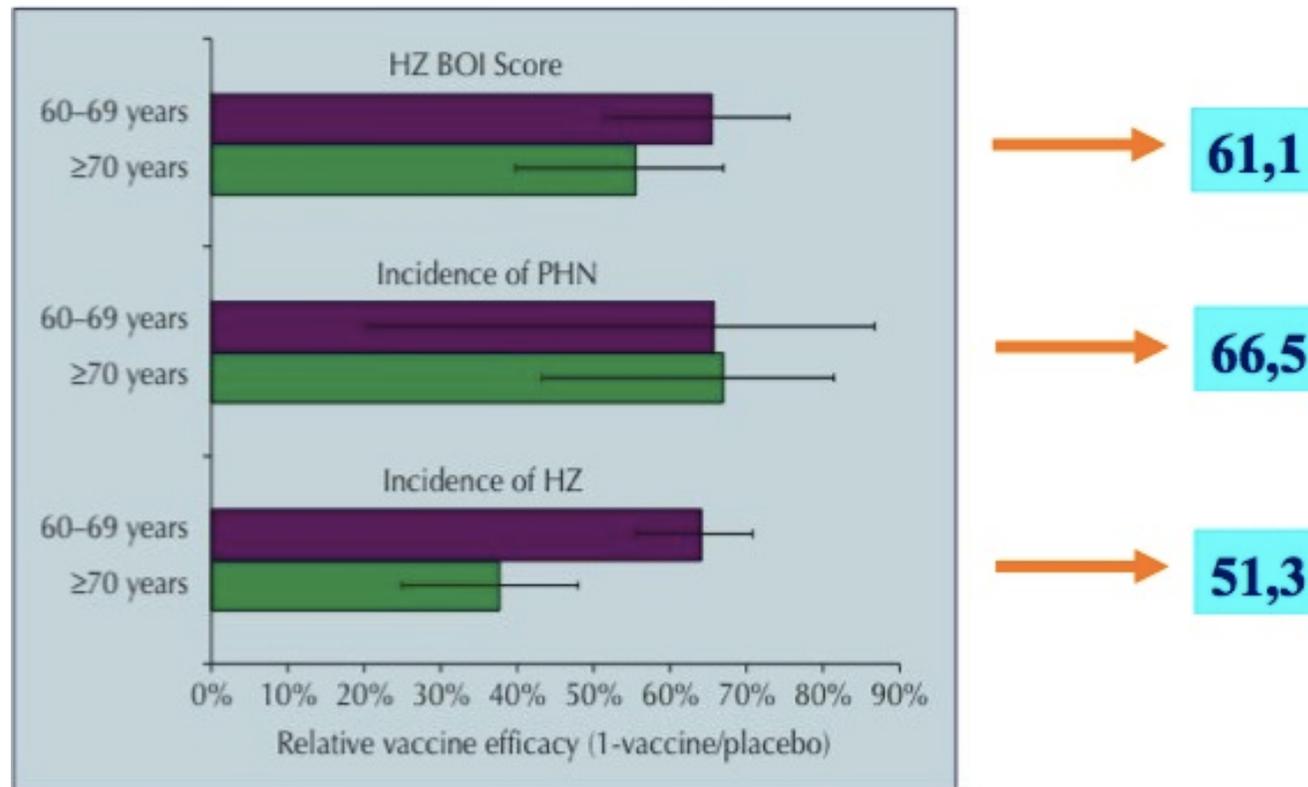
Il Vaccino Zoster ha un contenuto antigenico almeno 10 volte più elevato rispetto al vaccino pediatrico per la varicella

Il Vaccino Zoster

Il Vaccino Zoster ad elevato contenuto antigenico è stato valutato nel corso di un esteso trial clinico denominato “Shingles Prevention Study” (SPS)

L’SPS è stato uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, condotto per stabilire se la vaccinazione con una dose singola di un vaccino sperimentale vivo attenuato ceppo Oka/Merck potesse ridurre l’incidenza e/o la gravità dello Zoster e del dolore neuropatico persistente associato allo Zoster (PHN) in uomini e donne di 60 anni d’età ed oltre che non presentassero una storia clinica positiva per zoster ma positiva per varicella.

Efficacia del Vaccino Zoster



- Soggetti arruolati: 38.546 (vaccinati 19.270, placebo 19.276)
- Età media nei 2 gruppi: 69 aa
- Follow-up: Sett 2001- Apr 2004
- Obiettivi: Efficacia e Sicurezza

BOI: peso della malattia (burden of illness)

PHN: nevralgia post-erpetica

HZ: Herpes Zoster

Vaccino Zoster: update

- **Short-term efficacy study (STPS)**
 - *Efficacia vaccinale stimata a breve termine: tra il 4° e il 7° anno successivo alla vaccinazione nell'ambito dello studio SPS*
- **Long-term efficacy study (LTPS)**
 - *Efficacia vaccinale stimata a lungo termine: tra il 7° e il 10° anno successivo alla vaccinazione nell'ambito dello studio SPS*
- **Efficacy and safety trial in 50-59 year old subjects (ZEST)**
- **Long-term effectiveness study (interim analysis 2016 and 2020)**
- **Short-term effectiveness study**

Efficacia del Vaccino (VE) Zoster per età (dati dagli studi SPS e ZEST)

	50-59aa	60-69aa	70-79aa	≥80aa
VE HZ [95% CI]	70% [54%;81%]	64% [56%;71%]	41% [28%;52%]	18% [<0%;48%]
VE PHN [95% CI]	Not available	66% [20%;87%]	74% [49%;87%]	40% [<0%;67%]
VE BOI [95% CI]	Not available	66% [52%;76%]	59% [43%;71%]	38% [<0%;67%]

Nota:

l'efficacia verso la PHN rimane elevata anche nella fascia di età 70-79aa.

Effectiveness del Vaccino Zoster nel prevenire l'HZ

Effectiveness a lungo termine

- Studio (protocollo 024) per valutare l'impatto a lungo termine di un ampio programma di vaccinazione anti-Herpes Zoster in persone di età maggiore o uguale a 50 anni.
 - Kaiser Permanente Northern California (KPNC). Una fase pilota è iniziata nel maggio 2012 e si prevede che continui sino a fine 2014.
 - La relazione finale dello studio dovrebbe essere disponibile entro fine 2024; due analisi ad interim saranno invece disponibili a fine 2016 e fine 2020.

Effectiveness a breve termine

- Tseng et al recentemente hanno pubblicato uno studio di efficacia, utilizzando i dati del Southern California Kaiser Permanente, con l'obiettivo di valutare nel setting della medicina generale il rischio di Herpes Zoster dopo la ricezione del vaccino.

Effectiveness in soggetti ≥60 anni

- **HZ:** effectiveness pari a **55%** [Hazard ratio (HR)=0,45; 95% CI, 0,42-0,48] L'incidenza di HZ tra i vaccinati è stata 6,4 per 1000 anni-persona (95% CI 5,9-6,8) versus 13,0 per 1000 anni-persona(95% CI 12,6-13,3)
 - Questa riduzione è stata registrata in tutte le fasce di età ed in soggetti affetti da patologie croniche
- **Herpes zoster oftalmico:** effectiveness pari a **63%** [HR=0,37; 95% CI, 0,23-0,61]
- **Ospedalizzazioni codificate come HZ:** effectiveness pari a **65%** (HR=0,35; 95% CI, 0,24-0,51)

Efficacia verso HZ	
50-59	70% (95% CI: 54-81)
60+	51% (95% CI: 44-58)
60-69	64% (95% CI: 56-71)
70+	38% (95% CI: 25-48)

Vaccino Zoster in anziani con alcune patologie immuno-mediate

Studio retrospettivo (gennaio 2006-dicembre 2009) su 463.541 iscritti Medicare di età ≥ 60 anni (18.683 /4% vaccinati) affetti da artrite reumatoide (292.169), psoriasi (89.565), artrite psoriasica (11.030), spondilite anchilosante (4.026), o IBD (66751 – Crohn o colite ulcerosa)
– Età media all'inizio del follow-up: 74 ± 8 anni

Vaccino Zoster in anziani con patologie immuno-mediate

- **Effectiveness vaccinale in ≥ 60 aa:**
 - **HZ: 39%** [Hazard ratio (HR)=0.61; 95% CI, 0.52-0.71] dopo controllo della demografia, tipo di patologia immuno-mediata, ricorso alle strutture sanitarie, esposizione a DMARDs (disease-modifying antirheumatic drugs) biologici e non-biologici, uso di glucocorticoidi orali
- **Sicurezza:**
 - Nessun caso di varicella o HZ nei soggetti esposti a anti-TNF o altri prodotti
 - Nessun segnale di sicurezza rispetto all'uso di terapia biologica entro 42 giorni dopo la vaccinazione

Vaccino Zoster - SPC EMA 2013

Indicazioni terapeutiche

- Indicato per la prevenzione dell'Herpes Zoster e della nevralgia post-erpetica (PHN)
- Indicato per l'immunizzazione di soggetti di età pari a 50 anni e oltre
- Il vaccino non è indicato per la prevenzione dell'infezione primaria da varicella (*chickenpox*) e non deve essere usato nei bambini e negli adolescenti.

Immunogenicità e sicurezza in pazienti con anamnesi positiva per Zoster

- Il Vaccino Zoster è stato somministrato a 100 soggetti di età ≥50 anni con anamnesi positiva per Zoster (studio clinico randomizzato, controllato con placebo, in doppio cieco; Protocol 014).
- **Il Vaccino Zoster è efficace e sicuro in soggetti con anamnesi positiva per Zoster.**

Vaccino Zoster - SPC EMA 2013

Controindicazioni

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

Vaccino Zoster - SPC EMA 2013

Posologia

Somministrare una singola dose (0,65ml) per via sottocutanea, preferibilmente nella regione deltoidea.

La necessità di una seconda dose non è attualmente nota.

Precauzioni per la manipolazione del vaccino

Evitare il contatto con disinfettanti

Si raccomanda di somministrare il vaccino immediatamente dopo la ricostituzione per minimizzare la perdita di attività

Vaccino Zoster - SPC EMA 2013

Interazioni con altre prodotti o altre forme di interazione

- Il vaccino può essere co-somministrato (iniezioni separate in distretti corporei separati) con il vaccino influenza inattivato
- Il Vaccino Zoster ed il vaccino pneumococcico polisaccaridico 23-valente non dovrebbero essere co-somministrati, in relazione ad una conseguente 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

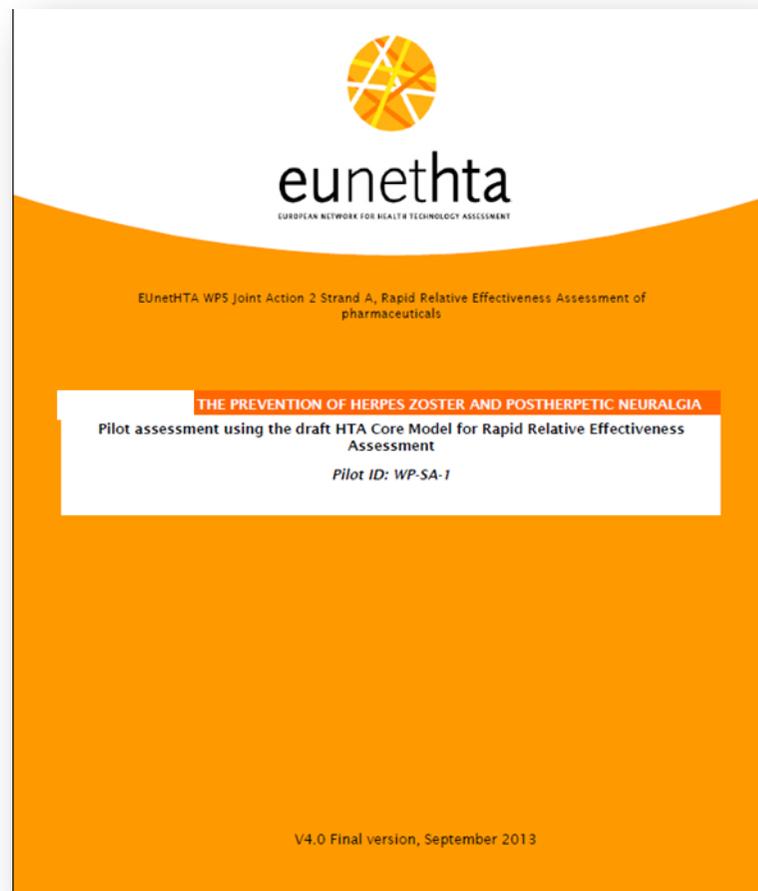
Sicurezza: esperienze nei trial clinici

- Il vaccino è stato valutato nel corso di ampi trial clinici in cui sono stati arruolati e vaccinati più di 32.000 adulti
- Due studi fondamentali:
 - Shingles Prevention study (SPS) in soggetti di età ≥ 60 anni (SPS safety sub-study)
 - Zoster Efficacy and Safety Trial (ZEST) in soggetti di 50-59aa
- Numerosi altri studi clinici pre- e post-commercializzazione

Sicurezza

- Il Vaccino Zoster è generalmente ben tollerato
- Complessivamente, gli eventi avversi più comuni registrati (visti in più di 1 paziente su 10) sono state reazioni al sito di inoculo (rossore, gonfiore, dolore e prurito) e cefalea (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$)
- Il tasso riportato di rash zosteriformi o simil-varicella non localizzati nel sito di inoculo entro 42 giorni dalla vaccinazione è stata simile nel gruppo dei soggetti vaccinati e nel gruppo placebo
- Non sono descritti casi di trasmissione secondaria del virus vaccinale
- Non sono segnalate problematiche di sicurezza età-correlate

EUnetHTA: pilot assessment



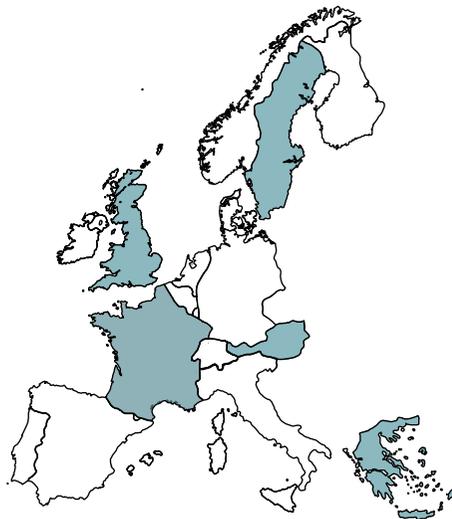
- **Importante BoD in Europa di HZ e PHN**
- **Limitazione delle attuali opzioni terapeutiche soprattutto nella gestione della PHN.**
- **Riconoscimento della efficacia clinica / effectiveness nella popolazione >50aa di età:**
 - a) Forti evidenze provenienti dagli studi registrativi e dagli studi di real life in tutti i gruppi di età
 - b) Efficacia nel prevenire la PHN indipendentemente dall'efficacia sull'HZ in alcuni gruppi di età (70-79aa)
 - c) Gli studi di real-life confermano l'efficacia clinica evidenziata negli studi registrativi
 - d) Riconosciuto un buon profilo di safety
 - e) Riconosciuta la durata della protezione fino ad almeno 10 anni

http://www.eunethta.eu/sites/5026.fedimbo.belgium.be/files/Zostavax_main%20report%20including%20appendices_20130922.pdf

La vaccinazione anti-Herpes Zoster è raccomandata con o senza finanziamento pubblico in diversi paesi nel mondo



- 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:
 - in Austria dal 2007 (coorti 50+)
 - in UK (coorte 70 anni e catch up nelle coorti 71-79 aa)
 - Germania/Sassonia (coorti 50+) dal 2010
 - Svezia (coorti 50+) dal 2010
 - Grecia (coorti 60+) dal 2011
 - Francia (coorti da 65 a 74 anni, catch up 75-79 aa) dal 2013

Il vaccino anti HZ è risultato costo-efficace nella popolazione target

- **Lo studio italiano più ampio** stima l'incidenza di zoster in 157,000 nuovi casi all'anno, il 73% dei quali in soggetti adulti [1].
 - **I costi totali** di HZ e PHN sono stimati in più di €41 milioni/anno (cure primarie, ospedalizzazioni): infatti i costi diretti medi sono stimati in €166 (per HZ) e €560 (per PHN) (incluso i pazienti ricoverati). In media un paziente è ospedalizzato da 8 a 10 giorni con un costo di €2.700.
 - **I costi indiretti** sono stimati in un terzo del costo totale della malattia, cioè €13 milioni /anno.
- **Un recente studio di costo-efficacia** [2] ha misurato l'impatto della vaccinazione su soggetti con età maggiore o uguale a 65 anni e nella fascia di età 70-79 anni, ritenendo la vaccinazione costo-efficace.
- **In Italia** [3] è stato condotto uno studio di valutazione economica, che ha dimostrato che il programma di vaccinazione contro l'Herpes Zoster e la PHN risulta costo-efficace sia nella prospettiva sociale che del terzo pagante nei soggetti tra 60 e 79 anni

1. Gialloreti et al. BMC Infect Dis 2010

2. Bresse X, Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res. 2013

3. Ruggeri et al. SITHA 2013

Conclusioni – 1

Razionale per la prevenzione vaccinale

- Virus VZV latente
 - >95% della popolazione adulta è sieropositiva per VZV
- 25% dei soggetti svilupperanno l'Herpes Zoster nel corso della vita
- Il rischio di Herpes Zoster e PHN aumenta con l'aumentare dell'età:
 - 2/3 dei casi di HZ nei soggetti 50+; 2/3 di PHN nei 70+
- Dolore acuto e cronico debilitante con impatto sulla qualità della vita
- Il trattamento dell'HZ e della PHN è complesso
- La malattia è prevenibile con il vaccino

Conclusioni- 2

- Il rischio di sviluppare lo Zoster appare correlato ad un declino della propria capacità immunitaria cellulo-mediata (CMI) verso il virus VZV
- Il vaccino Zoster è stato concepito per incrementare l'immunità VZV-specifica fondamentalmente nello stesso modo in cui un caso naturale di Zoster può incrementare l'immunità
- Il Vaccino Zoster ha un effetto booster nei soggetti vaccinati elicitando un significativo incremento della CMI
- Questo incremento della CMI è ottenibile SOLO con un vaccino ad elevata potenza

Politiche vaccinali

L'Herpes Zoster e la prevenzione vaccinale in Italia. Documento scientifico di consenso.

*Elisabetta Franco¹, Giovanni Gabutti², Paolo Bonanni³, Michele Conversano⁴,
Marco Ercolani⁵, Antonio Ferro⁶, Giancarlo Icardi⁷, Marzia Lazzari¹,
Stefania Maggi⁸, Alessandro Rossi⁹, Silvestro Scotti¹⁰, Stefano Valente⁵,
Francesco Vitale¹¹, Antonio Volpi¹, Donato Greco¹²*

Il gruppo di esperti conclude che anche in Italia HZ e PHN rappresentano un importante problema clinico e di Sanità Pubblica e che la possibilità di prevenzione deve essere presa in seria considerazione.