



## Prevenzione delle infezioni da Herpes Zoster nella popolazione anziana e gestione della nevralgia post-erpetica

### Prevention of Herpes Zoster infections in the elderly and management of post-herpetic neuralgia

A. CHERUBINI, B. GASPERINI

Istituto di Gerontologia e Geriatria, Università di Perugia

**Parole chiave:** Herpes Zoster • Virus della varicella • Nevralgia posterpetica • Vaccino

**Key words:** Herpes Zoster • Varicella virus • Postherpetic neuralgia • Vaccines

L'Herpes Zoster (HZ) è una patologia determinata dalla riattivazione del Virus Varicella-Zoster (VZV), agente eziologico della varicella. Dopo aver causato l'infezione primaria, il VZV rimane quiescente nei gangli sensitivi delle radici dorsali del midollo spinale e/o dei nervi cranici, dove dà luogo all'infezione latente<sup>1</sup>. Nel corso della vita il VZV può riattivarsi, causando l'HZ.

### Eziopatogenesi

Il VZV è un virus a DNA che appartiene alla famiglia degli Herpes virus. Si trasmette principalmente per via aerea e si replica in un sito non ancora definito, presumibilmente il nasofaringe, dal quale raggiunge il sistema reticolo-endoteliale. Successivamente dà origine ad una viremia che in genere è seguita dalla disseminazione cutanea o, più raramente, produce un'infezione asintomatica. Dalla cute, poi, risalendo lungo i nervi sensitivi, il virus raggiunge i gangli, dove stabilisce l'infezione latente, più spesso a livello della prima branca del trigemino (oftalmica) e dei gangli sensitivi spinali da T3 a L3. Il meccanismo della riattivazione del VZV è sconosciuto. Si ritiene che quando l'ospite si viene a trovare in una condizione di vulnerabilità (normalmente per il declino dell'immunità cellulo-mediata la cui causa nella maggior parte dei casi risiede nell'immunosenescenza naturale), il VZV si moltiplica e diffonde in senso antidromico fino alle terminazioni sensitive cutanee, dove compaiono le vescicole. L'infezione stimola la risposta immunitaria da parte delle cellule T che limita la diffusione del virus. In alcune rare condizioni si verifica quadro del cosiddetto "zoster sine herpette", che indica la presenza di dolore in corrispondenza di precisi dermatomeri senza la comparsa del rash cutaneo<sup>2</sup>.



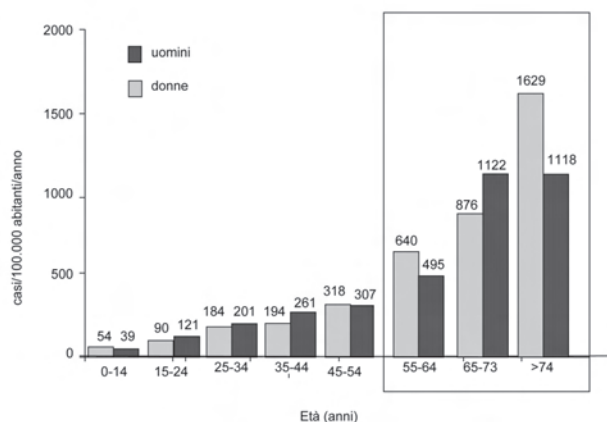
## Epidemiologia

HZ è una patologia caratteristica dei soggetti anziani, anche se può presentarsi ad ogni età. Negli Stati Uniti interessa 2-3 soggetti/1.000/anno nella popolazione generale, la sua incidenza raddoppia (5-10 casi/1.000/anno) nei soggetti di età superiore a 50 anni<sup>3,4</sup> e raggiunge 14 casi/1.000/anno negli ultrasessantacinquenni. Ogni anno sono stimati da 500.000 a un milione di casi di HZ (Fig. 1).

I dati europei sono simili. In Inghilterra interessa 1,85/1.000 abitanti/anno nella popolazione generale<sup>5</sup>, rispetto a 2,4-2,6/1.000 in tutta la Gran Bretagna<sup>6,7</sup>; in Islanda si contano 2 casi ogni 1.000 abitanti<sup>8</sup>, in Germania sono colpiti 2,3 soggetti ogni 1.000<sup>9</sup>. In Italia, in uno studio condotto da MMG e geriatri è stata stimata un'incidenza di 4 persone/1.000 abitanti/anno tra i soggetti di età superiore a 15 anni<sup>10</sup>. Uno studio piemontese, che ha raccolto i dati da 24 MMG e dalle SDO della regione, ha rilevato un'incidenza di 1,74 casi/1.000 abitanti di età superiore a 14 anni all'anno<sup>11</sup>.

L'età è considerata il primo fattore di rischio per la riattivazione del VZV. Altri fattori di rischio riconosciuti sono condizioni associate ad immunodepressione, quali infezione da HIV, linfomi, leucemie, trapianto di midollo o di altri organi, lupus eritematoso sistemico, utilizzo di farmaci immunosoppressivi<sup>12,13</sup>. Ulteriori fattori di rischio sono razza bianca, stress psichico, traumi fisici<sup>2</sup>. Il sesso femminile è maggiormente soggetto a presentare HZ tra 25 e 64 anni, ma non in età più avanzata<sup>14</sup>. Non è invece dimostrato che la terapia corticosteroidica sia un fattore favorente la riattivazione di VZV.

Fig. 1. Incidenza dell'Herpes zoster in relazione all'età (da Donahue et al., 1995<sup>4</sup>, mod.).



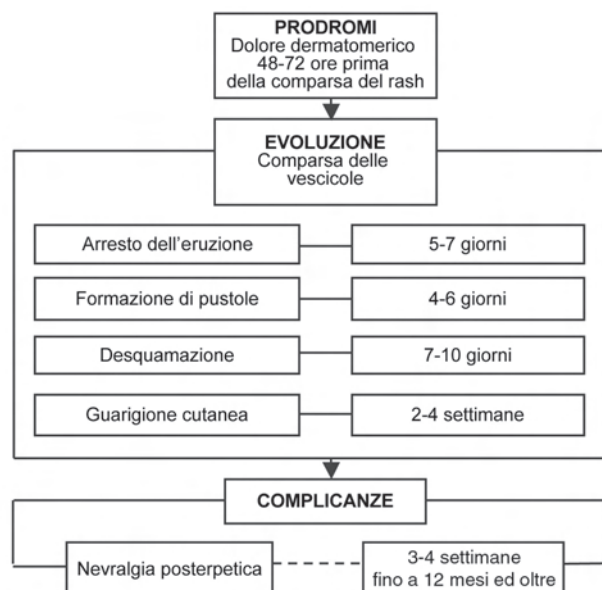
Non è stato dimostrato che una nuova esposizione al virus sia causa di riattivazione di HZ. La probabilità di presentare una seconda riattivazione del virus è analoga a quella della prima<sup>2</sup>.

## Quadro clinico

L'andamento clinico dell'HZ è schematizzato in Figura 2. La lesione caratteristica dell'HZ è un rash vescicolare, spesso associato a dolore, con distribuzione unilaterale da 1 a 3 dermatomeri adiacenti<sup>15</sup>. La comparsa di rash è spesso preceduta da una *fase prodromica*, caratterizzata da dolore e parestesie nell'area dei dermatomeri colpiti, che in genere precede l'eruzione di 48-72 ore, ma che può iniziare fino a due settimane prima della comparsa delle lesioni. Il dolore prodromico può essere intermittente o continuo e associato a sensazione di malessere, disestesie e prurito<sup>16</sup>. Possono essere presenti cefalea, fotofobia e, raramente, febbre<sup>15</sup>.

Il *rash* è inizialmente eritematoso maculopapulare ma evolve rapidamente nelle vescicole, che continuano a formarsi per 3-5 giorni (Fig. 3). La trasformazione delle vescicole in pustole e croste continua per 4-7 giorni, poi le vescicole si possono rompere liberando il virus oppure si riassorbono gradualmente<sup>12</sup>. Per circa dieci giorni le lesioni

Fig. 2. Decorso clinico dell'HZ (da Wood et al., 1995<sup>15</sup>, mod.).



**Fig. 3.** Eruzione cutanea da herpes zoster (per gentile concessione della Sezione di Dermatologia Clinica, Allergologica e Venereologica, Università di Perugia).



desquamano e di solito dopo 2-4 settimane la cute torna integra. I pazienti con HZ sono contagiosi durante la fase vescicolare del rash, mentre non trasmettono il virus quando si sono formate le croste<sup>2</sup>.

Si parla di *disseminazione* quando compaiono più di 20 vescicole fuori dal dermatomero colpito. Raramente, questo evento può essere seguito dal coinvolgimento viscerale (polmone, fegato, cervello), in genere nei soggetti immunodepressi.

Quando è interessato il nervo trigemino le lesioni possono comparire a livello del volto, della bocca, della lingua o dell'occhio. Lo zoster oftalmico (interessamento della I branca del trigemino) è una condizione che può portare alla cecità in assenza di terapia: infatti i pazienti con interessamento del dorso e del lato del naso (segno di Hutchinson) sono a rischio di sviluppare una cheratite o la necrosi retinica acuta. Nella sindrome di Ramsay Hunt, invece (interessamento del ganglio genicolato del nervo faciale), il dolore e le vescicole compaiono nel canale uditivo esterno e il paziente perde il gusto nei due terzi anteriori dell'emilingua omolaterale<sup>12</sup>.

Dal punto di vista clinico la manifestazione principale del HZ è il dolore, che in genere compare nella fase prodromica e si mantiene anche nella fase di stato, anche se può insorgere direttamente durante l'eruzione o nella fase post-erpetica dell'infezione. È molto spesso di intensità moderata-severa e si presenta con caratteristiche variabili da individuo a individuo<sup>17</sup>. Può essere infatti intermittente o continuo e i pazienti lo descrivono come pulsante, acuto, lancinante, trafittivo, urente, tagliente<sup>15</sup>. Spesso si associa a parestesie e prurito.

## Diagnosi

La diagnosi di HZ è di solito clinica. Le principali indagini di laboratorio sono il dosaggio degli anticorpi ematici, il test di Tzank, le colture virali, l'immunofluorescenza diretta e la PCR.

Gli anticorpi possono essere dimostrati con varie metodiche, tra cui il metodo ELISA o l'agglutinazione in latex (LA). Il metodo ELISA è il più utilizzato. È disponibile anche l'utilizzo di anticorpi marcati contro l'antigene di membrana (*Fluorescent antibody to membrane antigen* - FAMA).

Il *test di Tzanck* è un esame rapido e affidabile, se eseguito da personale esperto. Lo striscio di materiale cellulare viene prelevato dal fondo e dalle pareti della vescicola e colorato con soluzione di Wright o di Giemsa.

Le *colture per i virus* permettono l'identificazione dell'agente patogeno in 2 o 3 giorni. Vengono effettuate con il siero contenuto nelle vescicole, e non con le croste<sup>1,19</sup>. I *test di immunofluorescenza* (IF) diretta consentono di individuare depositi anticorpali su frammenti biotici della lesione. È un test rapido e specifico (1-2 ore). La *polymerase chain reaction* (PCR) è una metodica sensibile e specifica che può essere utilizzata anche sulle croste<sup>1,18,19</sup>.

### NEURALGIA POSTERPETICA (NPE) E ALTRE COMPLICANZE

La nevralgia post-erpetica è la più comune complicanza dell'HZ<sup>1</sup>. La definizione più utilizzata è quella di dolore neuropatico cronico che persiste o si sviluppa dopo almeno 30 giorni dalla guarigione delle lesioni cutanee<sup>20</sup> e che può continuare per mesi o anni<sup>21</sup>. L'incidenza della NPE aumenta con l'età: si verifica nel 10-20% di tutti i soggetti colpiti da HZ, ma è poco comune nei soggetti con meno di 40 anni, mentre si presenta in quasi la metà di quelli con un'età superiore ai 60 anni<sup>22</sup>. Addirittura fino al 75% di soggetti con più di 70 anni ha ancora dolore un mese dopo la risoluzione del rash<sup>23</sup>. I fattori di rischio per lo sviluppo di NPE sono, oltre all'età avanzata, il sesso femminile, la presenza di prodromi, la maggiore severità del rash e una elevata intensità del dolore in fase acuta. Le caratteristiche del dolore sono le stesse del dolore in fase acuta; può essere associato a iperestesia o allodinia. Nei soggetti anziani esso determina una riduzione dell'autonomia funzionale, astenia, disturbi del sonno, ed anche anoressia, perdita di peso, depressione e isolamento sociale<sup>24</sup>. Il dolore peggiora sensibilmente la qualità della vita<sup>25</sup>.

I costi economici associati alla NPE sono estremamente elevati: il costo annuale è stato stimato tra 2.000 e 5.000 dollari<sup>26</sup>.

Altre complicanze dell'HZ sono l'infezione polmonare e l'interessamento del sistema nervoso centrale, che può essere responsabile di leptomeningite, meningoencefalite o mielite, segmentaria o trasversa. L'infezione dei neuroni motori nelle corna anteriori del midollo spinale può causare una paralisi locale<sup>2</sup>.

## Terapia

Le lesioni cutanee vanno mantenute pulite e asciutte per ridurre il rischio di superinfezioni batteriche. Un bendaggio sterile, non occlusivo e non aderente applicato sulla cute colpita è utile per mantenere la lesione protetta dal contatto con gli indumenti<sup>27</sup>.

Il primo obiettivo del trattamento è comunque la riduzione del dolore. La terapia si avvale di farmaci antivirali, antinfiammatori, analgesici.

### TERAPIA SISTEMICA ANTIVIRALE

Riduce la severità e la durata dell'HZ se iniziata entro le prime 48-72 ore dalla comparsa dell'eruzione. Non tutti concordano sul fatto che essa abbia un effetto nel ridurre il rischio di NPE<sup>28-30</sup>. Si tratta di farmaci sicuri, con effetti collaterali poco frequenti<sup>31 32</sup>, che in genere recedono con la sospensione. Sono stati segnalati nausea, vomito, diarrea, cefalea, esantema e, raramente, insufficienza renale acuta. I farmaci antivirali utilizzati nel trattamento dell'HZ sono l'Acyclovir (800 mg, 5 volte al giorno per 7-10 giorni), il Famcyclovir (500 mg, 3 volte al giorno per 7 giorni) o il Valacyclovir (1.000 mg, 3 volte al giorno per 7 giorni). Tali dosaggi sono raccomandati in soggetti adulti immunocompetenti

Tab. I. Terapia del dolore nella NPE (da Gnann et al., 2002<sup>31</sup>, mod.).

Farmaco	Dose iniziale	Commento	Eventi avversi
Oppioidi <sup>37</sup>	Differenti farmaci per via orale o cerotto (ossicodone, morfina, fentanil, buprenorfina)	Sono da riservare ai casi refrattari	Sedazione, nausea, sedazione di sbandamento, stipsi, deterioramento cognitivo e riduzione della mobilità tolleranza, assuefazione (abuso)
Antidepressivi triciclici <sup>38-40</sup>	Amitriptilina, nortriptilina o desipramina, 10-25 mg per os prima di coricarsi	Va raggiunto il dosaggio massimo tollerato; l'efficacia dell'amitriptilina è dimostrata, ma negli anziani è mal tollerata	Sedazione, confusione effetti anticolinergici (secchezza della lingua, visione offuscata, stipsi ritenzione urinaria), deterioramento cognitivo, riduzione equilibrio
Pregabalin <sup>41 42*</sup>	150 mg/die	Efficace nel sollievo dal dolore e nell'insonnia, da incrementare fino a 300 mg/die	Sensazione di sbandamento, disturbi equilibrio e andatura, sonnolenza, edemi declivi, cefalea, secchezza delle fauci
Gabapentin <sup>43*</sup>	300 mg per os	Si incrementa fino a 1800-3600 mg in 3 somministrazioni al giorno	Sonnolenza, sensazione di sbandamento, disturbi equilibrio e andatura, atassia, nistgmo
Capsaicina <sup>44</sup> (0,025-0,075% crema)	Topica, 3-4 volte al giorno	Da applicare solamente sulla cute integra, i pazienti possono iniziare con bassi dosaggi da incrementare se il farmaco è ben tollerato; possono essere necessari giorni per salire con il dosaggio	Irritazione nella sede di applicazione e sensazione di bruciore ne limitano l'uso in molti pazienti
Lidocaina <sup>45</sup> (cerotti al 5%)	1 cerotto da applicare sull'area interessata	Può essere applicato solo sulla cute guarita ed intatta; i cerotti possono essere tagliati a misura; rapida comparsa dell'effetto. Fino a 3 cerotti ogni 12 ore	Irritazione cutanea; la tossicità sistemica da assorbimento transcutaneo di lidocaina è molto rara

\* = Dosaggi da aggiustare nell'insufficienza renale

con una funzione renale conservata. Nei soggetti immunodepressi e in quelli con complicanze dell'HZ può essere utilizzato l'acyclovir endovena.

#### TERAPIA STEROIDEA

Può essere utilizzata in associazione con i farmaci antivirali per ridurre il dolore in fase acuta, anche se non è provato l'effetto sulla NPE. Tuttavia, l'impiego sistematico dei corticosteroidi negli anziani con HZ non è da tutti raccomandato per la frequente presenza di controindicazioni in età avanzata<sup>1</sup>.

#### TERAPIA ANALGESICA

Possono essere utilizzati differenti farmaci fino agli oppioidi.

## Trattamento della nevralgia post-erpetica

Non esiste un trattamento della nevralgia post-erpetica universalmente riconosciuto per la sua efficacia, anche perché talvolta tale condizione è refrattaria alla terapia<sup>21</sup>. In genere il trattamento corrisponde a quello del dolore neuropatico: possono essere utilizzati antidepressivi (es. amitriptilina, nortriptilina, desipramina), antiepilettici (es. gabapentin, pregabalin), oppioidi (es. ossicodone, codeina, morfina, fentanil, buprenorfina)<sup>33</sup>, neurolettici, agenti topici (es. cerotti di lidocaina e capsaicina)<sup>34,35</sup> (Tab. I).

Sono considerati di prima scelta il gabapentin, il pregabalin e i cerotti di lidocaina, questi ultimi peraltro non disponibili in Italia, mentre gli oppiacei sono riservati ai casi refrattari. Talora vengono associati farmaci differenti ma l'efficacia e tollerabilità di tali associazioni non sono state adeguatamente studiate. Nei casi più gravi è necessario inviare i pazienti da uno specialista della terapia del dolore.

## Vaccini

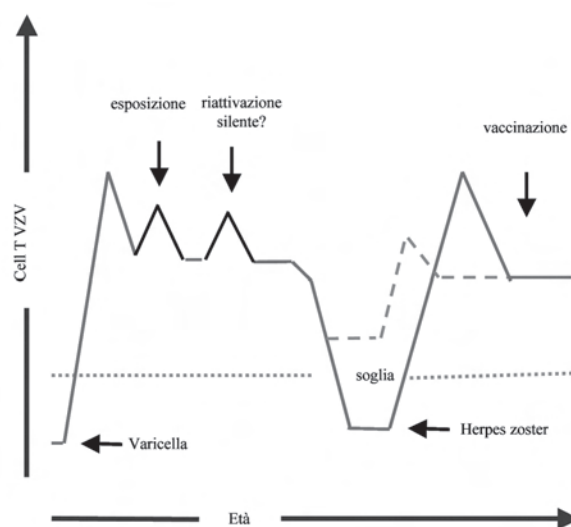
Il primo vaccino per il VZV è stato sviluppato da Takahashi nel 1974 per la varicella (infezione primaria da VZV)<sup>45</sup>. Attualmente è stato sviluppato un vaccino specifico per la prevenzione dell'Herpes Zoster e della Nevralgia Post-Erpetica, commercializzato con il nome di Zostavax®. Esso è disponibile negli Stati Uniti e dovrebbe diventare progressivamente disponibile in tutti i Paesi europei nel prossimo futuro. Zostavax® è un vaccino a virus vivo attenuato, liofilizzato, che va conservato a basse temperature. Al momento c'è l'indicazione alla

somministrazione di una dose singola, anche se l'efficacia della copertura dopo i 4 anni non è ancora conosciuta. Il meccanismo d'azione del vaccino è legato allo stimolo nei confronti dell'immunità specifica verso il VZV, che altrimenti declina nel corso degli anni. È stato inoltre dimostrato che la vaccinazione aumenta il titolo anticorpale per un periodo superiore a tre anni<sup>46</sup> (Fig. 4).

Il *Center for Disease Control*, tramite il *Advisory Committee on Immunization Practices* (ACIP), ha raccomandato l'utilizzo del vaccino per i soggetti di età pari o superiore a 60 anni anche se avevano in anamnesi un precedente episodio di HZ, a meno che non esistessero controindicazioni generali verso le vaccinazioni<sup>47</sup>.

La *Food and Drug Administration* raccomanda il vaccino per l'HZ per la prevenzione dell'HZ e della nevralgia post-erpetica, ma non per il suo trattamento<sup>48</sup>.

**Fig. 4.** Meccanismo dell'immunità verso il VZV. L'infezione primaria da VZV determina l'induzione delle cellule T di memoria specifiche (linea grigia). La memoria immunitaria per il VZV viene periodicamente stimolata da esposizioni alla varicella o da riattivazioni silenziose (picchi neri). Le T cellule di memoria specifiche si riducono con l'età, fino a scendere al di sotto della soglia di attivazione del virus (linea grigia punteggiata), determinando un alto rischio di riattivazione. Lo sviluppo di HZ costituisce un nuovo stimolo per le T cellule specifiche. Il vaccino per l'herpes può prevenire che il numero di T cellule scenda al di sotto della soglia di riattivazione del virus (linea grigia tratteggiata) (da Arvin, 2005<sup>53</sup>, e Kimberlin et al., 2007<sup>54</sup>, mod.).



In Europa raccomandazioni per il vaccino sono state già formulate in Austria e in Svizzera. L'autorità austriaca AGES (*Österreichische Agentur für Gesundheit und Ernährungssicherheit*) e quella svizzera (Swissmedic) raccomandano Zostavax® per i soggetti con più di 50 anni, anche in concomitanza con il vaccino antinfluenzale. Il vaccino per l'HZ verrà incluso tra quelli consigliati nelle raccomandazioni sull'uso dei vaccini nell'anziano in corso di stesura da parte della *European Union Geriatric Medicine Society* (EUGMS).

Controindicazioni all'uso del vaccino sono ipersensibilità verso neomicina o altri componenti dei vaccini; immunodepressione primaria o acquisita; gravidanza o allattamento. Il vaccino dovrebbe essere evitato nei soggetti con infezione tubercolare attiva non trattata. Nei pazienti con febbre o malattia acuta è più opportuno posticipare la vaccinazione sino alla risoluzione di tali quadri<sup>49</sup>.

L'efficacia di Zostavax è stata sperimentata nel *Shingles Prevention Study* (SPS), studio clinico in doppio cieco, in cui sono stati arruolati 38.546 soggetti con età superiore a 60 anni immunocompetenti, con pregressa infezione da varicella<sup>50-52</sup>. Il vaccino (una dose singola) è stato somministrato a 19.270 pazienti, mentre 19.276 sono stati trattati con placebo. Degno di nota il fatto che tale vaccino è almeno 14 volte più potente di quello per la varicella, in relazione alla necessità di essere utilizzato nei soggetti anziani, che hanno bisogno di una stimolazione maggiore per produrre una adeguata risposta immunitaria cellulo-mediata. Le due popolazioni erano omogenee per quanto riguarda la razza, il sesso e la distribuzione per età. L'età mediana della popolazione era di 69 anni. I soggetti sono stati seguiti per un periodo mediano di 3,1 anni. Dallo studio sono stati esclusi i soggetti immunodepressi, o in terapia steroidea cronica, tutti quelli con una precedente storia di HZ o con qualunque condizione potesse interferire con le valutazioni dello studio, incluso il deterioramento cognitivo, la perdita di udito severa, l'impossibilità a raggiungere l'ambulatorio e la aspettativa di vita inferiore a cinque anni. Il vaccino si è dimostrato efficace nel ridurre l'incidenza e la severità dell'HZ

e la frequenza della NPE per un periodo superiore a tre anni dalla somministrazione<sup>52</sup>. Zostavax ha ridotto del 51% l'incidenza di HZ rispetto al placebo (5,4 casi/mille soggetti/anno contro 11,1 casi tra i non vaccinati). L'efficacia è risultata massima nel gruppo di età compresa tra 60 e 69 anni, diminuendo nei soggetti di età più avanzata. Nei soggetti trattati con vaccino che hanno comunque sviluppato HZ il dolore e la severità della patologia sono risultati inferiori rispetto ai soggetti non vaccinati, in particolare nei soggetti più anziani. Infine un dato estremamente significativo è quello che il vaccino si è dimostrato efficace nel ridurre l'incidenza di NPE del 66,5%<sup>52</sup>.

La maggior parte degli eventi avversi osservati è stata di entità moderata. Gli effetti indesiderati lievi più frequenti riscontrati in seguito alla vaccinazione sono stati arrossamento, dolenzia, tumefazione, prurito nel sito di inoculo, cefalea, eritema, iperestesia, ematoma, prurito, sensazione di calore<sup>49</sup>. Altre reazioni avverse, comparse nell'1% dei soggetti in entrambi i gruppi, sono state infezioni respiratorie, febbre, sindrome influenzale, diarrea, rinite, disordini cutanei, disturbi respiratori, astenia. Eruzioni tipo zoster e varicella sono state poco frequenti sia nel gruppo vaccinato che in quello di controllo. Effetti avversi gravi nei primi 42 giorni dalla vaccinazione si sono verificati con uguale frequenza nei 2 gruppi, anche se un sottostudio condotto in una parte del campione ha evidenziato una maggiore incidenza nei soggetti vaccinati.

L'uso concomitante di vaccino trivalente per l'influenza non modifica la risposta immunitaria nei confronti del VZV. L'effetto sulla risposta al vaccino della contemporanea somministrazione di farmaci antivirali non è conosciuto.

Il *Center for Disease Control* (CDC) ha recentemente dichiarato che nel primo anno di vendita negli USA, solo il 2% della popolazione con età superiore a 60 anni ha ricevuto il vaccino. Tenendo conto della frequente comparsa della NPE e del suo impatto altamente negativo sulla qualità della vita e sull'autonomia funzionale degli anziani colpiti, è auspicabile che questa percentuale aumenti rapidamente nei prossimi anni.

## BIBLIOGRAFIA

- 1 Pathy MSJ, Sinclair AJ, Morley JE. *Principles and Practice of Geriatric Medicine*. 4<sup>th</sup> ed. New Jersey: Wiley, 2005.
- 2 Hazzard WR, Blass JP, Ettinger WH, Halter JB, Ouslander JG. *Principles of Geriatric Medicine and Gerontology in Zoster*. New York: McGraw Hill, 2003.

- 3 Thomas SL, Hall AJ. *What does epidemiology tell us about risk factors for herpes zoster?* Lancet Infect Dis 2004;4:26-33.
- 4 Donhaue JG, Choo PW, Manson JE, Platt R. *The incidence of herpes zoster*. Arch Intern Med 1995;155:1605-9.
- 5 Scott FT, Johnson RW, Leedham-Green M, Davies E, Edmunds WJ, Breuer J. *The burden of herpes zoster: a prospective population based study*. Vaccine 2006;24:1308-14.

- <sup>6</sup> Ross CA, Brown WK, Clarke A, Caldwell WF, Gordon ER, Harvey J, et al. *Herpes zoster in general practice*. J R Coll Gen Pract 1975;25:29-32.
- <sup>7</sup> Wilson JB. *Thirty one years of herpes zoster in a rural practice*. BMJ 1986;293:1349-51.
- <sup>8</sup> Helgason S, Sigur JA, Gudmundsson S. *The clinical course of herpes zoster: a prospective study in primary care*. Eur J Gen Pract 1996;2:12-6.
- <sup>9</sup> Paul E, Thiel T. *Epidemiology of varicella-zoster infections. Results of a perspective study in Ansbach, Germany*. Hautzarts 1996;47:604-9.
- <sup>10</sup> Di Luzio Papparatti U, Arpinelli F, Visonà G. *Hepes zoster and its complications in Italy: an observational survey*. J Infect 1999;38:116-20.
- <sup>11</sup> Di Legami V, Gianino MM, Ciofi Degli Atti M, Massari M, Migliardi A, Scalia Tomba G, et al. *Epidemiology and costs of herpes zoster: Background data to estimate the impact of vaccination*. Vaccine 2007;25:7598-604.
- <sup>12</sup> Harrison TR, Kasper DL, Fauci AS, Braunwald E, Hauser S, Jameson JL. *Principles of internal medicine 16a ed*. In: *Varicella-zoster virus infection*. New York: McGraw-Hill 2005, pp. 1042-5.
- <sup>13</sup> Melzack R. *The McGill pain questionnaire: major properties and scoring methods*. Pain 1975;1:277-9.
- <sup>14</sup> Opstelten W, vanEssen GA, Schellevis F, Verheij TJM, Moons KGM. *Gender as an independent risk factor for herpes zoster: a population-based prospective study*. AEP 2006;16:692-5.
- <sup>15</sup> Wood MJ, Easterbrook P. *Shingles, scourge of the elderly: the acute illness*. In: Sacks SL, Straus SE, Whitley RJ, Griffiths PD, eds. *Clinical management of herpes zoster*. Washington (DC): IOS Press 1995, pp. 193-209.
- <sup>16</sup> Johnson RW, Whitton TL. *Management of herpes zoster (shingles) and postherpetic neuralgia*. Expert Opin Pharmacother 2004;5:551-9.
- <sup>17</sup> Cooper EM, Walther RR, Sweeney EW, Dworkin RH. *Acute pain in herpes zoster and its impact on health-related quality of life*. Clin Infect Dis 2004;39:342-8.
- <sup>18</sup> Hambleton S, Gershon A. *Preventing Varicella-Zoster disease*. Clin Microbiol Rev 2005;18:70-80.
- <sup>19</sup> <http://msd-italia.it/altre/manuale/sez10/1090841b.html>.
- <sup>20</sup> Oxman MN, Levin MJ, Johnson GR, Schmader KE, Straus SE, Gelb LD, et al. *A vaccine to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults*. N Engl J Med 2005;352:2271-84.
- <sup>21</sup> Dworkin RH, Schmader KE. *Treatment and prevention of postherpetic neuralgia*. Clin Infect Dis 2003;36:877-82.
- <sup>22</sup> Kempf W, Meylan P, Gerberc S, Aebid C, Agostie R, Büchnerf S, et al. *Swiss recommendations for the management of varicella zoster virus infections*. Swiss Med Wkly 2007;137:239-51.
- <sup>23</sup> De Moragas JM, Kierland RR. *The outcome of patients with herpes zoster*. Arch Dermatol 1957;83:193-6.
- <sup>24</sup> Weinberg JM. *Herpes zoster: epidemiology, natural history, and common complications*. J Am Acad Dermatol 2007;57:S130-5.
- <sup>25</sup> Schmader KE, Sloane R, Pieper C, Coplan PM, Nikas A, Sadler P, et al. *The impact of acute herpes zoster pain and discomfort on functional status and quality of life in older adults*. Clin J Pain 2007;23:490-6.
- <sup>26</sup> Dworkin RH, White R, O'Connor AB, Baser O, Hawkins K. *Healthcare costs of acute and chronic pain associated with a diagnosis of herpes zoster*. J Am Geriatr Soc 2007;55:1168-75.
- <sup>27</sup> Schmader K. *Herpes zoster in older adults*. Aging Infect Dis 2001;32:1481-6.
- <sup>28</sup> Tyring SK. *Management of herpes zoster and postherpetic neuralgia*. J Am Acad Dermatol 2007;57:S136-42.
- <sup>29</sup> Beutner KR, Friedman DJ, Forszpaniak C, Andersen PL, Wood MJ. *Valacyclovir compared with acyclovir for improved therapy for herpes zoster in immunocompetent adults*. Antimicrob Agents Chemother 1995;39:1546-53.
- <sup>30</sup> Dworkin RH, Perkins FM, Nagasko EM. *Prospects for the prevention of postherpetic neuralgia in herpes zoster patients*. Clin J Pain 2000;16(Suppl 2):S90-100.
- <sup>31</sup> Gnann JW, Whitley RJ. *Clinical practice: herpes zoster*. N Engl J Med 2002;347:340-6.
- <sup>32</sup> Alper BS, Lewis PR. *Does treatment of acute herpes zoster prevent or shorten postherpetic neuralgia?* J Farm Pract 2000;49:255-64.
- <sup>33</sup> Watson CP, Oaklander AL. *Postherpetic neuralgia*. Pain Pract 2002;2:295-307.
- <sup>34</sup> Hempenstall K, Nurmikko TJ, Johnson RW, A'Hern RP, Rice AS. *Analgesic therapy in postherpetic neuralgia: a quantitative systematic review*. PLoS Med 2005;2:e164.
- <sup>35</sup> Wassilew SW. *Zoster associated neuralgias*. J Dtsch Dermatol Ges 2006;4:871-9.
- <sup>36</sup> Watson CP, Babul N. *Efficacy of oxycodone in neurophatic pain: a randomized trial in postherpetic neuralgia*. Neurology 1998;50:1837-41.
- <sup>37</sup> Kanazi GE, Johnson RW, Dworkin RH. *Treatment of postherpetic neuralgia: an update*. Drugs 2000;59:1113-26.
- <sup>38</sup> Max MB, Schafer SC, Culnane M, Smoller B, Dubner R, Gracely RH. *Amitriptyline, but no lorazepam relieves postherpetic neuralgia*. Neurology 1988;38:1427-32.
- <sup>39</sup> Kishore-Kumar R, Max MB, Schafer SC. *Desipramine relieves postherpetic neuralgia*. Clin Pharm Ther 1990;47:305-12.
- <sup>40</sup> Dworkin RH, Corbin AE, Young JP Jr, Sharma U, LaMoreaux L. *Pregabalin for the treatment of postherpetic neuralgia: a randomized, placebo-controlled trial*. Neurology 2003;60:1274-83.
- <sup>41</sup> Sabatowski R, Galvez R, Cherry DA, Jacquot F, Vincent E. *Pregabalin reduces pain and improves sleep and mood disturbances in patients with post-herpetic neuralgia: results of a randomised, placebocontrolled clinical trial*. Pain 2004;109:26-35.
- <sup>42</sup> Rowbotham M, Harden N, Stacey B, Bernstein P, Magnus-Miller L. *Gabapentin for the treatment of postherpetic neuralgia: a randomized controlled trial*. JAMA 1998;280:1837-42.
- <sup>43</sup> Bernstein JE, Korman NJ, Bickers DR, Dahl MV, Millikan LE. *Topical capsaicin treatment of chronic postherpetic neuralgia*. J Am Acad Dermatol 1989;21:265-70.
- <sup>44</sup> Galer BS, Rowbotham MC, Perander J, Friedman E. *Topical lidocaine patch relieves postherpetic neuralgia more*

- effectively than a vehicle topical patch: results of an enriched enrolment study.* Pain 1990;80:533-8.
- <sup>45</sup> Annunziato PW, Gershon AA. *Primary immunization against varicella.* In: Arvin A, Gershon A, eds. *Varicella zoster virus.* Cambridge, MA: Cambridge University Press 2000, pp. 460-77.
- <sup>46</sup> Robinson DM, Perry CM. *Zoster vaccine live.* Drugs Aging 2006;23:525-31.
- <sup>47</sup> Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) Recommended Adult Immunization Schedule - United States, October 2007-September 2008 MMWR 2007 56(41): Q1-Q4.
- <sup>48</sup> <http://www.cdc.gov/vaccines/vpd-vac/shingles/default.htm> Consultato in data 1 marzo 2008.
- <sup>49</sup> [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/bv.fcgi?log\\$ = drug\\_bottom\\_one&rid = medmaster.chapter.a607025](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/bv.fcgi?log$ = drug_bottom_one&rid = medmaster.chapter.a607025) Consultato in data 1 marzo 2008.
- <sup>50</sup> <http://www.fda.gov/Cber/products/zosme> Consultato in data 1 marzo 2008.
- <sup>51</sup> <http://www.fda.gov/cber/label/zostavaxLB.pdf> Consultato in data 1 marzo 2008.
- <sup>52</sup> Oxman MN, Levin, MJ, Johnson GR, Schmader KE, Straus SE, Gelb LD, et al. *A vaccine to prevent Herpes Zoster and postherpetic Neuralgia in older adults.* N Engl J Med 2005;352:2271-84.
- <sup>53</sup> Arvin A. *Aging, immunity and varicella zoster virus.* N Engl J Med 2005;352:2266-7.
- <sup>54</sup> Kimberlin DW, Whitley RJ. *Varicella-Zoster vaccine for the prevention of Herpes Zoster.* N Engl J Med 2007;356:1338-43.