La prevenzione vaccinale dell'Herpes Zoster e della nevralgia posterpetica

Stefania Maggi
CNR-Istituto di Neuroscienze
Sezione Invecchiamento-Padova

Herpes zoster: patogenesi e aspetti clinici

③

Symptomatic reactivation:

Herpes Zoster

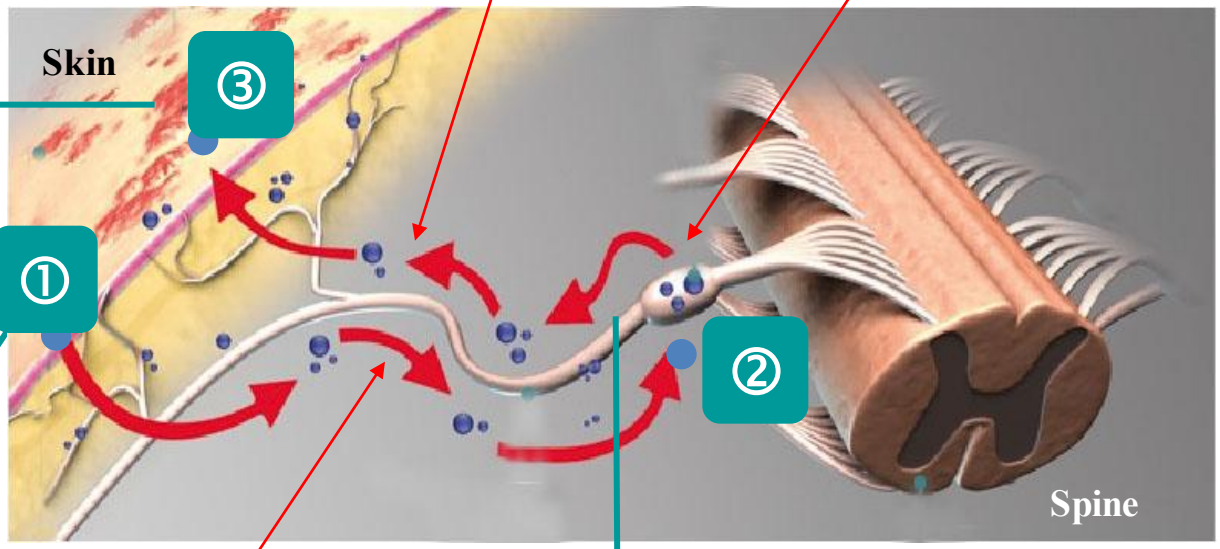
①

Primary infection:

Varicella

VZV travels along the affected sensory nerves to the skin to cause herpes zoster[4]

During reactivation of VZV, the sensory ganglia are sites of viral replication with subsequent neurologic damage[4]



Following primary infection, VZV migrates to the dorsal-root ganglia (sensory nerve)[2]

②

VZV becomes latent in dorsal root ganglion and persists for the individual's lifetime[3]

Latency

1. Oxman MN JAOA 2009
2. Johnson et al. Drugs Aging 2008:25 991-1006
3. Weaver A. J AOA. 2009;109(suppl 2):S2-S6
4. Kimberlin DW et al. N EnglJ Med 2007

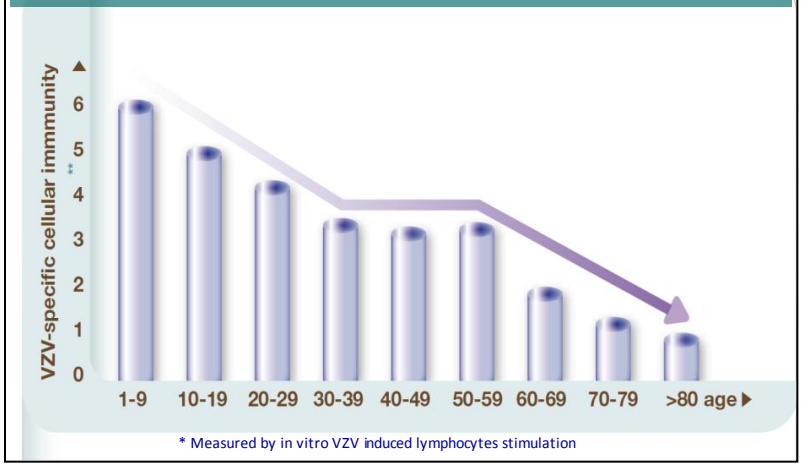
Riattivazione del VZV / Decremento della risposta cellulo mediata VZV-specifica

- Età: la principale causa del decremento della risposta cellulo-mediata è l'età (immunosenesceza)
- Suscettibilità genetica? Sesso? Stress?

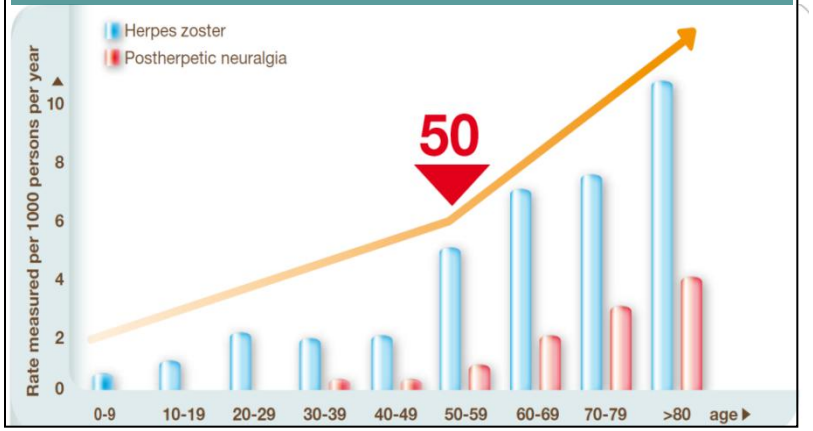
2/3 dei casi di HZ si manifestano in persone oltre i 50 anni di età
(Hope-Simpson 1975; Burke 1982)

Oltre il 90% dei casi di HZ si manifesta in soggetti immunocompetenti *(Donahue 1995)*

Decremento con l'età della risposta cellulo-mediata VZV specifica



Aumento dei casi di HZ e PHN con l'età

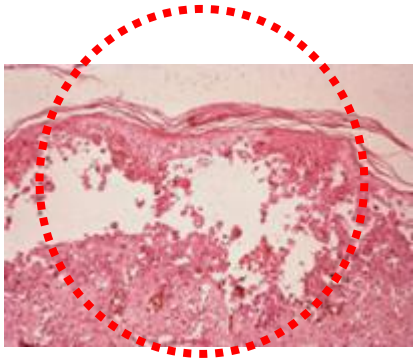


Hope-Simpson 1975

Definizione ed aspetti clinici:

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

- **Fase prodromica**
- **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



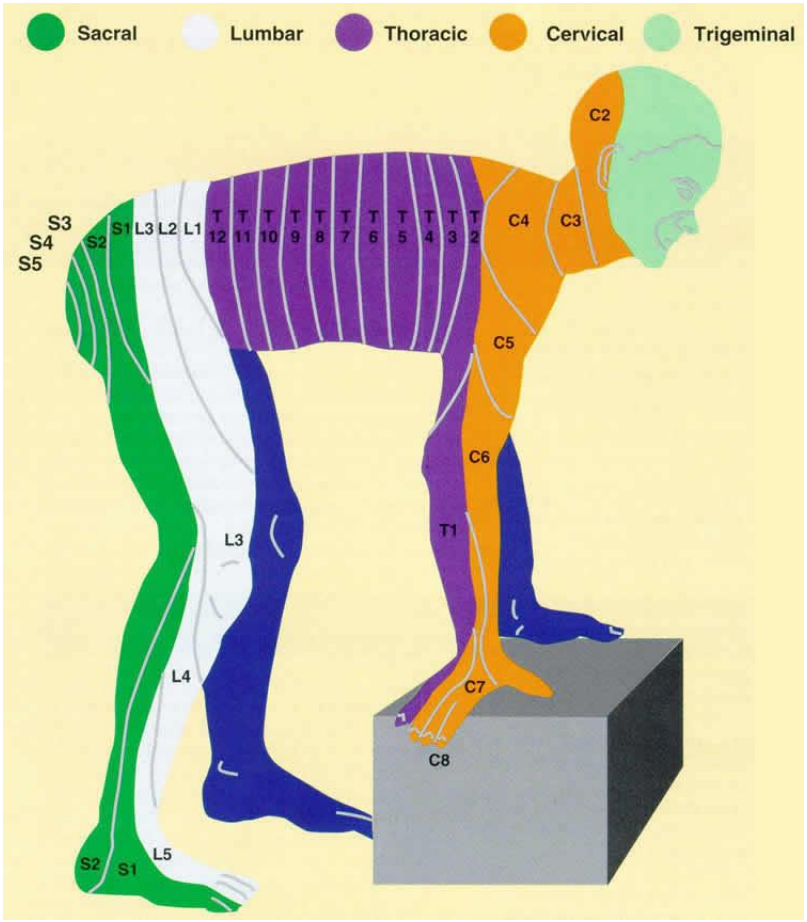
Vescicola erpetica da VZV

Dworkin RH. Schmader KE. In: Watson CP, Gershon AA (Eds). Pain Research and Clinical Management 11 (2001); Cunningham AL, Dworkin RH. BMJ (2000); Johnson R, McElhaney J et al. Int J Infect Dis (2007)

Herpes Zoster
distribuzione dermatomerica

- La **localizzazione toracica** è la più frequente: **50–60%** dei casi di herpes zoster

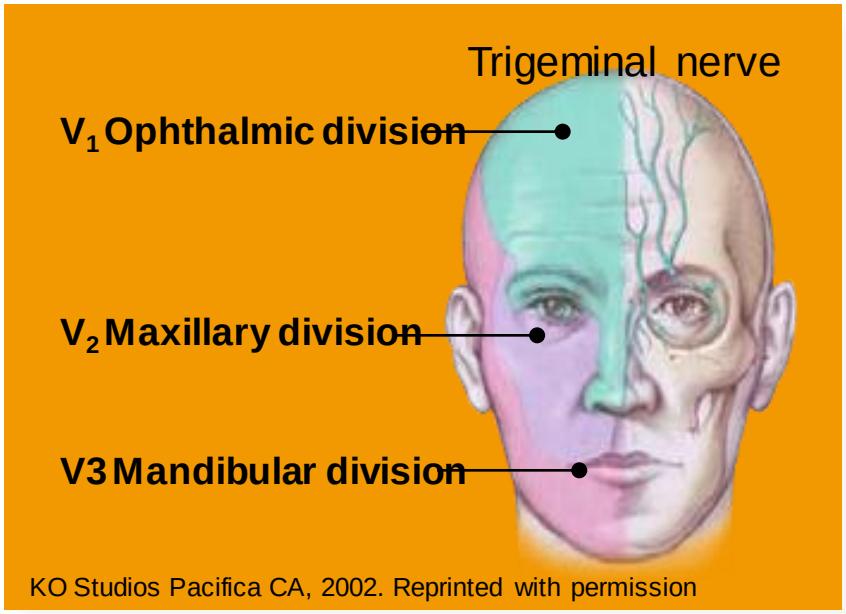
- Altre localizzazioni sono:
  - ✓ Trigeminale (craniale): il 10-20% dei casi di HZ si presenta con una localizzazione oculare (HZ oftalmico)
  - ✓ Cervicale
  - ✓ Lombare
  - ✓ Sacrale



Meister W et al, Intervirology, 1998; Hope-Simpson,JR Coll Gen Pract, 1975; Ragozzino MW et al, Medicine, 1982; Cunningham AL et al, The prevention and management of herpes zoster, Med J Aust 2008 feb 1; 188(3):171-6)

HERPES ZOSTER
Zoster oftalmico

- 10–20% dei pazienti con herpes zoster (HZ) sviluppano uno zoster olfatmico [1,3]
- 50-72% di questi pazienti avrà una patologia dell'occhio cronicizzata (cheratite, ulcerazione della cornea, cecità)[2]

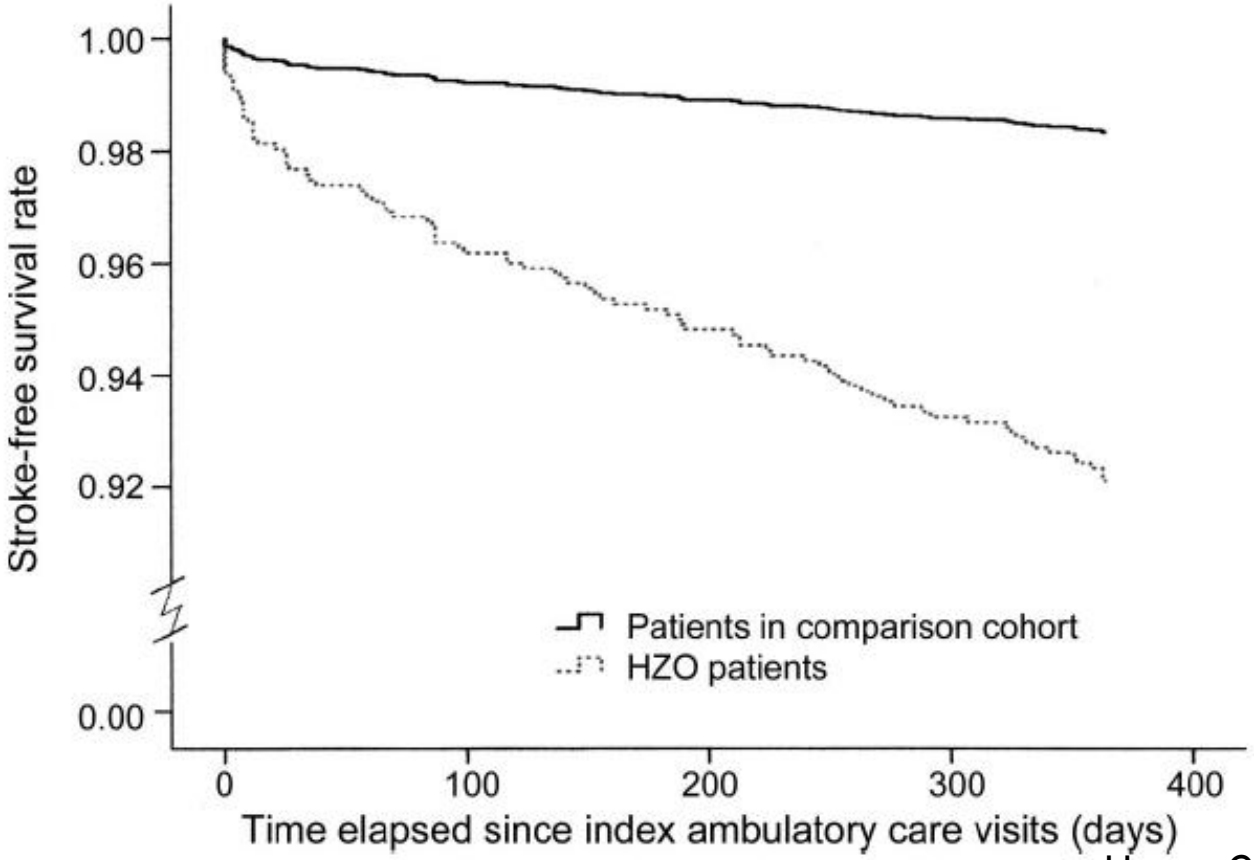


KO Studios Pacifica CA, 2002. Reprinted with permission

1. *Cunningham AL et al, The prevention and management of herpes zoster, Med J Aust 2008 feb 1; 188(3):171-6)*
2. *Pavan-LangstonD, Ophthalmic zoster, In; Arvin AM Gershon AA eds Varicella Zoster Virus: virology and clinical management, Cambridge, UK, Cambridge university Press 2000;276-298*
3. *Shaikh S. Am Fam Physician (2002).*

RISCHIO DI ICTUS NEI PAZIENTI CON HZ OFTALMICO

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



N=658
RISCHIO AD UN ANNO AUMENTATO DI 4.5 VOLTE RISPETTO AI CONTROLLI, PUR AGGIUSTANDO PER COMORBIDITA'

Herng-Ching Lin et al. Neurology 2010

RISCHIO DI ICTUS NEI PAZIENTI CON HZ

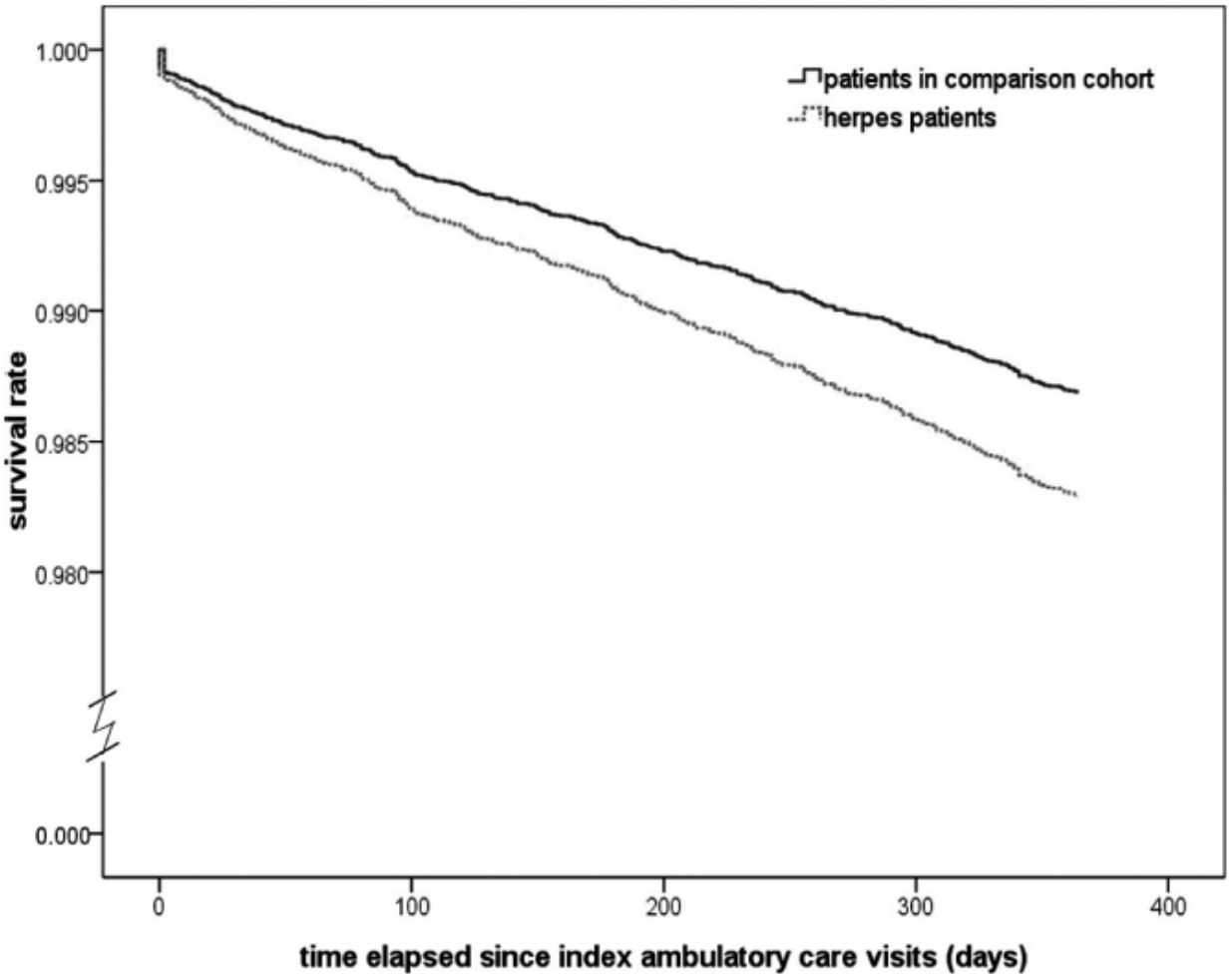


Figure. Stroke-free survival rates for patients with herpes zoster in Taiwan and patients in the comparison cohort, 1999 to 2001.

N= 439
RISCHIO AUMENTATO DEL 30%

Herng-Ching Lin et al. Stroke 2009

RISCHIO DI ICTUS NEI PAZIENTI CON HZ VS CONTROLLI

Table 3. Crude and Adjusted HRs for Stroke Among Sample Patients During the 1-Year Follow-Up Period Stratified by Patient Age and Sex (n=31 040)

	Patient Sex*				Patient Age,† Years			
	Male		Female		<45		≥45	
Presence of Stroke	Comparison No. (%)	Herpes Zoster No. (%)	Comparison No. (%)	Herpes Zoster No. (%)	Comparison No. (%)	Herpes Zoster No. (%)	Comparison No. (%)	Herpes Zoster No. (%)
One-year follow-up period								
Yes	161 (1.4)	72 (1.9)	149 (1.2)	65 (1.6)	28 (0.3)	10 (0.3)	282 (2.2)	127 (2.9)
No	11 047 (98.6)	3664 (98.1)	11 923 (98.9)	3959 (98.4)	10 190 (99.7)	3396 (99.7)	12 780 (97.8)	4227 (97.1)
Crude HR (95% CI)	1.00	1.35‡ (1.02–1.79)	1.00	1.32‡ (1.01–1.76)	1.00	1.07 (0.52–2.21)	1.00	1.36§ (1.10–1.68)
Adjusted HR (95% CI)	1.00	1.32‡ (1.01–1.75)	1.00	1.30‡ (1.01–1.75)	1.00	1.02 (0.49–2.12)	1.00	1.31‡ (1.06–1.63)

*The HR was calculated by adjusting for patient's age, hypertension, diabetes, coronary heart disease, hyperlipidemia, renal disease, atrial fibrillation, heart failure, heart valve/myocardium disease, carotid/peripheral vascular disease, monthly income, urbanization level, and geographical region.

†The HR was calculated by adjusting for patient's sex, hypertension, diabetes, coronary heart disease, hyperlipidemia, renal disease, atrial fibrillation, heart failure, heart valve/myocardium disease, carotid/peripheral vascular disease, monthly income, urbanization level, and geographical region.

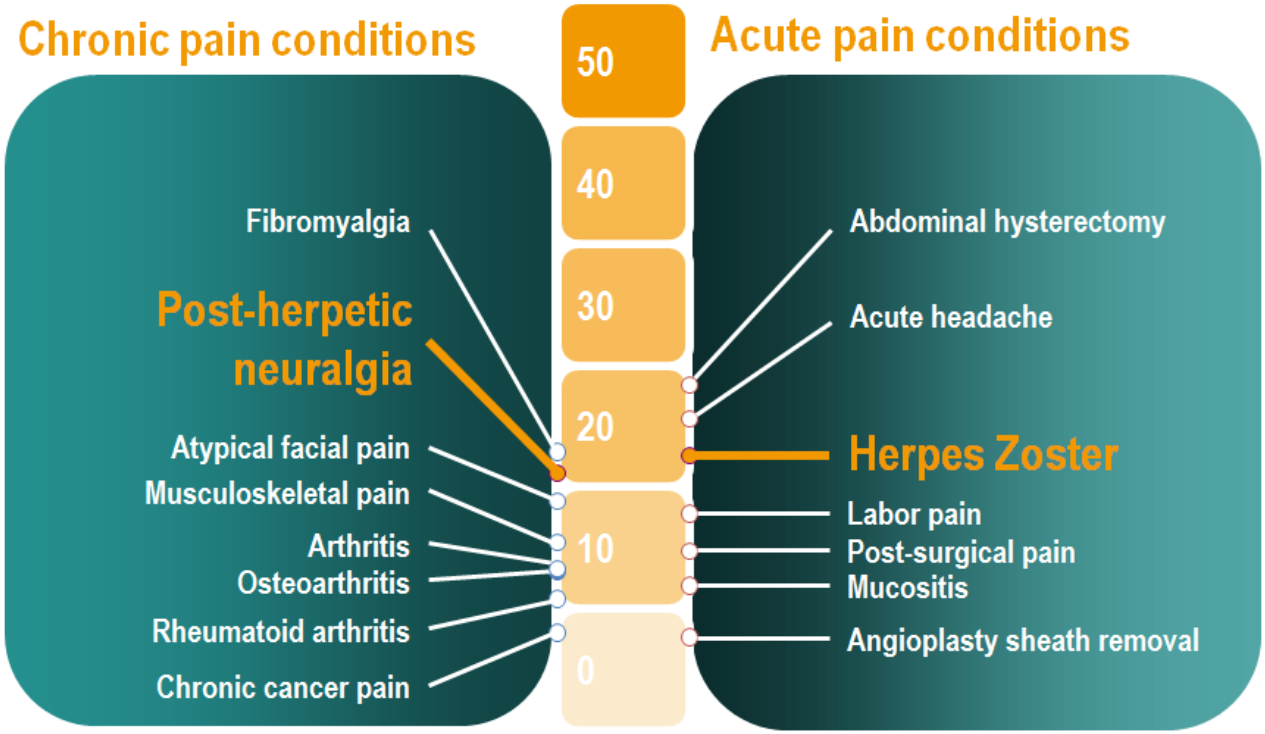
‡$P<0.05$.

§$P<0.001$.

Herng-Ching Lin et al. Stroke 2009

NEVRALGIA POST-ERPETICA (PHN)

Dolore cronico che persiste per almeno 3 mesi dopo la scomparsa del rash cutaneo e che può durare anche per anni [1]



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

SF-MPQ, Short Form McGill Pain Questionnaire

1. Dworkin RH. Schmader KE. In: Watson CP, Gershon AA (Eds). Pain Research and Clinical Management 11 (2001). Cunningham AL, Dworkin RH. BMJ (2000). Johnson R, McElhaney J et al. Int J Infect Dis (2007.)

Herpes Zoster
PHN e qualità della vita

- L'HZ può complicarsi con una sindrome dolorosa persistente, soprattutto nei pazienti più anziani, che nel 50% dei casi influenza negativamente la qualità di vita e la funzione fisica e cognitiva

- La PHN può manifestarsi in varie forme:
  - ✓ spontanea (bruciore, prurito) or evocata da stimoli esterni
  - ✓ intermittente (fitte dolorose, sensazione di scossa elettrica) o continuo
  - ✓ L'allodinia si manifesta in ≥70% dei pazienti con PHN ed è una delle componenti più debilitanti della PHN
- La maggior parte dei pazienti definisce il dolore da PHN come moderato o severo, nonostante ricevano trattamenti analgesici

Schmader KE et al. Clin J Pain 2007;23:490-496; Dworkin RH et al. J Pain 2008;9 Suppl 1:S37-S44; Johnson RW et al. Drugs Aging 2008;25:991-1006; Van Seventer R et al. Age Ageing 2006;35:132-137

Herpes Zoster
Trattamento farmacologico

- La PHN è molto difficile da trattare, nonostante i trattamenti disponibili:
  - *Corticosteroidi:* riducono l'intensità del dolore, ma non prevengono la PHN ed hanno numerosi effetti collaterali nei pazienti anziani
  - *Analgesici:* possono ridurre il dolore della fase acuta ma sono stati condotti pochi studi sulla PHN
  - *Antidepressivi:* riducono la PHN ma si associano a numerosi effetti collaterali che impattano sulla QoL
  - *Oppioidi:* riducono la PHN, ma si associano a effetti collaterali che li rendono difficilmente gestibili soprattutto nei pazienti anziani
  - *Antiepilettici/neuromodulatori:* Gabapentin and pregabalin riducono la PHN, ma non migliorano la QoL
  - *Analgesici topici:* Lidocaina e capsaicina

Johnson RW et al. Drugs Aging 2008;25:991-1006; Johnson RW et al. Int J Clin Pract 2009;63:1386-1391; Schmader K. Clin Infect Dis 2001;32:1481-1486; Hempenstall K et al. PLoS Med 2005;2:e164; Johnson RW. Herpes 2007;14 Suppl 2:30A-34A; Rowbotham M et al. JAMA 1998;280:1837-1842.

ASPETTI EPIDEMIOLOGICI

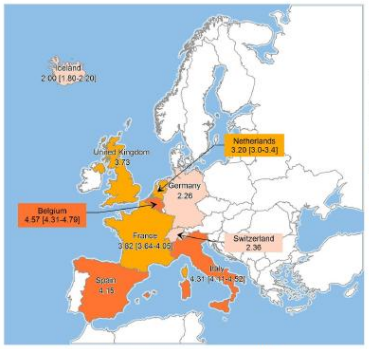
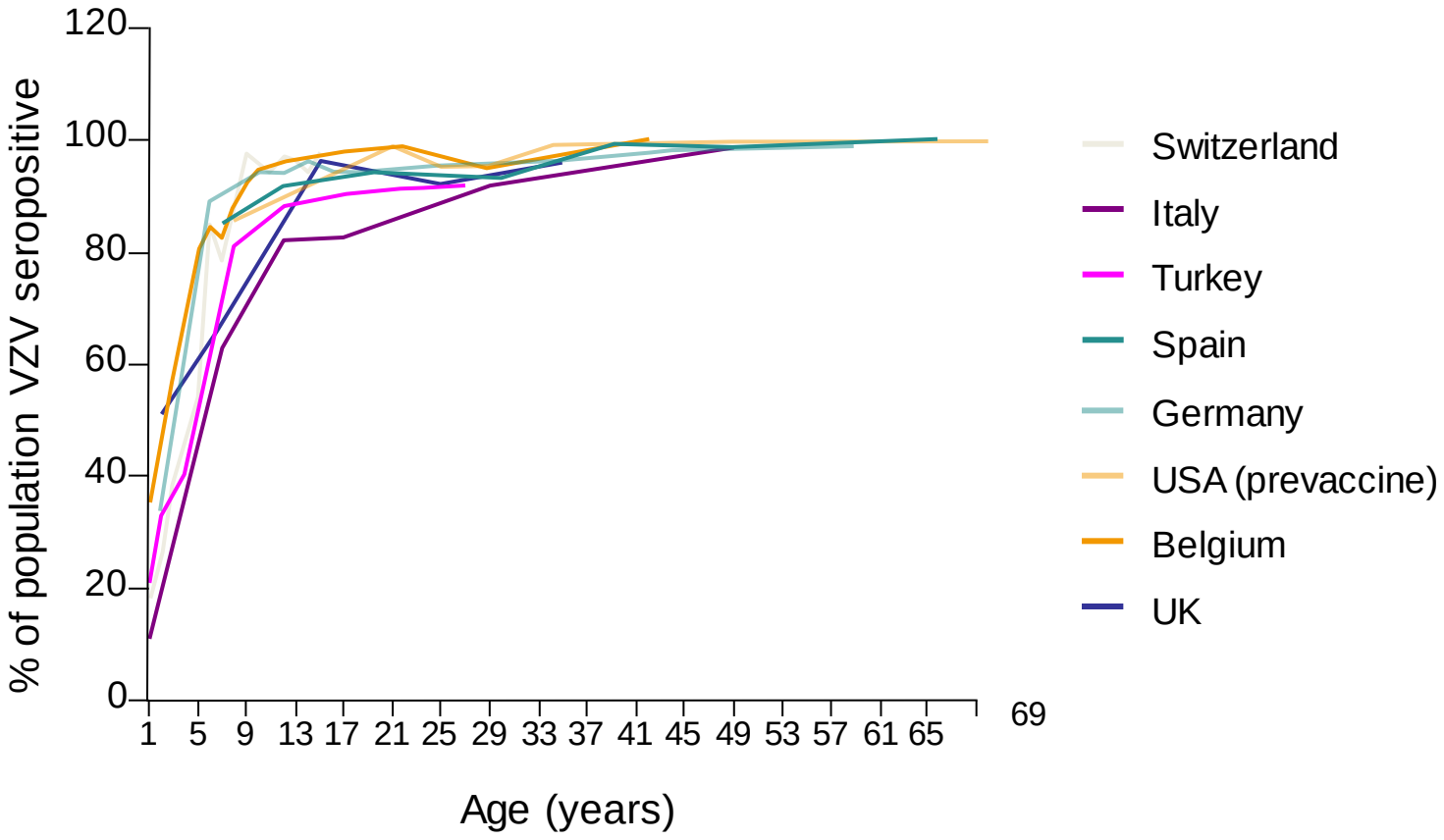


Figure 2 Overall annual herpes zoster (HZ) incidence rates in Europe (/1 000 person-years). Notes: The confidence interval is presented when available in the original publication. In case of several publications per country, the publication with the most recent data and that reported the overall HZ incidence rate is depicted.

HERPES ZOSTER
oltre il 95% degli adulti in Europa sono sieropositivi per VZV

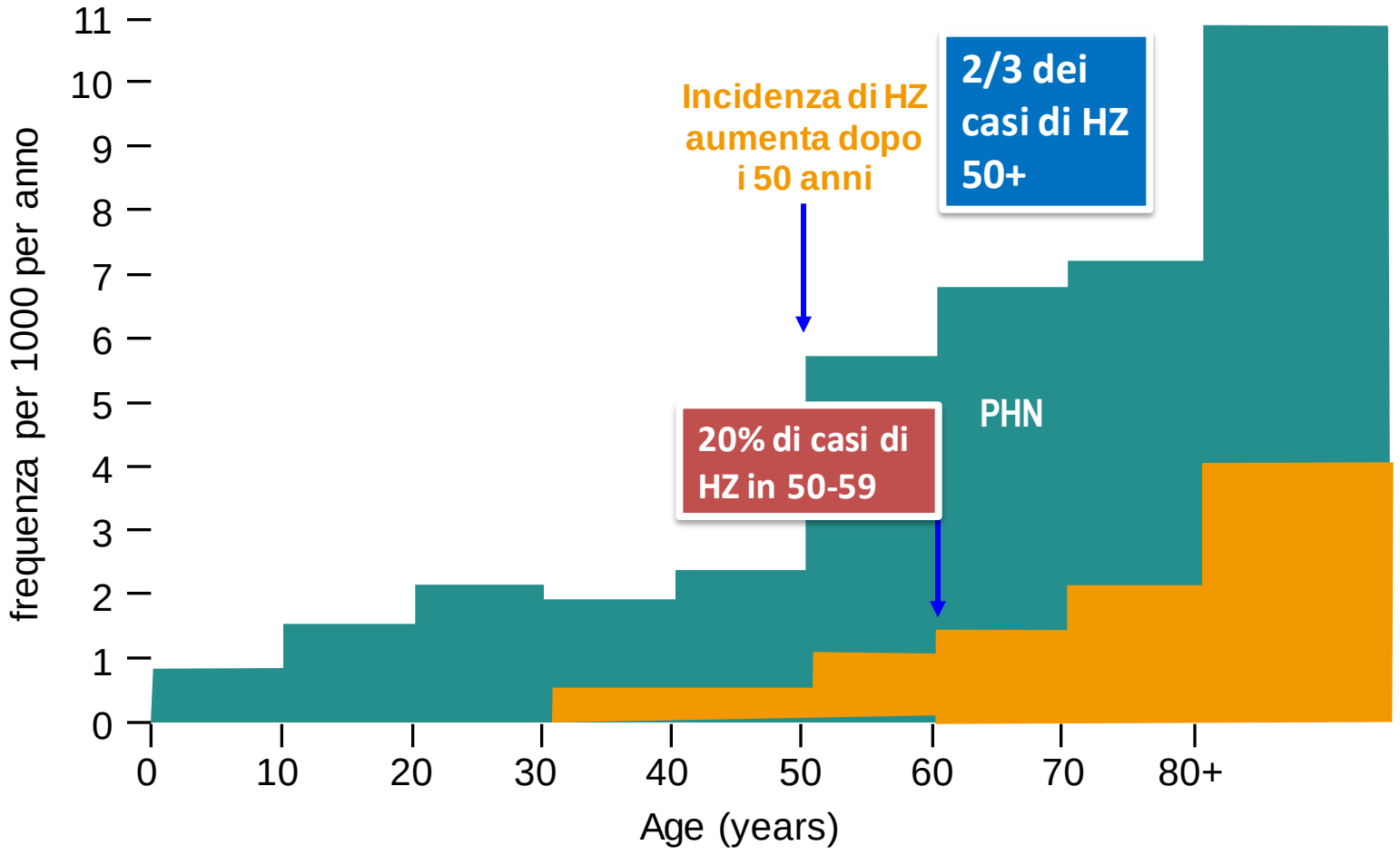
Sieroprevalenza età-specifica per varicella in Europa[1]



1. Sengupta N et al. Eur J Pediatr (2008);

2. Nardone A et al. Vaccine (2007).

Epidemiologia dell'Herpes Zoster e della nevralgia post herpetica



HZ, herpes zoster; PHN, post-herpetic neuralgia.

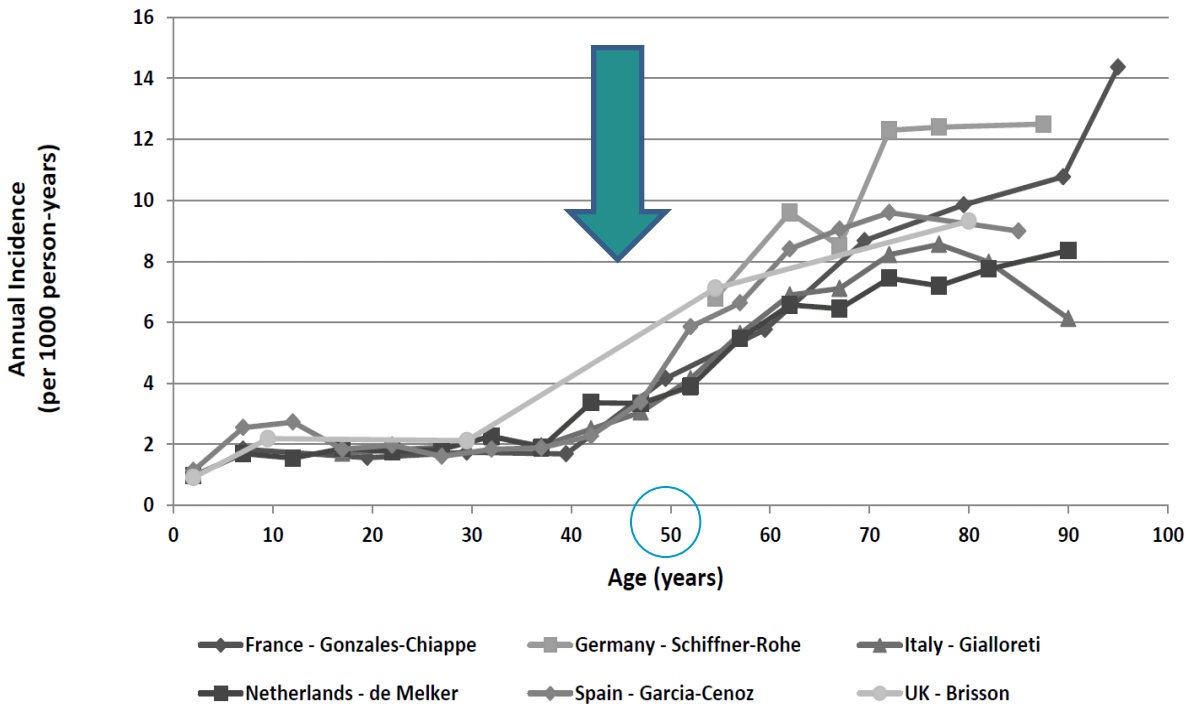
Hope-Simpson RE. J R Coll Gen Pract (1975).

Incidenza dell'Herpes Zoster

- Incidenza simile in tutto il mondo, correlata all'età della popolazione
  - Circa 1 persona su 4 sviluppa HZ nel corso della vita (1,2)
- L'HZ colpisce fino alla metà di tutti gli adulti che vivono sino a 85 anni di età (3)
  - Due terzi dei casi si verificano in individui di età superiore a 50 anni (4,5)
- In Europa circa 2 milioni di casi di HZ si verificano ogni anno
  - considerando il progressivo invecchiamento della popolazione il numero di casi di HZ dovrebbe aumentare (5)

1 Miller E, et al 1993, 2 Brisson M et al 2001, 3 Johnson RW et al. 2007(1),
4 Guenther LC 2006, 5 Johnson RW et al. 2007(2)

Incidenza di herpes zoster simile in Europa



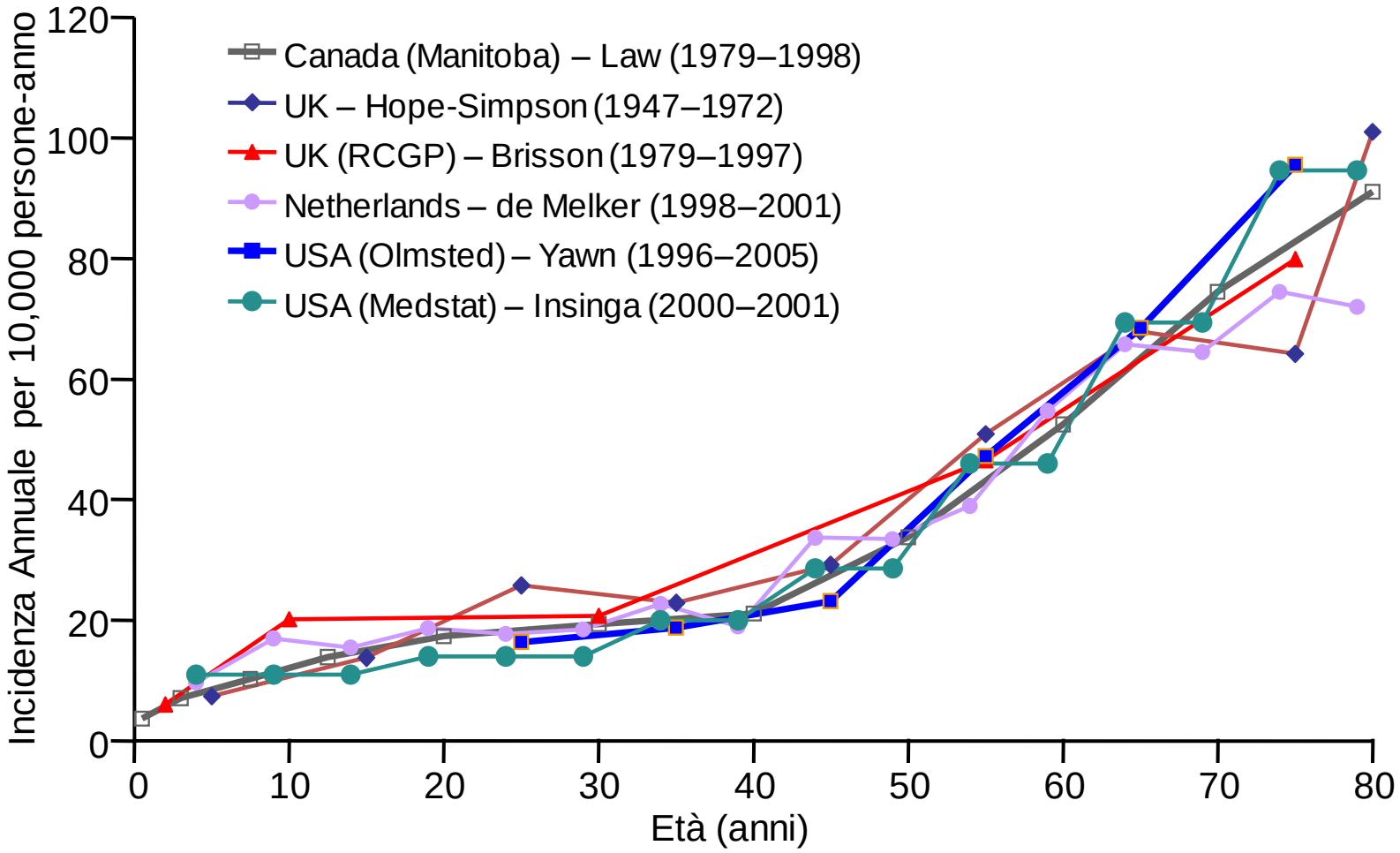
2/3 dei casi ≥ 50

Nella popolazione europea ≥50 anni:

- ≥ 1.7 M nuovi casi per anno (7-8/1,000 in ≥50 anni, fino a 10/1,000 dopo 80 anni)
- almeno il 20% sviluppa PHN: ≥ 360,000 casi per anno

Incidenza simile di HZ in tutto il mondo

Incidenza annuale di herpes zoster in USA, Canada, UK e Olanda



Johnson R et al. Int J Infect Dis (2007).

Herpes Zoster in Italia:

dati epidemiologici, farmaco-economici e management

- EPIDEMIOLOGIA
  - 24.2 M 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*
- TRATTAMENTO
  - Il trattamento farmacologico attuale non è soddisfacente
  - I pazienti 50+ con PHN
    - Visitati dai MMG 12 volte/anno in media
    - 1 su 3 trattati con oppioidi
    - 1-2% ospedalizzati
- IMPLICATIONI ECONOMICHE
  - Costi totali dell'HZ e PHN > €41 milioni/anno (cure primarie, ospedalizzazioni)
  - Costi diretti: €166 (HZ) and €560 (PHN) (in & outpatient). In media degenza ospedaliera di 8-10 giorni costa €2,700
  - Costi indiretti: 1/3 dei costi totali per la malattia ➔€13 milioni annualmente

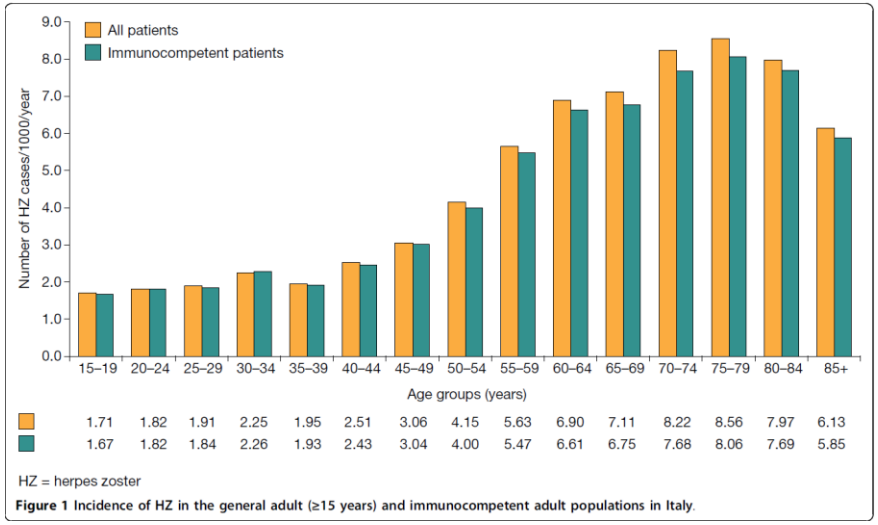


Figure 1 Incidence of HZ in the general adult (≥15 years) and immunocompetent adult populations in Italy.

Gialloreti et al. 2010; * studio condotto su un network di MMG – Franco E. Eur Ger Med 4 (2013)

HEROES study

PROPORTION OF POST HERPETIC NEURALGIA AMONG PATIENTS WITH HERPES ZOSTER IN ITALY
A MULTI CENTER PROSPECTIVE OBSERVATIONAL STUDY

E Franco[1], E Perinetti[2], P Marchettini[3], P Ragni[4], C Zotti[5],G Gabutti[6], A Volpi[7], H Bricout[2]

[1] DIP. BIOMEDICINA E PREVENZIONE - UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI ROMA TOR VERGATA - [2] SANOFI PASTEUR MSD - [3] MEDICINA DEL DOLORE - INSTITUTO SAN RAFFAELE DI MILANO E SCUOLA UNIVERSITARIA DELLA SVIZZERA ITALIANA, MANNO, LUGANO - [4] DIR. SANITARIA - ASL REGGIO EMILIA - REGIONE EMILIA ROMAGNA - [5] DIP. SANITA' PUBBLICA E MICROBIOLOGIA - UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI TORINO - [6] DIP. PREVENZIONE - ASL4 CHIAVARESE – REGIONE LIGURIA

Table 2. HZ related pain over 6 months of follow up

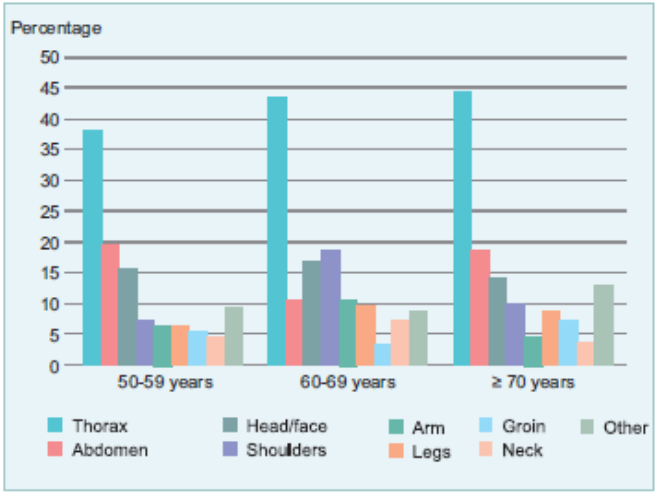
	V0 N = 413	V1 (1 month) N = 390	V2 (3 month) N = 353	V3 (6 month) N = 368
Presence of pain (%. CI95%)	89.6% (86.2-92.4)	49.5% (44.4-54.6)	20.6% (16.5-25.2)	9.2% (6.5-12.7)
50-59 years	87.9% (80.1-93.4)	40.0% (30.3-50.3)	14.3% (7.8-23.2)	5.4% (1.8-12.2)
60-69 years	85.8 (78.0-91.7)	52.8% (42.9-62.6)	20.2% (12.7-29.2)	6.9% (2.8-13.6)
≥70 years	92.8 (88.1-96.0)	52.7% (45.2-60.1)	24.5% (18.2-31.9)	12.6% (8.1-18.5)

DESCRIPTION OF HERPES ZOSTER PATIENTS AGED OVER 50 YEARS IN ITALY
A GP BASED MULTI CENTER PROSPECTIVE OBSERVATIONAL STUDY

H Bricout[1], E Perinetti[1], P Marchettini[2], P Ragni[3], C Zotti[4],G Gabutti[5],A Volpi[6], E Franco[7]

[1] SANOFI PASTEUR MSD - [2] MEDICINA DEL DOLORE - ISTITUTO SAN RAFFAELE DI MILANO E SCUOLA UNIVERSITARIA DELLA SVIZZERA ITALIANA, MANNO, LUGANO - [3] DIR. SANITARIA ASL REGGIO EMILIA – REGIONE EMILIA ROMAGNA - [4] DIP. SANITA' PUBBLICA E MICROBIOLOGIA - UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI TORINO - [5] DIP. PREVENZIONE ASL4 CHIAVARESE – REGIONE LIGURIA - [6] DIP. DI SCIENZE E TECNOLOGIE DELLA FORMAZIONE - UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI ROMA TOR VERGATA - [7] DIP. BIOMEDICINA E PREVENZIONE - UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI ROMA TOR VERGATA

Figure 3. Rash localization by age group at V0



Il vaccino per la prevenzione dell’herpes zoster e della PHN

Il ruolo della vaccinazione per HZ nell'Invecchiamento di successo

Demographic, Economic, Health unprecedented EU Challenge

Active & Healthy Ageing policies:
↗retirement age
↗healthy life years gain
↗elderly autonomy

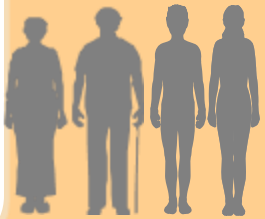
Health promotion through adults' disease prevention incl. vaccination

Zoster vaccination

All adults at-risk of zoster
Latent virus in the body following varicella

Ageing/immuno-senescence
↗risk of zoster from 50 yo
↗burden of zoster long-lasting complications

Unmet medical needs
Complex pain management
Challenge of polypharmacy & comorbidities

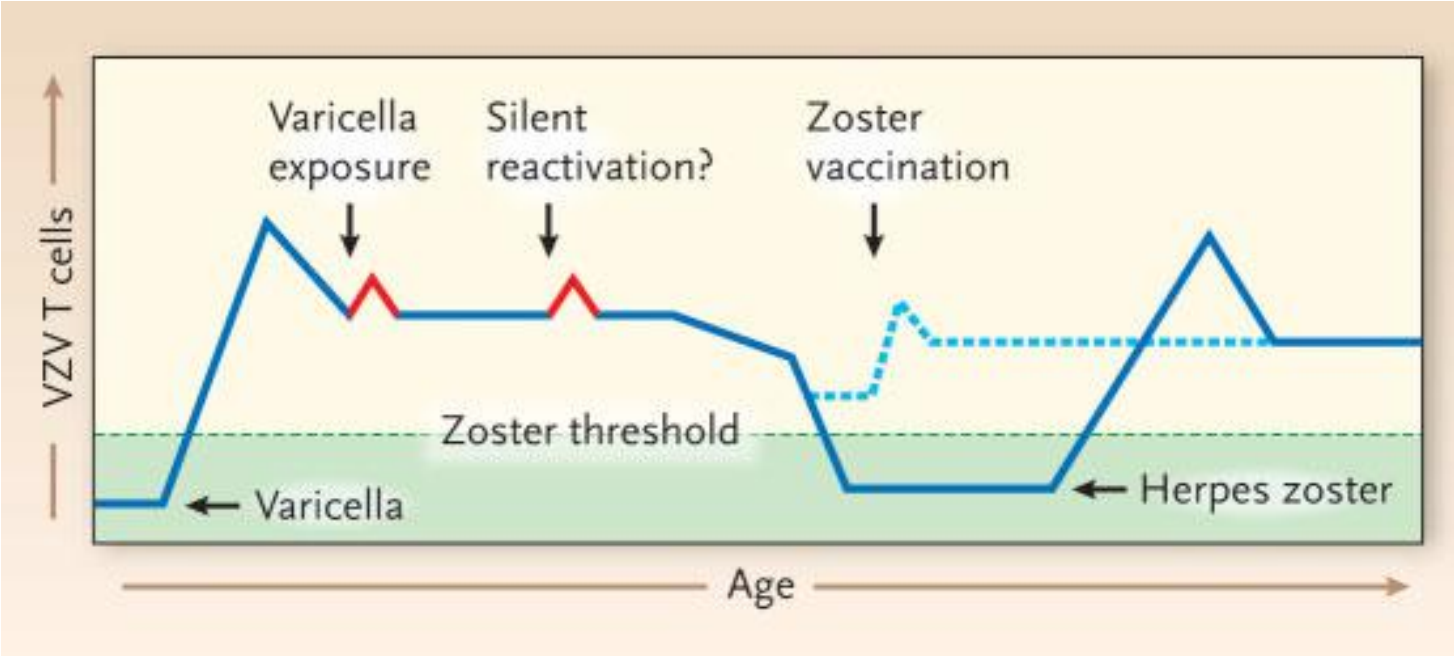


Razionale per la prevenzione vaccinale

- Virus VZV latente (1)
  - 95% della popolazione è sieropositiva per VZV
- ¼ soggetti svilupperanno nel corso della vita l'HZ (2)
- Il rischio di HZ e PHN aumenta con l'aumentare dell'età (3):
  - 2/3 dei casi di HZ nei soggetti 50+; 2/3 di PHN nei 70+
  - I cambiamenti demografici in Europa produrranno un aumento dei casi di HZ in una popolazione sempre più anziana (Eurostat, 2010; UN 2005)
- Dolore acuto e cronico debilitante con impatto sulla QoL (4)
- Il trattamento del'HZ e della PHN è complesso (5)
- La malattia è prevenibile con il vaccino

1) Johnson 2007 Expert Rev Neurother; 2) Bowsher 1999; Miller 1993; Schmader 2001 CID; 3) Hope-Simpson 1975; Burke 1982; 4) Johnson 2010; Oster 2005; 5) Schmader 2006 CG; Dworkin 2003

Storia naturale della malattia: *rilevanza della immunità cellulo-mediata (CMI) nella riattivazione del VZV*

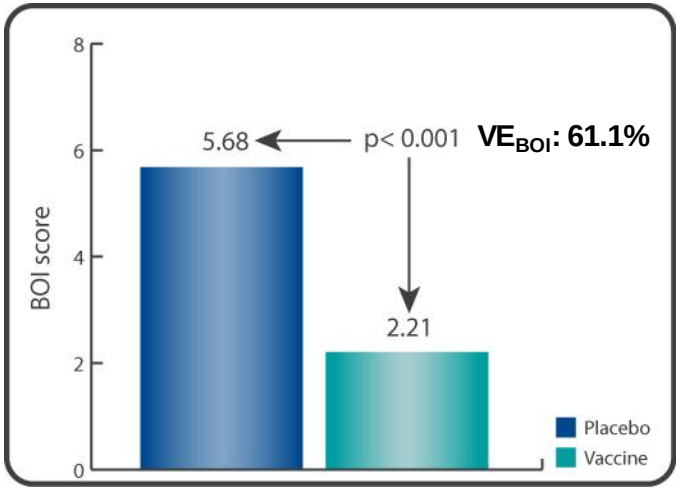


La vaccinazione può evitare la riduzione della CMI VZV-specifica e la riattivazione del virus, agendo da booster esogeno

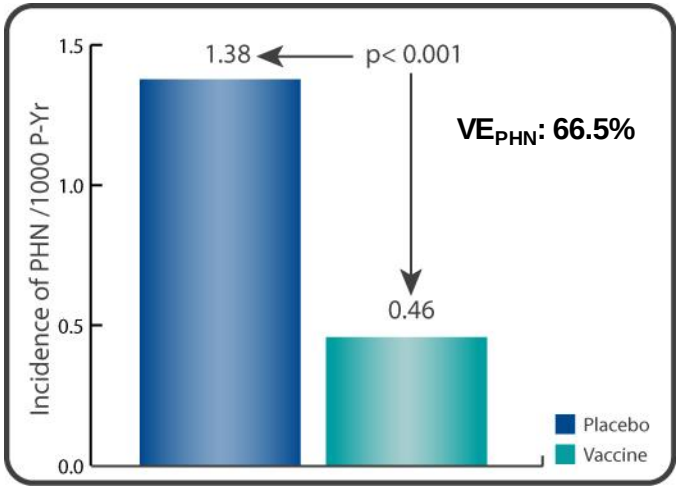
Arvin A NEMJ 2005

Studio Clinico principale di efficacia, di fase III: Shingles Prevention Study (SPS)

Efficacia del vaccino verso HZ BOI

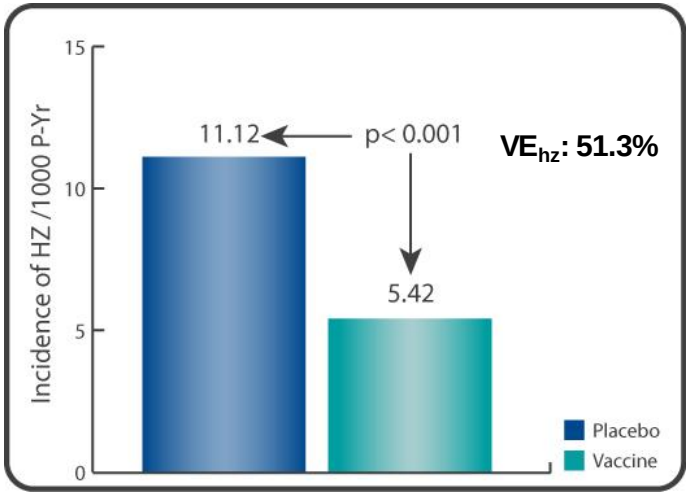


Efficacia del vaccino verso la incidenza di PHN



Abbreviazioni: P-Yr – Person years

Efficacia del vaccino verso l'incidenza di HZ



Abbreviations: P-Yr – Person years

38546 soggetti, => 60 a. seguiti per 3 anni

*La scala Boi specifica per HZ è una scala composita che incorpora incidenza, gravità e durata del dolore acuto e cronico associato a zoster in un periodo di follow-up superiore a 6 mesi

Oxnam, NEJM, vol 352(22), 2005

Studio clinico di efficacia e sicurezza (ZEST) in soggetti da 50 a 59 anni

- Lo studio, che ha coinvolto oltre 22.000 adulti di età 50-59 anni, ha dimostrato che il vaccino rispetto al placebo riduce significativamente l'incidenza di HZ del 69.8% [95% CI: 54.1; 80.6%].
  - Lo studio ha anche dimostrato che il vaccino ha un buon profilo di sicurezza

Schmader CID 2012

Efficacia del vaccino anti herpes zoster stratificata per età (dati da SPS e ZEST)

	50-59	60-69	70-79	≥80
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%]

Vaccino Zoster: efficacia a breve e lungo termine (sotto studio LTPS e STPS)

Efficacia vaccinale stimata a **breve termine**

- tra il 4° e il 7° anno successivo alla vaccinazione nell'ambito dello studio SPS:

– contro l'incidenza dell'HZ è stata del 40% (95% IC: [da 18% a 56%])
– contro l'incidenza di PHN è stata del 60% (95% IC: [da -10% a 87%])
– rispetto all'HZ BOI è stata del 50% (95% IC: [da 14% a 71%])

Efficacia vaccinale stimata a **lungo termine**:

- tra il 7° e il 10° anno successivo alla vaccinazione nell'ambito dello studio SPS:

– contro l'incidenza dell'HZ è stata del 21% (95% IC: [da 11% a 30%])
– contro l'incidenza di PHN è stata del 35% (95% IC: [da9% a 56%])
– rispetto all'HZ BOI è stata del 37,3 % (95% IC: [da 27% a 46%])

Immunogenicità e safety in pazienti con storia di HZ

- In uno studio randomizzato, controllato, in doppio cieco, ZOSTAVAX è stato somministrato a 100 soggetti, di 50+ anni, con storia di HZ prima della vaccinazione per valutare l'immunogenicità e la safety di ZOSTAVAX (Protocol 014).
  - il vaccino induce una risposta immunitaria VZV-specifica significativamente più alta misurata con gpELISA a 4 settimane dopo la vaccinazione, in confronto a placebo (doppia rispetto al placebo (95% CI: [1.5 to 2.9]), p<0.001), GMT di 812 vs. 393 gpELISA units/ml. La risposta anticorpale VZV era generalmente simile in soggetti 50 to 59 confronto a soggetti ≥60 anni di età.
  - Il profilo di safety era generalmente simile a quello evidenziato nel sotto-studio di monitoraggio degli eventi avversi del SPS.

- Quindi, **ZOSTAVAX è efficace e sicuro anche in pazienti con precedente storia di HZ**, e questa indicazione è stata aggiunta alla descrizione del prodotto

Mills R, Vaccine 2010

Uso concomitante con vaccino Pneumococcico polisaccaridico

- In un clinical trial controllato, in doppio cieco, 473 adulti, di 60 + anni di età, sono stati randomizzati per ricevere una singola dose di ZOSTAVAX in concomitanza (N=237), o non-in concomitanza con il vaccino del pneumococco (N=236) (Protocol 012).

- A 4 settimane post-vaccinazione, il livello di Ac contro il VZV dopo le vaccinazioni concomitanti era diverso dal livello Ac osservato dopo somministrazione di vaccinazioni non-concomitanti (GMTs of 338 vs. 484 gpELISA units/mL, rispettivamente; GMT ratio = 0.70 (95% CI: [0.61; 0.80])).

- Anche se in entrambi I gruppi risultava comunque un livello di Ac accettabile in base ai criteri pre-determinati, al fine di evitare la ridotta immunogenicità dello ZOSTAVAX, **ZOSTAVAX e il vaccino pneumococcico polisaccaridico 23-valente non dovrebbero essere somministrati in concomitanza.** Questa indicazione è stata aggiunta nelle istruzioni per l'uso del vaccino

MacIntyre CR, Human Vaccine 2010

Immunogenicità e sicurezza in pazienti in trattamento cortisonico cronico/di mantenimento

- Uno studio clinico controllato (206 pazienti di 60+anni, in terapia con corticosteroidi a DD equivalente di 5-20 mg di prednisone per almeno 2 settimane prima dell'arruolamento, e 6 settimane o più dopo la vaccinazione) → per valutare l'immunogenicità e il profilo di safety di ZOSTAVAX (Protocol 017).

- Confrontato con placebo, ZOSTAVAX induce un titolo Ac più alto a 6 settimane post-vaccinazione (GMT di 531.1 vs. 224.3 gpELISA units/ml, rispettivamente).

- **ZOSTAVAX è efficace e sicuro in pazienti in terapia con corticosteroidi a DD equivalente di 5-20 mg di prednisone**

RCP ultimo approvato
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000674/WC500053462.pdf

Zostavax European SmPC

Indication	- Prevention of herpes zoster (shingles) - Prevention of herpes zoster-related post-herpetic neuralgia (PHN) - Immunization of individuals of 50 years of age or older
Contraindications	- Primary and acquired immunodeficiency due to conditions such as HIV, leukemia, lymphoma. - Immunosuppressive therapy (including high-dose corticoids) ; but not contraindicated in individuals receiving topical/inhaled corticosteroids or low-dose systemic corticosteroids
Administration	- Subcutaneous injection - Can be administered to VZV-naïve people or to people with an history of HZ (no need to check the VZV status) - Can be administered concomitantly with inactivated influenza vaccine as separate injections and at different body sites; but not with 23-valent pneumococcal vaccine
Posology	- One single dose - The need for/timing of revaccination currently unknown

Sources: EMA. EPAR updated on 30---Oct---2012. hlp://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_---_Product_Informa9on/human/000674/WC500053462.pdf,

Zostavax nel Real life

Studi di efficacia

Efficacia del vaccino ZOSTAVAX nel prevenire l'HZ

Efficacia 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.

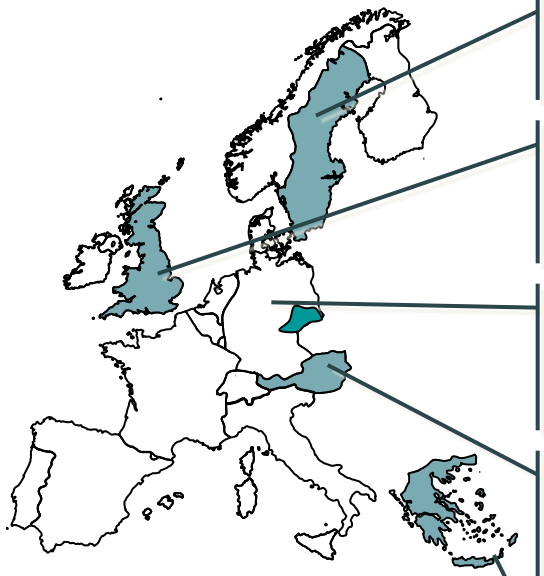
Efficacia a breve termine

- Tseng et al recentemente hanno pubblicato uno studio di efficacia utilizzando i dati del Sud California Kaiser Permanent, con l'obiettivo di valutare nel setting della medicina generale, il rischio di herpes zoster dopo la ricezione del vaccino contro l'herpes zoster (ZOSTAVAX).
  - Studio di coorte retrospettivo (1 gennaio 2007- 31 dicembre 2009), i cui dati fanno riferimento a soggetti di 60 anni di età e oltre, membri del Kaiser Permanent. Sono stati esclusi i pazienti immunodepressi.
  - Riduzione del 55% nell'incidenza di HZ, sulla base dei 5.434 casi di herpes zoster identificati nello studio (6,4 casi ogni 1.000 persone all'anno tra individui vaccinati e 13,0 casi ogni 1.000 persone all'anno tra individui non vaccinati).
  - Nell'analisi corretta, la vaccinazione è stata associata con un ridotto rischio di herpes zoster (HR: 0,45; 95% CI, 0,42; 0,48). La riduzione del rischio non variava al variare dell'età alla vaccinazione, sesso, razza, presenza di malattie croniche.
  - **In contrasto con SPS, il minor rischio di HZ associato con il vaccino è stato documentato per tutte le classi di età. I soggetti vaccinati contro HZ avevano anche un ridotto rischio di HZ oftalmico (HR 0,37; 95% CI, 0,23; 0,61) e di ospedalizzazioni codificate come HZ (HR 0,35; 95% CI, 0,24; 0,51).**

US NIH. http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01600079. 2012; Tseng HF et al. Herpes zoster vaccine in older adults and the risk of subsequent herpes zoster disease. Jama 2011;305:160-166.

Le strategie vaccinali con Zostavax negli USA e nei paesi Europei

La vaccinazione con VZV è raccomandata e/o fornita gratuitamente in diversi paesi



Sweden (TLV) (May 2011)
Reimbursement* in ≥50 yo

UK (JCVI-DoH) (March 2010)
Reco & public funding:
Cohort 70 + catch-up 71-79

Germany – 1 region
(SIKO, Saxony) (**Jan 2010**)
Reco: ≥50 yo | No public funding

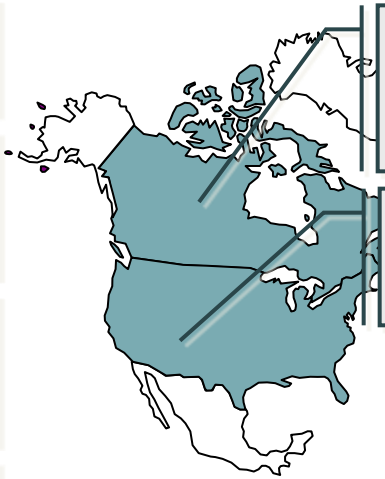
Austria (Impfausschuss des Obersten Sanitätsrates) **(since 2007)**
Reco: ≥50 yo | No public funding

Greece (National Vaccination Committee) **(Dec 2011)**
Reco: ≥60 yo, but considered necessary only for high-risks
No public funding**

* implementation of the public programme later in 2013; reimbursement since mid-2012 for all 50+

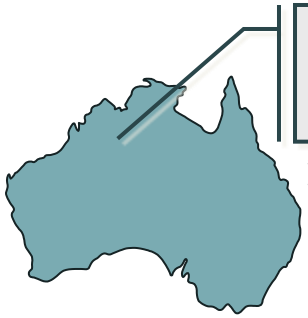
** In theory, public funding for high-risk individuals may be granted, however decision to be taken closer to product launch

Korea
Reco: ≥60 yo I No public funding



Canada (NACI) (Jan 2010)
Reco: ≥60 yo
Regional public funding exp. soon
(in BC +/- Ontario)

US (ACIP) (since Oct.2006)
Reco: ≥60 yo
Funding both private & public



Australia (PBAC) (Mar 2008)
Reco & public funding #:
Cohort 60 + catch-up 61-79

decision of reco and/or funding has been taken however implementation postponed until product launch is the country

Israel (MoH)
Reco: ≥ 60 yo I No public funding

Proposed EUGMS and IAGG-ER vaccine programme for the old adults

By the 6th decade /Retirement age	***(after a clinical assessment of the vaccine status and not in the same occasion PV and HZ)***
- TdaP or Td vaccine - Influenza vaccine	- Pneumococcal vaccine - Herpes Zoster vaccine
Each year after the retirement age ***(after assessment of the vaccine status)***	
- Influenza vaccine	
New medical/injury event ***(after assessment of the vaccine status)***	**Multiple hospital stays** ***(after assessment of the vaccine status)***
- Td or TT vaccine	- Pneumococcal vaccine
By the 9 th decade of age / Nursing Home admission	
- TdaP *or* Td or TT vaccine - Influenza vaccine	- Pneumococcal vaccine - Herpes Zoster vaccine (Booster date?)

MICHEL JP et al Rejuvenation Research 2009; 19: 127-35