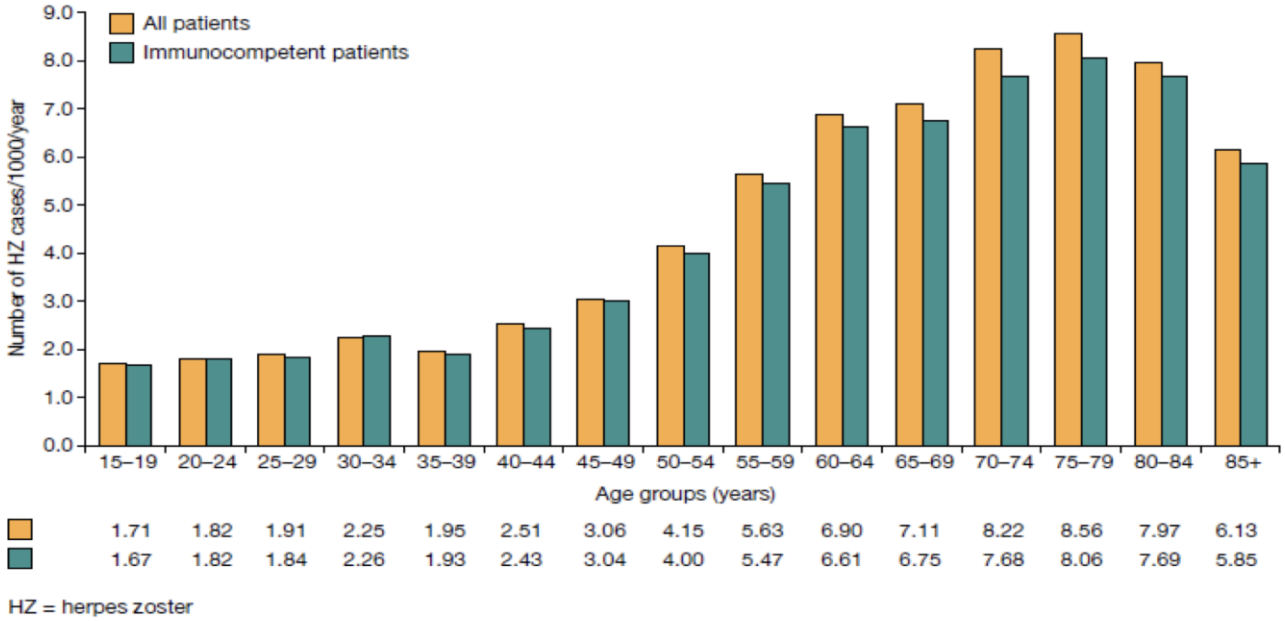
Dario Leosco
Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali
Università degli Studi di Napoli Federico II

Impatto dell'infezione da Herpes Zoster nell'anziano e prevenzione vaccinale

Herpes zoster Epidemiologia in italia

Incidenza di HZ aumenta con l'età

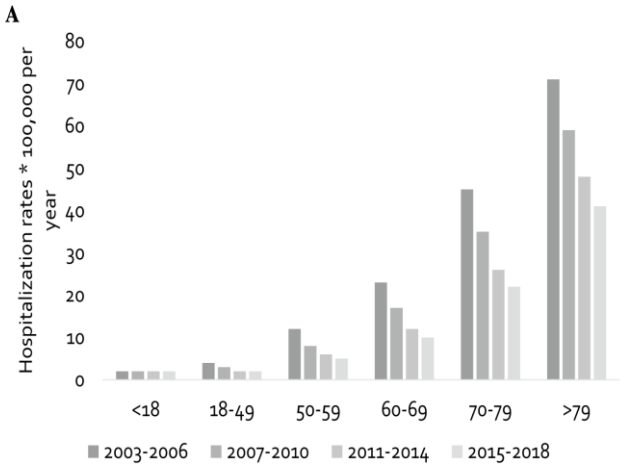


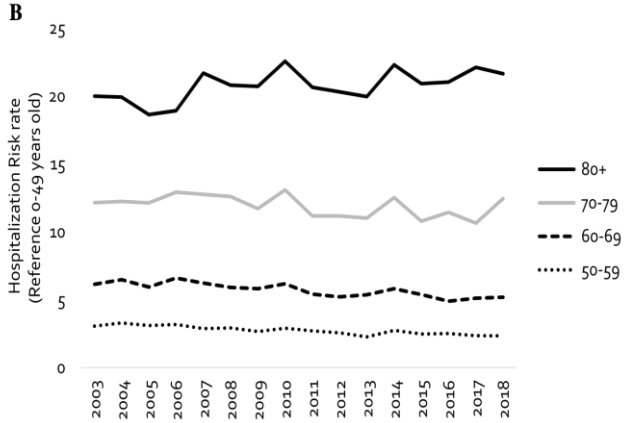
HZ = herpes zoster

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

- L'incidenza è 6,46/1000 persone-anno nei soggetti ≥ 50 anni d'età
- Si stima che circa 1 individuo su 3 svilupperà l'HZ nel corso della propria vita
- L'incidenza e la gravità aumentano con l'età con un incremento esponenziale dopo i 50 anni, arrivando a 1 individuo su 2 nei soggetti di età ≥ 85 anni

Tasso di ospedalizzazione per Herpes Zoster in Italia (2003-2018)

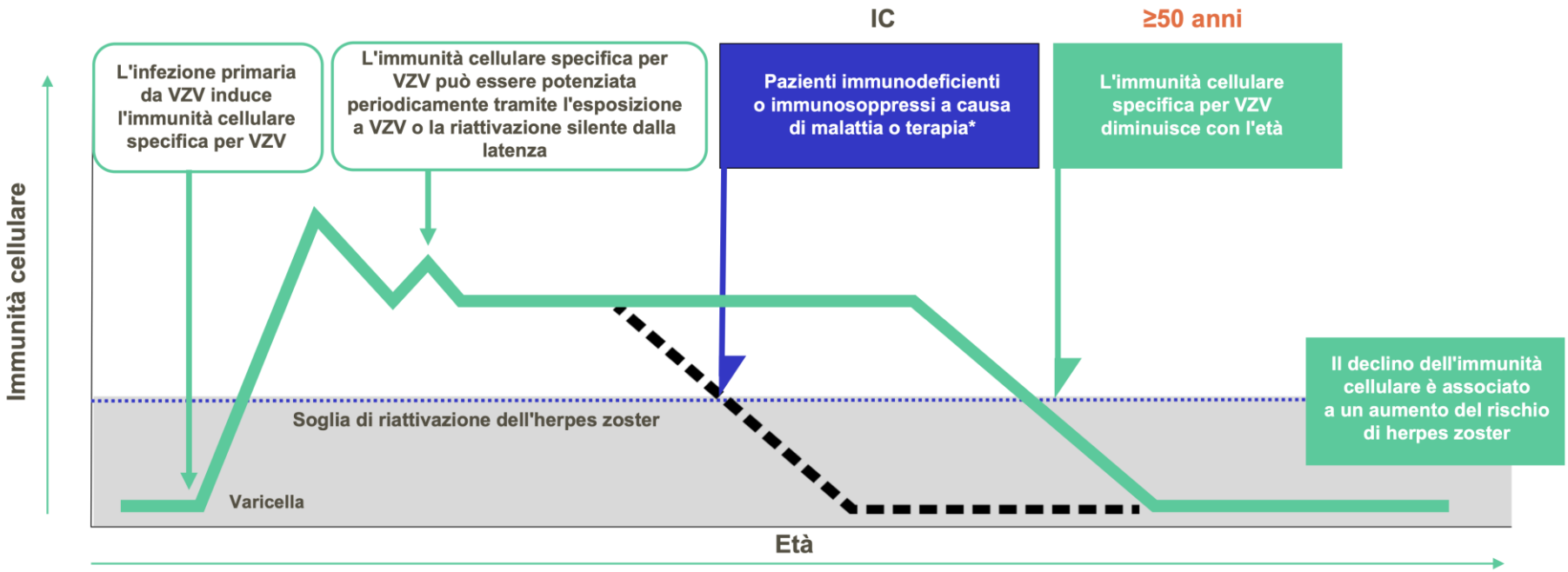




- l'HZ rappresenta un'importante causa di morbilità per le ospedalizzazioni in circa 11 per 10000 soggetti/ anno.
- Il tasso di incidenza di ospedalizzazioni, è 20 volte maggiore nei soggetti over 79 anni e 11 volte maggiore nei soggetti di età 70-79 rispetto a quelli per età inferiore ai 50 anni.
- I costi totali dell'HZ e PHN > Euro 41 mil (cure primarie, ospedalizzazioni)

E. Amodio. Aging Clinical and Experimental Research 2021

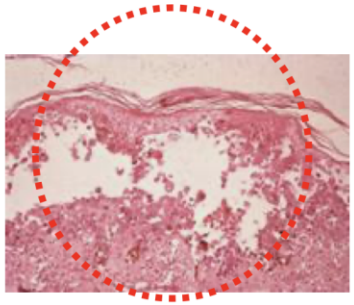
Il declino dell'immunità correlato all'età aumentano il rischio di HZ



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



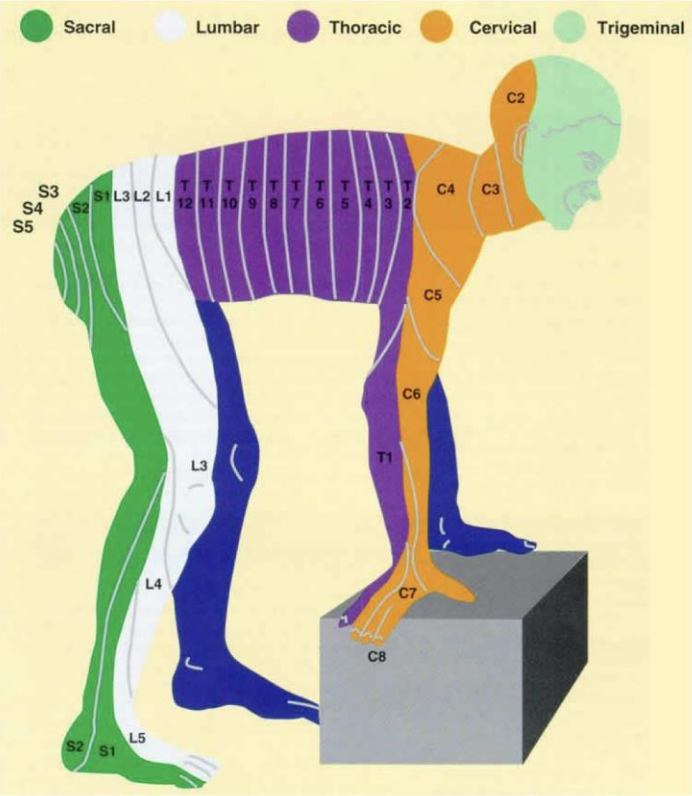
Vescicola erpetica da VZV

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

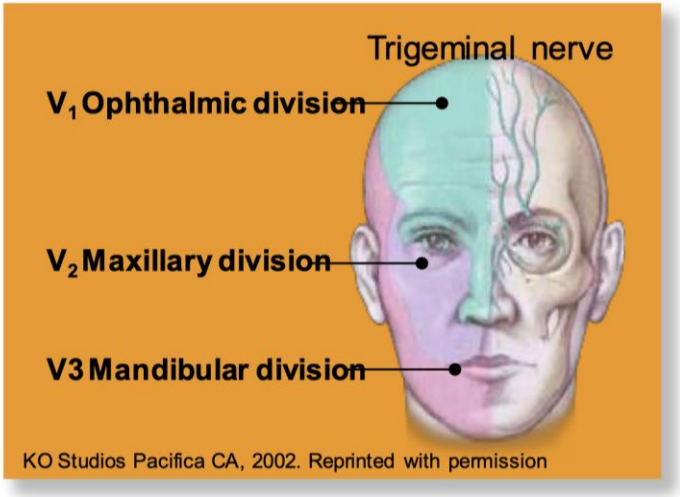
- La **localizzazione toracica** è la più frequente: **50–60%** dei casi di herpes zoster

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



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]



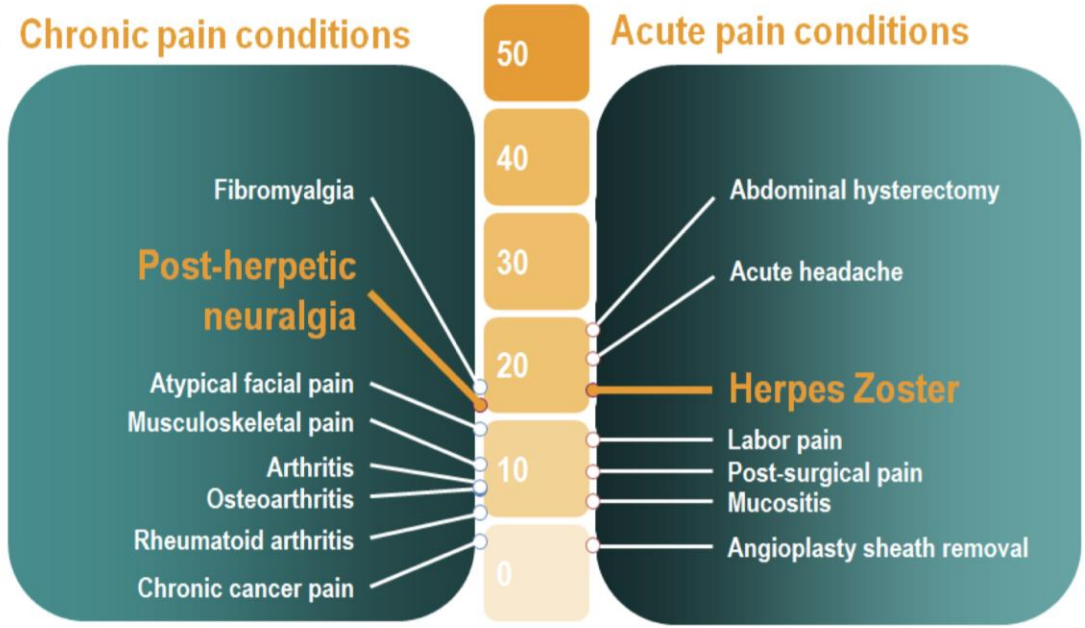
1. Cunningham AL et al, The prevention and management of herpes zoster, Med J Aust 2008 feb 1; 188(3):171-6)
2. Pavan-LangstonD, Ophthalmic zoster, In; Arvin AM Gershon AA eds Varicella Zoster Virus: virology and clinical management, Cambridge, UK, Cambridge university Press 2000;276-298
3. Shaikh S.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

Complicanze dello Zoster

- La **nevralgia posterpetica** (PHN) si verifica in una percentuale fino a 30% dei soggetti con Herpes Zoster
- Altre complicanze comprendono:
  - **Prurito** posterpetico
  - **Encefalite** acuta associata a VZV
  - Paralisi del nervo facciale (ad esempio, **sindrome di Ramsay Hunt**)
  - **Mielite**
  - **Ictus**
  - **Eventi Ischemici**
- I pazienti con immunità compromessa sono esposti a un rischio maggiore di sviluppo di **complicanze neurologiche**

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

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
  - settimane 1–4 (IR* 1.63)
  - settimane 5–12 (IR 1.42)
  - settimane 13–26 (IR 1.23)
- La correlazione è più forte nei casi di zoster oftalmico:

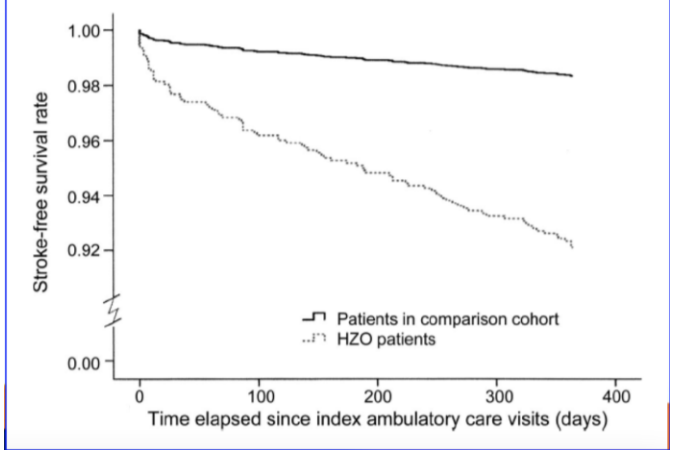
  x 4 entro 1 anno

- Minore sopravvivenza post-ictus nei pazienti con HZ

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

Sinéad M. Langan,[a] Caroline Minassian,[a] Liam Smeeth, and Sara L. Thomas
Faculty of Epidemiology and Population Health, London School of Hygiene and Tropical Medicine, United Kingdom

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



Langan SM et al. Clin Infect Dis 2014; Sreenivasan N et al. PLoS ONE 2013; Lin HC et al. Neurology 2010; Kang JH et al. Stroke 2009

Impatto dell’Herpes Zoster nel paziente fragile

- Provoca declino funzionale e perdita di autonomia
- Si associa ad anoressia e insonnia
- Provoca declino cognitivo e isolamento sociale
- L’ansia e la depressione secondarie complicano il trattamento e rallentano la guarigione
- Ha un notevole impatto sulla famiglia e sulle strutture di lungodegenza
- Il pz fragile presenta un maggior rischio relativo di soffrire di HZ a confronto con persone sane della stessa età
- In caso di HZ esiste un rischio elevato di riacutizzazione di malattie croniche con maggior frequenza e severità delle complicanze

L’attuale trattamento dello Zoster è subottimale

Trattamento dell'HZ acuto	• Inizio terapia antivirale entro 72 ore dall'insorgenza dell'eruzione cutanea • Tuttavia, spesso non è possibile iniziare il trattamento entro questo lasso di tempo
Gestione del dolore da HZ	• Analgesici • Farmaci per il trattamento del dolore neuropatico • Terapia di associazione • Le attuali opzioni di trattamento della PHN non sono ottimali e solitamente comprendono un livello elevato di politerapia
Prevenzione di HZ	• Dal 2006, vaccino anti-herpes zoster vivo (ZVL) ❖Efficacia limitata nei gruppi di età più elevata ❖Calo dell'efficacia nel tempo ❖Controindicato in popolazioni IC • Dal 2017, vaccino anti-herpes zoster ricombinante (RZV)

Profilo del vaccino RZV

Vaccino a subunità non vivo contenente glicoproteina E

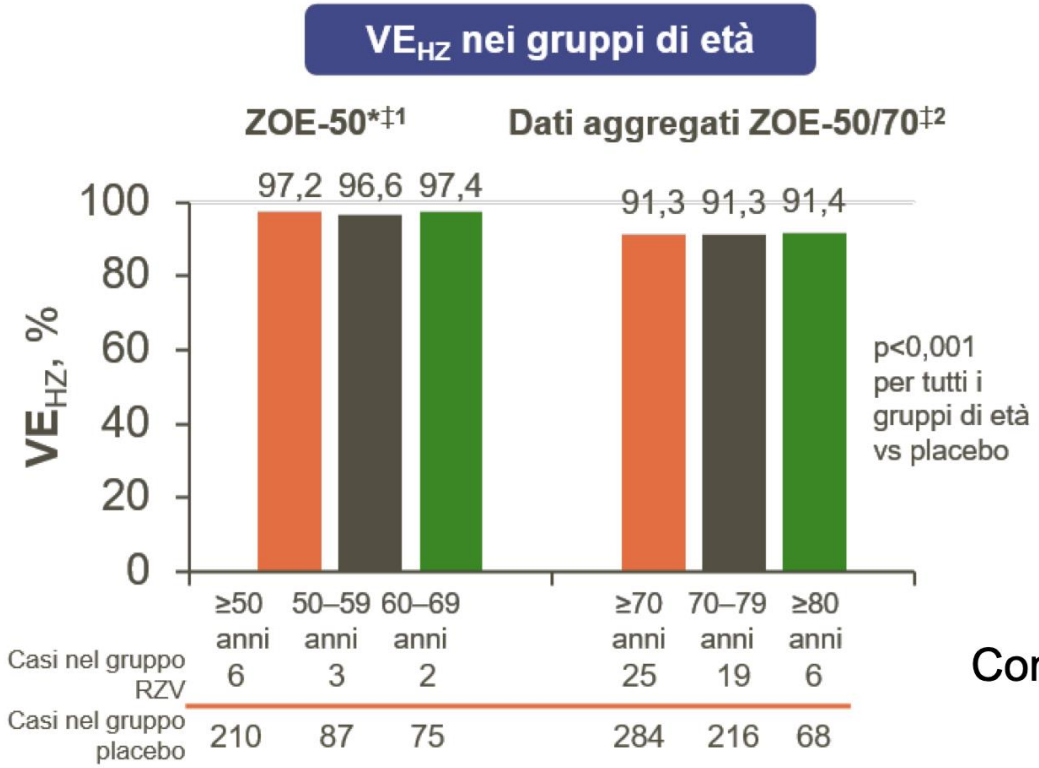
Utilizza il sistema adiuvante $AS01_B$[1,2]

Indicato per la prevenzione dell'HZ (e PHN [solo Europa, Australia, Nuova Zelanda]) negli adulti di età ≥50 anni, sulla base di studi di fase III[3-9*] (e per adulti di età pari o superiore a 18 anni a maggior rischio di HZ [solo Europa])

Somministrato in due dosi IM, a 2–6 mesi di distanz[8*]
Conservazione: In frigorifero

Non controindicato in individui immunocompromessi

Studi di efficacia del vaccino RZV

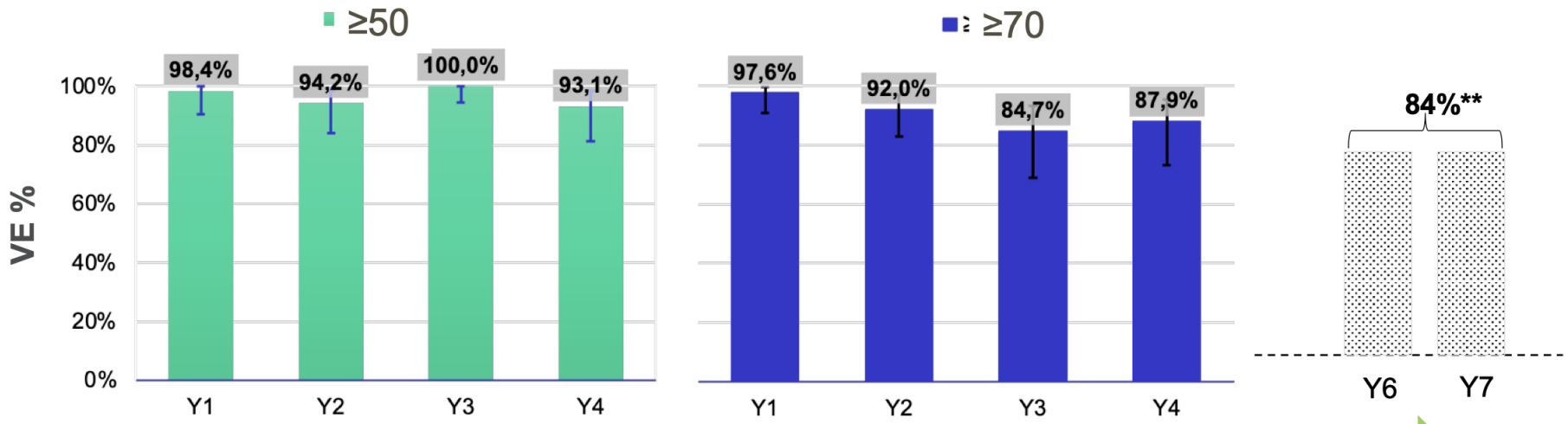


VEHZ ≥50 anni: **~97%**

VEHZ ≥70 anni: **~91%**

Complessivamente e per gruppo di età

L'efficacia contro l'HZ persiste nel tempo



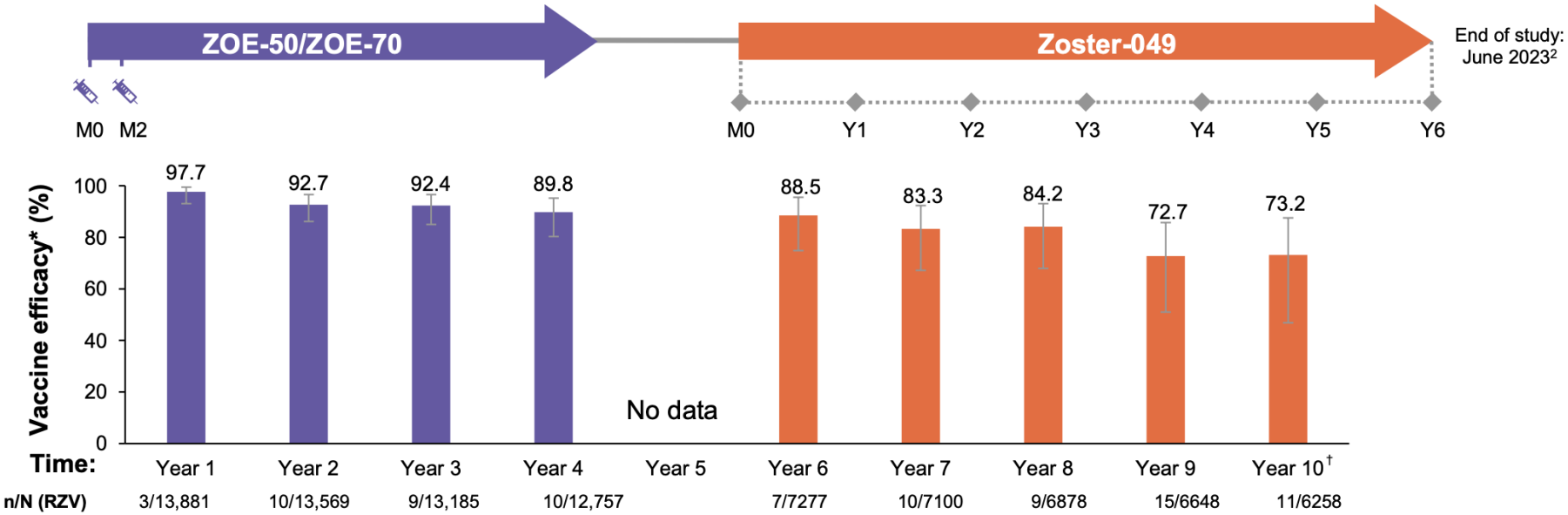
VE overall pari a 90.9% nei 7 anni di follow up**

(tra un mese e 7.1 anni dopo la vaccinazione)

ZOE-50 (≥50 YOA) and pooled ZOE-50/ZOE-70 (≥70 YOA), mTVC.
*Vaccine efficacy adjusted by age strata and region.
** Risultato dall'analisi ad interim dello studio di estensione Zoster-049

Zoster-049: Vaccine efficacy over each year of follow-up

mTVC (N=7277); from 1-month post-dose 2 to Year 4 interim analysis data lock point (August 2021)[1]



Complicanze PHN e non PHN per gruppi di età

Tra gruppi di pazienti di età ≥50 anni nell'analisi aggregata (ZOE-50 e ZOE-70)

VE contro complicanze correlate a HZ*

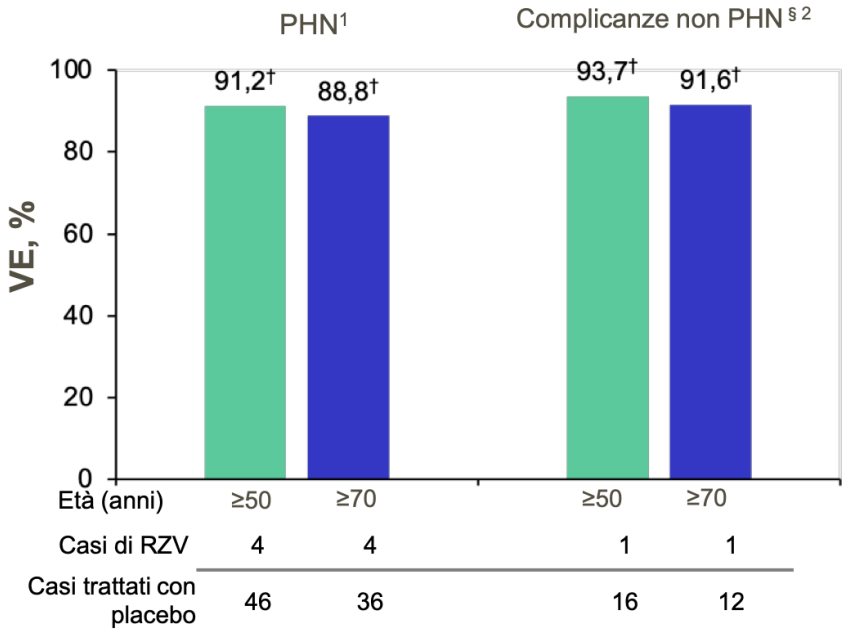


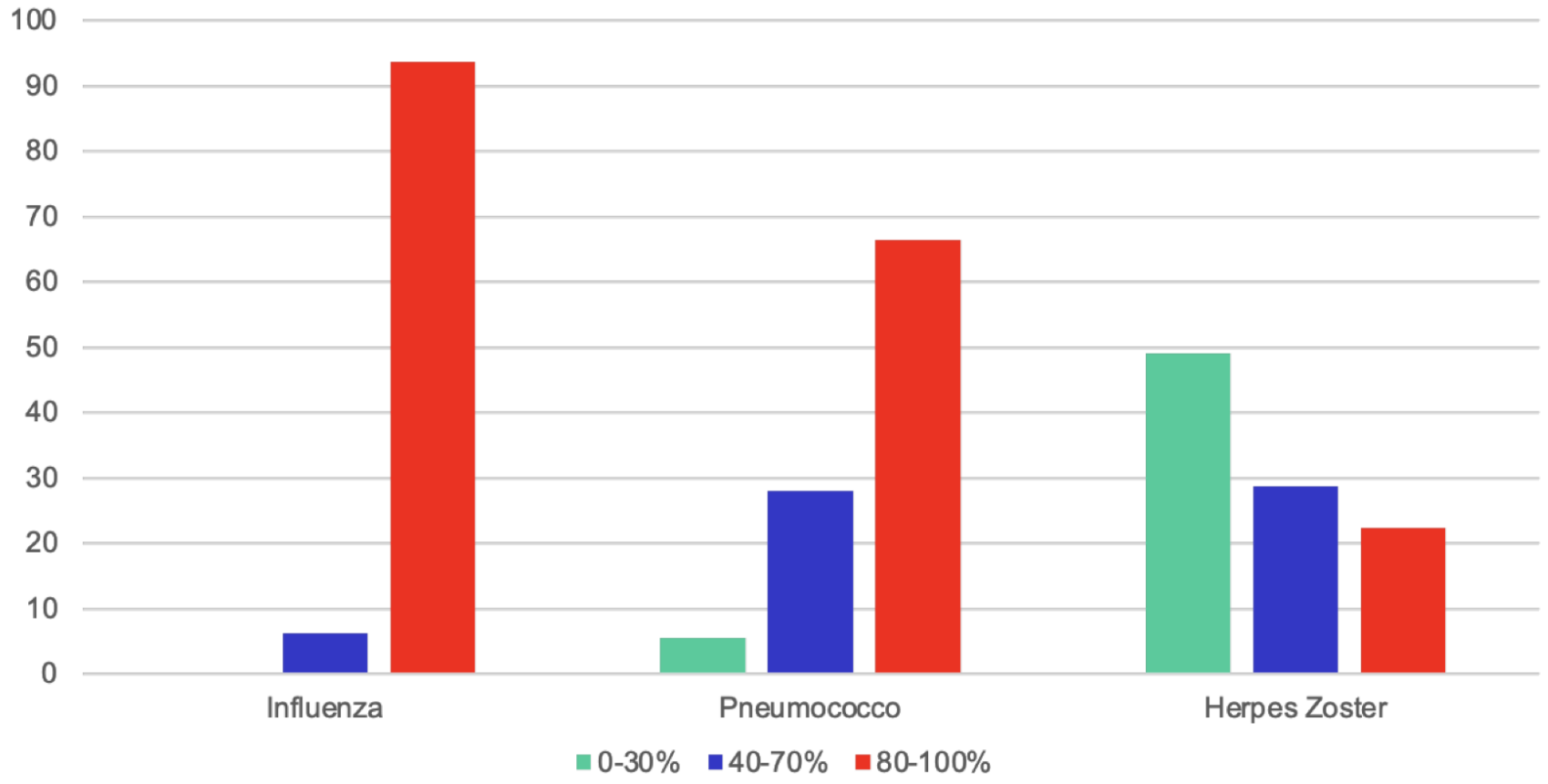
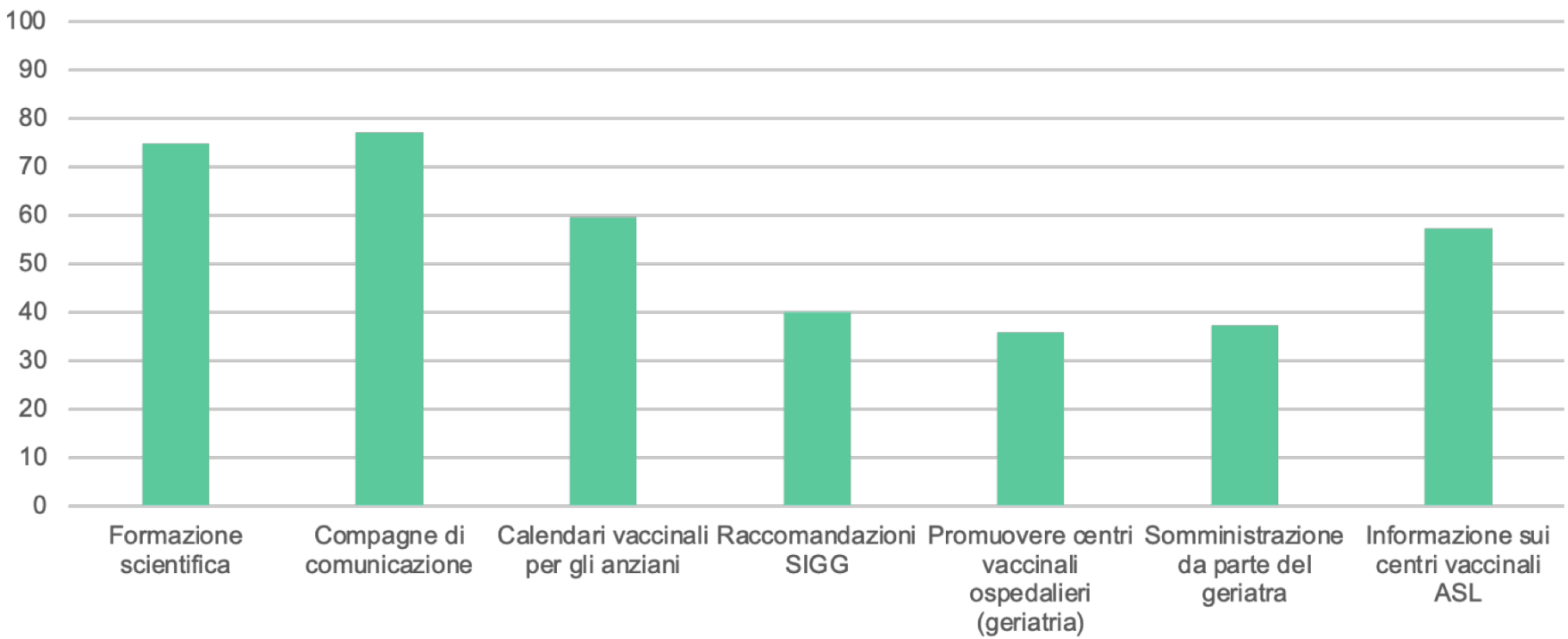
Figure redatte da GSK basate su dati grezzi di Cunningham AL, et al. N Engl J Med 2016

Riduzione complicanze non PHN
(come la vasculite da HZ, le malattie disseminate, oftalmiche e neurologiche) rispetto al placebo

VE ≥50 anni: **93,7%** (IC 95% 59,5, 99,9), p=0,0003

VE ≥70 anni: **91,6%** (IC 95% 43,3, 99,8), p=0,0035

Survey SIGG «Geriatria e Vaccinazioni»
Raccomandazione vaccinale da parte dei geriatri SIGG



Survey SIGG «Geriatria e Vaccinazioni
Possibili iniziative della SIGG