



**68°** CONGRESSO NAZIONALE **SIGG**

Ritorno al futuro

FIRENZE, 13-16 DICEMBRE 2023  
PALAZZO DEI CONGRESSI



# Vaccino ricombinante anti-herpes zoster e immunità a lungo termine

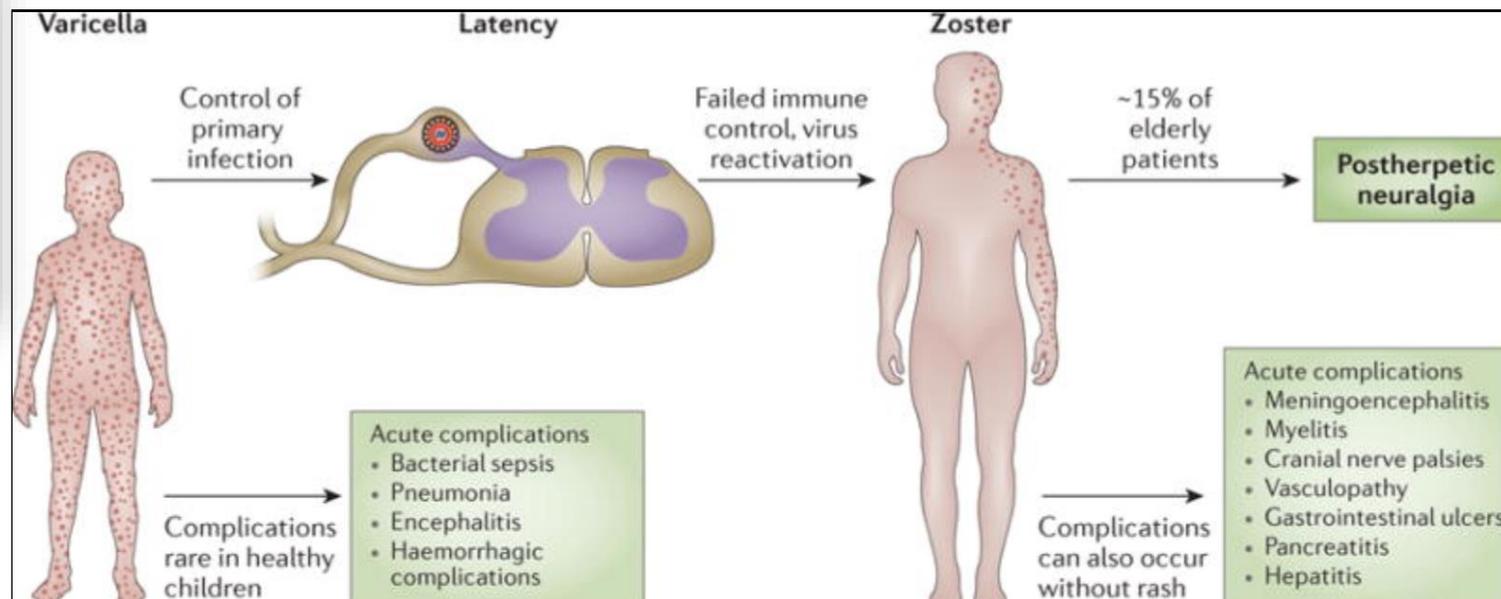
**Andrea Corsonello**

**IRCCS INRCA Cosenza**

**Università della Calabria (UNICAL)**



## Herpes Zoster, un virus che ritorna

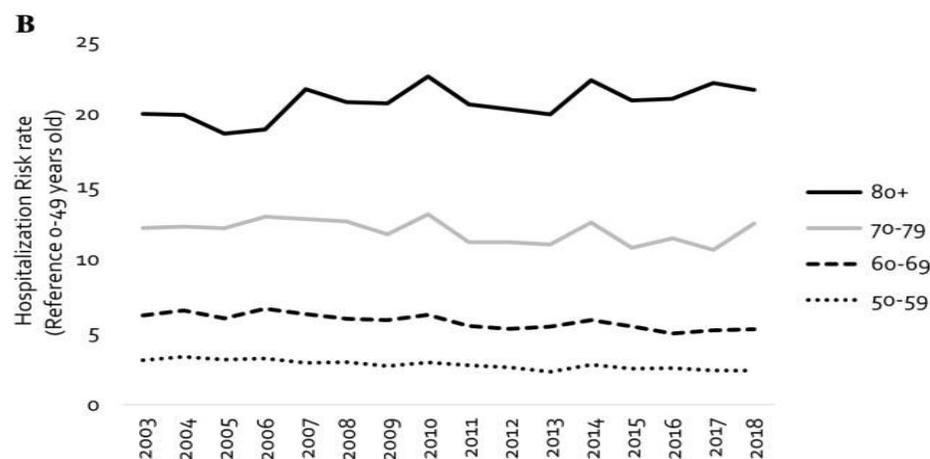
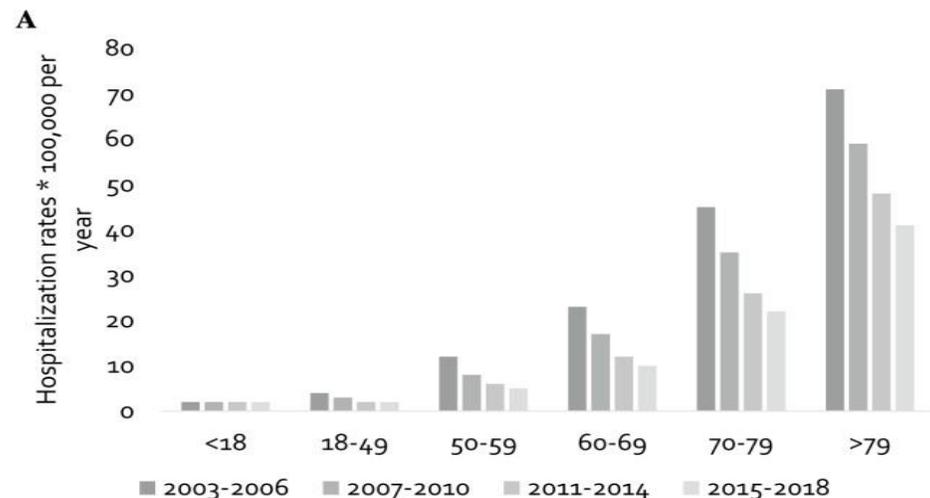


- L'incidenza è 6,46/1000 persone-anno nei soggetti  $\geq 50$  anni d'età
- Si stima che circa 1 individuo su 3 sviluppa l'HZ nel corso della propria vita, arrivando a 1 individuo su 2 nei soggetti di età  $\geq 85$  anni
- Stima di 157.100 nuovi casi di HZ ogni anno



## Tasso di ospedalizzazione per Herpes Zoster in Italia

(2003-2018)



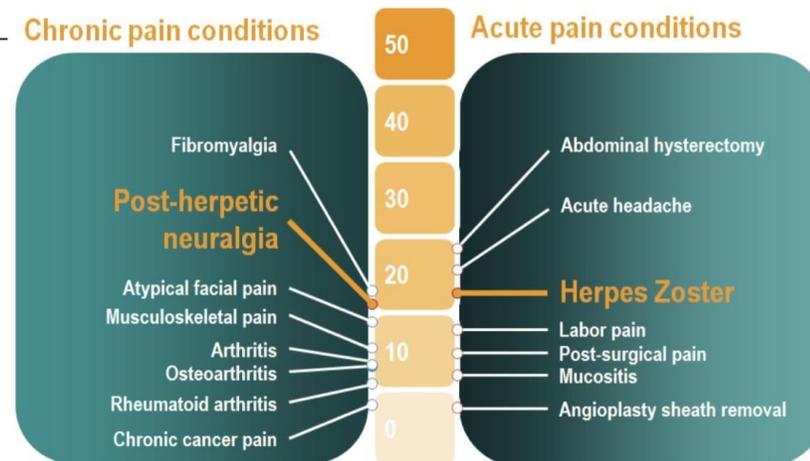
- HZ rappresenta un'importante causa di morbidità per le ospedalizzazioni in circa 11 per 10000 soggetti/anno.
- Il tasso di incidenza di ospedalizzazione è:
  - 20 volte maggiore nei soggetti over 79;
  - 11 volte maggiore nei soggetti di età 70-79 rispetto a quelli per età inferiore ai 50 anni.
- I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



# Herpes Zoster: complicanze

- La **nevralgia postherpetica (PHN)** si verifica in una percentuale fino a 30% dei soggetti con Herpes Zoster
- Altre complicanze comprendono:
  - Prurito postherpetico
  - **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**

Dolore cronico che persiste per almeno 3 mesi dopo la scomparsa del rash cutaneo e che può durare anche per anni <sup>1</sup>



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

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

SF-MPQ, Short Form McGill Pain Questionnaire



# Esiste una evidente correlazione tra Herpes-Zoster e rischio cardio-cerebrovascolare



Journal of the American College of Cardiology  
Volume 70, Issue 2, 11 July 2017, Pages 295-296



Letters

## Herpes Zoster Increases the Risk of Stroke and Myocardial Infarction

Min-Chul Kim MD, Sung-Cheol Yun PhD, Han-Bin Lee MD, Pil Hyung Lee MD, Seung-Whan Lee MD, Sang-Ho Choi MD, PhD, Yang Soo Kim MD, PhD, Jun Hee Woo MD, PhD, Sung-Han Kim MD, PhD, Sun U. Kwon MD, PhD

**PLOS ONE** RESEARCH ARTICLE

## A systematic review and meta-analysis on herpes zoster and the risk of cardiac and cerebrovascular events

Nathaniel Erskine<sup>1</sup>, Hoang Tran<sup>1</sup>, Leonard Levin<sup>2</sup>, Christine Ulbricht<sup>1</sup>, Joyce Fingerroth<sup>3</sup>, Catarina Kiefe<sup>1</sup>, Robert J. Goldberg<sup>1\*</sup>, Sonal Singh<sup>4,5</sup>

<sup>1</sup> Department of Quantitative Health Sciences, University of Massachusetts Medical School, Worcester, Massachusetts, United States of America, <sup>2</sup> Lamar Souther Library, University of Massachusetts Medical School, Worcester, Massachusetts, United States of America, <sup>3</sup> Division of Infectious Diseases and Immunology, Department of Medicine, University of Massachusetts Medical School, Worcester, Massachusetts, United States of America, <sup>4</sup> Division of General Internal Medicine, Department of Medicine, University of Massachusetts Medical School, Worcester, Massachusetts, United States of America, <sup>5</sup> Department of Family Medicine and Community Health, University of Massachusetts Medical School, Worcester, Massachusetts, United States of America

**TABLE 1 Risks for Stroke and Acute MI After Zoster**

	The Composite of Cardiovascular Events		Stroke		Myocardial Infarction	
	Hazard Ratio (95% CI)	p Value	Hazard Ratio (95% CI)	p Value	Hazard Ratio (95% CI)	p Value
Unadjusted analysis*	1.68 (1.55-1.82)	<0.001	1.65 (1.50-1.82)	<0.001	1.68 (1.45-1.95)	<0.001
Multivariate analysis†	1.22 (1.12-1.32)	<0.001	1.18 (1.07-1.30)	0.001	1.25 (1.08-1.46)	0.003
Propensity-score matching analysis	<b>1.41 (1.25-1.59)</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>1.35 (1.18-1.54)</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>1.59 (1.27-2.01)</b>	<b>&lt;0.001</b>
Age, yrs						
~40	2.42 (1.26-4.66)	0.008	3.74 (1.51-9.25)	0.004	1.45 (0.54-3.90)	0.464
41~50	1.63 (1.16-2.28)	0.005	1.49 (1.00-2.22)	0.052	1.47 (0.84-2.55)	0.177
51~60	1.53 (1.21-1.94)	<0.001	1.39 (1.05-1.84)	0.022	1.96 (1.28-2.99)	0.002
61~70	1.24 (1.02-1.50)	0.030	1.25 (1.01-1.54)	0.038	1.24 (0.82-1.86)	0.306
71~	1.35 (1.04-1.75)	0.024	1.24 (0.93-1.67)	0.150	1.91 (1.16-3.13)	0.011

\*Unadjusted analysis was performed in total cohort population. †The results of the multivariate analysis are presented as adjusted hazard ratios. The following variables were included in the multivariate analysis for adjustment: age, sex, body mass index, obesity, smoking, drinking, exercise, economic class, hypertension, diabetes, dyslipidemia, angina pectoris, transient ischemic attack, heart failure, atrial fibrillation/flutter, valvular heart disease, chronic renal disease, carotid stenosis, peripheral vascular disease, chronic liver disease, rheumatoid disease, inflammatory bowel disease, malignancy, transplantation, HIV, and depression.

CI = confidential intervals; MI = myocardial infarction.

## L'associazione più forte è quella tra herpes zoster e ictus

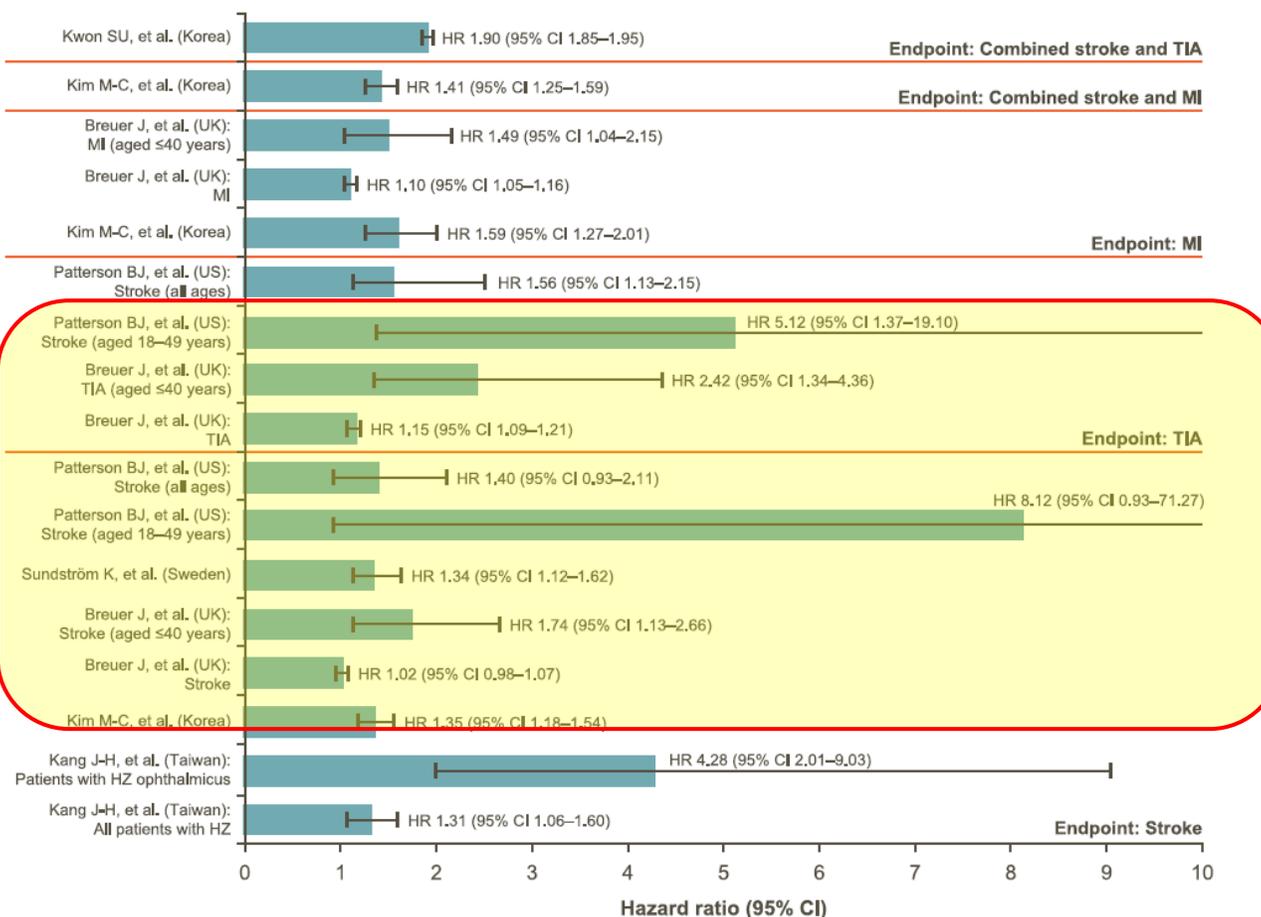
*Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, Vol. 32, No. 2 (February), 2023: 106891

### Risk of, and risk factors for, vasculopathy associated with acute herpes zoster

Barbara P. Yawn, MD, MSc,<sup>a</sup> Alistair C. Lindsay, DPhil,<sup>b</sup> Mitra Yousefi, PhD,<sup>c</sup> and Chengbin Wang, MD, PhD<sup>c</sup>

*Retrospective cohort studies that have investigated associations between herpes zoster and vasculopathies*

CI, confidence interval; HR, hazard ratio; HZ, herpes zoster; MI, myocardial infarction; TIA, transient ischemic attack.

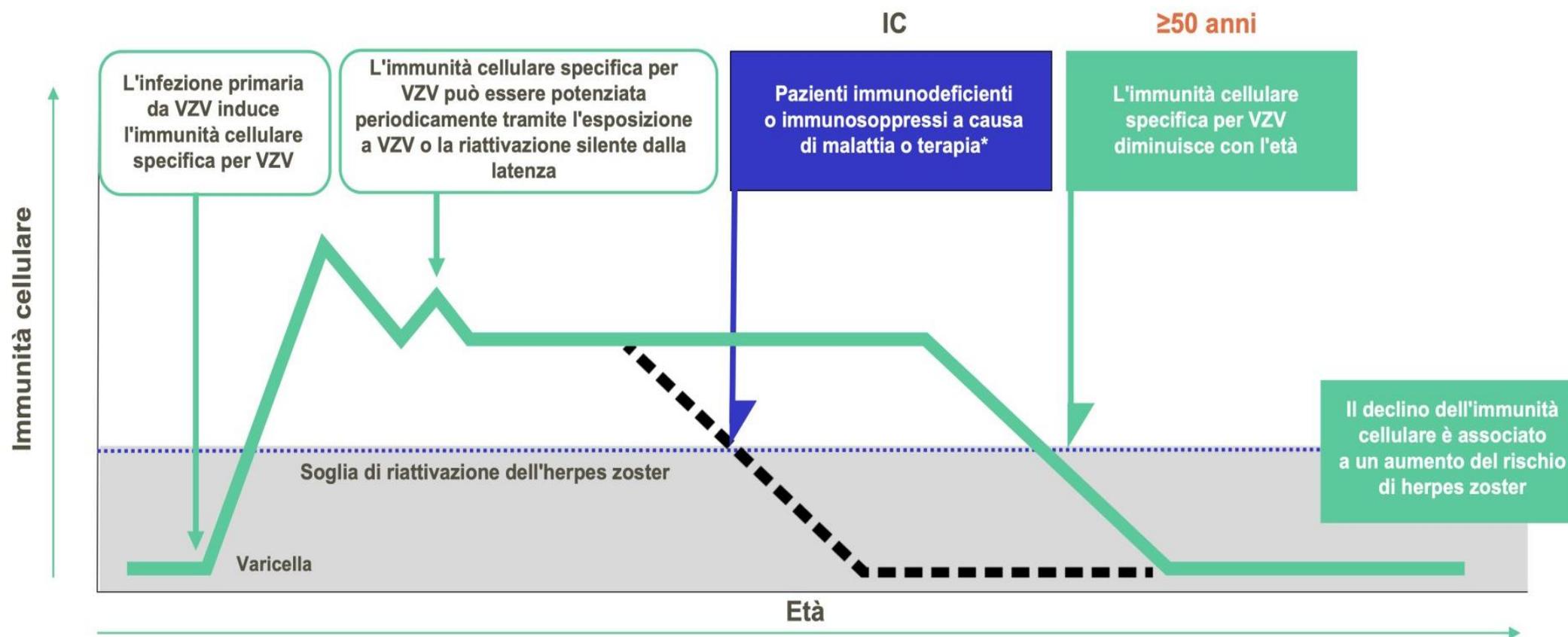




## Impatto HZ nel paziente fragile

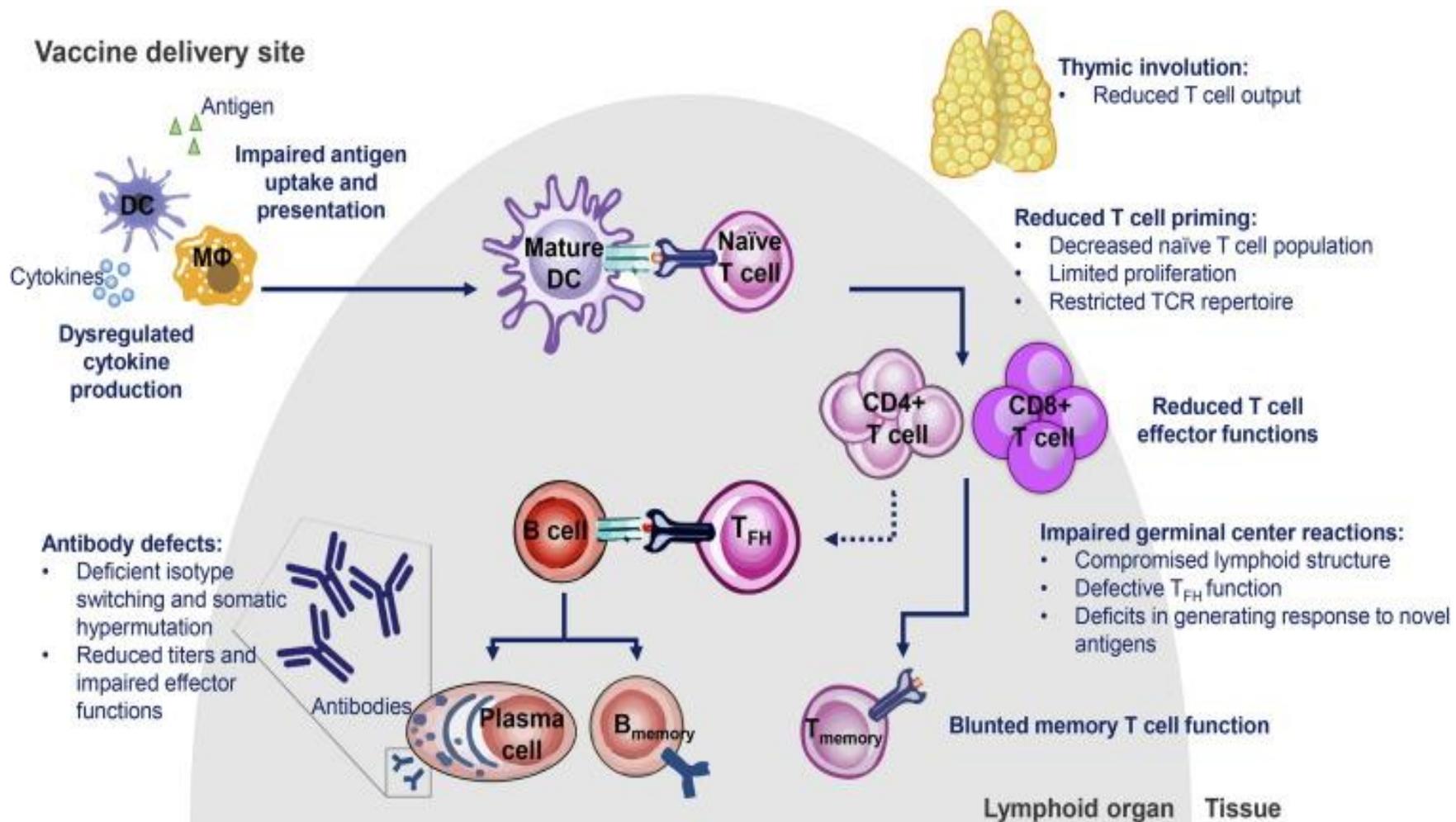
- Provoca declino funzionale e perdita di autonomia
- Si associa ad anoressia e insonnia
- Provoca declino cognitivo e isolamento sociale
- L'ansia e la depressione secondarie complicano il trattamento e rallentano la guarigione
- Ha un notevole impatto sulla famiglia e sulle strutture di lungodegenza
- 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

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



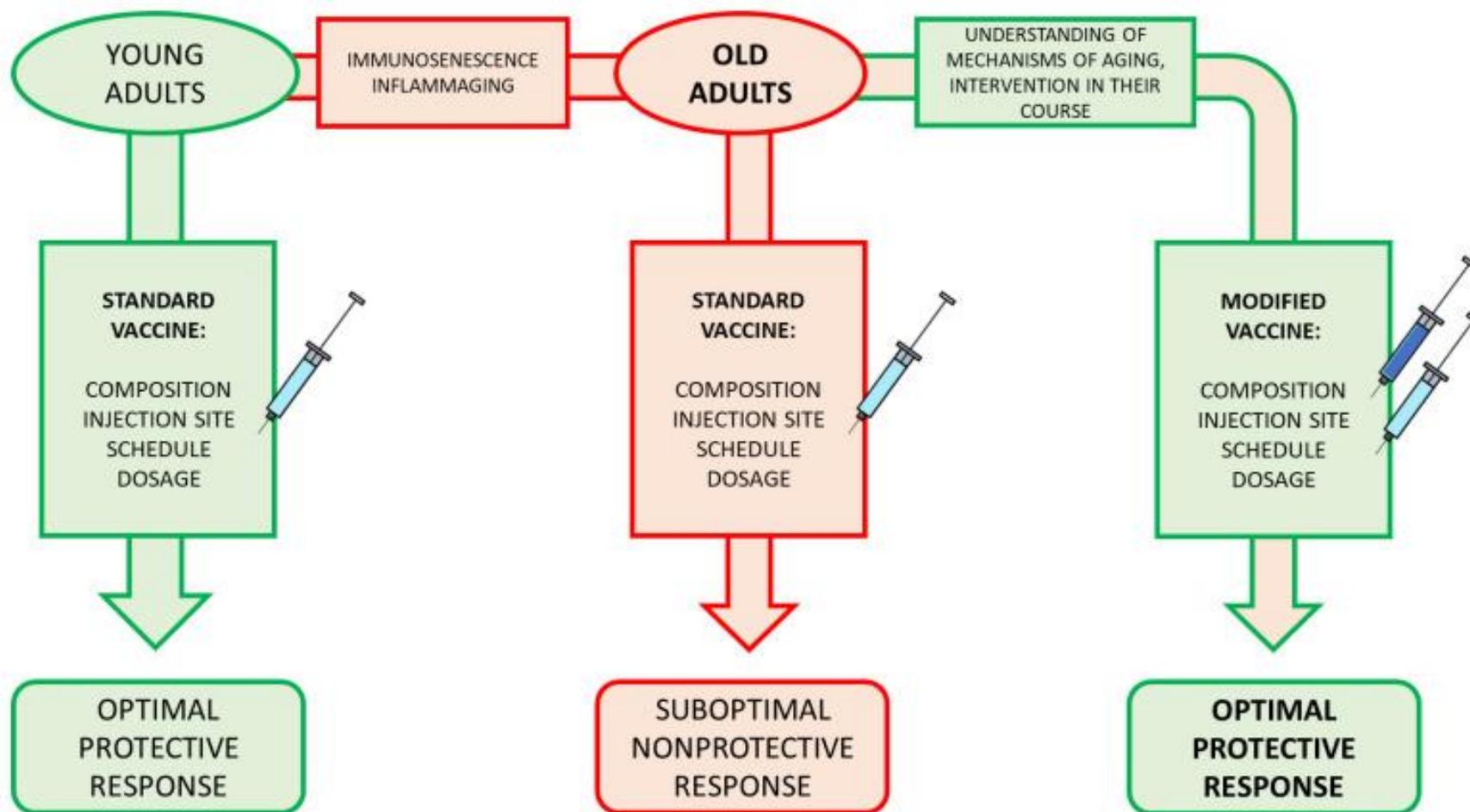


## Immunosenescenza e impatto sulla vaccinazione nell'anziano





### Immunosenescenza e strategie di miglioramento della vaccinazione nell'anziano





## 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<sub>B</sub><sup>1,2</sup>



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<sup>3-9\*</sup> (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<sup>8\*</sup>  
Conservazione: In frigorifero



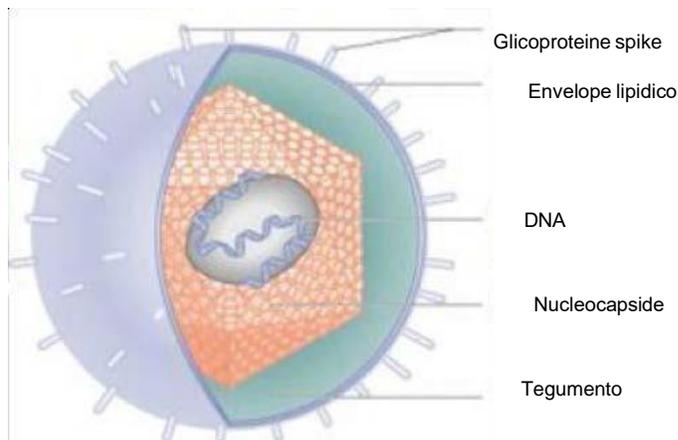
Non controindicato in individui immunocompromessi



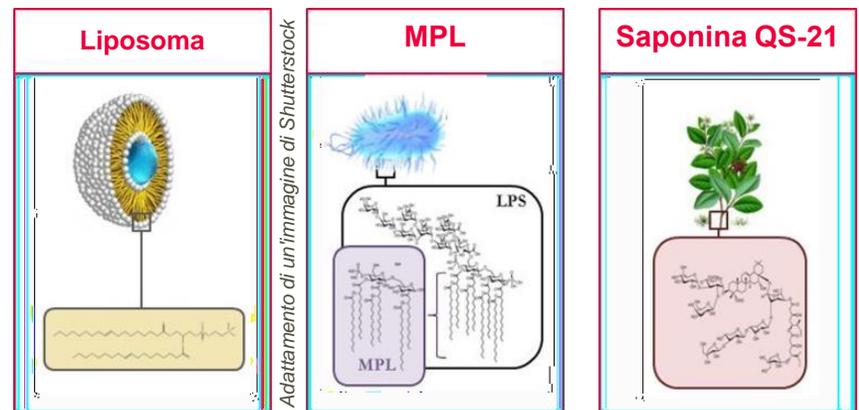
## Composizione del vaccino per la prevenzione dell'HZ

### Composizione del vaccino RVZ Non vivo

**Antigene**  
Glicoproteina E (gE) - 50 µg



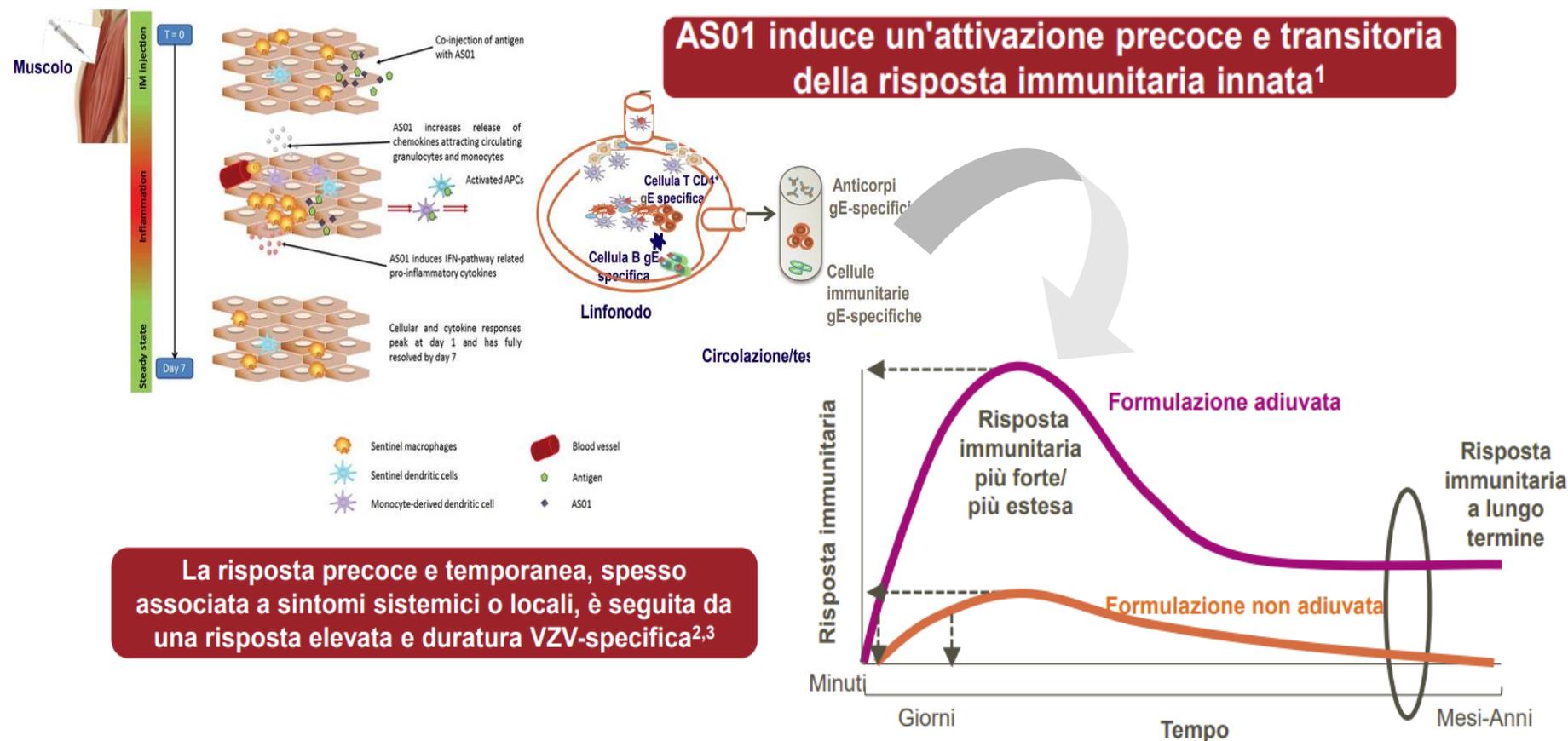
**Sistema adiuvante**  
AS01<sub>B</sub>: QS-21\* e MPL - 50 µg ciascuno



\*Adiuvante QS-21 concesso in licenza da Antigenics Inc, una società interamente controllata da Agenus Inc., società del Delaware, Stati Uniti; gE, glicoproteina; MPL, 3-O-desacyl-4'-monofosforil lipide A; QS-21, *Quillaja saponaria* Molina, frazione 21



## Il sistema adiuvante AS01B potenzia la risposta immunitaria verso gE

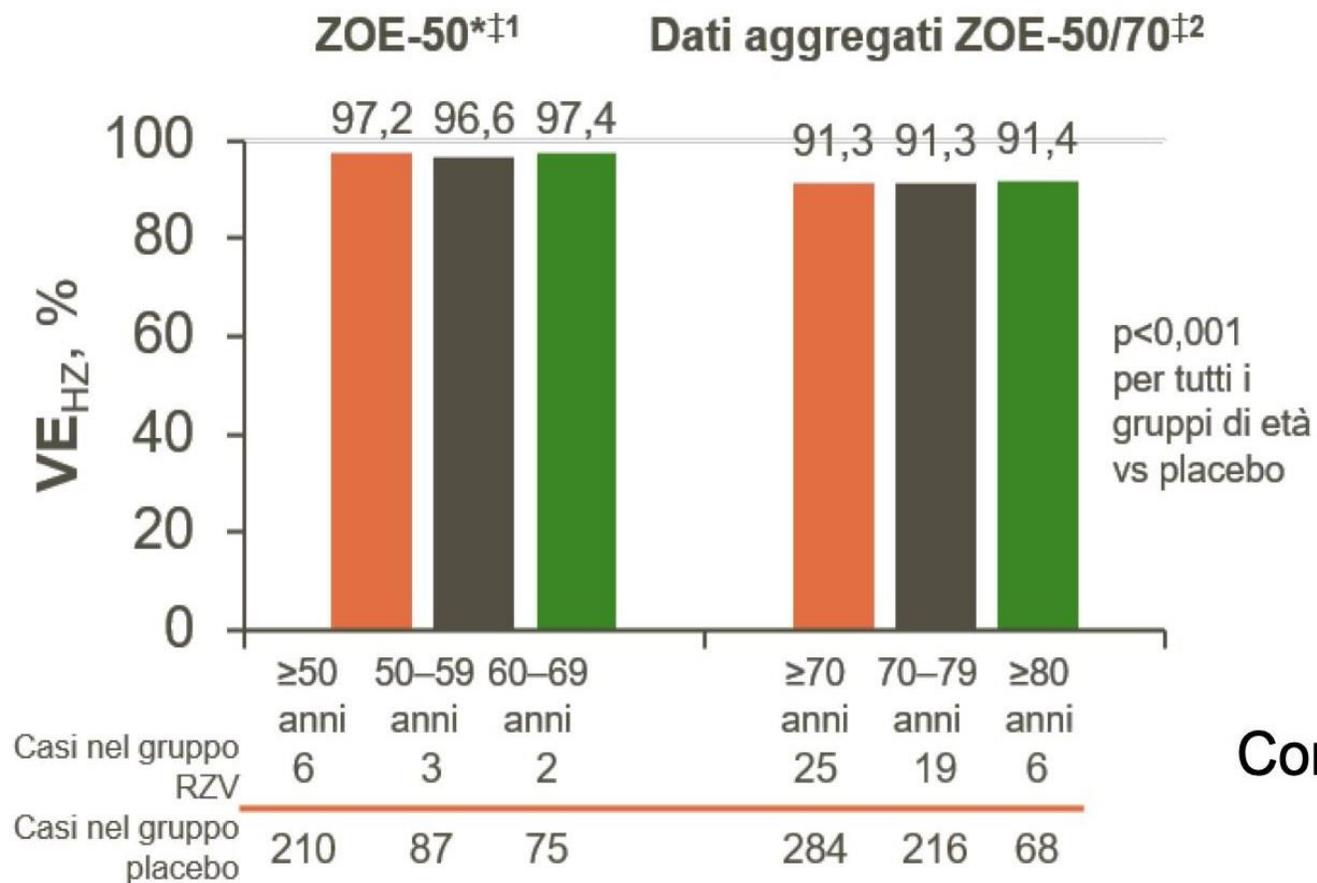


1. Didierlaurent AM, et al. *Expert Rev Vaccines* 2017;15:55–63; 2. Didierlaurent J *Immunol.* 2014 Aug 15;193(4):1920-30; 3. Burny W et al. *Vaccine.* 2019 Mar 28;37(14):2004-2015



## Studi di efficacia del vaccino RZV

### VE<sub>HZ</sub> nei gruppi di età



VE<sub>HZ</sub> ≥50 anni: **~97%**

VE<sub>HZ</sub> ≥70 anni: **~91%**

Complessivamente e per gruppo di età



## Complicanze PHN e non PHN per gruppi di età

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

VE contro complicanze correlate a HZ\*

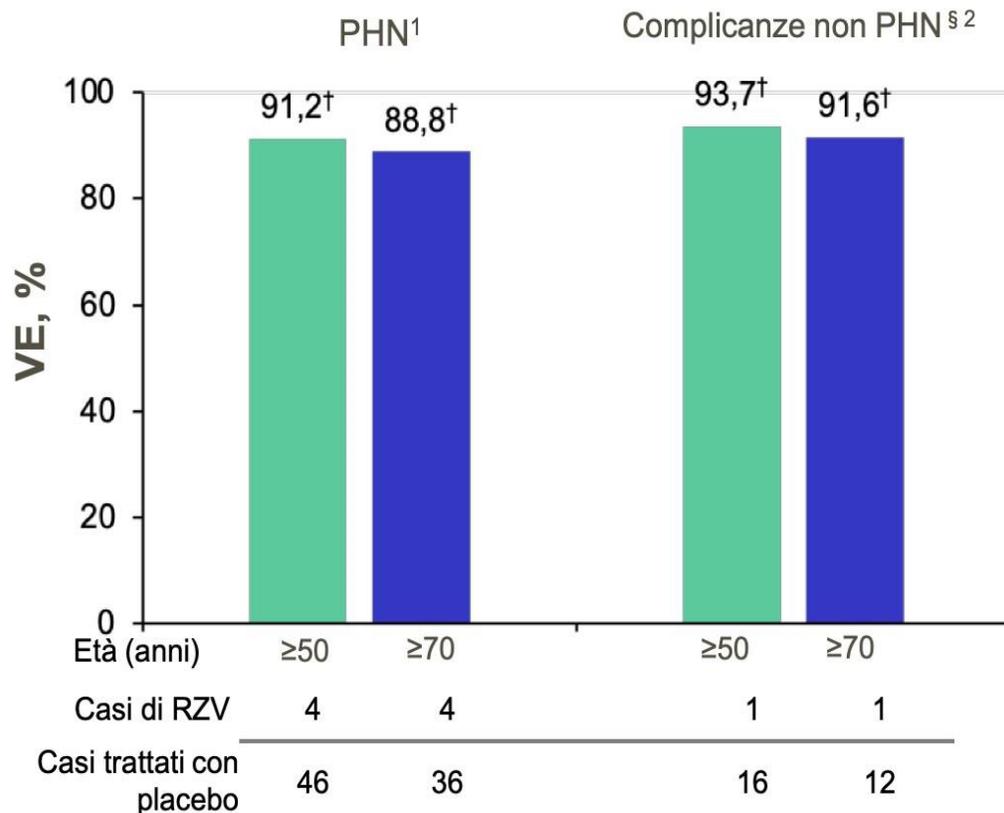


Figure redatte da GSK basate su dati grezzi di Cunningham AL, et al. N Engl J Med 2016

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

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

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



## Reazioni avverse locali sollecitate di qualsiasi grado e di grado 3 segnalate fino a 7 giorni dopo la vaccinazione

### Durata mediana delle reazioni locali sollecitate di qualsiasi grado

ZOE-50: dolore, arrossamento e indurimento = 3 giorni<sup>3</sup>

ZOE-70: dolore = 2 giorni; arrossamento e indurimento = 3 giorni<sup>2</sup>

### Durata mediana delle reazioni locali sollecitate di grado 3<sup>†</sup>

ZOE-50: dolore = 1 giorno; arrossamento e indurimento = 2 giorni<sup>1</sup>

ZOE-70: dolore = 1,5 giorni; arrossamento = 2 giorni; indurimento = 1 giorno<sup>2</sup>

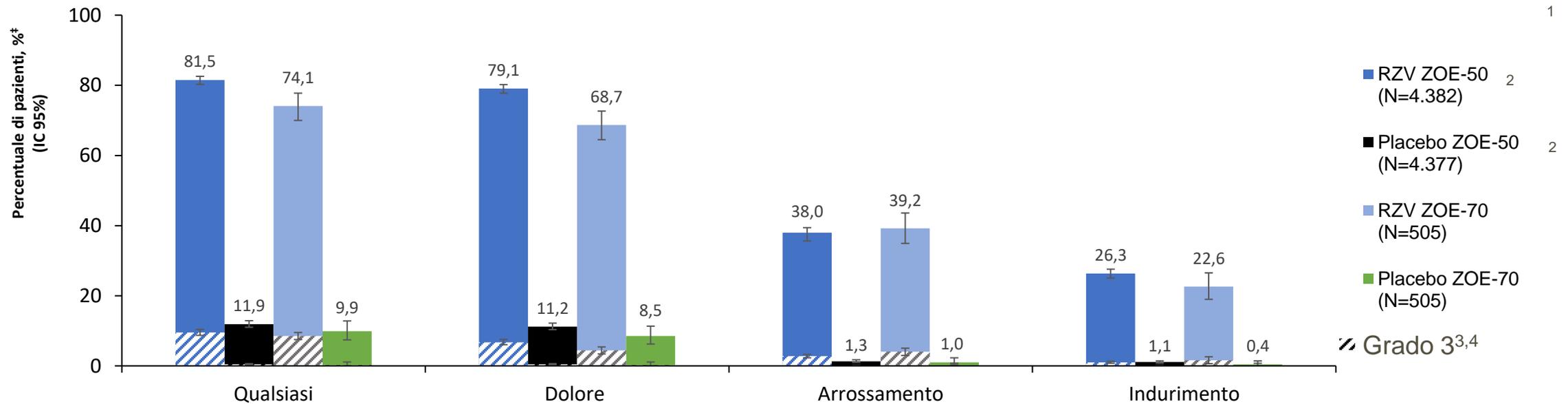


Figura redatta a partire dai dati grezzi dell'articolo tratto da Lal H, et al. N Engl J Med 2015;372:2087-96; Cunningham AL, et al. N Engl J Med 2016

*\*Il sottogruppo di soggetti stratificati per età ha registrato reazioni al sito di iniezione e reazioni sistemiche su schede di diario per 7 giorni dopo ogni iniezione; grado 3: arrossamento e indurimento al sito di iniezione sono stati classificati come grado 3 se superavano i 100 mm. Tutti gli altri sintomi sono stati classificati come 3 quando impediscono la normale attività; <sup>†</sup>Percentuale di soggetti che segnalano il sintomo almeno una volta quando l'intensità è massima*



### Reazioni avverse sistemiche sollecitate di qualsiasi grado e di grado 3 segnalate dopo la vaccinazione

#### Durata mediana delle reazioni sistemiche sollecitate di qualsiasi grado

ZOE-50: affaticamento, GI, cefalea e mialgia = 2 giorni; febbre e brividi = 1 giorno<sup>3</sup>

ZOE-70: affaticamento, febbre, GI, cefalea e mialgia = 2 giorni; brividi = 1 giorno<sup>2</sup>

#### Durata mediana delle reazioni sistemiche sollecitate di grado 3†

ZOE-50: tutte le reazioni avverse di grado 3 = 1 giorno<sup>1</sup>

ZOE-70: affaticamento, GI, HA e brividi = 1 giorno; mialgia = 2 giorni<sup>2</sup>

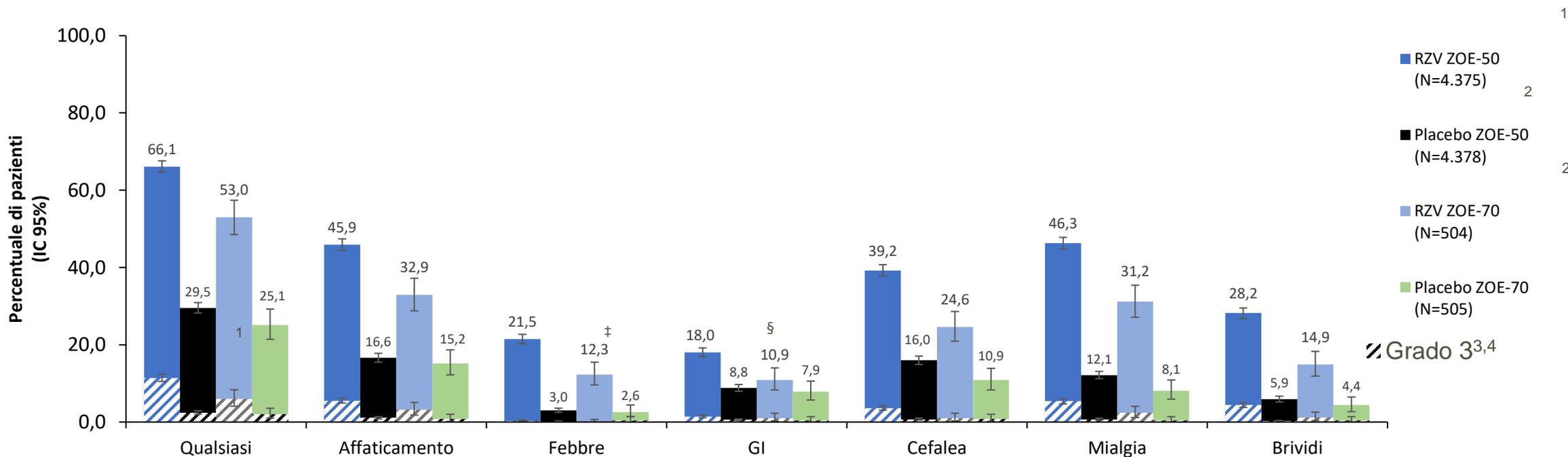


Figura redatta a partire da dati grezzi

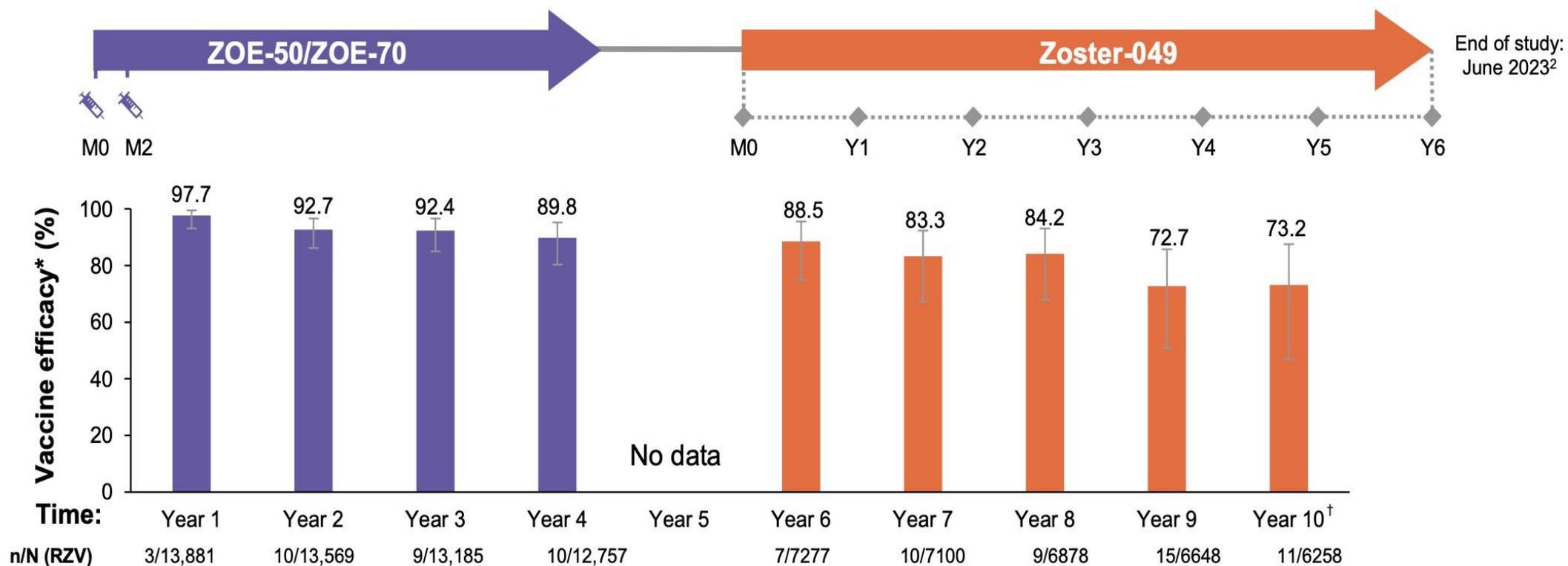
\*Il sottogruppo di soggetti stratificati per età ha registrato reazioni al sito di iniezione e reazioni sistemiche su schede di diario per 7 giorni dopo ogni iniezione; grado 3: temperatura >39 °C (via preferita: orale); tutti gli altri sintomi sono stati classificati come 3 quando impediscono la normale attività. †Febbre (≥37,5 °C/≥99,5 °F); ‡Sintomi GI, inclusi nausea, vomito, diarrea e/o dolore addominale; GI, gastrointestinale; N, numero di soggetti con almeno 1 dose documentata; %, percentuale di soggetti che segnalano il sintomo almeno una volta quando l'intensità è massima



## L'efficacia contro l'HZ persiste nel tempo

### 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)<sup>1</sup>



### RZV mantiene elevata la sua efficacia indipendentemente dalla presenza di una o più patologie di fondo

HUMAN VACCINES & IMMUNOTHERAPEUTICS  
2019, VOL. 15, NO. 12, 2865-2872  
<https://doi.org/10.1080/21645515.2019.1627818>

Medical conditions at enrollment do not impact efficacy and safety of the adjuvanted recombinant zoster vaccine: a pooled post-hoc analysis of two parallel randomized trials

Table 2. Vaccine efficacy against first or only episode of herpes zoster in ZOE-50/70 participants reporting at least 1 of the 15 selected medical conditions at enrollment (pooled modified Total Vaccinated Cohort).

	RZV				Placebo				Vaccine efficacy % (95% CI)
	N	n	Cumulative follow-up py	Rate of HZ cases/ 1,000 py	N	n	Cumulative follow-up py	Rate of HZ cases/ 1,000 py	
<b>Selected medical conditions present at enrollment</b>									
Hypertension	7,206	21	27,202.9	0.8	7,226	254	26,752.4	9.5	91.9 (87.3–95.1)
Osteoarthritis and/or vertebral disorders	4,951	16	18,732.8	0.9	5,032	178	18,604.4	9.6	91.1 (85.1–95.0)
Dyslipidemia	4,628	15	17,578.0	0.9	4,707	169	17,507.2	9.7	91.2 (85.1–95.2)
Diabetes	2,350	7	8,723.8	0.8	2,372	80	8,652.7	9.2	91.2 (81.1–96.6)
Osteoporosis/Osteopenia	1,481	5	5,551.7	0.9	1,528	72	5,552.1	13.0	92.9 (82.7–97.8)
Gastroesophageal reflux disease	1,334	6	5,009.7	1.2	1,313	44	4,816.2	9.1	86.9 (69.0–95.4)
Sleep disorder	1,304	4	4,899.3	0.8	1,309	56	4,803.3	11.7	93.1 (81.4–98.2)
Prostatic diseases	1,244	2	4,648.4	0.4	1,285	50	4,667.0	10.7	96.1 (85.1–99.5)
Hypothyroidism	1,167	4	4,387.0	0.9	1,147	28	4,241.0	6.6	86.2 (60.4–96.5)
Depression	1,017	2	3,767.1	0.5	987	29	3,567.5	8.1	93.4 (74.1–99.2)
Coronary heart disease	1,003	1	3,773.8	0.3	1,055	35	3,912.8	8.9	97.0 (82.3–99.9)
Cataract	782	4	2,964.7	1.3	800	41	2,931.0	14.0	90.4 (73.4–97.5)
Asthma	646	3	2,420.9	1.2	689	28	2,575.8	10.9	88.8 (63.6–97.8)
Respiratory disorders <sup>#</sup>	614	3	2,220.5	1.4	560	17	1,944.4	8.7	84.5 (46.4–97.1)
Renal disorders	308	1	1,064.8	0.9	300	7	1,001.5	7.0	86.6 (-4.5–99.7)
<b>Number of selected medical conditions present at enrollment</b>									
1	3,159	5	12,269.2	0.4	3,211	109	12,213.4	8.9	95.4 (89.0–98.5)
2	3,080	7	11,797.1	0.6	3,117	97	11,746.4	8.3	92.8 (84.7–97.2)
3	2,316	8	8,803.7	0.9	2,455	88	9,162.6	9.6	90.5 (80.5–96.0)
At least 3	5,188	19	19,417.0	1.0	5,280	199	19,338.4	10.3	90.5 (84.8–94.4)
At least 4	2,872	11	10,613.3	1.0	2,825	111	10,175.8	10.9	90.6 (82.4–95.4)
At least 5	1,406	5	5,132.5	1.0	1,350	52	4,742.4	11.0	91.2 (78.0–97.3)
At least 6	569	2	2,039.2	1.0	551	20	1,910.1	10.5	90.9 (62.5–99.0)

RZV = participants receiving the adjuvanted recombinant zoster vaccine; Placebo = participants receiving placebo; ZOE-50/70 = RZV efficacy studies in adults ≥50 YOA (NCT01165177) and ≥70 YOA (NCT01165229), respectively;

N = number of participants in each category; n = number of confirmed first or only herpes zoster case; HZ, herpes zoster; CI = confidence interval; py = person years. The follow-up period was censored at the first occurrence of a confirmed HZ episode.

<sup>#</sup>Other than asthma.



## L'efficacia vaccinale contro l'HZ

### Post-licensure zoster vaccine effectiveness against herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults: a systematic review and meta-analysis

*James F Mbinta, Binh P Nguyen, Prosper Mandela A Awuni, Janine Paynter, Colin R Simpson*

#### Risultati

L'efficacia del vaccino ZVL contro l'herpes zoster negli adulti è stata del 45.9%

L'efficacia del vaccino ZVL contro la nevralgia postherpetica è stata del 59.7% e contro l'herpes zoster oftalmico del 30.0%. ZVL è stato efficace nella prevenzione dell'herpes zoster in persone con comorbidità, incluso il diabete (efficacia 49.8%), malattia renale cronica (54.3%), malattia epatica (52.9%), malattie cardiache (52.3%) e malattie polmonari (49.0%).

**In un'analisi post-hoc di due studi degli Stati Uniti pubblicati dopo il 2020, l'efficacia del vaccino per RZV contro l'herpes zoster negli adulti è stata del 79.2%.**



## L'efficacia vaccinale contro l'HZ



### Obiettivi

Valutare l'efficacia e la sicurezza della vaccinazione per prevenire l'herpes zoster negli anziani.

### Risultati

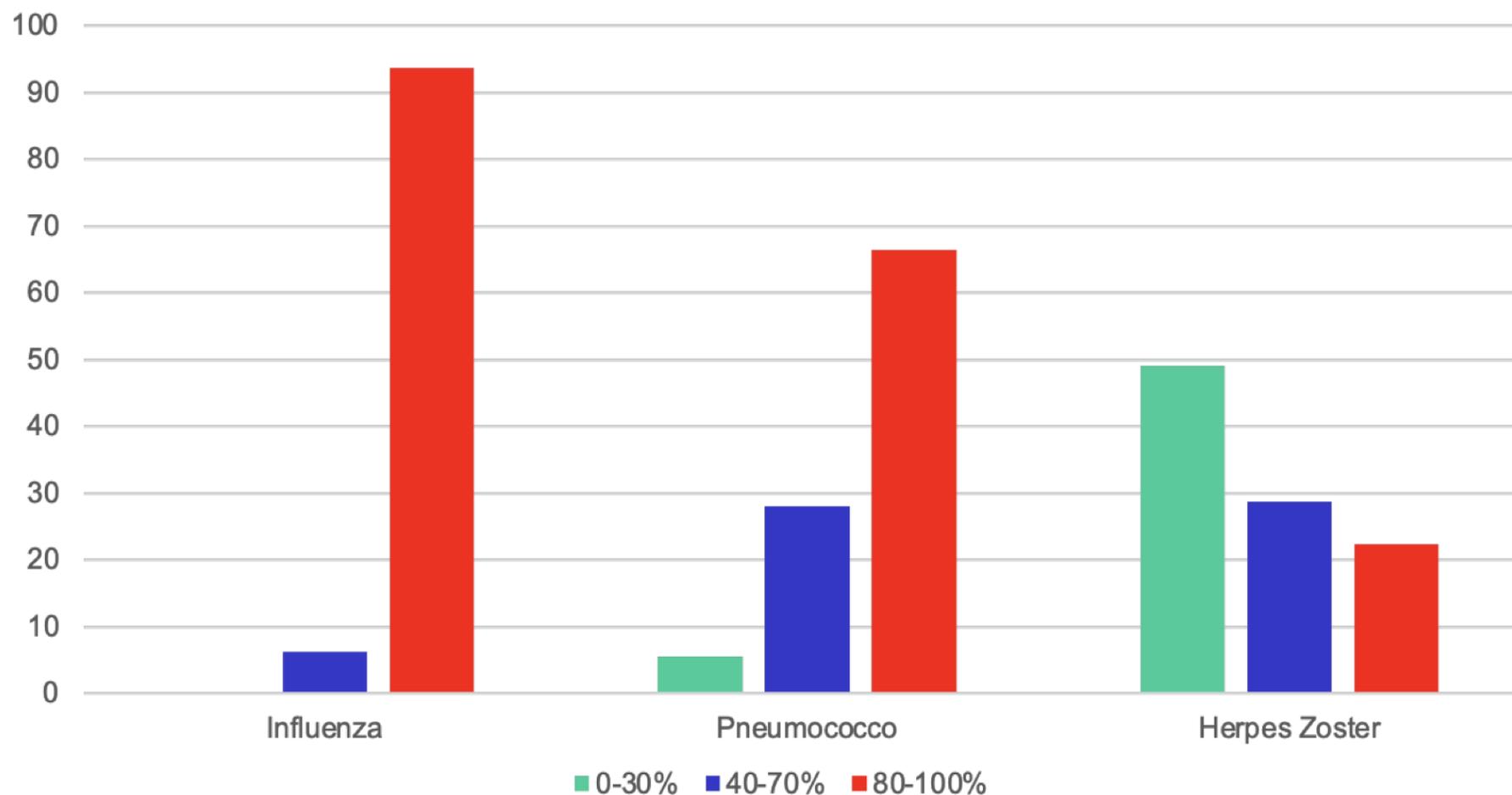
- L'incidenza cumulativa dell'herpes zoster fino a tre anni di follow-up è risultata più bassa nei partecipanti che hanno ricevuto ZVL rispetto al placebo nello studio più ampio, che ha incluso 38.546 partecipanti.
- Due studi (29.311 partecipanti per la valutazione della sicurezza e 22.022 partecipanti per la valutazione dell'efficacia) hanno confrontato RZV rispetto al placebo. I partecipanti che hanno ricevuto il nuovo vaccino hanno avuto una minore incidenza cumulativa di herpes zoster a 3,2 anni di follow-up.

### Conclusioni

ZVL (dose singola) e RZV (due dosi) sono probabilmente efficaci nel prevenire la malattia dell'herpes zoster per almeno tre anni. Ad oggi, non ci sono dati che raccomandino un richiamo vaccinale. Entrambi i vaccini producono eventi avversi sistemici e al sito di iniezione di intensità da lieve a moderata.

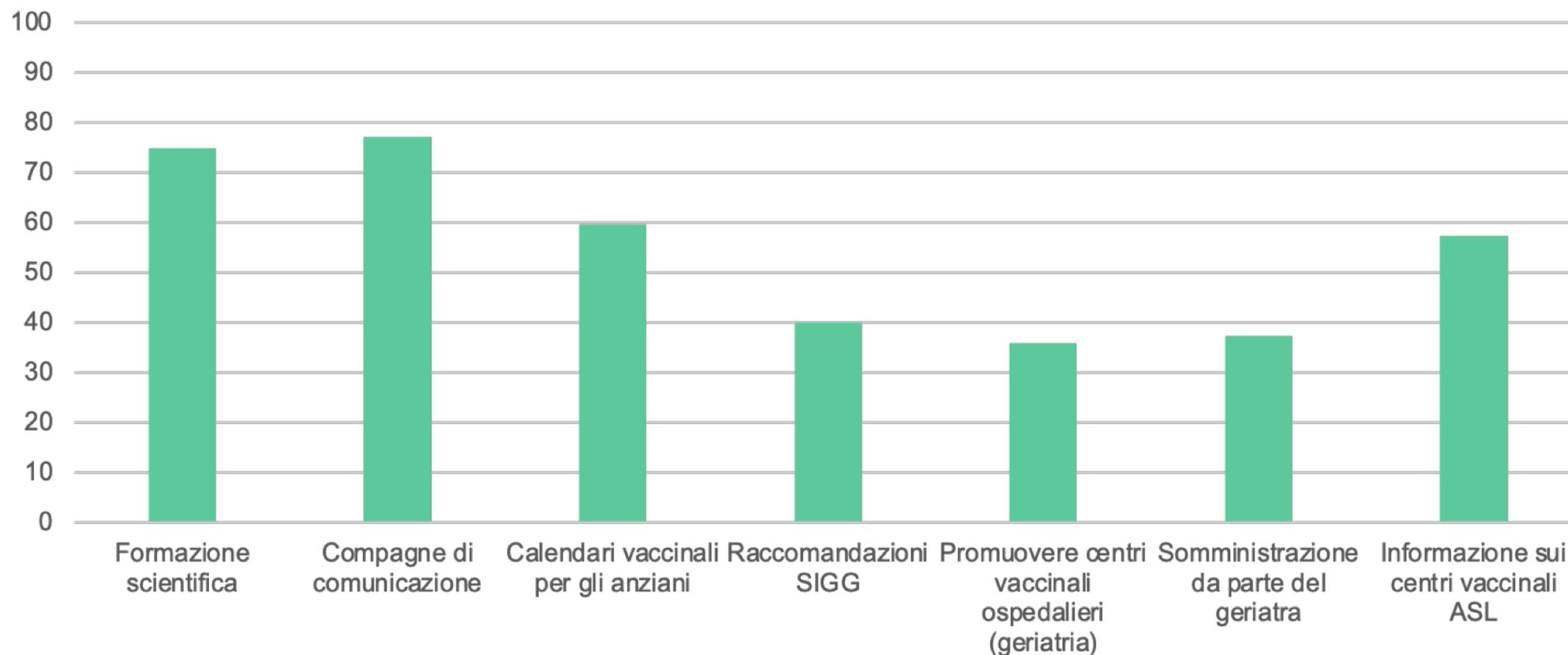


## Survey SIGG «Geriatrica e Vaccinazioni» Raccomandazione vaccinale da parte dei geriatri SIGG





## Survey SIGG «Geriatrica e Vaccinazioni» Possibili iniziative della SIGG





## Position Paper SIGG sulla prevenzione delle HZ



La SIGG raccomanda:

1. la vaccinazione anti-HZ nella pratica clinica come opportunità di prevenzione a livello individuale;
2. l'uso preferenziale del vaccino RZV come unico strumento per la prevenzione dell'HZ e delle sue complicanze considerando la sua elevata efficacia e persistenza nel tempo nella popolazione anziana, compresi i grandi anziani con comorbidità multiple.

Il geriatra nel suo ruolo di garante dello stato di salute e della qualità di vita della persona anziana dovrà ricoprire un ruolo chiave attivo nella promozione della vaccinazione anti-HZ, in sinergia con gli specialisti in prevenzione e sanità pubblica.



## Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale 2023-2025

Tra gli obiettivi troviamo:

- ✓ raggiungere e mantenere le coperture vaccinali target rafforzando governance, reti e percorsi di prevenzione vaccinale
- ✓ promuovere interventi vaccinali nei gruppi di popolazione ad alto rischio per patologia, favorendo un approccio centrato sulle esigenze del cittadino/paziente
- ✓ ridurre le diseguaglianze e prevedere azioni per i gruppi di popolazione difficilmente raggiungibili e/o con bassa copertura vaccinale
- ✓ migliorare la sorveglianza delle malattie prevenibili da vaccino
- ✓ rafforzare la comunicazione in campo vaccinale
- ✓ promuovere nei professionisti sanitari la cultura delle vaccinazioni e la formazione in vaccinologia



## Calendario Nazionale Vaccinale

### VACCINAZIONE ANTI-ZOSTER

Età  $\geq 65$  anni  $\rightarrow$  Obiettivo di copertura vaccinale  $\geq 50\%$

La vaccinazione è raccomandata ai seguenti soggetti:

- Soggetti con diabete mellito
- Soggetti con patologia cardiovascolare, esclusa l'ipertensione isolata, previa valutazione del rischio
- Soggetti con BPCO e asma bronchiale

È raccomandata per le seguenti ulteriori condizioni, purché venga utilizzato il vaccino ricombinante adiuvato (RZV):

- Soggetti con immunodeficienza congenita/acquisita o destinati a terapia immunosoppressiva
- Soggetti con insufficienza renale cronica ed in dialisi
- Soggetti con recidive o con forme particolarmente gravi di Herpes Zoster

Si sottolinea che il vaccino a virus vivo attenuato (ZVL) è indicato dai soggetti di 50 e più anni, mentre quello adiuvante ricombinante a partire dai 18 di età.

Posologia: ZVL singola dose. RZV due dosi (0, 2-6 mesi). Nei soggetti che sono o che potrebbero diventare immunodeficienti o immunodepressi a causa di malattia o terapia e che trarrebbero beneficio da una schedula accelerata, la seconda dose di RZV può essere somministrata da 1 a 2 mesi dopo la dose iniziale.