

POSITION PAPER SIGG



SOCIETÀ ITALIANA
DI GERONTOLOGIA
E GERIATRIA

VACCINAZIONE ANTI-HERPES ZOSTER

POSITION PAPER SIGG

VACCINAZIONE ANTI-HERPES ZOSTER

Pasquale Abete

Università degli Studi di Napoli “Federico II”

Raffaele Antonelli Incalzi

Past President SIGG - Università Campus Bio-Medico di Roma

Giuseppe Bellelli

Università degli Studi di Milano-Bicocca

Mario Bo

Università degli Studi di Torino

Antonio Cherubini

IRCCS INRCA, Ancona

Francesco Corica

Università degli Studi di Messina

Giovambattista Desideri

Università degli Studi dell’Aquila

Francesco Landi

Presidente SIGG - Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

Dario Leosco

Università degli Studi di Napoli “Federico II”

Angela Sciacqua

Università degli Studi “Magna Graecia” di Catanzaro

Angelo Scuteri

Università degli Studi di Cagliari

Andrea Ungar

Presidente Eletto SIGG - Università degli Studi di Firenze

Gianluigi Vendemiale

Editor-in-chief JGG - Università degli Studi di Foggia

Stefano Volpato

Università degli Studi di Ferrara

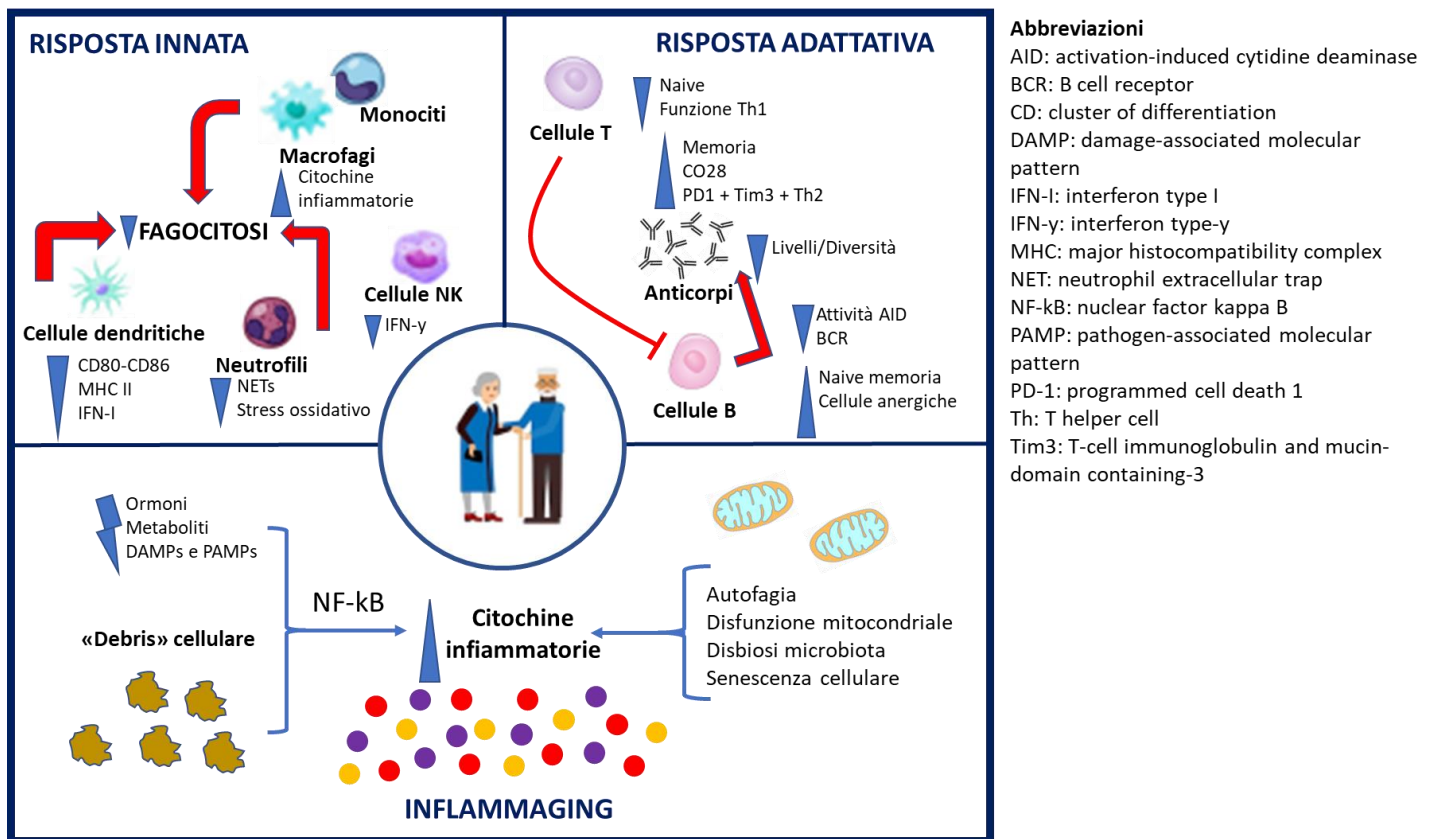
INDICE

HERPES ZOSTER NELLE PERSONE ANZIANE: IMMUNOSENESCENZA, INCIDENZA E IMPATTO CLINICO DELLA PATOLOGIA	Pag. 4
ZVL: VACCINO VIVO ATTENUATO ANTI-HZ	Pag. 7
RACCOMANDAZIONI INTERNAZIONALI E NAZIONALI SULLA VACCINAZIONE ANTI-HZ	Pag. 8
RZV: NUOVO VACCINO RICOMBINANTE ADIUVATO	Pag. 10
CONSAPEVOLEZZA DEL GERIATRA: SURVEY “GERIATRIA E VACCINAZIONI”	Pag. 11
MESSAGGI CHIAVE E RACCOMANDAZIONE SIGG	Pag. 13
BIBLIOGRAFIA	Pag. 15

HERPES ZOSTER NELLE PERSONE ANZIANE: IMMUNOSENESCENZA, INCIDENZA E IMPATTO CLINICO DELLA PATOLOGIA

L'herpes zoster (HZ) è una malattia che presenta un importante bisogno medico insoddisfatto in termini di prevenzione e trattamento¹. Oltre il 90% degli adulti è a rischio di HZ, dovuto alla riattivazione del virus varicella zoster (VZV), che causa la varicella di solito durante l'infanzia. Dopo l'infezione iniziale il VZV rimane latente nei neuroni sensoriali e può riattivarsi, a causa di una ridotta funzione immunitaria, causando l'HZ². La prevenzione della riattivazione è importante perché è causa di una patologia caratterizzata da dolore acuto³, accompagnato da dolore cronico e invalidante, spesso non responsivo ai farmaci analgesici, che influenza negativamente la qualità di vita (QoL)⁴⁻³⁹.

Fig. 1 - Immunosenescenza



Il sistema immunitario cambia continuamente con il trascorrere degli anni e le multiple alterazioni del sistema innato e adattativo riducono la capacità di una risposta efficace, fenomeno noto come immunosenescenza. Questo declino della risposta immunitaria età-correlato determina negli anziani un incremento della suscettibilità alle infezioni, così come la severità e il rischio di sequele delle malattie infettive prevenibili da vaccino come influenza, HZ, pertosse, polmonite pneumococcica, Covid-19⁴¹.

Diversi sono i fattori che contribuiscono all'immunosenescenza quali l'invecchiamento, l'età biologica degli organi e dei sistemi corporei, la storia personale di risposta ai patogeni, fattori ambientali esterni e l'"inflammaging" (la persistenza cronica di bassi livelli di citochine infiammatorie) che agisce, facilitando il raggiungimento di un livello pro-infiammatorio, come trigger di malattia oltre che di maggiore suscettibilità alle infezioni⁴¹.

I pazienti con patologie croniche hanno un maggiore rischio di contrarre malattie infettive, ma allo stesso tempo le infezioni aumentano il rischio di avere una malattia cronica. Infatti, adulti di età >50 anni che hanno avuto episodi di HZ sono ad aumentato rischio di asma, patologie cardiovascolari, ictus e attacchi ischemici transitori⁴¹.

Epidemiologia dell'Herpes Zoster

L'incidenza di HZ in Italia è 6,46/1000 persone-anno nei soggetti ≥ 50 anni d'età⁸ e si stima che circa 1 individuo su 3 svilupperà l'HZ nel corso della propria vita⁵. 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 anni⁶.

Un recente studio sulle ospedalizzazioni da HZ in Italia indica che dal 2003 al 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 per HZ è in linea con quelli riportati dagli altri paesi europei e, stratificato per gruppi di età, 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 anni⁴². In linea con questi dati, le persone anziane dovrebbero essere considerate prioritarie per la vaccinazione anti-HZ⁴².

Benché non siano noti fattori precipitanti definiti, la comparsa di HZ nell'anziano concomita con - e spesso è rivelatrice di - acuzie che riducono la "immunosorveglianza" sotto una certa soglia quali: infezioni sistemiche, neoplasie all'esordio, impiego di corticosteroidi sistemici o di farmaci biologici, gravi scompensi metabolici nel soggetto diabetico.

Impatto clinico

L'esordio clinico è caratterizzato da comparsa di disestesie o dolore lancinante, a tratti urente, a distribuzione metamERICA; a distanza di 2-3 giorni segue l'eruzione cutanea vescicolare su base eritematosa, con interessamento di uno o più dermatomeri in sede toraco-lombare, tipicamente unilaterale che continuano a formarsi per 3-5 giorni².

Particolarmente severa è la forma di HZ oftalmico (HZO) conseguente alla riattivazione del virus nel ramo oftalmico del nervo trigemino, che si sviluppa nel 10-15% degli individui con HZ¹. Le complicanze meno comuni includono: paralisi del nervo facciale (sindrome di Ramsay Hunt), encefalite da VZV, mielite, retinite da VZV, arterite cerebrale, ictus e prurito post-erpetico^{10,11}. I pazienti con HZ presentano un rischio maggiore di eventi ischemici legati allo stato infiammatorio innescato dal virus che colpisce le strutture vascolari con la possibilità di indurre danno endoteliale e trombosi⁴⁰.

Una sequela comune dell'HZ, che può interessare dal 5% al 30% degli individui, è rappresentata dalla nevralgia post-erpetica (NPE)¹⁻⁹. Tale condizione può verificarsi anche indipendentemente dalla precocità della diagnosi e del trattamento antivirale.

La patologia da HZ provoca un impatto notevole su diversi aspetti della vita degli anziani, quali anoressia e insonnia, problemi cognitivi e isolamento sociale. Eventuale ansia e depressione secondarie complicano il trattamento e rallentano la guarigione, peggiorando complessivamente il declino funzionale¹²⁻¹⁴. Ne deriva una perdita di autonomia, con significativo impatto sulla famiglia e sul ricorso a strutture di lungodegenza.

Trattamenti farmacologici

L'attuale gestione dell'HZ prevede un trattamento precoce con farmaci antivirali che, se avviato entro 72 ore dall'insorgenza del rash, diminuisce l'incidenza della formazione di nuove lesioni, accelera il processo di guarigione e la risoluzione del dolore acuto.

Tuttavia, nella pratica clinica, il trattamento precoce con farmaci antivirali spesso non è possibile nel paziente anziano, in quanto i pazienti si presentano dal medico in ritardo, non ottenendo la terapia entro la finestra temporale di 72 ore^{4,9}. Inoltre, non tutti i pazienti anziani possono ricevere trattamento con antivirali nelle posologie indicate per la presenza di patologie concomitanti, acute o croniche. Infine, non vi sono evidenze scientifiche sufficienti a stabilire se il trattamento antivirale per l'HZ prevenga la NPE¹⁵.

Il trattamento della NPE - finalizzato alla riduzione della gravità e della durata - non sempre è sufficientemente efficace né è prevedibile quali soggetti rispondano adeguatamente alla terapia. Le opzioni di trattamento includono oppioidi, analgesici, antidepressivi triciclici e anticonvulsivanti che, sebbene potenzialmente efficaci nel lenire il dolore, possono avere diversi effetti sfavorevoli globali, tra cui effetti collaterali, nelle persone anziane che frequentemente presentano multimorbilità e polifarmacoterapia.

ZVL: VACCINO VIVO ATTENUATO ANTI-HZ

Dal 2017 è disponibile in Italia il vaccino a virus vivo attenuato (ZVL) formulato a partire dal ceppo del VZV Oka/Merck utilizzato anche per uno dei vaccini pediatrici contro la varicella, ma in una preparazione ad alto titolo. È stato commercializzato per la prima volta nel 2006 negli Stati Uniti e la sua indicazione è per l'uso in adulti anziani ≥ 50 anni per la prevenzione di HZ e NPE¹⁶. Viene somministrato in una singola dose e ha un profilo di sicurezza e tollerabilità accettabile.

Nel corso degli studi clinici condotti in soggetti di età ≥ 60 anni, una singola dose di ZVL ha ridotto l'incidenza dell'HZ mediamente del 51.3%. Questa efficacia diminuisce negli individui di età più avanzata raggiungendo il 37.6% in quelli di età ≥ 70 anni e il 18% in quelli ≥ 80 anni^{16,17}. Inoltre, è stato dimostrato che l'efficacia diminuisce notevolmente nel corso degli anni dopo vaccinazione, non essendo dopo 8 anni più statisticamente significativa negli studi clinici¹⁸, e diminuendo al 4% in 8 anni in uno studio condotto nella pratica clinica reale¹⁹.

Il vaccino è controindicato nei pazienti che sono immunocompromessi a causa di malattia o di terapia immuno-soppressiva¹⁶.

RACCOMANDAZIONI INTERNAZIONALI E NAZIONALI SULLA VACCINAZIONE ANTI-HZ

Dal 2017, con l'introduzione del nuovo vaccino a sub-unità ricombinante adiuvato anti-HZ (RZV), molti enti regolatori e società scientifiche si sono espresse aggiornando le raccomandazioni in merito alla vaccinazione contro l'HZ, di cui riportiamo le principali nella tabella seguente (Tab. 1).

In Italia, il Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale (PNPV 2017-2019) prevede che la vaccinazione anti-HZ debba essere raccomandata, con un'offerta attiva e gratuita, ai soggetti con più di 65 anni d'età e a partire dai 50 anni di età con condizioni di rischio quali diabete mellito, BPCO, patologia cardiovascolare e in terapia immuno-soppressiva²⁵. Nel 2021 è stata introdotta la vaccinazione con vaccino ricombinante adiuvato (RZV) (circolare 08/03/2021 del Ministero della Salute)²⁶.

Tab. 1 - Raccomandazioni internazionali e nazionali sulla vaccinazione anti-HZ

PAESE	RACCOMANDAZIONE
Stati Uniti	<p>Advisory Committee on Immunization Practices²¹ (ACIP)</p> <p>Vaccinazione di routine con RZV per soggetti:</p> <ul style="list-style-type: none"> • immunocompetenti di età ≥50anni, inclusi i pazienti con patologia cronica o destinati a immunosoppressione • precedentemente vaccinati con vaccino vivo attenuato • con precedente storia di Herpes Zoster • immunocompromessi di età ≥19 anni <p>RZV da preferire rispetto a ZVL</p>
Canada	<p>National Advisory Committee on Immunization²² (NACI)</p> <p>Vaccinazione con RZV raccomandata per individui:</p> <ul style="list-style-type: none"> • età ≥50anni che non presentano controindicazioni • con precedente storia di Herpes Zoster • precedentemente vaccinati con vaccino vivo attenuato • con immunocompromissione <p>Il vaccino vivo attenuato può essere preso in considerazione in soggetti ≥50anni, se RZV non è disponibile o è controindicato</p>

<p>Germania</p>	<p>German Standing Committee on Vaccination²³ (STIKO)</p> <p>Vaccinazione raccomandata con RZV in individui:</p> <ul style="list-style-type: none"> • età ≥60anni • età ≥50anni a rischio per condizione di immunosoppressione <p>STIKO non raccomanda la vaccinazione di routine con il vaccino vivo-attenuato</p>
<p>Regno Unito</p>	<p>Joint Committee on Vaccination and Immunisation²⁴ (JCVI)</p> <p>Vaccinazione di routine con RZV per gli individui:</p> <ul style="list-style-type: none"> • età ≥60anni • età ≥50anni a rischio <p>La vaccinazione con vaccino vivo attenuato viene raccomandata di routine per gli individui di 70anni, con vaccinazione di catch-up per gli individui 70-79anni</p>
<p>Italia</p>	<p>Società Italiana di Malattie Infettive e Tropicali-SIMIT²⁸</p> <p>La vaccinazione con RZV è raccomandata e preferenziale per:</p> <ul style="list-style-type: none"> • età ≥60anni • età ≥50anni a rischio • rivaccinazione dei soggetti precedentemente vaccinati con ZVL

RZV: NUOVO VACCINO RICOMBINANTE ADIUVATO

Da aprile 2021 è disponibile in Italia un nuovo vaccino per la prevenzione di episodi e complicanze da HZ: il vaccino ricombinante adiuvato-RZV, un vaccino non vivo bensì a subunità proteica, composto da un antigene, la glicoproteina E (gE) di VZV, e da un sistema adiuvante, AS01B³⁹. Il nuovo vaccino è stato progettato per sopperire al declino dell'immunità cellulo-mediata associato all'età, fornendo una ampia protezione a tutti gli individui over 50³⁰⁻³¹. La glicoproteina gE è la proteina di superficie più abbondante nel virus della varicella-zoster e ha funzioni essenziali quali la replicazione di VZV, l'assemblaggio virale, la diffusione cellula-cellula e si trova sulla superficie delle cellule infettate³⁰. Un adiuvante è un componente che stimola la risposta immunitaria in modo più precoce, intenso e duraturo nel tempo.

RZV è indicato per la prevenzione dell'HZ e della nevralgia post-erpetica (NPE) in:

- adulti di età ≥ 50 anni¹;
- adulti di età ≥ 18 anni ad aumentato rischio di HZ²⁹.

Il ciclo vaccinale è di due dosi e la seconda può essere somministrata in un arco temporale compreso tra 2 e 6 mesi³⁰. RZV può essere somministrato in concomitanza con il vaccino contro l'influenza stagionale inattivato non adiuvato, con il vaccino pneumococcico polisaccaridico 23-valente (PPV23) e con il vaccino difterico-tetanico-pertossico (dTpa)³⁰⁻³².

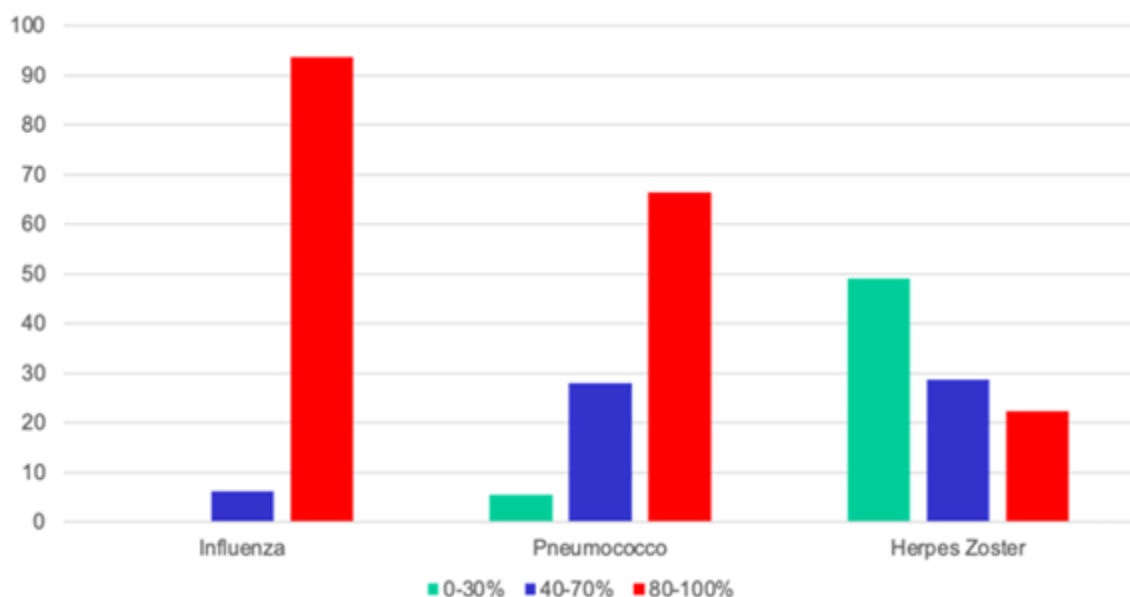
Negli studi clinici registrativi ZOE-50 e ZOE-70, RZV ha dimostrato un'efficacia vaccinale $>90\%$ nel prevenire i casi di HZ indipendentemente dall'età e dalla comorbidità³⁵, efficacia che persiste fino a 7.1 anni del 90,9%³⁶. Inoltre, RZV ha ridotto significativamente le complicanze più temute negli anziani, come la NPE (-89% nelle persone di età >70 anni), e altre complicanze non-PHE (-91.6%) quali vasculite, ictus, patologia disseminata, complicanze oftalmiche, patologie neurologiche e viscerali e ricoveri ospedalieri correlati a HZ^{33,34}. Il profilo di sicurezza e tollerabilità è molto elevato, i sintomi più frequentemente segnalati sono stati dolore nel sito d'iniezione, mialgia e affaticamento^{33,34}. È stata confermata l'immunogenicità e la sicurezza di RZV nei soggetti immunocompromessi quali trapianto autologo di cellule staminali ematopoietiche (HSCT- efficacia del 68.2%)³⁷, tumori solidi maligni sottoposti a chemioterapia (87.2%)³⁸, immunodeficienza umana (HIV)⁴⁴, trapianto renale⁴⁵, neoplasie ematologiche maligne⁴⁶.

CONSAPEVOLEZZA DEL GERIATRA: SURVEY “GERIATRIA E VACCINAZIONI”

Considerato che in Italia la vaccinazione anti-HZ nell'anziano è poco diffusa, recentemente la *Società Italiana di Gerontologia e Geriatria* (SIGG) ha condotto una survey per comprendere le attitudini del geriatra nei confronti delle vaccinazioni, con particolare riferimento alla vaccinazione per HZ. A tutti i Soci iscritti alla sezione Clinica SIGG è stato inviato un questionario online da compilare in maniera anonima e i dati sono stati raccolti sulla piattaforma REDCap gestita direttamente dalla SIGG. Hanno risposto al questionario 478 colleghi geriatri (circa il 35% delle persone invitate a compilare il questionario).

Alcuni risultati sono particolarmente interessanti e meritano di essere menzionati nel presente Position Paper. La figura 2 rappresenta la percentuale di raccomandazione vaccinale da parte del medico geriatra per quanto riguarda i vaccini antinfluenzale, anti-pneumococcico e anti-HZ. Come atteso, la quasi totalità dei medici che hanno risposto alla survey raccomandano ai propri pazienti anziani la vaccinazione antinfluenzale e la vaccinazione anti-pneumococcica, ma appena il 20% raccomanda il vaccino anti-HZ.

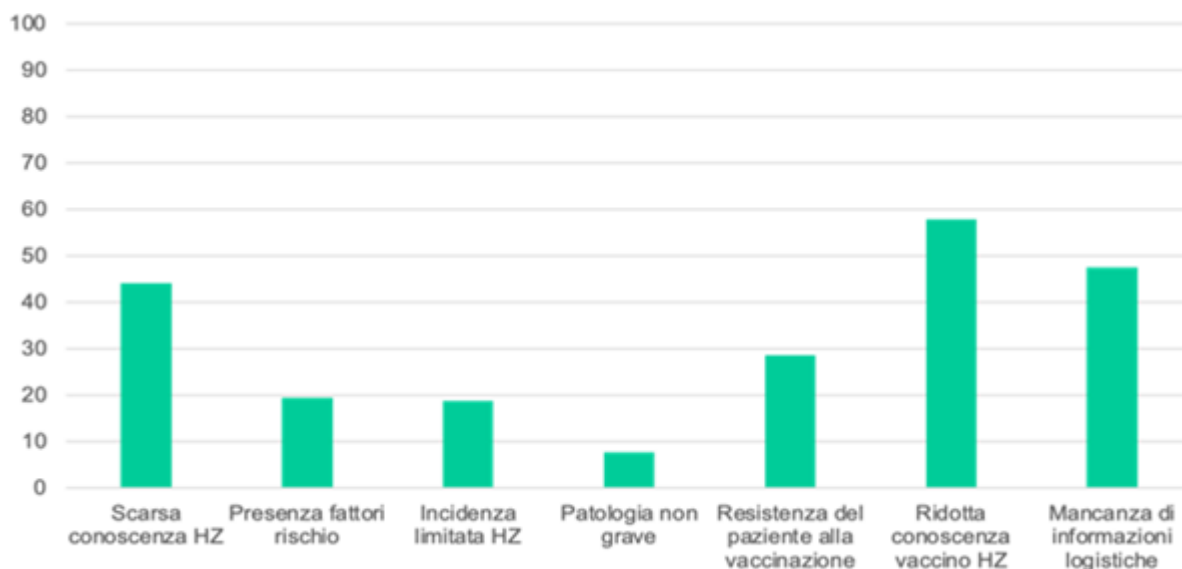
Fig. 2 - Raccomandazione vaccinale da parte dei geriatri SIGG



Se si tiene conto del fatto che i Soci che hanno risposto alla survey potrebbero essere quelli maggiormente interessati alle tematiche legate alla vaccinazione nell'anziano, le percentuali potrebbero essere sovrastimate e quindi il problema legato alla ridotta consapevolezza della malattia HZ e alla scarsa prescrizione della vaccinazione anti-HZ ancora più rilevante.

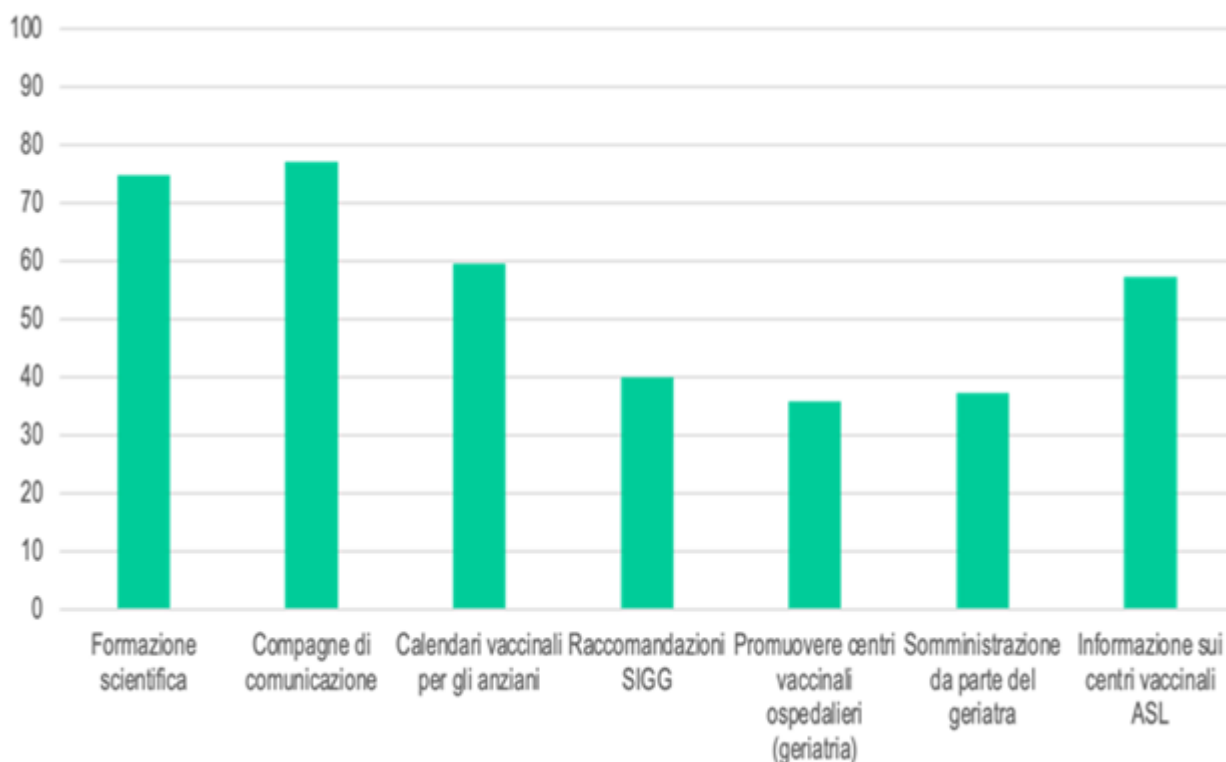
Tale attitudine clinica sembrerebbe attribuibile principalmente alla scarsa consapevolezza della malattia HZ e alle scarse conoscenze sui vaccini anti-HZ (Figura 3). Un altro aspetto da non sottovalutare è la mancanza di informazioni logistiche circa la possibilità di eseguire il vaccino anti-HZ da parte dei propri pazienti.

Fig. 3 - Barriere alla raccomandazione vaccino anti-HZ



Questi aspetti rappresentano un punto di partenza molto importante per aumentare la consapevolezza dei medici geriatri nei confronti di una patologia frequente e spesso invalidante come l’HZ. In quest’ottica la SIGG si propone quindi di rispondere a una esigenza sempre più crescente di informazione scientifica, di adeguate campagne di comunicazione, di informazione sui centri vaccinali e di possibilità non solo prescrittiva ma anche di somministrazione del vaccino da parte del geriatra (Figura 4).

Fig. 4 - Possibili iniziative SIGG



MESSAGGI CHIAVE E RACCOMANDAZIONE SIGG

In linea con le raccomandazioni degli Enti internazionali e delle Società Scientifiche italiane (*Società Italiana di Malattie Infettive e Tropicali* - SIMIT), Calendario per la vita (SITI-SIP-FIMP-FIMMG), la *Società Italiana di Gerontologia e Geriatria* intende esprimere con questo documento la propria posizione in merito alla prevenzione vaccinale dell'Herpes Zoster nelle persone anziane. La SIGG ha da sempre promosso iniziative formative sulla prevenzione primaria finalizzata a una migliore qualità di vita dei pazienti e in quest'ottica ritiene di grande valore la presa in carico vaccinale da parte del geriatra nella prevenzione dell'HZ. Nel suo rapporto fiduciario con i pazienti, il geriatra ha un ruolo chiave nel counseling vaccinale dell'HZ avendo piena consapevolezza del forte impatto della patologia nelle persone anziane: scompenso della patologia di base, maggiore frequenza e severità nelle complicanze, perdita di autonomia, problemi cognitivi, isolamento sociale, anoressia, insonnia e depressione secondaria che complica il trattamento, peggiorando complessivamente il declino funzionale¹²⁻¹⁴.

Dal 2021 è disponibile in Italia RZV, sviluppato specificatamente per colmare l'attuale bisogno clinico insoddisfatto ovvero proteggere le persone a maggior rischio di HZ, quali gli anziani, a causa dell'immunosenescenza⁴¹ (fisiologico declino delle funzionalità del sistema immunitario), e le persone con condizioni di immunocompromissione per patologia o terapia.

Dall'analisi delle più recenti evidenze della letteratura sull'impatto nella popolazione anziana della malattia erpetica e sulla vaccinazione anti-HZ riportiamo i seguenti punti chiave:

** impatto clinico dell'HZ sullo stato di salute e sulla qualità di vita (QoL)⁴:

- complicanze che possono manifestarsi con maggiore frequenza e severità sono: nevralgia post-erpetica (NPE - dal 5% al 30%^{1,9}), l'HZ oftalmico (HZO - dal 10-15%, paralisi del nervo facciale (sindrome di Ramsay Hunt), encefalite da VZV, mielite, retinite da VZV, arterite cerebrale, ictus e prurito post-erpetico^{10,11},
- rischio di riattivazione e scompenso della patologia di base, perdita di autonomia, impatto sulla famiglia e sul ricorso a strutture di lungodegenza, anoressia e insonnia, problemi cognitivi, isolamento sociale, ansia e depressione secondarie¹²⁻¹⁴.

** impatto epidemiologico: 1 individuo su 3 svilupperà HZ nel corso nella vita; incidenza e gravità aumentano esponenzialmente dopo i 50 anni, arrivando ad 1 individuo su 2 nei soggetti di età ≥ 85 anni⁶. Il tasso di incidenza di ospedalizzazioni per HZ 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 anni⁴².

** evidenze scientifiche sui vaccini anti-HZ disponibili:

- vaccino RZV: efficacia vaccinale (EV) $>90\%$ nella prevenzione dei casi di HZ indipendentemente dall'età, anche nei soggetti di età >80 anni^{33,34} e nelle persone con comorbidità (EV del

90.9 con almeno 6 condizioni cliniche³⁵); persistenza dell'efficacia nel tempo >88% a 7,1 anni dalla vaccinazione³⁶; elevato profilo di tollerabilità³³⁻³⁶, comprovata efficacia nei pazienti immunocompromessi (soggetti con tumori ematologici EV dell'87.2%³⁸, trapianto autologo di cellule staminali ematopoietiche (HSCT) EV del 68.2%³⁷,

- vaccino ZVL: efficacia vaccinale > 37,6% nei soggetti ≥70 anni e del 18% nei soggetti di ≥80 anni^{16,17}; efficacia clinica dopo 8 anni dalla vaccinazione non più statisticamente significativa in uno studio clinico¹⁸ e del 4% in uno studio condotto nella pratica clinica reale¹⁹; controindicato nei pazienti che sono Immunocompromessi¹⁶.

Sulla base delle evidenze scientifiche derivate dagli studi condotti con i vaccini attualmente disponibili, e in accordo con le raccomandazioni nazionali ed internazionali (SIMIT²⁸, ECDC - European Center for Disease Control and Prevention, NACI - National Advisory Committee on Immunization²², STKO - German Standing Committee on Vaccination²³, ACIP - Advisory Committee on Immunization Practices²¹, JCVI - Joint Committee on Vaccination and Immunisation²⁴), 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 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 comorbilità multiple.

Dunque, 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, in modo da implementare, nei diversi contesti di cura (ospedali, RSA, ambulatori, day hospital), dei percorsi vaccinali multidisciplinari efficaci nel cogliere tutte le opportunità di visita dei pazienti e in linea con le loro esigenze.

BIBLIOGRAFIA

1. Kawai K, Gebremeskel BG, Acosta CJ. Systematic review of incidence and complications of herpes zoster: towards a global perspective. *BMJ Open* 2014;4:e004833.
2. Mueller NH, Gilden DH, Cohrs RJ et al. Varicella zoster virus infection: clinical features, molecular pathogenesis of disease, and latency. *Neurol Clin* 2008;26:675-697, viii.
3. Katz J, Cooper EM, Walther RR et al. Acute pain in herpes zoster and its impact on health-related quality of life. *Clin Infect Dis* 2004;39:342-348.
4. Johnson RW, Bouhassira D, Kassianos G et al. The impact of herpes zoster and post-herpetic neuralgia on quality-of-life. *BMC Med* 2010;8:37.
5. Yawn BP, Saddier P, Wollan PC et al. A population-based study of the incidence and complication rates of herpes zoster before zoster vaccine introduction. *Mayo Clin Proc* 2007;82:1341-1349.
6. CDC. Chapter 22: Varicella. In: Hamborsky J, Kroger A, Wolfe C, eds. *Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases*. 135th ed. Washington, DC: Public Health Foundation; 2015: 353-376.
7. Salvetti A, Ferrari V, Garofalo R et al. Incidence of herpes zoster and postherpetic neuralgia in Italian adults aged ≥ 50 years: A prospective study. *Preventive Medicine Reports* 2019; 14:100882.
8. Sampathkumar P, Drage LA, Martin DP. Herpes zoster (shingles) and postherpetic neuralgia. *Mayo Clin Proc* 2009;84:274-280.
9. Dworkin RH, Johnson RW, Breuer J et al. Recommendations for the management of herpes zoster. *Clin Infect Dis* 2007;44 Suppl 1:S1-26.
10. Harpaz R, et al. [pubblicato il 6 giugno 2008; citato il 10 febbraio 2017]. Accessibile alla pagina: <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5705a1.htm>.
11. Dworkin RH, et al. *Clin Infect Dis*. 2007 Jan;44 Suppl 1:S1-26.
12. Giovanni G, et al. *J Med Microbiol*. 2016;65:1363-1369.
13. Dworkin RH, et al. *Clin Infect Dis*. 2007 Jan;44 Suppl 1:S1-26.
14. Cohen KR, et al. *Pharm Ther*. 2013 Apr;38(4):217.
15. Chen N, Li Q, Yang J et al. Antiviral treatment for preventing postherpetic neuralgia. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;2:CD006866.
16. Merck. Zostavax Prescribing Information. FDA, 2019. www.merck.com/product/usa/pi_circulars/z/zostavax/zostavax_pi2.pdf
17. Oxman MN, Levin MJ, Johnson GR et al. A vaccine to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults. *N Engl J Med* 2005;352:2271-2284.

18. Morrison VA, Johnson GR, Schmader KE et al. Long-term persistence of zoster vaccine efficacy. *Clin Infect Dis* 2015;60:900-909.
19. Tseng HF, Harpaz R, Luo Y et al. Declining effectiveness of herpes zoster vaccine in adults aged ≥ 60 years. *J Infect Dis* 2016;213:1872-1875.
20. Dworkin RH, Johnson RW, Breuer J et al. Recommendations for the management of herpes zoster. *Clin Infect Dis* 2007;44 Suppl 1:S1-26.
21. MMRV, Use of Recombinant Zoster Vaccine in Immunocompromised Adults Aged ≥ 19 Years: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices — United States, 2022; January 21, 2022; Vol.71; No.3.
22. Warrington R, Ismail S, National Advisory Committee on Immunization (NACI). Summary of the NACI update on herpes zoster vaccines. *Can Commun Dis Rep* 2018;44:220–225.
23. STIKO. Wissenschaftliche Begründung zur Empfehlung einer Impfung mit dem Herpes zoster-subunit-Totimpfstoff. *Epidemiologisches Bulletin*, Robert Koch Institute 2018;50.
24. JCVI. Minute of the meeting held on 06 February 2019. 2019. <https://app.box.com/s/iddfb4ppwkmjtusir2tc/file/424913874479> (accessed April 2018).
25. Ministero della Salute. Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale 2017-2019. https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2571_allegato.pdf
26. Ministero della Salute. Circolare Ministeriale Aggiornamento sulla vaccinazione contro Herpes zoster. <http://www.normativasanitaria.it/jsp/dettaglio.jsp?id=79080>
27. Calendario Per la Vita. Posizione Calendario per la Vita su utilizzo Vaccini contro Herpes Zoster (HZ). <https://www.vaccinarsi.org/assets/uploads/files/09zoster.pdf>
28. Andreoni M, Sticchi L, Nozza S, Sarmati L, Gori A, Tavio M; Society for Infectious and Tropical Diseases (SIMIT). Recommendations of the Italian society for infectious and tropical diseases (SIMIT) for adult vaccinations. *Hum Vaccin Immunother*. 2021 Sep 15:1-18. doi: 10.1080/21645515.2021.1971473. Epub ahead of print. PMID: 34524945.
29. Lal H, Poder A, Campora L et al. Immunogenicity, reactogenicity and safety of 2 doses of an adjuvanted herpes zoster subunit vaccine administered 2, 6 or 12 months apart in older adults: Results of a phase III, randomized, open-label, multicenter study. *Vaccine* 2018;36:148-154.
30. Shingrix - Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto.
31. Chlibek R, Bayas JM, Collins H et al. Safety and immunogenicity of an AS01-adjuvanted varicella-zoster virus subunit candidate vaccine against herpes zoster in adults ≥ 50 years of age. *J Infect Dis* 2013;208:1953-1961.
32. Min JY, Mwakingwe-Omari A, et al. The adjuvanted recombinant zoster vaccine co-administered with the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in adults aged ≥ 50 years: A randomized trial. *J Infect*. 2021 Dec 25:S0163-4453(21)00651-4. doi: 10.1016/j.jinf.2021.12.033. Epub ahead of print. PMID: 34963639.

33. Lal H, Cunningham AL, Godeaux O et al. Efficacy of an adjuvanted herpes zoster subunit vaccine in older adults. *N Engl J Med* 2015;372:2087-2096.
34. Cunningham AL, Lal H, Kovac M et al. Efficacy of the herpes zoster subunit vaccine in adults 70 years of age or older. *N Engl J Med* 2016;375:1019-1032.
35. Oostvogels et al, *Hum Vaccin Immunother.* 2019;15(12):2865-2872.
36. Boutry C, Hastie A, et al.; Zoster-049 Study Group. The Adjuvanted Recombinant Zoster Vaccine Confers Long-term Protection Against Herpes Zoster: Interim Results of an Extension Study of the Pivotal Phase III Clinical Trials (ZOE-50 and ZOE-70). *Clin Infect Dis.* 2021 Jul 20:ciab629. doi: 10.1093/cid/ciab629. Epub ahead of print. PMID: 34283213.
37. Bastidas A, de la Serna J, et al.; ZOE-HSCT Study Group Collaborators. Effect of Recombinant Zoster Vaccine on Incidence of Herpes Zoster After Autologous Stem Cell Transplantation: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2019 Jul 9;322(2):123-133. doi: 10.1001/jama.2019.9053. Erratum in: *JAMA.* 2019 Aug 27;322(8):785. PMID: 31287523; PMCID: PMC6618796.
38. Dagnew AF, Ilhan O, et al.; Zoster-039 study group. Immunogenicity and safety of the adjuvanted recombinant zoster vaccine in adults with haematological malignancies: a phase 3, randomised, clinical trial and post-hoc efficacy analysis. *Lancet Infect Dis.* 2019 Sep;19(9):988-1000. doi: 10.1016/S1473-3099(19)30163-X. Epub 2019 Aug 6. Erratum in: *Lancet Infect Dis.* 2020 Jan;20(1):e1. PMID: 31399377.
39. McElhaney JE (2010) Herpes zoster: a common disease that can have a devastating impact on patients' quality of life. *Expert Rev Vaccines* 9:27-30.
40. SIGG - I vaccini nell'adulto e nell'anziano: conoscerli per promuoverli.
https://www.sigg.it/wp-content/uploads/2020/05/Position-Paper-SIGG_I-vaccini-nelladulto-e-nellanziano_Conoscerli-per-promuoverli-002_compressed.pdf
41. R. Antonelli Incalzi. Manifesto on the Value of Adult Immunization: "We Know, We Intend, We Advocate" *Vaccines* 2021, 9, 1232.
42. E. Amodio. Decline in hospitalization rates for herpes zoster in Italy (2003–2018): reduction in the burden of disease or changing of hospitalization criteria? *Aging Clinical and Experimental Research* 19 October 2021.
43. Posizione del Calendario Vaccinale per la Vita su utilizzo Vaccini contro Herpes zoster (HZ) 25.05.2021.
44. Berkowitz EM, et al. *J Infect Dis.* 2015 Apr ;211(8):1279-87.
45. Vink P, et al. *Clin Infect Dis.* 2020 Jan;70(2):181-190.
46. Vink P, et al. *Cancer.* 2019 Apr;125(8):1301-12.