

# La vaccinazione anti HZ: caratteristiche, sicurezza e strategie organizzative

*Sandro Giuffrida*

**DALLA PRESTAZIONE ALLA PERFORMANCE**

**74° Congresso Nazionale**

2-7 ottobre 2017



**Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale**  
**PNPV 2017-2019**



17 gennaio 2017





Vaccino	0gg-30gg	3° mese	4° mese	5° mese	6° mese	7° mese	11° mese	13° mese	15° mese	⇨	6° anno	12°-18° anno	19-49 anni	50-64 anni	> 64 anni	Soggetti ad aumentato rischio	
DTPa**		DTPa		DTPa			DTPa				DTPa***	dTpaIPV	1 dose dTpa**** ogni 10 anni			(1)	
IPV		IPV		IPV			IPV				IPV						
Epatite B	EpB- EpB*	Ep B		Ep B			Ep B									(2)	
Hib		Hib		Hib			Hib									(3)	
Pneumococco		PCV		PCV			PCV								PCV+PPSV	(4)	
MPRV								MPRV			MPRV					(6)	
MPR								<i>oppure</i> MPR			<i>oppure</i> MPR					(5)	
Varicella								+			+					(6)	
								V			V						
Meningococco C								Men C <sup>§</sup>				Men ACWY coniugato				(7)	
Meningococco B**		Men B	Men B		Men B			Men B									
HPV												HPV*: 2-3 dosi (in funzione di età e vaccino)				(8)	
Influenza															1 dose all'anno	(9)	
Herpes Zoster															1 dose#	(10)	
Rotavirus		Rotavirus## (due o tre dosi a seconda del tipo di vaccino)															
Epatite A																(11)	

# PNPV 2017-2019

## Soggetti di età $\geq 65$ anni

**LA TERZA VACCINAZIONE RILEVANTE PER IL SOGGETTO ANZIANO È QUELLA CONTRO L'HERPES ZOSTER.**

Tale immunizzazione è in grado di ridurre di circa il 65% i casi di nevralgia post-erpetica, che è una delle complicanze più frequenti e debilitanti della malattia, e circa il 50% di tutti i casi clinici di zoster.



# PNPV 2017-2019

## Soggetti di età $\geq 65$ anni

LA COORTE CUI LA VACCINAZIONE DEVE ESSERE OFFERTA
   
**ATTIVAMENTE** È RAPPRESENTATA DAI SOGGETTI DI
   
 65 ANNI DI ETÀ.



# PNPV 2017-2019

## Soggetti di età $\geq 65$ anni

**LA TERZA VACCINAZIONE RILEVANTE PER IL SOGGETTO ANZIANO È QUELLA CONTRO L'HERPES ZOSTER.**

**C'è un problema di percezione del rischio ?**





# CASO CLINICO

- **Le faccio una cronostoria di quanto e' accaduto a mia suocera di 79 anni: ha contratto l'herpes zoster nel 2010, non e' stato diagnosticato subito se non solo dopo qualche giorno, e' stata subito fatta una terapia mirata con farmaci antivirali. Da questo momento ha sempre avuto dolori al fianco destro e all'ombelico , piu' o meno forti presenti tutti i giorni (come se avesse dei topi che le rosicchiano i nervi).**
- **Le trasmetto in allegato, referto datato 18/06/2015 della visita effettuata al Policlinico di Milano presso la Terapia del Dolore, dove puo' trovare la terapia consigliata, tengo a precisare che, con questa cura, ottiene dei benefici ma solo temporanei. Ha fatto piu' ecografie all'addome dalle quali viene diagnosticata: nevrite post-erpetica**

pz affetta da dolore neuropatico periferico/centrale: ne. post-herpetica T8-L1 a dx con dolore dorso-addomino-inguinale, NRS 8/9 continuo, quotidiano, disturbante il riposo notturno.

pz obesa, portatrice di displasia congenita dell'anca, protesi totale ginocchio sn+allungamento tendine di Achille nel 2002. non altre patologie degne di nota, non assume farmaci.

per la nevralgia ha assunto lyrica e gabapentin a diversi dosaggi senza risultato, laroxyll assunto una sola volta ad alto dosaggio, sospeso per effetti collaterale.

si consiglia: versatis cerotto 3 contemporaneamente sull'area dolorosa per 12 ore al giorno ( si consiglia 20-8 ). contramal gh 10 gh x 3 die ore 8,30-15,30-22,30, laroxyll gh 3 ore 18, rivotril gh 3 ore 22,30.

da rivedere tra un mese.



## Herpes Zoster

dal greco *ηρπες, ηρπετος*,  
derivato da *ηρπειν* =  
strisciare

*ζωστερ, ζωστεροσ*  
= cintura e

= *malattia che*  
*striscia a cintura*

Shingles = dal latino  
cingulum





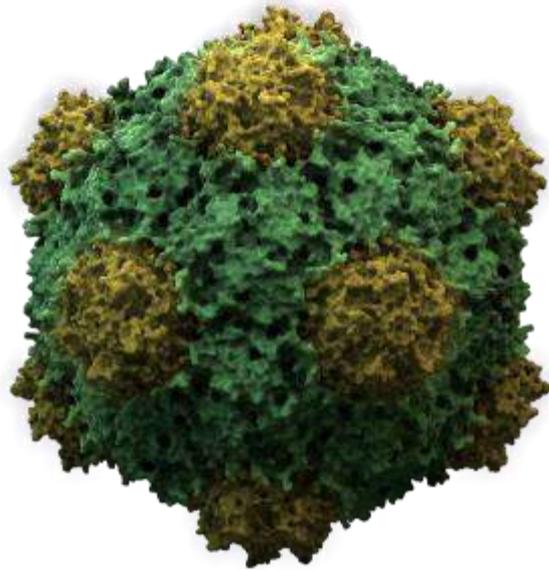
## Il "fuoco di sant'Antonio"

*Sant'Antonio era reputato essere potente taumaturgo capace di guarire malattie terribili.*

La tradizione riporta che tra i molti malati che chiedevano grazie e salute, molti erano afflitti dal «*male degli ardenti*»

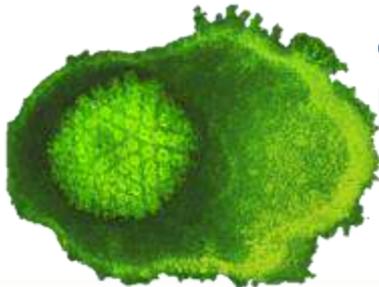


# Virus Varicella Zoster (VZV)

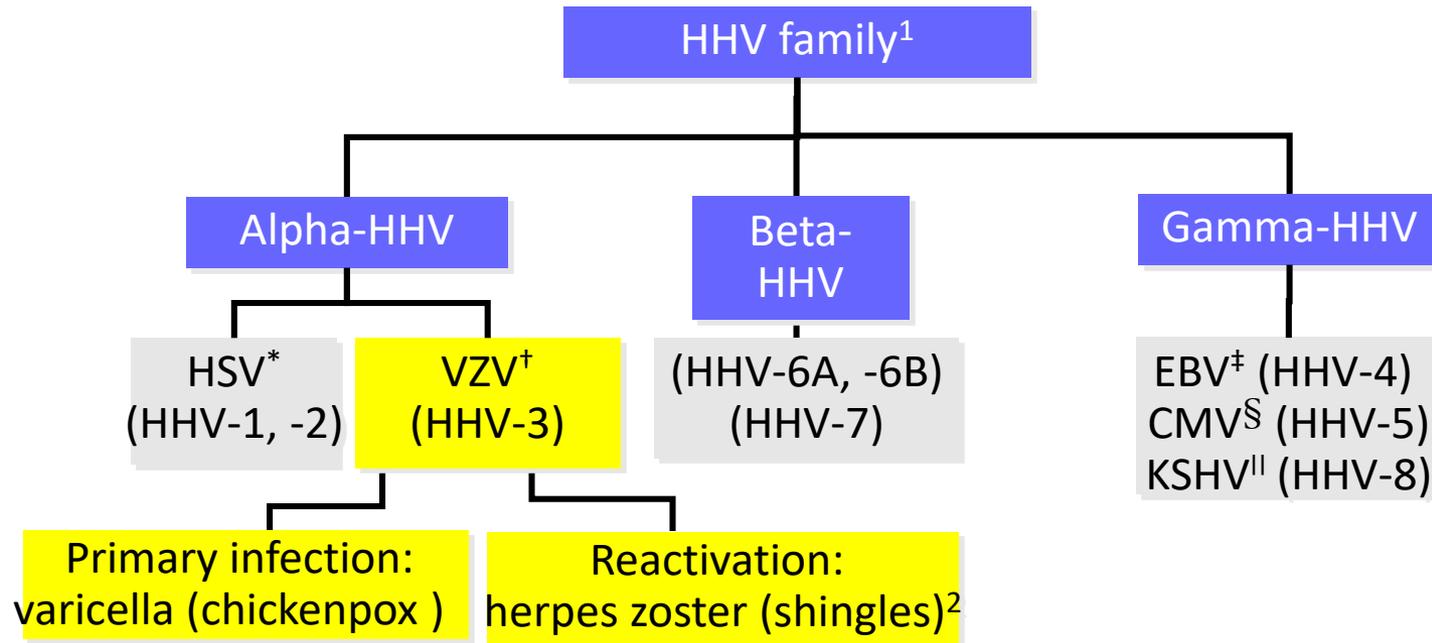


- **Famiglia Herpesviridae, sottofamiglia Alphaherpesviridae**
- **DNA a doppia elica**
- **Genoma circondato da un complesso nucleocapside composto da 162 capsomeri, che formano un icosaedro di 80–120 nm**

**Il VZV possiede un tegumento proteico amorfo che unisce il nucleocapside con l'involucro lipidico da cui sporgono glicoproteine.**



# Human Herpesviruses (HHV)



\*HSV = herpes simplex virus

†VZV = varicella-zoster virus

‡EBV = Epstein-Barr virus

§CMV = cytomegalovirus

||KSHV = Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus

1. Roizman B et al. In: *Fields Virology*. 4th ed. Vol. 2. New York: Lippincott Williams & Wilkins, 2001:2381–2397. 2. Arvin AM. In: *Fields Virology*. 4th ed. Vol. 2. New York: Lippincott Williams & Wilkins, 2001:2731–2767.



# HERPES ZOSTER

## Patogenesi dell'Herpes Zoster



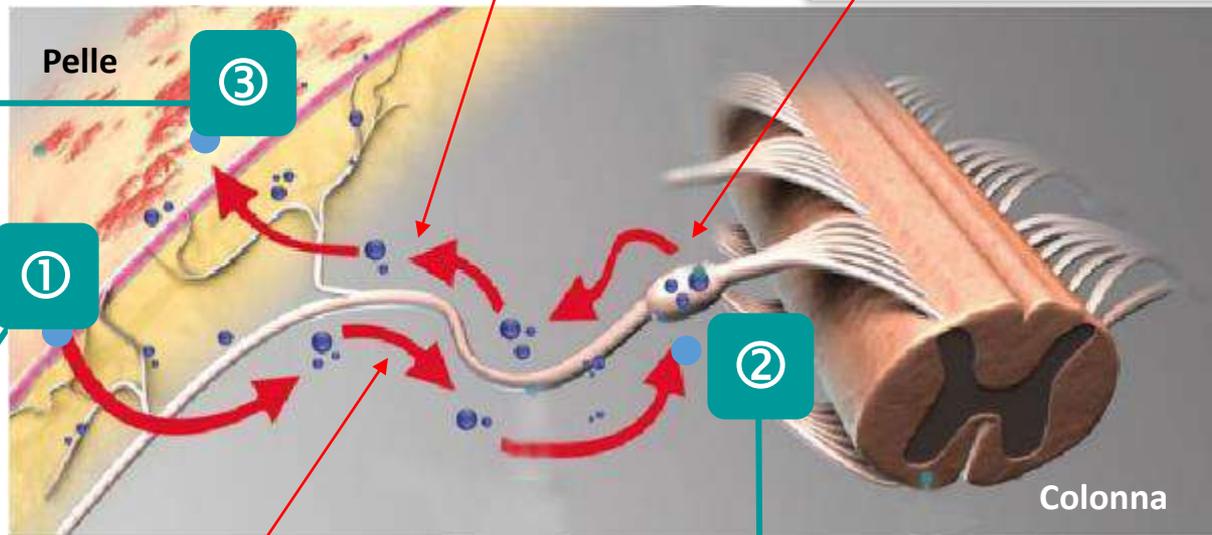
Riattivazione sintomatica:  
**Herpes Zoster**



①  
Infezione primaria:  
**Varicella**

Il VZV viaggia lungo i nervi sensoriali colpiti fino alla cute e causa herpes zoster

Durante la riattivazione del VZV, i gangli sensoriali sono i siti della replicazione virale con conseguente danno neurologico



Successivamente all'infezione primaria il VZV migra verso i gangli della radice dorsale (nervo sensoriale)

②  
Il VZV diviene latente nel ganglio della radice dorsale e persiste per tutta la vita del soggetto  
**Latenza**





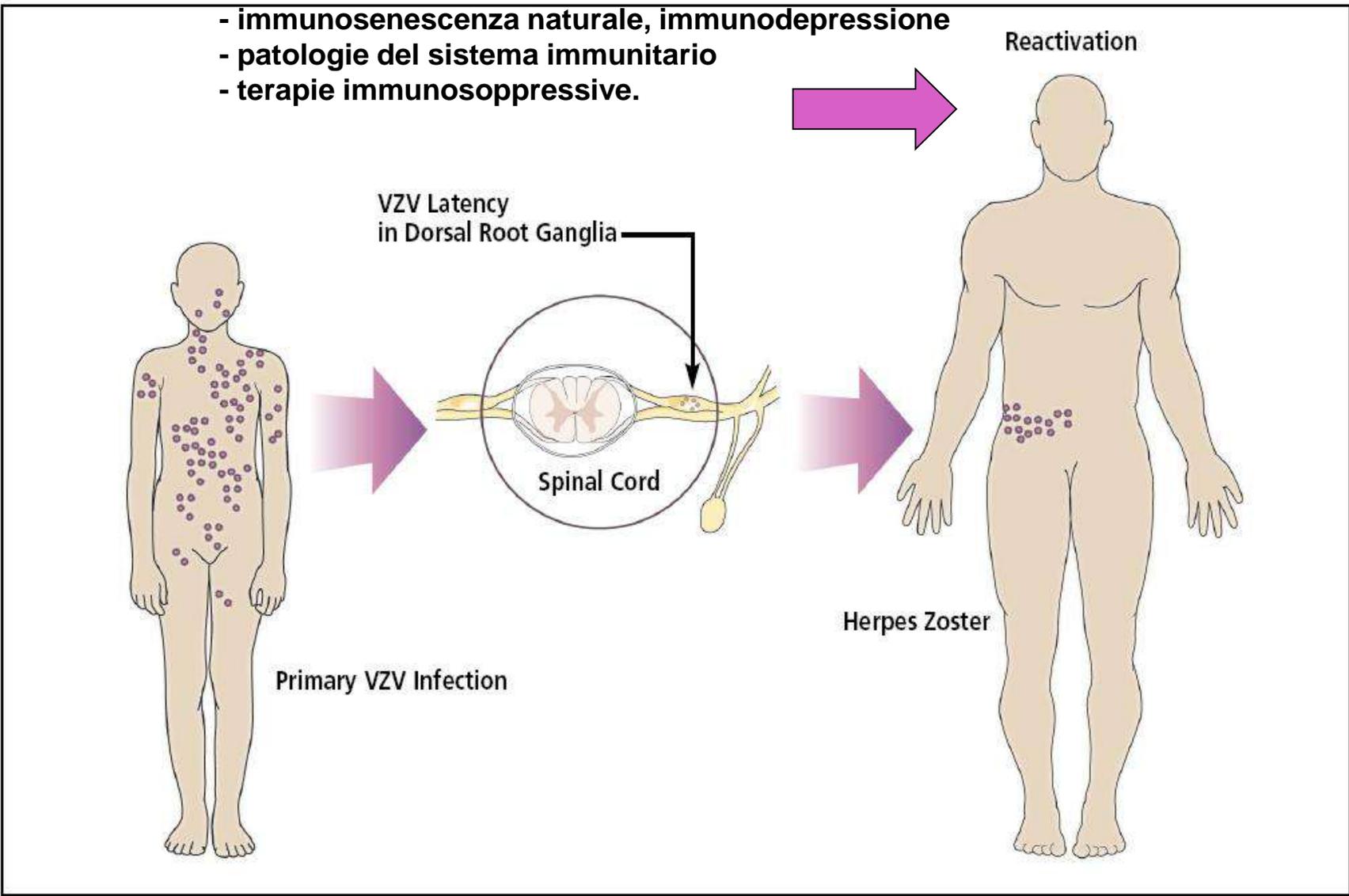
- Immunità Innata
  - **Toll-like receptors**
  - **NK cells**
  - **Complemento**
- Immunità Adattativa (che origina da precedenti contatti con patogeni o vaccini)
  - **Umoreale**
    - **Immunoglobuline**
  - **Cellulo mediata**
    - **T-cells (CD4, CD8)**

•Necessaria per combattere un virus quando riesposti (infezione naturale o vaccini a virus vivi attenuati)  
•Immunità cellulare molto importante per VZV



**declino dell'immunità cellulo-mediata determinata da:**

- immunosenescenza naturale, immunodepressione
- patologie del sistema immunitario
- terapie immunosoppressive.



# Storia naturale della malattia: rilevanza della CMI nella riattivazione del VZV

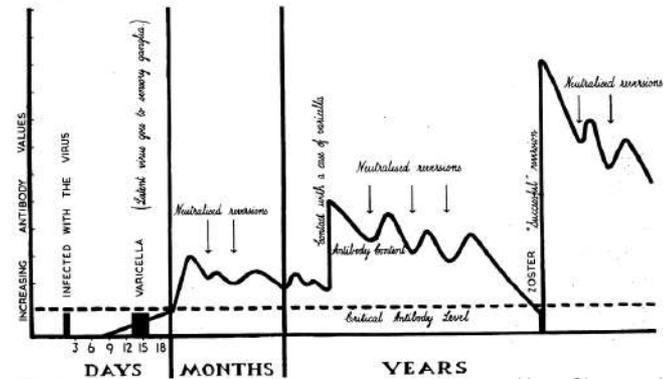
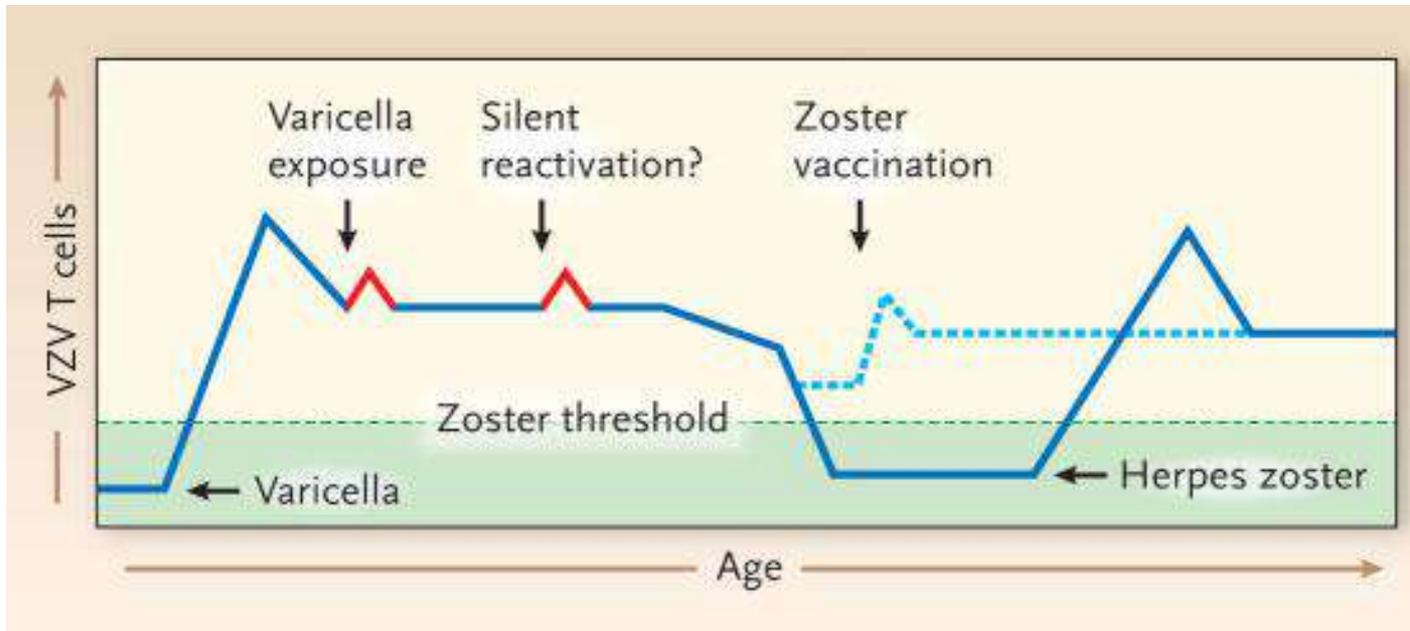


Fig 7 Diagram of suggested nature of herpes zoster

Hope-Simpson 1965



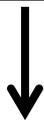
La vaccinazione può evitare la riduzione della CMI VZV-specifica e la riattivazione del virus, agendo da booster esogeno



# Manifestazioni cliniche dell'Herpes Zoster

## Fase prodromica

Fotofobia acuta, dolore, cefalea, malessere



## Fase acuta

Rash a distribuzione dermatomeric, dolore, prurito insopportabile, sensibilità al tatto alterata



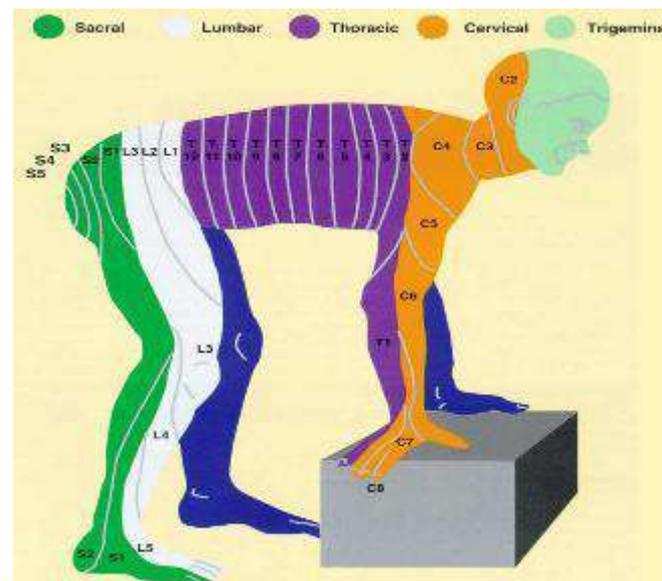
## Complicanze (20%)

Possono essere o non essere presenti  
Nevralgia post-erpetica

**Recidive (1-5%)**



**Guarigione  
(2-4 settimane)**



# Zoster: aspetti clinici

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

## Fase prodromica:

- brividi, febbre, malessere, disturbi GI e parestesie o nevralgie lungo il dermatomero interessato.

## 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, encefalite, cicatrici corneali (*quando è interessata la branca oftalmica del nervo trigemino*), neuropatie motorie, malattia di Guillain-Barré, ritenzione urinaria (*quando sono coinvolti i dermatomeri sacrali*)

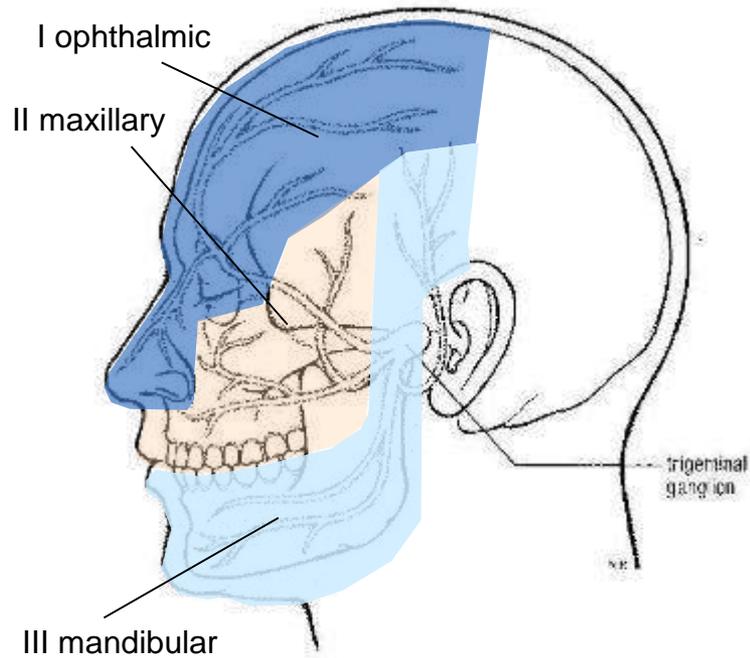




# Zoster Toracico



# Zoster Trigeminale: mascellare



# Herpes Zoster

## Complicanze neurologiche

---

Nell'ospite immunocompetente la complicanza principale dopo HZ è la persistenza del dolore:

### **Nevralgia Post-Erpetica (PHN)**

La PHN è una condizione dolorosa cronica temibile perché resiste a moltissimi trattamenti e colpisce il 10-20% (secondo alcune stime sino ad un terzo) dei pazienti che hanno presentato una manifestazione acuta di Herpes Zoster.



# NEURALGIA POST-ERPETICA (PHN)

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

## Fattori di rischio

- età > 60 anni,
- nevralgia prodromica
- nevralgia severa durante la fase acuta
- herpes zoster oftalmico

## Caratteristiche del dolore

- spontaneo (bruciore, prurito) o evocato da stimoli esterni;
- intermittente (fitte dolorose, sensazione di scossa elettrica) o continuo;
- allodinia (dolore dovuto ad uno stimolo che normalmente non provoca dolore).



# Nevralgia post-erpetica

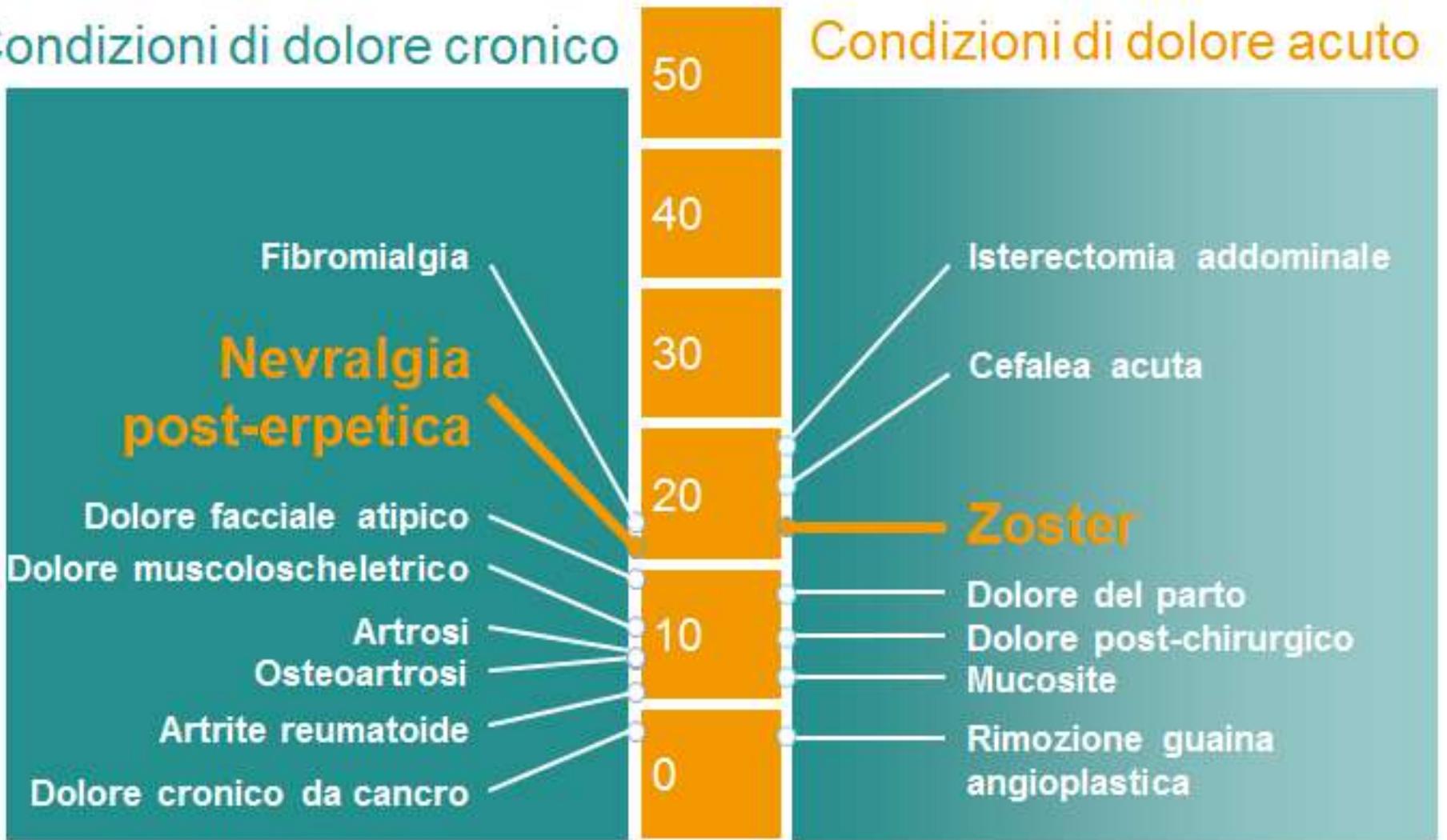
**Il dolore della nevralgia post-erpetica può essere:**

- **costante, con profonda dolenzia o dolore urente;**
- **spontaneo lancinante intermittente;**
- **disestetico provocato da stimoli banali e, spesso, persistente a lungo dopo che lo stimolo viene rimosso.**



## Condizioni di dolore cronico

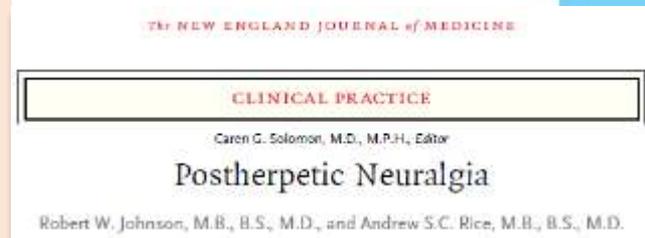
## Condizioni di dolore acuto



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



# La Neuralgia Postherpetica



La **PHN** è la più frequente complicanza cronica dello zoster

È un dolore neuropatico complesso

Produce sofferenza ed ha un impatto negativo sulla qualità di vita dei pazienti e sulla società

Può essere un fattore determinante nel modificare la condizione di una persona da autonomo ed indipendente a bisognoso di assistenza

Sono disponibili soltanto trattamenti sintomatici per la **PHN**:

Studi clinici hanno dimostrato che i farmaci producono un sollievo del dolore solo nel 50% dei soggetti

Eventi avversi sono comuni soprattutto in pazienti anziani in trattamento con altri farmaci

Gli Autori concludono che **il solo mezzo per prevenire** la PHN è la vaccinazione anti herpes zoster, che riduce l'incidenza sia di HZ che di PHN



# Gestione clinico terapeutica della PHN

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.



# Gestione clinico terapeutica della PHN

## Limitata efficacia dei trattamenti<sup>1</sup>

50% dei pazienti riferisce sollievo dal dolore

## Ridotta tollerabilità<sup>1</sup>

Eventi avversi comuni (15,3-28% dei pz)<sup>4</sup>

Gestione complessa soprattutto in caso di politrattamento<sup>1,2,3</sup>. *Soggetti con patologie croniche sono generalmente in politerapia.*

Eventi avversi sono comuni soprattutto in pazienti anziani in trattamento con altri farmaci<sup>5,6</sup>

**Gli antivirali anche se somministrati entro 72 h non prevengono la PHN<sup>7</sup>**

1. Johnson , Rice A. Postherpetic Neuralgia N Engl J Med 2014;371:1526-33.
2. Haut conseil de la santé publique. Vaccination of adults against herpes zoster Place of the vaccine Zostavax®. Available at: <http://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=390>. Accessed 02/12/14.
3. Bruckenthal P. et al. Options for treating postherpetic neuralgia in the medically complicated patient Therapeutics and Clinical Risk Management 2013.
4. Pica F et al. BMC Infect Dis 2014..
5. Schmäder K. Treatment and prevention strategies for herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults. Clin Geriatr. 2006;14(1):26-33.
6. Johnson RW The impact of herpes zoster and post-herpetic neuralgia on quality-of-life. BMC Med. 2010;8:37.
7. Cochrane Antiviral treatment for preventing postherpetic neuralgia (Review) 2014



# Herpes Zoster

## Caratteristiche epidemiologiche generali

---

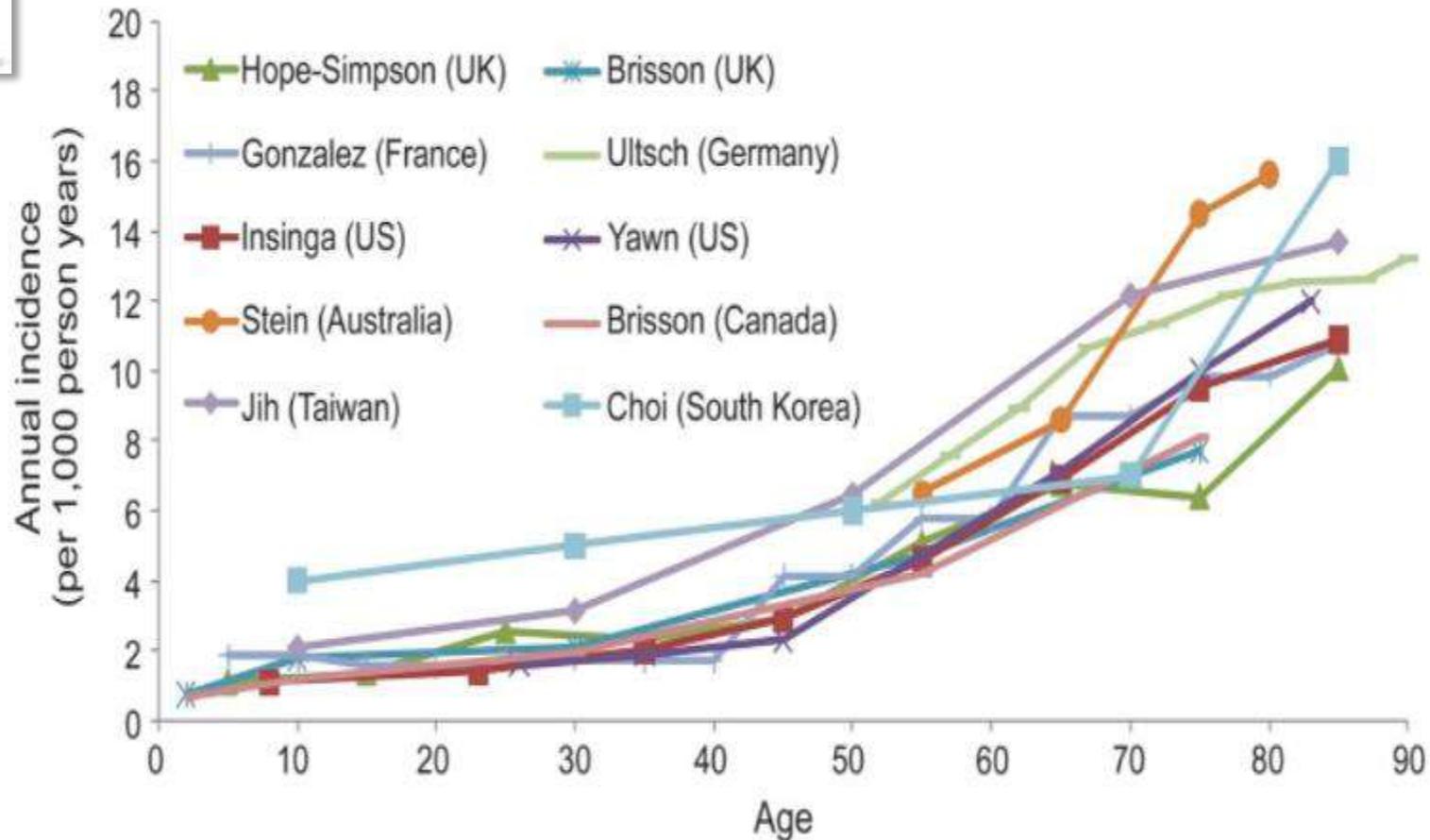
L'HZ si presenta in modo sporadico durante tutto l'anno, non aumenta durante le epidemie di Varicella e **non può essere trasmesso** (*fatta eccezione per gli individui mai esposti prima alla varicella, che contraggono però la Varicella e non l'Herpes Zoster*).

In tutti i pazienti colpiti da HZ è costante il dato anamnestico di pregressa Varicella.





# The global epidemiology of herpes zoster

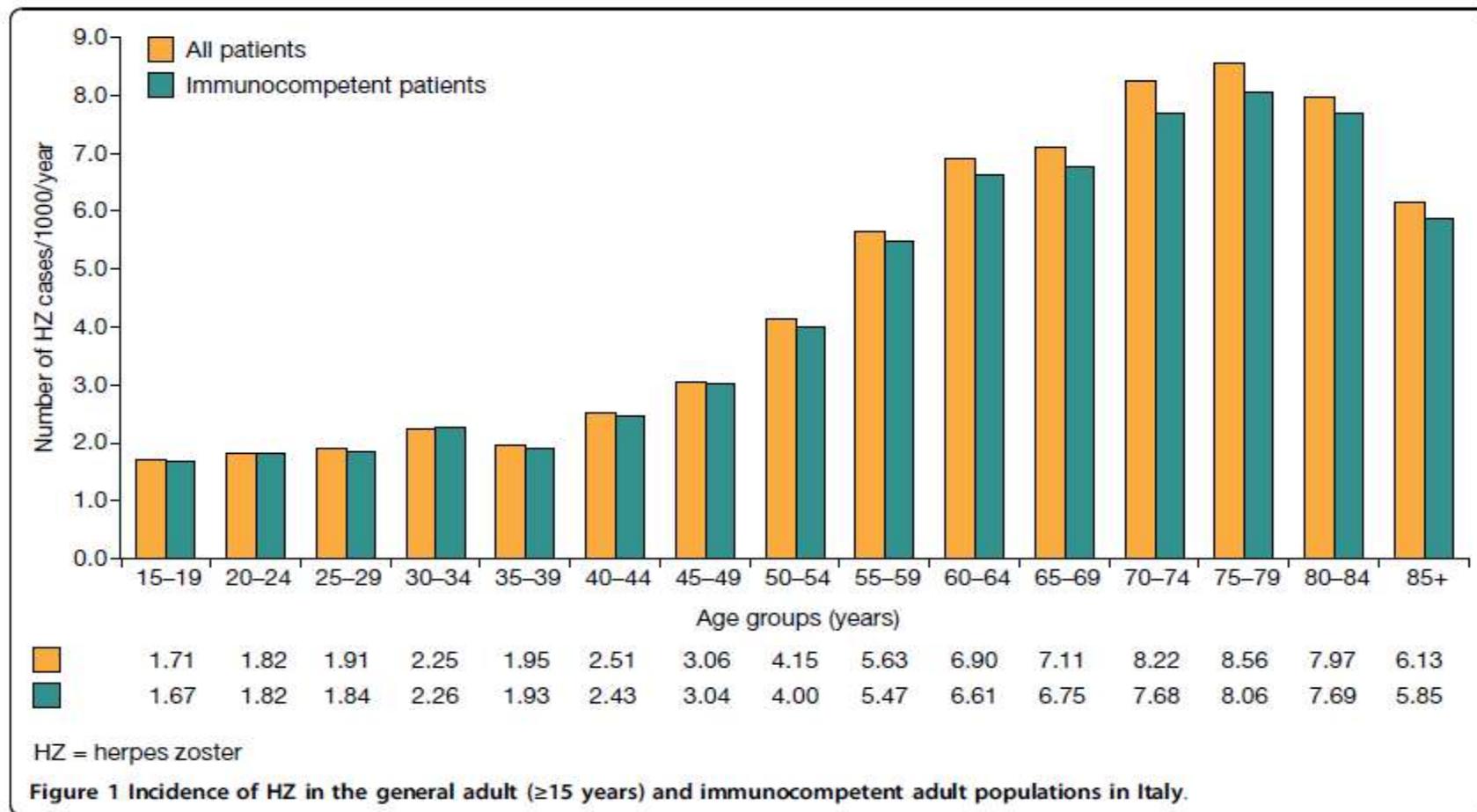


Age-specific zoster incidence rates around the world

Yawn BPP et al. Neurology. 2013 Sep  
3;81(10):928-30..



# Incidenza HZ per classe di età in popolazione generale



Galvani, et al. BMC Infectious Diseases 2010, 10:230  
<http://www.biomedcentral.com/1471-2294/10/230>



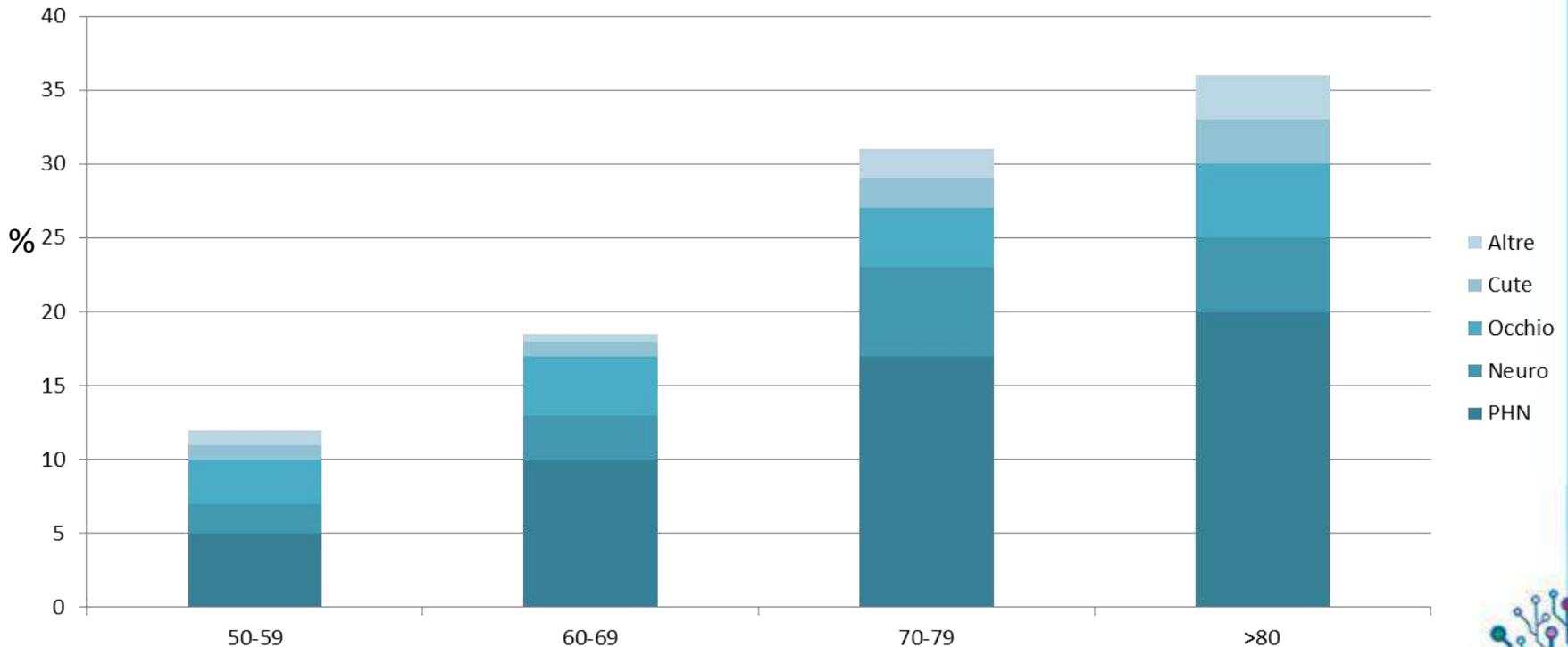
RESEARCH ARTICLE

Open Access

Epidemiology and economic burden of herpes zoster and post-herpetic neuralgia in Italy: A retrospective, population-based study



# Proporzione di casi di HZ con complicanze

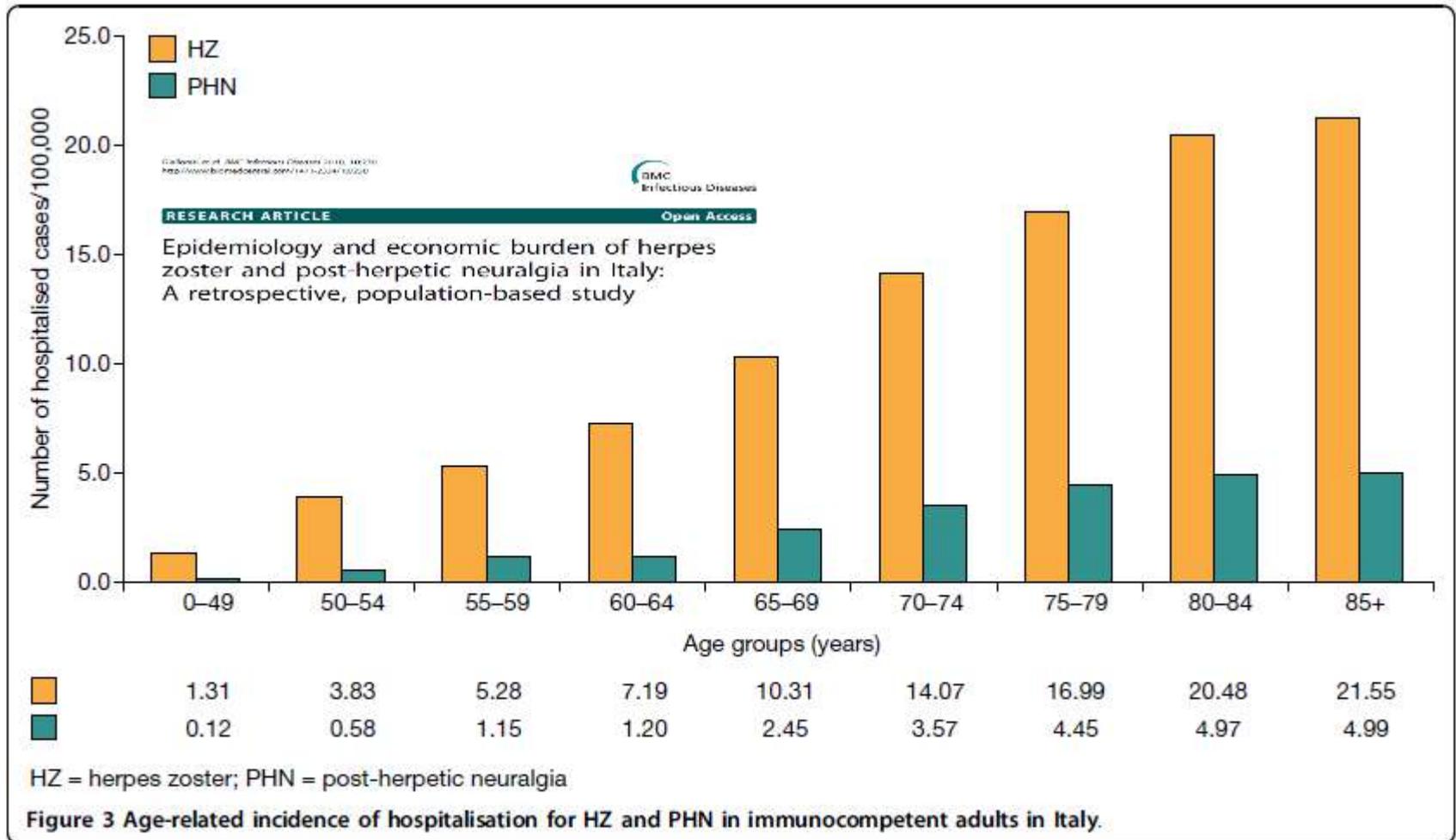


Gruppi di età

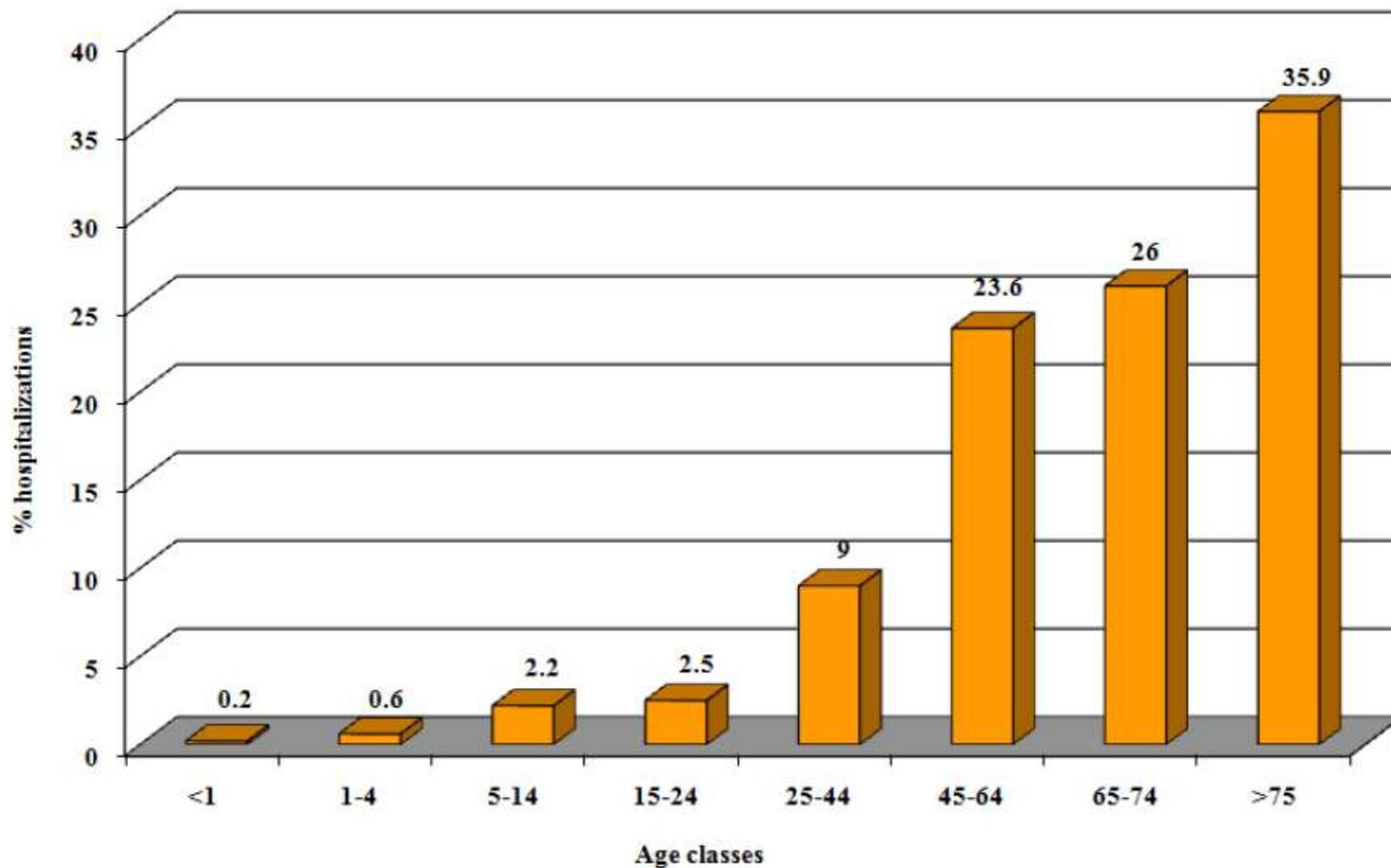
da Yawn BP. A population-based study of the incidence and complication rates of herpes zoster before zoster vaccine introduction. Mayo Clin Proc. 2007 Nov;82(11):1341-9.



# Quanti soggetti con HZ o con Neurite post erpetica (PHN) per classe di età vengono ricoverati?



**Figure 1.** Herpes zoster: hospitalizations and day-hospital admissions stratified by age classes, Italy 1999-2005.



# HZ è un significativo problema di Salute a livello globale

BMJ Open Systematic review of incidence and complications of herpes zoster: towards a global perspective

Kosuke Kawai,<sup>1</sup> Berhanu G Gebremeskel,<sup>2</sup> Camilo J Acosta<sup>1</sup>

Review sistematica di 130 studi in 26 paesi

**Incidenza di HZ** → 3-5/1000 persone-anno

Osservato un incremento temporale dei casi di HZ, prima della introduzione della vaccinazione varicella

**Rischio di PHN** → 5-30%

Oltre il 30% dei pz con PHN sperimentano dolore per oltre 1 anno

**Recidive** → 1-6%

**Tasso di ospedalizzazione** → 2-25/100.000 persone-anno



# L'Herpes Zoster è un rilevante problema di Salute in Italia

- **157.000** nuovi casi di Herpes Zoster/anno stimati
- Incidenza annuale di **6.3/1.000** persone-anno
  - Incidenza incrementa con l'età a partire dai 50 anni
  - **73%** del totale dei casi negli adulti
  - **88%** dei casi in pz immunocompetenti
- **20,6%** dei casi di HZ nei soggetti di età oltre 50 anni sviluppano la PHN a 3 mesi ed il **9,2%** a 6 mesi (nonostante la terapia antivirale - assunta dal **91,5%** dei pazienti)

**IMPLICAZIONI 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



# 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 aumenterà (5)**

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





## Risk of Herpes zoster in patients with underlying diseases: a retrospective hospital-based cohort study

A. Hata · M. Kuniyoshi · Y. Ohkusa

# Risk of Herpes zoster in patients with underlying diseases

55,492 patients with one of 17 underlying diseases, which were those reported as related to the contraction of Herpes zoster. Of these, 769 patients contracted Herpes zoster.

Risk of Herpes zoster in patients with underlying diseases

543

Table 3 Risk of Herpes zoster in the comparison cohort, 2001–2007 (*n* = 55,492)

Disease or status	1,000 person-years	Disease		Comparison patients		Univariate		Multivariate	
		HZ (+)	HZ (–)	HZ (+)	HZ (–)	Hazard ratio (95% confidence interval)	<i>p</i> -value	Hazard ratio (95% confidence interval)	<i>p</i> -value
Brain tumor	17.3	22	1,371	747	53,352	2.31 (1.51–3.52)	0.000	3.69 (2.41–5.66)	0.000
Lung cancer	51.9	35	1,375	734	53,348	1.88 (1.34–2.63)	0.000	2.17 (1.53–3.08)	0.000
Breast cancer	17.3	19	1,450	750	53,273	1.62 (1.03–2.56)	0.038	2.34 (1.48–3.72)	0.000
Esophageal cancer	74.1	9	298	760	54,425	2.70 (1.40–5.20)	0.003	4.05 (2.09–7.84)	0.000
Gastric cancer	26.9	37	1,740	732	52,983	1.59 (1.14–2.21)	0.006	1.92 (1.37–2.67)	0.000
Colorectal cancer	29.6	39	1,885	730	52,838	1.61 (1.17–2.22)	0.004	1.82 (1.31–2.52)	0.000
Gynecologic cancer	28.3	16	1,108	753	53,615	2.24 (1.36–3.67)	0.001	3.34 (2.02–5.52)	0.000
Malignant lymphoma	95.2	93	1,824	676	52,899	9.34 (7.52–11.60)	0.000	8.39 (6.67–10.55)	0.000
Systemic lupus erythematosus	53.7	38	1,039	731	53,684	10.45 (7.54–14.48)	0.000	4.11 (2.80–6.02)	0.000
Rheumatoid arthritis	30.0	110	6,604	659	48,119	2.38 (1.94–2.91)	0.000	2.03 (1.63–2.53)	0.000
Sjögren's syndrome	44.7	16	1,131	753	53,592	3.45 (2.10–5.66)	0.000	1.30 (0.75–2.25)	0.350
Diabetes mellitus	24.9	273	15,517	496	39,206	2.14 (1.84–2.48)	0.000	2.38 (2.04–2.78)	0.000
Hypertension	27.4	282	15,693	487	39,030	1.64 (1.41–1.90)	0.000	1.93 (1.66–2.26)	0.000
Renal failure	56.3	73	2,504	696	52,219	3.30 (2.59–4.20)	0.000	2.21 (1.70–2.87)	0.000
Disc hernia	24.4	31	2,773	738	51,950	1.94 (1.35–2.78)	0.000	2.27 (1.58–3.26)	0.000
Cataract	23.0	198	18,049	571	36,674	0.64 (0.54–0.75)	<0.0001	1.31 (0.91–1.27)	0.399
Depression	27.4	42	6,761	727	47,962	1.03 (0.75–1.41)	0.875	1.31 (0.95–1.80)	0.102
Female	29,494	396	29,098	373	25,625	0.81 (0.71–0.94)	0.004	0.90 (0.78–1.05)	0.184

Significant associations were found between HZ and patients with one of 14 underlying diseases—brain tumor, lung cancer, breast cancer, esophageal cancer, gastric cancer, colorectal cancer, gynecologic cancer, malignant lymphoma, SLE, RA, DM, hypertension, renal failure, and disk hernia—compared to patients with none of these diseases in this cohort. Three underlying diseases (Sjögren's syndrome, cataract, depression) and female subjects showed no significantly higher risk of HZ.

**Hazard ratio:**  
 Malignancies → da 1,82 a 8,39  
 Rheumatoid arthritis → 2,03  
 SLE → 4,11  
 Diabetes mellitus → 2,38  
 Renal failure → 2,21  
 Depression → 1,31

# Razionale per la prevenzione vaccinale

- VIRUS VZV LATENTE
  - 95% DELLA POPOLAZIONE È SIEROPOSITIVA PER VZV
  - 1/4 SOGGETTI SVILUPPERANNO NEL CORSO DELLA VITA L'HZ
  
- IL RISCHIO DI HZ E PHN AUMENTA CON L'AUMENTARE DELL'ETÀ :
  - 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
- IL TRATTAMENTO DEL'HZ E DELLA PHN È COMPLESSO
- 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



# Come Vaccinare contro HZ

- ✓ Vaccino costituito da **virus della Varicella-zoster vivo attenuato (almeno 19.400 PFU) ceppo Oka** prodotto su cellule diploidi umane (MRC-59)
- ✓ Autorizzato per vaccinare soggetti **a partire dai 50 anni di età**, per prevenire l'HZ e per attenuare o prevenire la nevralgia post erpetica (PNH)

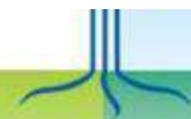


# DATI DI EFFICACIA DEL VACCINO

Efficacia del vaccino anti Herpes Zoster stratificata per età (dati da SPS e ZEST)

Gruppi di età	50-59	60-69	≥70
Efficacia del vaccino			
VE HZ	70%	64%	38%
VE PHN	-	66%	67%
VE BOI	-	66%	55%

- Il beneficio offerto dal vaccino nel **prevenire l'incidenza di HZ** è massimo nel gruppo di età più giovane, a partire dai 50 anni di età
- l'efficacia verso la **prevenzione della PHN** e della severità della malattia si mantiene costante nei soggetti più anziani
- L'efficacia nel ridurre l'incidenza della nevralgia post-erpetica e il carico della malattia misurato come BOI **rimane stabile indipendentemente dall'età**
- **Ritardare l'età di vaccinazione significa perdere il beneficio** nelle fasce di età inferiore ove l'incidenza di HZ e PHN rimane comunque rilevante



# Updates vaccino anti Herpes Zoster, vivo attenuato, ceppo Oka/Merck

CHMP – Opinione positiva

CHMP ha autorizzato per la specialità medicinale Zostavax la procedura **EMA/H/C/000674/II/0112**, al fine di aggiornare la sezione 5.1 del Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto aggiungendo l'informazione sullo **Studio di efficacia a lungo termine** sull'Herpes Zoster e sulla Nevralgia post-erpetica in soggetti di età pari o superiore a 50 anni.

- *Interim analysis of Protocol 024, an observational cohort study being conducted in the US Northern California Kaiser Permanente Health Care System*



# Efficacia vaccinale di contro la nevralgia postherpetica (PHN) dal 2007 al 2014 stimata per età dopo 3 o 5 anni dopo vaccinazione

	Età alla vaccinazione*				
	50-59 anni	60-69 anni	70-79 anni	80+ anni	Tutti i gruppi d'età
	EV % (95% CI)	EV % (95% CI)	EV % (95% CI)	EV % (95% CI)	EV % (95% CI)
<b>EV nel periodo di studio</b>					
2007-2014	63% (11, 85)	71% (65, 76)	70% (63, 75)	62% (50, 71)	69% (65, 72)
<b>Average EV</b>					
3-anni dopo la vaccinazione	98% (-∞, 100)	74% (66, 80)	73% (65, 79)	63% (49, 73)	¶
5-anni dopo la vaccinazione	¶	72% (65, 77)	69% (62, 75)	61% (47, 71)	¶

\*Test statistico Cox adattato per calendario vaccinale, età, sesso razza/etnia, utilizzo delle risorse sanitarie (vaccinazione anti-influenza, comorbidità, stato di immunocompromissione) number; ¶ Data not available



Questa nota aggiuntiva alla scheda tecnica evidenzia

- come una singola dose del vaccino sia protettiva nei confronti di HZ e PHN **8 anni dopo** la somministrazione vaccinale
- disponibilità **di dati di campo** in aggiunta a quelli degli studi clinici



# Eventi avversi in studi di pre e post-marketina

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Reazioni avverse	Frequenza
Patologie del sistema emolinfopoietico	Linfoadenopatia (cervicale, ascellare)	Non nota
Disturbi del sistema immunitario	Reazioni di ipersensibilità che comprendono reazioni anafilattiche	Non nota
Patologie del sistema nervoso	Cefalea	Comune ( $\geq 1/100$ , $< 1/10$ )
Patologie gastrointestinali	Nausea	Non nota
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Rash	Non nota
Patologie del tessuto muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Artralgia, Mialgia Dolore alle estremità	Non Nota Comune ( $\geq 1/100$ , $< 1/10$ )
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Eritema, Dolore/dolorabilità, Gonfiore, Prurito	Molto comune ( $\geq 1/10$ )
	Ecchimosi, Calore, Indurimento	Comune ( $\geq 1/100$ , $< 1/10$ )
	Rash, Orticaria, Piressia	Non nota
Infezioni ed infestazioni	Varicella	Molto raro ( $< 1/10.000$ )

Schermata 2014-10-02 a 17.18.23.png



# Dalle raccomandazioni internazionali...

In USA e Canada è raccomandata a partire dai 60 anni di età, rispettivamente dal 2006 e dal 2010

In Europa la vaccinazione è raccomandata/rimborsata:

- Austria dal 2007 (coorti 50+)
- UK (coorte 70 anni e *catch up* nelle coorti 71-79 anni)
- Germania/Sassonia (coorti 50+) dal 2010
- Svezia (coorti 50+) dal 2011 (*è in corso la valutazione della strategia a livello nazionale e la ridefinizione della rimborsabilità*)
- Olanda: *advise e rimborsabilità (65+)*
- Francia (coorti da 65 a 74 anni, *catch up 75-79 anni*) dal 2013



For those countries deciding to proceed with a HZ vaccination programme, the optimal age and dosing schedule of HZ vaccination should take into consideration the age-dependent burden of disease, vaccine effectiveness, duration of protection, and cost-effectiveness. ■



Tutte le strategie vaccinali sono ad oggi **age-based**



# ... a quelle nazionali...

Aging Clin Exp Res (2015) 27:5–11  
DOI 10.1007/s40520-015-0314-7

MINI REVIEW

## Preventing and managing herpes zoster: key actions to foster healthy aging

Stefania Maggi • Giovanni Gabutti • Elisabetta Franco • Paolo Bonanni •  
Michele Conversano • Antonio Ferro • Marzia Lazzari • Alessandro Rossi •  
Silvestro Scotti • Francesco Vitale • Antonio Volpi • Donato Greco

*The expert group concluded that HZ and PHN represent an **important clinical and Public Health problem in Italy** and that the **possibility to prevent them should be carefully evaluated***





Inserimento vaccinazione anti Herpes zoster nel Calendario del 22/12/2014

«.. Vaccino anti herpes zoster in offerta attiva e gratuita, universale, nella coorte di 65enni, a partire dall'anno 2015»



Inserimento vaccinazione anti Herpes zoster nel Calendario del 15/1/2015

«La vaccinazione anti-zoster viene offerta a tutti i soggetti a rischio con età superiore ai 50 anni e ad almeno una coorte tra i 65 e i 75 anni di età»

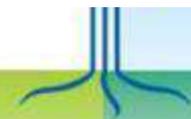
Inserimento vaccinazione anti Herpes zoster nel Calendario del 21/5/2015



«La vaccinazione anti-zoster viene offerta alla coorte dei 65enni e dei 70enni che ancora non l'abbiano ricevuta. La vaccinazione va effettuata gratuitamente nei soggetti a rischio anche al di fuori delle età previste»

**Figura 20.** Mappa delle raccomandazioni per la vaccinazione HZ in Italia (Aggiornamento a Ottobre 2015)

Fonte: rielaborazione The European House – Ambrosetti su fonti varie, 2015



# COINVOLGIMENTO DI TUTTI I POSSIBILI ATTORI

università

Centri  
vaccinali

MMG

AIFA

ministero

MEDIA

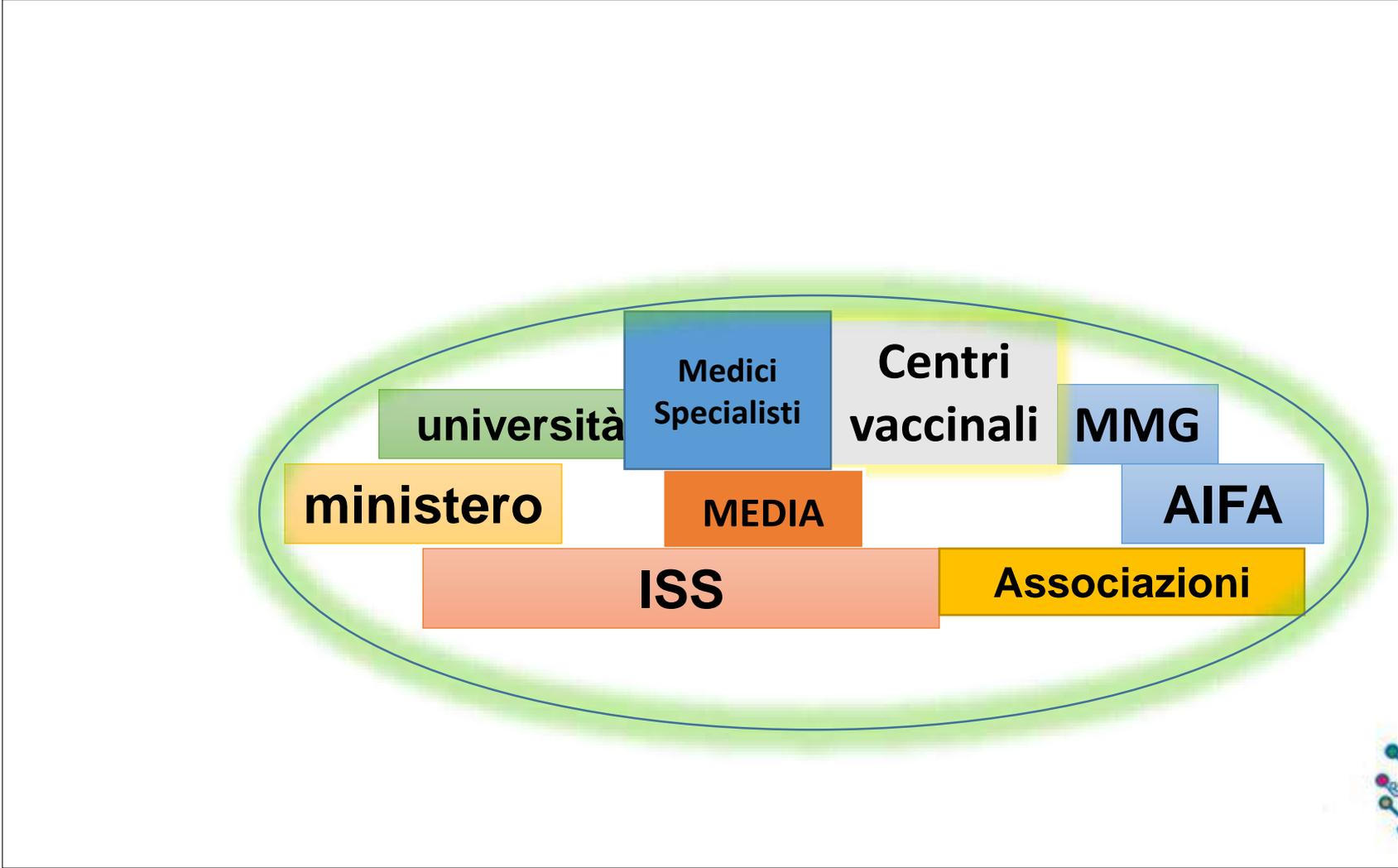
Associazioni

ISS

Medici  
Specialisti



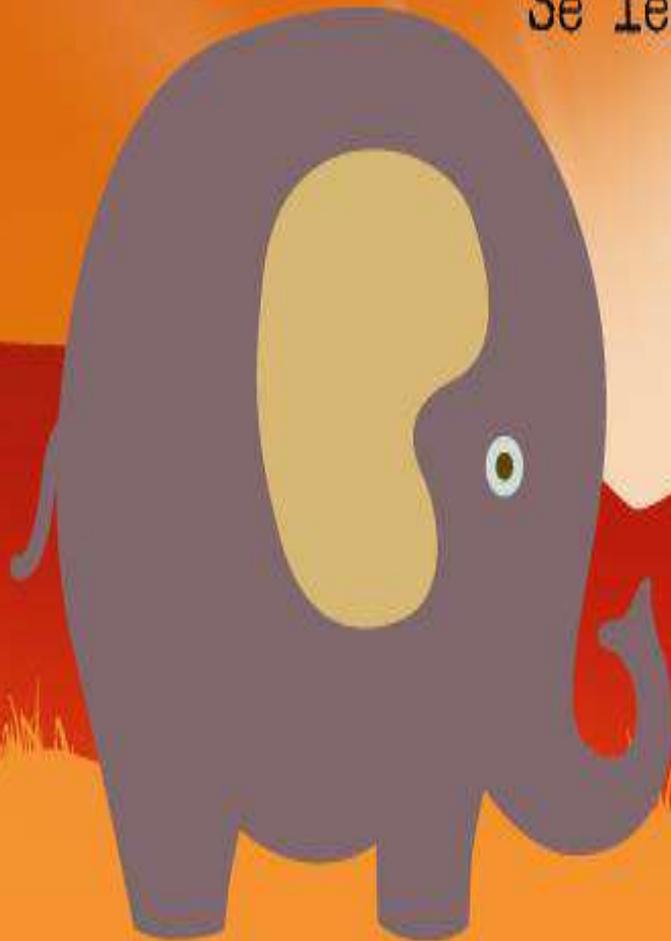
# COINVOLGIMENTO DI TUTTI I POSSIBILI ATTORI



# Strategia Vaccinazioni Anziani

© koinòs coop 2015

Se le formiche si mettono d'accordo,  
possono spostare un elefante  
(proverbio del Burkina Faso)



# PIANO DI COMUNICAZIONE

## Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale 2012-2014

8. Progettare e realizzare azioni per potenziare l'informazione e la comunicazione al fine di promuovere l'aggiornamento dei professionisti sanitari e per diffondere la cultura della prevenzione vaccinale come scelta consapevole e responsabile dei cittadini.



# PIANO DI COMUNICAZIONE

Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale 2017-2019

Un dialogo con la popolazione, attraverso canali di comunicazione multipli; con particolare attenzione all'uso delle nuove tecnologie dei media e dei social media;



# PIANO DI COMUNICAZIONE

Attività di sostegno per la comunicazione sulle vaccinazioni per trasmettere informazioni **che anticipino e rispondano ai timori dei genitori e degli anziani, soprattutto;**

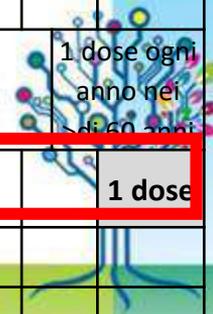


Attività di sostegno per la comunicazione sulle vaccinazioni per trasmettere informazioni **che rispondano ai timori e suscitino negli anziani il desiderio/bisogno di effettuare le vaccinazioni loro dedicate;**



# CALENDARIO VACCINALE CALABRIA

Vaccino	0-30 gg	3° mese (dal 61° giorno di vita)	4° mese	5° mese	6° mese	7° mese	11° mese	13° -14° mese	15° mese	6° anno	12°-18° anno	19 - 49 anni	50 - 64 anni	65 e 70 anni	
DTPa		DTPa		DTPa			DTPa			DTPa o dTpa	dTpa <sub>IPV</sub>				
IPV		IPV		IPV			IPV		IPV						
Epatite B	EpB*EpB*	EpB		EpB			EpB								
Hib		Hib		Hib			Hib								
PCV		PCV		PCV			PCV							1 dose	
MPRV								MPRV		MPRV					
MPR								MPR			MPR + V (suscettibili)				
Varicella								VAR							
MenC/ACWY								Men C o MenACWY			MenACWY				
Meningococco B			MenB	MenB		MenB			MenB						
HPV											HPV: 2-3 dosi (in funzione di età o vaccino) sesso F e M				
Influenza														1 dose ogni anno nei di 60 anni	
Herpes Zoster														1 dose	
Rotavirus		1ª dose: 61° giorno - 2ª dose dopo 30 giorni													
Epatite A	Nei figli di immigrati che ritornano nel paese d'origine														



# MODELLO CHE STIAMO UTILIZZANDO ED IMPLEMENTANDO IN CALABRIA...

Medici  
Specialisti

MMG

Centri  
Vaccinali

**Il modello  
mostra alcuni  
limiti per quanto  
riguarda la  
capacità di  
reclutare i  
candidati alla  
vaccinazione**



- *partecipazione attiva dei MMG e degli Specialisti*
- *Iniziale diffidenza da parte dei vaccinandati dovuta principalmente ai vari momenti di disinformazione e alla carenza di campagne di comunicazione specificatamente dedicate*



# CONSIDERAZIONI STRATEGIA

## SENZA CHIAMATA ATTIVA

RISULTATO FORTEMENTE CONDIZIONATO  
DALL'EFFICACIA DI CAMPAGNE DI  
COMUNICAZIONE RIVOLTE ALLA  
POPOLAZIONE GENERALE O ALLA  
POPOLAZIONE ANZIANA E DALLA  
PROMOZIONE DELLA VACCINAZIONE  
EFFETTUATA DAI MEDICI DI MEDICINA  
GENERALE, DAI MEDICI SPECIALISTI E.



# CHIAMATA/PROMEMORIA

La Fondazione Smith Kline ha presentato a Roma, presso l'Aula Pocchiari dell'Istituto Superiore di Sanità, il suo Rapporto Prevenzione 2015 che mira a misurare le strategie per aumentare la copertura vaccinale nell'ambito di una valutazione delle "Buone pratiche per la prevenzione" in Italia. Al primo posto, **lo strumento più valido per rendere più consapevole e responsabile la popolazione è risultato essere la chiamata/promemoria** tramite la quale l'individuo può essere sempre informato su quando effettuare i vaccini nelle varie età della vita.

Due revisioni della letteratura scientifica che hanno valutato gli studi in questo settore dimostrano che chi viene coinvolto con un approccio di chiamata/promemoria mostra una **maggior probabilità di vaccinarsi o di rispettare le scadenze del calendario vaccinale con un incremento complessivo medio del 5-20%**



## CONSIDERAZIONI STRATEGIA DUE COORTI (65-70 ANNI) E CHIAMATA ATTIVA

Permette immediatamente di proteggere i 70-enni, che ai sensi del PNPV sono già esclusi dall'offerta attiva e quindi non hanno diritto alla vaccinazione gratuita, ma sono invece già a rischio per età e mantengono una buona risposta al vaccino.

**SOGGETTI VACCINABILI SOLO SE A RISCHIO PER LA «VACCINAZIONE ANTI-ZOSTER» SECONDO IL PNPV :**  
affetti da

- Diabete mellito
- Patologia cardiovascolare
- BPCO
- Soggetti destinati a terapia immunosoppressiva



## CONSIDERAZIONI STRATEGIA DUE COORTI (65-70 ANNI) E CHIAMATA ATTIVA

Vaccinando i 65-enni dopo cinque anni **la coorte dei 70-enni** sarà parzialmente già vaccinata, semplificando l'attività, ma l'appuntamento sarà mantenuto per recuperare quelli non vaccinati cinque anni prima: i non responders alla prima convocazione saranno chiamati una seconda volta 5 anni dopo : **UNA SECONDA OCCASIONE**

**MANTENIMENTO DEL DIRITTO:** il vaccinando facente parte delle coorti di chiamata mantiene il diritto anche se non risponde subito alla convocazione ma si presenta successivamente : quindi inevitabilmente nel corso degli anni si vaccineranno anche soggetti in età intermedia tra 65 e 70 anni e qualche ultrasettantenne, perchè hanno conseguito il diritto alla vaccinazione.



Tutta l'attività deve essere accompagnata da programmi di coinvolgimento, informazione e, possibilmente, di formazione dei MMG e da processi di comunicazione rivolti alla popolazione generale adulta e anziana

**tuttavia**

L'invio della convocazione mediante lettera crea un collegamento indiretto con i MMG che, frequentemente, sono stati e vengono chiamati in causa dagli stessi pazienti con richieste di chiarimenti e di consigli sul da farsi.



Egregio Sig./Gentile Sig.ra  
GIORGIANI PABLOZZI  
VIA SARMACHELLO 14 B  
88131 Nigardo di Caserta

Spett.le  
Ufficio Clienti  
Ufficio Clienti  
U.O. Clienti e Servizi  
20090 Sesto San Giovanni  
20139 Milano

88131

88131

88131

88131

Spett.le  
Ufficio Clienti  
Ufficio Clienti  
U.O. Clienti e Servizi  
20090 Sesto San Giovanni  
20139 Milano

Egregio Sig./Gentile Sig.ra TERESA DATTOLO  
COD. CANNAIUCCI RUP VICCHIO n. 81  
88131 Nigardo di Caserta

Spett.le  
Ufficio Clienti  
Ufficio Clienti  
U.O. Clienti e Servizi  
20090 Sesto San Giovanni  
20139 Milano

DAL 21/05/1944

AL 31/12/1946

DAL 21/05/1949

AL 31/12/1951

# CHIAMATA ATTIVA 2016

Il vaccinando facente parte delle coorti di chiamata mantiene il diritto alla vaccinazione. Per rendere attuale al max tale diritto abbiamo deciso di chiamare attivamente tutti coloro che non avevano compiuto i 66 anni e i 71 al momento dell'emissione del nuovo calendario (21.5.2015) :

per quanto riguarda i 70enni i nati dal 22.5.1944 al 31.12 1944, tutti i nati nel 1945 e i nati nel 1946 che nel 2016 compiono i 70 anni

per quanto riguarda i 65enni i nati dal 22.5.1949 al 31.12 1949 , tutti i nati nel 1950 e i nati nel 1951 che nel 2016 compiono i 65 anni .

Due coorti e mezza per i 65enni e altrettanto per i 70enni per un totale di circa 10000 convocati ed 10000 lettere d'invito.

Abbiamo ottenuto, con un relativamente modesto impiego di risorse,:

**l'effetto di comunicazione di massa ottenibile attraverso la lettura da parte di tante persone dell'invito,**

l'effetto indiretto sui Medici di Medicina Generale che sono spesso chiamati in causa da parte dei propri pazienti,

**l'effetto del passa parola tra anziani, che pur essendo quasi tutti ormai fuori dal mondo del lavoro, fanno parte di associazioni, di comunità, e hanno amici e parenti che, abbiamo visto già adesso, si interrogano e ci interrogano sul perché anche a loro non è stata offerta la vaccinazione.**



# CHIAMATA ATTIVA

**Risultato : il mondo degli anziani è piacevolmente in subbuglio !  
Abbiamo notato come la chiamata attiva sia intesa come un segno di attenzione della sanità pubblica nei confronti di soggetti, per vari motivi, spesso dimenticati o trattati dagli Operatori Sanitari con sufficienza e fastidio.**

**Anziani, quindi increduli,  
che la sanità si sia ricordata di  
Loro !**



# RISULTATI (DAL 23/2/2016 AL 31/6/2017)

Raggiungimento di coperture vaccinali estremamente modeste laddove non si utilizza la chiamata attiva. Raggiungimento progressivo di coperture vaccinali significative, se si utilizza la chiamata attiva!

**22,59 % ( 1482 su 6558 inviti coorte**

**65-enni - )**

**20,69 % (1137 su 5493 inviti coorte 70-enni )**

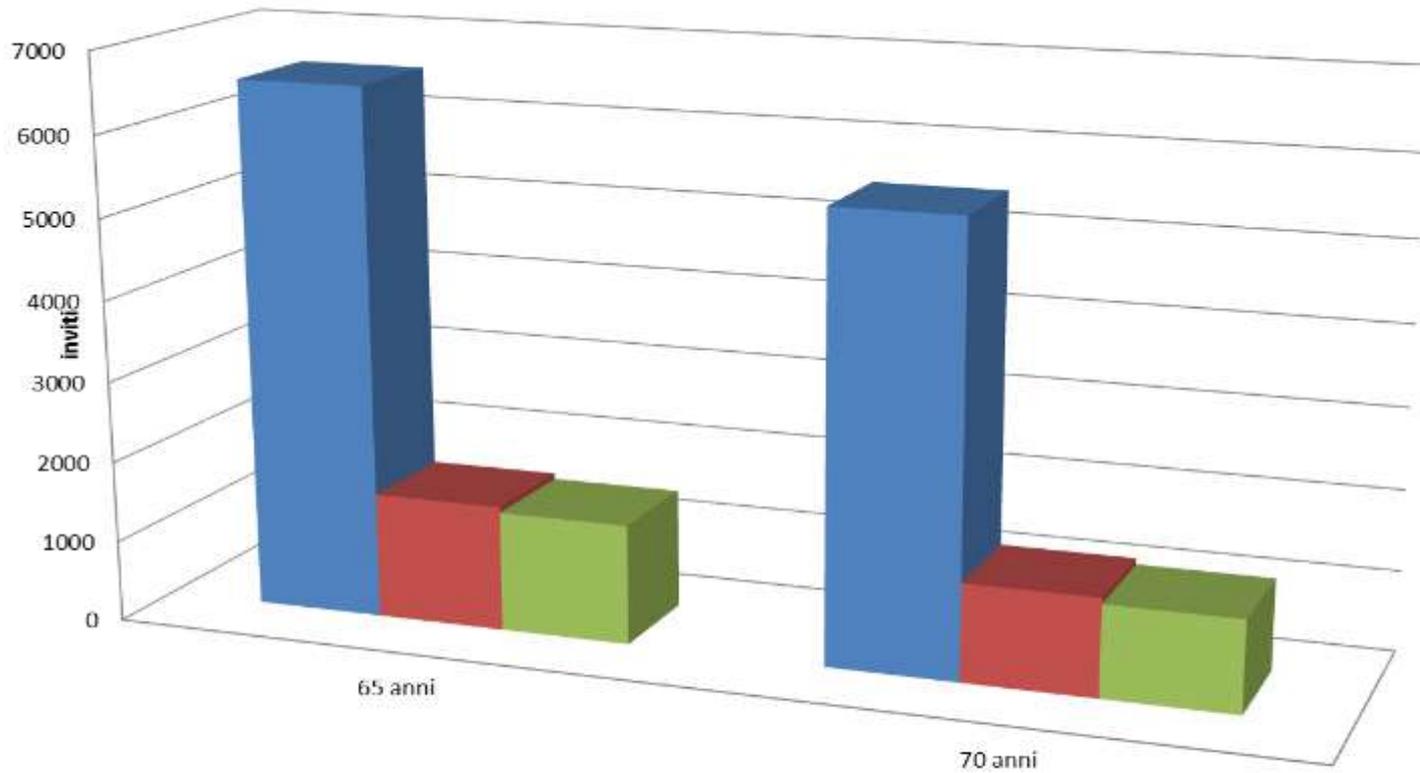


Oltre 1000 vaccinazioni divise tra soggetti a rischio reclutati previo ripetuti incontri con gruppi di MMG e Specialisti e soggetti aventi diritto per età «raccolti» senza lettera d’invito nei centri vaccinali minori diffondendo l’informazione con modalità “ad hoc”(cartelli esposti all’ingresso degli ambulatori, contatti diretti con pazienti e MMG etc.) !

**Fondamentale ruolo dei MMG degli Specialisti Ambulatoriali con i quali devono essere realizzati accordi di collaborazione nell’ambito dei contratti di categoria sia ai fini della promozione della vaccinazione e della individuazione dei soggetti a rischio che, eventualmente, ai fini della diretta somministrazione del vaccino**



## Raffronto tra Corti



	65 anni	70 anni
■ Inviti	6558	5493
■ Pneumo somministrati	1551	1210
■ HZ somministrati	1482	1137



# CO-SOMMINISTRAZIONE

L'ORGANIZZAZIONE DELLA CHIAMATA ATTIVA PER GLI ANZIANI È PARTICOLARMENTE GRAVOSA E QUINDI, SE POSSIBILE, CONVIENE UTILIZZARE L'OCCASIONE PER PRATICARE PIÙ VACCINAZIONI.

RISPETTIVAMENTE IL 95,5% DELLE VACCINAZIONI NEI 65-ENNI ED IL 94,4% NEI 70-ENNI È STATO EFFETTUATO CO-SOMMINISTRANDO IL VACCINO ANTI HERPES ZOSTER ED IL VACCINO ANTIPNEUMOCOCCICO CONIUGATO 13-VALENTE  
– NESSUNA SEGNALAZIONE DI REAZIONI AVVERSE!

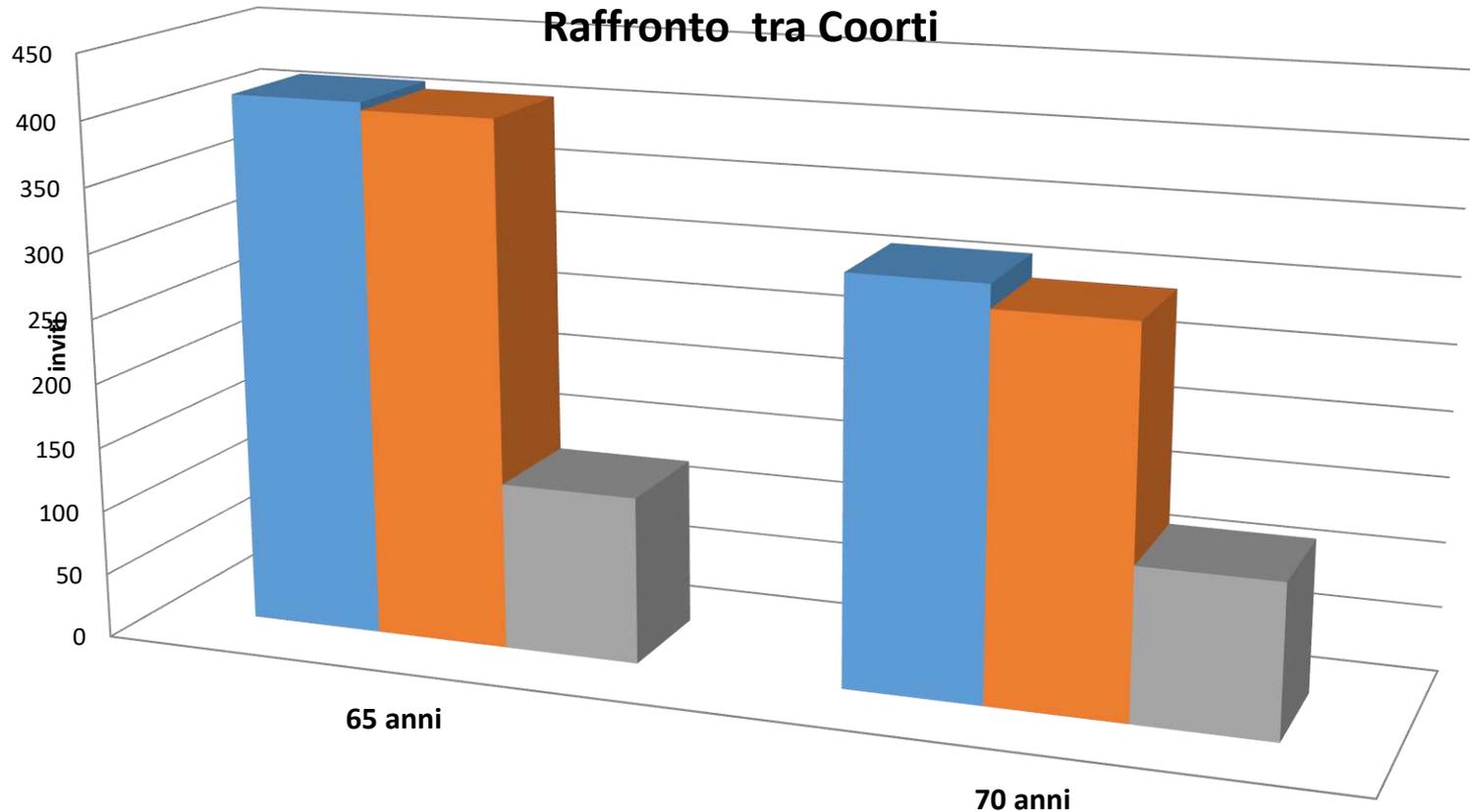
EFFETTO DI TRASCINAMENTO DI UNA VACCINAZIONE SULL'ALTRA!

LA VACCINAZIONE ANTI-HERPES ZOSTER ATTIRA MAGGIORMENTE L'ATTENZIONE DELL'ANZIANO !

## ALTRE STRATEGIE

SI È COLTA L'OCCASIONE  
PER INVITARE L'ANZIANO  
ALLA EFFETTUAZIONE  
SUCCESSIVA DI RICHIAMO  
DTP O ALLA  
VACCINAZIONE PRIMARIA  
ANTITETANICA

# Raffronto tra coorti vaccinate con anti-Pneumococcico o Herpes Zoster e adesione alla vaccinazione anti-tetanica



	65 anni	70 anni
■ Pneumo somm.	412	312
■ Anti HZ somministrati	406	294
■ DTP somministrati	129	118



# Obiettivi del Piano

Si ritiene, inoltre, opportuno indicare gli specifici obiettivi di copertura vaccinale per le vaccinazioni incluse nel Calendario nazionale, per le quali è prevista l'offerta attiva e gratuita alla popolazione:

**RAGGIUNGIMENTO DI COPERTURE PER LA VACCINAZIONE ANTI-HZ DEL 50% COME OBIETTIVO MINIMO PERSEGUIBILE E DEL 75% COME OBIETTIVO OTTIMALE NEI SESSANTACINQUENNI E NEI GRUPPI A RISCHIO**



*Tabella 1 - Graduale aumento delle coperture vaccinali dal 2017 al 2020 (sostituisce l'Allegato B dell'Intesa del 7 settembre 2016)*

		Obiettivo di Copertura Vaccinale			
Fascia d'età	Vaccinazioni	2017	2018	2019	2020
I anno di vita	Meningococco B	≥ 60%	≥ 75%	≥ 95%	≥ 95%
	Rotavirus	-	≥ 60%	≥ 75%	≥ 95%
II anno di vita	Varicella (1° dose)	≥ 60%	≥ 75%	≥ 95%	≥ 95%
5-6 anni di età	Varicella (2° dose)	-	-	-	-
Adolescenti	HPV nei maschi 11enni	-	≥ 60%	≥ 75%	≥ 95%
	IPV	-	≥ 60%	≥ 75%	≥ 90%
	Meningococco tetravalente ACWY135	≥ 60%	≥ 75%	≥ 95%	≥ 95%
Anziani	Pneumococco (PCV13+PPV23)	40%	55%	75%	75%
	Zoster	-	20%	35%	50%

# Take home messages

1. L'herpes Zoster e la nevralgia post-erpetica rappresentano patologie molto invalidanti e difficili da trattare. La vaccinazione è l'unica arma di prevenzione nei loro confronti.

2. Il vaccino anti Zoster è un vaccino vivo attenuato, efficace per la prevenzione della patologia e della principale complicanza (PNH)

3. La strategia vaccinale anti-HZ deve prevedere un modello age-based (1-2 coorti) + categorie a rischio dai 50 anni in su. **Fino ad un'eventuale coinvolgimento di ulteriori coorti vaccinali bisognerebbe fare particolare attenzione alla vaccinazione anti herpes zoster delle categorie a rischio.**

4. Coinvolgimento attivo di tutti gli Operatori Sanitari nella promozione – diffusione della vaccinazione: **la chiamata attiva sembra essere strumento imprescindibile per il raggiungimento di adeguate coperture vaccinali nella popolazione adulta-anziana.**

5. Considerata la difficoltà di far giungere l'anziano ai Centri Vaccinali è opportuno approfittare di quest'occasione per somministrare simultaneamente altri vaccini e/o invitarlo, a breve, a effettuare altre utili vaccinazioni.

**6. E' necessario individuare insieme la migliore strategia per un pieno coinvolgimento dei MMG ai fini di un miglioramento delle coperture vaccinali nell'adulto/anziano.**



# *Grazie per l'attenzione*

sandrogiauffrida@gmail.com

