ACCADEMIA *di*
ALTA FORMAZIONE CLINICA
per MEDICI *del* TERRITORIO

Responsabile Scientifico
Fabio Lucio Albini

Accademia di Alta Formazione Clinica per Medici del Territorio

In memoria del Maestro Alberto Zanchetti

PERCORSO DIDATTICO ANNO 2023

Milano, Istituto Auxologico Italiano IRCCS
Ospedale San Luca

HZ
Eziologia, epidemiologia e complicanze
I Vantaggi della Vaccinazione nei pazienti diabetici (e non…)

Fabio Lucio Albini

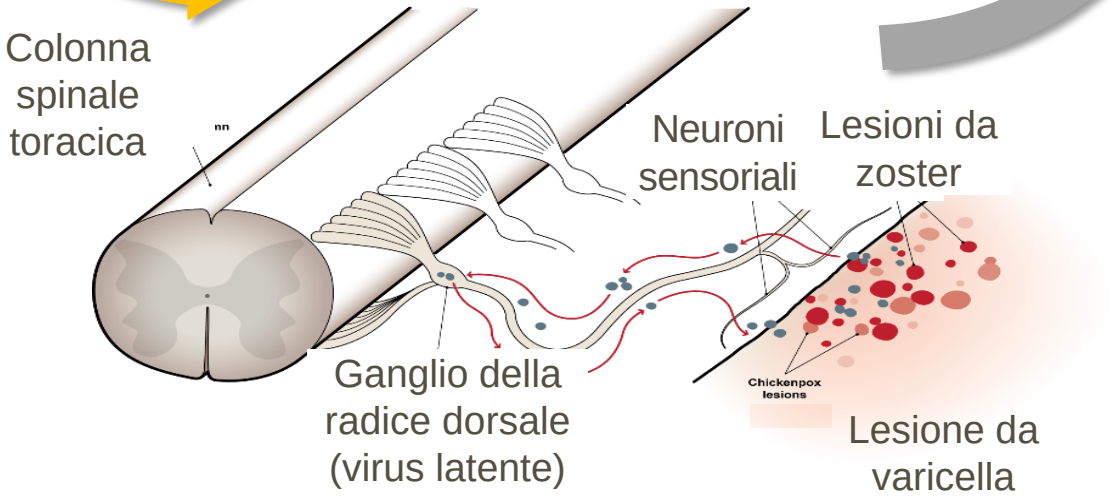
L'HZ è causato dalla riattivazione del virus varicella zoster dormiente

Infezione primaria: varicella[1]

© loflo69, Depositphotos, Inc.

*vedere nota a piè di pagina

Il VZV si latentizza nei gangli dei nervi sensoriali[1]



Riattivazione dell'infezione: HZ (herpes zoster)[1]

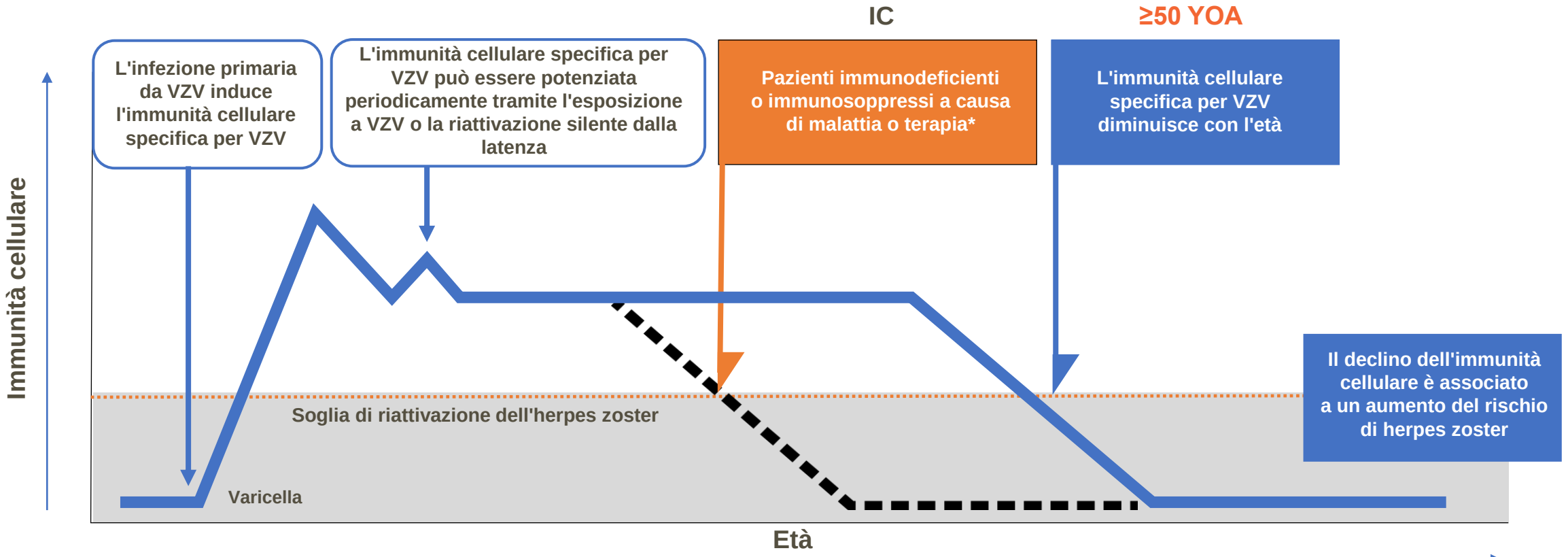
Immagini di Shutterstock

Immagini di Shutterstock

Circa il 98% degli adulti ≥40 anni mostra evidenza sierologica di infezione da VZV in Italia[2]

*Dati dell'American Academy of Pediatrics. Infezioni da virus della varicella zoster. In: Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, Long SS, eds. Red Book©: 2015 Report of the Committee on Infectious Diseases. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2015:846-860. Copyright © 2015. Reproduced with permission. HZ, herpes zoster; VZV, varicella zoster virus. 1. Kimberlin DW, et al. *New Engl J Med* 2007;356:1338–43; 2. De Donno A. et al., Human Vaccines & Immunotherapeutics. 2017, vol 13, NO 2, 385-390

Il declino dell'immunità correlato all'età e le condizioni di IC aumentano il rischio di herpes zoster



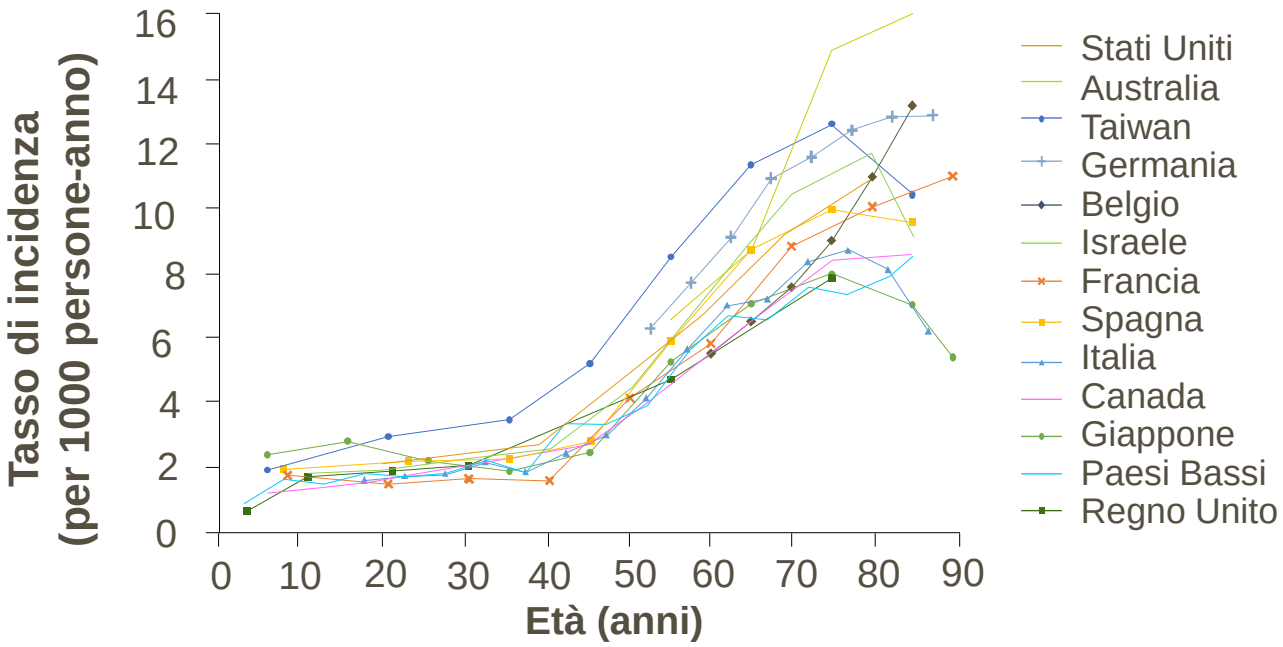
Rappresentazione concettuale dello stato della malattia. Adattato da Arvin. Aging, Immunity, and the Varicella–Zoster Virus. 2005 [2]

*IC, immunocompromesso; VZV, virus della varicella zoster; YOA, anni di età

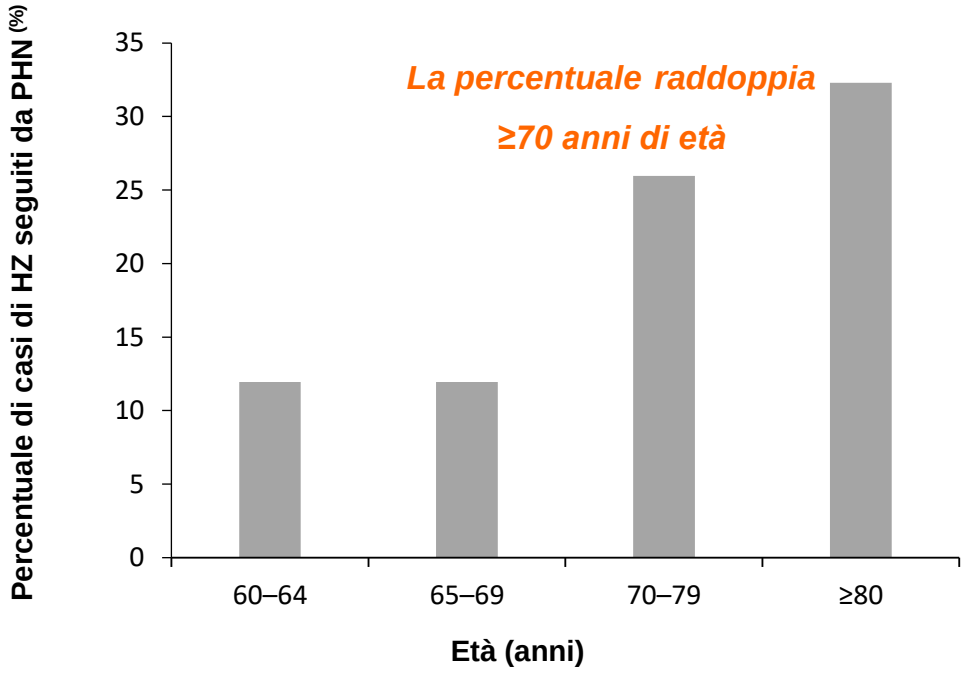
1. Harpaz R, et al. MMWR Recomm Rep 2008;57:1–30; 2. Arvin. Aging, Immunity, and the Varicella–Zoster Virus. N Engl J Med 2005; 352:2266-2267 ; 3. Tseng HF, et al. J Infect Dis 2016;213:1872–5

L'incidenza di HZ e PHN aumenta con l'età[1,2]

Incidenza di HZ stratificata per età[1]



Percentuale di casi di HZ seguiti da PHN[2*]



Si prevede un aumento dell'incidenza dell'HZ, e di conseguenza della PHN, dovuto all'invecchiamento della popolazione[3,4] e allo sviluppo di patologie immunodepressive associate all'invecchiamento[4]

Reproduced from BMJ Open, Kosuke Kawai, Berhanu G Gebremeskel, Camilo J Acosta, Systematic review of incidence and complications of herpes zoster: towards a global perspective, 4, Page No. Copyright © 2017. with permission from BMJ Publishing Group Ltd. *PHN, postherpetic neuralgia; PHN cases were defined as those patient records coded with postherpetic trigeminal neuralgia, postherpetic polyneuropathy, or other nervous system complications or neuralgia, 4–12 months after HZ diagnosis

1. Kawai K, *et al. BMJ Open* 2014;4:e004833; 2. Pellissier JM, *et al*. *Vaccine* 2007;25:8326–37; 3. Varghese L, *et al. BMC Geriatr* 2017;17:30; 4. Schmader K, *et al*. *J Infect Dis* 2008;197:S207–15

Il decorso naturale dell'HZ consiste in una fase acuta che può essere seguita da complicanze croniche

Prodromi

Cefalea, febbre, mialgia[1]

Fase acuta
(2-4 settimane)[1]

Dolore acuto associato a eruzione cutanea unilaterale, vescicolare[1]

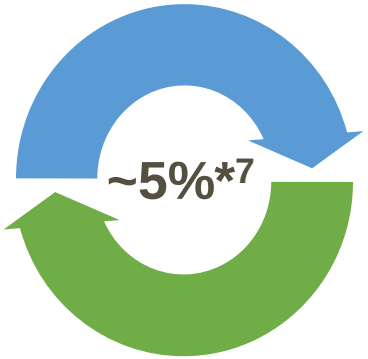
HZO (rischio del 10-25%)[1,2]

immagini: iStock Photo

Photo Researchers Inc

5–30% dei pazienti[2]

Tasso di recidiva



Fase cronica
(1– 3 mesi)[3]

Anni

Altri: *ictus, superinfezione batterica, perdita dell'udito, paralisi, cicatrizzazione, danno alle cellule/fibre nervose*[1,5,6]

Nevralgia post-erpetica (rischio del 5-30%)[1,2,4]

*Oltre ~8 anni di follow-up
HZO, herpes zoster oftalmico; PHN, nevralgia post-erpetica

1. Harpaz R, et al. *MMWR Recomm Rep* 2008;57:1–30; 2. Kawai K, *et al. BMJ Open* 2014;4:e004883; 3. Opstelten W, *et al. Fam Pract* 2002;19:471–5; 4. Dworkin RH, *et al. J Pain* 2008;9:S37–4; 5. Dworkin RH, *et al. Clin Infect Dis* 2007;44:S1–26; 6. Nagel MA and Gilden D. *Curr Neurol Meurosci* rep 2015:15:16; 7. Yawn BP, *et al. Mayo Clin Proc* 2011;86:88–93

Common Complications of HZ

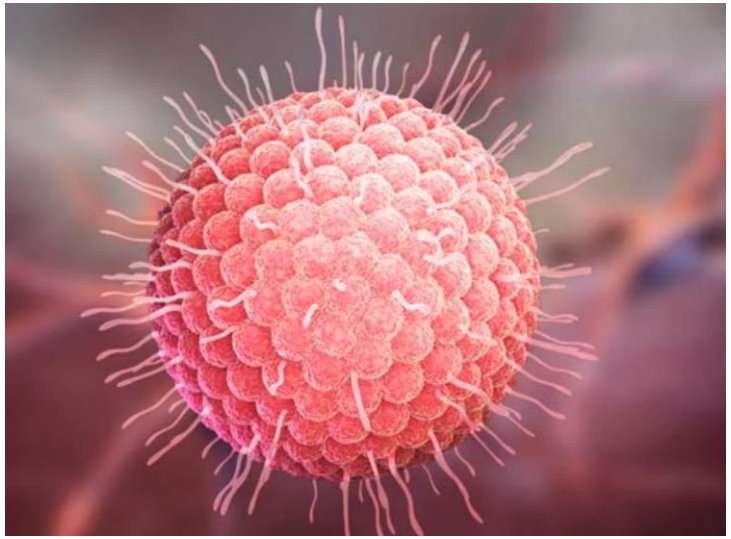
Complications of HZ in Italian Clinical Practice

Incidence of Zoster-related Complications (%)	Total (N = 1401)
Overall	26.1
By Gender	
Male	26.1
Female	27.3
By age (years)	
< 35	8.9
35 to 44	14.9
45 to 54	23.9
55 to 64	22.1
≥ 65	35.1
Individual complication rates	
PHN	19.6
Ocular complications	5.7
Facial palsy	0.6
Others	2.1

Volpi A. Herpes. 2007;14(Suppl 2):35-39.

- More than a quarter of patients with HZ have complications
- The risk increases with age
- Ocular and cutaneous complications are common

Complicanze del virus Herpes Zoster



Complications

- Postherpetic neuralgia
- Herpes zoster ophthalmicus
- Acute retinal necrosis
- Ramsay Hunt syndrome (herpes zoster oticus)
- Other neurologic complications
  - Aseptic meningitis
  - Encephalitis
  - Peripheral motor neuropathy
  - Myelitis
  - Guillain-Barré syndrome
  - Stroke syndromes
- Bacterial infections

Special considerations in immunocompromised hosts

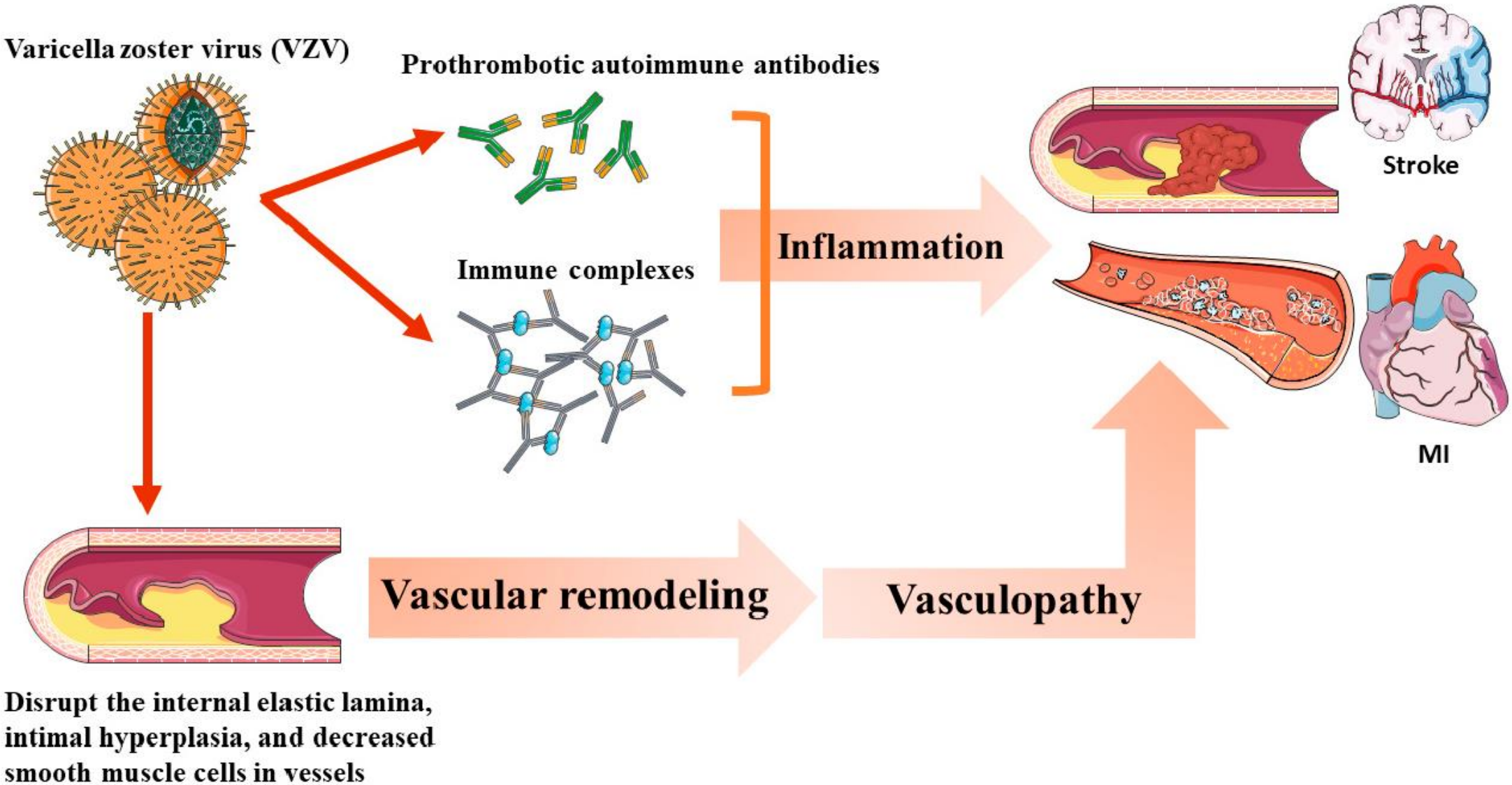


Figure 4. The potential mechanism of varicella zoster virus (VZV)-associated vascular events.

Ping-Hsun Wu. J. Clin. Med. 2019, 8, 547; doi:10.3390/jcm8040547

Marra *et al. BMC Infectious Diseases* (2017) 17:198
DOI 10.1186/s12879-017-2278-z

BMC Infectious Diseases

RESEARCH ARTICLE Open Access

A meta-analysis of stroke risk following herpes zoster infection

Fawziah Marra[1*], Jeremy Ruckenstein[1] and Kathryn Richardson[2]

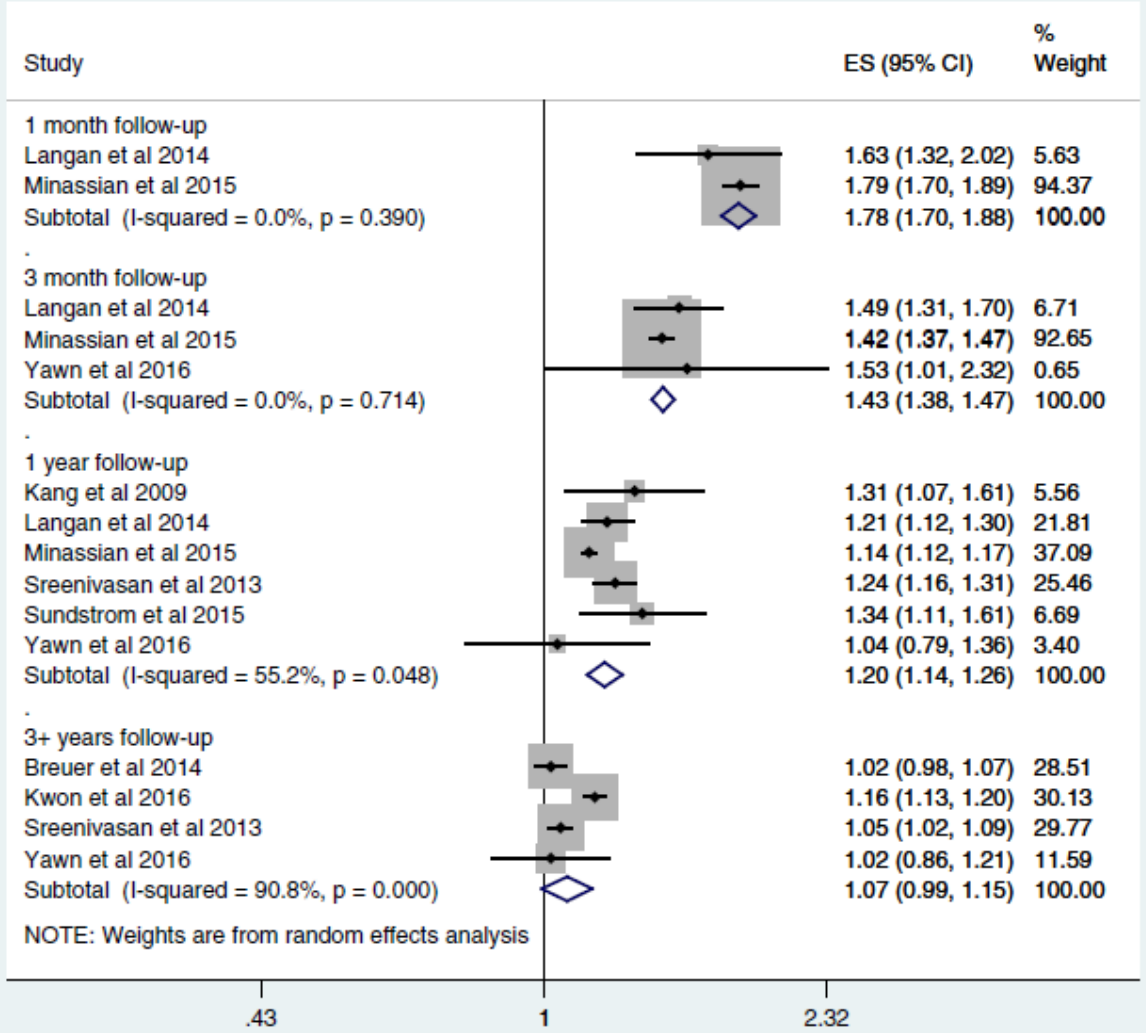


Fig. 2 Effect of herpes zoster on stroke risk by length of study follow-up

Clinical Infectious Diseases

MAJOR ARTICLE

Increased Stroke Risk Following Herpes Zoster Infection and Protection With Zoster Vaccine

Ganapathi Iyer Parameswaran,[1,2] Bethany A. Wattengel,[3] Hubert C. Chua,[3] Jessica Swiderek,[3] Tom Fuchs,[4] Michael T. Carter,[3] Laura Goode,[3] Kathleen Doyle,[3] and Kari A. Mergenhagen[3]

[1]Department of Infectious Diseases, Veterans Affairs Western New York Healthcare System, Buffalo, New York, USA; [2]Division of Infectious Diseases, Department of Medicine, Jacobs School of Medicine and Biomedical Sciences, University at Buffalo, State University of New York, Buffalo, New York, USA; [3]Department of Pharmacy, Veterans Affairs Western New York Healthcare System, Buffalo, New York, USA; and [4]Department of Medicine, Jacobs School of Medicine and Biomedical Sciences, University at Buffalo, State University of New York, Buffalo, New York, USA

1.900.000 controlli vs 80.000 casi HZ

Pazienti con HZ **1.9 volte** più a rischio di stroke nei 30 gg post infezione (OR, 1.93 [95% CI, 1.57–2.4];)

HZ
Patologie favorenti

Open Forum Infectious Diseases

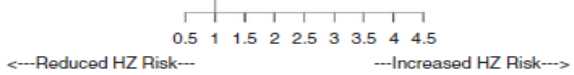
REVIEW ARTICLE

Risk Factors for Herpes Zoster Infection: A Meta-Analysis

Fawziah Marra, Kamalpreet Parhar, Bill Huang, and Nirma Vadlamudi

Faculty of Pharmaceutical Sciences, University of British Columbia, Vancouver, British Columbia, Canada

Risk Factor	No. of Studies	Effect Estimate	Pooled Effect Estimate with 95% CI	I^2	*P* Value
Innate Characteristics					
Family History	9		OR: 2.48 (1.70–3.60)	94.40%	<0.0001
Age	39		RR: 1.65 (1.37–1.97)	100.00%	<0.0001
Sex (Women)	56*		RR: 1.19 (1.14–1.24)	99.40%	<0.0001
Race (Black)	17*		RR: 0.69 (0.56–0.85)	97.90%	<0.0001
Immunosuppression					
HIV/AIDS	16*		RR: 3.22 (2.40–4.33)	98.10%	<0.0001
Malignancies	40*		RR: 2.17 (1.86–2.53)	99.60%	<0.0001
Co-morbidities					
Systemic Lupus Erythematosus	13		RR: 2.08 (1.56–2.78)	98.00%	<0.0001
Rheumatoid Arthritis	12		RR: 1.51 (1.31–1.75)	99.10%	<0.0001
Chronic Obstructive Pulmonary Disease	12		RR: 1.41 (1.28–1.55)	99.10%	<0.0001
Cardiovascular conditions	16		RR: 1.34 (1.17–1.54)	97.50%	<0.0001
Inflammatory Bowel Disoder	8		RR: 1.32 (1.24–1.40)	83.00%	<0.0001
Chronic Renal Disease	18		RR: 1.29 (1.10–1.51)	99.50%	<0.0001
Asthma	12*		RR: 1.24 (1.16–1.31)	97.30%	<0.0001
Diabetes	32*		RR: 1.24 (1.14–1.35)	99.50%	<0.0001
Depression	14*		RR: 1.23 (1.11–1.36)	98.40%	<0.0001
Other Studies					
Physical Trauma	6		RR: 2.01 (1.39–2.91)	92.50%	<0.0001
Psychological Stress	8*		RR: 1.47 (1.03–2.10)	99.50%	<0.0001
Smoking	8		RR: 0.96 (0.95–0.97)	36.40%	0.0057



88 studi caso-controllo, di coorte e cross-sectional inclusi nell'analisi (N = 3,768 691 casi di HZ)

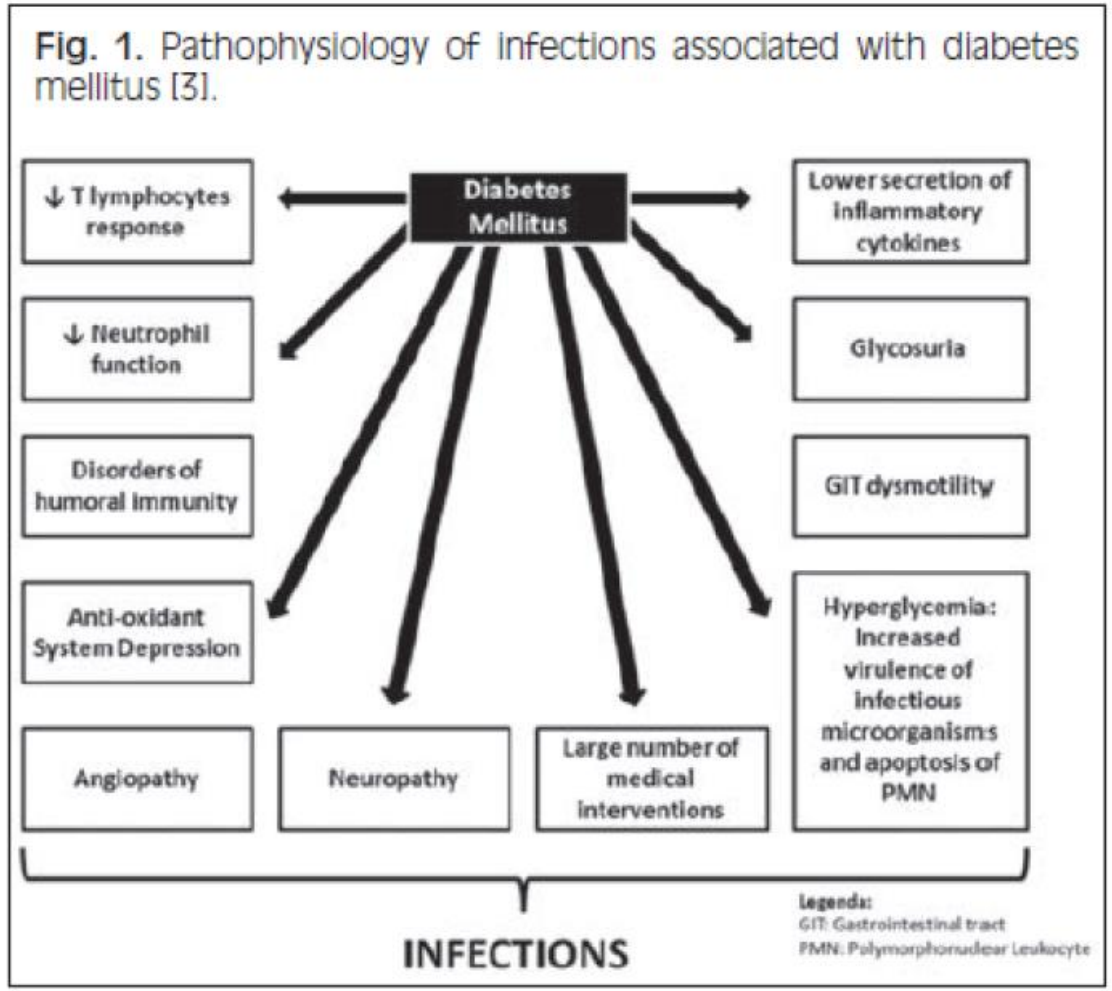
HZ/su, herpes zoster subunit va

Figure 2 Pooled analysis of the risk of herpes zoster

Aumentata suscettibilità alle infezioni del paziente con diabete

Potenziali meccanismi coinvolti

Fig. 1. Pathophysiology of infections associated with diabetes mellitus [3].



Casqueiro J et al. Endocrinol Metab 2012;16 Suppl. 1:S27-36.

Post-herpetic neuralgia develops more frequently in patients with DM

In a recent large retrospective study (n = 420,515 cases of herpes zoster infection), T2DM **increased the risk for persistent post-zoster pain by 18%.**

Several studies also showed that **zoster-related pain is more intense** in patients with T2DM.

Papagianni et al. Diabetes Ther 2018

Farmacoeconomia

Consumo di risorse aumentato in HZ e diabete

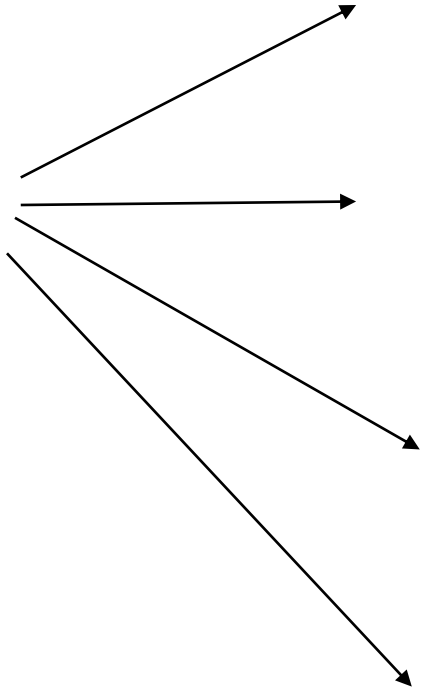
In a recent retrospective population-based study, herpes zoster infection resulted **in greater use of healthcare resources** among patients with T2DM than in non-diabetic subjects.

More specifically, patients with T2DM had **more outpatient visits, were prescribed more antiviral agents and had higher risk for hospitalization and longer periods of sick leave.**

Papagianni et al. Diabetes Ther 2018

Punti chiave

HZ



Problema di sanità diffuso e rilevante

Rilevante il peso delle complicanze (PHE) e le connessioni con il rischio CV

Il diabete aumenta rischio di infezione e di PHE, peggiora il decorso

L’efficacia dei vaccini è già rilevabile in studi di popolazione

Vaccinazione anti-HZ

La gestione dell'HZ

Trattamento dell'HZ acuto[2]

- 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[2]

- Analgesici
- Farmaci per il trattamento del dolore neuropatico
- Terapia di associazione[3]
- Le attuali opzioni di trattamento della PHN non sono ottimali e solitamente comprendono un livello elevato di politerapia

Prevenzione di HZ[1]

- Dal 2006, vaccino anti-herpes zoster vivo (ZVL)[4,5]
  - ❖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)[6,7]

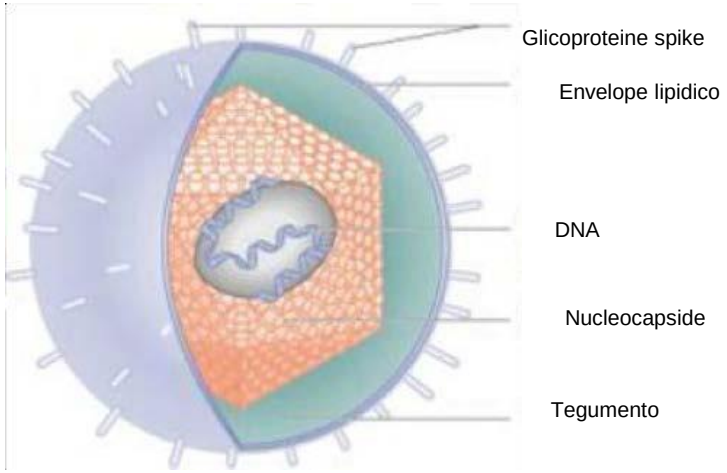
PHN, nevralgia post-erpetica

1. Johnson RW, *et al. BMC Med* 2010;8:37; 2. Harpaz R, *et al. MMWR Recomm Rep* 2008;57:1–30; 3. Massengill JS, Kittredge JL. *J Pain Res* 2014;7:125–32; 4. Merck & Co. *Zostavax* Prescribing information: FDA; [updated Sept 2019]. Available from: https://www.merck.com/product/usa/pi_circulars/z/zostavax/zostavax_pi2.pdf; 5. Tseng.HF, *et al. J Infect Dis* 2016;213:1872–5; 6. Shingrix Prescribing information: US FDA; [revised Oct 2019]. Available from: https://www.gsksource.com/pharma/content/dam/GlaxoSmithKline/US/en/Prescribing_Information/Shingrix/pdf/SHINGRIX.PDF; 7. Shingrix product Monograph, Canada [revised March 2019]. Available from: http://ca.gsk.com/media/1350788/shingrix_pm-2017-10-13.pdf;

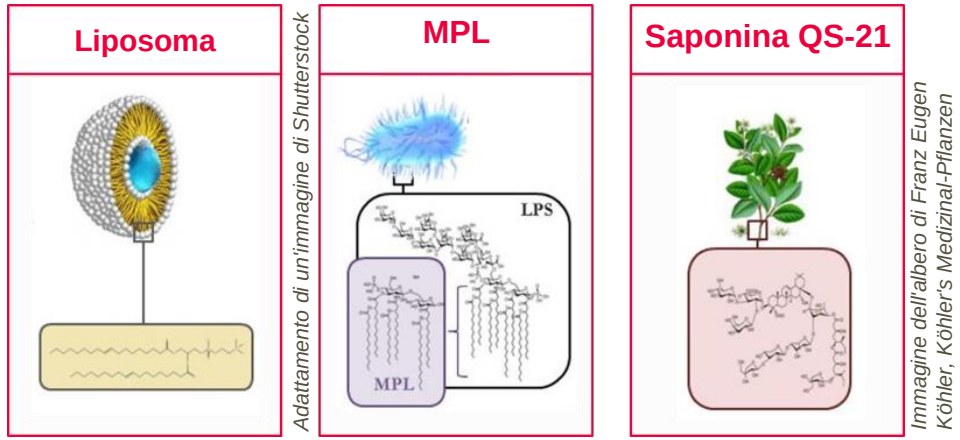
Composizione del vaccino RZV

Vaccino RVZ
Non vivo

Antigene
Glicoproteina E (gE) - 50 µg



Sistema adiuvante
$AS01_B$: QS-21* e MPL - 50 µg ciascuno



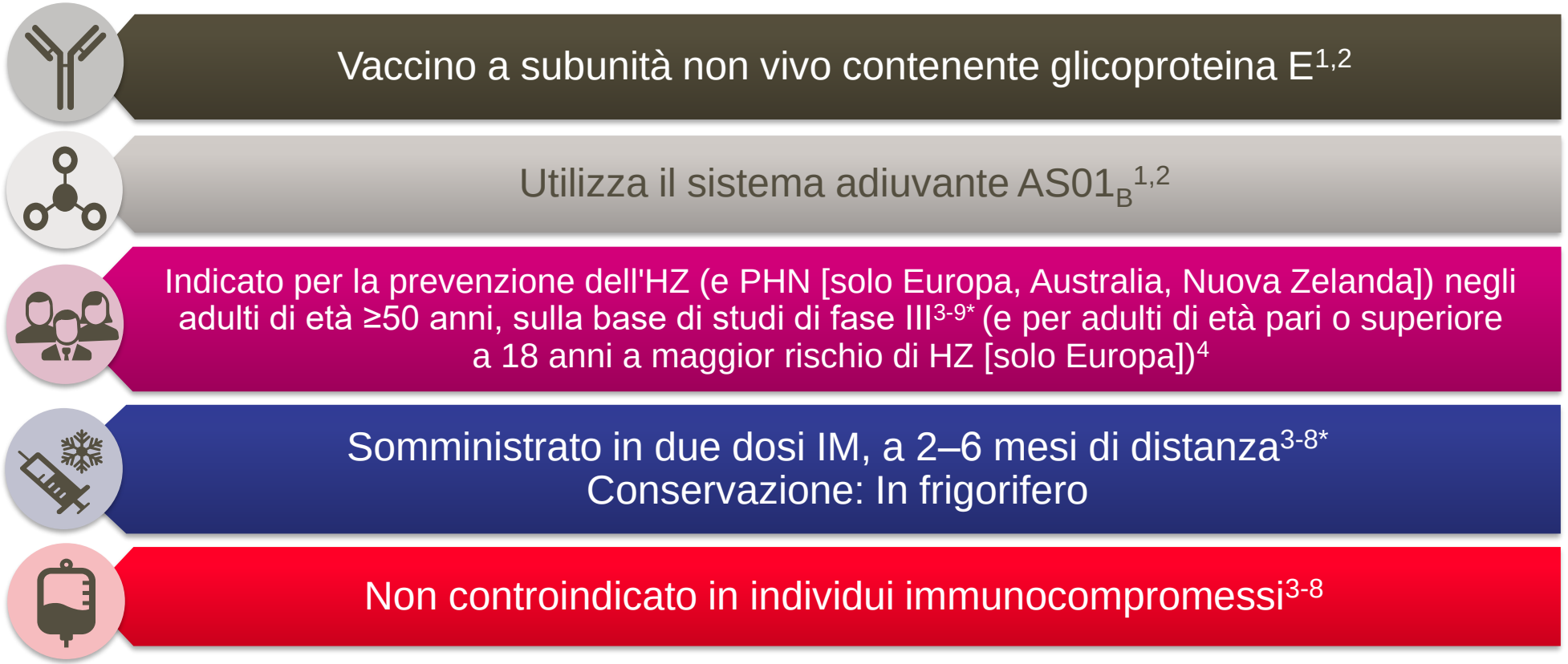
Adattamento di un'immagine di Shutterstock

Immagine dell'albero di Franz Eugen Köhler, Köhler's Medizinal-Pflanzen

*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

1. Lal H et al. N Eng J Med 2015, 372: 2087–96; 2. Cunnigham A et al. N Eng J Med 2016,75:1019–32

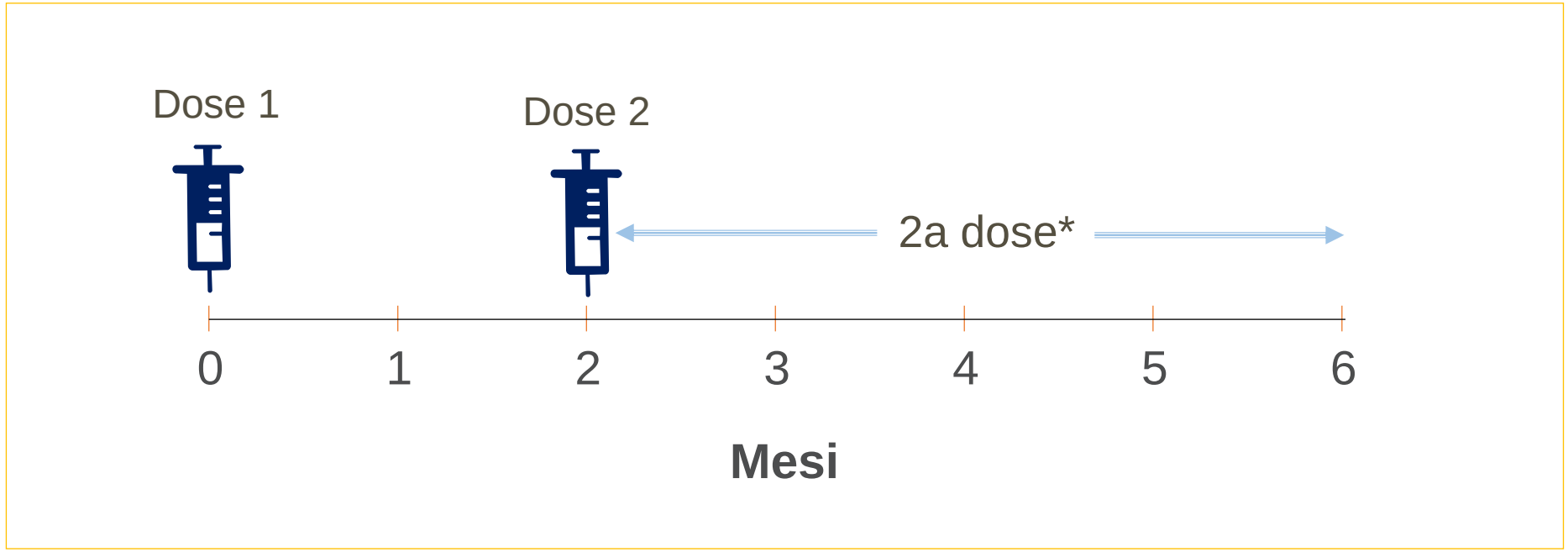
Profilo del prodotto RZV



RZV ha ottenuto l'approvazione regolatoria a ottobre 2017 in Canada e negli Stati Uniti, a marzo 2018 in Europa e Giappone, a luglio 2018 in Australia, a maggio 2019 in Cina e a gennaio 2020 in Nuova Zelanda.
*Per i soggetti che sono o potrebbero diventare immunodeficienti o immunosoppressi a causa di malattia o terapia e che trarrebbero beneficio da un programma di vaccinazione più breve, la seconda dose può essere somministrata da 1 a 2 mesi dopo la dose iniziale (solo Europa)[4]
†L'indicazione e la schedula concesse in licenza sono definite dalle rispettive autorità regolatorie.
IC, immunocompromesso; IM, intramuscolare; PHN, nevralgia post-erpetica

1. Lal H, *et al. N Engl J Med* 2015;372:2087–96; 2. Cunningham AL, *et al. N Engl J Med* 2016;75:1019–32; 3. Shingrix Prescribing information: US FDA; [revised May 2019]. Available from: https://www.gsksource.com/pharma/content/dam/GlaxoSmithKline/US/en/Prescribing_Information/Shingrix/pdf/SHINGRIX.PDF; 4. Shignrix. European public assessment report, Annex I: Summary of product characteristics: EMA; [revised September 2020]. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004336/WC500246550.pdf ; 5. Shingrix Product Monograph, Canada [revised June 3, 2020]. Available from: http://ca.gsk.com/media/1350788/shingrix_pm-2017-10-13.pdf; 6. Shingrix Prescribing information, Japan PMDA. [updated Aug 2018]. Available at: http://www.info.pmda.go.jp/go/pdf/342275_631341BE1028_1_01_; 7. Shingrix Product Information: Australian Register of Therapeutic Goods. [Effective date April 2019] Available at: http://search.tga.gov.au/s/search.html?collection=tga-artg&profile=record&meta_i=289257.; 8. GSK Press Release. GSK announces approval of Shingrix in China for prevention of shingles in adults aged 50 and over. May 23, 2019. https://www.gsk.com/en-gb/media/press-releases/gsk-announces-approval-of-shingrix-in-china-for-prevention-of-shingles-in-adults-aged-50-and-over/. 9. Medsafe. Medicines – Medsafe Product Detail: Shingrix. https://www.medsafe.govt.nz/regulatory/ProductDetail.asp?ID=20173

Dosaggio di RZV



RZV è somministrato come serie da 2 dosi a 2-6 mesi di distanza l'una dall'altra[1-6*]

*Per i soggetti che sono o potrebbero diventare immunodeficienti o immunosoppressi a causa di malattia o terapia e che trarrebbero beneficio da un programma di vaccinazione più breve, la seconda dose può essere somministrata da 1 a 2 mesi dopo la dose iniziale (solo Europa)[2]

1. Shingrix Prescribing information: US FDA; [revised Oct 2019]. Available from: https://www.gsksource.com/pharma/content/dam/GlaxoSmithKline/US/en/Prescribing_Information/Shingrix/pdf/SHINGRIX.PDF; 2. Shingrix. European public assessment report, Annex I: Summary of product characteristics: EMA; [revised September 2020]. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004336/WC500246550.pdf; 3. Shingrix product Monograph, Canada [revised June 3, 2020]. Available from: http://ca.gsk.com/media/1350788/shingrix_pm-2017-10-13.pdf; 4. Shingrix Product Information: Australian Register of Therapeutic Goods. [Sept 2019]. Available at: http://search.tga.gov.au/s/search.html?collection=tga-artg&profile=record&meta_i=289257; 5. Shingrix Prescribing information, Japan PMDA. [July 2019] Available at: http://www.info.pmda.go.jp/go/pdf/342275_631341BE1028_1_01; 6. Recombinant Zoster Vaccine (CHO cell) China Product Insert approved on 21May2019.

Reazioni avverse locali sollecitate di qualsiasi grado e di grado 3 segnalate fino a 7 giorni dopo la vaccinazione*[1–4]

Durata mediana delle reazioni locali sollecitate di <u>qualsiasi grado</u>
ZOE-50: dolore, arrossamento e indurimento = 3 giorni[3]
ZOE-70: dolore = 2 giorni; arrossamento e indurimento = 3 giorni[2]

Durata mediana delle reazioni locali sollecitate di <u>grado 3</u>†
ZOE-50: dolore = 1 giorno; arrossamento e indurimento = 2 giorni[1]
ZOE-70: dolore = 1,5 giorni; arrossamento = 2 giorni; indurimento = 1 giorno[2]

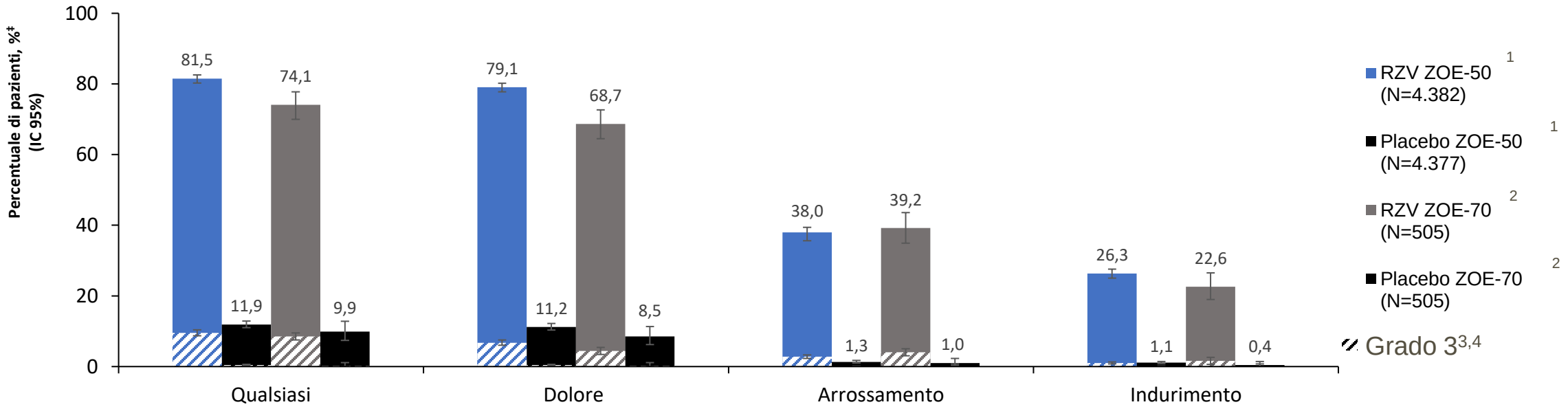


Figura redatta a partire dai dati grezzi dell'articolo tratto da Lal H, et al. N Engl J Med 2015;372:2087–96; Cunningham AL, et al. N Engl J Med 2016

*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; ‡Percentuale di soggetti che segnalano il sintomo almeno una volta quando l'intensità è massima

1. Lal H, *et al. N Engl J Med* 2015;372:2087–96; 2. Cunningham AL, *et al. N Engl J Med* 2016;75:1019–32; 3. Study 110390: GSK Clinical Study Report 2016. Available at: https://www.gsk-studyregister.com/study/3283; 4. Study 113077: GSK Clinical Study Report 2016. Available at: https://www.gsk-studyregister.com/en/trial-details/?id=113077

REGIONE LOMBARDIA Direzione Generale Welfare-Prevenzione

Ultima Nota 2023 sulle Indicazioni per le Vaccinazioni Zoster

PAZIENTI DAI 50 aa AFFETTI DA:

*Diabete Mellito
*Patologie Cardiovascolari
*BPCO
*Pz in procinto di terapia Immunosoppressiva

PAZIENTI DAI 18 aa CON ELEVATA FRAGILITA' PER UNA DELLE SEGUENTI CONDIZIONI:

*Diabete Complicato o con DO
*Grave patologia CV o scompenso > III classe NYHA
*BPCO severa / Asma severa
*Immunodeficienze e pz in procinto di Terapia Immunosoppressiva
*Recidive di Zooster o forme particolarmente gravi