

La vaccinazione anti-HZV. Cosa stiamo facendo e cosa possiamo ancora fare

Giovanni Gabutti

Dipartimento di Scienze Mediche, Università degli Studi di Ferrara

L'herpes zoster (HZ) viene definito come una dermatite vescicolosa acuta, a tipica distribuzione unilaterale ganglionare, dovuta alla slatentizzazione del virus Varicella-Zoster (VZV) acquisto nel corso dell'infezione primaria (varicella). Durante l'infezione primaria il virus VZV si localizza, entrando in una fase di latenza, a livello dei nervi cranici e nei gangli delle radici posteriori. L'infezione naturale da VZV induce una risposta immune (umorale e cellulo-mediata-CMI) di lunga durata nei confronti della forma clinica, tuttavia l'immunità acquisita naturale non previene né la latenziazione del VZV né la possibile successiva riattivazione (HZ).

L'insorgenza di HZ è strettamente correlata ad una diminuzione dei T-linfociti VZV specifici ed un episodio di HZ riattiva la risposta T-cellulare specifica. Questa è la ragione per cui i casi di recidiva da HZ sono relativamente rari. Circa il 20% delle persone di 55-65 anni di età non ha una CMI specifica misurabile, nonostante la persistenza di anticorpi specifici ed un'anamnesi positiva per varicella. Se si fa riferimento alla popolazione adulta circa il 95% della stessa ha anticorpi anti-VZV e quindi la maggior parte della popolazione stessa può potenzialmente sviluppare un episodio di HZ nel corso della propria vita.

Le manifestazioni caratteristiche dell'HZ sono limitate ad un'area corporea circoscritta ma il grado di compromissione dello stato di benessere del paziente è generale. L'HZ è di base una malattia del sistema nervoso ed il dolore dell'HZ riflette il neurotropismo del VZV.

Nell'ospite immunocompetente la complicanza principale è la persistenza del dolore definita come Nevralgia Post-Erpetica (PHN). La PHN è una condizione dolorosa cronica che colpisce circa il 10-20% dei pazienti che hanno avuto un episodio di HZ acuto.

Non esistono parametri immunologici specifici per prevedere chi svilupperà le manifestazioni cliniche dell'HZ. L'incidenza dell'HZ è simile in tutto il mondo e l'andamento correla con l'età della popolazione: da 2-3 casi/1000 persone/anno fra 20 e 50 anni a 5/1000 nella sesta decade, 6-7/1000 nella settima-ottava decade di vita. Circa 1 persona su 4 sviluppa HZ nel corso della vita e due terzi dei casi si verificano in individui di età >50 anni; in rapporto all'incremento della popolazione anziana e fragile, si attende un aumento dei casi di HZ nel prossimo futuro.

L'aumento età-correlato dell'incidenza di HZ e delle sue complicanze è correlato a immuno-senescenza, aumentata incidenza di co-morbosità e fattori socio-ambientali. La presenza di condizioni sottostanti si traduce in episodi di HZ più dolorosi e di impatto, creando un carico significativo per questi pazienti; anche i soggetti immuno-compromessi in conseguenza di patologie o terapia presentano un rischio aumentato di HZ.

HZ è un'esperienza estremamente debilitante per il soggetto con compromissione delle capacità fisiche, produttive, relazionali e, in caso di cronicizzazione, psicologiche. HZ e le complicanze correlate influenzano negativamente la qualità della vita delle persone affette.

Il razionale e le motivazioni per la prevenzione dell'HZ sono quindi legati a: impatto epidemiologico rilevante, complicanze frequenti e debilitanti (es. PHN), impatto negativo sulla qualità della vita delle persone affette, possibilità sub-ottimale di trattamento delle complicanze, costi per la gestione diagnostica e clinico-terapeutica del paziente con HZ acuto, delle ospedalizzazioni, complicanze e costi sociali HZ-correlati.

Fin dagli anni '90 è stato dimostrato che i vaccini varicella ad elevato titolo antigenico possono elicitare un incremento significativo della risposta cellulo-mediata VZV-specifica in anziani immunocompetenti.

Il vaccino Zoster vivo attenuato (ceppo OKA/Merck) attualmente disponibile previene la manifestazione clinica in un soggetto già infetto ed è indicato per la prevenzione, ma non per il trattamento dell'HZ e della PHN. I risultati degli studi di efficacia (RTC) ed effectiveness sono coerenti ed un adeguato profilo di tollerabilità e sicurezza è stato confermato in tutti gli studi. La scheda prevede una sola dose (0,65ml) per via sottocutanea o intramuscolare, indipendentemente dalla storia clinica di HZ o Varicella.

L'uso del vaccino zoster è raccomandato negli USA dal 2006 ed in Canada dal 2010 per i soggetti ≥60 anni di età. In Europa, l'European Medicines Agency (EMA) ha approvato il vaccino per i soggetti >60 anni (2006) e successivamente per quelli >50 anni d'età (2007). Il PNPV 2017-2019 prevede l'offerta attiva e gratuita della vaccinazione alla coorte dei soggetti di 65 anni di età e la vaccinazione è indicata nei soggetti a rischio a partire dai 50 anni di età.

La presenza di alcune patologie può aumentare il rischio di patologia da HZ o aggravarne il quadro sintomatologico. Oltre alla fascia d'età anziana la vaccinazione va quindi offerta in presenza di diabete mellito, BPCO, patologia cardiovascolare e nei soggetti destinati a terapia immunosoppressiva.

Un nuovo vaccino a sub-unità ricombinante adiuvato, contenente la glicoproteina VZV E (gE) e il sistema adiuvante AS01B, sembra un'alternativa molto promettente al vaccino vivo attenuato ad alto contenuto antigenico, che peraltro è l'unico commercialmente disponibile. Il vaccino a sub-unità ricombinante ha mostrato un buon profilo di sicurezza, è stato in grado di suscitare risposte immunitarie umorali e cellule-mediate elevate ed è risultato efficace sia nel prevenire l'HZ che nel ridurre l'insorgenza di PHN e delle altre complicanze.

Bibliografia essenziale

1. Laing KJ, Ouwendijk WJD, Koelle DM, Verjans GMGM. Immunobiology of Varicella-Zoster Virus Infection. *J Infect Dis.* 2018;218(2):S68-S74. doi:10.1093/infdis/jiy403
2. Brosio F, Masetti G, Matteo G, Stefanati A, Gabutti G. A novel nonlive, adjuvanted herpes zoster subunit vaccine: a report on the emerging clinical data and safety profile. *Infect Drug Resist.* 2018;Volume 11:1401-1411. doi:10.2147/IDR.S148303
3. Dooling KL, Guo A, Patel M, et al. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices for use of herpes zoster vaccines. *Am J Transplant.* 2018;18(3):756-762. doi:10.1111/ajt.14683
4. Matthews I, Lu X, Dawson H, et al. Assessing the effectiveness of zoster vaccine live: A retrospective cohort study using primary care data in the United Kingdom. *Vaccine.* 2018;36(46):7105-7111. doi:10.1016/j.vaccine.2018.08.037
5. Amirthalingam G, Andrews N, Keel P, et al. Evaluation of the effect of the herpes zoster vaccination programme 3 years after its introduction in England: a population-based study. *Lancet Public Heal.* 2018;3(2):e82-e90. doi:10.1016/S2468-2667(17)30234-7
6. Klein NP, Bartlett J, Fireman B, et al. Long-term effectiveness of zoster vaccine live for postherpetic neuralgia prevention. *Vaccine.* August 2019. doi:10.1016/j.vaccine.2019.07.004
7. Guo A, Lindley MC, Hurley LP, et al. Ten years of experience with herpes zoster vaccine in primary care- how attitudes and practices have changed and what it may mean for a new zoster vaccine. *Vaccine.* 2019. doi:10.1016/j.vaccine.2019.08.002
8. Ecartot F, Bernabei R, Gabutti G, et al. Adult vaccination as the cornerstone of successful ageing: the case of herpes zoster vaccination. A European Interdisciplinary Council on Ageing (EICA) expert focus group. *Ageing Clin Exp Res.* 2019;31(3):301-307. doi:10.1007/s40520-019-01154-1

dovuto alla riattivazione del virus della varicella (VZV) generalmente correlata con la diminuzione dell'immunità cellulo-mediata (CMI) a seguito di invecchiamento e immunodepressione.¹ Una delle sequele più comuni e debilitanti di HZ è la nevralgia post-erpetica (PHN), definita come dolore intenso e persistente per più di 3 mesi dopo la guarigione della fase acuta.²

L'incidenza di HZ nel mondo è età-dipendente e varia da 3,2 a 4,2 per 1000 abitanti all'anno, con circa 1 milione di casi all'anno.^{3,4} In Italia, l'incidenza stimata è di 6,3 casi/1000 persone/anno e i ricoveri ospedalieri riguardano il 69% dei pazienti di età superiore ai 65 anni.⁵ La PHN si verifica in circa il 30% dei pazienti di età >80 anni e in circa il 20% dei pazienti dai 60 ai 65 anni.⁶ In Italia il 20,6% dei pazienti con HZ manifestano PHN dopo 3 mesi.⁵

Commentato [G1]: mondo o europa?

La prevenzione dell'HZ è una priorità in quanto le opzioni terapeutiche risultano spesso inefficaci, le complicanze sono frequenti e debilitanti, è una patologia con un importante impatto epidemiologico e i costi relativi alla gestione sono rilevanti.⁵ Il vaccino zoster vivo attenuato (ZVL) è stato sviluppato per aumentare la CMI negli anziani e proteggere l'individuo dall'HZ e dalle sue complicanze. È indicato in adulti immunocompetenti di età ≥50 anni e risulta essere efficace e sicuro.^{3,7,8} L'impatto positivo derivante dal suo utilizzo è documentato dalle esperienze dei Paesi che lo hanno inserito nei propri programmi vaccinali, dimostrando un'adeguata durata della protezione.⁹

In Italia la vaccinazione per HZ è stata inserita nel Piano Nazionale per la Prevenzione Vaccinale (PNPV) 2017-2019 e prevede l'offerta attiva e gratuita di una dose di ZVL nella coorte dei 65enni e una dose nei soggetti di età ≥50 anni a rischio.¹⁰ Con l'invecchiamento della popolazione generale, il numero di casi di HZ è destinato ad aumentare e la vaccinazione è l'opzione migliore per prevenire o ridurre l'onere di HZ e PHN.¹