

Raccomandazioni per la vaccinazione contro l'herpes zoster («fuoco di Sant'Antonio»)

D'ora in poi in Svizzera la vaccinazione contro l'herpes zoster con il vaccino Zostavax® è raccomandata per le persone di età compresa tra 65 e 79 anni, nonché per i pazienti di età compresa tra 50 e 79 anni per i quali è previsto un trattamento immunosoppressivo in un futuro prossimo. Un rimborso da parte dell'assicurazione obbligatoria delle cure medico-sanitarie è in corso di valutazione.

DESCRIZIONE DELLA MALATTIA

L'herpes zoster (comunemente chiamato fuoco di Sant'Antonio) è la conseguenza di una riattivazione del virus varicella-zoster (VVZ), virus a DNA della famiglia degli Herpesviridae, che, al momento della primo-infezione, è all'origine della varicella.

In Svizzera, nella maggior parte dei casi la varicella si contrae durante l'infanzia. Più del 99% degli adulti fino a 40 anni di età sono entrati in contatto con il VVZ. In seguito alla primo-infezione, il VVZ rimane sotto forma latente per tutta la vita nei gangli nervosi sensoriali del midollo spinale.

Chiunque abbia già avuto una varicella può sviluppare un herpes zoster; tuttavia, la riattivazione del VVZ è più frequente nelle persone immunodepresse o anziane, il rischio associato all'età essendo probabilmente legato al declino osservato durante il normale processo di invecchiamento dell'immunità acquisita al momento della primo-infezione e dell'immunità specifica a mediazione cellulare. Pertanto, si osserva un aumento progressivo della gravità dell'herpes zoster e delle sue complicazioni nelle persone di età superiore a 50 anni.

In seguito alla riattivazione e alla replicazione del virus in un ganglio, questo migra attraverso i nervi sensoriali verso il dermatomero corrispondente. L'herpes zoster si manifesta sotto forma di eruzione cutanea dolorosa unilaterale, generalmente limitata al dermatomero innervato dal ganglio nervoso interessato. L'eruzione inizia con un importante arrossamento, seguito dall'apparizione di vescicole che seccano dopo pochi giorni e formano una crosta che infine si stacca. L'eruzione è accompagnata da un'intensa sensazione di bruciore e/o da dolori con sintomi generali. A seconda della localizzazione, le complicazioni dell'herpes zoster acuto possono essere gravi, in particolare in caso d'infezione oculare con un rischio di cecità se un trattamento non è intrapreso. In Svizzera come nella maggior parte dei paesi occidentali, la prevalenza stimata dell'herpes zoster oftalmico è di circa il 10%.

La complicazione più frequente è uno stato doloroso cronico, che può comparire a distanza di settimane o mesi dall'in-

sorgenza di un herpes zoster. Se questo stato dura più di tre mesi, si parla di **nevralgia postherpetica (NPE)**. Gli attacchi dolorosi sono talvolta molto intensi e possono compromettere notevolmente la qualità di vita delle persone che ne sono affette. La NPE colpisce circa il 20% dei malati di più di 65 anni.

Le persone affette da un deficit dell'**immunità cellulare** presentano un rischio maggiore di essere colpite dall'herpes zoster e dalle sue complicazioni come la NPE. Più specificamente, fanno parte di questa categoria i pazienti affetti da una malattia tumorale, le persone con un'infezione HIV avanzata e quelle affette da un disturbo congenito dell'immunità cellulare o sottoposte a terapia immunosoppressiva. In casi molto rari, l'herpes zoster può avere esito letale nelle persone immunodepresse.

DATI EPIDEMIOLOGICI

In base alle dichiarazioni dei medici di famiglia nel **sistema di dichiarazione svizzero Sentinella**, nel periodo dal 1998 al 2001 il numero annuo di visite mediche per herpes zoster è stimato in circa 17 000. Reintrodotta nel 2016, la sorveglianza nel sistema Sentinella ha evidenziato, estrapolate su tutta la Svizzera, circa 21 400 visite mediche per herpes zoster. Poco più della metà delle persone colpite avevano più di 65 anni.

VACCINAZIONE CONTRO L'HERPES ZOSTER

Nel 2007 Swissmedic ha autorizzato in Svizzera il vaccino vivo attenuato **Zostavax®** per le persone a partire dai 50 anni d'età. Nel 2010 l'Ufficio federale della sanità pubblica (UFSP) e la Commissione federale per le vaccinazioni (CFV) hanno valutato la possibilità di una raccomandazione di vaccinazione. All'epoca era stato deciso di non inserire ancora la vaccinazione nel calendario vaccinale svizzero a causa di dati insufficienti sull'efficacia a lungo termine, dell'utilità limitata per la salute pubblica e di un'analisi costi-benefici sfavorevole.

Dal 2010 la vaccinazione contro l'herpes zoster è stata inserita nei calendari vaccinali di diversi paesi come l'Australia, la Francia, il Canada, l'Austria, la Svezia, gli Stati Uniti e l'Inghilterra. Inoltre, nel frattempo sono stati pubblicati dati sull'efficacia a lungo termine e, in seguito alla riduzione del prezzo

del vaccino, nuovi studi sul rapporto costi-benefici (anche per la Svizzera) mostrano dei risultati più favorevoli; per questo motivo nel 2015 la questione di una raccomandazione di vaccinazione è stata nuovamente esaminata da parte dell'UFSP e della CFV. Sulla base di un quadro analitico « **Evaluation of zoster vaccine according to the evaluation criteria for the development of national guidelines in Switzerland. 23 décembre 2015.** », la CFV ha identificato due gruppi suscettibili di beneficiare di questa vaccinazione e ha elaborato di conseguenza delle raccomandazioni di vaccinazione. Una versione leggermente semplificata di questo documento è disponibile in tedesco e in francese sul sito web del UFSP: www.bag.admin.ch/varicella.

A) Caratteristiche del vaccino

Il vaccino Zostavax® è un **vaccino vivo attenuato** i cui componenti sono gli stessi del vaccino monovalente contro la varicella ma di cui la concentrazione del virus è circa 14 volte più alta (ceppo attenuato Oka/Merck del VVZ). Contiene tracce di neomicina (tuttavia, un'allergia da contatto alla neomicina non rappresenta una controindicazione). Non contiene adiuvanti. Zostavax® deve essere somministrato per via sottocutanea.

B) Efficacia

I correlati immunitari della protezione contro l'herpes zoster nelle persone che hanno avuto la varicella non sono ancora stati stabiliti; non esiste dunque per il momento nessun marcatore immunologico di protezione.

Gli **studi clinici** (Shingles Prevention Study e altri^{1,2,3}) mostrano che, 3 anni dopo la vaccinazione, circa il 51% dei casi di herpes zoster e il 67% dei casi di NPE sono evitati nelle persone in buona salute di 60 anni e più. In seguito, per il periodo che va dai 4 ai 7 anni dopo la vaccinazione, l'efficacia diminuisce a circa il 40% contro l'herpes zoster e al 60% per quanto concerne la NPE. Per il periodo dai 7 ai 10 anni dopo la vaccinazione, questi tassi diminuiscono rispettivamente al 21% e al 35%. In generale, l'efficacia resta paragonabile nelle persone vaccinate di 60–69 anni in confronto a quelle che ricevono il vaccino all'età di 70–79 anni. Per contro, diminuisce considerevolmente dopo l'età di 80 anni.

In uno studio di coorte americano, nei pazienti di 60 anni e più che sono stati vaccinati con Zostavax® e che hanno in seguito avuto una chemioterapia, sono stati evitati il 58% dei casi di herpes zoster durante un periodo di 30 mesi.⁴

C) Effetti indesiderati (EIV)

La tolleranza e la sicurezza del vaccino Zostavax® sono state valutate in un ampio studio controllato con placebo (Shingles Prevention Study) nel quale un sotto-gruppo di soggetti (n = 6616) ha fatto l'oggetto di un monitoraggio specifico⁵: gli EIV più frequenti erano delle reazioni locali al sito d'iniezione (dolore, gonfiore e rossore) presenti nel 48.3% dei soggetti vaccinati (n = 3326) contro il 16.6% nel gruppo placebo (n = 3249); la maggior parte delle reazioni erano sparite 4 giorni dopo la somministrazione del vaccino. Un'eruzione cutanea varicelliforme della durata di 5–6 giorni nel sito d'iniezione è

stata osservata nello 0.11% dei vaccinati contro lo 0.04% nel gruppo placebo; le eruzioni varicelliformi altrove sul corpo erano paragonabili nei due gruppi e sono durate più a lungo. Gli EIV sistemici benigni, come le cefalee, erano del 6.3% nei soggetti vaccinati contro il 4.9% nel gruppo placebo. Nel corso di questo studio non è stata messa in evidenza alcuna differenza statisticamente significativa tra il gruppo vaccinato e il gruppo placebo per quanto concerne la comparsa di EIV gravi.

Complicazioni oculari:

Il Manuale canadese d'immunizzazione 2016⁶ riferisce diversi casi di herpes zoster oftalmico segnalati a livello mondiale dopo la vaccinazione contro l'herpes zoster nelle persone con antecedenti di herpes zoster oftalmico. La valutazione della causalità di 7 casi di herpes zoster oftalmico effettuata dal Comitato consultivo nazionale dell'immunizzazione del Canada ha concluso che i dati disponibili non erano sufficienti per raccomandare o sconsigliare la somministrazione del vaccino contro l'herpes zoster nelle persone con antecedenti di herpes zoster oftalmico.

Nel corso del monitoraggio post-marketing, almeno 4 casi di retinite necrotizzante sono stati osservati in persone con una polimorbilità (artrite reumatoide, carcinoma mammario, antecedenti di retinite e toxoplasmosi); per uno dei casi, una paziente di 80 anni, il trattamento comprendeva tra le altre cose del Metotrexato (dosaggio non precisato).⁷ Tuttavia, questi eventi gravi sono fortunatamente estremamente rari rispetto ai 32 milioni di dosi di Zostavax® somministrate fino ad oggi.

D) Controindicazioni e precauzioni

Zostavax® è **controindicato** nelle persone che presentano un'ipersensibilità conosciuta al vaccino (vaccino contro la varicella!) o ad altri componenti, nei bambini e negli adolescenti, durante la gravidanza, in caso di tubercolosi attiva non trattata, nelle persone che soffrono di un deficit moderato o grave dell'immunità cellulare, congenito o acquisito (vedi dettagli nel capitolo raccomandazioni).

La vaccinazione contro l'herpes zoster dovrebbe essere differita nelle persone con una malattia acuta in corso.

Personne sotto traitement immunosuppresseur :

Il vaccino contro l'herpes zoster non dovrebbe essere somministrato ai pazienti che hanno seguito recentemente o che stanno tuttora seguendo un trattamento immunosoppressore, in particolare nel caso in cui diversi medicinali sono associati. Tuttavia, il vaccino non è controindicato per i pazienti che ricevono dei corticosteroidi topici o per via inalatoria, dei corticosteroidi a basse dosi, dei medicinali immunosoppressivi a basse dosi, **ad eccezione del Metotrexato, sotto terapia del quale, secondo Swissmedic, la vaccinazione è controindicata a qualsiasi dosaggio.**

E) Somministrazione simultanea di altri vaccini, interazioni medicamentose

Zostavax® può essere somministrato contemporaneamente al vaccino contro l'influenza ma in siti d'iniezione diversi. La somministrazione simultanea di Zostavax® con altri vaccini non è stata valutata.

L'efficacia del vaccino contro VVZ può essere ridotta in presenza di un trattamento antivirale sistemico come acyclovir, valacyclovir o famciclovir. Secondo il parere d'esperti, si raccomanda alle persone che ricevono un trattamento antivirale da lungo tempo di smettere di assumere tale medicamento, se possibile, almeno 24 ore prima della somministrazione di un vaccino contro VVZ e fino a 14 giorni dopo la vaccinazione.

Non esiste alcun dato sull'innocuità o l'efficacia del vaccino contro l'herpes zoster nelle persone che hanno recentemente ricevuto delle immunoglobuline o altri prodotti sanguigni, tuttavia il vaccino è conosciuto per essere immunogeno negli adulti che hanno degli anticorpi VVZ preesistenti, cosicché, in teoria, la somministrazione d'immunoglobuline non dovrebbe perturbare la risposta immunitaria al vaccino. Di conseguenza, taluni esperti non considerano la somministrazione d'immunoglobuline o di altri prodotti sanguigni come una ragione di ritardare la somministrazione del vaccino contro l'herpes zoster.

RIMBORSO DELLA VACCINAZIONE

La questione del rimborso da parte dell'assicurazione obbligatoria delle cure medico-sanitarie (assicurazione di base) della vaccinazione raccomandata per l'uno o per i due gruppi di persone menzionate è **ancora in valutazione** da parte del Dipartimento federale dell'interno (DFI).

RACCOMANDAZIONI DI VACCINAZIONE

Una **vaccinazione unica (una sola dose) di Zostavax®** è raccomandata dall'UFSP e dalla CFV per i due gruppi di persone più toccate dall'herpes zoster e cioè per a) **le persone immunocompetenti con età compresa tra 65 e 79 anni;** e b) **le persone con età compresa tra 50 e 79 anni che saranno prevedibilmente immunosopresse in un futuro prossimo.** Le raccomandazioni dettagliate di vaccinazione sono valide da subito in Svizzera.

Da notare che questo vaccino non è destinato alla prevenzione della varicella né al trattamento dell'herpes zoster o della NPE.

a) Vaccinazione raccomandata complementare per le persone immunocompetenti di età compresa tra 65 e 79 anni.

La vaccinazione è raccomandata indipendentemente dal fatto che la persona abbia contratto la varicella e/o l'herpes zoster in passato. In principio, non è necessario testare l'immunità per il VVZ prima di una vaccinazione con Zostavax®.

b) Vaccinazione raccomandata per i gruppi a rischio, cioè per un gruppo definito di persone di età compresa tra 50 e 79 anni, che attualmente non presentano alcuna immunodeficienza o solo un'immunodeficienza « leggera » e per le quali ci si attende un'immunodeficienza a causa dell'introduzione prossima di un trattamento immunosoppressore. La vaccinazione dovrebbe essere somministrata almeno 4 settimane prima di una immunodeficienza moderata o severa pianificata.

Questa raccomandazione deve fare l'oggetto di una valutazione precisa dei rischi (età, presenza di polimorbilità e di polimedicazione) e dei benefici attesi dalla vaccinazione contro l'herpes zoster e se necessario di un parere presso uno specialista in immunologia e/o vaccinologia.

Prima di vaccinare queste persone :

- verificare l'**anamnesi di varicella**: se è positiva, la vaccinazione contro l'herpes-zoster può essere effettuata (salvo controindicazioni);
- se l'anamnesi di varicella è negativa, si raccomanda di **effettuare una sierologia** contro il virus varicella-zoster: se questa è positiva, la vaccinazione contro l'herpes-zoster può essere effettuata (salvo controindicazioni);
- se l'anamnesi di varicella e la sierologia **sono negative**, si raccomanda di **vaccinare contro la varicella** (2 dosi a ≥ 4 settimane d'intervallo); la vaccinazione contro l'herpes-zoster è controindicata.

In accordo con le raccomandazioni degli *US Centers for Disease Control and Prevention (CDC)*^{8,9}, **Zostavax®** può tuttavia essere somministrato alle **persone che presentano una leggera immunodeficienza, rispettivamente una leggera immunosoppressione, ma solo alle condizioni seguenti :**

- persone con **emopatia maligna**: solo durante una remissione e al più presto 3 mesi dopo la fine di una chemioterapia o di una radioterapia;
- persone **HIV positive**: se sono sieropositive a VZV e se il numero di cellule T e CD4 è ≥ 200 cellule/ μ l o rappresenta $\geq 15\%$ di tutti i linfociti;
- persone in **trattamento con corticosteroidi**:
 - a) se la **durata della terapia è inferiore a 14 giorni**,
 - b) se il **dosaggio è basso – moderato** cioè < 20 mg / giorno di prednisone o di una dose equivalente),
 - c) se la terapia è **topica** (cutanea, intranasale, per inalazione, intra-articolare), e/o,
 - d) se si tratta di un **trattamento sistemico discontinuo** con uno steroide che ha una corta durata d'azione e che il dosaggio è basso-moderato (vedi qui sopra).
 In tutti gli altri casi, il vaccino potrà essere somministrato al più presto 1 mese dopo la fine della terapia.
- persone trattate con **altri immunosoppressori**: Azatioprina (< 3 mg/kg/giorno) ; 6-mercaptopurina ($< 1,5$ mg/kg/giorno) per il trattamento di artrite reumatoide, polimiosite, psoriasi, sarcoidosi, affezioni infiammatorie intestinali o di altre malattie sistemiche infiammatorie.
- persone con evidenza clinica o biologica **d'immunodeficienza umorale** (ipogamma-, disgammaglobulinemia): possono ricevere la vaccinazione (tuttavia, è sconsigliata alle persone che presentano un'immunodeficienza cellulare).

- persone dopo **trapianto di cellule staminali ematopoietiche**: a condizione che vi sia un'indicazione di vaccinazione, deve essere somministrata al più presto 24 mesi dopo il trapianto.
- persone sotto trattamento immunomodulatore ricombinante (in particolare Adalimumab, Etanercept, Infliximab): in principio, il vaccino deve essere somministrato prima dell'inizio del trattamento o al più presto 1 mese dopo la fine del trattamento. Eccezione: per il Rituximab, al più presto 12 mesi dopo la fine del trattamento.
- persone per le quali è programmato un **trapianto di organo solido**: tra la somministrazione del vaccino vivo attenuato e il trapianto di un organo solido è consigliato un intervallo di almeno 4 settimane (30 giorni).

Contatto

Ufficio federale della sanità pubblica
Unità di direzione Salute pubblica
Divisione Malattie trasmissibili
Sezione raccomandazioni di vaccinazione e misure di controllo
Tel.: +41 58 463 87 06

letteratura

¹ Oxman MN, Levin M and the Shingles Prevention Study Group. Vaccination against Herpes Zoster and Postherpetic Neuralgia. *J Infect Dis.* 2008 Mar 1;197 Suppl 2:S228-36. doi: 10.1086/522159. www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18419402

- ² Schmader KE1, Oxman MN, Levin MJ et al. Persistence of the efficacy of zoster vaccine in the shingles prevention study and the short-term persistence substudy. *Clin Infect Dis.* 2012 Nov 15;55(10):1320-8. doi: 10.1093/cid/cis638. www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22828595
- ³ Morrison VA, Johnson GR, Schmader KE, et al. Long-term persistence of zoster vaccine efficacy. *Clin Infect Dis.* 2015 Mar 15;60(6):900-9. doi: 10.1093/cid/ciu918. www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25416754
- ⁴ Tseng HF, Tartof S, Harpaz R et al. Vaccination against zoster remains effective in older adults who later undergo chemotherapy. *Clin Infect Dis.* 2014 Oct;59(7):913-9. doi: 10.1093/cid/ciu498. Epub 2014 Aug 4. www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25097079
- ⁵ Simberkoff MS, Arbeit RD, Johnson GR et al. Safety of herpes zoster vaccine in the shingles prevention study: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2010 May 4;152(9):545-54. doi: 10.7326/0003-4819-152-9-201005040-00004. www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20439572
- ⁶ Gouvernement du Canada. Novembre 2016. Guide canadien d'immunisation : Partie 4 - Agents d'immunisation active. Vaccin contre le zona. www.canada.ca/fr/sante-publique/services/publications/vie-saine/guide-canadien-immunisation-partie-4-agents-immunisation-active/page-8-vaccin-contre-zona.html
- ⁷ Charkoudian LD1, Kaiser GM et al. Acute retinal necrosis after herpes zoster vaccination. *Arch Ophthalmol.* 2011 Nov;129(11):1495-7. doi: 10.1001/archophthalmol.2011.320. www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22084222
- ⁸ Harpaz R, Ortega-Sanchez IR, Seward JF, Advisory Committee on Immunization Practices. Prevention of herpes zoster: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Morbidity and mortality weekly report. 2008(57(RR-5)):1-30. www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18528318
- ⁹ Hales CM et al. Update on recommendations for use of herpes zoster vaccine. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2014 Aug 22;63(33):729-31 www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25144544