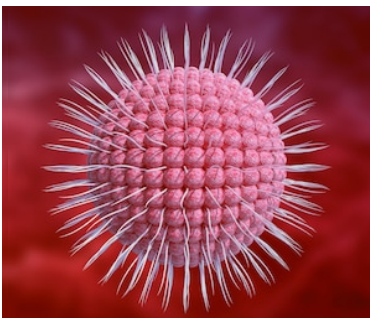




Update – VZV e Zoster

Pomeriggio SSMIG-TI

Dr. med. Giorgio Bianchi - PD Dr. med. Christian Garzoni e

Giorgio.bianchi@bluewin.ch

christian.garzoni@gmail.com

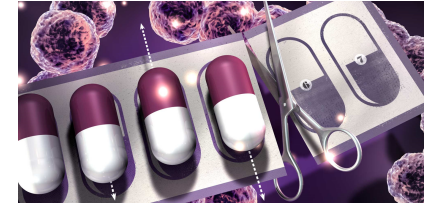
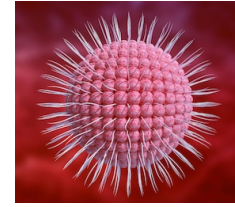
mediX ticino
Rete di medici

medX
ticino

Dipartimento medicina interna e malattie infettive
Clinica Moncucco
Lugano, Switzerland



Programma



Clinica VZV e le complicazioni neurologiche

Giorgio

Meccanismi patogeni dell'infezione da VZV e terapia antivirale

Christian

Terapie complicate Neurologiche

Giorgio

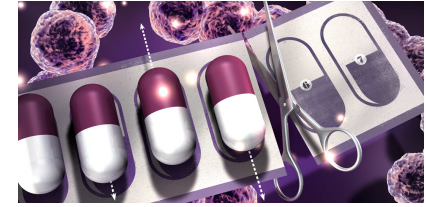
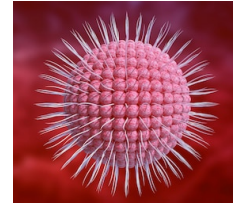
Profilassi e vaccini per VZV e Zoster

Christian

Take home messages

Christian+ Giorgio

Programma



Clinica VZV e le complicazioni neurologiche

Giorgio

Meccanismi patogeni dell'infezione da VZV e terapia antivirale

Christian

Terapie complicate Neurologiche

Giorgio

Profilassi e vaccini per VZV e Zoster

Christian

Take home messages

Christian+ Giorgio

primo infezione del Virus Varicella- zoster

- VZV produce quale prima infezione La Varicella
patologia altamente contagiosa
che si trasmette per via aerea (aerosol).
- Dopo un'infezione da VZV il virus rimane in forma latente nei
gangli nervosi sensoriali dei nervi cranici e spinali
- Tutte le persone infettate sono portatrici a vita del VVZ allo
stato latente.
- All'età di 40 anni il 95% della popolazione ha
avuto un contatto con il virus.

Herpes Zoster

Fuoco di st. Antonio

- L'Herpes Zoster è causato dalla riattivazione del VVZ nell'organismo, che può avvenire decenni dopo l'infezione primaria da VVZ.
- La frequenza aumenta in caso di debolezza del sistema immunitario e con aumento dell'età, presenza di malattie tumorali o immunitarie e/o nel contesto di terapia con farmaci immunosoppressori.
- L'HZ si manifesta con sensazione di dolore, bruciore di tipo urente oppure di tipo parossitico lancinante
- segue dopo 2-5 giorni l'eruzione cutanea, con vescicole distribuite su uno o più dermatomi cutanei.
- I siti tipicamente colpiti dal HZV sono i nervi toracici, e la divisione oftalmica del nervo trigemino (V1) «Herpes Zoster oftalmico».

HZ epidemiologia

- L'incidenza annuale in svizzera HZ
17'000 visite, media ricoveri 542
negli scorsi anni era in aumento
- Il rischio raddoppia in caso di immunodeficienza:
Chemioterapie Mieloma e linfomi HIV/AIDS
Aumento rischio relativo anche per
Biofarmaci (malattie infiammatorie immuno-mediate)
Inibitori JAK
Terapia corticosteroidea,
Trapianti di organi o cellule staminali
- Favorito da una ridotta immunità cellulare

Incidenza/ 100'000 ab Herpes Zoster in Svizzera

Tabella 1

Incidenza di herpes zoster/100 000 per gruppo di età, 1998–2001 e 2016–2020. (estrapolato da Sentinella; (www.bag.admin.ch/sentinella-stats-it) così come le ospedalizzazioni (diagnosi principali e secondarie; da Statistica medica ospedaliera, Ufficio federale di statistica UST)

Gruppo di età/anni	Casi di herpes zoster/100 000		Ospedalizzazioni dovute al HZ/100 000
	1998–2001	2016–2020	2014–2019
0–49 anni	118–155	123	5
50–59 anni	306	282	16
60–69 anni	414	522	41
70–79 anni	599	690	157
80–89 anni	748	1012	157
90+ anni	817	1535	157
Tutti i gruppi di età	236	288	22

Nevralgia posterpetica PHN

- La NPH è una complicazione del HZ e definita da un dolore persistente da oltre 3 mesi (alcuni autori indicano 1 mese)
- Si presenta in ca. 9-14% dei casi di Herpes Zoster, con dolore che regredisce ad un anno al 1 % , con l'età aumentata incidenza, stimata in 75% all'età di 75 anni.
- La NPH si manifesta nei dermatomi colpiti da HZ, dopo la guarigione delle lesioni cutanee, con dolore severo spontaneo, costante o intermittente, neuropatico, con marcata allodinia e iperalgesia termica.
- La NPH colpisce sia del sistema nervoso centrale che periferico, con pure un'infiltrazione anche dei gangli del sistema autonomo.

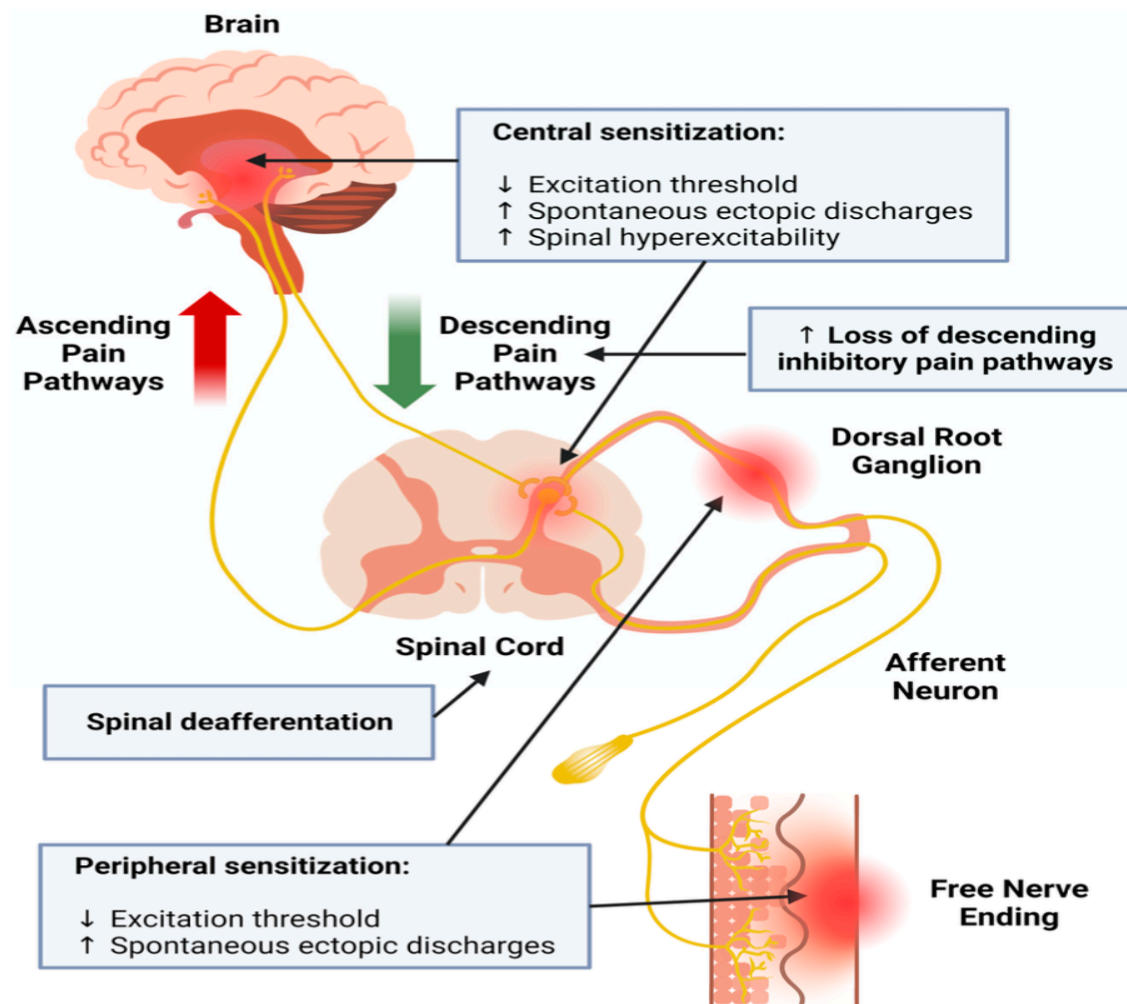


Figure 1. Summary of the sensory alterations experienced during postherpetic neuralgia.

Il Zoster sine Herpete

- Il Zoster sine Herpete è una entità dimostrata, che pone molti problemi diagnostici e terapeutici nella pratica clinica quotidiana
- Va ricercato in caso di paresi acute di eziologia incerta
- Va ricercata una pleiocitosi il VZV DNA e gli anti-VZV IgG nel LCR.

Viruses **2023**, *15*, 1663. <https://doi.org/10.3390/v15081663>



Review

**The Spectrum of Neurological Manifestations of
Varicella-Zoster Virus Reactivation**

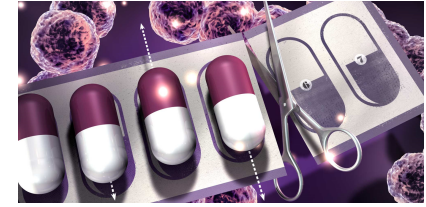
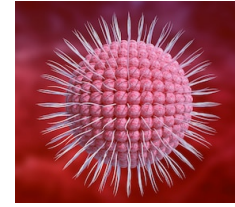
Peter G. E. Kennedy 



Altre manifestazioni della riattivazione del HZV

- **Neuropatie cranica** associata al interessamento del nervo Trigemino, con la forma più classica :
 - **Sindrome Ramsay-Hunt**
paresi facciale VII con Herpes oftalmico
- **Vasculopatie** dei vasi cerebrali di piccolo e grande calibro, con casi di emiplegia controlaterale dopo Zoster oftalmico
- **Disturbi cognitivi** e crisi epilettiche
- **Arterite Giganto Cellulare** (GCA), con frequente riscontro di antigeni VZV nelle biopsie
- **Encefalite** (o meningo-encefalite), con frequenza probabilmente sotto stimata, ev. manifestazione di una vasculopatia.
- Zoster con **Paresi segmentale motoria**

Programma



Clinica VZV e le complicazioni neurologiche

Giorgio

Meccanismi patogeni dell'infezione da VZV e terapia antivirale

Christian

Terapie complicate Neurologiche

Giorgio

Profilassi e vaccini per VZV e Zoster

Christian

Take home messages

Christian+ Giorgio

Varicella Zoster Virus - Varicella

- In typical varicella there is a generalized rash, with a concentration of skin vesicles on the head, including the scalp and trunk and there are fewer skin lesions on the extremities
- **Incubation 10-21 days**
- The rash evolves over a few days from maculopapular lesions to vesicles, pustules, and scabs.
- (In contrast to the case for smallpox, in any one area of skin, vesicles, pustules, and scabs may be present at the same time.
- Contagious;
 - **highest during the phase when the rash is vesicular**; most of the transmissible VZV comes from the skin lesions
 - It is difficult to rule out the possibility of respiratory spread of VZV in the preeruptive phase; it is usually assumed that the illness is **transmissible 48 h before rash onset, but the evidence for this is limited**.
 - **After the pustular stage is reached, transmissibility is no longer occurring**.
- Other symptoms: malaise and fever.
- Varicella usually **lasts 5 to 7 days** in immunologically normal hosts and is represented by a spectrum of illness, ranging from mild symptoms and scant rash (which may be overlooked or forgotten) to severe illness with over 1,000 vesicles. The occurrence of varicella without an accompanying rash is rare
- Varicella is 25 times more likely to be severe (and may even be fatal) in adults than in children
- Adults :at risk to develop primary varicella **pneumonia**

Latency and reactivation - Zoster

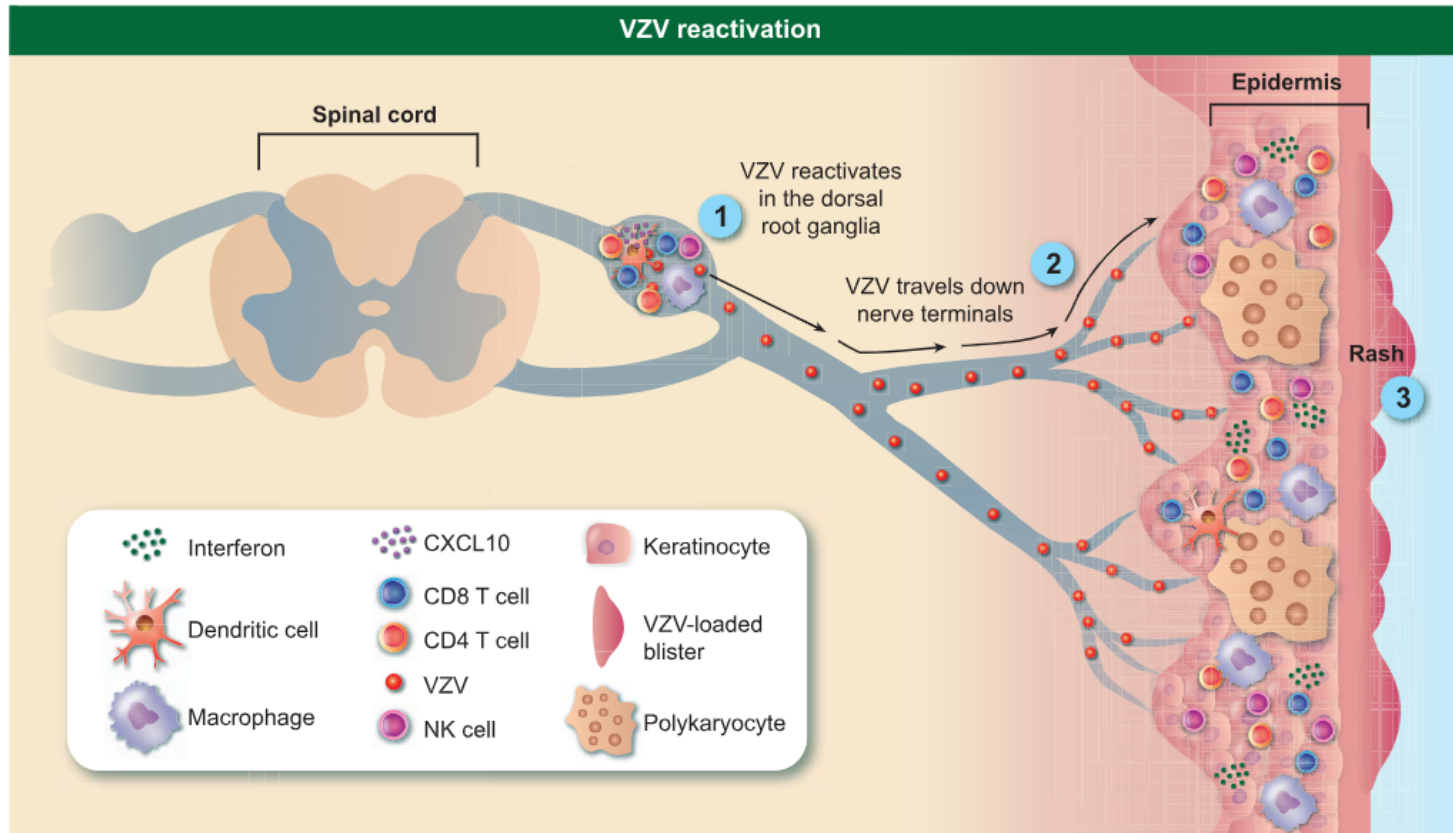


Fig. 1. Varicella zoster virus (VZV) immune response during reactivation. When immune responses weaken, VZV reactivates by travelling anterograde towards nerve endings, replicates in keratinocytes and epithelial cells causing the formation of polykaryocytes, leading ultimately to a dermatomal rash. The local immune response in the ganglia is characterized by the infiltration of CD8, CD4, natural killer (NK) cells, macrophages and B cells. The immune response in the skin is characterized by CD4, CD8, NK cells and macrophages along with increased expression of interferon (IFN)- γ , tumour necrosis factor (TNF)- α and interleukin (IL)-6.

Risk of HZ by immune status

Several studies assessed the relative risk or incidence/odds ratios of HZ for patients with a wide array of conditions and different immunosuppressive therapies. Among these are, in order of risk:

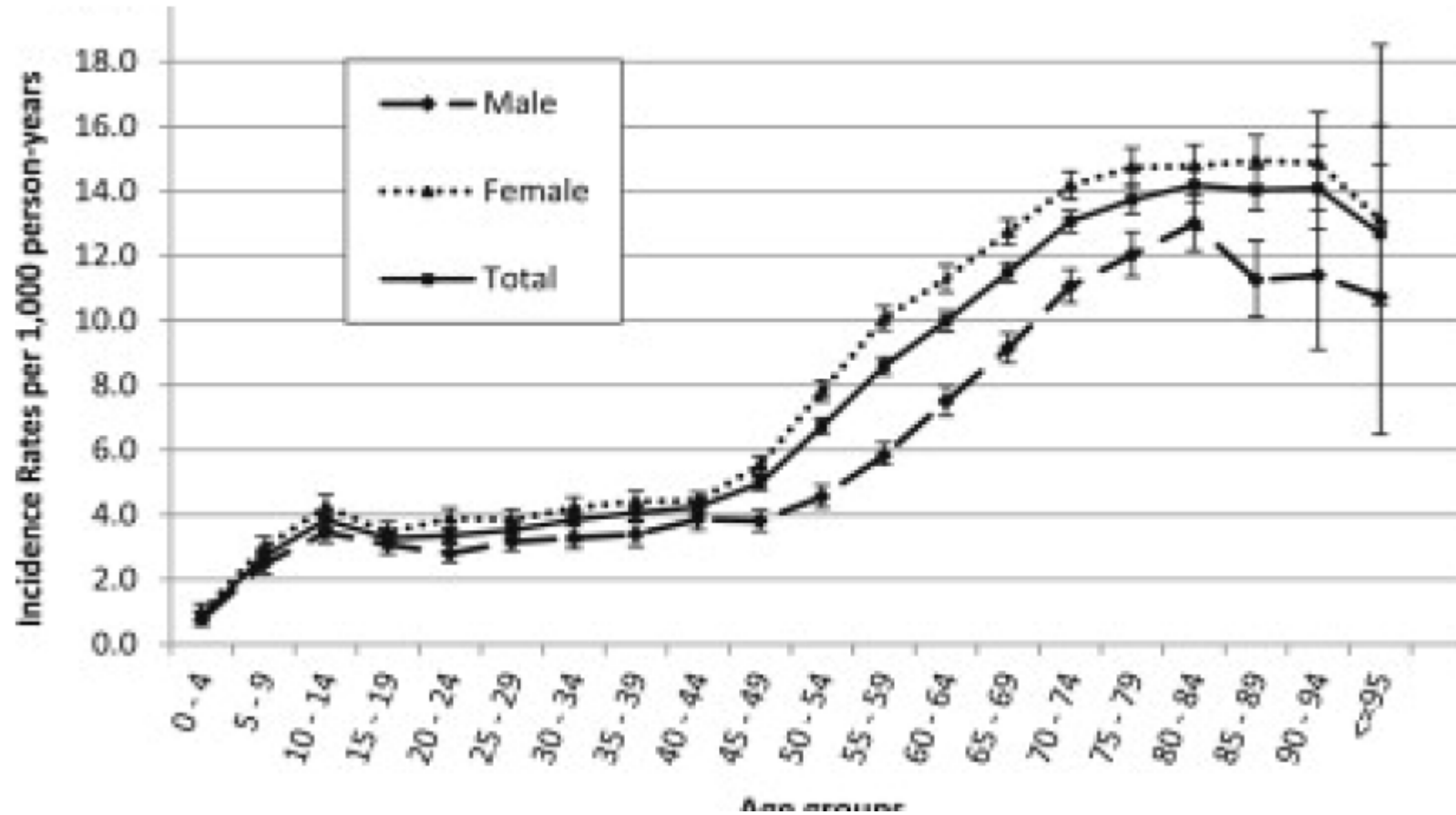
- **JAK inhibitor** therapy; RR around **11.0** and twice as high (HR 2.01 (95% CI 1.40 to 2.88) compared to therapy with **biologics** for **immune-mediated inflammatory diseases**; RR around **5.5** [22]
- **Lymphoma** (**3.90**, 3.21 to 4.74) [23]
- **HIV/AIDS** (RR = **3.22**; 95% CI, 2.40-4.33) [24]
- **Myeloma** (**2.16**, 1.84 to 2.53) [23]
- Any **malignancy** (RR = **2.17**; 95% CI, 1.86-2.53) [24]
- **Family history for HZ** (RR = **2.48**; 95% CI, 1.70-3.60) [24]
- **Physical trauma** (RR = **2.01**; 95% CI, 1.39-2.91) [24]
- **Chemotherapy**: around **1.9-2.0** [25] [26]
- **Older age** (RR = **1.65**; 95% CI, 1.37-1.97) [24]
- **Rheumatoid arthritis (RA)** (adj OR **1.46**, 99% CI 1.38 to 1.55) [23] [27] [28] [29]
- **Inflammatory bowel disease** (**1.36**, 1.26 to 1.46) [23]
- **Chronic obstructive pulmonary disease** (**1.32**, 1.27 to 1.37) [23]
- **Type 1 diabetes** (**1.27**, 1.07 to 1.50) [23]
- **Asthma** (**1.21**, 1.17 to 1.25) [23]
- **Depression** (1.15, 1.10 to 1.20) [23]
- **Chronic kidney disease** (**1.14**, 1.09 to 1.18) [23]
- For **Systemic Lupus Erythematosus**, the major trigger factor for HZ is **use of corticosteroid** and **immunosuppressors**, not active SLE disease. [30] [31].

Risk of HZ by immune status - 2

- A meta-analysis focusing on immunocompromised subjects and the risk for HZ in the U.S. reported **widely varying incidences within** and between **immunocompromised** populations, ranging from 9 to 92 HZ cases/1000 patient-years. **Incidence rates were highest in hematopoietic cell transplants and hematologic malignancies, followed by solid organ transplants, and cancer.**
- **PHN was found to be about 20-36% more frequent in immunocompromised patients in a cohort-study from Germany by Hillebrand et al.**

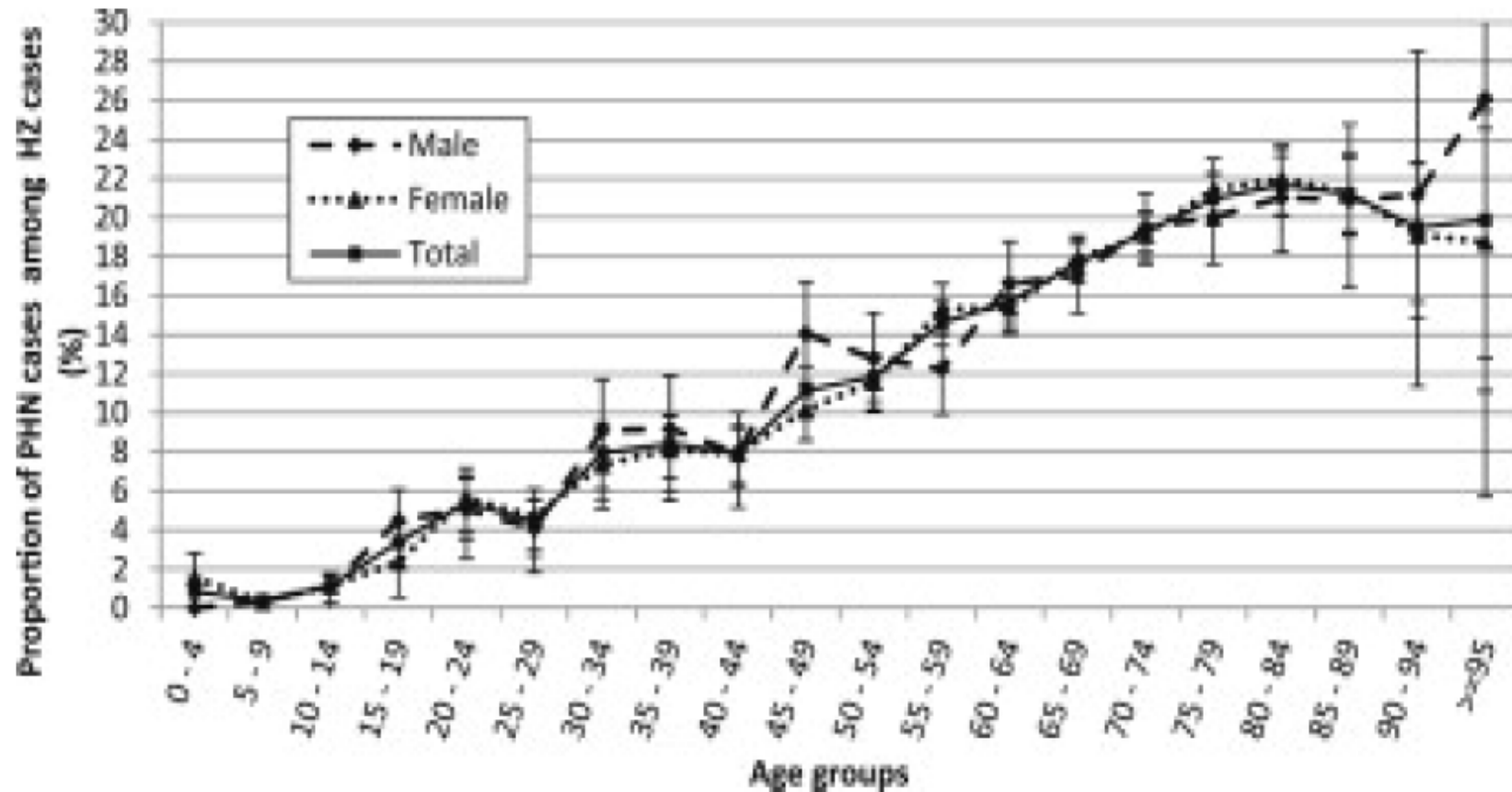
Zoster Incidence

Figure A: Incidence rates of HZ by 5-year age groups and sex in 2009



% Postherpetic neuralgia

Figure C: Proportion of PHN cases among all HZ cases by 5 –year age group and sex in 2009



Source: Hillebrand et al. 2015 [33]

Zoster - Therapy 1

- The primary goals: antiviral agents are to control the replication of VZV in infected cells
- It is recommended to initiate administration of antivirals in patients with HZ **within 72 h after cutaneous symptoms onset, or at a later time.**
- Administration **as early as possible** can **decrease the intensity and duration of zoster-associated pain**, prevent dissemination and fulminant visceral involvement, accelerate the healing of skin lesions, and improve the affected patients' quality of life.
- Antiviral agents can **still be administered** in certain patients who **present >72 h** after the onset of skin symptoms. These patients include **elderly patients over 60 years of age with severe pain and HZ in large affected skin areas, patients with persistent new vesicle formation, or immunocompromised patients**, and in those with **complicated HZ**.
- Duration: antiviral can be stopped when no more new vesicles appear. (usually 7 days)
- The synthetic nucleoside analog of guanine **acyclovir** and its prodrug **valacyclovir**, penciclovir's prodrug **famciclovir**, and the thymidine analog **brivudin** are the most widely used drugs for the HZ antiviral treatment
- When choosing an antiviral drug, all possible factors influencing efficacy should be considered, including routes of administration, dosage frequency, costs, complications contraindications, and drug interactions .

Therapy 2 – Zoster

(Acyclovir)

- first drug discovered
- very safe and well tolerated
- (800mg 5x/d for 7days)
- HZ in immunocompetent patients can be treated orally, but due to the **poor oral bioavailability (15–30%)** of acyclovir, other simpler dosing and better pharmacokinetic antiviral drugs (valacyclovir or famciclovir) are preferred

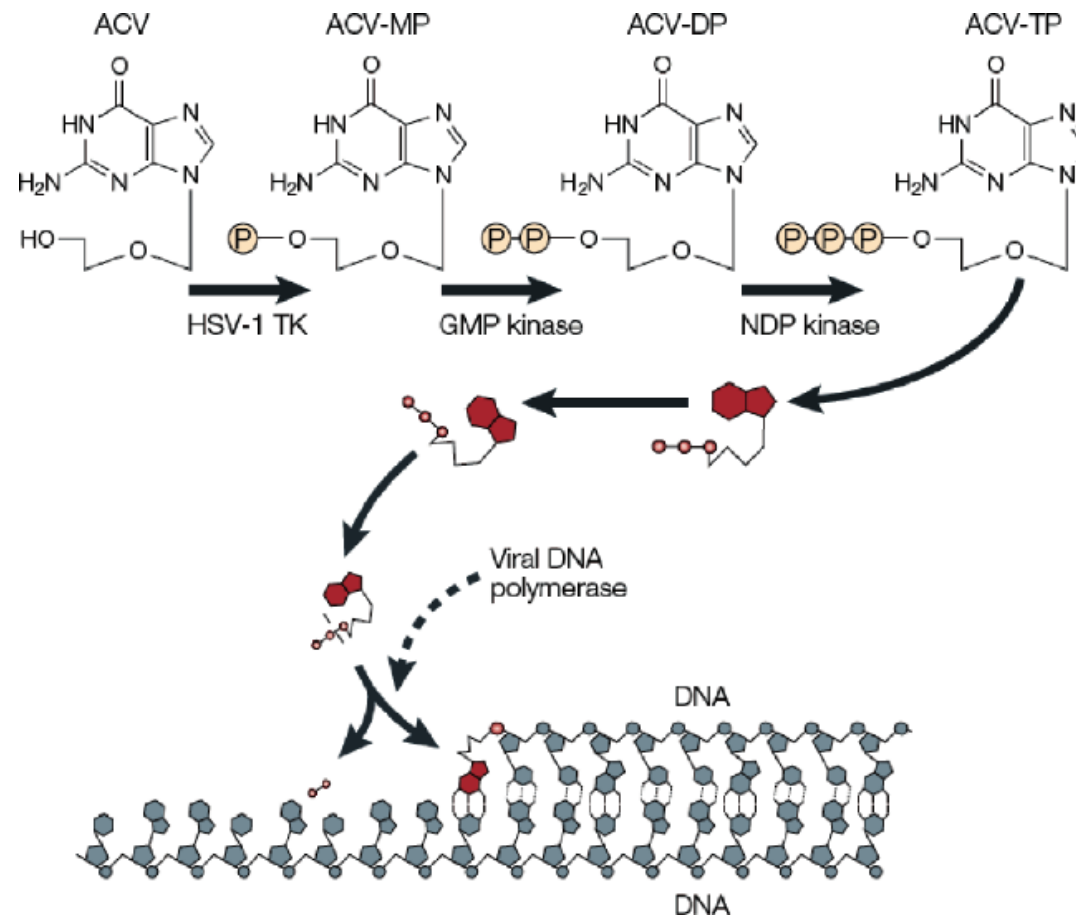
Valacyclovir

- Valacyclovir is a prodrug of acyclovir with 3-5x times higher oral bioavailability than acyclovir
- Dosis: 1000mg x3 x 7d
- Quicker cessation of pain makes valacyclovir more efficacious than acyclovir

Famciclovir

- Famciclovir is a well-absorbed (bioavailability 77%)
- Dosis: 500mg x3 x 7d

Acyclovir – mode of action



Therapy 3 – Zoster

Brivudin

- Brivudin is a thymidine nucleoside analog with stronger antiviral effect against VZV than reference compounds such as acyclovir by blocking the action of DNA polymerases. Oral brivudin (125 mg once daily) is licensed for the treatment of HZ in several countries of the European Union
- In a double-blind randomized multicenter study, 48 immunocompromised patients with a HZ rash less than 72 h in duration received brivudin or intravenous acyclovir treatment. No significant difference was seen regarding cutaneous or visceral dissemination compared between the two therapies

Brivudin – Brivex[®]

- **Controindicazioni**
- ...
- Brivex è controindicato nei pazienti recentemente sottoposti, attualmente sottoposti o in attesa di essere sottoposti entro 4 settimane a una chemioterapia antineoplastica o a una terapia antimicotica con medicinali contenenti 5-fluorouracile (5-FU) o un profarmaco del 5-fluorouracile (5-FU). Pertanto, Brivex non deve essere usato insieme alle seguenti sostanze (cfr. anche rubriche «Avvertenze e misure precauzionali», «Interazioni», «Effetti indesiderati»):
- **5-fluorouracile, inclusi i preparati per uso topico** (ad es. Efudix[®]),
- profarmaci quali ad es. capecitabina (Xeloda[®]), ...
- altre 5-fluoropirimidine come flucitosina (Ancotil[®]),
- preparati combinati contenenti questi principi attivi.
- Tra il trattamento con Brivex e l'inizio della terapia con medicinali contenenti 5-fluoropirimidina deve trascorrere un intervallo di almeno 4 settimane.
- **L'interazione tra Brivex e le fluoropirimidine è potenzialmente fatale.**
- *Pazienti immunosoppressi*: il trattamento con Brivex **è controindicato nei pazienti immunosoppressi.**



Famciclovir for the treatment of acute herpes zoster: effects on acute disease and postherpetic neuralgia. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Collaborative Famciclovir Herpes Zoster Study Group

S Tyring¹, R A Barbarash, J E Nahlik, A Cunningham, J Marley, M Heng, T Jones, T Rea, R Boon, R Saltzman



Objective: To document the effects of treatment with famciclovir on the acute signs and symptoms of herpes zoster and postherpetic neuralgia.

Design: A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial.

Setting: 36 centers in the United States, Canada, and Australia.

Patients: 419 immunocompetent adults with uncomplicated herpes zoster.

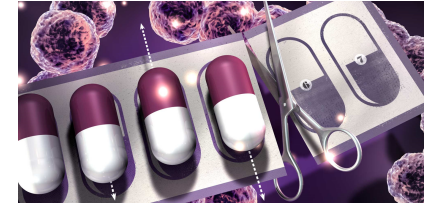
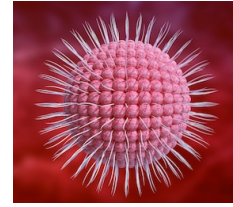
Intervention: Patients were **assigned within 72 hours** of rash onset to famciclovir, 500 mg; famciclovir, 750 mg; or placebo, three times daily for 7 days.

Measurements: Lesions were assessed daily for as long as 14 days until full crusting occurred and then weekly until the lesions healed. Viral cultures were obtained daily while vesicles were present. Pain was assessed at each of the visits at which lesions were examined and then monthly for 5 months after the lesions healed. Safety was assessed throughout the study.

Results: Famciclovir was well tolerated, with a safety profile similar to that of placebo. Famciclovir **accelerated lesion healing and reduced the duration of viral shedding**. Most importantly, famciclovir recipients had **faster resolution of postherpetic neuralgia (approximately twofold faster)** than placebo recipients; differences between the placebo group and both the 500-mg famciclovir group (hazard ratio, 1.7 [95% CI, 1.1 to 2.7]) and the 750-mg famciclovir group (hazard ratio, 1.9 [CI, 1.2 to 2.9]) were statistically significant (P = 0.02 and 0.01, respectively). **The median duration of postherpetic neuralgia was reduced by approximately 2 months.**

Conclusions: Oral famciclovir, 500 mg or 750 mg three times daily for 7 days, is an effective and well-tolerated therapy for herpes zoster that decreases the duration of the disease's most debilitating complication, postherpetic neuralgia.

Programma



Clinica VZV e le complicazioni neurologiche

Giorgio

Meccanismi patogeni dell'infezione da VZV e terapia antivirale

Christian

Terapie complicate Neurologiche

Giorgio

Profilassi e vaccini per VZV e Zoster

Christian

Take home messages

Christian+ Giorgio

Neuropatia post Herpetica (PHN)

Terapie

- La terapia della varicella e del HZV si suddivide in
 - 1 - I vaccini
 - 2 - la terapia antivirale che iniziata al più presto
 - 3 - Il trattamento palliativo sintomatico

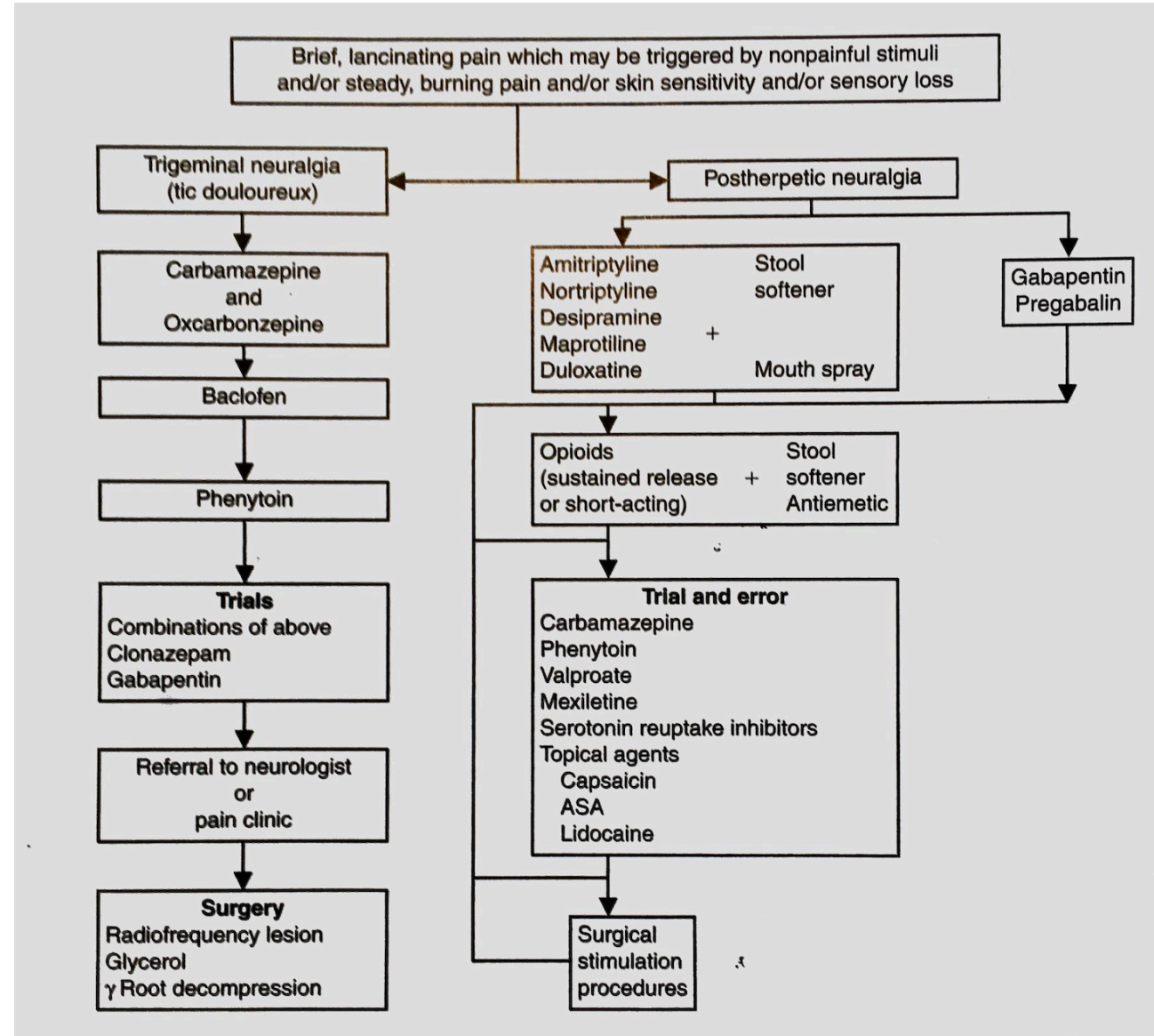
I vaccini permettono di ridurre
il rischio di sviluppo PHN
la severità della PHN

Non vi sono cure per PHN, ma solo terapie palliative

Terapia delle complicanze neurologiche del HZV

- Herpes sine Herpete
10-14 gg acyclovir i.v +7 gg Corticosteroid p. os
- VZV vasculopatie
14 gg acyclovir i.v +14 gg Corticosteroid p. os
- VZV Encefaliti
14 gg acyclovir i.v. +7 gg Corticosteroidi p.os
- Arterite gigante cellulare
solo corticosteroidi (assenza di studi)

Nevralgia trigeminal verso Nevralgia post herpetica



Terapia della Neuropatia post Herpetica

- Le direttive della AAN (American Academy of Neurology) e EAN / EFNS (Europea Academy of Neurology) raccomandano quale I scelta

Antidepressivi triciclici (TCA) - Amitriptilina

Pregabalin / Gabapentin

Lidocain patch 5%

Attenzione agli effetti secondari dei TCA e alla posologia degli antiepilettici da adattare in caso di ridotto funzionalità renale (anziani)

- II scelta

Opioidi

Studi Terapi Neuropatia Post Herpetica

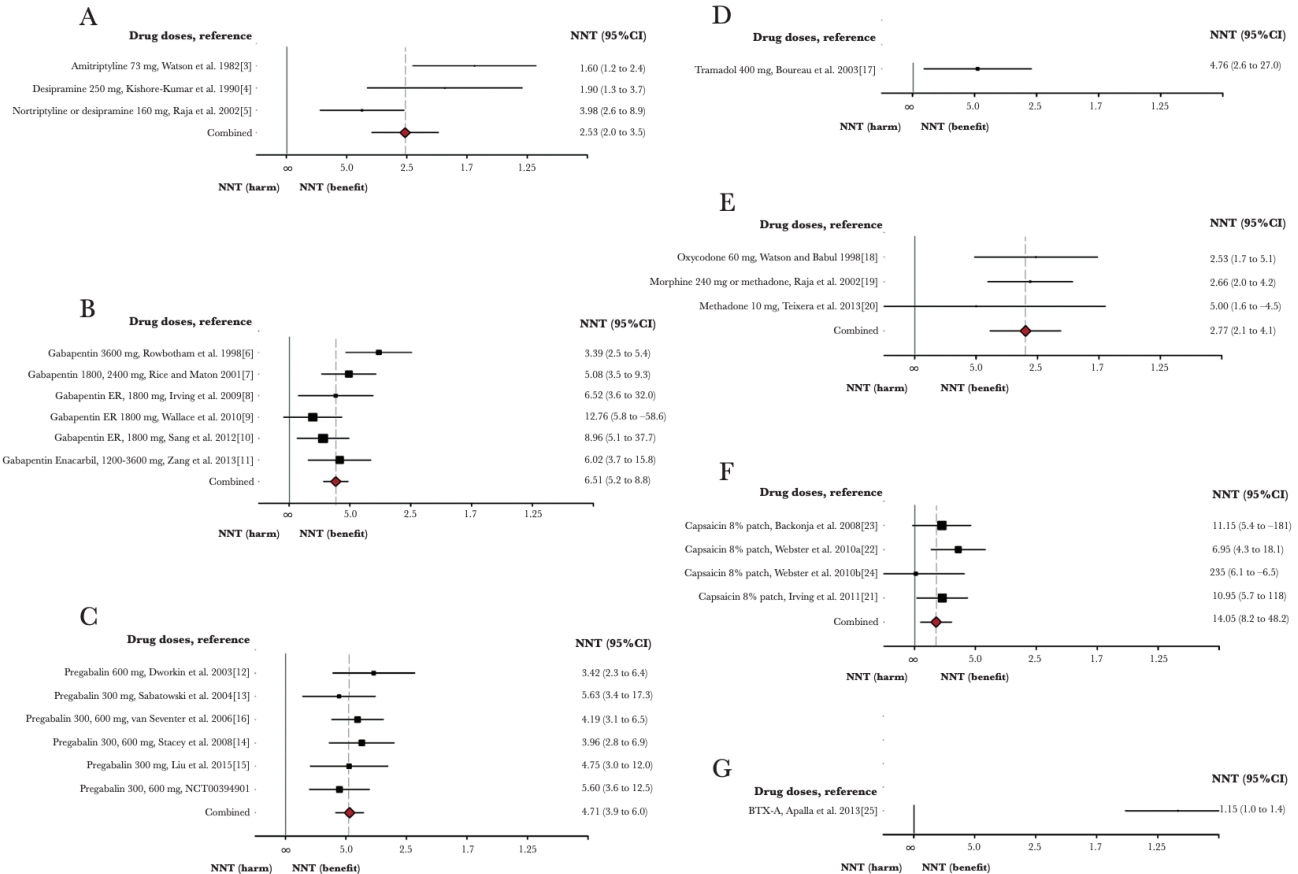


Figure 1. Forest plot of trials examining recommended drugs for neuropathic pain in postherpetic neuralgia (PHN) [2]. Numbers needed to treat (NNTs) with 95% confidence intervals (CI) are shown for each trial in PHN patients and for the overall estimate for first-line drugs in neuropathic pain. The symbol sizes indicate the relative number of patients randomized. The solid line indicates the NNT of infinity (no effect). A positive NNT indicates benefit of the drug over placebo and a negative NNT indicates benefit of placebo over the drug (harm). A, Tricyclic antidepressants; B, gabapentin; C, pregabalin; D, tramadol; E, strong opioids; F, capsaicin 8% patch; G, botulinum toxin type A (BTX-A).

Studi NPH- efficacia indicata in NNT

Farmaci per NPH
NNT

Amitryptilin 73 mg
1.60 (1.2-2.4)

Oxicodone 60 mg
2.53 (1.7-5.1)

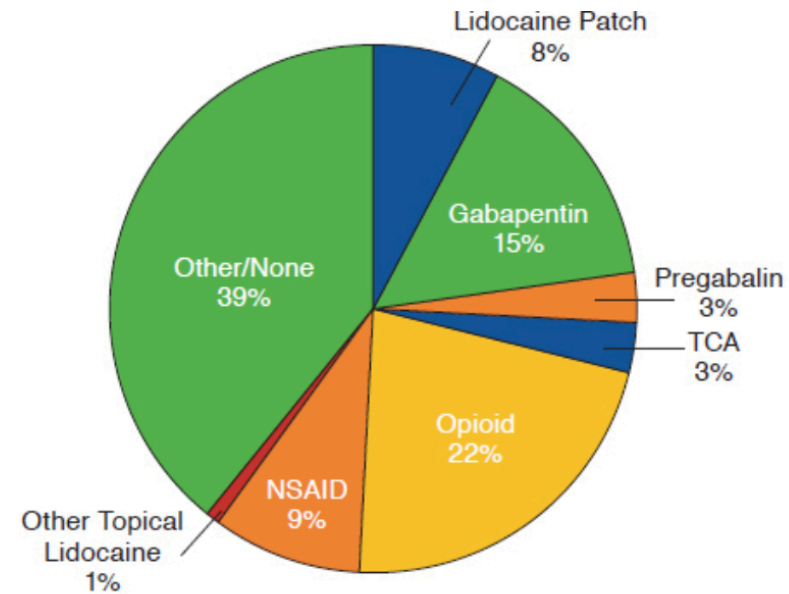
Morphine 240 mg
2.66 (2.0- 4.2)

Gabapentin 3600 mg
3.39 (2.5- 5.4)

Pregabalin 600 mg
3.42 (2.3-6.4)

Casaicin 8%
6.95 (4.3-18.1)

FIGURE 2



^aBecause capsaicin was < 1%, it is not displayed.

NSAID = nonsteroidal anti-inflammatory drug; PHN = postherpetic neuralgia;
TCA = tricyclic antidepressant.

Initial Medication Use Among PHN Patients (n = 63,271)^a

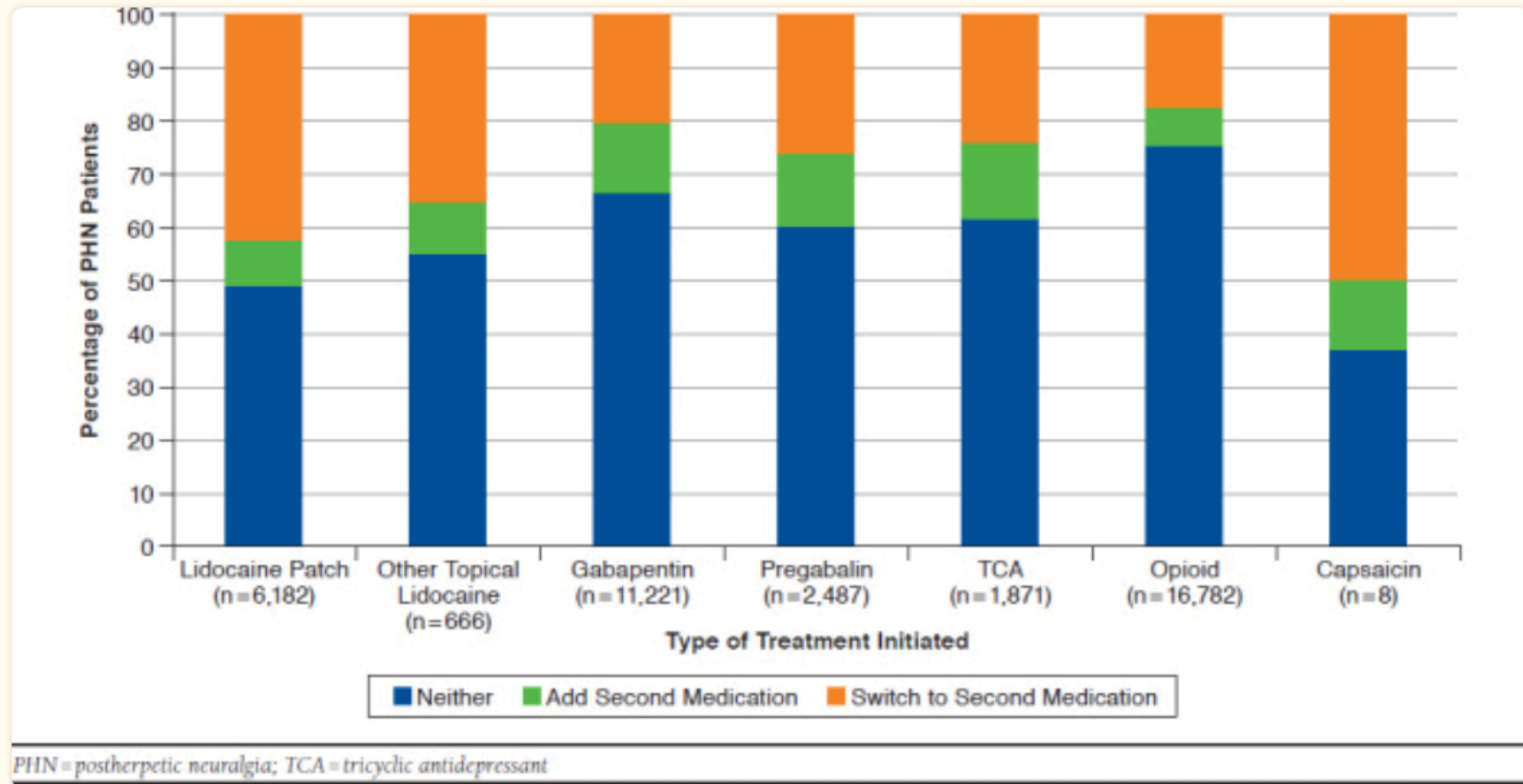
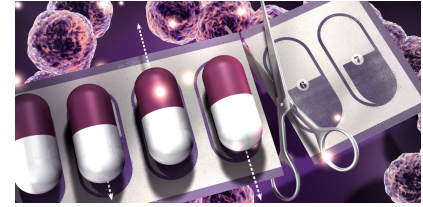
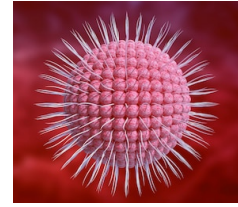


FIGURE 4

Percentage of PHN Patients Initiated on a Guideline-Recommended Treatment Who Added a Second Medication, Switched to a Second Medication, or Neither, Sorted by First Medication Initiated

Programma



Clinica VZV e le complicazioni neurologiche

Giorgio

Meccanismi patogeni dell'infezione da VZV e terapia antivirale

Christian

Terapie complicate Neurologiche

Giorgio

Profilassi e vaccini per VZV e Zoster

Christian

Take home messages

Christian+ Giorgio

Calendario vaccinale svizzero 2023

Stato: gennaio 2023

Ufficio federale della sanità pubblica e Commissione federale per le vaccinazioni

Novità e adattamenti 2023 - VARICELLA

Update 2023:

- obiettivo: proteggere dalla varicella i lattanti nonché i bambini, gli adolescenti e gli adulti fino all'età di 39 anni che non l'hanno ancora contratta,
- proteggerli in aggiunta anche dall'herpes zoster («fuoco di Sant'Antonio»), che si manifesta solo a un'età più avanzata
- **Vaccinazione di base per lattanti:** la vaccinazione contro la varicella è ora raccomandata come vaccinazione di base per **tutti i lattanti dai 9 ai 12 mesi** (schema di vaccinazione **a 2 dosi**). La vaccinazione dovrebbe essere effettuata preferibilmente con un **vaccino combinato quadrivalente** che protegge da morbillo, orecchioni, rosolia e varicella (MORV) (Proquad®).
- Vaccinazione di **recupero per persone dai 13 mesi fino ai 39 anni:** il recupero della vaccinazione contro la varicella è raccomandato **a tutti i bambini, gli adolescenti e gli adulti di età compresa tra i 13 mesi e i 39 anni** (ovvero fino al 40° compleanno) che non hanno ancora contratto la varicella e che non hanno ricevuto in totale due dosi di vaccino. I costi della vaccinazione di base contro la varicella per i lattanti e della vaccinazione di recupero fino all'età di 39 anni sono assunti dall'assicurazione obbligatoria delle cure medico-sanitarie (Varilrix®)

Vaccino contro la Varicella (Varilrix®)

Update 2023

Vaccinazione contro la varicella

- Un recupero vaccinale è raccomandato per **tutti i giovani adulti (<40 anni)** ... per tutti i bambini e gli adolescenti non vaccinati o non completamente vaccinati **senza anamnesi di varicella**
- **Sierologia?** In caso di anamnesi incerta o negativa, in generale **non si raccomanda nessuna sierologia IgG VZV per determinare un'indicazione di vaccinazione**. La sierologia **può essere presa in considerazione unicamente per le persone immunodepresse o per adolescenti e adulti**.
- **Schema?** Lo **schema per tutte le persone non vaccinate di qualsiasi età** comprende **2 dosi a un intervallo di > 4 settimane** e 1 dose di vaccino per le persone già vaccinate una volta contro la varicella.
- **Verifica?** Una verifica della sierologia post-vaccinale **non** è raccomandata per le persone in buona salute.

Varilrix®: vaccino vivente attenuato! → contraindication in gravidanza e immunosuppressione

ATTENZIONE: Si raccomanda di vaccinare **sistematicamente prima di una gravidanza ogni donna che non abbia una prova della vaccinazione MOR completa e/o senza anamnesi di varicella o di una vaccinazione completa contro la varicella**.

I dati anamnestici di vaccinazioni o relativi alla malattia (morbillo, orecchioni e rosolia), a differenza della varicella, non sono affidabili e non devono essere presi in considerazione. Una verifica della sierologia post-vaccinale (dopo una vaccinazione completa) non è raccomandata, in particolare per la rosolia e la varicella (esistenza di falsi negativi).

BAG – UFSP – Zoster vaccine

(Zostavax® Live attenuated)

Shinrix® dal 2022

Effectiveness and safety data indicate a substantially **higher and longer-lasting effectiveness of Shinrix®** compared to Zostavax® without the limitations of live vaccines for their use in immunosuppressed patients.

CH – Vaccino Zoster – Shinrix®

Calendario vaccinale svizzero 2023

Stato: gennaio 2023
Ufficio federale della sanità pubblica e Commissione federale per le vaccinazioni

- «SOLO SHINRIX»
- Zostavax® «non entra in considerazione»
- INDICAZIONI
 - TUTTI >65 anni
 - Fattori di rischio
 - Rischio medio >50Y
 - Rischio elevato >18Y
- DOSAGGIO
 - 2 dosi, distanza 2 mesi

Schema per la vaccinazione complementare contro l'herpes zoster

- *Persone immunocompetenti dai 65 anni: 2 dosi del vaccino a subunità adiuvato (Shingrix®) ai tempi 0 e 2 mesi. Questo vale anche per le persone a cui in precedenza è stato somministrato il vaccino vivo attenuato (Zostavax®)*
- *Intervallo minimo raccomandato tra una dose precedente del vaccino vivo attenuato e la prima dose del vaccino a subunità adiuvato inattivato: 2 mesi*
- *Bisognerebbe attendere la guarigione di una fase acuta di herpes zoster prima di iniziare la somministrazione del vaccino a subunità adiuvato*
- *Alternativa per le persone immunocompetenti tra i 65 e i 79 anni che preferiscono il vaccino vivo attenuato al vaccino a subunità adiuvato inattivato: 1 dose unica del vaccino vivo contro l'herpes zoster. (Nota: i costi della vaccinazione con il vaccino vivo attenuato non sono coperti dall'AOMS).*

Da notare che la vaccinazione contro l'herpes zoster non è destinata alla prevenzione della varicella né al trattamento dell'herpes zoster o della nevralgia postherpetica.

Shinrix: categorie a rischio

Principio: vaccinazione contro l'herpes zoster per le persone con maggiore rischio di malattia e di complicazioni

Le persone con un'immunodeficienza corrono un rischio maggiore di ammalarsi di herpes zoster e delle sue complicazioni, soprattutto in caso di deficit dell'immunità cellulare

Da gennaio 2022, contro l'herpes zoster è disponibile un vaccino a subunità adiuvato (Shingrix®), raccomandato esclusivamente per la vaccinazione dei seguenti gruppi di persone .

Fascia d'età raccomandata in funzione della

- **gravità dell'immunodeficienza**
- **rischio di herpes zoster associato)**

- **TUTTI OVER 65**
- **RISCHIO MEDIO**
- **RISCHIO ALTO**

 Direttive e raccomandazioni

Calendario vaccinale svizzero 2023

Stato: gennaio 2023
Ufficio federale della sanità pubblica e Commissione federale per le vaccinazioni

Shinrix: «rischio medio» (rischio maggior ma non estremo»)

Persone di **età ≥50 anni** con un'immunodeficienza (in particolare cellulare) attuale o futura, associata a un rischio maggiore ma non estremo di herpes zoster.

Per esempio persone:

- HIV positive,
- affette da nefropatie allo stadio terminale o in dialisi,
- terapia con
 - biofarmaci,
 - azatioprina,
 - metotrexato a basso dosaggio,
 - terapia di mantenimento corticosteroidica a basso dosaggio
- pazienti affetti da altre malattie di base che pregiudicano l'immunità (in particolare cellulare), per esempio pazienti con
 - artrite reumatoide,
 - asma grave/COPD,
 - diabete mellito di tipo 1 non adeguatamente controllato
 - altre malattie autoimmuni

Shinrix: «rischio alto»

- persone di età ≥ 18 anni

E

- *grave immunodeficienza o che stanno ricevendo o riceveranno in un futuro prossimo una terapia fortemente immunosoppressiva.*
- Per esempio:
 - persone che si **trovano prima di o in terapia oncologica attiva citotossica**,
 - riceventi di **cellule staminali ematopoietiche** e di **trapianto** di organi,
 - persone che – a causa di una malattia immunomediata come l'artrite reumatoide o malattie infiammatorie croniche intestinali – sono in terapia con **inibitori della JAK o immunosoppressione intensiva** (p. es. **combinazioni** di immunosoppressori, terapia con **corticosteroidi ad alto dosaggio**)
 - persone HIV positive CD4 <200

(Zoster vaccine 1 – Zostavax®)

Live-Attenuated Zostavax® (Merck, USA)

- Zostavax®: The attenuated live zoster vaccine Zostavax contains **the Oka/Merck strain of varicella virus**. This is the same strain used in the vaccines against chickenpox (Varilix® and Varivax®), but Zostavax contains **about 14 times more virus (over 19'400 plaque forming units PFU) vs. 2000 and 1350 PFU in the varicella vaccines**. Zostavax is administered as a single subcutaneous dose (0,65 ml) and contains in addition to the live virus water, saccharose, gelatine, stabilizers and traces of neomycin. (Kompendum).
- Several studies have shown the efficacy of Zostavax® in HZ and PHN prevention. The Shingles Prevention Study (SPS) was a randomized, double-blind, placebo-controlled study that enrolled 38,546 adults over the age of 60 years and showed that Zostavax®, respectively, **reduced the incidence of HZ and PHN by 51.3 and 66.5% in 4 years** of postvaccination follow-up. However, the **efficacy against HZ incidence decreased with age (37.6% among subjects ≥70 years old and 63.9% among younger subjects)**
- To further assess the **persistence of vaccine efficacy**, the Short-Term and Long-Term Persistence Substudy were undertaken following SPS. The STPS re-enrolled 14,270 SPS vaccine and placebo recipients, and after 5 years, vaccine efficacies for HZ burden of illness, the incidence of PHN, and the incidence of HZ decreased from 61.1 to 50.1%, 66.5 to 60.1%, and 51.3 to 39.6%, respectively. In the **LTPS, vaccine efficacy declined for all these three outcome measures from 7 to 11 years postvaccination ...**

Zoster vaccine 2 – Shinrix®

The HZ Subunit Vaccine (HZ/su, Shingrix®)

- Subunit vaccines can provoke a strong immune response
- A new recombinant subunit vaccine (Shingrix®) containing **VZV gE and the AS01B adjuvant system** was tested by GlaxoSmithKline in 2015.
- In a phase III randomized study including 15,411 participants (≥50 years of age) from 18 countries, two doses of the HZ/su administered 2 months apart had a vaccine efficacy of **97.2% and significantly reduced the HZ in adults 50 years of age or older**. HZ/su also had a vaccine efficacy of **89.8% in adults over 70 years old and showed no decline in efficacy with age**
- Solicited reports of injection-site and systemic reactions such as **fatigue and myalgia** were more among HZ/su than placebo, but the reactions were generally mild-to-moderate in intensity and serious AEs and deaths were similar in the vaccine and placebo groups. ...

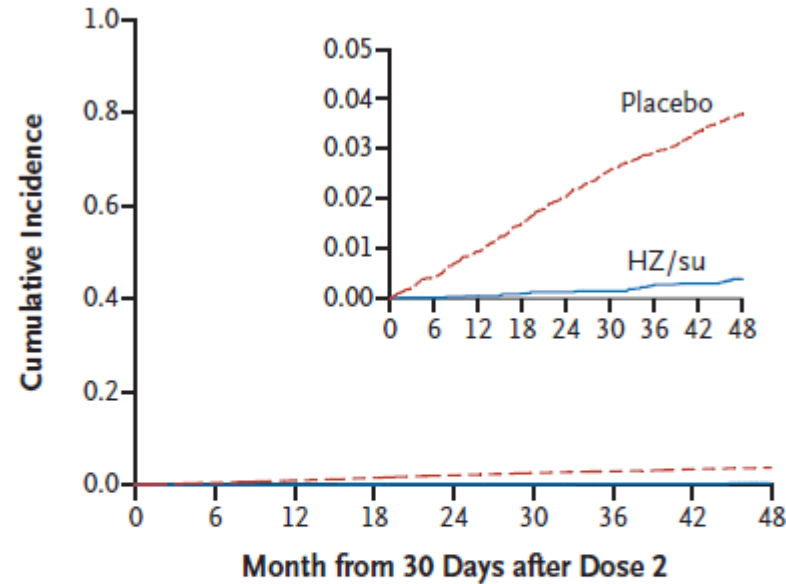
Shinrix – registration study 1 - >50Y

Table 2. Vaccine Efficacy against the First or Only Episode of Herpes Zoster Infection.*

Cohort and Age Group	HZ/su Group				Placebo Group				Vaccine Efficacy†
	No. of Participants	No. of Confirmed Cases	Cumulative Follow-up Period ‡ no./1000 person-yr	Rate of Herpes Zoster no./1000 person-yr	No. of Participants	No. of Confirmed Cases	Cumulative Follow-up Period‡ person-yr	Rate of Herpes Zoster no./1000 person-yr	% (95% CI)
Total vaccinated cohort									
All participants in cohort	7698	9	25,584.5	0.4	7713	235	25,359.9	9.3	96.2 (92.7–98.3)
50–59 yr	3645	3	12,244.9	0.2	3644	95	12,162.5	7.8	96.9 (90.6–99.4)
60–69 yr	2244	5	7,674.1	0.7	2246	83	7,581.8	10.9	94.1 (85.6–98.1)
70 yr or older	1809	1	5,665.5	0.2	1823	57	5,615.6	10.2	98.3 (89.9–100.0)

Shinrix registration study 2- 50/70Y

D Total Vaccinated Cohort in ZOE-50 and ZOE-70



No. at Risk

HZ/su	8758	8436	8355	8177	8066	7865	7732	7499	5376
Placebo	8773	8463	8310	8077	7910	7693	7521	7276	5188

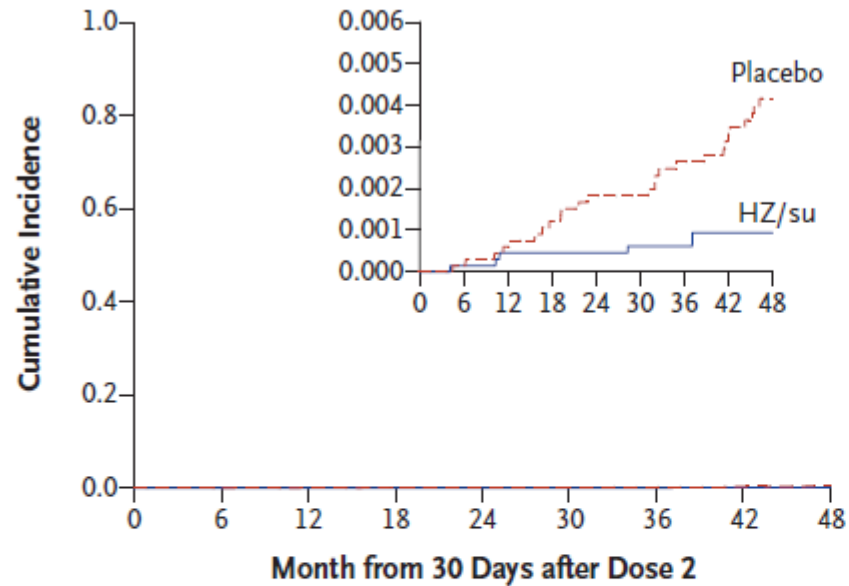
**Cumulative No.
of Cases**

HZ/su	0	2	5	9	11	13	23	25	31
Placebo	0	39	81	128	173	215	244	275	300

Figure 2. Risk of Development of Herpes Zoster after Vaccination.

Shinrix registration study 2 - 50/70Y

C Participants ≥ 70 Yr of Age in the Total Vaccinated Cohort



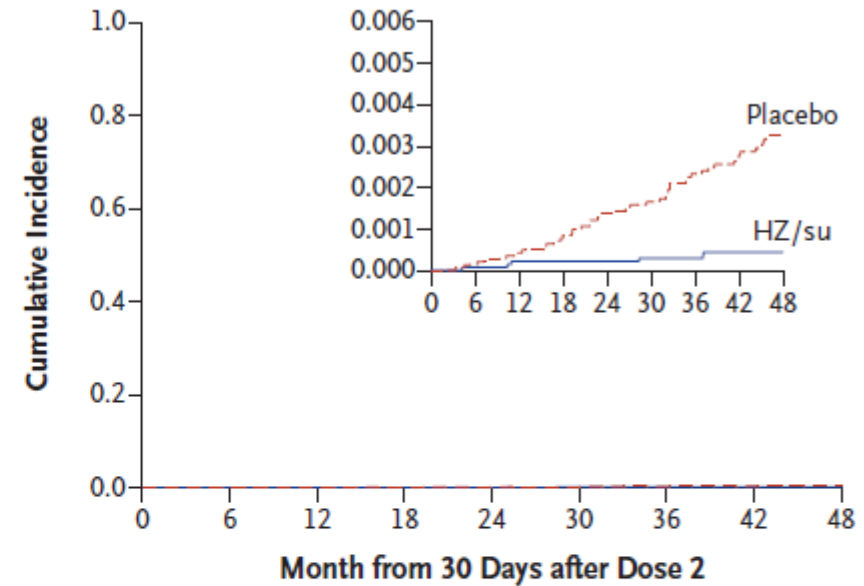
No. at Risk

HZ/su	8758	8437	8357	8183	8074	7874	7751	7518	5393
Placebo	8773	8500	8386	8192	8061	7878	7725	7502	5361

Cumulative No. of Cases

HZ/su	0	1	3	3	3	4	4	6	6
Placebo	0	1	4	9	15	18	23	26	34

D Participants ≥ 50 Yr of Age in the Total Vaccinated Cohort



No. at Risk

HZ/su	14,645	14,168	14,038	13,789	13,655	13,393	13,230	12,885	10,308
Placebo	14,660	14,250	14,104	13,817	13,659	13,432	13,241	12,902	10,292

Cumulative No. of Cases

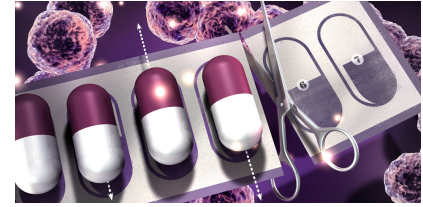
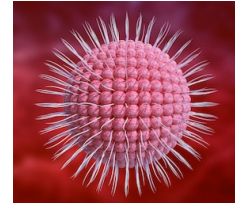
HZ/su	0	1	3	3	3	4	4	6	6
Placebo	0	2	6	11	19	23	32	37	45

Figure 3. Risk of Development of Postherpetic Neuralgia after Vaccination in the Pooled Population.

DA RITENERE – Prevenzione dello Zoster

- Vaccino per prevenire Zoster: SHINRIX®
- Vaccino proteico con adiuvanti (non CI nell'immunosoppressione)
- Dosaggio: 2x dosi a distanza di 2 mesi
- Indicazione:
 - TUTTI >65 anni
 - Fattori di rischio
 - Rischio medio >50Y
 - Rischio elevato >18Y
- (Zostavax® ha un ruolo minore)

Programma



Clinica VZV e le complicazioni neurologiche

Giorgio

Meccanismi patogeni dell'infezione da VZV e terapia antivirale

Christian

Terapie complicate Neurologiche

Giorgio

Profilassi e vaccini per VZV e Zoster

Christian

Take home messages

Christian+ Giorgio

Take home messages 1



- Varicella: Vaccinare tutti gli “anamnestici neg” <40Y
- Varilrix®: vivo attenuato
- Terapia Zoster:
 - Antivirale: AS SOON AS POSSIBLE!
 - “In Teoria <3 giorni dai sintomi, ma si può trattare anche dopo”
 - Farmaci: Valaciclovir 1000x2 o Famciclovir 500x3 – Durata 7giorni (Brivex ha ruolo minore e attenzione alle KI)
- Prevenzione Zoster:
 - Shinrix
 - Categorie: >65 anni / rischio medio >50Y / rischio elevato >18Y

Take home messages -2



La lotta contro lo Zoster è la prevenzione

Pazienti con malattie suscettibile di
terapia farmaci Biologica o
immunosoppressione

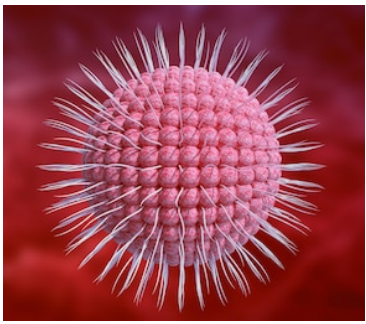
→ **Vaccinare prima dell'inizio delle cura** [Shinrix](#)

- Pazienti **oltre 65 anni**

→ **controllo dello stato immunitario Shinrix**

-
- In caso di annuncio di dolori atipici al viso (V1) o al torace (radicolare)
ricercare lesioni vescicolari, sospettare sempre uno Zoster

→ **rapida decisione se** **trattare con antivirali**



Discussione

Dr. med. Giorgio Bianchi - PD Dr. med. Christian Garzoni e

Giorgio.bianchi@bluewin.ch

christian.garzoni@gmail.com

The association of herpes zoster and influenza vaccinations with the risk of developing dementia: a population-based cohort study within the UK Clinical Practice Research Datalink

Artitaya Lophatananon^{#1}, Matthew Carr^{#23}, Brian Mcmillan¹, Curtis Dobson², Ruth Itzhaki⁴, Rosa Parisi⁵, Darren M Ashcroft^{#23}, Kenneth R Muir^{#6}

Results: Zoster vaccination was associated with a lower risk of dementia diagnosis (adjusted hazard ratio (HR) 0.78 with 95% CI: 0.77-0.79), Alzheimer's diagnosis (adjusted HR 0.91 with 95% CI: 0.89-0.92 and other types of dementia (adjusted HR 0.71 with 95% CI: 0.69-0.72). Influenza vaccination also was associated with a slightly reduced hazard of dementia risk (adjusted HR 0.96 with 95% CI: 0.94-0.97).

Conclusion: Both zoster vaccine for prevention of shingles / herpes zoster and influenza vaccine to prevent influenza were associated with diminished risk of dementia, with the zoster association appearing more pronounced.

The mechanisms of nerve injury caused by viral infection in the occurrence of gastrointestinal motility disorder-related diseases

Yaqian Li¹, Qiuyu Chen^{1,2}, Liwei Wang¹, Xin Chen³, Bangmao Wang⁴, Weilong Zhong⁵

Gastrointestinal motility refers to the peristalsis and contractility of gastrointestinal muscles, including the force and frequency of gastrointestinal muscle contraction. Gastrointestinal motility maintains the normal digestive function of the human body and is a critical component of the physiological function of the digestive tract. At present, gastrointestinal motility disorder-related diseases are gradually affecting human production and life. In recent years, it has been consistently reported that the enteric nervous system has a coordinating and controlling role in gastrointestinal motility. Motility disorders are closely related to functional or anatomical changes in the gastrointestinal nervous system. At the same time, some viral infections, such as herpes simplex virus and varicella-zoster virus infections, can cause damage to the gastrointestinal nervous system.