



UNICA

UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI CAGLIARI



Università di Cagliari

UNICA IRIS Institutional Research Information System

This is the Author's [*accepted*] manuscript version of the following contribution:

Cicarese G, Drago F, Herzum A, Atzori L, Dattola A, Galluzzo M, Maronese C, Patrizi A, Piraccini BM, Recalcati S, Fagnoli MC, Marzano AV, Papini M. Anti-Herpes zoster vaccination in patients with dermatologic diseases: a position statement from the Italian SIDeMaST group of sexually transmitted, infectious and tropical diseases. *Ital J Dermatol Venerol.* 2024 May 23. doi: Epub ahead of print. PMID: 38780911.

The publisher's version is available at:

<http://dx.doi.org/10.23736/S2784-8671.24.07895-2>

When citing, please refer to the published version.

This full text was downloaded from UNICA IRIS <https://iris.unica.it/>

VACCINAZIONE ANTI HERPES ZOSTER IN PAZIENTI DERMATOLOGICI:

POSITION STATEMENT

DELLA SOCIETA' ITALIANA DI DERMATOLOGIA E VENEREOLOGIA (SIDEMAST)

HERPES ZOSTER: INQUADRAMENTO CLINICO

L' Herpes Zoster (HZ), comunemente noto come "fuoco di Sant'Antonio", è una malattia causata dalla riattivazione del virus della varicella zoster (VZV). La varicella è invece l'espressione dell'infezione primaria da parte del virus. La patogenesi della malattia non è ancora del tutto chiara, ma si presume che il virus penetri nell'organismo per via respiratoria (rinofaringe), si replichi nel tessuto linfatico del capo e collo per poi entrare nel torrente circolatorio (viremia) ed andare incontro ad un secondo ciclo di replicazione a livello di fegato e milza; durante la successiva viremia, dopo circa 15 giorni dal contagio, il virus raggiunge il suo principale organo bersaglio, la cute, dove avviene la fase finale della replicazione. Le lesioni si sviluppano con un meccanismo diretto, dovuto al danno citolitico del virus a livello delle cellule epidermiche e, probabilmente, con un meccanismo indiretto, meno importante, mediato dal sistema immunitario. L'eruzione iniziale, di tipo maculare, si trasforma in poche ore in maculo-papulare e quindi in caratteristiche vescicole su sfondo eritematoso, spesso intensamente pruriginose. Le lesioni diventano pustolose e infine crostose. A partire dalle lesioni cutanee, il virus percorre a ritroso le fibre nervose raggiungendo i gangli sensitivi posteriori del midollo spinale oppure i gangli cranici dove può rimanere in uno stato di latenza per tutta la vita del soggetto. Nei gangli spinali e/o cranici, abitualmente, l'attività del virus VZV è controllata dai meccanismi dell'immunità umorale e cellulo-mediata; tuttavia, deficit immunitari congeniti o acquisiti, anche temporanei, possono favorire la riattivazione del virus ovvero la sua replicazione, determinando flogosi dei gangli, nuova percorrenza, con decorso inverso dal centro alla periferia, delle fibre nervose da parte del virus e raggiungimento della cute: le lesioni cutanee hanno una tipica distribuzione unilaterale nei dermatomeri corrispondenti all'area di innervazione del ganglio interessato^{1,2}. In particolare negli anziani, il fisiologico declino della

risposta immunitaria correlato all'età (fenomeno noto come “immuno-senescenza”) determina un incremento della suscettibilità alle infezioni, così come alla riattivazione di virus latenti tra cui VZV³. L'HZ mostra una predilezione per i dermatomeri toracici medio-bassi (T3-T12), lombari alti (L1-L2) ed oftalmico (V-1). L'eruzione cutanea, a volte preceduta da malessere generale e febbre, è caratterizzata da maculo-papule eritematose che in un paio di giorni diventano vescicole confluenti, con successivo essiccamento e formazione di croste. L'evoluzione è rapida ma le vescicole possono permanere per 2 settimane a causa del susseguirsi di nuove gittate. Le manifestazioni appaiono più intense e prolungate negli anziani. L'esantema dell'HZ è associato tipicamente ad intenso dolore urente e parestesie; meno frequente è il prurito. Spesso si rilevano in fase acuta di HZ una adenopatia satellite, febbre moderata e cefalea^{1,2}. Infrequente, ma possibile, è l'HZ caratterizzato da riattivazione di VZV senza lesioni cutanee (zoster sine herpette): in questa particolare forma di HZ il dolore cronico con distribuzione dermatomeric, in assenza di alcuna eruzione cutanea, è l'unico sintomo indicativo della riattivazione virale, dimostrabile mediante il dosaggio del DNA di VZV su siero o su saliva⁴.

HERPES ZOSTER: COMPLICANZE

La più frequente complicanza dell'HZ, che si verifica fino al 30% dei soggetti affetti, è rappresentata dalla nevralgia post-erpetica, una condizione di dolore persistente oltre 3 mesi localizzato nel dermatomero precedentemente interessato dall'eruzione cutanea⁵. Il dolore della nevralgia post-erpetica può essere descritto come puntorio, tagliente od urente, talora accompagnato da disestesie, intermittente o costante e può essere molto invalidante. Può persistere per mesi o anni o per tutta la vita, ripercuotendosi negativamente sulla qualità di vita del paziente⁵.

Comuni sono anche il prurito cronico o disestesie nella sede dell'eruzione cutanea e le sovra-infezioni batteriche secondarie delle lesioni¹.

L'HZ oftalmico, conseguente alla riattivazione del virus nel ganglio di Gasser con dolore e lesioni cutanee che interessano il territorio di innervazione del ramo oftalmico del nervo trigemino, può determinare complicanze acute e croniche a livello oculare fino alla cecità.

La riattivazione del virus nel ganglio genicolato può causare paralisi del nervo facciale con otalgia e talora vertigini accompagnata da un'eruzione vescicolare sulla faringe, sul condotto uditivo esterno e su altre regioni del volto (sindrome di Ramsay Hunt). Può essere presente ageusia a livello dei due terzi anteriori della lingua.

Nei pazienti gravemente immunocompromessi o con patologie (diabete, broncopneumopatie, cardiopatie, insufficienza renale cronica) o dermatiti preesistenti, è possibile la disseminazione virale ematogena con eruzione cutanea diffusa di tipo varicelliforme (zoster disseminato).

Complicanze a carico del sistema nervoso centrale sono rare ma possibili: meningoencefalite, mielite trasversa e necrosi retinica. La vasculopatia, causata dall'infezione persistente delle arterie cerebrali, può essere unifocale (manifestandosi con emiplegia) oppure multifocale, causando infarti ed emorragie nelle aree corticali e subcorticali, con esito quasi sempre infausto.

EPIDEMIOLOGIA DELL'HERPES ZOSTER

Una persona su 3 sviluppa l'HZ nel corso della propria vita; negli USA ogni anno si registrano un milione di episodi⁶, la maggior parte in soggetti considerati immunocompetenti⁷.

Un recente studio italiano ha rilevato che l'incidenza globale di HZ per 1000 persone all'anno in Italia è di 6.5 casi (intervallo di confidenza 95%: 5.99-6.95) ed aumenta fino a 9.2 casi su 1000 persone per anno nei soggetti con più di 75 anni. In questo studio, più del 10% dei pazienti sviluppa la nevralgia post-erpetica, con una proporzione maggiore tra i soggetti con più di 75 anni⁸.

Un altro studio italiano sulle ospedalizzazioni da HZ indica che, sebbene dal 2003 al 2018 il numero di ospedalizzazioni per HZ si sia ridotto, in linea con altri studi europei, l'HZ rappresenta una non rara causa di ricovero (10 per 10000 soggetti/ anno). Il tasso di ospedalizzazioni per HZ è 20 volte maggiore nei soggetti con più di 80 anni rispetto a quelli di età inferiore ai 50 anni, suggerendo che le persone anziane dovrebbero essere considerate prioritarie per la vaccinazione anti HZ⁹.

VACCINAZIONI DISPONIBILI PER HERPES ZOSTER

Attualmente, sono disponibili due vaccini per la prevenzione dell'HZ e della nevralgia post-erpetica^{10,11}:

- Un vaccino a virus vivo attenuato, che contiene una forma attenuata del virus VZV, per il quale è prevista la somministrazione di una sola dose;
- Un vaccino ricombinante (RZV), che contiene la glicoproteina E (proteina di superficie più abbondante del virus VZV) insieme ad un sistema adiuvante che stimola la risposta immunitaria.

Sono previste due dosi da somministrare a distanza di 2-6 mesi l'una dall'altra.

CATEGORIE DI SOGGETTI A CUI SONO RIVOLTE LE VACCINAZIONI ANTI HERPES ZOSTER

Il Piano nazionale di prevenzione vaccinale 2023-2025, approvato in Conferenza Stato-Regioni il 2 agosto 2023 prevede la vaccinazione gratuita per prevenire l'HZ nei soggetti adulti dai 65 anni in su. In presenza di patologie croniche che possono aumentare il rischio di HZ o aggravarne il quadro sintomatologico (diabete mellito, broncopneumopatia cronico ostruttiva, malattie che comportano l'uso di terapia immunosoppressiva), la vaccinazione anti HZ è offerta dai 50 anni in su¹⁰.

Il 20 ottobre del 2021, l'Advisory Committee on *Immunization Practices (ACIP)*, commissione americana composta da un gruppo di esperti in Medicina e Salute pubblica, ha raccomandato l'utilizzo del vaccino ricombinante RZV per la prevenzione dell'HZ e delle sue complicanze anche nei soggetti adulti di età pari o superiore a 19 anni che sono o saranno immunosoppressi a causa di una patologia o terapia¹¹.

- Il vaccino anti HZ a virus vivo attenuato è raccomandato nelle persone di età superiore ai 65 anni o nelle persone con più di 50 anni affette da diabete mellito, patologia cardiovascolare (esclusa l'ipertensione isolata), BPCO e asma bronchiale, ovvero condizioni che aumentano il rischio di sviluppare l'HZ e che ne aggravano il quadro sintomatologico. Questo vaccino riduce il rischio di sviluppare l'HZ del 51% e la nevralgia post-erpetica del 66%; l'efficacia si riduce con l'età; non è raccomandato nelle persone immunocompromesse¹².

- Il vaccino anti HZ ricombinante (RZV) è indicato in persone di età pari o superiore a 50 anni e nei soggetti fragili di età pari o superiore a 19 anni che presentano condizioni di aumentato rischio di HZ (diabete mellito, patologie cardiovascolari, malattie respiratorie croniche come l'asma bronchiale, immunocompromessi, insufficienza renale cronica e soggetti con recidive (4% dei pazienti con herpes zoster presenta recidive) o già colpiti da forme gravi di HZ). Questo vaccino, non contenendo virus vivo, è somministrabile anche a soggetti immunocompromessi o a soggetti che sono in procinto di iniziare una terapia immunosoppressiva¹². Gli studi clinici registrativi del vaccino RZV hanno dimostrato un'efficacia >90% nel prevenire l'HZ indipendentemente dall'età e dalle comorbidità, efficacia che persiste fino a 7 anni nel 90,9%. Il vaccino RZV inoltre ha ridotto significativamente le complicanze dell'HZ quali nevralgia post erpetica, vasculite, ictus, zoster disseminato, complicanze oftalmiche, patologie neurologiche e ricoveri ospedalieri correlati a HZ¹³.

L'offerta delle due tipologie di vaccino, studiata sulla base delle condizioni cliniche dei soggetti riceventi, può variare tra le diverse regioni italiane.

PAZIENTI DERMATOLOGICI A RISCHIO DI HERPES ZOSTER

I pazienti con patologie dermatologiche a maggior rischio di sviluppare HZ sono coloro che hanno malattie caratterizzate da alterazione del sistema immunitario come il lupus eritematoso sistemico, la psoriasi, la dermatite atopica e le malattie bollose. In questi pazienti, già in condizioni stazionarie, la possibilità di sviluppare HZ e nevralgia post-erpetica è più alto rispetto alla popolazione generale; l'assunzione di terapie immunosoppressive, quasi sempre necessarie in questi pazienti, aumenta ulteriormente questo rischio¹⁴⁻¹⁶.

Tali pazienti, quindi, dovrebbero essere protetti dall'HZ con assoluta priorità, specialmente se sottoposti a terapie che deprimono il sistema immunitario¹⁴⁻¹⁶.

Per quanto riguarda le differenti terapie farmacologiche, uno studio israeliano che ha coinvolto più di 22.000 pazienti affetti da psoriasi, ha riscontrato che i pazienti trattati con ciclosporina, methotrexate, acitretina e corticosteroidi hanno un tasso di incidenza di HZ significativamente più elevato rispetto ai pazienti trattati con anti TNF α ¹⁷. Tra i farmaci biologici anti TNF α valutati (Etanercept, Infliximab e Adalimumab) nessuno ha un'associazione statisticamente significativa con il rischio di sviluppare HZ¹⁷. Anche una recente metanalisi ha dimostrato che l'assunzione in monoterapia di farmaci biologici anti-TNF α (adalimumab, etanercept, infliximab), anti-CD20 (rituximab) e anti-IL12/23 (ustekinumab) o di methotrexato non aumenta il tasso di incidenza di HZ¹⁸. Analogamente, i farmaci inibitori di IL-17 non risultano essere associati ad aumentato rischio di sviluppare HZ rispetto ad altre terapie o al placebo¹⁹, così come gli inibitori di IL-23 a tipo Guselkumab, Risankizumab e Tildrakizumab²⁰.

Viceversa, una recente revisione sistematica di 41 studi su HZ in pazienti con psoriasi dimostra che il rischio di sviluppare HZ è aumentato in chi assume corticosteroidi sistemici, inibitori di JAK e combinazioni di farmaci biologici con farmaci tradizionali rispetto a chi non assume questi farmaci²¹. In uno studio recente su oltre 130.000 pazienti con psoriasi ed artrite psoriasica, si è concluso che non esiste una incidenza aumentata di HZ nei pazienti che assumono apremilast come unico farmaco, mentre aumenta nei pazienti in politerapia con biologico ed altri farmaci immunomodulanti²².

VACCINAZIONE ANTI HERPES ZOSTER NEI PAZIENTI CON PATOLOGIE DERMATOLOGICHE

Una recente revisione sistematica sull'incidenza di HZ e sulle raccomandazioni alla vaccinazione nei pazienti con psoriasi con e senza artropatia ha evidenziato che:

- il vaccino anti HZ vivo attenuato può essere somministrato a pazienti con psoriasi e artrite psoriasica con più di 50 anni che non assumono terapia sistemica o che assumono

immunosoppressori a basse dosi (methotrexate <0.4 mg/kg/settimana or prednisone <20 mg/die). Tale vaccino non dovrebbe essere somministrato a pazienti con psoriasi o artrite psoriasica che assumono livelli moderati/alti di farmaci antiinfiammatori tradizionali (methotrexate, idrossiclorochina) e farmaci biologici²¹.

- Il vaccino anti HZ ricombinante (RZV) è da preferire nei pazienti con psoriasi e artrite psoriasica rispetto al vaccino vivo attenuato; RZV dovrebbe essere somministrato preferibilmente prima di intraprendere una terapia sistemica; tuttavia, può essere somministrato con sicurezza anche durante l'utilizzo di farmaci antiinfiammatori tradizionali e biologici. Questo vaccino dovrebbe essere quindi consigliato a tutti i pazienti con psoriasi ed artrite psoriasica con più di 50 anni e ai pazienti psoriasici con meno di 50 anni che sono in terapia con tofacitinib, corticosteroidi sistemici o combinazioni di farmaci sistemici²¹. In generale si può comunque affermare che la gravità della malattia psoriasica e l'assunzione di multiple terapie aumentano l'incidenza di HZ e pertanto giustificano l'utilizzo di un vaccino anti HZ.

Sulla base delle evidenze di sicurezza ed efficacia del vaccino RZV nei pazienti immunocompromessi per differenti ragioni mediche (trapiantati di cellule staminali ematopoietiche²³, trapiantati di rene²⁴, pazienti con tumori solidi maligni sottoposti a chemioterapia²⁵, con neoplasie ematologiche²⁶ e con infezione da virus dell'immunodeficienza umana²⁷) ed anche nei pazienti con psoriasi²¹, la Società Italiana di Dermatologia e Malattie Sessualmente Trasmesse suggerisce di estendere l'indicazione alla vaccinazione anti HZ con RZV a tutti i pazienti affetti da patologie dermatologiche caratterizzate da alterazione del sistema immunitario, alterazioni legate sia alla natura della patologia sia ai trattamenti farmacologici (psoriasi, dermatite atopica, lupus eritematoso sistemico, connettiviti, malattie bollose autoimmuni ed altre patologie infiammatorie croniche che necessitano di trattamenti immunosoppressivi). Inoltre in ogni paziente con malattie dermatologiche la gravità della malattia attuale e la necessità di

politerapie per il controllo della patologia possono, da sole, giustificare il ricorso alla vaccinazione anti HZ.

Bibliografia

1. Mauro Moroni, Roberto Esposito, Spinello Antinori. *Malattie Infettive*. 8° Edizione. 2014. ISBN: 882143690X.
2. Drago F, Ciccarese G, Gasparini G, et al. Contemporary infectious exanthems: an update. *Future Microbiol*. 2017 Feb;12:171-193. doi: 10.2217/fmb-2016-0147.
3. Murdaca G, Paladin F, Martino G, Gangemi S. Impact of Immunosenescence on Viral Infections with an Emphasis on COVID-19. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2023 Sep 26;28(9):225. doi: 10.31083/j.fbl2809225.
4. Drago F, Herzum A, Ciccarese G, Broccolo F, Reborà A, Parodi A. Acute pain and postherpetic neuralgia related to Varicella zoster virus reactivation: Comparison between typical herpes zoster and zoster sine herpette. *J Med Virol*. 2019 Feb;91(2):287-295. doi: 10.1002/jmv.25304.
5. Gilden DH, Kleinschmidt-DeMasters BK, LaGuardia JJ, Mahalingam R, Cohors RJ. Neurologic complications of the reactivation of varicella-zoster virus. *N Engl J Med*. 2000;342(9):635-45
6. Harpaz R, Ortega-Sanchez IR, Seward JF; Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention of herpes zoster: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*. 2008 Jun 6;57(RR-5):1-30; quiz CE2-4.
7. Yawn BP, Saddier P, Wollan PC, St Sauver JL, Kurland MJ, Sy LS. 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. doi: 10.4065/82.11.1341. Erratum in: *Mayo Clin Proc*. 2008 Feb;83(2):255.
8. Salvetti A, Ferrari V, Garofalo R, et al. Incidence of herpes zoster and postherpetic neuralgia in Italian adults aged ≥ 50 years: A prospective study. *Prev Med Rep*. 2019 Apr 24;14:100882.
9. Amodio E, Marrella A, Casuccio A, Vitale F. Decline in hospitalization rates for herpes zoster in Italy (2003-2018): reduction in the burden of disease or changing of hospitalization criteria? *Aging Clin Exp Res*. 2022 Apr;34(4):881-886. doi: 10.1007/s40520-021-02014-7.

10. Istituto Superiore di Sanità. EpiCentro - L'epidemiologia per la sanità pubblica. Vaccini e vaccinazioni.
<https://www.epicentro.iss.it/vaccini/calendario>
11. Center for Disease Control and Prevention. Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR). Use of Recombinant Zoster Vaccine in Immunocompromised Adults Aged ≥ 19 Years: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices — United States, 2022. <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/71/wr/mm7103a2.htm>
12. Ministero della Salute. Vaccinazioni. Persone a rischio per patologia.
<https://www.salute.gov.it/portale/vaccinazioni/dettaglioContenutiVaccinazioni.jsp?lingua=italiano&id=4811&area=vaccinazioni&menu=fasce>
13. Cunningham AL, Lal H, Kovac M et al. Efficacy of the herpes zoster subunit vaccine in adults 70 years of age or older. *N Engl J Med* 2016;375:1019-1032.
14. Chen SY, Suaya JA, Li Q, Galindo CM, Misurski D, Burstin S, Levin MJ. Incidence of herpes zoster in patients with altered immune function. *Infection*. 2014 Apr;42(2):325-34. doi: 10.1007/s15010-013-0550-8.
15. Guenther L. Prevention of Shingles in Dermatology Patients on Systemic Medications. *Skin Therapy Lett*. 2023 Jul;28(4):4-6. PMID: 37440693.
16. Wu SE, Chen YH, Chung CH, et al Atopic Dermatitis as a Risk Factor for Herpes Zoster Infection Independent of Treatment: A Nationwide Population-Based Cohort Study. *Dermatitis*. 2023 May-Jun;34(3):241-249.
17. Dreier J, Kresch FS, Comaneshter D, et al. Risk of Herpes zoster in patients with psoriasis treated with biologic drugs. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012 Sep;26(9):1127-32.
18. Tang Z, Shen M, Chen X. Risk of herpes zoster among psoriasis patients taking biologics: a network meta-analysis of cohort studies. *Front Med (Lausanne)*. 2021 Jun 4;8:665559.
19. Wu KK, Lee MP, Lee EB, Wu JJ. Risk of herpes zoster with IL-17 inhibitor therapy for psoriasis and other inflammatory conditions. *J Dermatolog Treat*. 2020 Jun;31(4):359-365. doi: 10.1080/09546634.2019.1597246.
20. Yang K, Oak ASW, Elewski BE. Use of IL-23 Inhibitors for the Treatment of Plaque Psoriasis and Psoriatic Arthritis: A Comprehensive Review. *Am J Clin Dermatol*. 2021 Mar;22(2):173-192. doi: 10.1007/s40257-020-00578-0.

21. Baumrin E, Van Voorhees A, Garg A, Feldman SR, Merola JF. A systematic review of herpes zoster incidence and consensus recommendations on vaccination in adult patients on systemic therapy for psoriasis or psoriatic arthritis: From the Medical Board of the National Psoriasis Foundation. *J Am Acad Dermatol*. 2019 Jul;81(1):102-110.
22. Hagberg KW, Persson R, Vasilakis-Scaramozza C, Niemcryk S, Peng M, Paris M, Lindholm A, Jick S. Herpes Zoster, Hepatitis C, and Tuberculosis Risk with Apremilast Compared to Biologics, DMARDs and Corticosteroids to Treat Psoriasis and Psoriatic Arthritis. *Clin Epidemiol*. 2020 Feb 12;12:153-161.
23. Bastidas A, de la Serna J, et al.; ZOE-HSCT Study Group Collaborators. Effect of Recombinant Zoster Vaccine on Incidence of Herpes Zoster After Autologous Stem Cell Transplantation: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019 Jul 9;322(2):123-133. doi: 10.1001/jama.2019.9053.
24. Vink P, Ramon Torrell JM, Sanchez Fructuoso A. et al. Immunogenicity and Safety of the Adjuvanted Recombinant Zoster Vaccine in Chronically Immunosuppressed Adults Following Renal Transplant: A Phase 3, Randomized Clinical Trial. *Clin Infect Dis*. 2020 Jan 2;70(2):181-190. doi: 10.1093/cid/ciz177.
25. Pedrazzoli P, Lasagna A, Cassaniti I, et al. Vaccination for herpes zoster in patients with solid tumors: a position paper on the behalf of the Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM). *ESMO Open*. 2022 Aug;7(4):100548. doi: 10.1016/j.esmoop.2022.100548.
26. Stadtmauer EA, Sullivan KM, El Idrissi M, et al. Adjuvanted recombinant zoster vaccine in adult autologous stem cell transplant recipients: polyfunctional immune responses and lessons for clinical practice. *Hum Vaccin Immunother*. 2021 Nov 2;17(11):4144-4154. doi: 10.1080/21645515.2021.1953346.
27. Berkowitz EM, Moyle G, Stellbrink HJ, et al. Safety and immunogenicity of an adjuvanted herpes zoster subunit candidate vaccine in HIV-infected adults: a phase 1/2a randomized, placebo-controlled study. *J Infect Dis*. 2015 Apr 15;211(8):1279-87. doi: 10.1093/infdis/jiu606. Epub 2014 Nov 3.