

La prevenzione vaccinale dell'Herpes Zoster in Italia. Una risorsa per i cittadini Un'opportunità per la Medicina Generale

L'herpes zoster (HZ) è una patologia virale acuta dovuta alla riattivazione del virus varicella zoster (VZV) e caratterizzata da sintomi dermatologici e neurologici.

La riattivazione del virus nei gangli nervosi aumenta con l'età e con la presenza di deficit immunitari. La presenza di patologie croniche come BPCO e diabete sembra essere associata a un aumento di rischio di HZ.

L'incidenza di HZ è simile in tutta Europa, è correlata con l'età della popolazione e non presenta andamento stagionale ¹. In Italia si stimano circa 150.000 nuovi casi per anno. Circa una persona su quattro sviluppa HZ nel corso della vita e due terzi dei casi si sviluppano in individui sopra ai 50 anni di età ².

La complicazione più frequente è la nevralgia postherpetica (PHN), caratterizzata da "dolore persistente per almeno tre mesi dall'inizio della fase acuta" ³. Essa si verifica dal 2,6 al 27% dei casi in Italia ⁴ e determina un pesante impatto sulla qualità della vita del soggetto colpito. Il rischio di sviluppare PHN è direttamente proporzionale all'età. Sono riconosciuti come fattori predittivi di PHN la nevralgia prodromica, la gravità del dolore in fase acuta, l'HZ oftalmico, l'inabilità precedente all'insorgenza di HZ ⁵.

La gestione clinico terapeutica dell'HZ non è sempre soddisfacente in termini di risultati e rappresenta essa stessa una fonte di costi per il SSN.

Il vaccino anti-HZ

Dal 2006 è disponibile un vaccino vivo attenuato che ha dimostrato la propria efficacia nei confronti dell'incidenza di HZ, dell'impatto della malattia (*burden of illness*, BOI) e dell'insorgenza di PHN. Si tratta di un vaccino contenente almeno 19.400 unità formanti placche (PFU) di VZV del ceppo Oka/Merck, in pratica la stessa composizione del vaccino per la varicella, a concentrazioni molto superiori. Esso è indicato e registrato nella prevenzione di HZ e PHN nei soggetti di età superiore ai 50 anni. Una sintesi delle evidenze scientifiche relative a tale vaccino è già stata pubblicata su questa rivista ⁵. Ci limitiamo a richiamare i dati principali.

La sua efficacia clinica è stata dimostrata in due grandi trial clinici controllati, che hanno coinvolto 38.000 soggetti oltre i 60 anni ⁶ e 22.000 soggetti tra 50 e 59 anni ⁷.

Lo studio *Shingle Prevention Study* ha dimostrato, in soggetti oltre i sessanta anni di età, un'efficacia complessiva sul carico di malattia (BOI) del 61,1%; sull'incidenza di HZ del 51,3%; sull'incidenza di PHN del 66,5%. Lo studio ZEST (*Zoster Efficacy and Safety Trial*), coinvolgendo oltre ventidue mila soggetti oltre i 50 anni, ha dimostrato una riduzione dell'incidenza di HZ del 69,8% rispetto al placebo. L'efficacia vaccinale è simile a quella osservata nei soggetti di età 60-69 anni e maggiore di quella rilevata nei soggetti oltre i 70 anni di età ⁷.

L'insieme di questi studi, che hanno complessivamente coinvolto oltre 32.000 sog-

getti, hanno inoltre testimoniato il buon profilo di sicurezza del prodotto.

A questi studi clinici così estesi, volti a dimostrare l'*efficacy* del vaccino, si sono aggiunti nel tempo studi post registrativi che ne hanno dimostrato "l'efficacia sul campo" (*effectiveness*). Citiamo i due principali, quello di Tseng et al., del 2011, che ha dimostrato una riduzione dell'incidenza di HZ del 55% e quello di Lagen del 2012, che ha dimostrato una riduzione della PHN del 68%. I dati di follow-up a lungo termine, raccolti in studi fino a dieci anni dopo la vaccinazione, hanno testimoniato un'efficacia persistente della protezione vaccinale che comunque diminuisce gradualmente nel tempo e con l'aumentare dell'età del soggetto. Attualmente non sono disponibili informazioni sull'effetto di eventuali vaccinazioni di richiamo e pertanto le autorità regolatorie hanno indicato la schedula vaccinale con una sola dose e durata della protezione fino a dieci anni.

Il vaccino può essere cosomministrato con quello influenzale inattivato con iniezioni separate e in siti diversi di iniezione. Non deve essere cosomministrato col vaccino pneumococcico polisaccaridico 23 valente, a causa di una riduzione di immunogenicità del vaccino antierpetico ⁸.

Il vaccino può essere somministrato indipendentemente dall'anamnesi positiva di varicella o HZ.

L'insieme di una così rilevante mole di dati inerenti l'efficacia e la sicurezza del vacci-

no, unitamente alla valutazione dell'impatto della malattia sia in termini di disabilità che di costi, ha posto all'attenzione delle autorità sanitarie internazionali e nazionali l'opportunità dell'utilizzo di tale vaccino anche in una strategia di sanità pubblica.

Di fatto, la vaccinazione anti HZ è raccomandata, con sistemi di rimborso parziale o totale, in diversi Paesi europei, quali Gran Bretagna, Francia, Olanda, Germania, Austria e Grecia. In particolare, nel Regno Unito il programma vaccinale è partito nel settembre 2013, comprendendo due coorti, di 70 e 79 anni. I dati ufficiali, pubblicati a un anno nel Report del *Public Health England*, mostrano un tasso di copertura vaccinale media del 61,8% e una copertura vaccinale media nel *catch up* del 59,6% (Fig. 1). Data tale positiva risposta nella popolazione le autorità sanitarie inglesi hanno deciso di estendere il programma, che prevede chiamata attiva e rimborso, alla coorte dei 78enni.

In Italia, nell'attesa che venga finalmente varato il Piano Nazionale Vaccini 2015/17, alcune Regioni hanno autonomamente intrapreso azioni volte a introdurre nel calendario vaccinale regionale il vaccino anti HZ. Tali Regioni sono: Liguria, Sicilia e Calabria.

In particolare la Liguria ha introdotto il vaccino in offerta attiva e gratuita universale nella coorte dei soggetti 65enni, a partire dall'anno 2015⁹. L'obiettivo ottimale è quello di raggiungere e mantenere coperture vaccinali

almeno al 95% della popolazione target ma, per l'anno in corso, almeno del 25-35%.

È inoltre in corso un progetto, promosso dal CCM e dalla Regione Liguria, volto alla valutazione dell'impatto sanitario e socio-economico e le conseguenti possibili strategie di vaccinazione nell'adulto per l'HZ. Gli obiettivi di tale progetto sono riassunti nella Figura 2.

In Sicilia nel recente Piano di prevenzione vaccinale approvato dalla Regione, D.A. 38-2015, viene sostenuto che l'inserimento di nuovi vaccini rappresenta un'opportunità di rilancio delle politiche di prevenzione vaccinale, attraverso un rapporto di collaborazione che comporti il coinvolgimento di tutti gli attori interessati: dipartimenti di prevenzione, pediatri di libera scelta (PLS), medici di medicina generale (MMG), istituzioni e cittadini. Questi ultimi sono chiamati a non svolgere più un ruolo passivo ma a essere messi in condizione di poter operare consapevolmente le proprie scelte di salute: "un'adeguata protezione vaccinale è stata fino a oggi garantita dall'istituto dell'obbligo vaccinale; in futuro, invece, il diritto di tutti alle vaccinazioni deve essere ottenuto attraverso un'estesa e uniforme adesione consapevole: il cittadino deve essere soggetto/oggetto di un'azione di *empowerment*, finalizzata ad aumentare le sue conoscenze in tema di vaccinazioni". Tra le attività rilevanti per garantire la corretta implementazione di tale piano la Regione individua le attività

formative e informative, messe in campo anche con la collaborazione dei MMG. Per quanto attiene alla somministrazione del vaccino, dopo un confronto avvenuto tra i MMG e i referenti della Sanità pubblica regionale siciliana, si è condiviso che essa venga effettuata dai Servizi pubblici di igiene. Questo perché trattandosi di un vaccino a virus vivo attenuato, che esige lo scrupoloso rispetto di particolari condizioni di conservazione e di trasporto, si ritiene opportuno che i passaggi che portano il vaccino dal produttore al cittadino siano il minor numero possibile.

In Calabria il recente Piano Vaccinale Regionale ha previsto l'offerta gratuita della vaccinazione anti HZ per le coorti di 65 e 70enni e per i soggetti a rischio¹⁰.

Le strategie messe in campo dalle diverse Regioni nel coinvolgimento dei diversi attori professionali coinvolti nel processo vaccinale per l'HZ sono, come spesso accade nel nostro Paese, difforni. È nostra convinzione che debba divenire sempre più centrale il ruolo della medicina generale nella presa in carico complessiva delle vaccinazioni per l'adulto a rischio e per l'anziano. Questa convinzione deriva da una serie di considerazioni, la prima delle quali riguarda il passato, cioè il salto in avanti compiuto dalla vaccinazione influenzale nel momento in cui fu presa in carico dai MMG. Ma possiamo guardare a quella come a una fase oramai superata. Infatti, e questa è la seconda considerazione, l'incentivo dato a ogni singolo atto vaccinale dovrebbe essere superato con una forma più evoluta, che veda il MMG protagonista di una forma di medicina di iniziativa nel campo di tutte le malattie prevenibili con una vaccinazione nell'adulto. Si dovrebbe passare quindi da una vaccinazione "a spot" a un più esteso intervento di proposta vaccinale sulla base della selezione della popolazione di assistiti a rischio per malattie croniche, per età o per condizioni di rischio (basti pensare alla necessità di incrementare le coperture vaccinali nei viaggiatori a rischio e nelle popolazioni immigrate). Sappiamo di avere ormai tutti gli strumenti di supporto informatico utili a questo, a partire dal più volte richiamato MilleGPG, all'interno del quale troviamo un modulo appositamente dedicato alle vaccinazioni (Fig. 3).

FIGURA 1.

Il successo della campagna UK (Fonte: Public Health England. Herpes zoster (shingles) immunization program 2013/2014. Report of England).

Il successo della campagna UK

- Programma partito nel settembre 2013 su 2 coorti: 70 e 79enni
- Dati ufficiali a un anno pubblicati nel report ufficiale del Public Health England:
 - copertura vaccinale media nazionale: 61,8%
 - copertura vaccinale media nel *catch-up*: 59,6%

Area team (code)	Per cent of practices reporting annual data	Percentage of age cohort vaccinated to end August		
		Routine 70 years	Catch-up 79 years	Future cohorts (67-69 years and 71-78 years)
ENGLAND	89.9	61.8	59.6	1.0

FIGURA 2.
Obiettivi del progetto.

Obiettivi del progetto	
OBIETTIVO PRINCIPALE	Valutazione dell'epidemiologia dell'HZ e delle sue complicanze, con particolare riferimento alla PHN, nelle Regioni coinvolte nel progetto. Oltre alla rilevazione dell'impatto sanitario di HZ nella pratica clinica, il progetto si propone di descrivere l'attuale gestione diagnostica e terapeutica della malattia e dei costi diretti e indiretti a essa correlati, studiando la realtà di diversi modelli organizzativi regionali
OBIETTIVI SPECIFICI	<ul style="list-style-type: none"> • Valutazione dell'epidemiologia e dell'impatto sanitario dell'HZ e delle sue complicanze nelle Regioni coinvolte nel progetto • Analisi dei Percorsi Diagnostico Terapeutici Assistenziali (PDTA) di HZ e PHN • Rilevamento dell'onere sociale ed economico per il SSN associato alla gestione del paziente con HZ e PHN • Analisi di costo-efficacia, costo-utilità e d'impatto sul budget della vaccinazione anti-HZ nella prospettiva del Sistema Sanitario Nazionale e dei Sistemi sanitari delle Regioni coinvolte nel progetto • Valutazione della priorità d'introduzione della vaccinazione anti-HZ mediante un'Analisi Decisionale a Dimensioni Multiple (ADDM) • Proposta di un approccio integrato nel processo di clinical governance della gestione preventiva, diagnostica e terapeutica della malattia da HZ, prevedendo il coinvolgimento attivo di sistemi organizzativi evoluti in ambito di assistenza primaria (MMG e Dipartimenti di prevenzione delle ASL) in rete con l'assistenza ospedaliera

Da ultimo, rispetto al recente passato, le opportunità vaccinali nei riguardi di questa fascia di popolazione sono aumentate e diversificate: possiamo pensare a una vaccinazione influenzale quasi fatta su misura per le caratteristiche del paziente, alla vaccinazione pneumococcica e infine, appunto, alla vaccinazione per l'HZ. Il MMG, che si fa carico della tutela e sal-

vaguardia dello stato di salute dei propri pazienti, può determinare il successo di questa strategia di prevenzione. Infatti, selezionando e reclutando i soggetti eleggibili alla vaccinazione e somministrando loro un attento counseling, egli può ottenere un'adesione più ampia e consapevole alla vaccinazione contro l'HZ, determinando il successo complessivo della strategia preventiva.

Bibliografia

- 1 Pinchinat S, Cebrián-Cuenca AM, Bricout HS, et al. *Similar HZV incidence across Europe: results from a systematic literature review*. BMC Infect Dis 2013;13:170.
- 2 Miller E, Marshall R, Vurdien J. *Epidemiology, outcome and control of varicella-zoster infection*. Rev Med Microbiol 1993;4:222-30.
- 3 Scott FT, Johnson RW, Leedham-Green M, et al. *The burden of Herpes Zoster: a prospective population based study*. Vaccine 2006;24:1308-14.
- 4 Gialloreti LE, Merito M, Pezzotti P, et al. *Epidemiology and economic burden of HZ and PHN in Italy: a retrospective population based study*. BMC Infect Dis 2010;10:230.
- 5 Rossi A, Franco E, Gabutti G, et al. *La prevenzione vaccinale dell'Herpes Zoster in Italia: sintesi delle evidenze scientifiche*. Rivista SIMG 2014;(3):18-23.
- 6 Oxman MN, Levin MJ, Johnson GR, et al. *A vaccine to prevent HZ and PHN in older adults*. N Engl J Med 2005;352:2271-84.
- 7 Schmader KE, Levin MJ, Gnann JW Jr, et al. *Efficacy, safety and tolerability of HZV in persons aged 50-59 years*. Clin Infect Dis 2012;54:922-8.
- 8 EMA. *Zostavax*. Riassunto delle caratteristiche del prodotto.
- 9 Aggiornamento Piano Regionale Prevenzione Vaccinale Liguria, DGR 1701 del 22/12/2014 PRPV aggiornamento 2015.
- 10 Nuovo Piano Regionale Prevenzione Vaccinale Calabria DCA n. 43 del 21.05.2015.

FIGURA 3.
MilleGPG.