

**CAGLIARI T HOTEL**

14 APRILE 2018

# LE VACCINAZIONI PEDIATRICHE E DEGLI ADULTI: I PIÙ RECENTI AGGIORNAMENTI



## Vaccinazione anti-Herpes Zoster

**Elisabetta Franco**

Dip. Biomedicina e Prevenzione  
Università degli Studi di Roma

Teramo

Presidente del Convegno  
Dott. Gabriele Mereu

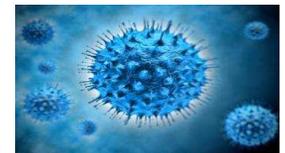
# Vaccinazione anti-Herpes Zoster

- **Impatto della malattia associata a HZ**
- **Dati sulla sicurezza, efficacia ed effectiveness dei vaccini**
- **Strategie di impiego dei vaccini**



# Vaccinazione anti-Herpes Zoster

- **Impatto della malattia associata a HZ**
- **Dati sulla sicurezza, efficacia ed effectiveness dei vaccini**
- **Strategie di impiego dei vaccini**



## Il Fuoco di Sant'Antonio



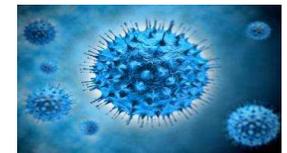
***Sant'Antonio Abate*** (251 circa – 357),

*eremita egiziano, fondatore del monachesimo cristiano.*

***Tutti coloro che hanno a che fare con il fuoco vengono posti sotto la protezione di Sant'Antonio in onore del racconto che vedeva il Santo recarsi all'inferno per contendere al demonio le anime dei peccatori.***

**Herpes Zoster = *malattia che striscia a cintura***  
dal geco *ζωστερ, ζωστεροσ* = cintura e  
*ηρπεσ, ηρπετοσ*, derivato da *ηρπειν* = strisciare

**Shingles = dal latino cingulum**



# THE PROBLEM OF THE ETIOLOGY OF HERPES ZOSTER.

BY RUFUS COLE, M.D., AND ANN G. KUTTNER, PH.D.

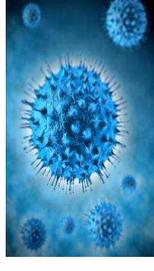
(From the *Hospital of The Rockefeller Institute for Medical Research.*)

(Received for publication, August 7, 1925.)

The nature and etiology of that group of infectious diseases of which one of the features is a vesicular eruption on the skin are at the present time much confused.

Recent investigations have suggested an especially close etiologic relationship between varicella, herpes zoster, and herpes simplex. Some of the workers, mainly on the basis of clinical observations, claim an identity of the etiological agent concerned in varicella and herpes zoster, others are of the opinion that herpes zoster is due to a modified herpes simplex virus.

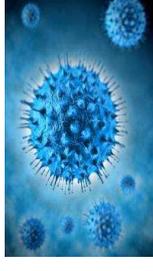
БОКАУ, J. VON 1909 Ueber den ätiologischen Zusammenhang der Varizellen mit gewissen Fällen von Herpes Zoster. *Wien. klin. Wochschr.*, **22**, 1323-1326.



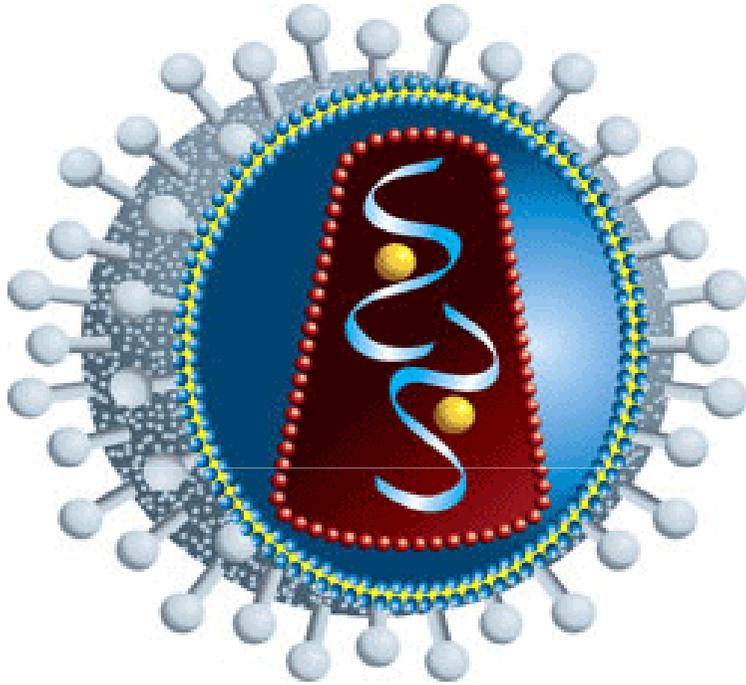
## **The Nature of Herpes Zoster: A Long-term Study and a New Hypothesis**

by R Edgar Hope-Simpson MRCs  
(*Epidemiological Research Unit, Cirencester*)

Dr Hope-Simpson suggests that herpes zoster is a spontaneous manifestation of varicella infection. Following the primary infection (chickenpox), virus becomes latent in the sensory ganglia, where it can be reactivated from time to time (herpes zoster). Herpes zoster then represents an adaptation enabling varicella virus to survive for long periods, even without a continuous supply of persons susceptible to chickenpox.



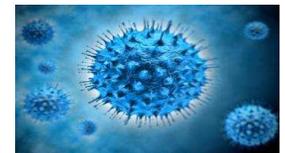
# VZV



**Il virus Varicella Zoster (VZV) appartiene alla Famiglia Herpesviridae, sottofamiglia Alphaherpesviridae. E' un virus a DNA, a doppia elica.**

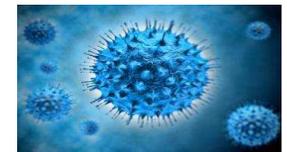
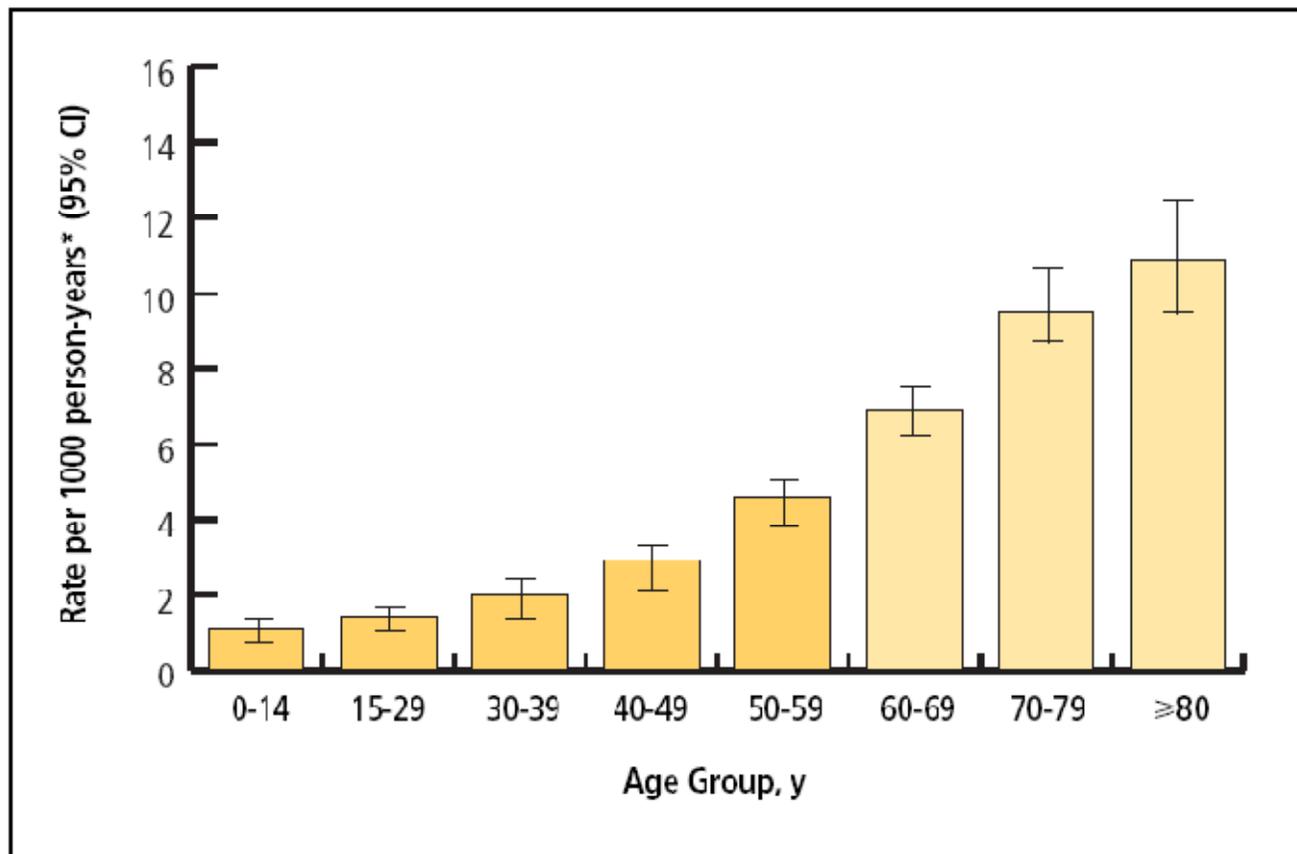
**Il genoma è circondato da un complesso nucleocapside composto da 162 capsomeri, che formano un icosaedro di 80–120 nm.**

**Il VZV possiede un tegumento proteico amorfo che unisce il nucleocapside con l'involucro lipidico da cui sporgono glicoproteine.**

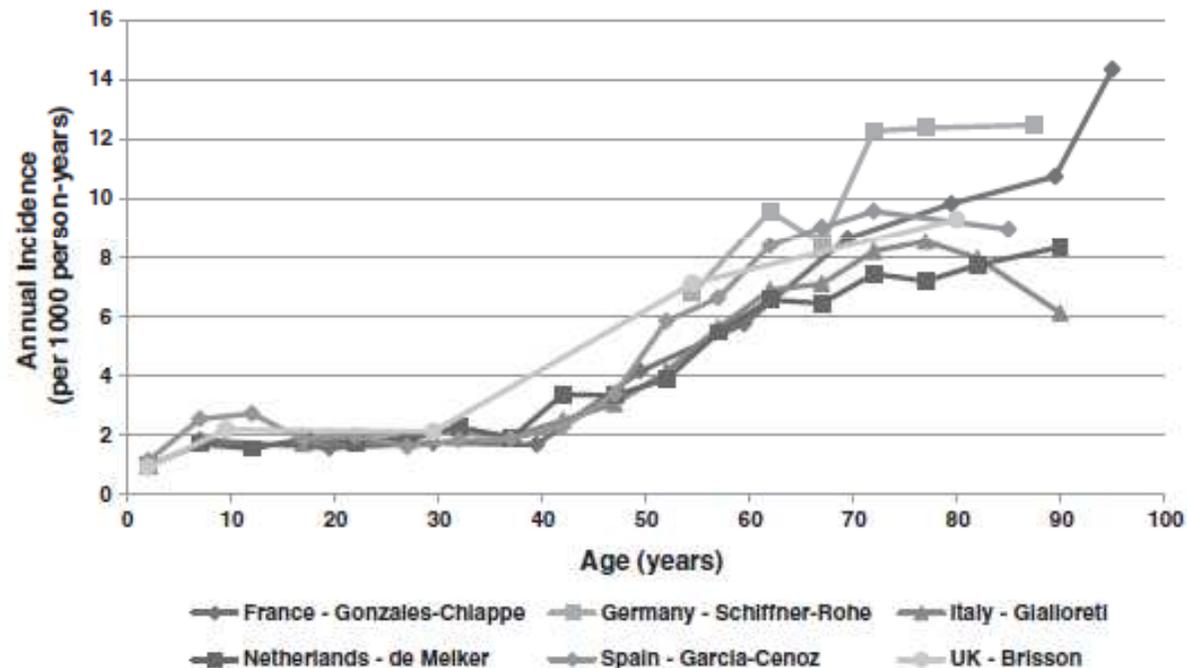


# Incidenza dell'Herpes zoster

Incidenza simile in tutto il mondo, correlata all'età della popolazione.  
Da 2-3/1000 persone/anno fra 20 e 50 anni a 5/1000 nella sesta decade,  
6-7/1000 nella settima-ottava decade fino a >1/100 dalla nona decade.

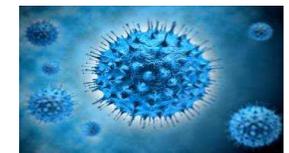


## Similar herpes zoster incidence across Europe: results from a systematic literature review

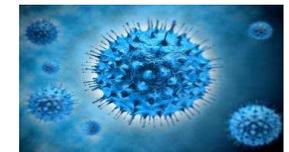
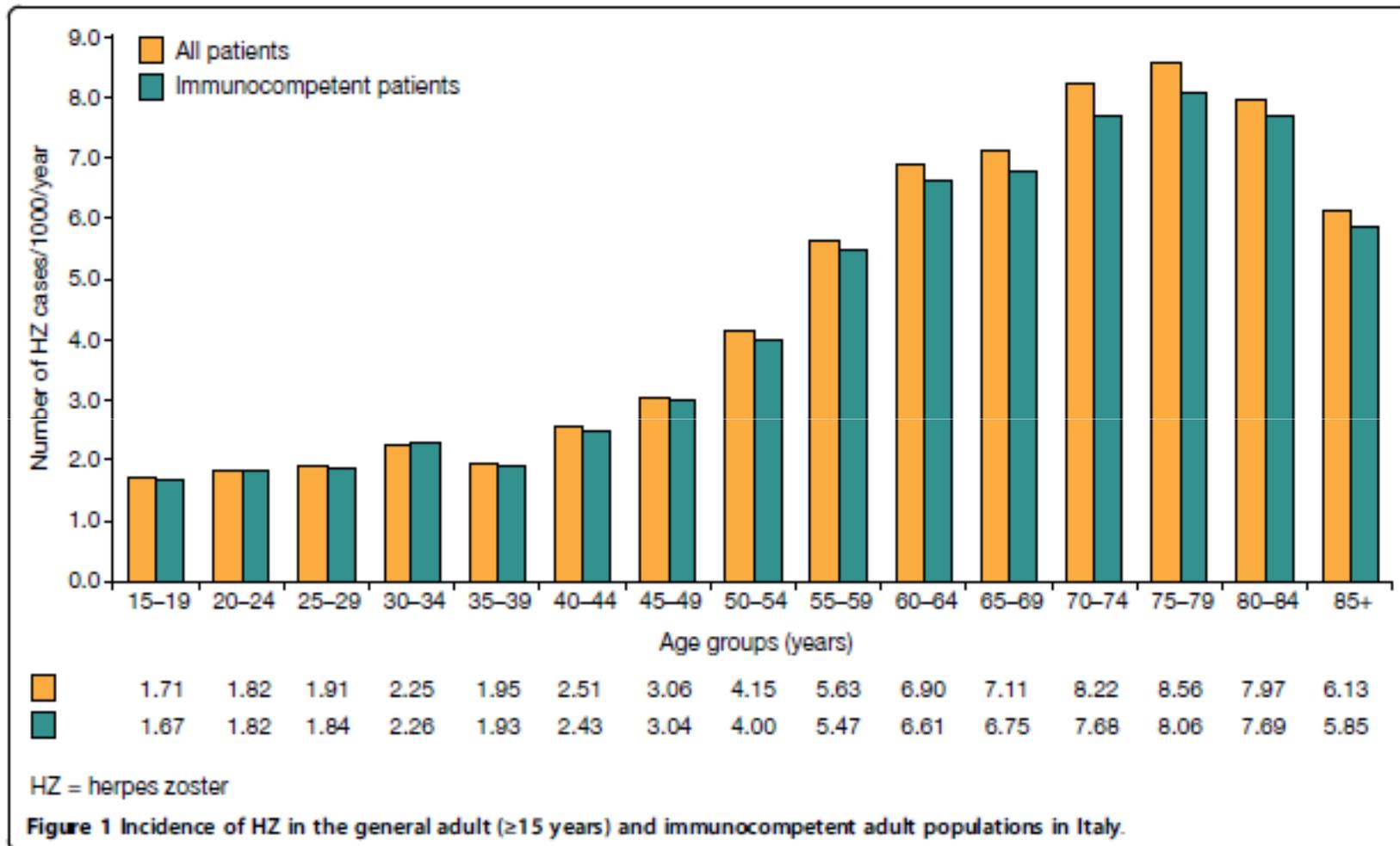


**Figure 3 Herpes zoster incidence by age in Europe.** Note: These studies were the most recent with available HZ incidence data by age group per country.

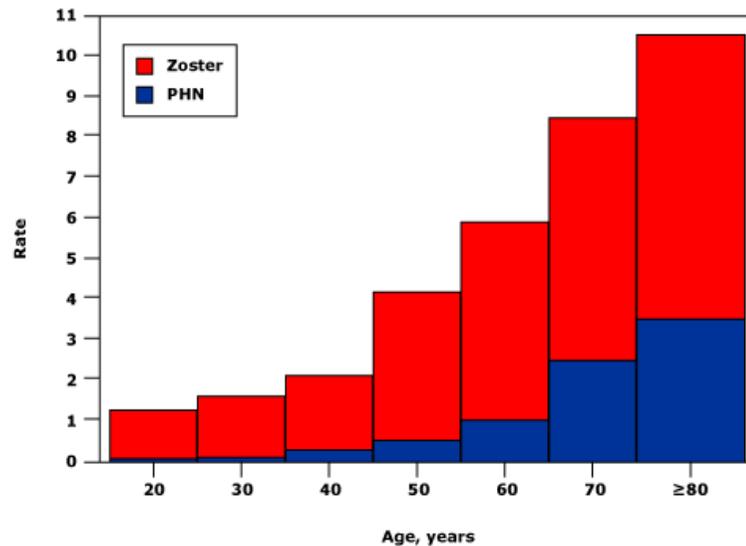
Incidenza dell'Herpes Zoster per età



# Incidenza dell'Herpes zoster in Italia



Rate\* of zoster and postherpetic neuralgia (PHN)•, by age - United States



\* Per 1000 person-years.

• Defined as  $\geq 30$  days of pain.

Harpaz, R, Ortega-Sanchez, IR, Seward, JF. Prevention of Herpes Zoster: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2008; 57:1.



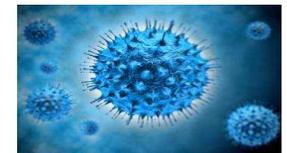
# Nevralgia post-erpetica

La proporzione di pazienti con HZ che sviluppano PHN dipende dalla definizione di PHN utilizzata e dall'età della popolazione.

La durata e la gravità aumentano con l'età anche più di quanto accada per l'incidenza.

PHN può verificarsi nel 25-50% dei pazienti con HZ di età superiore o uguale a 50 anni

Fattori di rischio per la nevralgia posterpetica sono la nevralgia prodromica, una nevralgia grave durante la fase acuta, l'herpes zoster oftalmico.



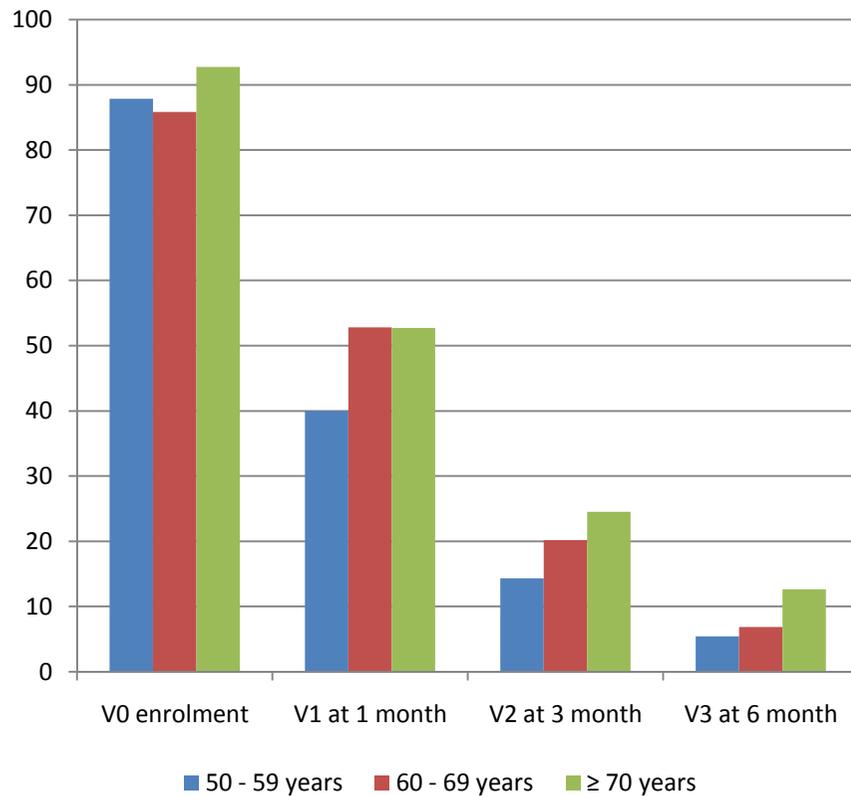


- 147 MMG in 21 ASL di 12 regioni
- 413 pazienti con HZ di età > 50 immunocompetenti
  - 148 Maschi
  - 265 Femmine

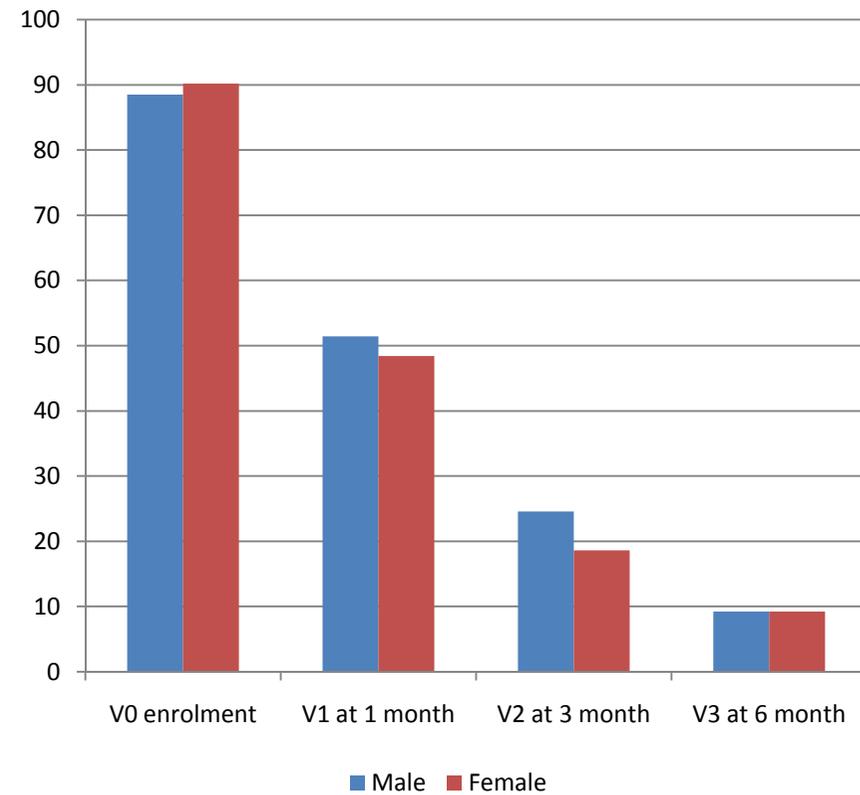


# Proportion of zoster related pain over 6 months of follow up by age group (1A) and by gender (1B)

**Figure 1A. Proportion of HZ related pain over 6 months of follow up by age group**



**Figure 1B. Proportion of HZ related pain over 6 months of follow up by gender**



# Vaccinazione anti-Herpes Zoster

- Impatto della malattia associata a HZ
- **Dati sulla sicurezza, efficacia ed effectiveness dei vaccini**
- Strategie di impiego dei vaccini



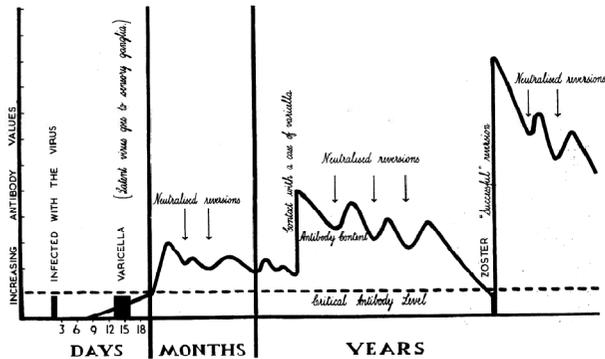
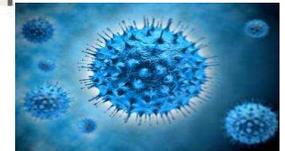
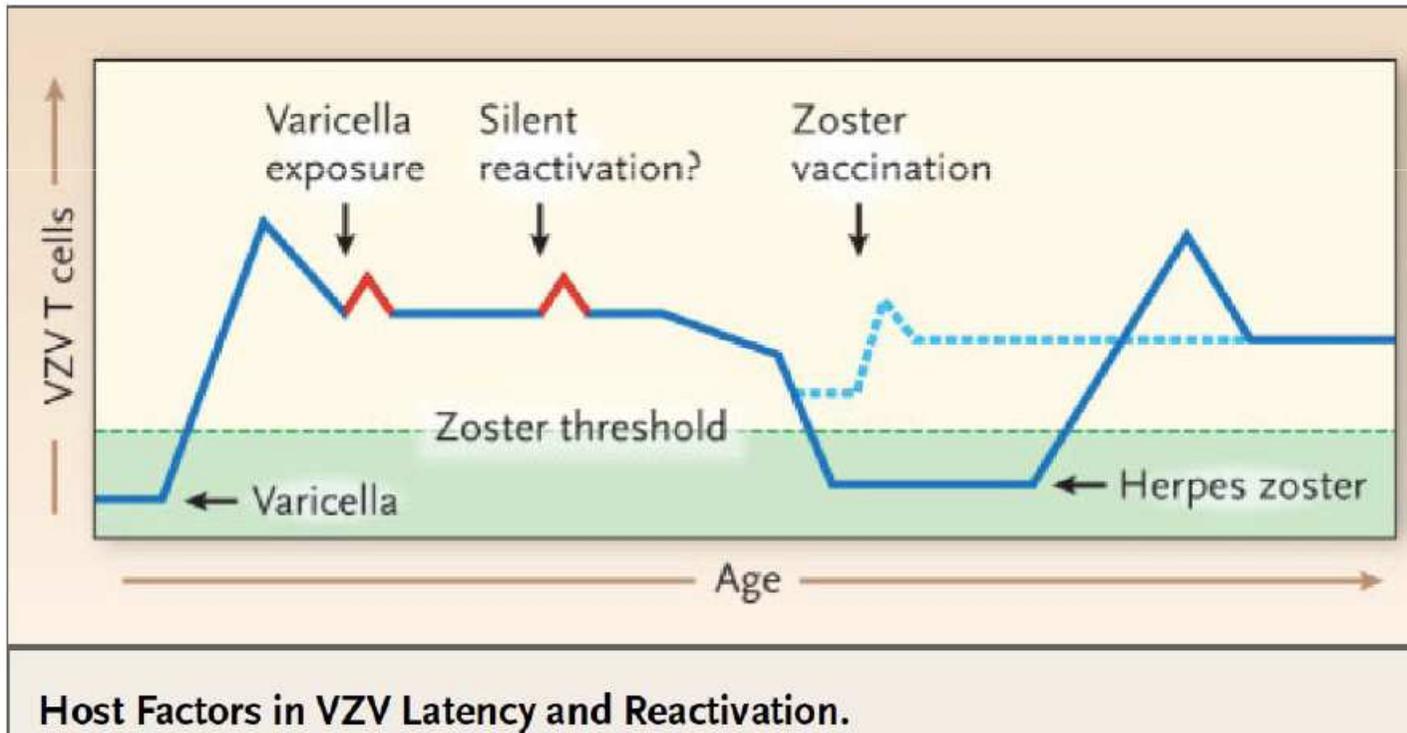


Fig 7 Diagram of suggested nature of herpes zoster

## Razionale per l'uso di un vaccino contro l'Herpes Zoster



# Vaccino anti Zoster vivo attenuato

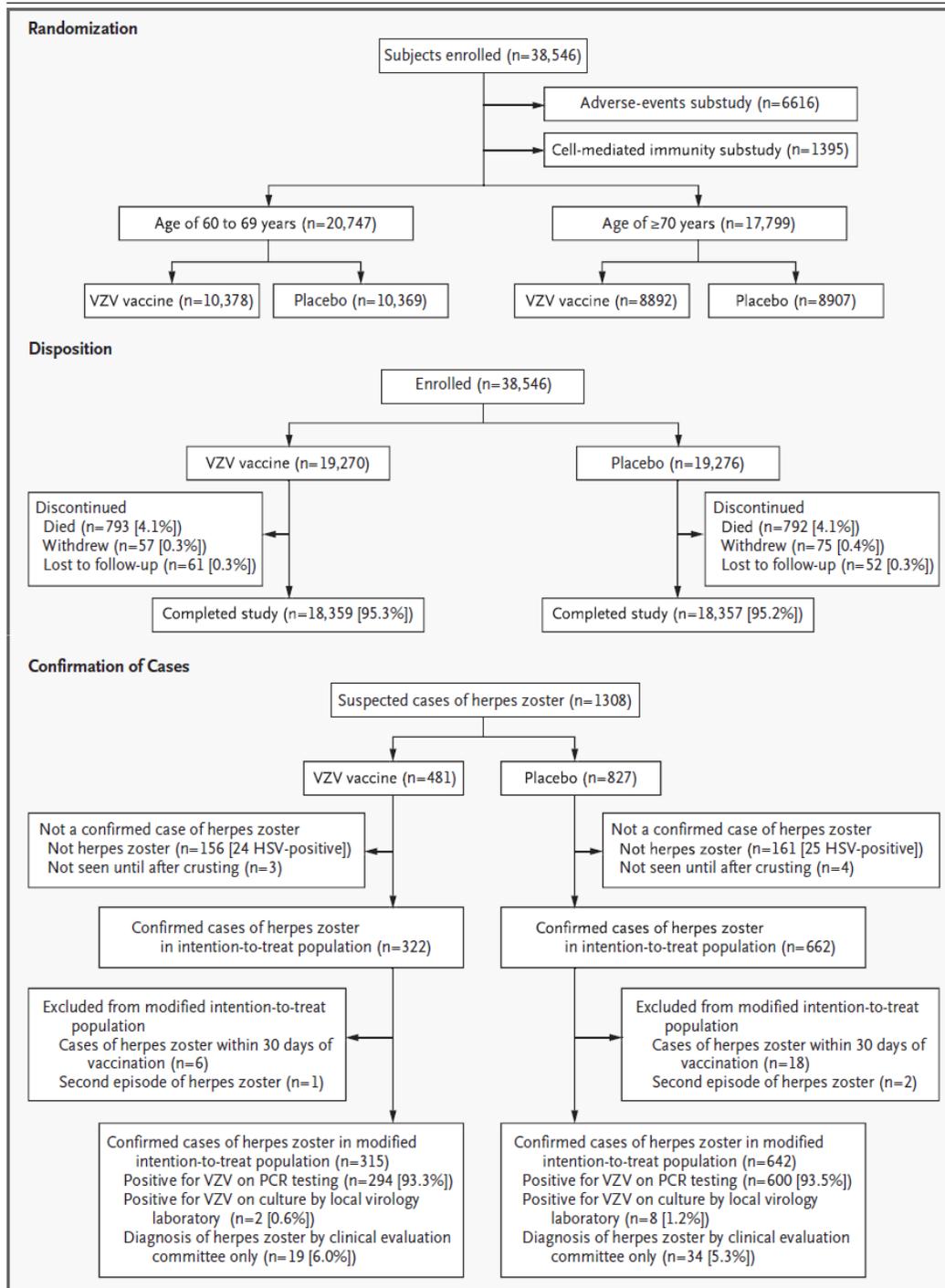
## Ceppo Oka/Merck

**Contiene un minimo di 19.400 PFU,  
ovvero una quantità di virus almeno 14  
volte superiore rispetto a quella della  
preparazione usata per la prevenzione  
della varicella**

PFU, plaque-forming units



# Shingle Prevention Study

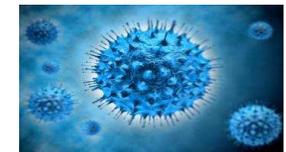


The NEW ENGLAND  
JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812 JUNE 2, 2005 VOL. 352 NO. 22

## A Vaccine to Prevent Herpes Zoster and Postherpetic Neuralgia in Older Adults

M.N. Oxman, M.D., M.J. Levin, M.D., G.R. Johnson, M.S., K.E. Schmader, M.D., S.E. Straus, M.D., L.D. Gelb, M.D., R.D. Arbeit, M.D., M.S. Simberloff, M.D., A.A. Gershon, M.D., L.E. Davis, M.D., A. Weinberg, M.D., K.D. Boardman, R.Ph., H.M. Williams, R.N., M.S.N., J. Hongyuan Zhang, Ph.D., P.N. Peduzzi, Ph.D., C.E. Beisel, Ph.D., V.A. Morrison, M.D., J.C. Guatelli, M.D., P.A. Brooks, M.D., C.A. Kauffman, M.D., C.T. Pachucki, M.D., K.M. Neuzil, M.D., M.P.H., R.F. Betts, M.D., P.F. Wright, M.D., M.R. Griffin, M.D., M.P.H., P. Brunell, M.D., N.E. Soto, M.D., A.R. Marques, M.D., S.K. Keay, M.D., Ph.D., R.P. Goodman, M.D., D.J. Cotton, M.D., M.P.H., J.W. Gnann, Jr., M.D., J. Louitt, M.D., M. Holodniy, M.D., W.A. Keitel, M.D., G.E. Crawford, M.D., S.-S. Yeh, M.D., Ph.D., Z. Lobo, M.D., J.F. Toney, M.D., R.N. Greenberg, M.D., P.M. Keller, Ph.D., R. Harbecke, Ph.D., A.R. Hayward, M.D., Ph.D., M.R. Irwin, M.D., T.C. Kyriakides, Ph.D., C.Y. Chan, M.D., I.S.F. Chan, Ph.D., W.W.B. Wang, Ph.D., P.W. Annunziato, M.D., and I.L. Silber, M.D., for the Shingles Prevention Study Group\*



# Shingle Prevention Study

Figure 3 | Efficacy of zoster vaccine on HZ BOI\* score

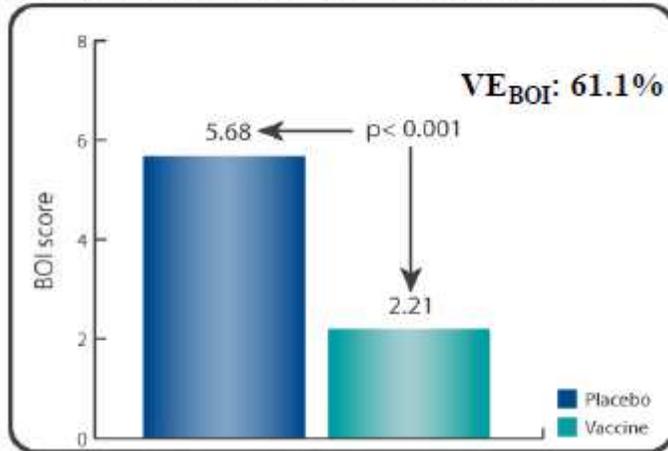


Figure 4 | Efficacy of zoster vaccine on incidence of PHN

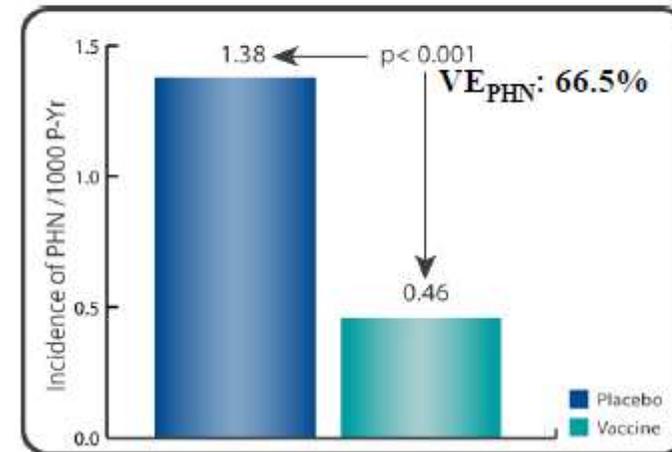
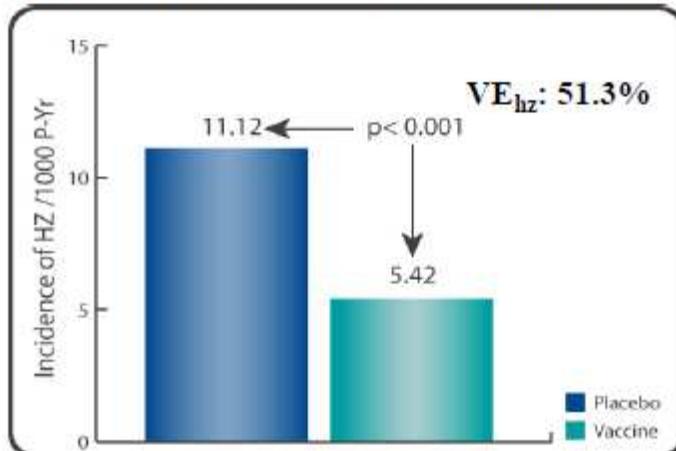


Figure 6 | Efficacy of zoster vaccine on overall incidence of HZ



\*La scala BOI specifica per HZ è una scala composta che incorpora incidenza, gravità e durata del dolore acuto e cronico associato a zoster in un periodo di follow-up superiore a 6 mesi

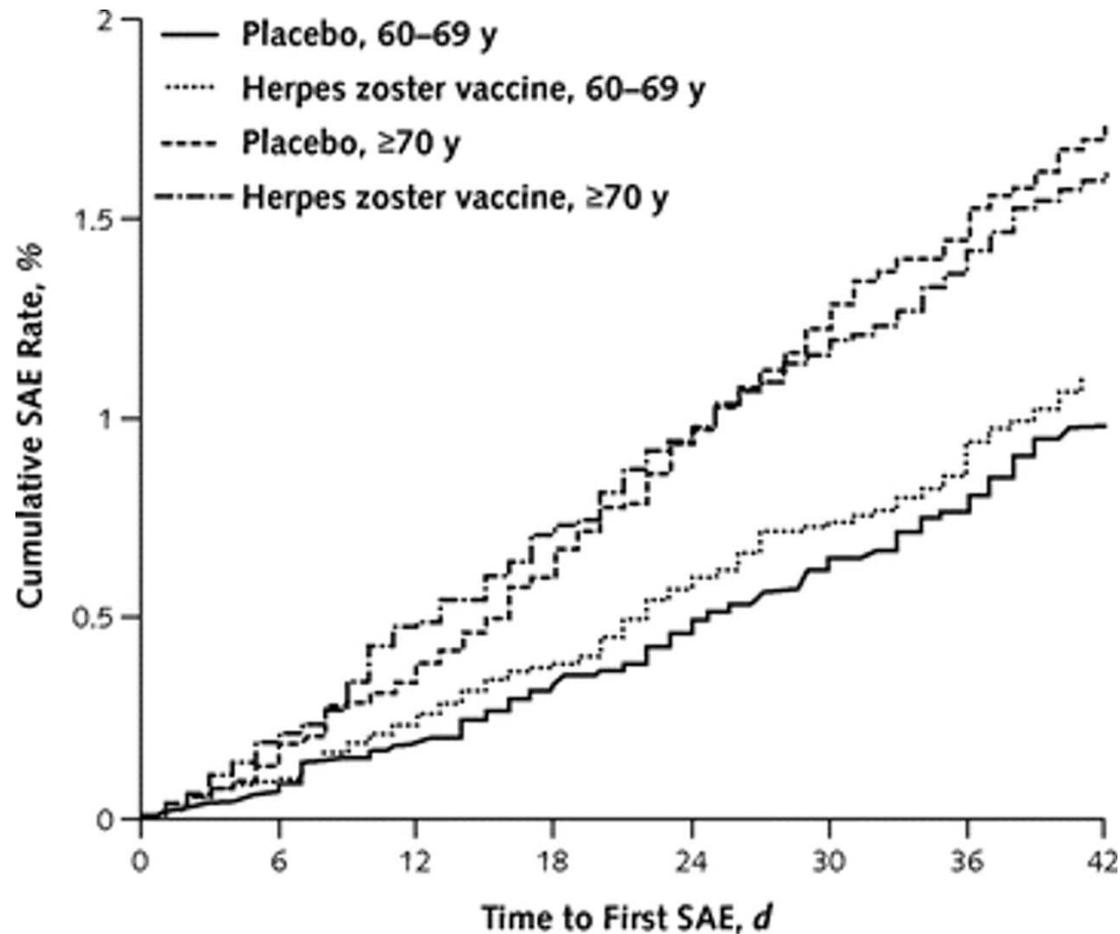
P-Yr – Person years  
Oxman MN et al. N Engl J Med, 2005



## Safety of Herpes Zoster Vaccine in the Shingles Prevention Study

## A Randomized Trial

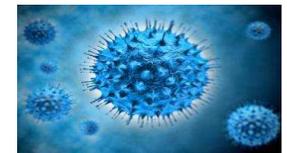
Michael S. Simberkoff, MD; Robert D. Arbeit, MD; Gary R. Johnson, MS; Michael N. Oxman, MD; Kathy D. Boardman, RPh; Heather M. Williams, RN; Myron J. Levin, MD; Kenneth E. Schmader, MD; Lawrence D. Gelb, MD; Susan Keay, MD, PhD; Kathleen Neuzil, MD; Richard N. Greenberg, MD; Marie R. Griffin, MD; Larry E. Davis, MD; Vicki A. Morrison, MD; and Paula W. Annunziato, MD, for the Shingles Prevention Study Group



## Eventi gravi

255 (1.4%) gruppo vaccino  
254 (1.4%) gruppo placebo

Follow-up (media 3,39 anni)  
Tassi di ospedalizzazione o  
morte analoghi nei due  
gruppi



Herpes zoster vaccine live: A 10 year review of post-marketing safety experience Willis ED et al *Vaccine*. 2017 December 19; 35(52): 7231–7239

## 10 anni di utilizzo e >34 milioni di dosi distribuite

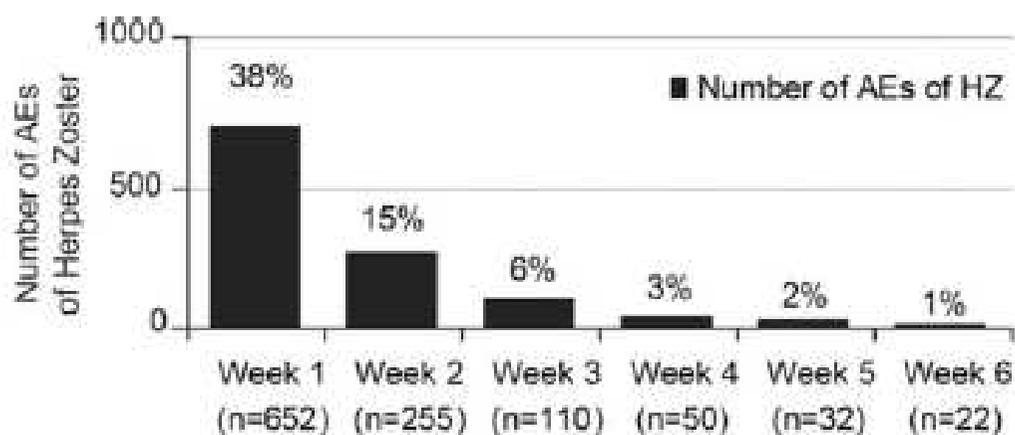
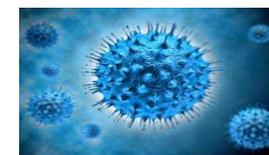


Fig. 2. Post-marketing adverse experiences of herpes zoster reported weeks 1 through 6 postvaccination with ZVL (N = 1717).

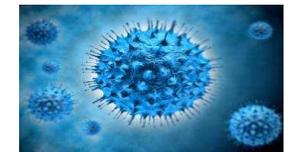


# Shingle Prevention Study

## Efficiacia a breve termine STPS

*Tabella | Efficiacia del vaccino anti Herpes Zoster per età verso BOI, PHN e HZ (SPS e STPS 0- 7 anni) [Oxman 2005, Merck. Protocol 004-05, data on file 2008; Sanford 2010, Schmader 2012]*

	VE HZ	VE PHN	VE BOI
	[95% CI]	[95% CI]	[95% CI]
Tutte le età	48.7% [42.0; 54.7%]	64.9% [47.4; 77.0%]	58.6% [48.6; 68.5%]
60-64	62.4% [50.6; 71.5]	81.4% [34.2; 96.5]	66.5% [43.5; 80.2]
65-69	56.8% [44.5; 66.7]	55.8% [-15.2; 84.7]	61.2% [42.1; 74.1]
≥70	36.4% [24.6;46.4]	63.0% [39.9; 77.9]	51.3% [35.8; 63.1]



# Herpes Zoster Vaccine in Older Adults <sup>Tseng</sup> et al and the Risk of Subsequent Herpes Zoster Disease

Studio retrospettivo nell'ambito del Kaiser Permanent Southern California health plan in

Adulti immunocompetenti di età > 60 anni

75.761 vaccinati

227. 283 non vaccinati

HZ in vaccinati 6,4 per 1000 persone/anno

HZ in non vaccinati 13,0 per 1000 persone/anno

Vaccinazione associata a un ridotto rischio di HZ  
in tutti i gruppi di età e fra i pazienti con  
patologie croniche



# Herpes Zoster Vaccine Effectiveness against Incident Herpes Zoster and Post-herpetic Neuralgia in an Older US Population: A Cohort Study

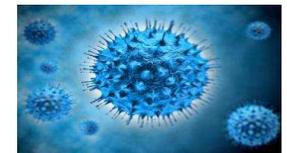
Sinéad M. Langan<sup>1\*</sup>, Liam Smeeth<sup>1</sup>, David J. Margolis<sup>2</sup>, Sara L. Thomas<sup>1</sup>

Campionato il 5% di **766,330** soggetti di età **>65** anni nell'ambito di Medicare

**HZ in non vaccinati 10,0 per 1000 persone/anno**  
**HZ in vaccinati 5,4 per 1000 persone/anno**

**VE verso incidenza di HZ 0,48** (95%CI 0,39–0,56)

**VE in immunocompromessi 0,37** (95%CI 0,06-0,58)

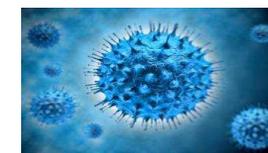


# EFFICACIA DEL VACCINO ANTI-HERPES ZOSTER CONTRO PHN

OUTCOME	STATO VACCINAZIONE	INCIDENZA/1000 PERSONE-ANNO (95%CI)	CRUDE HAZARD RATIO ( 95% CI)	ADJ. HAZARD RATIO ( 95% CI) <sup>b</sup>
PHN 30	NON VACCINATO	0.89	1.0	1.0
	VACCINATO	0.41	0.52	0.52
PHN 90	NON VACCINATO	0.47	1.0	1.0
	VACCINATO	0.27	0.64	0.62

**b) Adjusted for age, gender, race, immunosuppression status, low income, COPD, IBD, kidney disease, diabetes mellitus, rheumatoid arthritis, and SLE.**

Herpes Zoster Vaccine Effectiveness against Incident Herpes Zoster and Post-herpetic Neuralgia in an Older US Population: A Cohort Study  
 Sine'ad M. Langan<sup>1\*</sup>, Liam Smeeth<sup>1</sup>, David J. Margolis<sup>2</sup>, Sara L. Thomas<sup>1</sup>  
 PLOS Medicine | www.plosmedicine.org 1 April 2013 | Volume 10 | Issue 4 |

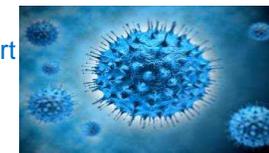


# EFFICACIA DEL VACCINO ANTI-HERPES ZOSTER CONTRO PHN NEI SOGGETTI IMMUNOCOMPROMESSI

TIMING OF OUTCOME	STATO VACCINAZIONE	INCIDENZA/1000 PERSONE-ANNO (95%CI)	CRUDE HAZARD RATIO ( 95% CI)	ADJ. HAZARD RATIO ( 95% CI) <sup>b</sup>
PHN 30	NON VACCINATO	0.65	1.0	1.0
	VACCINATO	0.22	0.39	0.38
PHN 90	NON VACCINATO	0.33	1.0	1.0
	VACCINATO	c	0.42	0.41

b) Adjusted for age, gender, race, immunosuppression status, low income, COPD, IBD, kidney disease, diabetes mellitus, rheumatoid arthritis, and SLE.

c) Numbers suppressed to remain compliant with CMS's small-sized cell privacy policy.



## Vaccino anti HZ ricombinante adiuvato (RZV)

RZV contiene la glicoproteina ricombinante E di VZV e un sistema adiuvante basato su liposomi (AS01<sub>B</sub>).

Una schedula a due dosi induce una risposta specifica delle T cellulare che dura almeno 6 anni dopo la vaccinazione.

L'efficacia nel prevenire HZ è stata del 97% nei soggetti  $\geq 50$  anni e del 91,3 in quelli di età  $\geq 70$ . La durata della protezione è mantenuta fino a 4 anni.



Immunogenicity, reactogenicity and safety of 2 doses of an adjuvanted herpes zoster subunit vaccine administered 2, 6 or 12 months apart in older adults: Results of a phase III, randomized, open-label, multicenter study

Lal H et al

Vaccine 36 (2018) 148–154

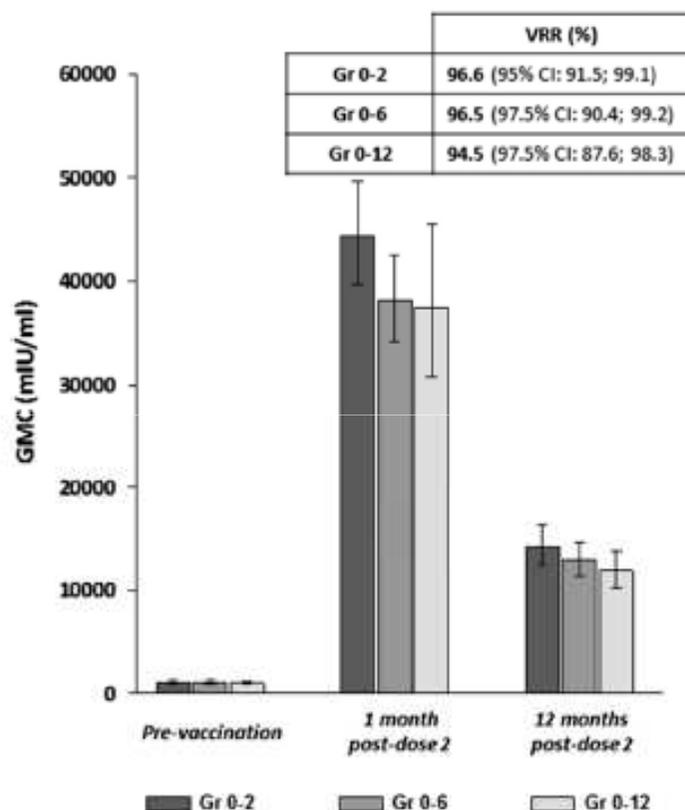
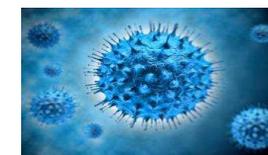


Fig. 2. HZ/su-induced anti-gE humoral immune responses at all sampling time points and VRRs 1 month post-dose 2 (adapted ATP cohort for immunogenicity). Footnote: ATP, according-to-protocol; GMC, geometric mean concentration; mIU, milli-International Units; VRR, vaccine response rate; CI, confidence intervals (represented by error bars in the graph). Notes: For Gr 0-6 and Gr 0-12, VRRs are given with 97.5% CIs (as pre-specified in the primary objective), while for Gr 0-2, the 95% CI is shown. For each time point, the corresponding ATP cohort for immunogenicity/persistence has been used. 2 doses of HZ/su were administered according to a 0, 2-month (Gr 0-2), 0, 6-month (Gr 0-6) or 0, 12-month (Gr 0-12) schedule.

### 5. Conclusions

Two doses of HZ/su elicited robust anti-gE immune responses in adults  $\geq 50$  YOA with all 3 schedules. Immune responses to HZ/su administered at months 0 and 6 were non-inferior to those elicited by a 0, 2-month schedule. Non-inferiority in terms of anti-gE humoral immune responses 1 month post-dose 2 was not demonstrated for the 0, 12-month schedule. HZ/su exhibited a clinically acceptable safety profile for all dosing intervals.

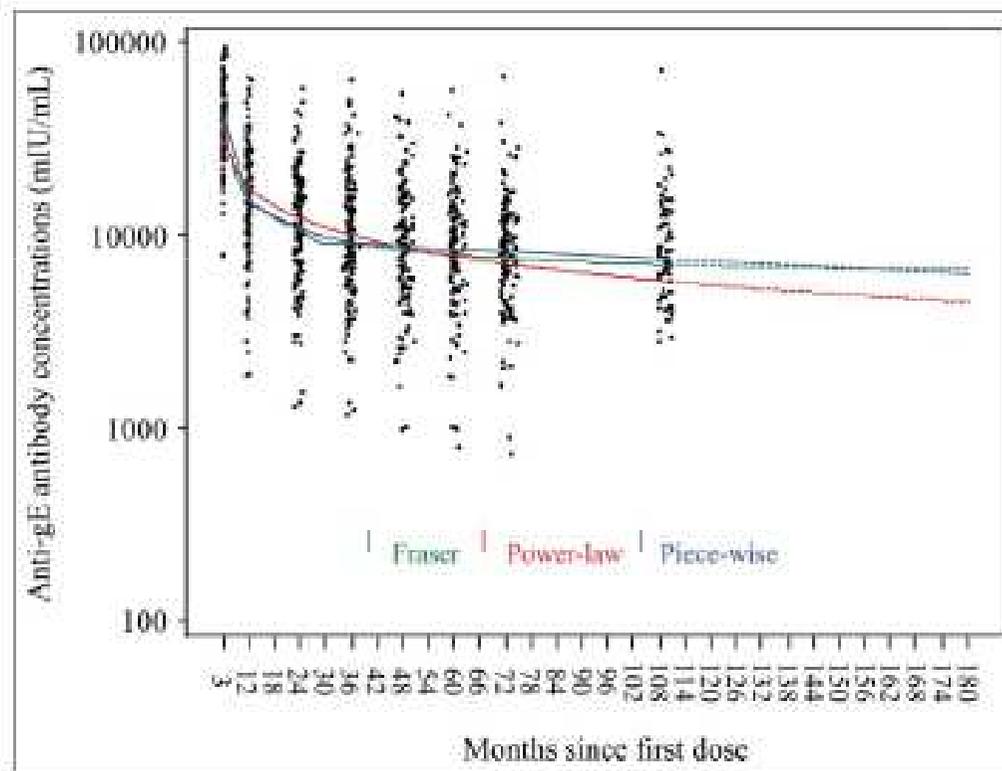
**2 dosi di vaccino RVZ inducono una robusta risposta anti-gE, senza differenze significative fra le diverse schedule. Il profilo di sicurezza è accettabile**



# Persistence of immune response to an adjuvanted varicella-zoster virus subunit vaccine for up to year nine in older adults

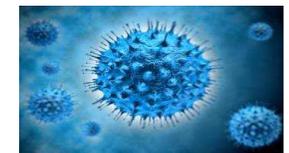
Schwarz TF et al

Human Vaccines & Immunotherapeutics, Published online: 21 Mar 2018.



I livelli anticorpali a 9 anni dall'ultima dose sono simili a quelli rilevati dopo 6 anni  
I modelli predicono una lunga durata della protezione

Figure 4. Predictions of anti-gE antibody geometric mean concentrations based on three statistical prediction models (piece-wise linear, power-law, Fraser).



## Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices for Use of Herpes Zoster Vaccines

Kathleen L. Dooling, MD<sup>1</sup>; Angela Guo, MPH<sup>1</sup>; Manisha Patel, MD<sup>1</sup>; Grace M. Lee, MD<sup>2</sup>; Kelly Moore, MD<sup>3</sup>; Edward A. Belongia, MD<sup>4</sup>; Rafael Harpaz, MD<sup>1</sup>

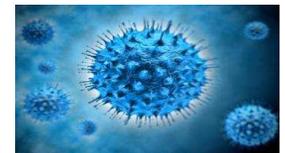
**Introduction** On October 20, 2017, Zoster Vaccine Recombinant, Adjuvanted (RZV), a 2-dose, subunit vaccine containing recombinant glycoprotein E in combination with a novel adjuvant (AS01<sup>B</sup>), was approved by the Food and Drug Administration for the prevention of herpes zoster in adults aged  $\geq 50$  years.

On October 25, 2017, the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) recommended the recombinant zoster vaccine (RZV) for use in immunocompetent adults aged  $\geq 50$  years.



# Vaccinazione anti-Herpes Zoster

- **Impatto della malattia associata a HZ**
- **Dati sulla sicurezza, efficacia ed effectiveness dei vaccini**
- **Strategie di impiego dei vaccini**



# Vaccination against herpes zoster in developed countries

State of the evidence

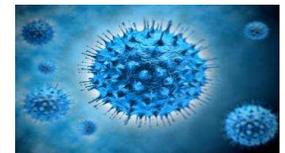
## Conclusione

**In base alle evidenze attuali la vaccinazione anti HZ è promettente.**

**Primo**, l'impatto della malattia associata a HZ è notevole.

**Secondo**, il profilo di sicurezza del vaccino e la sua efficacia nel ridurre HZ e PHN sono stati dimostrati in ampi studi controllati.

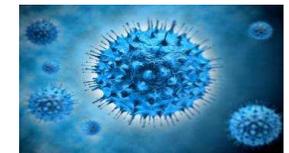
**Terzo, la vaccinazione anti HZ è probabilmente costo-efficace se somministrata a 65 anni, assumendo una protezione contro il dolore e la PHN maggiore di 10 anni.**



# Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale 2017-2019

## Il calendario vaccinale

Vaccino	0gg-30gg	3° mese	4° mese	5° mese	6° mese	7° mese	11° mese	13° mese	15° mese	⇔	6° anno	12°-18° anno	19-49 anni	50-64 anni	> 64 anni	Soggetti ad aumentato rischio	
DTPa** IPV		DTPa IPV		DTPa IPV			DTPa IPV				DTPa*** IPV	dTpaIPV	1 dose dTpa**** ogni 10 anni			(1)	
Epatite B	EpB- EpB*	Ep B		Ep B			Ep B									(2)	
Hib		Hib		Hib			Hib									(3)	
Pneumococco		PCV		PCV			PCV								PCV+PPSV	(4)	
MPRV								MPRV			MPRV					(5)	
MPR								oppure MPR + V			oppure MPR + V					(6)	
Varicella																(6)	
Meningococco C								Men C <sup>f</sup>				Men ACWY conjugato				(7)	
Meningococco B**		Men B	Men B		Men B			Men B								(7)	
HPV												HPV*: 2-3 dosi (in funzione di età e vaccino)			(8)		
Influenza															1 dose all'anno	(9)	
Herpes Zoster															1 dose#	(10)	
Rotavirus		Rotavirus## (due o tre dosi a seconda del tipo di vaccino)															(11)
Epatite A																(11)	

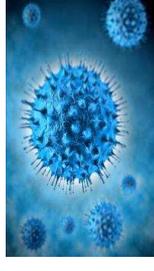


**OGGETTO:** Aspetti operativi per la piena e uniforme implementazione del nuovo PNPV 2017-2019 e del relativo Calendario Vaccinale

**Entro il 2018 con date concertate da ciascuna Regione e Provincia autonoma secondo un calendario definito entro il 30 giugno 2017 nel contesto dello strumento descritto più oltre**

- Completamento della vaccinazione anti-HPV a favore dei maschi undicenni per la coorte dei nati nel 2007, con il completamento a recupero della coorte dei nati nel 2006 qualora non raggiunti nel corso del 2017
- Introduzione della vaccinazione anti-rotavirus a tutti i nuovi nati a partire dalla coorte 2018
- Introduzione della 5° dose di vaccino anti-poliomielite nell'adolescente
- **Introduzione della vaccinazione anti-Herpes Zoster nei soggetti di 65 anni di età**

Ai fini dell'ottimale implementazione del Piano, il Ministero della Salute e le Regioni svilupperanno, entro il 30 giugno 2017, uno strumento analitico che consenta di identificare in maniera dettagliata e quantitativa le problematiche inerenti l'attuazione degli obiettivi del PNPV, per ciascuna vaccinazione e per ciascuna popolazione target, in ogni Regione. Queste si impegnano a fornire le informazioni richieste entro il 31 agosto 2017. L'indagine servirà a definire standard di riferimento e requisiti minimi, nonché strategie fattibili di superamento delle difficoltà descritte.



**OGGETTO: Aspetti operativi per la piena e uniforme implementazione del nuovo PNPV 2017-2019 e del relativo Calendario Vaccinale**

		Obiettivo di copertura vaccinale		
Fascia di età	Vaccinazioni	2017	2018	2019
I anno di vita	Meningo B	>60%	>75%	>95%
	Rotavirus	>60%	>75%	>95%
II anno di vita	Varicella (1° dose)	>60%	>75%	>95%
5-6 anni di età	<del>Varicella (2° dose)</del>	<del>60%</del>	<del>&gt;75%</del>	<del>&gt;95%</del>
Adolescenti	HPV nei maschi 11enni	>60%	>75%	>95%
	IPV	>60%	>75%	>90%
	meningo tetravalente ACWY135	>60%	>75%	>95%
Anziani	Pneumococco (PCV13+PPV23)	40%	55%	75%
	Zoster	20%	35%	50%



# Conclusioni

- Conosciamo l'impatto di questa malattia associata a HZ
- Abbiamo dati sulla sicurezza, efficacia ed effectiveness dei vaccini
- Abbiamo studiato su possibili strategie di impiego del vaccino

**Adesso vacciniamo!!!**

