

Herpes zoster: una malattia prevenibile

Maria Paula Manuele

Medico Specialista

U.O.C. Vaccinazioni e Sorveglianza delle Malattie Infettive

ASST Fatebenefratelli Sacco

Introduzione

L'Herpes Zoster è una malattia infettiva causata dalla riattivazione del virus Varicella-Zoster (VZV). Dopo l'infezione primaria (che si presenta come varicella), il VZV rimane latente nei gangli delle radici nervose spinali e può riattivarsi a distanza di anni, provocando una caratteristica eruzione cutanea vescicolosa, spesso unilaterale e dermatomericale, associata a dolore neuropatico intenso.

Da qui la denominazione "Fuoco di Sant'Antonio", in richiamo alla tradizione secondo cui il demonio tormentava il Santo con feroci attacchi, infliggendogli dolorose ustioni.

Meccanismi patogenetici e aspetti clinici

Il VZV appartiene alla famiglia degli *alfa-herpesvirus*, virus di grandi dimensioni, dotati di involucro esterno, capsidico icosaedrico e genoma di DNA a doppia catena. È un patogeno ubiquitario con distribuzione geografica mondiale. La sua infezione primaria causa la varicella; dopo questa fase, il virus instaura una latenza nel tessuto dei gangli nervosi come i gangli delle radici dorsali o gangli dei nervi cranici come il ganglio trigemino e gangli autonomici. Nelle cellule nervose il virus sviluppa una sofisticata modalità di interazione che consiste

nell'espressione di microRNA e altri fattori virali che contrastano efficacemente i sistemi di difesa cellulare. La latenza virale è mantenuta da un efficace controllo immunitario, principalmente tramite la risposta dei linfociti T. Tuttavia, una compromissione di tale controllo (frequente con l'età avanzata in relazione al declino fisiologico del sistema immunitario e in caso di immunosoppressione) può indurre la riattivazione del virus in una forma clinica, nota come Herpes Zoster o "fuoco di Sant'Antonio". La patogenesi dell'Herpes Zoster è quindi strettamente correlata alla risposta immunitaria dell'ospite.

Dal punto di vista clinico, si presenta tipicamente con dolore e prurito unilaterale. Nella fase prodromica si osservano generalmente sintomi lievi come dolori brucianti e/o disturbi sensoriali nell'area interessata. Successivamente appare l'eritema cutaneo seguito da caratteristiche papule raggruppate, che si sviluppano in vescicole. La diagnosi è sostanzialmente clinica. Per una successiva conferma, si può ricorrere al dosaggio degli anticorpi sierici contro il VZV e la determinazione del VZV-DNA con la tecnica PCR sulle lesioni vescicolari.

L'Herpes Zoster può provocare diverse complicanze, alcune delle quali possono incidere significativamente sulla salute della persona.

Le complicanze più comuni includono:

- **Nevralgia post-erpetica (postherpetic neuralgia, PHN):** è la complicanza più frequente e consiste in un dolore neuropatico cronico che può persistere per mesi o addirittura anni dopo la guarigione dell'eruzione cutanea. Questo dolore è spesso descritto come bruciante, urente o lancinante e può essere molto intenso.
- **Infezioni batteriche secondarie:** le vesciche causate dall'herpes zoster possono infettarsi con batteri, soprattutto se vengono grattate o se la pelle è danneggiata.
- **Complicanze oculari:** la localizzazione oculare coinvolge la branca oftalmica del nervo trigemino. Può essere particolarmente dolorosa e può causare danni alla cornea, all'iride e al nervo ottico, con conseguente perdita della vista.
- **Complicanze neurologiche:** oltre alla nevralgia post-erpetica, l'Herpes Zoster può causare altre complicazioni neurologiche come la sindrome di *Ramsay Hunt* (che colpisce il ganglio genicolato del nervo facciale), l'encefalite, la meningite e la mielite trasversa.
- **Altre complicanze:** In alcuni casi, l'Herpes Zoster può causare anche altre complicanze, come la polmonite, l'infezione delle articolazioni e la vasculite. Inoltre, potrebbe aumentare il rischio di patologia cardiovascolare come ictus, attacco ischemico transitorio e infarto del miocardio nella popolazione più giovane.¹

Per quanto riguarda la nevralgia post-erpetica, l'ipotesi attuale è che la fisiopatologia consista di due processi: sensibilizzazione (periferica e centrale) e danno nervoso. La sensibilizzazione anormale si verifica quando i nervi periferici vengono danneggiati. I mediatori infiammatori riducono la soglia di stimolo dei nocicettori e aumentano la reattività degli stessi alla stimolazione. Ciò si traduce in scariche spontanee patologiche, soglie più basse per gli stimoli termici e meccanici e iperalgesia. La sensibilizzazione centrale è il risultato dell'iperattività dei nocicettori periferici che porta a cambiamenti plastici nel sistema nervoso centrale, che coinvolgono sia l'amplificazione dei segnali del dolore che la riduzione dell'inibizione. Il danno nervoso nei pazienti con PHN è il risultato della morte neuronale dovuta a stimoli infiammatori gravi o secondaria al gonfiore cellulare che accompagna l'infiammazione. Ciò può comprimere il ganglio sensoriale nel forame intervertebrale, causando ischemia e danno al tessuto nervoso. La gestione clinica del dolore acuto e della nevralgia post-erpetica è molto complessa. Il trattamento più importante per il dolore acuto correlato all'Herpes Zoster è la terapia antivirale istituita entro 72 ore dall'insorgenza

dei sintomi. Altre opzioni di trattamento sintomatico includono farmaci analgesici secondo la scala del dolore dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), antidepressivi triciclici e farmaci antiepilettici. Se il dolore non venisse ridotto dalle suddette terapie, è possibile ricorrere a trattamenti interventistici come le iniezioni epidurali con anestetico locale e corticosteroide.^{2,3}

L'Herpes Zoster e le sue complicanze (come la nevralgia post-erpetica), in generale, possono avere un impatto estremamente negativo sulla qualità di vita, influenzando i domini fisico, funzionale, psicologico e sociale. Conseguenze comuni sono ad esempio fatica, insonnia, depressione, anoressia, ansia e disagio emotivo.⁴

Risulta quindi fondamentale esplorare i metodi per prevenire lo sviluppo della malattia e ottimizzare il trattamento del dolore.

Fattori di rischio

Lo sviluppo e la gravità dell'Herpes Zoster sono correlati a una combinazione di fattori virali e dell'ospite, tra cui la virulenza del VZV e la risposta immunitaria al virus. Un declino dell'immunità cellulo-mediata al VZV è stato postulato come uno dei principali motivi per lo sviluppo di Herpes Zoster.

L'età avanzata rimane il fattore di rischio più significativo nell'insorgenza della malattia, con un aumento generale dell'incidenza dei casi oltre i 50 anni di età (età media di insorgenza negli adulti: circa 59,4 anni).⁵

Soggetti con immunodeficienza congenita/acquisita, compresi gli individui post-trapianto d'organo, in terapia immunosoppressiva (chemioterapia, trattamenti con farmaci biologici, radioterapia o corticosteroidi ad alti dosaggi) o con HIV/AIDS, presentano un aumento del rischio di Herpes Zoster in forma di malattia grave o disseminata.

Epidemiologia

L'incidenza stimata di Herpes Zoster acuto nella popolazione generale è di 3-5 per 1.000 persone/anno. Si osserva un marcato aumento del rischio annuale a partire da circa 50 anni di età (7-8/1.000 in adulti tra 50 e 59 anni), che può raggiungere > 10/1.000 negli individui ≥ 80 anni. Una persona su quattro svilupperà l'Herpes Zoster nel corso della propria vita.

L'incidenza aumenta notevolmente nei pazienti con tumo-

ri solidi (circa 15 casi per 1.000 persone/anno) e raddoppia nei pazienti con neoplasie ematologiche.

Con l'età si osserva anche un importante aumento del rischio di sviluppare complicanze come la nevralgia post-erpetica (PHN), condizione clinica che si associa a una ripercussione negativa sulla qualità di vita dei pazienti. I dati mostrano che il 10-20% dei pazienti con Herpes Zoster di età ≥ 50 anni svilupperà PHN con persistenza oltre 3 mesi.⁶

Dopo un episodio iniziale di Herpes Zoster, gli individui rimangono a rischio di recidiva. Studi sulla popolazione generale stimano che circa il 10% degli individui può sperimentare un successivo episodio nel primo decennio dopo un episodio iniziale di Herpes Zoster.⁷

Fattori di rischio per recidiva sono:

- Immunodeficienza congenita/acquisita, soprattutto nei soggetti con un deficit nella risposta immunitaria cellulo-mediata (HIV/AIDS, trapianto di midollo/trapianto di organo solido, pazienti con tumori o in terapia immunosoppressiva)
- Comorbilità: diabete, BPCO, asma grave, cardiopatia, insufficienza renale, artrite reumatoide
- Esperienza di dolore a lungo termine (> 30 giorni) dopo l'episodio iniziale di Herpes Zoster
- Herpes zoster oftalmico
- Sesso femminile

Nel corso degli anni, il peso a livello sanitario ed economico dell'Herpes Zoster è aumentato, come è stato confermato da molte evidenze in tutto il mondo.

Diversi studi hanno quantificato l'impatto economico dell'Herpes Zoster e della PHN, evidenziando come i costi diretti, relativi a visite mediche, farmaci e ricoveri ospedalieri, rappresentino solo una parte dell'onere complessivo; i costi indiretti, legati alla perdita di produttività e all'aumento della domanda di assistenza, contribuiscono in modo significativo all'impatto economico di questa patologia. Gli esperti concordano che i pazienti con Herpes Zoster perderanno generalmente tra 7 e 10 giorni lavorativi, mentre in caso di dolore grave si stima una perdita ragionevole di 10-15 giorni lavorativi a causa della PHN. Di conseguenza, nell'ambito della stima dei costi indiretti, è stata fatta l'ipotesi conservativa di 7 e 10 giorni lavorativi persi rispettivamente a causa di Herpes Zoster e PHN.

In Italia, ad esempio, si stima che l'onere economico annuo dell'Herpes Zoster sia pari a circa 49 milioni di euro, di cui oltre il 30% è rappresentato da costi indiretti.⁸

Il vaccino: generalità, efficacia, impatto sulla salute pubblica

In assenza di trattamenti preventivi farmacologici efficaci, la vaccinazione costituisce l'intervento più efficace per prevenire l'Herpes Zoster. Ad oggi, infatti, non esistono terapie specifiche in grado di impedire lo sviluppo dell'Herpes Zoster e della successiva nevralgia post-erpetica (PHN). Le opzioni terapeutiche attualmente disponibili, inoltre, presentano limitazioni in termini di efficacia, non offrono una gestione ottimale della PHN, rendendo la prevenzione vaccinale l'approccio più razionale.

Ad oggi, il vaccino anti-Herpes Zoster prevalentemente utilizzato è il vaccino ricombinante adiuvato (RZV). Tale vaccino è stato autorizzato nel 2017 negli Stati Uniti dalla *Food and Drug Administration* (FDA) per gli adulti di età pari o superiore a 50 anni ed è stato raccomandato per i soggetti immunocompetenti di questa età dall'*Advisory Committee on Immunization Practices* (ACIP) nello stesso anno.

Nel 2021, l'FDA ha esteso le indicazioni per RZV includendo i soggetti adulti di età pari o superiore a 18 anni ad aumentato rischio di Herpes Zoster per **immunosoppressione**. Queste considerazioni cliniche vanno quindi ad integrare le raccomandazioni di utilizzo di RZV nei soggetti adulti immunocompromessi di età pari o superiore a 19 anni dell'ACIP.⁹

Di fatto, RZV è il primo vaccino contro l'herpes zoster approvato per l'uso nelle persone immunocompromesse. Tale evidenza ha ridefinito le strategie preventive, affermando la vaccinazione come strumento indispensabile per la tutela di questi pazienti.

L'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ha autorizzato il vaccino RZV nel 2021 indicato per la prevenzione dell'herpes zoster (HZ) e della nevralgia post-erpetica (PHN) nei soggetti di età pari o superiore a 18 anni.¹⁰

Si tratta di un vaccino ricombinante, adiuvato, non-vivo, a base di glicoproteina E (gE) del VZV. RZV è altamente immunogeno e ha un'efficacia $\geq 90\%$. La gE svolge un ruolo centrale nella patogenesi ed è un importante bersaglio per le risposte immunitarie; questo vaccino è in grado di indurre risposte immunitarie cellulari e umorali specifiche contro l'Herpes Zoster.¹¹

RZV ha il potenziale di ridurre notevolmente l'incidenza di Herpes Zoster e le relative complicazioni, in particolare negli anziani e negli individui immunocompromessi. L'elevata efficacia è in gran parte attribuita al potente adiuvante, AS01B, che aumenta le risposte immunitarie.

Gli studi clinici hanno riportato costantemente tassi di efficacia del vaccino superiori al 90%, anche negli adulti più anziani, che sono significativamente più elevati rispetto a quelli di altri vaccini contro l'Herpes Zoster. Infatti, RZV ha mostrato un'efficacia del 97,2% negli adulti di età pari o superiore a 50 anni e del 91,3% in quelli di età pari o superiore a 70 anni, e la sua efficacia rimane superiore al 90% negli adulti oltre i 70 anni. Inoltre, RZV ha mostrato un'efficacia dell'87,2% anche negli individui immunocompromessi, come quelli con neoplasie ematologiche, per cui altri vaccini sono generalmente meno efficaci.^{12,13}

La **schedula vaccinale** con RZV prevede la somministrazione di due dosi, la seconda dose dovrebbe essere somministrata da 2 a 6 mesi dopo la prima. In pazienti destinati ad intraprendere una terapia immunosoppressiva, al fine di ottimizzare la risposta immunitaria prima dell'instaurarsi di una condizione di immunodeficienza, si può anticipare la somministrazione della seconda dose a un intervallo compreso tra 1 e 2 mesi dalla prima. Tale flessibilità posologica permette di completare il ciclo vaccinale in un periodo caratterizzato da una maggiore immunocompetenza. Il ciclo vaccinale non deve mai essere ricominciato se sono trascorsi più di 6 mesi dalla prima dose.⁹

Le **reazioni avverse** più frequenti a seguito della vaccinazione possono essere sia a livello locale: eritema, dolorabilità, indurimento nel sito di inoculo, sia a livello sistemico: febbre, brividi, cefalea, mialgia. Sono generalmente autolimitanti e si risolvono spontaneamente entro 72 ore dalla somministrazione del vaccino. Non è raccomandata l'assunzione profilattica di farmaci antipiretici o analgesici prima della vaccinazione. Tuttavia, in caso di comparsa di reazioni avverse, l'utilizzo di tali farmaci può essere considerato per il trattamento sintomatico.⁹

È possibile la somministrazione concomitante di RZV con altri vaccini per adulti (in siti anatomici diversi). Non esistono, ad oggi, studi che controindicano la co-somministrazione di RZV con altri vaccini.⁹

Destagionalizzazione

Sebbene la campagna antinfluenzale sia un'occasione importante per sensibilizzare la popolazione a rischio riguardo all'importanza della vaccinazione contro l'Herpes Zoster, l'Herpes zoster non presenta una caratteristica stagionalità (a differenza dei virus influenzali tipicamente circolanti nei mesi autunnali e invernali). Pertanto, la vaccinazione anti-Zoster potrebbe essere somministrata

in qualsiasi periodo dell'anno, alleggerendo il carico assistenziale durante le campagne vaccinali stagionali e garantendo una copertura vaccinale più uniforme nel corso dell'anno.

Indicazioni

Secondo le indicazioni del Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale (PNPV 2023-2025), la vaccinazione è raccomandata ai soggetti a partire dai 18 anni affetti dalle seguenti patologie¹⁴:

- Soggetti con diabete mellito
- Soggetti con patologia cardiovascolare
- Soggetti con BPCO e asma bronchiale
- Soggetti con immunodeficienza congenita/acquisita o destinati a terapia immunosoppressiva
- Soggetti con insufficienza renale cronica ed in dialisi
- Soggetti con recidive (compresi quelli precedentemente immunizzati con il vaccino vivo attenuato) o con forme particolarmente gravi di Herpes Zoster

Controindicazioni

Il vaccino è controindicato nei soggetti con una storia di reazione allergica grave (anafilassi) a uno dei componenti o a una dose precedente dello stesso vaccino.

Fino ad oggi, l'ACIP non ha formulato alcuna raccomandazione specifica sull'utilizzo del vaccino RZV in gravidanza. La vaccinazione, pertanto, dovrebbe essere posticipata successivamente alla gravidanza.⁹

Precauzioni

Durante l'episodio acuto di Herpes Zoster la vaccinazione dovrebbe essere rimandata fino alla completa scomparsa dei sintomi.

Quando si vaccinano adulti immunocompetenti di età pari o superiore a 50 anni, non è necessario verificare la storia di varicella o condurre test di laboratorio per l'evidenza sierologica di una precedente varicella. Più del 99% degli adulti di età pari o superiore a 50 anni in tutto il mondo sono stati esposti al virus varicella-zoster. Inoltre, i falsi negativi alla sierologia sono frequenti e il test potrebbe inutilmente ritardare la vaccinazione. Qualora si riscontrasse, mediante test sierologico, una suscettibilità alla varicella, il vaccino contro l'herpes zoster non conferisce nessun tipo di protezione contro la varicella.⁹

La vaccinazione nel soggetto immunocompromesso

La prevenzione delle infezioni, compresa la riattivazione del VZV latente, nei pazienti con immunodeficienza o immunosoppressione causata da malattia e/o dalla sua terapia è di fondamentale importanza. I dati di immunogenicità mostrano che RZV è in grado di indurre risposte umorali e cellulo-mediate gE-specifiche robuste e persistenti in diverse popolazioni, compresi gli adulti con condizioni gravemente immunocompromesse e/o sotto trattamenti immunosoppressori.^{12,15}

Nei soggetti destinati a terapie immunosoppressive, come per esempio i pazienti oncologici prima dell'inizio della chemioterapia, candidati a trapianto di organo solido oppure i pazienti con malattie autoimmuni o infiammatorie croniche, il ciclo vaccinale idealmente dovrebbe essere

completato prima dell'inizio delle stesse. Se questo non fosse possibile, sarebbe opportuno concordare con il medico specialista il momento in cui la risposta immunitaria sia la più robusta possibile per raggiungere un livello più alto di efficacia.^{9,12,13}

Conclusioni

- L'Herpes Zoster è una patologia frequente che colpisce, prevalentemente, soggetti di età avanzata e immunodepressi. Le sue complicanze possono compromettere in modo significativo la qualità della vita dei pazienti.
- Il vaccino ricombinante si rivela altamente efficace nel prevenire l'Herpes Zoster, offrendo una solida protezione sia agli adulti sani che a quelli con un sistema immunitario compromesso.

Bibliografia

1. Judith Breuer, MD, Maud Pacou, BSc, Aline Gautier, BSc, and Martin M. Brown, MD. Herpes zoster as a risk factor for stroke and TIA - A retrospective cohort study in the UK. July 8, 2014, <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000584>
2. Elisabeth J. M. Adriaansen, Julien G. Jacobs, Lisette M. Vernooij MSc, Albert J. M. van Wijck MD, Steven P. Cohen MD, Frank J. P. M. Huygen MD, PhD, FIPP1,6 | Mienke Rijdsdijk MD - Herpes zoster and post herpetic neuralgia - DOI: 10.1111/papr.13423
3. R.N. Werner, A.F. Nikkels, B. Marinović, M. Schäfer, M. Czarnecka-Operacz, A.M. Agius, Z. Bata-Csörgő, J. Breuer, G. Girolomoni, G.E. Gross, S. Langan, R. Lapid-Gortzak, T.H. Lesser, U. Pleyer, J. Sellner, G.M. Verjans, P. Wutzler, C. Dressler, R. Erdmann, S. Rosumeck, A. Nast. European consensus-based (S2k) Guideline on the Management of Herpes Zoster – guided by the European Dermatology Forum (EDF) in cooperation with the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV), Part 2: Treatment. First published: 31 August 2016 <https://doi.org/10.1111/jdv.13957>
4. Weinke, T., Edte, A., Schmitt, S. et al. Impact of herpes zoster and post-herpetic neuralgia on patients' quality of life: a patient-reported outcomes survey. *J Public Health* 18, 367–374 (2010). <https://doi.org/10.1007/s10389-010-0323-0>
5. Marra F, Parhar K, Huang B, Vadlamudi N. Risk Factors for Herpes Zoster Infection: A Meta-Analysis. *Open Forum Infect Dis.* 2020 Jan 9;7(1):ofaa005. doi: 10.1093/ofid/ofaa005. PMID: 32010734; PMCID: PMC6984676.
6. Weinke T, Edte A, Schmitt S, Lukas K. Impact of herpes zoster and post-herpetic neuralgia on patients' quality of life: a patient-reported outcomes survey. *Z Gesundh Wiss.* 2010 Aug;18(4):367-374. doi: 10.1007/s10389-010-0323-0. Epub 2010 Mar 21. PMID: 21124645; PMCID: PMC2967249.
7. Parikh R, Spence O, Giannelos N, Kaan I. Herpes Zoster Recurrence: A Narrative Review of the Literature. *Dermatol Ther (Heidelb).* 2024 Mar;14(3):569-592. doi: 10.1007/s13555-024-01101-7. Epub 2024 Feb 28. PMID: 38416279; PMCID: PMC10965844.
8. Donatella Panatto¹, Nicola Luigi Bragazzi, Emanuela Rizzitelli, Paolo Bonanni, Sara Boccacini, Giancarlo Icardi, Roberto Gasparini, and Daniela Amicizia - Evaluation of the economic burden of Herpes Zoster (HZ) infection A systematic literature review - *Human Vaccines & Immunotherapeutics* 11:1, 245–262; January 2015; © 2015 Landes Bioscience
9. Anderson TC, Masters NB, Guo A, et al. Use of Recombinant Zoster Vaccine in Immunocompromised Adults Aged ≥19 Years: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices — United States, 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2022;71:80–84. DOI: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm7103a2>
10. Scheda tecnica Shingrix, INN-Herpes zoster vaccine (recombinant, adjuvanted) – Agenzia Italiana del Farmaco

11. Schwarz TF, Volpe S, Catteau G, Chlibek R, David MP, Richardus JH, Lal H, Oostvogels L, Pauksens K, Ravault S, Rombo L, Sonder G, Smetana J, Heineman T, Bastidas A. Persistence of immune response to an adjuvanted varicella-zoster virus subunit vaccine for up to year nine in older adults. *Hum Vaccin Immunother*. 2018 Jun 3;14(6):1370-1377. doi: 10.1080/21645515.2018.1442162. Epub 2018 Mar 21. PMID: 29461919; PMCID: PMC6037441.
12. Alemnew F, Dagnev, Peter Vink, Mamadou Drame, David O. Willer, Bruno Salaun & Ann E. Schuind (2021) Immune responses to the adjuvanted recombinant zoster vaccine in immunocompromised adults: a comprehensive overview, *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, 17:11, 4132-4143, DOI: 10.1080/21645515.2021.1930846
13. Costantino, M.; Giudice, V.; Moccia, G.; Longanella, W.; Caruccio, S.; Tremiterra, G.; Sinopoli, P.; Benvenuto, D.; Serio, B.; Malatesta, F.; et al. Safety of Adjuvanted Recombinant Herpes Zoster Virus Vaccination in Fragile Populations: An Observational Real-Life Study. *Vaccines* 2024, 12, 990. <https://doi.org/10.3390/vaccines12090990>
14. Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale PNPV 2023-2025 - 20 marzo 2023 – Ministero della Salute
15. Pedrazzoli P, Lasagna A, Cassaniti I, Ferrari A, Bergami F, Silvestris N, Sapuppo E, Di Maio M, Cinieri S, Baldanti F. 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. Epub 2022 Jul 16. PMID: 35853350; PMCID: PMC9434335.