

Rivista Scientifica

# *Igiene e Sanità Pubblica*

fondata nel 1945 da Gaetano Del Vecchio  
già diretta da Gaetano e Vittorio Del Vecchio



Custodit vitam qui custodit sanitatem  
Sed prior est sanitas quam sit curatio morbi  
(Flos Medicinae Scholae Salerni)

---

**La cultura di Sanità Pubblica  
e la professione infermieristica**

**Le seconde vittime della sanità**

**Herpes Zoster  
e la prevenzione vaccinale in Italia**

**In evidenza in questo numero**

---

Periodico bimestrale  
Volume LXX - N. 1 - Gennaio / Febbraio 2014  
IgSanPubbl - Issn 0019-1639  
[www.igienesanita.org](http://www.igienesanita.org)

# Igiene e Sanità Pubblica

---

In collaborazione con:



Direttore Responsabile  
**Augusto Panà**

Direttore Editoriale  
**Armando Muzzi**

---

## Redazione

Istituto Superiore di Studi Sanitari "Giuseppe Cannarella" - [www.istitutostudisanitari.it](http://www.istitutostudisanitari.it)  
(Referente: Flavia Battioni - [flaviabattioni@libero.it](mailto:flaviabattioni@libero.it))

## Comitato Scientifico

Gabriella Aggazzotti, Simona Amato, Giovanni Berlinguer, Antonio Boccia, Albert Bosch, Silvio Brusaferrò, Vittorio Carreri, Gaetano M. Fara, Antonietta Filia, Bertram Flehmig, Elisabetta Franco, Maria Pia Garavaglia, Giuseppe Giannanco, Donato Greco, Elio Guzzanti, Giuseppe La Torre, Gavino Maciocco, Alessandro Maida, Massimo Maurici, Marck McCarthy, Isabella Mastrobuono, Cesare Meloni, Nicola Nante, Bruno Paccagnella, Walter Ricciardi, Roberta Siliquini, Gianfranco Tarsitani, Giancarlo Vanini

## Traduzioni a cura di

Antonietta Filia  
Norme editoriali in 3<sup>a</sup> di Copertina

## Hanno collaborato a questo numero

E. Agozzino, A. Amato, P. Belfiore, S. Bettega, P. Bonanni, C. Borreani, G. Bulfone, MP Cappabianca, M. Conversano, F. Di Stanislao, C. Donnarumma, M. Ercolani, A. Ferro, E. Franco, G. Gabutti, M. Greco, D. Greco, P. Grisanti, G. Icardi, E. Lauro, M. Lazzari, M. Lerone, G. Liguori, L. Lozza, S. Maggi, E. Masarotti, F. Mastropietro, R. Mazza, A. Muzzi, M. Naddei, A. Panà, M. Panella, M. Pascolo, R. Petri, R. Piscitelli, D. Ponzini, A. Quattrocchio, E. Regalia, L. Renzulli, W. Ricciardi, C. Rinaldi, A. Rossi, L. Saita, A. Scaletti, B. Schiavone, S. Scotti, C. Tereanu, Q. Tozzi, S. Valente, K. Vanhaecht, F. Vitale, A. Volpi, B. Zamparelli, A. Zanini

---

## Edizioni Panorama della Sanità - S.C.a R.L.

edizioni **Panorama della Sanità** Viale di Val Fiorita, 86 - 00144 Roma  
Tel. 065911662 - Fax 065917809

---

IGIENE E SANITÀ PUBBLICA È INDICIZZATA SU MEDLINE E INDEX MEDICUS.

---

### Garanzia di riservatezza

Il trattamento dei dati personali che riguardano Autori e Abbonati viene svolto nel rispetto di quanto stabilito dalla Legge n. 196/03 sulla Tutela dei dati personali. I dati non saranno comunicati o diffusi a terzi e per essi l'Autore o l'Abbonato potrà richiedere, in qualsiasi momento, la modifica o la cancellazione, scrivendo all'Editore.

---

Igiene e Sanità Pubblica - Periodico bimestrale a carattere scientifico

Reg. Trib. di Roma n. 4198 del 19.10.1954

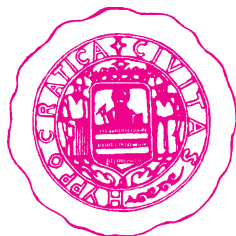
Proprietà artistica e letteraria riservata

Accreditato SItI - Società Italiana di Igiene, Medicina Preventiva e Sanità Pubblica

---

Rivista Scientifica

# *Igiene e Sanità Pubblica*



**La cultura di Sanità Pubblica  
e la professione infermieristica**

**Le seconde vittime della sanità**

**Herpes Zoster  
e la prevenzione vaccinale in Italia**

**In evidenza in questo numero**

## ***L'Herpes Zoster e la prevenzione vaccinale in Italia. Documento scientifico di consenso.***

*Elisabetta Franco<sup>1</sup>, Giovanni Gabutti<sup>2</sup>, Paolo Bonanni<sup>3</sup>, Michele Conversano<sup>4</sup>,  
Marco Ercolani<sup>5</sup>, Antonio Ferro<sup>6</sup>, Giancarlo Icardi<sup>7</sup>, Marzia Lazzari<sup>1</sup>,  
Stefania Maggi<sup>8</sup>, Alessandro Rossi<sup>9</sup>, Silvestro Scotti<sup>10</sup>, Stefano Valente<sup>5</sup>,  
Francesco Vitale<sup>11</sup>, Antonio Volpi<sup>1</sup>, Donato Greco<sup>12</sup>*

<sup>1</sup> Università di Roma Tor Vergata,

<sup>2</sup> Università di Ferrara,

<sup>3</sup> Università di Firenze,

<sup>4</sup> Presidente SItI, ASL di Taranto,

<sup>5</sup> Sanofi Pasteur MSD,

<sup>6</sup> ULSS17 del Veneto,

<sup>7</sup> Università di Genova,

<sup>8</sup> Direttivo SIGG,

<sup>9</sup> Direttivo SIMG,

<sup>10</sup> Direttivo FIMMG,

<sup>11</sup> Università di Palermo, 12 Epidemiologo, Roma

<sup>12</sup> Epidemiologo, Roma

**Parole chiave** *Herpes Zoster, Nevralgia post erpetica, Vaccino anti-Herpes Zoster*

**Riassunto** Viene presentata ad opera di un gruppo di esperti una revisione dei dati disponibili sull'epidemiologia e prevenzione dell'Herpes Zoster (HZ). L'HZ è una patologia virale acuta dovuta alla riattivazione del Virus Varicella Zoster (VZV), caratterizzata da sintomi dermatologici e neurologici a localizzazione dermatomica. La riattivazione del virus latente nei gangli nervosi aumenta con l'età e con la presenza di deficit immunitari. L'incidenza di HZ è simile nel mondo correlata con l'età della popolazione. In Italia si stimano oltre 150.000 nuovi casi l'anno. La complicanza più frequente è la nevralgia post-erpetica (PHN), caratterizzata da un dolore presente per almeno tre mesi dall'inizio della fase acuta, che si verifica nel 2,6-27% dei casi ed ha un forte impatto sulla Qualità della Vita. La gestione clinica e terapeutica di HZ e PHN è difficile e insoddisfacente. Dal 2006 è disponibile un vaccino vivo attenuato che si è dimostrato efficace nei confronti dell'incidenza dell'HZ, dell'impatto della malattia e dell'insorgenza di PHN. Studi di follow up a lungo termine hanno confermato la durata della protezione anche se questa diminuisce nei soggetti più anziani e con il tempo. Studi di efficacia sul campo confermano i dati e le valutazioni farmaco-economiche mostrano un profilo favorevole al vaccino. Il vaccino è raccomandato in vari paesi per i soggetti di 60 anni e oltre e il gruppo di esperti conclude che anche in Italia HZ e PHN rappresentano un importante problema clinico e di Sanità Pubblica e che la possibilità di prevenzione deve essere presa in seria considerazione.

### **Herpes Zoster and its prevention in Italy. Scientific consensus statement**

---

**Key words** *Herpes Zoster, Post-herpetic neuralgia, Anti-Herpes Zoster vaccine*

**Summary** In this paper, an Italian group of experts presents a revision of the available data about epidemiology and prevention of Herpes Zoster (HZ). HZ is an acute viral diseases caused by the reactivation of Varicella Zoster Virus (VZV). HZ is characterized by neurological and dermatological symptoms with a dermatomeric localization. The reactivation of the virus from the latent status in the sensitive ganglia increases with age and failing cell mediated immunity. In Europe, more than 95% of adults presents antibodies against VZV. Incidence of HZ is similar all over the world, related to the age of the population: from 2-3/1000 persons/year in the age group 20 to 50 years to 5/1000 in the 60 years old, 6-7/1000 between 70 and 80 up to >1/100 in older than 80. In Italy, about 157,000 new cases of HZ are estimated every year with an incidence of 6.3/1000 persons/year mostly in older adults. Among the hospitalized cases, 60% are over 65 years of age. The more frequent and severe complication of HZ is post herpetic neuralgia (PHN), characterized by severe localized pain lasting at least 3 month after the beginning of the acute phase. The pain is responsible for a sharp decrease in the quality of life. In Europe, PHN is described in 2.6-27% of HZ cases. In Italy, data obtained by a network of General Practitioner show PHN in 20.6% of HZ patients, while 9.2% of the patients still presents PHN at 6 months. The more frequent localization is thoracic; when the virus reactivate at the level of the ophthalmic division of the trigeminal nerve most patients develop ocular complications. The clinical and therapeutical managements of HZ patients is difficult and the results are often poor. Prevention of HZ e PHN in the population over 50 years is possible using a live attenuated vaccine containing VZV (Oka/Merck strain, not less than 19.400 plaque forming units), available since 2006. Efficacy of anti-HZ vaccine was demonstrated in two large clinical trials that showed a 51% reduction in the incidence of HZ and a 61% decrease of the burden of illness. Incidence of PHN showed a reduction of 67% in immunized subjects. Long-term follow-up showed a persistence of the protection even if a decrease was noted in older subjects and with time. Effectiveness studies confirm the data of clinical trials and numerous pharmaco-economical evaluation show a favorable profile of HZ vaccine. The vaccine is recommended in USA, Canada and some European countries for people over 60. The expert group concluded that HZ and PHN represent an important clinical and Public Health problem in Italy and that the possibility to prevent them should be carefully evaluated.

---

### **Introduzione**

L'Herpes Zoster (HZ) è una condizione morbosa acuta, caratterizzata da manifestazioni dermatologiche e neurologiche dolorose, originata dalla riattivazione del virus varicella zoster (VZV). Conosciuta anche come fuoco di S. Antonio è una malattia radicata nella storia della medicina e dei popoli.

Il VZV causa due malattie: la varicella e l'HZ. La prima si manifesta generalmente durante l'infanzia ed è altamente contagiosa. La risoluzione clinica dell'infezione primaria causata da VZV è associata con l'induzione di immunità cellulo-mediata (CMI) specifica ma il virus rimane allo stato latente in numerosi gangli sensitivi craniali e del midollo spinale<sup>[1]</sup>. Particolarmente con l'aumentare dell'età e/o la riduzione della

risposta immunitaria cellulo-mediata, VZV può riattivarsi e dar luogo alle manifestazioni nervose e cutanee a distribuzione dermatomeriche che caratterizzano l'HZ.

Questo documento rappresenta il parere tecnico scientifico indipendente del gruppo di Esperti coinvolto nell'Advisory Board sull'Herpes Zoster e la prevenzione vaccinale in Italia, attivato dalla Direzione Medica e Scientifica di Sanofi Pasteur MSD con l'obiettivo di produrre un documento di sintesi comprensivo delle evidenze disponibili e della posizione degli Esperti sulle prospettive vaccinali per l'Herpes Zoster in Italia.

### *Epidemiologia dell'Herpes Zoster (HZ) e della nevralgia post-erpetica (PHN)*

L'incidenza dell'HZ è simile in tutto il mondo, non presenta andamento stagionale ed epidemico e correla con l'età della popolazione: da 2-3 casi/1000 persone/anno fra 20 e 50 anni a 5/1000 nella sesta decade, 6-7/1000 nella settima-ottava decade di vita. Una recente revisione ha stimato un tasso di incidenza complessiva di HZ di 3,2-3,9 casi/1.000 persone/anno negli Stati dell'Unione Europea più Islanda, Norvegia e Svizzera, il che si traduce in oltre 1,7 milioni di casi di HZ ogni anno<sup>[2]</sup>.

Circa 1 persona su 4 sviluppa HZ nel corso della vita<sup>[3,4]</sup> e due terzi dei casi si verificano in individui di età superiore a 50 anni<sup>[5-7]</sup>; perciò, con l'aumentare della popolazione anziana e fragile, si attende un aumento dei casi di HZ nel prossimo futuro<sup>[8]</sup>.

L'immunosenescenza è alla base della grande maggioranza dei casi di HZ e in oltre il 90% pazienti con HZ non si riscontrano situazioni specifiche di immunocompromissione<sup>[9]</sup>.

Oltre all'età, condizioni mediche come il diabete, la depressione maggiore, eventi stressanti della vita, trattamenti immunosoppressivi, possono aumentare il rischio di HZ, in quanto possono ridurre la risposta CMI VZV-specifica<sup>[10,11]</sup>.

In genere l'HZ si verifica solo una volta nella vita, tuttavia è possibile che anche soggetti immunocompetenti possano soffrire di più episodi di HZ. Il tasso di ricorrenza è stimato intorno al 4 o 5%<sup>[6]</sup>.

In Italia, dove le persone oltre i 50 anni di età sono più di 24 milioni, si stima che ogni anno si verifichino almeno 157.000 nuovi casi di zoster con un'incidenza di 6,3/1.000/anno<sup>[12]</sup>. Con l'aumentare dell'età, cresce anche la gravità della patologia; nel periodo 1999-2005 vi sono state 35.328 ospedalizzazioni per HZ (SDO = ICD9-CM 053), e il 62% dei ricoveri è stato registrato in soggetti di età superiore a 65 anni, con una durata media della degenza di 8 giorni e un totale di oltre 22 mila giornate di degenza all'anno<sup>[13]</sup>.

La complicanza più frequente dell'HZ è la Nevralgia Post Erpetica (PHN)<sup>[14]</sup>, una

sindrome dolorosa, inquadrata nell'ambito delle sindromi neuropatiche causate da una lesione primaria o una disfunzione del sistema nervoso, caratterizzata da dolore lungo le terminazioni nervose cutanee che può manifestarsi come uno o più accessi dolorosi o parossistici, brucianti o lancinanti, ad insorgenza spontanea, associati a parestesie e distesie, allodinia e iperalgesia<sup>[15]</sup>.

Numerose sono le definizioni della PHN che includono: qualsiasi dolore persistente dopo la guarigione dell'eruzione da HZ; dolore persistente 1 mese dopo l'insorgenza del rash; dolore persistente 3 mesi (90 giorni) dopo l'insorgenza del rash; dolore persistente 4 mesi (120 giorni) dopo l'insorgenza del rash<sup>[15,16,17]</sup>. Le tendenze attuali sembrano definire la PHN come un dolore cronico di lunga durata HZ-correlato che si verifica o persiste almeno 3 mesi dopo l'insorgenza del rash o del dolore acuto da HZ, tenendo conto anche dell'intensità del dolore che dovrebbe raggiungere almeno un valore di 3 in una scala analogica visuale (VAS) da 0 (assenza di dolore) a 10 (massimo dolore immaginabile). La proporzione di pazienti con HZ che sviluppano PHN dipende dalla definizione di PHN utilizzata e dall'età della popolazione. Alcuni recenti studi prospettici hanno valutato la persistenza di sintomi fino a 10 anni dopo l'insorgenza di HZ, documentando la persistenza di episodi dolorosi con alterazioni funzionali nervose<sup>[18]</sup>.

In Europa la PHN si verifica nel 6,5%-38% (a 1 mese) e 2,6-27% (a 3 mesi) dei casi di HZ [19]. In Italia [12], sono stati stimati 452 casi di PHN (definizione a 1 mese) in 3 anni: di questi 350 (77,4%) rientravano anche nella definizione di PHN a 3 mesi. Pertanto il 6,2% della popolazione adulta con HZ ha sperimentato una PHN durata di almeno 3 mesi. Un recente studio, condotto attraverso un network di medici di medicina generale, ha osservato che nel 20,6% e nel 9,2% dei pazienti con HZ, sebbene generalmente trattati precocemente entro le prime 72 ore dall'insorgenza dei sintomi, era presente PHN rispettivamente a 3 e 6 mesi<sup>[20]</sup>.

### ***Caratteristiche cliniche e trattamento dell'Herpes Zoster***

L'Herpes Zoster è caratterizzato da un rash vescicolare e da dolore dermatomero. Prima della comparsa del rash cutaneo, i pazienti generalmente avvertono una nevralgia prodromica. Il rash inizialmente è eritematoso con lesioni maculo papulari che diventano successivamente vescicolari. Nuove lesioni possono continuare ad apparire sino a 7 giorni, dopodiché si formano le croste che spariscono in 2-3 settimane<sup>[21]</sup>. I sintomi dell'HZ includono dolore, bruciore, prurito, ipersensibilità localizzata ai dermatomeri affetti; il dolore può durare per mesi o anni<sup>[17,21,22]</sup>.

La localizzazione più frequente è quella toracica, seguita dalla oftalmica. Con l'aumentare dell'età si osservano maggiormente lesioni craniali, inclusa la oftalmica, e meno le toraciche. La forma di HZ che coinvolge la branca oftalmica del nervo trigemino, spesso definito come HZ oftalmico (HZO), rappresenta il 10-20% dei casi di HZ<sup>[23-25]</sup>. Quasi la metà dei pazienti con HZO può sviluppare cheratite neurotrofica,<sup>[24]</sup>. Sembra esservi, inoltre, una correlazione positiva tra HZO e ictus ischemico<sup>[26]</sup>.

Il dolore associato all'Herpes Zoster si presenta con tre fasi distinte: dolore prodromico prima dell'insorgenza del rash; dolore acuto o neurite durante il periodo del rash cutaneo; dolore cronico (PHN) che segue le lesioni cutanee o che persiste per lungo tempo dopo la scomparsa del rash. Il dolore tipicamente precede il rash di 3-5 giorni ed in alcuni casi di alcune settimane. Durante la fase vescicolare, la neurite acuta interessa il 90% dei soggetti immunocompetenti ed è più comune con l'aumento dell'età. Nella metà dei casi il dolore subisce una risoluzione spontanea nell'arco di due mesi; nel 20-30% della popolazione affetta da HZ, il dolore è persistente.

Utilizzando una scala visiva con punteggio da 0 a 10, ove 0 rappresenta nessun dolore e 10 il peggior dolore, si parla di dolore associato allo zoster quando il punteggio, indipendentemente dalla fase di malattia, risulta superiore a 3. Il 42% dei pazienti descrive il dolore come il peggior dolore mai sperimentato<sup>[27]</sup>. Il dolore associato a HZ e PHN è riportato tra i più intensi rispetto a quelli associati ad altre condizioni<sup>[28]</sup>.

I pazienti di età superiore ai 50 anni e soprattutto a partire dai 60 anni di età hanno un rischio significativamente più elevato di sviluppare la PHN rispetto ai soggetti più giovani<sup>[29,30]</sup>. Sono riconosciuti come fattori predittivi di PHN la nevralgia prodromica, la severità del dolore, l'HZO, le limitazioni nello svolgimento delle normali attività prima dell'episodio acuto<sup>[29-31]</sup>. La durata del dolore associato a HZ aumenta con l'aumentare dell'età ed è maggiore nei soggetti di più di 70 di età<sup>[14,32,33]</sup>.

Frequenti risultano essere anche le possibili complicanze non neurologiche, tra cui sovrainfezione batterica delle lesioni, con frequenti esiti cicatriziali, disseminazione cutanea (presenza di 20 o più lesioni cutanee in dermatomeri differenti da quello primariamente interessato), polmonite, miocardite, esofagite, pancreatite, ulcerazione gastrica, angioite granulomatosa<sup>[25,34-36]</sup>. In Italia è stato riportato un tasso di complicanze complessivo del 26,1%<sup>[37]</sup>.

Attualmente non sono disponibili trattamenti medici che possano prevenire l'insorgenza dell'HZ e della PHN. Nella fase acuta, il trattamento primario di HZ contempla l'uso di antivirali, che devono essere somministrati per 7 giorni iniziando entro 72 ore



dalla comparsa dell'eruzione cutanea, <sup>[38,39]</sup>. In Italia gli antivirali sono prescritti, ma non sempre in accordo con le linee guida internazionali <sup>[38]</sup>. In Piemonte, uno studio osservazionale prospettico che ha coinvolto i medici di medicina generale ha rilevato che gli antivirali sistemici sono stati prescritti nel 95,6% dei casi, con una terapia durata in media 7 giorni <sup>[40]</sup>. La gestione clinica della PHN è complessa <sup>[41]</sup> e solo il 50% dei pazienti trattati riferisce un soddisfacente sollievo del dolore <sup>[42]</sup>. Analgesici per via sistemica (Aspirina, FANS, oppioidi) e per via topica (capsaicina, lidocaina), anticonvulsivanti (gabapentin e pregabalin), antidepressivi triciclici e corticosteroidi orali sono utilizzati per il trattamento del dolore con diversa efficacia ed effetti collaterali <sup>[43-45]</sup>. Un'analisi condotta dalla Società Italiana di Medicina Generale (SIMG), sui data base pazienti di circa 1000 medici di Medicina Generale dal 1998, che riporta un'incidenza dell'HZ nei 49.000 pazienti adulti di 5,52/1000/anno (6,18 per le femmine, 4,77 per i maschi) mostra che per la terapia dell'HZ l'antivirale più prescritto è stato l'aciclovir per via orale mentre la PHN è stata trattata prevalentemente con antiepilettici (pregabalin e gabapentin) <sup>[46]</sup>.

### *Impatto sulla qualità di vita (QoL) del paziente*

Fattori psicosociali ed ambientali appaiono correlati con la percezione del dolore da parte del paziente ed influenzano pertanto la gestione clinica dei soggetti che sperimentano sia il dolore acuto da HZ che PHN [47,48]. Gli effetti del dolore provocano una sensibile interferenza sulla qualità della vita; il dolore e il disagio associato all'HZ e alla PHN influiscono sugli aspetti funzionali del paziente nello stesso modo in cui incidono sulla qualità della vita, specie nei soggetti più anziani, in cui si riscontra un maggiore decadimento nelle consuete attività quotidiane (sonno, lavoro, tempo libero) <sup>[49]</sup>. Inoltre, non è trascurabile l'effetto sulla sfera psicologica; il dolore può condurre il paziente a potenziali stati depressivi <sup>[27]</sup>, sino a spingerlo, nei casi più gravi, al suicidio <sup>[9]</sup>. È stato dimostrato che il dolore connesso all'HZ e alla PHN ha un impatto negativo sulle attività abituali ed interferisce con il sonno e con l'umore <sup>[30,39,50,51]</sup>.

### **Il vaccino anti Herpes Zoster**

Il vaccino attualmente disponibile è stato autorizzato in Europa per l'immissione in commercio nel maggio 2006. Si tratta di un vaccino a virus vivo attenuato contenente non meno di 19.400 unità formanti placca (PFU) di VZV del ceppo Oka/Merck. Il vaccino anti HZ è indicato per la prevenzione dell'Herpes Zoster (HZ) e della nevralgia post-erpetica (PHN) nei soggetti di età pari o superiore ai 50 anni. Il vaccino anti HZ

agisce contrastando la riattivazione e replicazione virale del VZV, già presente e latente all'interno dei gangli nervosi delle radici sensitive del midollo spinale e craniale. Non è un vaccino terapeutico e non è indicato per il trattamento dell'HZ o della PHN.

Il vaccino anti HZ oggi disponibile necessita di cautela nella catena della distribuzione e va conservato e trasportato refrigerato tra 2 e 8°C, al fine di garantire la stabilità nel tempo della formulazione <sup>[52]</sup>.

### ***Efficacia clinica del vaccino anti HZ***

L'efficacia clinica del vaccino anti HZ a virus vivo attenuato, ceppo Oka/Merck, è stata dimostrata da due ampi studi clinici di fase III (oltre 38.000 soggetti di età 60 e 22.000 soggetti di età 50-59) <sup>[53,54]</sup>. Il vaccino anti HZ riduce significativamente il rischio di sviluppare lo zoster e la nevralgia post erpetica ed ha un effetto anche sulla riduzione del dolore acuto e cronico associato allo zoster.

Lo studio SPS (Shingle Prevention Study) <sup>[53]</sup> ha coinvolto 38.546 soggetti di età pari o superiore a 60 anni, che sono stati randomizzati a ricevere una dose singola del vaccino anti HZ (n= 19.270) o placebo (n= 19.276). La durata media del follow-up nello SPS è stata di 3,1 anni. L'efficacia del vaccino è stata del 51% verso l'incidenza di HZ e del 61% verso il peso della malattia (Burden of Illness = BOI), misurato attraverso un endpoint che include l'incidenza, la gravità, la durata del dolore e il disagio associato all'HZ. L'incidenza di nevralgia post-erpetica (PHN) è stata ridotta del 67% nei soggetti vaccinati.

Fra i casi confermati di HZ, i soggetti vaccinati hanno avuto una durata media del dolore e del disagio correlati all'HZ più breve rispetto ai soggetti del gruppo placebo <sup>[49]</sup>. Il vaccino risulta essere più efficace nel ridurre la gravità dell'HZ e l'incidenza di PHN nei soggetti di età superiore a 70 anni mentre si è rivelato meno efficace nel prevenire lo sviluppo di HZ nei soggetti più anziani <sup>[55]</sup>. Non è risultata alcuna differenza tra i due gruppi (vaccino e placebo) nella distribuzione di HZ per regione dermatomera, indicando che il vaccino è altrettanto efficace nel prevenire l'HZ qualunque sia il dermatomero interessato <sup>[55]</sup>.

Lo studio di efficacia e sicurezza ZEST (Zoster Efficacy and Safety Trial) ha coinvolto più di 22.000 adulti di età compresa 50-59 e ha dimostrato che, rispetto al placebo, il vaccino anti HZ riduce l'incidenza di HZ del 69,8%. L'efficacia vaccinale è simile a quella osservata nei soggetti di età 60-69 e maggiore di quella rilevata nei soggetti oltre 70 anni di età <sup>[54]</sup>.

L'efficacia nel ridurre l'incidenza della nevralgia post-erpetica e il carico della malattia

misurato come BOI rimane stabile indipendentemente dall'età. Il beneficio offerto dal vaccino nel prevenire l'incidenza di HZ è massimo nel gruppo di età più giovane, a partire dai 50 anni di età, mentre l'efficacia verso la prevenzione della PHN e della severità della malattia è massima nei soggetti più anziani. L'efficacia nel prevenire l'HZ è, infatti, del 70% nei soggetti di età 50-59 mentre l'efficacia nel ridurre i casi di HZ severi e i casi di PHN è massima nelle fasce di età più anziane, in cui si manifestano comunque i 2/3 dei casi di PHN (Tabella I); infine il vaccino è risultato efficace nel ridurre l'interferenza della patologia sulla qualità di vita quotidiana del 66% nei soggetti oltre 60 anni di età<sup>[56]</sup>.

**Tabella I - Efficacia del vaccino (VE) anti Herpes Zoster contro l'Herpes Zoster (HZ), la nevralgia post-erpetica (PHN) e il Burden of Illness (BOI), stratificata per età [53,54]**

Gruppi di età	50-59	60-69	≥70
Efficacia del vaccino			
VE HZ	70%	64%	38%
VE PHN	-	66%	67%
VE BOI	-	66%	55%

#### *Durata della protezione vaccinale*

Per monitorare l'efficacia del vaccino anti HZ nel tempo è stato condotto uno studio di persistenza a breve termine (STPS), con follow-up mediano di 1,2 anni, avviato nel 2004 come studio secondario dello SPS. Nel corso dello STPS, ai soggetti che avevano ricevuto il placebo è stato offerto il vaccino. L'efficacia stimata nel follow up STPS è stata del 39,6% verso HZ, del 60,1% verso la PHN e del 50,1% verso il BOI. Lo studio di persistenza a lungo termine (LTPS) ha valutato la durata della protezione contro HZ, PHN e BOI in circa un terzo dei soggetti precedentemente vaccinati nello studio SPS e nel gruppo vaccino dello STPS ed ha esteso il follow-up a 12 anni dopo la vaccinazione con un follow-up medio di 9,7 anni. L'efficacia stimata del vaccino nello studio LTPS (in soggetti di 70 anni e oltre) è stata del 21% per l'incidenza di HZ, 35% per l'incidenza di PHN e 37% per HZ BOI<sup>[52]</sup>.

I dati di follow-up a lungo termine (studi fino a 10 anni dopo la vaccinazione in ≥ 60 anni) hanno mostrato una efficacia persistente, anche se la protezione diminuisce gradualmente nel tempo e con l'aumentare dell'età del paziente. Attualmente non sono disponibili informazioni sull'effetto di ulteriori vaccinazioni di richiamo. Uno studio (protocollo 029) è in corso per valutare l'immunogenicità e la sicurezza di una dose di richiamo a 10 anni tra i partecipanti al primo studio principale SPS<sup>[57]</sup>.

### ***Effectiveness del vaccino ZOSTAVAX nel prevenire l'HZ e la PHN***

L'efficacia del vaccino verso l'HZ e la PHN è confermato da studi di effectiveness (real-life o efficacia di campo). In USA a partire dal 2007 si sono resi disponibili i primi dati di effectiveness<sup>[58]</sup> ottenuti dallo studio condotto su una popolazione di oltre 75.000 soggetti vaccinati, di 60 anni di età e oltre, del Sud California Kaiser Permanent. Nel complesso, il vaccino è stato associato ad una riduzione del 55% nell'incidenza di HZ, sulla base dei 5.434 casi di HZ identificati nello studio (6,4 casi ogni 1.000 persone all'anno tra individui vaccinati e 13,0 casi ogni 1.000 persone all'anno tra individui non vaccinati). I soggetti vaccinati contro l'HZ avevano anche un ridotto rischio di HZ oftalmico (HR 0,37; 95% CI, 0,23; 0,61) e di ospedalizzazioni codificate come HZ (HR 0,35; 95% CI, 0,24; 0,51).

Ulteriori dati di effectiveness provengono da uno studio condotto in USA nel 2007-2009 su una coorte di oltre 766.000 soggetti oltre i 65 anni di età, assistiti nell'ambito del sistema Medicare, immunocompetenti oltre ad alcuni casi di soggetti immunocompromessi al momento della vaccinazione o durante il follow-up<sup>[59]</sup>. I risultati di effectiveness verso l'Herpes Zoster (48%) e verso la prevenzione della PHN (59%) sono stati molto simili a quelli degli studi SPS e ZEST. In sintesi questo studio conferma la efficacia di campo verso PHN e HZ; i dati relativi alla sola popolazione immunocompromessa hanno rilevato una effectiveness verso HZ pari al 37% (95% CI 6-58).

### ***Immunogenicità del vaccino anti HZ***

Anche se risposte immunologiche indotte dal vaccino sono misurabili, sia per l'immunità cellulo- mediata che umorale, non esiste un correlato immunologico di protezione. La funzione degli anticorpi non è chiara mentre il sistema cellulo-mediato è direttamente responsabile del controllo del virus a livello dei gangli nervosi. Sono state condotte comunque valutazioni di immunogenicità sia nei due studi principali SPS e ZEST che in altri studi specifici di immunogenicità e sicurezza.

Su un sottogruppo di pazienti inclusi nello SPS<sup>[53]</sup> è stata valutata la risposta immunitaria indotta dal vaccino e nei vaccinati è stato rilevato sia un incremento nei livelli anticorpali anti VZV che un aumento dell'attività cellulo-mediata (CMI) VZV-specifica rispetto ai non vaccinati, persistente per i 3 anni di follow-up, maggiore nei soggetti di età compresa tra 60-69 rispetto ai soggetti di età superiore ai 70. La risposta CMI VZV-specifica nella prima settimana dopo l'insorgenza del rash da HZ correla con il decremento della severità della malattia e del verificarsi della PHN, suggerendo un effetto protettivo della CMI. Il vaccino anti HZ e la malattia

naturale inducono livelli di VZV CMI comparabili<sup>[60]</sup>.

Lo studio ZEST [54] ha rilevato in una sotto-coorte dei soggetti arruolati livelli di anticorpi anti VZV, misurati con il test gpELISA, di 2,3 volte maggiori nei vaccinati ( $p < 0,001$ ).

### *Sicurezza del vaccino anti HZ*

Il profilo di sicurezza del vaccino anti HZ è buono, dimostrato in studi clinici che hanno coinvolto più di 32.000 adulti e da dati post-marketing a partire dalla iniziale approvazione nel 2006.

Questi dati hanno condotto l'EMA/CHMP in Europa a considerare favorevole il rapporto rischio-beneficio del vaccino anti HZ ceppo Oka/Merck nella prevenzione dell'Herpes Zoster e della nevralgia post-erpetica (PHN) in soggetti  $> 50$  anni, rilasciando l'autorizzazione all'immissione in commercio<sup>[61]</sup>.

Nello Shingles Prevention Study (SPS)<sup>[53]</sup> i 38.546 soggetti che hanno ricevuto o una dose di vaccino anti zoster o il placebo sono stati monitorati per la sicurezza per tutta la durata dello studio. L'incidenza complessiva di reazioni avverse al sito di iniezione è stata significativamente superiore nei soggetti vaccinati rispetto ai soggetti che hanno ricevuto il placebo (48% per i vaccinati e 17% per il placebo). Nei 42 giorni post-vaccinazione del periodo di monitoraggio nello studio SPS, il numero di casi di rash zoster-simile riportato tra tutti i soggetti è stato ridotto (17 per i vaccinati, 36 per il placebo). Il ceppo selvaggio del VZV è stato rilevato in 25 di questi campioni (5 per i vaccinati, 20 per il placebo). Il ceppo del VZV Oka/Merck non è stato trovato in nessuno di questi campioni.

Nello Studio ZEST in soggetti di età compresa tra 50 e 59 anni [54], l'incidenza complessiva di eventi avversi al sito d'iniezione correlati al vaccino è stata significativamente maggiore per i soggetti vaccinati rispetto ai soggetti che hanno ricevuto il placebo (63,9% per i vaccinati e 14,4% per il placebo). La maggior parte di questi eventi avversi è stata riportata come di lieve entità. Nello studio ZEST, entro il periodo di 42 giorni successivi alla vaccinazione, 34 soggetti (19 per i vaccinati e 15 per il placebo) hanno riportato l'insorgenza di rash zoster-simile non al sito d'iniezione. Il ceppo Oka/Merck del VZV non è stato rinvenuto in nessuno dei campioni.

Il rischio di eventi avversi sistemici (SAE) è stato valutato in un trial su circa 12.000 soggetti di età superiore a 60 anni. Entro i 42 giorni dalla somministrazione di vaccino o placebo si sono rilevati SAE nell'1,41% dei vaccinati vs. 1,12% per il placebo, con un rischio relativo non significativo di 1,26 (95% CI: 0,91; 1,73) che indica una differenza non statisticamente significativa tra i due gruppi<sup>[62]</sup>.

Anche in soggetti immunocompromessi (Protocol 017) <sup>[52]</sup> non sono state riscontrate differenze statisticamente significative per gli eventi avversi nel gruppo vaccinati vs placebo durante il periodo di follow up di 42 giorni post-vaccinazione.

Dopo la commercializzazione del vaccino sono stati effettuati studi osservazionali su larga scala. Il "Vaccine Datalink Study" [63], sponsorizzato dal CDC statunitense, ha arruolato in totale 193.083 adulti di oltre 50 anni vaccinati dal 1 gennaio 2007 al 31 dicembre 2008. La frequenza di effetti collaterali in seguito a vaccinazione anti HZ era simile a quella dei dati pre-registrativi. Non è stato riscontrato alcun incremento del rischio di eventi cerebrovascolari, cardiovascolari, meningite, encefalite, encefalo-mielite, encefalopatia, sindrome di Ramsay-Hunt e paralisi di Bell.

Un altro studio osservazionale post-marketing è stato condotto nell'ambito del Kaiser Permanent Northern California (KPNC), ente americano per l'assistenza sanitaria, per valutare la sicurezza della vaccinazione anti HZ in 29.000 soggetti di oltre 60 anni. L'analisi non ha identificato alcun rischio di sicurezza, né nella popolazione globale arruolata nello studio, né nelle analisi dei sottogruppi, inclusi i soggetti 80 anni, i pazienti con patologie coronariche, BPCO, diabete mellito e in quelli riceventi almeno un'altra vaccinazione concomitante <sup>[64]</sup>.

#### ***Immunogenicità e sicurezza del vaccino anti Herpes Zoster in situazioni particolari***

È stato dimostrato che il vaccino è sicuro anche quando somministrato a soggetti con anamnesi positiva per Herpes Zoster. In uno studio clinico randomizzato, in doppio cieco, placebo-controllato, condotto in soggetti di età pari o superiore a 50 anni, i livelli di risposta anticorpale anti VZV sono risultati simili in soggetti con anamnesi HZ positiva (oltre 5 anni prima della vaccinazione) rispetto a soggetti con anamnesi HZ negativa e il profilo di sicurezza è stato generalmente simile a quello rilevato nel corso dello studio SPS <sup>[65]</sup>. La sicurezza del vaccino in soggetti adulti con anamnesi documentata di Herpes Zoster è stata confermata anche vaccinando i 420 soggetti del gruppo placebo del SPS, che avevano presentato un episodio di HZ nei 5 anni precedenti <sup>[66]</sup>.

Il vaccino è sicuro anche in soggetti VZV-sieronegativi e può essere somministrato indipendentemente dall'anamnesi di varicella: due studi condotti in soggetti VZV-sieronegativi o con bassa sieropositività hanno dimostrato che le reazioni avverse locali e sistemiche sono state simili a quelle riportate da altri soggetti che hanno ricevuto il vaccino anti HZ in altri studi clinici. Non sono stati segnalati casi di varicella o eruzioni cutanee zosteriformi <sup>[67,68]</sup>.

Il vaccino anti HZ può essere co-somministrato con il vaccino antinfluenzale infatti uno studio randomizzato in doppio cieco, controllato con placebo, ha dimostrato che la co-somministrazione con il vaccino antinfluenzale induce una risposta anticorpale anti-VZV misurata 4 settimane post-vaccinazione simile a quella indotta dal vaccino anti HZ somministrato da solo. Il vaccino anti HZ somministrato simultaneamente con il vaccino influenzale è stato generalmente ben tollerato. Durante lo studio non sono stati osservati eventi avversi gravi correlati al vaccino e l'incidenza complessiva di eventi avversi sistemici era simile in entrambi i gruppi<sup>[69]</sup>.

La somministrazione concomitante del vaccino anti HZ con il vaccino pneumococcico polisaccaridico 23-valente ha evidenziato una ridotta immunogenicità del vaccino anti HZ pur non essendo emerse differenze significative nel profilo di sicurezza<sup>[70]</sup>.

In uno studio clinico randomizzato, in doppio cieco, placebo-controllato, in 206 soggetti trattati con terapia corticosteroidica per via sistemica, cronica/di mantenimento (dose giornaliera 5-20 mg prednisolone), il vaccino anti HZ si è dimostrato sicuro e, rispetto al placebo, ha indotto un più alto livello di anticorpi VZV-specifico a 6 settimane dalla vaccinazione<sup>[52]</sup>.

### *Dati farmaco-economici*

Insomma degli studi disponibili a livello internazionale ha dimostrato il favorevole profilo farmaco-economico del vaccino anti Herpes Zoster<sup>[71]</sup>.

Lo studio italiano più ampio stima l'incidenza di zoster in 157,000 nuovi casi all'anno, il 73% dei quali in soggetti adulti<sup>[12]</sup>. Lo stesso studio ha rilevato la proporzione delle PHN sviluppate, le cure mediche ad esse associate e i relativi costi nei soggetti immunocompetenti con età uguale o superiore a 50 anni potenzialmente eleggibili per la vaccinazione. I costi totali di HZ e PHN sono stimati in più di €41 milioni/anno (cure primarie, ospedalizzazioni): infatti i costi diretti medi sono stimati in €166 (per HZ) e €560 (per PHN) (incluso i pazienti ricoverati). In media un paziente è ospedalizzato da 8 a 10 giorni con un costo di €2.700. I costi indiretti sono stimati in un terzo del costo totale della malattia, cioè €13 milioni /anno.

Un recente studio di costo-efficacia<sup>[73]</sup> ha misurato l'impatto della vaccinazione su soggetti con età maggiore o uguale a 65 anni e nella fascia di età 70-79 anni, ritenendo la vaccinazione costo-efficace. In Italia è stato condotto uno studio di valutazione economica, mettendo a confronto un intervento sperimentale che prevedeva la somministrazione del vaccino anti HZ con un intervento di controllo riferito all'attuale strategia terapeutica, nella popolazione oltre 50 anni per la prevenzione dell'HZ e della PHN<sup>[74]</sup>. L'analisi ha dimostrato che il programma di vaccinazione contro l'Herpes Zoster e la PHN risulta costo efficace sia nella prospettiva sociale che del terzo pagante nei soggetti tra 60 e 79 anni.

### **Raccomandazioni degli Esperti**

L'Herpes Zoster è una malattia molto grave che costituisce un primario problema di sanità pubblica: colpisce almeno 150 mila italiani ogni anno, in gran parte anziani, dura a lungo, si caratterizza per una serie di importanti sintomi quale dolore molto intenso, ed è gravata da numerose complicanze, prima tra tutte la nevralgia post erpetica, che colpisce il 20% circa degli ammalati. Altre complicanze sono invalidanti e l'Herpes oculare spesso compromette la visione. La terapia è sintomatica e non risolutiva. La qualità di vita viene drasticamente ridotta: il dolore e l'astenia possono notevolmente limitare il regolare svolgimento delle comuni attività quotidiane, riducendo l'autonomia dei pazienti. I dati epidemiologici disponibili in Italia sono scientificamente robusti e coerenti con simili osservazioni in Europa e negli USA. Al carico di sofferenze causate dallo Zoster si aggiunge un importante peso economico: studi di farmaco-economia stimano un costo annuo dell'endemia di Zoster compreso tra 41 e 99 miliardi di Euro in Europa e un costo di 41 milioni in Italia<sup>[12]</sup>.

Il vaccino oggi disponibile ha un buon profilo di immunogenicità, efficacia clinica ed efficacia sul campo: in sintesi almeno la metà dei casi sarebbero evitati dalla vaccinazione con un impatto rilevante anche in termini di riduzione della severità della malattia e riduzione delle complicanze, prima fra tutte la nevralgia post erpetica. La sicurezza è ben documentata da numerosi studi e dall'esperienza di campo, soprattutto in USA, dopo l'implementazione della vaccinazione: l'incidenza di effetti collaterali è bassa e non sono noti effetti collaterali gravi. Non sono dimostrate interferenze con l'anamnesi di varicella né di precedenti episodi di zoster. Gli studi farmaco-economici prodotti documentano un profilo vantaggioso della vaccinazione anche in termini di costo per QALY.

Sebbene si tratti di un vaccino per la protezione dell'individuo e non permetta il controllo dell'agente etiologico ubiquitario, la vaccinazione anti Herpes Zoster è raccomandata con o senza finanziamento pubblico in diversi paesi nel mondo. In USA e Canada è raccomandata a partire dai 60 anni di età, rispettivamente dal 2006<sup>[75]</sup> e dal 2010. In Europa la vaccinazione è raccomandata in Austria dal 2007 (coorti 50+), in UK (coorte 70 anni e catch up nelle coorti 71-79 anni) e Germania/Sassonia (coorti 50+) dal 2010, in Svezia (coorti 50+) e in Grecia (coorti 60+ ad alto rischio) dal 2011 e in Francia (coorti da 65 a 74 anni, catch up 75-79 anni) dal 2013.

Sulla base dei dati scientifici disponibili, la migliore strategia di Sanità Pubblica consisterebbe nell'offerta del vaccino alla popolazione tra i 60 e 70 anni. L'età infatti è il principale fattore di rischio per l'HZ e la strategia basata sull'età è basata su evidenze scientifiche e consentirebbe di raggiungere anche gruppi di soggetti al di sopra dei 50 anni di età con patologie croniche nei quali l'eventuale insorgenza dell'HZ potrebbe determinare gravi complicanze.



Le modalità di offerta del vaccino alla popolazione target dovrebbero prevedere una strategia comune per garantire, progressivamente, una offerta equa compatibile con le risorse disponibili, nella convinzione che la vaccinazione sia conveniente sia in termini di qualità di vita che in termini di economia sanitaria.

Nessuna strategia vaccinale anti HZ può essere proposta senza una adeguata campagna di informazione degli operatori sanitari a partire dai medici di medicina generale. Infatti se la conoscenza del “fuoco di Sant’Antonio” è generalizzata tra la popolazione italiana, essendo la malattia storicamente associata a casi famigliari o personali dolorosi e debilitanti; e se i medici non dimenticano i casi di Herpes Zoster che hanno visto, praticamente nulla è la conoscenza dell’opportunità vaccinale.

In sintesi, la vaccinazione anti Herpes Zoster può contribuire a migliorare la Salute della popolazione adulta e costituire un elemento importante delle strategie vaccinali dell’adulto che in forma integrata considerino rilevante la prevenzione, garantendo che l’invecchiamento di un individuo si associ il più possibile ad una vita attiva e in salute.

#### Bibliografia

1. Richter ER, Dias JK, Gilbert JE 2nd, Atherton SS. Distribution of herpes simplex virus type 1 and varicella zoster virus in ganglia of the human head and neck. *J Infect Dis.* 2009; 200(12):1901-6.
2. Pinchinat S, Cebrián-Cuenca AM, Bricout H, Johnson RW. Similar herpes zoster incidence across Europe: results from a systematic literature review. *BMC Infect Dis.* 2013; 13:170.
3. Miller E, Marshall R, Vurdien J. Epidemiology, outcome and control of varicella-zoster infection. *Rev Med Microbiol.* 1993; 4:222-30.
4. Bowsher D. The lifetime occurrence of herpes zoster and prevalence of post-herpetic neuralgia: A retrospective survey in an elderly population. *Eur J Pain.* 1999; 3(4):335-42.
5. Hope-Simpson RE. Postherpetic neuralgia. *J R Coll Gen Pract* 1975; 25:571-5.
6. Johnson RW, McElhaney J, Pedalino B, Levin M. Prevention of herpes zoster and its painful and debilitating complications. *Int J Infect Dis.* 2007; 11(Suppl 2):S43-8.
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; 82(11):1341-9.
8. Whitley RJ, Volpi A, McKendrick M, V, Oaklander AL. Management of herpes zoster and post-herpetic neuralgia now and in the future. *J Clin Virol.* 2010; 48(Suppl 1):S20-8.
9. Chidiac C, Bruxelles J, Daures JP et al. Characteristics of patients with herpes zoster on presentation to practitioners in France. *Clin Infect Dis.* 2001; 33:62-9.
10. Heymann AD, Chodick G, Karpati T, et al. Diabetes as a risk factor for herpes zoster infection: results of a population-based study in Israel. *Infection.* 2008; 36:226-30.
11. Okamoto S, Hata A, Sadaoka K, Yamanishi K, Mori Y. Comparison of Varicella-Zoster Virus-Specific Immunity of Patients with Diabetes Mellitus and Healthy Individuals. *J Infect Dis.* 2009; 200:1606-10.
12. Gialloreti LE, Merito M, Pezzotti P, et al. Epidemiology and economic burden of herpes zoster and post-herpetic

- neuralgia in Italy: a retrospective population-based study. *BMC Infect Dis.* 2010; 10:230
13. Gabutti G, Serenelli C, Cavallaro A, Ragni P. Herpes Zoster Associated Hospital Admissions in Italy: Review of the Hospital Discharge Forms. *Int J Environ Res Public Health.* 2009; 6(9):2344-53.
  14. Scott FT, Johnson RW, Leedham-Green M, Davies E, Edmunds WJ, Breuer J. The burden of Herpes Zoster: a prospective population based study. *Vaccine.* 2006; 24(9):1308-14.
  15. Johnson RW. Herpes zoster-predicting and minimizing the impact of post-herpetic neuralgia. *J Antimicrob Chemother.* 2001; 47(Suppl T1):1-8.
  16. Dworkin RH, Portenoy RK. Proposed classification of herpes zoster pain. *Lancet* 1994; 343:1648.
  17. Dworkin RH, Schmader KE. Treatment and prevention of postherpetic neuralgia. *Clin Infect Dis.* 2003; 36:877-82.
  18. Reda H, Greene K, Rice FL, Rowbotham MC, Petersen KL. Natural history of herpes zoster: late follow-up of 3.9 years (n=43) and 7.7 years (n=10). *Pain.* 2013; 154(10):2227-33.
  19. Opstelten W, Mauritz JW, de Wit NJ, van Wijck AJ, Stalman WA, van Essen GA. Herpes zoster and postherpetic neuralgia: incidence and risk indicators using a general practice research database. *Fam Pract* 2002; 19(5):471-5.
  20. Franco E, Perinetti E, Marchettini P, et al. Proportion of post herpetic neuralgia among patients with herpes zoster in Italy - a multicenter prospective observational study (Heroes study). EUGMS Venice 2-4 Oct 2013, Poster session.
  21. Meister W, Neiss A, Gross G et al. Demography, symptomatology, and course of disease in ambulatory zoster patients. A physician-based survey in Germany. *Intervirolgy* 1998; 41(7):272-7.
  22. Gnann JW Jr, Whitley RJ. Clinical practice. Herpes zoster. *N Engl J Med.* 2002; 347(5):340-6.
  23. Ragozzino MW, Melton LJ 3rd, Kurland LT, Chu CP, Perry HO. Population-based study of herpes zoster and its sequelae. *Medicine (Baltimore)* 1982; 61(5):310-6.
  24. Pavan-Langston D. Ophthalmic Zoster. In: Arvin AM, Gershon AA. *Varicella-Zoster Virus - Virology and Clinical Management.* Cambridge: Cambridge University Press. 2000; p. 276-98.
  25. Opstelten W, Zaal MJ. Managing ophthalmic herpes zoster in primary care. *BMJ.* 2005; 331:147-51.
  26. Kang JH, Ho JD, Chen YH, Lin HC. Increased risk of stroke after a herpes zoster attack: a population-based follow-up study. *Stroke.* 2009; 40(11):3443-8.
  27. Katz J, Cooper EM, Walthers RR, Sweeney EW, Dworkin RH. Acute pain in herpes zoster and its impact on health-related quality of life. *Clin Infect Dis.* 2004; 39(3):342-8.
  28. Katz J, Melzack R. Measurement of pain. *Surg Clin North Am.* 1999; 79(2):231-52.
  29. Scott FT, Leedham-Green ME, Barrett-Muir WY, et al. A study of shingles and the development of postherpetic neuralgia in East London. *J Med Virol.* 2003; 70(Suppl 1):S24-S30.
  30. Schmader K, Gnann JW, Watson CP. The Epidemiological, Clinical, and Pathological Rationale for the Herpes Zoster Vaccine. *J Infect Dis.* 2008; 197:S207-15.
  31. Drolet M, Brisson M, Schmader K, et al. Predictors of postherpetic neuralgia among patients with herpes zoster: a prospective study. *J Pain.* 2010; 11(11):1211-21.
  32. De Moragas JM, Kierland RR. The outcome of patients with herpes zoster. *AMA Arch Derm.* 1957; 75:193-6.
  33. McElhanev JE. Herpes zoster: a common disease that can have a devastating impact on patients' quality of life. *Expert Rev Vaccines.* 2010; 9:27-30.
  34. Gilden DH, Cohrs RJ, Mahalingam R. VZV vasculopathy and postherpetic neuralgia: progress and perspective on antiviral therapy. *Neurology.* 2005; 64(1):21-5.
  35. Gershon A. *Varicella and Herpes Zoster: Clinical Diseases and Complications.* Herpes 2006; 13:4-8.
  36. Volpi A. Severe complications of herpes zoster. *Herpes.* 2007; 14(Suppl 2):35-9.
  37. Di Luzio Papparati U, Arpinelli F, Visonà G. Herpes zoster and its complications in Italy: an observational survey.

- J Infect. 1999; 38(2):116-20.
38. Volpi A, Gross G, Hercogova J, Johnson RW. Current management of herpes zoster: the European view. *Am J Clin Dermatol.* 2005; 6(5):317-25.
  39. Johnson RW, Wasner G, Saddier P, Baron R. Postherpetic neuralgia: epidemiology, pathophysiology and management. *Expert Rev Neurother.* 2007; 7:1581-95.
  40. Di Legami V, Gianino MM, Ciolfi degli Atti M, et al. Epidemiology and costs of herpes zoster: Background data to estimate the impact of vaccination. *Vaccine.* 2007; 25:7598-604.
  41. Drolet M, Oxman MN, Levin MJ, et al. Vaccination against herpes zoster in developed countries. State of the evidence. *Hum Vaccin Immunother.* 2013; 9(5):1177-84.
  42. Christo PJ, Hobelmann G, Maine DN. Post-herpetic neuralgia in older adults: evidence-based approaches to clinical management. *Drugs Aging.* 2007; 24:1-19.
  43. Hempenstall K, Nurmikko TJ, Johnson RW, AHern RP, Rice A. Analgesic therapy in postherpetic neuralgia: a quantitative systematic review. *PLoS Med.* 2005; 2(7):e164.
  44. Johnson RW. Zoster-associated Pain: What is Known, Who is at Risk and How Can it be Managed? *Herpes* 2007; 14(Suppl 2):30-4.
  45. Attal N, Cruccu G, Baron R, et al. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. *Eur J Neurol.* 2010; 17:1113-23.
  46. Rossi A. Health Search CSD LPD, SIMG, 2011. Dati non pubblicati
  47. Volpi A, Gatti A, Serafini G. Clinical and psychosocial correlates of acute pain in herpes zoster. *J Clin Virol.* 2007; 38(4):275-9.
  48. Volpi A, Gatti A, Pica F, Bellino S, Marsella LT, Sabato AF. Clinical and psychosocial correlates of post-herpetic neuralgia. *J Med Virol.* 2008; 80(9):1646-52.
  49. Coplan PM, Schmader K, Nikas A, et al. Development of a measure of the burden of pain due to herpes zoster and postherpetic neuralgia for prevention trials: adaptation of the brief pain inventory. *J Pain.* 2004; 5:344-56.
  50. Oster G, Harding G, Dukes E, Edelsberg J, Cleary PD. Pain, Medication Use, and Health-Related Quality of Life in Older Persons With Postherpetic Neuralgia: Results From a Population-Based Survey. *J Pain.* 2005; 6(6): 356-63.
  51. Jensen MP, Chodroff MJ, Dworkin RH. The impact of neuropathic pain on health-related quality of life. Review and implications. *Neurology.* 2007; 68(15):1178-82.
  52. EMA SPC Zostavax available at URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000674/WC500053462.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000674/WC500053462.pdf)
  53. Oxman MN, Levin MJ, Johnson GR, et al. A vaccine to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults. *N Engl J Med.* 2005; 352:2271-84.
  54. Schmader KE, Levin MJ, Gnann JW et al. Efficacy, safety and tolerability of herpes zoster vaccine in persons aged 50-59 years. *Clin Infect Dis* 2012; 54:922-928.
  55. Sanford M, Keating GM. Zoster vaccine (Zostavax®): a review of its use in preventing herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults. *Drugs Aging.* 2010; 27:159-76.
  56. EUnetHTA. Pilot Relative Effectiveness Assessment on Zostavax. WP-SA-1. Sept. 2013. V4.0. Available at URL: <http://www.eunetha.eu/news/pilot-rapid-assessment-zostavax-prevention-herpes-zoster-available>
  57. US NIH. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01245751>. 2012
  58. Tseng HF, Smith N, Harpaz R, Bialek SR, Sy LS, Jacobsen SJ. Herpes zoster vaccine in older adults and the risk of subsequent herpes zoster disease. *JAMA.* 2011; 305:160-6.
-

59. Langan SM, Smeeth L, Margolis DJ, Thomas SL. Herpes Zoster Vaccine Effectiveness against Incident Herpes Zoster and Post-herpetic Neuralgia in an Older US Population: A Cohort Study. *PLOS Med.* 2013; 10(4):e1001420.
60. Weinberg A, Zhang JH, Oxman MN, et al. Varicella-zoster virus-specific immune responses to herpes zoster in elderly participants in a trial of a clinical effective zoster vaccine. *J Infect Dis.* 2009; 200:1068-77.
61. EMA. ZOSTAVAX(R) scientific discussions. 2006, 2007
62. Murray AV, Reisinger KS, Kerzner B, et al. Safety and tolerability of zoster vaccine in adults  $\geq 60$  years old. *Hum Vaccin.* 2011; 7(11):1130-6.
63. Tseng HF, Liu A, Sy L, et al. Safety of zoster vaccine in adults from a large managed-care cohort: a Vaccine Safety Datalink study. *J Intern Med.* 2012; 271:510-20.
64. Baxter R, Tran TN, Hansen J, et al. Safety of Zostavax™. A cohort study in a managed care organization. *Vaccine.* 2012; 30:6636-41.
65. Mills R, Tyring SK, Levin MJ et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of zoster vaccine in subjects with a history of herpes zoster. *Vaccine.* 2010; 28:4204-9.
66. Morrison VA, Oxman MN, Levin MJ, et al. Safety of Zoster Vaccine in Elderly Adults Following Documented Herpes Zoster. *J Infect Dis.* 2013; 208(4):559-63.
67. Diaz C, Dentico P, Gonzalez R, et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of a two-dose regimen of high-titer varicella vaccine in subjects  $>$  or  $= 13$  years of age. *Vaccine.* 2006; 24:6875-85.
68. Macaladad N, Marcano T, Guzman M, et al. Safety and immunogenicity of a zoster vaccine in varicella-zoster virus seronegative and low-seropositive healthy adults. *Vaccine.* 2006; 25:2139-44.
69. Kerzner B, Murray AV, Cheng E, et al. Safety and immunogenicity profile of the concomitant administration of ZOSTAVAX and inactivated influenza vaccine in adults aged 50 and older. *J Am Geriatr Soc.* 2007; 55(10):1499-507.
70. MacIntyre CR, Egerton T, McCaughey M, et al. Concomitant administration of zoster and pneumococcal vaccines in adults 60 years old. *Hum Vaccin.* 2010; 6:18-26.
71. Keating GM. Shingles (Herpes zoster) vaccine (Zostavax): a review of its use in the prevention of herpes zoster and postherpetic neuralgia in adults aged  $> 50$  years. *Drugs.* 2013; 73(11):1227-44.
72. Bouhassira D, Chassany O, Gaillat J, et al. Patient perspective on herpes zoster and its complications: an observational prospective study in patients aged over 50 years in general practice. *Pain.* 2012; 153(2):342-9.
73. Bresse X, Annemans L, Préaud E, Bloch K, Duru G, Gauthier A. Vaccination against herpes zoster and postherpetic neuralgia in France: a cost effectiveness analysis. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* 2013; 13(3):393-406.
74. Ruggieri M. Analisi di costo-efficacia del vaccino contro l'herpes zoster e la nevralgia posterpetica in Italia. 6° Congresso Nazionale SIHTA. Bari 7-9 Novembre 2013. Comunicazione orale.
75. CDC. Prevention of Herpes Zoster. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR.* 2008; 57:RR-5.

## Referente

Prof. Elisabetta Franco

Dipartimento di Biomedicina e Prevenzione

Università degli Studi di Roma Tor Vergata

Via Montpellier, 1 - 00133 Roma

Tel. 06 72596122 - Fax 06 2025285

E-mail: franco@med.uniroma2.it

---

## Norme editoriali e modalità di abbonamento

---

La collaborazione è aperta a tutti e gli articoli firmati impegnano esclusivamente la responsabilità degli Autori. La Direzione si riserva in ogni caso l'accettazione dei lavori. La proprietà letteraria ed artistica di quanto pubblicato è riservata alla Rivista. È autorizzata la riproduzione anche parziale di quanto pubblicato su *Igiene e Sanità Pubblica* purché ne sia citata la fonte.

I lavori, apolitici ed inediti, debbono essere inviati a *Igiene e Sanità Pubblica* presso:

- Istituto Superiore di Studi Sanitari "Giuseppe Cannarella"  
Referente: Flavia Battioni - e-mail: [flaviabattioni@libero.it](mailto:flaviabattioni@libero.it)

specificando quale sia il referente fra gli Autori citati nel lavoro con indicazione completa del recapito (qualifica, istituto/ente di appartenenza, indirizzo, telefono, fax, e-mail).

I lavori degli abbonati godono della precedenza nella pubblicazione. Gli articoli dovranno pervenire alla *Redazione di Igiene e Sanità Pubblica* su supporto magnetico o per e-mail, utilizzando un formato di tipo diffuso (ambiente Windows). Il materiale inviato, anche se non pubblicato, non verrà restituito.

Ogni articolo dovrà essere così composto:

- Titolo (in italiano e inglese)
- Nome e Cognome (per esteso) di ogni autore
- Ad ogni autore deve corrispondere una sola qualifica ed un solo ente. Si prega di utilizzare solo i seguenti simboli per distinguere le qualifiche degli autori: \* ° o ^. Ognuno di questi simboli può essere ripetuto fino a tre volte (\*, \*\*, \*\*\*; °, °°, °°, ^, ^ ^, ^ ^ ^). Come nell'esempio: Francesco Rossi\*, Giorgio Verdi\*\*, Maria Teresa Gialli\*\*\*, Riccardo Bianchi°, Barbara Viola°, Alice Celesti°, Carlo Blu ^, Omar Neri ^ ^, Vittorio Grigi ^ ^ ^.
- Parole chiave, massimo 4 in italiano e in inglese.
- Riassunto, non deve superare i 500 caratteri e deve essere redatto in italiano, e inglese, utilizzando un linguaggio conciso, evitando le abbreviazioni ed usando la terza persona. In conformità a raccomandazione dell'Unesco è desiderabile che il riassunto-sommario sia posto all'inizio del lavoro e contenga, nell'ordine, lo scopo delle indagini che ne formano l'oggetto, le osservazioni eseguite, le conclusioni tratte, nonché, se possibile, i punti essenziali di ogni teoria, apparecchio o tecnica avente carattere di novità. Gli Autori sono pregati di rivedere accuratamente il riassunto-sommario, eliminando parole non strettamente necessarie, chiarendo eventuali punti oscuri e facendo particolare attenzione alla terminologia scientifica, ai nomi propri, ai dati numerici ed alle formule chimiche e matematiche.
- Articolo, massimo 18.000 caratteri spazi inclusi (8 pagine compresa la bibliografia), €220,00. Per ogni ulteriore pagina (2.700 caratteri spazi inclusi) il costo è fissato a €15,00.
- Tabelle e grafici/immagini fino ad un massimo di 3 per articolo sono inclusi nel contributo. Gli eventuali grafici e tabelle dovranno in ogni caso essere accompagnati dai dati grezzi necessari per la loro realizzazione. Per ogni grafico/immagine e tabella in più il costo è fissato a €15,00.

Per gli estratti (solo in formato digitale) rivolgersi all'Editore: [abbonamenti@panoramasanita.it](mailto:abbonamenti@panoramasanita.it).

### Costo dell'abbonamento per l'anno 2014

Ordinario (Enti, Aziende) 75 euro, Personale (Individuale) 60 euro, Abbonamento Socio SItI 55 euro.

Esteri 100 euro.

Il versamento va effettuato sul c/c postale 89920847 intestato a Edizioni Panorama della Sanità- Roma, o a mezzo bonifico bancario Banca Popolare di Sondrio IBAN IT10N056960321100008992X72.

Inviare all'editore Edizioni Panorama della Sanità per lettera o fax comunicazione dell'avvenuto versamento per dare corso all'invio della Rivista.

Per ogni controversia è competente il Foro di Roma. L'Amministrazione non risponde di eventuali disguidi postali. I reclami devono pervenire subito dopo l'arrivo del fascicolo successivo al disguidato. Il costo del fascicolo arretrato è doppio di quello di copertina; per annata arretrata il costo è pari al canone di abbonamento ordinario dell'anno cui si riferisce, maggiorato del 50%.

## Indice

### Editoriale

<b>A. Muzzi, A. Panà</b> La cultura di Sanità pubblica e la professione infermieristica. Un'occasione da non perdere. ....	3
---	---

### Parte Scientifica e Pratica

<b>M. Panella, C. Rinaldi, K. Vanhaecht, C. Donnarumma, Q. Tozzi, F. Di Stanislao</b> Le seconde vittime in Sanità: una revisione sistematica di letteratura. ....	9
<b>C. Tereanu, S. Bettega, E. Regalia, R. Mazza, M. Greco, L. Lozza, L. Saita, C. Borreani, A. Quattrocchio</b> La mediazione volontaria nelle controversie in sanità: l'esperienza della Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori - Milano .....	29

### Note di Aggiornamento

<b>Amato A, Grisanti P, Mastropietro F, Lerone M, Cappabianca MP, Ponzini D, Piscitelli R.</b> Epidemiologia e prevenzione delle malattie drepanocitiche nell'area mediterranea e nei paesi in via di sviluppo .....	41
<b>W. Ricciardi</b> Perchè nasce un'Accademia di Sanità Pubblica, a Roma, nel 21° secolo .....	53

### Note di Approfondimento

<b>A. Scaletti, E. Lauro, P. Belfiore, B. Zamparelli, G. Liguori,</b> <b>Società Italiana di Health Horizon Scanning (SIHHS)</b> Impatto economico delle Stroke Unit in Campania .....	57
<b>E. Agozzino, M. Naddei, B. Schiavone</b> La Formazione dell'Infermiere in Day Surgery .....	81

### Nota Storica

<b>L. Renzulli</b> "Del governo tecnico sanitario degli Ospedali" di E. Ronzani – Padova, 1910 .....	93
---	----

### Politiche Vaccinali

<b>E. Franco, G. Gabutti, P. Bonanni, M. Conversano, M. Ercolani, A. Ferro, G. Icardi, M. Lazzari,</b> <b>S. Maggi, A. Rossi, S. Scotti, S. Valente, E. Vitale, A. Volpi, D. Greco</b> L'Herpes Zoster e la prevenzione vaccinale in Italia. Documento scientifico di consenso. ....	111
--	-----

## Index

- The culture of public health and the nursing profession. An opportunity not to be missed. ....	3
--	---

### Research and Practice

- Second victims of medical errors: a systematic review of the literature .....	9
- Voluntary mediation in healthcare disputes: the experience of the "Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori" in Milan (Italy) .....	29

### Update Note

- Epidemiology and screening of sickle cell anemia in the Mediterranean area and in developing countries .....	41
- A new Academy of Public Health in Rome: Why? .....	53

### In depth Note

- Economic evaluation of the stroke units in Campania .....	57
- Day surgery: the role and training needs of nurses .....	81

### Storic Note

- "Del governo tecnico sanitario degli Ospedali" (Italian) ("Hospital governance") by E. Ronzani – Padua (Italy), 1910 .....	93
--	----

### Vaccinal Politics

- Herpes Zoster and its prevention in Italy. Scientific consensus statement .....	111
---	-----