

Milano, 24 agosto 2022

## Documento di Posizione del Collegio dei Reumatologi Italiani sulla vaccinazione anti herpes zoster.

L'Herpes Zoster (HZ) è un'eruzione cutanea vescicolare, dolorosa e invalidante che può manifestarsi a qualsiasi età ed in chiunque, causata dalla riattivazione del virus varicella zoster (VZV).

Dopo l'infezione da VZV, il virus rimane latente nei gangli neurali della radice dorsale e la sua riattivazione può avvenire anche in assenza di alterazioni dello stato di salute ma è più frequente in stati di vulnerabilità immunitaria.

L'età avanzata è correlata ad una disfunzione della risposta immunitaria denominata immunosenescenza che comporta una maggiore suscettibilità alle malattie infettive. Il rischio di sviluppare l'HZ nel corso della vita è stimato intorno al 20-30% e aumenta con l'avanzare dell'età.

Il fenomeno dell'invecchiamento globale della popolazione e quindi l'aumento della popolazione fragile non può che avere impatti significativi e molteplici sulla società.

Le malattie reumatiche infiammatorie autoimmuni (AIIRD) sono associate a un aumento del rischio di infezioni dovuto alla combinazione dell'effetto immunosoppressivo delle AIIRD, alle comorbidità, all'uso di corticosteroidi e all'effetto immunosoppressivo dei farmaci antireumatici sintetici convenzionali (DMARD), dei DMARD biotecnologici (b-) e delle small molecules.

Il rischio di HZ nei pazienti con patologie autoimmuni come artrite reumatoide (RA) e artrite psoriasica (PsA), è generalmente più alto di 1,5-2 volte rispetto alla popolazione generale (1)

La copertura vaccinale contro l'HZ nei pazienti con RA e PsA si sono dimostrati subottimali con tassi <10% riportati in diversi studi (1). Una delle ragioni principali della mancata vaccinazione è verosimilmente la mancanza di precise indicazioni da parte degli operatori sanitari. La bassa copertura vaccinale suggerirebbe anche una mancanza di consapevolezza del rischio di HZ nei pazienti con RA e PsA (1).

Alla luce degli effetti clinici e psicologici causati dall'HZ e dalle sue complicanze nei pazienti colpiti, è fondamentale l'adozione di una strategia preventiva, mediante l'implementazione della vaccinazione in gruppi di età e di rischio appropriati.

Data la disponibilità in Italia del nuovo vaccino ricombinante adiuvato anti-Herpes Zoster (RZV) riteniamo utile condividere alcuni dati scientifici sull'impatto epidemiologico e clinico dell'Herpes Zoster (HZ) nei pazienti con patologie autoimmuni e sull'attuale offerta vaccinale nazionale.

### Impatto epidemiologico:

- Si stima che il **90% degli adulti abbia contratto il VZV** e sia quindi a rischio di sviluppare HZ e che almeno **1 individuo su 3 svilupperà la malattia** nel corso della propria vita. (2,3)
- In Italia, l'incidenza di HZ è 6.46/1000 persone-anno nei soggetti ≥ 50 anni d'età (4).

### Complicanze:

- La **nevralgia postherpetica** (PHN), la complicanza più temuta dell'HZ, definita come un dolore cronico e debilitante che persiste per almeno 3 mesi (>90 giorni) e può persistere per mesi e addirittura anni, può interessare fino al 30% dei soggetti (2).
- In caso di Herpes zoster oftalmico (HZO) possono presentarsi complicanze acute e croniche a livello oculare fino alla cecità
- Individui colpiti da HZ e in particolare HZO presentano un rischio aumentato da 1 a 4 volte di **eventi cardiovascolari e cerebrovascolari** (infarto del miocardio/ictus cerebrale) (5).
- I **sintomi e le complicazioni possono essere più gravi e duraturi nei pazienti immunocompromessi** (6). nei quali si può osservare anche un interessamento viscerale (meningi/cervello, polmoni, fegato) (2).

### Impatto Clinico nei pazienti reumatologici:

- I **pazienti con artrite reumatoide** (AR) hanno un rischio relativo cumulativo di contrarre HZ pari al 51%.(10).
- I **pazienti che ricevono terapia con farmaci biologici** (bDMARD), rispetto alla popolazione di controllo o senza terapia, hanno un rischio di HZ aumentato del 71% (11).
- Nei **pazienti che utilizzano farmaci inibitori dei JAK**, lo sviluppo di HZ è una complicanza emergente e rilevante.  
Nei pazienti trattati con tofacitinib, il rischio di sviluppare HZ è risultato doppio rispetto ai pazienti con AR sottoposti a biologici. Tofacitinib, inoltre è associato ad un rischio di HZ di 3 volte maggiore rispetto agli inibitori del TNF- $\alpha$ . (12) Nel trial clinico UPA di fase III sull'RA, che ha incluso 5306 pazienti con RA, il tasso di HZ era più alto nei pazienti con UPA (Upadacitinib) rispetto alla monoterapia con MTX o adalimumab + MTX, e più alto con la dose di 30 mg rispetto a quella di 15 mg (11).
- I **pazienti con LES** hanno un rischio aumentato di HZ del 150% (RR=2.50; 95% IC 2.36, 2.65). (review sistematica con metanalisi di Reigosa et al. 2021 - 13) L'uso combinato di immunosoppressori in pazienti con LES, aumenta il rischio di HZ da 5 a 17 volte, rispettivamente per 1 o  $\geq$  4 farmaci assunti in terapia combinata(14). I pazienti con LES hanno un rischio aggiuntivo del 127% (RR=2.27; 95% IC 1.75-2.94) di sviluppare una nevralgia post erpetica a 3 mesi dall'insorgenza di HZ. (15) Nei pazienti con insufficienza renale cronica e comorbidità da LES, una riacutizzazione da HZ può portare ad un rischio aggiuntivo di ERSD del 51% (aHR=1.51; 95% IC 0.34, 6.72) (16).

### Offerta Vaccinale:

Il Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale PNPV 2017-2019, per il quale è stata chiesta una proroga fino all'approvazione del nuovo PNPV, ha introdotto l'offerta attiva e gratuita della vaccinazione anti-HZ per i soggetti:

- > di 65 anni d'età
- a partire dai 50 anni di età in presenza diabete mellito, patologia cardiovascolare, BPCO, e per i soggetti destinati a terapia immunosoppressiva (17).

Sinora era disponibile in Italia un vaccino vivo attenuato (ZVL) indicato per l'immunizzazione di soggetti a partire da 50 anni d'età e controindicato nei soggetti immunocompromessi, in grado di ridurre di circa il 65% i casi di PHN, e di circa il 50% i casi clinici di HZ. L'efficacia dimostrata

nella prevenzione dei casi di HZ decresce con l'età, passando dal 70% nei cinquantenni al 41% nei settantenni (17).

Come riportato nella Circolare Ministeriale dell'8 Marzo 2021 (0008770-08/03/2021-DGPRES-MDS-P) è ora disponibile in Italia, tramite il canale pubblico, un **nuovo vaccino ricombinante adiuvato - RZV** contro l'HZ, indicato nelle persone a partire da 50 anni d'età e negli **individui ad aumentato rischio di HZ a partire da 18 anni d'età** (17).

Di seguito riportiamo i principali dati scientifici di RZV:

- ◇ **Efficacia clinica** nella prevenzione dei casi di HZ superiore al 90% in tutte le fasce di età sopra ai 50 anni.
- ◇ **Persistenza dell'efficacia** >90% almeno per 7 anni.
- ◇ Efficacia nella prevenzione della nevralgia post-erpetica e di altre complicanze > 90%.
- ◇ **Piano di sviluppo clinico nei soggetti immunocompromessi** con: HIV, trapianto autologo di cellule staminali ematopoietiche (aHSCT), trapianto di rene, soggetti con patologie onco-ematologiche e tumori solidi. I dati di immunogenicità dimostrano che il vaccino ricombinante adiuvato stimola una forte risposta immunitaria sia cellulare che umorale e l'efficacia clinica nei pazienti con aHSCT vaccinati, a 60 gg post trapianto, è pari a 68.2%(18).
- ◇ **Profilo di sicurezza elevato**, la maggior parte delle reazioni post-vaccinazione sono state di entità da lieve a moderata e di breve durata. Gli effetti indesiderati più frequentemente riportati sono stati: dolore al sito di iniezione, mialgia, affaticamento e cefalea e non è stato riportato nessun aumento di eventi avversi gravi o di patologie immunomediate rispetto al placebo (18).
- ◇ Il **ciclo vaccinale** di RZV prevede la somministrazione di due dosi, la seconda dose può essere somministrata in un arco temporale da 2 a 6 dopo la prima dose. Nei soggetti per i quali si prevede una condizione di immunodepressione per terapia o malattia, la seconda dose di RZV può essere somministrata da 1 a 2 mesi dopo la dose iniziale (18).

Le Linee guida EULAR e ACR (19,20) in considerazione del fatto che i pazienti affetti da AIIRD sono a maggior rischio di HZ rispetto alla popolazione generale, con il rischio più elevato di infezione nei pazienti con miosite infiammatoria e LES di tutte le età, consigliano la vaccinazione anti-zoster sottolineando come il nuovo vaccino ricombinante adiuvato a subunità proteica, dimostrandosi sicuro e più efficace rispetto al vaccino vivo-attenuato negli adulti anziani, possa essere utilizzato nei pazienti immunocompromessi.

Finora i dati dimostrano l'efficacia e la sicurezza del vaccino RZV nei pazienti reumatologici, con una bassa incidenza di riacutizzazioni della malattia e di effetti collaterali;

**Tenendo conto di quanto sovraesposto il CR eI ritiene di poter consigliare la vaccinazione con il nuovo vaccino ricombinante adiuvato anti-Herpes Zoster (RZV) per i pazienti affetti da malattie autoimmuni ad alto rischio di sviluppare Infezione HZ correlata.**

Tuttavia, sono indispensabili ed urgenti studi più specifici sull'immunogenicità, l'efficacia e la sicurezza nei pazienti con AIIRD, che valutino questi parametri in diversi gruppi di farmaci e con diversi farmaci della stessa classe e analizzino anche la protezione a lungo termine. Come per la vaccinazione COVID 19, l'interruzione temporanea di alcuni farmaci reumatologici potrebbe essere esplorata per aumentare l'efficacia e la durata della protezione del RZV, tenendo comunque conto della possibilità di una ricaduta della malattia.

In considerazione del profilo di efficacia e sicurezza del nuovo vaccino ricombinante adiuvato le regioni hanno provveduto a garantire l'offerta vaccinale con specifiche modalità di offerta e di percorsi vaccinali (ASL-Centri Vaccinali Ospedalieri-MMG). Si consiglia pertanto di fare riferimento alla propria regione e di prendere contatti con il servizio di igiene dell'ASL di riferimento. La raccomandazione scritta del vaccino ricombinante adiuvato anti-HZ può essere fatta semplicemente su prescrizione bianca.

**PUNTI CHIAVE:**

- La decisione di vaccinarsi deve essere individualizzata e deve essere correttamente spiegata al paziente illustrandone rischi e benefici, in modo da fornire una base per un processo decisionale condiviso tra reumatologo e paziente.
- Tenendo conto di quanto riportato per tutte le altre vaccinazioni raccomandiamo in maniera condizionata che il vaccino RZV sia somministrato durante la quiescenza della malattia, se possibile
- In tutti i pazienti reumatologici dovrebbe preferibilmente essere presa in considerazione la vaccinazione contro l'HZ prima di iniziare i farmaci tsDMARD o bDMARD in particolare Rituximab.
- Non parrebbe necessario sospendere la dose di b o tsDMARDS prima di intraprendere la vaccinazione con RZV ma sono necessari ulteriori dati.
- In considerazione dell'effetto depletivo sui linfociti B si raccomanda, in via condizionale, di somministrare il vaccino RVZ un mese prima dell'inizio del rituximab, se possibile. Per i pazienti in trattamento con rituximab, il vaccino deve essere somministrato almeno 6 mesi dopo l'ultima dose e/o 4 settimane prima della dose successiva di rituximab.
- Nei pazienti che assumono una dose giornaliera di prednisone o equivalenti sia  $\leq 10$  mg che  $> 10$  mg e  $< 20$  mg si può procedere con la vaccinazione
- Se la dose giornaliera di prednisone è  $\geq 20$  mg sarebbe preferibile procrastinare la vaccinazione almeno 30 giorni dopo che il dosaggio è stato ridotto a  $< 20$  mg al di.
- Indipendentemente da un pregresso episodio di HZ sarebbe utile somministrare le due dosi di vaccino RZV a distanza di 2-6 mesi a tutti i pazienti AIIRD in procinto di iniziare una terapia immunosoppressiva o già in terapia con età  $> 18$  anni.

**Commissione CRel per le vaccinazioni:**

Daniela Marotto  
Agostino Riva  
Piercarlo Sarzi Puttini  
Patrizia Amato  
Maurizio Benucci  
Alberto Migliore

Bibliografia essenziale:

1. Winthrop KL, Tanaka Y, Lee EB, Wollenhaupt J, Al Enizi A, Azevedo VF, Curtis JR. Prevention and management of herpes zoster in patients with rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis: a clinical review. *Clin Exp Rheumatol*. 2022 Jan;40(1):162-172. doi: 10.55563/clinexprheumatol/cpu6r9. Epub 2021 May 28. PMID: 34128786.
2. Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of herpes zoster: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR*. 2008 May;57(RR-5):1-30.
3. Mueller NH et al. Varicella Zoster Virus Infection: Clinical Features, Molecular Pathogenesis of Disease, and Latency. *Neurol Clin* 2008;26:675-697, viii.
4. Salvetti A et al. Incidence of herpes zoster and postherpetic neuralgia in Italian adults aged  $\geq 50$  years: A prospective study. *Preventive Medicine Reports* 14 (2019) 100882
5. Ping-Hsun Wu et al. Does Herpes Zoster Increase the Risk of Stroke and Myocardial Infarction? A Comprehensive Review. *J Clin Med*. 2019 Apr 22;8(4):547. doi: 10.3390/jcm8040547.
6. Kennedy PGE, et al. *Viruses*. 2018;10:609; 2. Whitley R.J. Herpesvirus infections in the immunocompromised host: diagnosis and management. In: Actor P, et al. eds. *Infections in the immunocompromised host. Advances in experimental medicine and biology*. vol 202. Boston: Springer, 1986:95–118; 3. Yawn BP, et al. *Mayo Clin Proc* 2011;86:88–93
7. Johnson RW, et al. Herpes zoster and postherpetic neuralgia: optimizing management in the elderly patient. *Drugs Aging*. 2008.
8. Focosi D, et al. Immunosuppressive monoclonal antibodies: current and next generation. *Clin Microbiol Infect*. 2011.
9. PNPV 2017-2019t
10. Marra F, et al. Risk Factors for Herpes Zoster Infection: A Meta-Analysis. *Open Forum Infect Dis*. 2020.
11. Yun H, et al. Risks of Herpes Zoster in Patients with Rheumatoid Arthritis According to Biologic Disease Modifying Therapy *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2015 May ; 67(5): 731–736. doi:10.1002/acr.22470.
12. Marra, F. et al. Risk of Herpes Zoster in Individuals on Biologics, Disease-Modifying Antirheumatic Drugs, and/ or Corticosteroids for Autoimmune Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Open forum infectious diseases*. 2016
13. Pego-Reigosa JM, et al. The risk of infections in adult patients with systemic lupus erythematosus: systematic review and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)*. 2021
14. Hu SC, et al. Immunosuppressive medication use and risk of herpes zoster (HZ) in patients with systemic lupus erythematosus (SLE): A nationwide case-control study. *J Am Acad Dermatol*. 2016
15. Jih JS, et al. Epidemiological features and costs of herpes zoster in Taiwan: a national study 2000 to 2006. *Acta Derm Venereol*. 2009
16. Lin SY, et al. Association between herpes zoster and end stage renal disease entrance in chronic kidney disease patients: a population-based cohort study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2014
17. Circolare Ministeriale 8 Marzo 2021\_ Aggiornamento sulla vaccinazione contro Herpes zoster
18. Shingrix Riassunto delle Caratteristiche di Prodotto

19. Furer V, Rondaan C, Heijstek MW, et al 2019 update of EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases *Annals of the Rheumatic Diseases* 2020;79:39-52.
20. 2022 American College of Rheumatology (ACR) Guideline for Vaccinations in Patients with Rheumatic and Musculoskeletal Diseases <https://www.rheumatology.org/Portals/0/Files/Vaccinations-Guidance-Summary.pdf>