**Herpes Zoster alias “Fuoco di Sant’Antonio”**

**Herpes Zoster, fattori di rischio e complicanze**

L'Herpes Zoster (HZ) è una patologia comune e debilitante causata dalla **riattivazione del virus Varicella Zoster** (VZV) che, dopo essersi manifestato in età pediatrica, rimane latente a livello dei gangli sensitivi del sistema nervoso. Il virus può riattivarsi in qualunque momento, in genere diversi anni dopo l’infezione1, generando una **manifestazione cutanea dolorosa**.

Sebbene non siano ancora pienamente note le cause della riattivazione del virus, sicuramente essa è correlata all'**aumentare dell'età** e al **declino fisiologico del sistema immunitario** (immunosenescenza). Il rischio di contrarre l’Herpes Zoster è infatti **più che doppio dopo i 50 anni** e i **2/3** di tutti i casi di Herpes Zoster si manifestano **dopo i 50 anni**2,3,4.

Le persone affette da alcune patologie croniche hanno un rischio di sviluppare la malattia maggiore di **1,8–8,4** volte rispetto ai pazienti con altre patologie5. Queste condizioni, tra cui il **diabete**6 e la **Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva (BPCO)**7, sono infatti in grado di modificare l’immunità cellulo-mediata specifica verso il VZV, aumentando così il rischio di sviluppare l’infezione.

Le complicanze dell’Herpes Zoster

Quando il virus VZV si riattiva e si replica lungo il nervo fino a coinvolgere l'area della cute innervata dalle terminazioni nervose, si sviluppa un'area cutanea dolorosa che si associa a bruciore o fitte, prurito e irritazione. Il quadro clinico acuto dura circa 2-4 settimane. Tuttavia, per alcune persone la malattia non si esaurisce con la scomparsa della manifestazione cutanea, ma può portare a **complicanze debilitanti e potenzialmente gravi**. Ciò accade in **circa la metà dei pazienti** adulti colpiti8,9.

* Il dolore può cronicizzare dando vita alla complicanza più comune nota come **Nevralgia Post Erpetica** (PHN), caratterizzata da un dolore di tipo neuropatico clinicamente rilevante10, avvertito come bruciore, fitte o sensazione di martellamento, che in alcuni casi si manifesta in forma così severa da impedire il proseguimento di una vita normale. Il dolore forte può durare settimane, mesi o persino anni2. La probabilità di contrarre la PHN e la durata della sofferenza aumentano significativamente con l'età. Il **20-25%** dei pazienti **dai 50 anni in su** soffre di Nevralgia Post Erpetica11,12,13.
* La forma di Herpes Zoster che coinvolge la divisione oftalmica del nervo trigemino, spesso definito come **Herpes Zoster Oftalmico** (HZO), rappresenta il **10-20%** dei casi di Herpes Zoster e circa la metà di tutti i pazienti con HZO possono sviluppare complicanze oculari severe, sino alla cecità14.
* L'Herpes Zoster può inoltre causare complicanze quali infezioni cutanee, perdita permanente dell'udito o infiammazioni cerebrali (encefalite) e viscerali15.

Il peso della malattia e delle sue complicanze

L'Herpes Zoster e la Nevralgia Post Erpetica possono avere un impatto profondamente negativo sulla vita dei pazienti ed interferire con molti aspetti della loro vita quotidiana16,17,18.

Il dolore correlato all'Herpes Zoster, sia nella forma acuta che cronica, ha un impatto estremamente gravoso sulla qualità della vita quotidiana del paziente: **2/3 dei pazienti** con dolore persistente riportano un effetto sulle attività della vita quotidiana da moderato a molto severo19. Il dolore coinvolge tutti gli aspetti della vita: sociale, mentale, fisico e funzionale10,19,20.

**L’Herpes Zoster in Italia**

In **Europa** si registrano ogni anno circa **1,7 milioni** di nuovi casi di Herpes Zoster16 e tra questi **425.000** (il **25%** circa) sviluppano la Nevralgia Post Erpetica. Questi numeri sono destinati ad aumentare, dal momento che sempre più persone raggiungono l’età in cui più frequentemente colpisce l’Herpes Zoster.

Si stima che circa **1 persona su 4** in Europa potrà manifestare un episodio di Zoster nel corso della propria vita, con un rischio medio di circa **23–30%**17,21. L’Herpes Zoster colpisce fino alla **metà di tutti gli adulti** che vivono sino a **85 anni** di età; **2 casi su 3** di Herpes Zoster si manifestano in persone con **più di 50 anni**11,22. Circa il **90%** dei pazienti affetti da Herpes Zoster sono immunocompetenti.

In **Italia**23 si stimano circa **157.000** nuovi casi di Herpes Zoster ogni anno, assumendo un’incidenza annuale di 6,3 per 1.000 persone-anno (osservati nella popolazione immunocompetenti nel periodo 2003-2005) e che rappresenta il **73%** del numero totale di casi nella popolazione adulta.

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 Herpes Zoster, sebbene generalmente trattati precocemente entro le prime 72 ore dall’insorgenza dei sintomi, era presente la Nevralgia Post Erpetica rispettivamente a 3 e 6 mesi24.

Con l’aumentare dell’età, cresce anche la gravità della patologia; nel periodo 1999-2005 vi sono state **35.328** ospedalizzazioni per Herpes Zoster (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’anno25 (grafico 1).

Grafico 1: Incidenza di Herpes Zoster e Nevralgia Post Erpetica in base all’età



**Cura e prevenzione dell’Herpes Zoster**

Attualmente non sono disponibili trattamenti medici che possano prevenire l’insorgenza dell’Herpes Zoster e della Nevralgia Post Erpetica; le opzioni terapeutiche sono parzialmente efficaci e la gestione clinica della Nevralgia Post Erpetica è complessa e spesso insoddisfacente26.

L’obiettivo del trattamento dell’Herpes Zoster è limitare la replicazione virale e alleviare il dolore durante la fase acuta della malattia27. Il trattamento non è in grado di prevenire l’insorgenza della Nevralgia Post Erpetica. Per aiutare a ridurne la durata e la severità si possono somministrare farmaci antivirali entro le 72 ore successive alla manifestazione dello sfogo cutaneo. Poche persone tuttavia sono in grado di diagnosticare e cominciare la terapia entro un lasso di tempo così breve. I farmaci possono essere somministrati anche per alleviare il dolore causato dall’Herpes Zoster, ma il controllo del dolore può essere difficile e richiedere una combinazione complessa di terapie.

Il vaccino per la prevenzione dell’Herpes Zoster e della Nevralgia Post Erpetica

È attualmente disponibile un **vaccino** indicato per la prevenzione dell’Herpes Zoster e della Nevralgia Post Erpetica per i soggetti di età pari o superiore a **50 anni**28. Si tratta di un vaccino vivo attenuato con un meccanismo d’azione unico contro il virus VZV che si trova latente dentro l’organismo. Rafforzando l’immunità naturale contro il virus, il vaccino aiuta a controllarne la riattivazione e la replicazione e pertanto a prevenire l’Herpes Zoster e ridurne la severità. Il vaccino riduce significativamente i casi Herpes Zoster e di Nevralgia Post Erpetica e il dolore e la severità delle due patologie.

**I costi dell’Herpes Zoster in Italia**

* I costi dell'Herpes Zoster non sono associati soltanto a cure e ospedalizzazione. Dopo il primo manifestarsi della patologia, alcuni pazienti possono andare in pensione anticipatamente o diventare sempre più dipendenti dal *caregiver*.
* Il 58,6% degli europei di età compresa tra i 50 ed i 64 anni, ed il 7,6% tra quelli di età compresa tra i 65 ed i 74 anni, hanno un'attività lavorativa; questo significa che la perdita di produttività potenziale all'interno di questi gruppi è sostanziale29.
* Il virus e le sue complicanze sono responsabili di costi sanitari sostanziali e di costi indiretti, in termini di perdita di produttività sia dei pazienti che dei familiari che se ne prendono cura.
* C'è l'esigenza di un programma vaccinale pan-europeo che permetta di limitare l'impatto dell'Herpes Zoster. La prevenzione dell'Herpes Zoster negli anziani può essere costo-efficace e rappresentare un'asse importante per la maggiore sostenibilità dei Sistemi sanitari nelle società che invecchiano, permettendo non solo di ridurre i costi sul lungo periodo ma anche di garantire alle persone anziane la possibilità di scegliere di continuare a dare il proprio contributo sociale ed economico.

Uno studio condotto in Italia23 mette in evidenza come, ogni anno, in Italia, sulla popolazione 50+ (24,2 milioni di persone) si verifichino circa **157 mila** casi di Herpes Zoster, registrando un tasso di incidenza per l'Herpes Zoster di **6,3/1.000**. Nello stesso studio è stata calcolata l'implicazione economica, ovvero il budget impact a livello nazionale di Herpes Zoster e Nevralgia Post Erpetica. Tale somma si attesta a circa **49 milioni di euro/anno**30, comprendendo costi diretti (visite, cure, ospedalizzazioni) e indiretti (perdita di produttività). Questi ultimi rappresentano circa 1/3 dei costi totali e quindi circa 15,4 milioni di euro/anno, i restanti 33,7 sono i costi diretti.

**La strategia europea per rispondere al cambiamento demografico: il caso dell’Herpes Zoster**

* Popolazione europea di età superiore ai 50 anni31:
* Nel 2010, 36,5% (183 milioni di persone su 501 milioni in totale);
* Nel 2020, 41,0% (circa 212 milioni di persone su 514 milioni in totale);
* Nel 2060, 48,5% (circa 251 milioni di persone su 517 milioni in totale).
* Il 58% degli europei di età compresa tra i 50 e i 64 anni lavora32;
* Oltre il 90% degli adulti di età superiore ai 65 anni soffre di una patologia cronica33.

L'invecchiamento della popolazione rappresenta un fenomeno di ampia portata ed una questione ineludibile che i sistema sanitari devono fronteggiare. In Italia, l'aspettativa di vita alla nascita nel 1920 si attestava intorno ai 54 anni; chi nasce oggi si prevede possa vivere mediamente fino ad oltre 80 anni. E' inoltre ragionevole ritenere che il *trend* di crescita dell'aspettativa di vita alla nascita prosegua anche nei prossimi decenni. Nel 2050 più di 1/3 della popolazione italiana avrà più di 65 anni; aumenterà la prevalenza di alcune malattie croniche, come diabete, tumori, malattie cardiovascolari e malattie neurodegenerative; saranno necessarie sempre maggiori risorse per garantire ai cittadini le migliori cure.

L'Europa, e quindi tutti i Paesi della Comunità Europea, Italia compresa, in modo concertato, hanno studiato una strategia univoca volta ad affrontare le emergenze descritte.

**Europa 2020** **è la strategia decennale per la crescita sviluppata dall'Unione Europea**. Essa non mira soltanto a uscire dalla crisi che continua ad affliggere l'economia di molti Paesi, ma si propone anche di colmare le lacune del nostro modello di crescita e creare le condizioni per uno sviluppo sostenibile.

Anche dal punto di vista socio-economico, l'attuale cambiamento demografico porterà, nel 2050, ad avere 2 persone in attività lavorativa verso 1 pensionata (oggi il rapporto è 4 a 1) (grafico 2). Questo produrrà un **impatto anche a livello di entrate fiscali**.

*Grafico 2: Indice di vecchiaia e di dipendenza 65+ vs 15-64*



Nell'ambito delle attività europee, assume rilevanza il Progetto Innovativo Europeo (EIP) sull'*Active and Healthy Ageing* (AHA), volto ad affrontare le sfide demografiche e che mira a:

* Aggiungere in Europa, in media, 2 anni di vita in buona salute per tutti entro il 2020;
* Supportare la sostenibilità e l'efficienza del sistema sanitario e sociale nel lungo termine;
* Migliorare la competitività dell'industria europea attraverso soluzioni innovative utilizzando partnership pubblico-privato.

Nel 2012 EUnetHTA, la rete europea per l'HTA, ha effettuato una **valutazione del vaccino anti Herpes Zoster**, il primo progetto pilota per l'HTA indipendente di un vaccino. Tale valutazione ha prodotto dei risultati contenuti in un report pubblicato nel settembre 2013 (<http://www.eunethta.eu/outputs/first-pilot-rapid-assessment-zostavax-prevention-herpes-zoster>). EUnetHTA ha riconosciuto34:

* Un significativo carico delle patologie Herpes Zoster e Nevralgia Post Erpetica in Europa, la loro morbi-mortalità e l'impatto sulla qualità della vita;
* Il limite degli attuali trattamenti terapeutici per l’Herpes Zoster e la Nevralgia Post Erpetica, in particolare la difficile gestione della Nevralgia Post Erpetica;
* L’efficacia clinica e di *real life* del vaccino nella popolazione con età >50 anni.

In Italia, il Centro nazionale per la prevenzione e il controllo delle malattie (CCM) ha finanziato il progetto *“Herpes Zoster: valutazione dell’impatto sanitario e socio-economico e possibili strategie di vaccinazione nella popolazione adulta in Italia”* proposto dalla Regione Liguria e coordinato dal Prof. Giancarlo Icardi (Dipartimento di Scienze della Salute dell’Università di Genova)35.

Nell'ottica di migliorare la qualità della vita della popolazione ultracinquantenne tramite la prevenzione delle malattie, e di evitare i costi derivanti da Herpes Zoster e Nevralgia Post Erpetica, riprendendo le indicazioni del rapporto EUnetHTA, anche in Italia, come in altri Paesi europei, è stata effettuata un'analisi di costo-efficacia di una campagna vaccinale anti Herpes Zoster rispetto all'attuale strategia terapeutica36 sulla popolazione italiana tra i 60 e i 79 anni di età. I risultati dello studio dimostrano che l'**intervento vaccinale anti Herpes Zoster risulta essere costo efficace**, e dunque un intervento sostenibile per il Sistema sanitario italiano.

**Bibliografia:**

1Arvin A. *Aging, immunity, and the varicella-zoster virus*. N Engl J Med 2005; 352:2266-7.

2Hope-Simpson RE. *Postherpetic neuralgia*. J R Coll Gen Pract 1975; 25: 571-5.

3Johnson R, 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.

4Yawn 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], 1341-1349.

5Hata A, Kuniyoshi M (2011) Risk of Herpes zoster in patients with underlying diseases: a retrospective hospital-based cohort study. Infect 39:537-544.

6Guignard AP et al. (2014) *Risk of Herpes Zoster among diabetics: a matched cohort study in a US insurance claim database before introduction of vaccinations*, 1997-2006. Infection42:729-735.

7Ya-Wen Yang et al. (2011) *Risk of Herpes Zoster among patients with chronic obstructive pulmonary disease: a population-based study.* CMAJ 183.

8Oxman MN. *Clinical manifestations of herpes zoster*. In: Arvin AM, Gershon AA, eds. Varicella zoster virus: virology and clinical management. Cambridge, England: Cambridge University Press, 2000:246-75.

9Johnson R, Patrick D. International Herpes Management Forum, 2002; Chapter 2: 1- 110.

10Johnson RW. *Postherpetic Neuralgia*. NEJM 2014; 371, 16.

11Johnson RW, Wasner G, Saddier P, Baron R. *Postherpetic neuralgia: epidemiology, pathophsiology and management*. Expert Rev Neurother- 2007;7(11):1581-95.

12Scott 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.

13Johnson RW et al. *The impact of herpes zoster and post-herpetic neuralgia on quality-of-life*. BMC Med 21-6-2010;8:37-37.

14Opstelten W, Zaal MJ. *Managing ophthalmic herpes zoster in primary care*. BMJ 2005;331: 147-151.

15Johnson RW. *Herpes zoster and post herpetic neuralgia*. Drugs Aging 2008; 25 (12): 991-1006.

16Pinchinat 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.

17Miller E, Marshall R, Vurdien J. Epidemiology, outcome and control of varicella-zoster infection. Rev Med Microbiol. 1993;4:222-30

18Nardone A et al. *The comparative sero-epidemiology of varicella zoster virus in 11 countries in the European region*. Vaccine 2007;25:7866-7872.

19Bouhassira D 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: 342–349.

20Oster G et al. *Pain, medication use, and health-related quality of life in older persons with postherpetic neuralgia: results from a population based survey.* J Pain 2005;6:356-363.

21Bowsher D. *The lifetime occurrence of herpes zoster and prevalence of post-herpetic neuralgia: A retrospective survey in an elderly population*. Eur J Pain. 1999 Dec;3(4):335-42.

22Sentinelles. Annual reports (2007-2011) – Disponibile online: <http://websenti.b3e.jussieu.fr/sentiweb/?rub=39>.

23Gialloreti LE et al. *Epidemiology and economic burden of herpes zoster and post-herpetic neuralgia in Italy: a retrospective population-based study*. BMC Infectious Diseaes 2010 10:230. <http://www.biomedcentral.com/1471-2334/10/230>.

24Franco 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.

25Gabutti 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.

26Drolet M et al. *Vaccination against herpes zoster in developed countries State of the evidence. Human Vaccines & immunotherapeutics* 9:5, 1177–1184; May 2013.

27Dworkin RH et al. *Recommendations for the management of herpes zoster*. Clin infect Dis 2007;44 Suppl 1:S1-26.

28Zostavax® *Summary of Product Characteristics*

29Eurostat/LFS *Employment rates by sex, age and highest level of education attained (%).* Disponibile online: <http://epp.eurostat.ec.europa.eu/portal/page/portal/employment_social_policy_equality/equality/indicators_age>

30Panatto et al., *Evaluation of the economic burden of Herpes Zoster (HZ) infection A systematic literature review* – Human Vaccines & Immunotherapeutics 11:1, 1–18; January 2015; © 2015 Landes Bioscience.

31Eurostat. *Active ageing and solidarity between generations. A statistical portrait of the European Union 2012.* Disponibile online: <http://epp.eurostat.ec.europa.eu/portal/page/portal/product_details/publication?p_product_code=KS-EP-11-001>

32Eurostat, *Employment rates in 2012, European Union: 27 countries*

33*WHO active ageing: a policy framework*. WHO/NMH/NPH/02.8. 2002

34REA: *Relative Effectiveness Assessment focuses on 4 HTA domains, excluding economic considerations (nationally performed)* - <http://www.eunethta.eu/news/pilot-rapid-assessment-zostavax-prevention-herpes-zoster-available>

35<http://www.ccm-network.it/home.html>

36Ruggeri M. Analisi di costo-efficacia del vaccino contro l’herpes zoster e la nevralgia post erpetica in Italia. 6° Congresso Nazionale SIHTA. Bari 7-9 Novembre 2013. Comunicazione orale.