



UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI GENOVA
DIPARTIMENTO DI SCIENZE DELLA SALUTE
- DISSAL-

Corso di Dottorato in “Metodologie innovative applicate a malattie trasmissibili e cronico -
degenerative: epidemiologia, statistica, prevenzione, management e nursing” – XXXII
ciclo

Curriculum: Epidemiologia e profilassi di malattie prevenibili con vaccinazione (codice
6194)

COORDINATORE Prof. Alberto Izzotti

**Valutazione dell’impatto sanitario ed economico dell’herpes zoster nei pazienti adulti
ospedalizzati in Liguria: importanza della prevenzione vaccinale quale strumento per
ridurre le complicanze, le patologie croniche e i costi della malattia**

Tutor:
Prof. Giancarlo Icardi

Candidata:
Dott.ssa Maria Francesca Piazza

Correlatore:
Prof. Filippo Ansaldo

ANNO ACCADEMICO 2019-2020

Indice

PARTE I	4
1. Herpes Zoster: patogenesi e storia clinica	5
2. Diagnosi di Herpes Zoster	6
3. Complicanze dell’HZ	6
3.1. Complicanze neurologiche	8
3.1.1. Neuropatie motorie periferiche	8
3.1.2. Sindrome di Ramsay- Hunt	8
3.1.3. Meningoencefalite.....	8
3.1.4. Mielite	9
3.1.5. Vasculopatia cerebrale trombotica	9
3.2. Complicanze viscerali	10
3.3. Complicanze cutanee	10
3.4 Nevralgia post-erpetica	11
3.5. Complicanze oculari	11
3.5.1. Necrosi retinica acuta	12
4. Impatto sulla qualità di vita del paziente con Herpes Zoster	12
5. Impatto epidemiologico dell’Herpes Zoster	13
5.1. Herpes Zoster come fattore di rischio: l’impatto sulla progressione delle malattie croniche	16
5.2. L’impatto sottostimato dell’Herpes Zoster: infarto del miocardio e stroke	17
6. Strategie di prevenzione	19
6.1. Vaccinazione e Piano Nazionale di Prevenzione Vaccinale (PNPV)	19
6.2. Piano Regionale di Prevenzione Vaccinale: offerte e strategie di prevenzione in Liguria	28
6.3. La vaccinazione per Varicella ed Herpes Zoster	31
7. Trattamento dell’Herpes Zoster	32
7.1. Farmaci antivirali	32
7.2. Farmaci analgesici ed antinfiammatori	35
PARTE II	36
8. Premessa e obiettivo generale dello studio	37

9. Materiali e metodi	37
9.1. Disegno dello studio e obiettivi specifici.....	37
9.2. Criteri di selezione della popolazione dello studio.....	38
9.3. Fonti dei dati.....	38
9.4. Outcome sanitari/economici e analisi statistica	39
10. Risultati	40
10.1. Popolazione dello studio.....	40
10.2. Patologie croniche	42
10.3. Re-ricoveri.....	51
10.4. Trattamento farmacologico: giornate di terapia e costo	54
10.5. Prestazioni di specialistica ambulatoriale.....	60
10.6. Stato vaccinale.....	60
11. Discussione.....	61
12. Conclusioni	64
13. Bibliografia	65

PARTE I

1. Herpes Zoster: patogenesi e storia clinica

Il Virus Varicella Zoster (VZV) è un *herpesvirus* appartenente alla famiglia degli *herpesviridae* e alla sottofamiglia degli *alphaherpesvirus*. che ha come unico serbatoio l'uomo, in cui determina due quadri clinici: la varicella che rappresenta l'infezione primaria, che di norma si manifesta nella prima infanzia e l'herpes zoster (HZ), causato dalla riattivazione del VZV, rimasto in forma latente nei gangli sensitivi del midollo spinale e dei nervi cranici, dopo il superamento della varicella. A seguito dell'infezione primaria, infatti, il VZV è in grado di localizzarsi a livello dei neuroni gangliari, entrando in una fase di quiescenza-latenza dalla quale è successivamente in grado di riattivarsi dando luogo alle manifestazioni nervose e cutanee tipiche dell'HZ. Diversamente dall'infezione primaria, HZ è una malattia sporadica e non segue, nella sua diffusione, un andamento stagionale e/o epidemico [Gershon AA e coll., 2010; Eshleman E e coll., 2011].

L'HZ è caratterizzato da una storia clinica particolarmente lunga: il VZV viene contratto nella maggior parte dei casi prima dei 10-12 anni di età, da altri bambini con varicella o, più raramente, da adulti con HZ. Il contagio avviene prevalentemente attraverso le vie aeree e la mucosa congiuntivale. In queste sedi, ma soprattutto nelle stazioni linfatiche del collo (anello di Waldeyer) si ha una prima serie di cicli replicativi della durata di pochi giorni. Dopo 5-7 giorni si ha la prima diffusione del virus (viremia primaria) dalle stazioni linfonodali agli organi interni, con particolare interessamento di polmoni, fegato e reni. La colonizzazione di questi organi è generalmente asintomatica nel bambino sano, mentre nell'adolescente e nell'adulto questa prima fase è caratterizzata da malessere generale più intenso.

Durante la fase primaria la carica virale non è particolarmente elevata. Solo in seguito alla replicazione negli organi interessati si ha aumento significativo delle particelle virali che, attraverso il circolo ematico, passeranno alla cute ed alle mucose (viremia secondaria).

Dopo un periodo di incubazione di 7-21 giorni, il bambino presenta sintomatologia prodromica caratterizzata da febbre di grado lieve e malessere generale. Nell'arco di 24 ore compaiono le prime lesioni cutanee, interessando prima il tronco e successivamente, con distribuzione centripeta, gli arti inferiori, il collo e la testa.

Nell'arco di 7-10 giorni l'eruzione si esaurisce e, nell'arco di 3 settimane, si ha la guarigione contrassegnata dalla caduta delle croste. Tuttavia, il contagio non si esaurisce con l'eruzione varicellosa poiché a guarigione cutanea avvenuta, il virus, attraverso le terminazioni sensitive, risale gli assoni in senso antidromico e si spinge fino ai gangli delle radici dorsali. Le molteplici manifestazioni cliniche possono variare da una infezione latente, del tutto asintomatica, alla neurite associata a rash cutaneo ed alla nevralgia post erpetica (NPE), fino

a gravi e rare complicanze quali vasculiti, mieliti e meningoencefaliti [Takashima S e coll., 1979].

Una volta che il VZV si è posto in stato di latenza, l'immunità cellulo-mediata è essenziale per mantenere l'equilibrio tra ospite e virus. Ciò è dimostrato dal fatto che esiste un aumentato rischio di sviluppare HZ nei soggetti anziani o nei soggetti con immunità cellulo-mediata compromessa. Nel paziente anziano sano, l'aumentato rischio di sviluppare HZ è stato attribuito alla senescenza della risposta immune cellulo-mediata al VZV. Inoltre, alcune malattie e terapie che provocano disfunzione dell'immunità cellulo-mediata sono più frequenti nei soggetti anziani e ciò favorisce la comparsa di HZ [Gialloreti LE e coll., 2010; Levin MJ e coll., 2013].

2. Diagnosi di Herpes Zoster

La diagnosi di HZ è essenzialmente di natura clinica, tuttavia in alcuni casi la diagnosi differenziale può essere complessa. L'utilità della diagnosi di laboratorio in casi selezionati deriva dal fatto che nella fase pre-eruttiva, il dolore dell'HZ può essere confuso con quello provocato da altre cause: pleurite, infarto del miocardio, colecistite, appendicite, colica renale, schiacciamento dei corpi vertebrali, glaucoma, o conseguente a traumi passati inavvertiti. La recidiva delle lesioni indirizza verso l'herpes simplex se il paziente non è immunodepresso. Se lo è, l'isolamento del virus, il rilievo di antigeni correlati al VZV o al l'Herpes simplex virus o il rilievo di DNA virale dalle lesioni cutanee è il solo modo per differenziare le due entità.

3. Complicanze dell'HZ

Nel paziente immunocompetente l'HZ costituisce una malattia generalmente auto-limitante ed a guarigione completa. Ad eccezione della nevralgia post-erpetica (NPE), è molto probabile che non si osservino altre manifestazioni e sequele della malattia. Tuttavia, indipendentemente dalle gravi complicanze osservate nel paziente immunocompromesso, va considerata la possibilità che il VZV possa infettare altri organi e tessuti. Le complicanze più frequenti sono descritte nella Tabella 1.

Tabella 1. Complicanze dell'Herpes Zoster [Tratto da Zorzoli e coll., 2018]

Cutanee	Viscerali	Neurologiche	Oculari
Disseminazione	Estensione neurale	Nevralgia post-erpetica	Perdita di sensibilità corneale
Superinfezioni batteriche	Bronchite	Meningite asettica	Panoftalmite
Cicatrici cheloidi	Esofagite	Meningoencefalite	Cheratite
Herpes gangrenoso	Gastrite	Mielite trasversa	Sclerite
Cellulite	Colite	Mielite ascendente	Uveite
	Cistite	Paralisi dei nervi periferici	Coreoretinite
	Miosite	Paralisi diaframmatica	Iridociclite
	Pericardite	Paralisi dei nervi cranici	Neuropatia ottica
	Pleurite	Perdita di sensibilità	Ptosi
	Peritonite	Sordità	Midriasi
	Disseminazione viscerale	Disfunzione vestibolare	Cicatrici corneali
	Polmonite	Granulomatosi cerebrale	Glaucoma secondario
	Epatite	Angioite	Necrosi retinica acuta
	Miocardite	Ictus posterpetico	Necrosi retinica esterna progressiva
	Artrite	Vasculopatia cerebrale trombotica	

3.1. Complicanze neurologiche

Benché la NPE costituisca la complicanza più frequente dell'infezione da VZV nell'adulto, l'HZ è responsabile di una serie di complicanze a carico sia del Sistema Nervoso Centrale che delle terminazioni periferiche. Le complicanze neurologiche sono molto diverse se associate alla eruzione varicellosa nel bambino o allo zoster nel soggetto adulto; i meccanismi alla base del differente comportamento del virus non sono noti.

3.1.1. Neuropatie motorie periferiche

Le neuropatie motorie periferiche, note anche come paresi motorie segmentali, costituiscono la complicanza neurologica più frequente dopo la NPE e sono presenti in circa il 3% dei pazienti. Il deficit motorio sopraggiunge dopo pochi giorni dall'esordio cutaneo ed è preceduto da dolore ed anormalità sensorie nel dermatomero interessato dalla eruzione. Il recupero del deficit motorio avviene nel 70-80% dei casi interessati. Inoltre, diversi autori hanno evidenziato come questa complicanza possa costituire il segnale di allarme di neoplasie non ancora diagnosticate. A tal proposito, Thomas e Howard hanno studiato 1.210 pazienti con zoster cutaneo e osservato lo sviluppo di neuropatia motoria periferica. Gli autori hanno riscontrato un'incidenza tripla di tumori maligni nei pazienti che hanno sviluppato paresi motoria in seguito all'infezione da HZ cutaneo [Elliott KJ, 1994; Thomas JE e coll., 1972].

3.1.2. Sindrome di Ramsay- Hunt

Costituisce la più frequente neuropatia motoria da HZ, benché anormalità motorie e sensoriali a carico dei nervi cranici siano riportate nel 30% dei casi nei quali è coinvolta la branca oftalmica del trigemino, una incidenza nettamente maggiore rispetto a quella riportata per tutti gli altri dermatomeri potenzialmente interessati dall'infezione da VZV.

3.1.3. Meningoencefalite

L'encefalite costituisce un evento raro nel soggetto sano, in buone condizioni generali, senza precedenti episodi e di età inferiore ai 70 anni. L'incidenza aumenta sensibilmente nei soggetti anziani con deficit dell'immunità cellulo-mediata, soprattutto nei pazienti con linfomi, trapianto di midollo osseo o in quelli sottoposti a chemioterapia ad alte dosi. Nei pazienti con zoster disseminato o con recidive multiple e ravvicinate nel tempo, la frequenza di encefalite può arrivare al 30%. Il quadro clinico non è distinguibile da qualunque altra encefalite infettiva. L'esordio avviene con cefalea intensa, 3-10 giorni dopo l'eruzione,

seguita da delirio. Sono maggiormente esposti i pazienti con coinvolgimento dei dermatomeri innervati dai nervi cranici. Il reperto autoptico evidenzia alla microscopia elettronica la presenza di particelle virali all'interno dei neuroni interessati; nei casi più gravi può essere presente necrosi massiva con infarto dei vasi di piccolo calibro. Nei pazienti con AIDS è possibile osservare demielinizzazione della sostanza bianca, massivamente infiltrata da particelle virali; ciò può avvenire anche in assenza di eruzione cutanea e ciò rende particolarmente difficile la diagnosi. In questi casi può essere utile valutare la presenza degli anticorpi anti-VZV nel liquor, presenti in oltre il 90% dei pazienti con quadro clinico di sospetta encefalite ed eruzione cutanea in corso.

3.1.4. Mielite

L'infezione coinvolge la branca afferente del nervo e quindi il midollo spinale ove, con un effetto citopatico diretto, può causare una mielite trasversa. La mielite trasversa può verificarsi anche a livello cervicale con gravissimi segni neurologici quali tetraplegia, perdita del controllo sfinterico, disturbi sensitivi, oppure a livello sacrale, con possibile disfunzione della vescica e dello sfintere anale.

La mielite costituisce un evento rarissimo nel soggetto immunocompetente. Dopo alcuni giorni dall'eruzione cutanea i pazienti presentano alterazioni motorie monolaterali che, nell'arco di 1-2 settimane evolvono verso paralisi flaccida. Nella maggior parte dei casi si ha interessamento del tratto toracico con possibile paralisi del diaframma e morte improvvisa. E' inoltre presente demielinizzazione focale, infezione degli oligodendrociti ed infiammazione peri-vascolare. Diversi studi hanno evidenziato che l'impiego precoce di vidarabina o acyclovir è in grado di migliorare significativamente il decorso della malattia, suggerendo che la replicazione virale giochi un ruolo fondamentale nella patogenesi della mielite, indipendentemente dal quadro infiammatorio e della risposta immunitaria [Straus SE e coll., 1999].

3.1.5. Vasculopatia cerebrale trombotica

Questo quadro patologico è stato identificato solo recentemente grazie allo sviluppo di tecniche di indagine sofisticate quali la polimerase chain reaction (PCR). Nel caso del VZV, a differenza di altri herpes virus, la presenza di acido nucleico virale nei tessuti, correla nella maggior parte dei casi con la presenza di disturbi neurologici. Ciò ha reso possibile associare al virus alcune complicanze, quali ad esempio le trombosi cerebrali che si osservano in corso di HZ della branca oftalmica del trigemino e di capirne la patogenesi [Gilden DH e coll., 2000; Hilt DC e coll., 1983]

Sono stati da tempo descritti casi di pazienti affetti da HZ della branca oftalmica del trigemino in cui, dopo circa una settimana dalla eruzione vescicolare, si assisteva alla comparsa di emiplegia controlaterale. Un infarto cerebrale, causato da vasculite della carotide interna o di sue diramazioni, con conseguenti fenomeni trombotici, risulta la causa più accreditata di questa strana complicanza.

È stato dimostrato che il virus può diffondere attraverso le fibre gangliari afferenti del trigemino nella scatola cranica ed infettare la parete dei grossi vasi alla base dell'encefalo, causando in tal modo una vasculite [Melanson M e coll., 1996]. E' stata infatti dimostrata la presenza del virus nella parte esterna del vaso ma non nell'endotelio.

Ad essere colpiti sono in misura analoga sia i pazienti immunocompromessi che quelli altrimenti sani, per quanto l'età avanzata sembra costituire un fattore di rischio. L'esordio può avvenire anche a distanza di molto tempo dall'eruzione cutanea (1-30 settimane), con cefalea improvvisa ed emiparesi. Le tecniche di imaging evidenziano la presenza di infarto cerebrale con trombosi multifocale dei rami prossimali dell'arteria cerebrale anteriore media. La mortalità sopraggiunge in circa il 25% dei casi e solo il 30% dei pazienti sopravvissuti recupera completamente.

3.2. Complicanze viscerali

La polmonite interstiziale costituisce la più importante e frequente complicanza viscerale dell'infezione da VZV nel paziente immunocompromesso e nella donna gravida. L'infezione può interessare tutto l'albero respiratorio, dalla trachea ai bronchi, con massiva ulcerazione delle superfici epiteliali. Il paziente riferisce tosse stizzosa, frequentemente accompagnata da emottisi, dispnea, cianosi, pleurodinia e rialzo febbrile. Le indagini radiologiche evidenziano l'aspetto tipico delle pneumopatie acute interstiziali, con trama polmonare accentuata e noduli diffusi. La mortalità, nei pazienti con AIDS in fase avanzata ed in quelli con trapianto di midollo, rimane ancora molto elevata (5-10%), soprattutto in presenza di diagnosi tardiva [Straus SE e coll., 1999]. Esofagiti, pancreatite ed enterocoliti possono essere repertate nei pazienti HIV positivi o nei pazienti in terapia immunosoppressiva, ma la loro incidenza rimane relativamente bassa anche in questi soggetti.

3.3. Complicanze cutanee

Oltre ad impetiginizzazione e necrosi delle lesioni, l'HZ può dare origine a forme disseminate cutanee. Nel 17-35% dei pazienti immunocompetenti si trovano poche lesioni vescicolose in aree distanti da quelle interessate dallo zoster. La disseminazione di un maggior numero di lesioni con aspetto varicelliforme (HZ generalizzato) si osserva nel 2-

10% dei pazienti, in particolare quelli con AIDS, neoplasie maligne (particolarmente linfomi) o in terapia immunosoppressiva [Straus SE e coll., 1999; Liesegang TJ, 1991].

3.4 Nevralgia post-erpetica

L'HZ è caratterizzato da dolore associato alla fase acuta che tende a regredire spontaneamente, nella maggior parte dei soggetti nell'arco di poche settimane. La distinzione fra dolore acuto e NPE, e quindi la definizione stessa di NPE pone come punto di riferimento la data di guarigione delle manifestazioni cutanee. Tuttavia, mentre la guarigione cutanea è facilmente verificabile, definire quando inizia il dolore della NPE è più difficile. La definizione più comunemente usata di NPE è quella di dolore cronico che permane per almeno un mese dopo la scomparsa delle lesioni eritemato-vescicolose. Diversi autori danno definizioni più generiche, classificando come tale qualunque forma di dolore che permanga dopo la guarigione completa delle lesioni cutanee. In altri studi, il periodo minimo perché il dolore sia classificato come NPE è invece più lungo, passando dalle 4 alle 6-24 settimane successive alla guarigione cutanea [Watson CPN e coll., 1995; Donahue JG e coll., 1995; Choo PW e coll., 1997; Galil K e coll., 1997]. Per ovviare a questi inconvenienti nel 1993 l'International Herpes Management Forum (IHMF) ha introdotto una definizione più univoca, che raggruppa sia il dolore associato all'esantema sia la NPE in un'unica entità definita dolore zoster-associato (zoster-associate pain, ZAP) [Watson CPN e coll., 1995].

3.5. Complicanze oculari

L'HZ che coinvolge la branca oftalmica del nervo trigemino (HZ oftalmico) presenta un alto tasso di complicazioni, con coinvolgimento oculare di vario genere. Sino all'85% dei pazienti ha coinvolgimento della branca nasociliare del nervo trigemino (segno di Hutchinson: eruzione cutanea che interessa la parte laterale della punta del naso), ma l'interessamento oculare può avvenire anche in assenza di segno di Hutchinson. La problematica più frequente dopo HZ è rappresentata dalla congiuntivite, che compare nel 50% o più dei casi. Inoltre, sono di grande rilievo le uveiti di vario grado, il coinvolgimento corneale e il glaucoma secondario. Relativamente comune è la cheratite, che può presentarsi sotto diverse forme: lesioni localizzate epiteliali o subepiteliali, ulcerazioni dendritiche o circolari e vascolarizzazione corneale che possono condurre a cecità

3.5.1. Necrosi retinica acuta

La sindrome da necrosi retinica acuta consiste di panuveite acuta, vasculite retinica e necrosi retinica periferica, che produce una devastante perdita dell'acuità visiva. Vi è un'alta incidenza di distacco secondario di retina ed almeno un terzo dei pazienti mostra interessamento bilaterale, anche diversi anni dopo. Si suppone che la maggior parte dei casi siano provocati da VZV o da virus Herpes Simplex. Inoltre, può comparire in concomitanza con, o talvolta successivamente, HZ oftalmico o HZ localizzato in altra sede [Volpi A, 2007]

4. Impatto sulla qualità di vita del paziente con Herpes Zoster

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 NPE [Volpi A e coll., 2007; Volpi A e coll., 2008]. Gli effetti del dolore provocano una sensibile interferenza sulla qualità della vita; il dolore e il disagio associato all'HZ e alla NPE 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) [Coplan PM e coll., 2004]. Inoltre, non è trascurabile l'effetto sulla sfera psicologica; il dolore può condurre il paziente a potenziali stati depressivi [Katz J e coll., 2004], sino a spingerlo, nei casi più gravi, al suicidio [Chidiac C e coll., 2001].

5. Impatto epidemiologico dell'Herpes Zoster

L'HZ è la manifestazione clinica della riattivazione del VZV che rimane latente a livello dei gangli sensitivi del sistema nervoso e che generalmente si manifesta diversi anni dopo l'infezione, generando una manifestazione cutanea dolorosa.

Il virus, liberatosi dalla cellula epiteliale infetta, invade le radici nervose più vicine e migra lungo i gangli nervosi sensitivi delle radici dorsali della colonna o dei nervi cranici, nei quali inizia lo stato di latenza [Arvin A. e coll., 2005]. Rappresenta una considerevole causa di morbilità, specialmente nei soggetti anziani, immunocompromessi o affetti da gravi patologie.

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, che rappresentano i principali fattori di rischio per questa patologia. Il rischio di contrarre l'HZ è infatti più del doppio dopo i 50 anni. Inoltre, tra i potenziali fattori di rischio ritenuti responsabili della riattivazione del virus e di complicanze dovute alla malattia vi sono condizioni di immunodepressione e risposta immunitaria alterata, quali trapianto di midollo osseo o organo solido, tumori e HIV/AIDS.

Inoltre, l'utilizzo di farmaci immunosoppressivi come chemioterapici e corticosteroidi ad alte dosi e agenti biologici, il sesso femminile, la razza, fattori genetici, stress psicologico e malattie autoimmuni possono rappresentare importanti fattori di rischio per l'insorgenza di tale patologia [Ansaldi F e coll., 2016 J; Kawai K e coll., 2014; Schmidt-Ott R e coll., 2018; Meyers JL e coll., 2018; Johnson BH e coll., 2016].

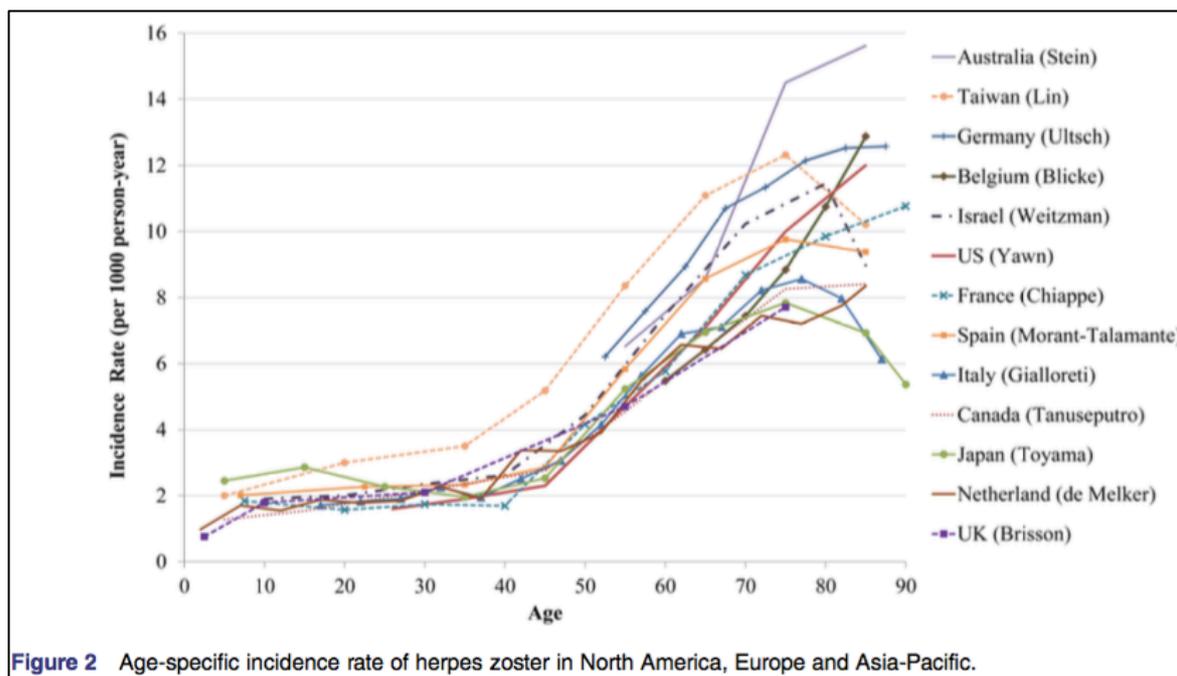
Infine, emerge che le persone affette da alcune patologie croniche hanno un rischio di sviluppare la malattia da 1,8 a 8,4 volte superiore rispetto a pazienti con altre patologie. Queste condizioni, tra cui l'insufficienza renale cronica, la broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO), il diabete, l'asma e la depressione sono infatti in grado di modificare l'immunità cellulo-mediata specifica verso il VZV, aumentando così il rischio di sviluppare l'infezione [Chen SY e coll., 2014; Forbes HJ e coll., 2014; Gershon AA e coll., 2010; Hata A. e coll. 2011].

Le complicanze più comuni legate all'HZ sono rappresentate dalla NPE, che si verifica nel 22% dei pazienti con HZ [Alicino C e coll., 2016; Drolet M e coll., 2010; Dworkin RH e coll., 2007; Mueller NH e coll., 2008], lesioni oculari che coinvolgono la divisione oftalmica del nervo trigemino, sequele neurologiche e infiammazione viscerale.

I casi severi di queste complicanze spesso richiedono il ricovero in ospedale [Yawn BP e coll., 2007].

Una revisione sistematica che ha incluso 130 studi condotti in 26 Paesi ha descritto un'incidenza di HZ nella popolazione generale compresa tra 3 e 5 casi per 1000 anni-persona in Nord America, Europa e Asia con un rischio di sviluppare NPE che varia dal 5% a oltre il 30% [Kawai K e coll., 2014]. [Figura 1].

Figura 1. Incidenza di HZ in Nord America, Europa e Asia-Pacifico stratificata per età (Tratto da Kawai e coll., 2014)



In Europa, ogni anno si prevedono circa 1,7 milioni di nuovi casi di HZ con un tasso di incidenza di HZ che aumenta rapidamente dopo i 50 anni di età con valori compresi tra 7 e 8 casi per 1.000 anni-persona, fino a raggiungere i 10 casi per 1.000 anni-persona dopo gli 80 anni di età [Pinchinat S e coll., 2013].

Relativamente al quadro epidemiologico italiano, i risultati pubblicati recentemente nel 2017, derivanti dallo studio CCM multicentrico condotto dal 2013 al 2015, mostrano come l'incidenza annuale di HZ sia pari a 6,42 casi per 1.000 anni-persona nella popolazione generale con un andamento in crescita all'aumentare dell'età [Alicino C e coll., 2016] (Figura 2).

Figura 2. Incidenza di HZ in adulti con età ≥ 50 anni stratificata per fasce d'età e sesso, 2013-2015 (da Alicino e coll., 2016)

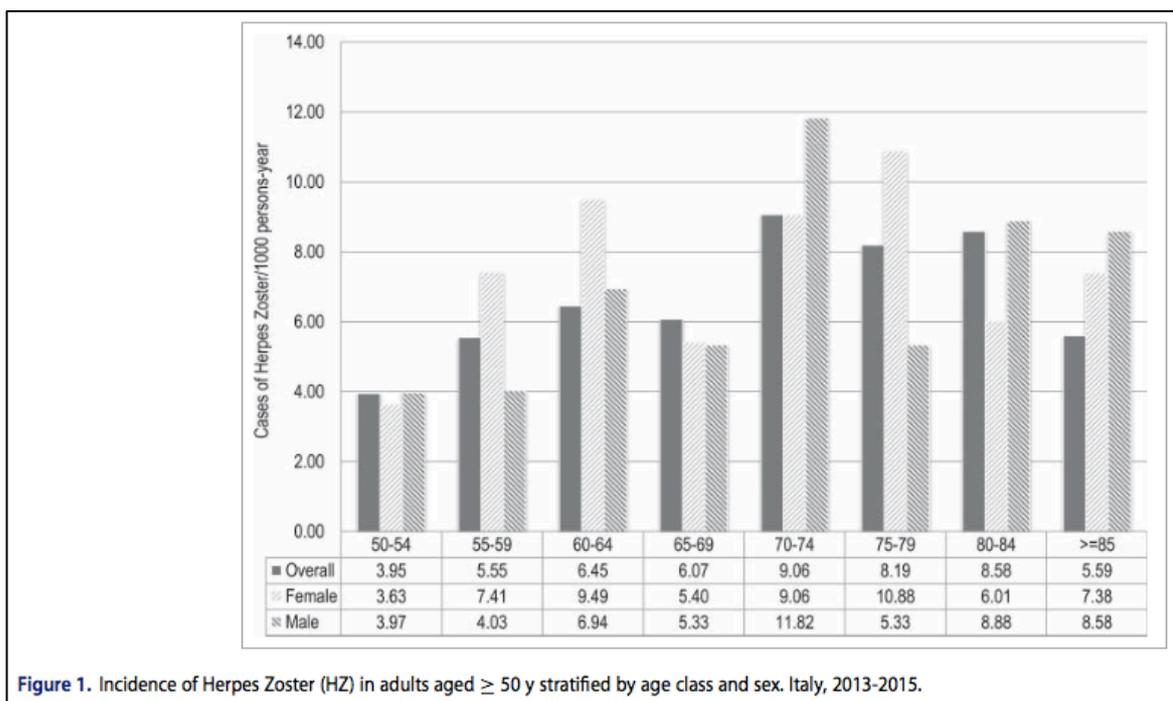


Figure 1. Incidence of Herpes Zoster (HZ) in adults aged ≥ 50 y stratified by age class and sex. Italy, 2013-2015.

Limitati sono i dati di letteratura relativi al tasso di ospedalizzazione per HZ. Un recente studio pubblicato nel 2018 ha valutato il tasso di ospedalizzazione per HZ a livello nazionale nel periodo 2001-2013.

I risultati del lavoro mostrano un tasso di ospedalizzazione pari a 8,9 casi per 100.000 abitanti nel 2013, in netta diminuzione rispetto al 2001 (16,5 casi per 100.000 abitanti) [Valente N e coll., 2017; Zorzoli e coll., 2018]. La fascia di età maggiormente interessata dalla malattia risulta essere quella tra i 65 e i 74 anni con un tasso di ospedalizzazione che risulta pari a 0,21 casi per 1.000 abitanti [Di Legami e coll., 2007].

Uno studio che ha descritto l'impatto economico di HZ e NPE in Italia, ha mostrato un costo di circa 49 milioni di € all'anno, comprendente costi diretti per le visite ambulatoriali e ospedalizzazioni (33,7 milioni di euro/anno) e costi indiretti (15,4 milioni di euro/anno), misurati come perdita di produttività [Panatto D e coll., 2015]. Nei pazienti con età ≥ 50 anni i costi diretti associati alle cure ospedaliere erano più di 20 volte superiori rispetto ai costi ambulatoriali per caso di HZ [Gialloreti LE e coll., 2010].

5.1. Herpes Zoster come fattore di rischio: l'impatto sulla progressione delle malattie croniche

È stato dimostrato che l'HZ possa essere di per sé un fattore di rischio per il peggioramento/insorgenza di alcune malattie cronico-degenerative (diabete, malattie cardiovascolari, cerebrovascolari e tumori). Nello specifico alcuni autori hanno valutato l'impatto dell'HZ sul quadro clinico del diabete scompensato dopo un episodio di HZ e i relativi costi confrontando i livelli di emoglobina A1c (HbA1c), il numero di visite ambulatoriali, ospedalizzazioni e farmaci prima e dopo la malattia. Il 24% dei pazienti con $HbA1c \leq 6.5\%$ prima di una diagnosi di HZ ha mostrato livelli aumentati di HbA1c dopo la diagnosi ($> 6.5\%$).

I pazienti con diabete hanno mostrato un numero di visite ambulatoriali (RR 1,02; IC 95% 1-1,05), consumo di farmaci (OR 1,03; IC 95% 1,01-1,06), ospedalizzazioni (OR 1,27; IC 95% 1,15-1,41) e un periodo di convalescenza (+37%) significativamente più prolungato dopo un episodio di HZ rispetto ai pazienti senza la malattia. I costi per esecuzione di visite ambulatoriali e consumo di farmaci sono risultati più alti rispetto ai pazienti senza diabete rispettivamente del +3% e +21%.

I tassi di ricomparsa dell'HZ sono risultati pari a 4,2 per 100 anni-persona in individui senza diabete (IC: 4,1-4,4) e pari a 4,5 per 100 anni-persona in individui con diabete (IC: 4,2-4,7) [Cintia Muñoz-Quiles e coll., 2017].

Recentemente è stata studiata l'associazione tra eventi cerebrovascolari dopo un episodio di HZ, probabilmente innescati dalla replicazione del VZV a livello delle pareti arteriose cerebrali. Diversi studi hanno dimostrato un più elevato rischio di ictus (OR 5,84, IC 95% 1,98-8,23) dopo 2/4 settimane dall'infezione [Hosamirudsari e coll., 2018] e dopo un anno dall'infezione (Hazard ratio 1,35, IC 95% 1,18-1,54) [Kim e coll., 2017].

Ancora poco chiara risulta l'associazione tra HZ e il rischio di malattie cardiovascolari e tumori, tuttavia alcuni studi hanno evidenziato l'insorgenza di tali patologie dopo un episodio di HZ. Relativamente alle malattie cardiovascolari, è emerso come patologie croniche pre-esistenti quali ipertensione, diabete e iperlipidemia contribuiscano con maggiore frequenza all'insorgenza di disordini cardiovascolari, quali aritmia e malattie cardiovascolari, dopo un episodio di HZ.

Ulteriori studi sono necessari per valutare le conseguenze dell'HZ in individui con malattie croniche pre-esistenti per valutare come l'HZ possa modificare l'evoluzione della condizione cronica.

Il riconoscimento dell'HZ come potenziale fattore di rischio per il peggioramento di condizioni croniche sottostanti e l'utilizzo di adeguate strategie terapeutiche è fondamentale

per ridurre sia la morbidità che la mortalità, specialmente nei pazienti più giovani. Ciò consentirebbe di individuare e supportare strategie di immunizzazione anti-HZ mirate verso i gruppi di popolazione più a rischio.

5.2. L'impatto sottostimato dell'Herpes Zoster: infarto del miocardio e stroke

Recenti studi scientifici hanno dimostrato che, nell'anno successivo ad un episodio di HZ, aumenterebbe il rischio di ictus e infarto del miocardio (IM), probabilmente per la replicazione del VZV a livello delle pareti arteriose cerebrali. L'infezione si svilupperebbe lungo le fibre nervose fino ai vasi arteriosi inducendo infiammazione, trombosi e rottura degli stessi con conseguente insorgenza di vasculopatia cerebrale.

Tali eventi sono ad oggi sottostimati, nonostante l'impatto rilevante in termini di ospedalizzazioni, decessi e costi per la Sanità Pubblica, e sono pertanto oggetto di ulteriori analisi e approfondimenti.

Una revisione sistematica e meta-analisi svolta da Zhang e coll. nel 2017 [Zhang e coll., 2017] ha esplorato tale associazione e, dai risultati dello studio, è emerso che l'infezione da HZ era significativamente associata con un rischio aumentato di ictus/ischemia transitoria acuta (TIA) (RR=1,30, 95% IC: 1,17-1,46) o IM (RR=1,18, IC: 1,07-1,30). In particolare, il rischio di ictus dopo infezione da HZ è risultato più elevato per l'ictus ischemico rispetto a quello emorragico, con valori maggiori dopo un mese dall'episodio di HZ e con una graduale riduzione nel tempo. Inoltre, l'insorgenza di eventi cardiovascolari successivi ad HZ è risultata significativamente più frequente nei soggetti con un'età compresa tra 18 e 40 anni. Tale aspetto ha permesso di ipotizzare che i soggetti che avevano contratto l'HZ prima dei 40 anni avevano un rischio maggiore di 1,74 volte per ictus, 2,42 volte per TIA e 1,49 per IM rispetto ai soggetti con un'età ≥ 40 anni [Breuer J e coll., 2014].

I fattori di rischio per ictus e IM, quali l'età avanzata, l'ipertensione, il diabete, la dislipidemia, l'angina pectoris, le malattie vascolari periferiche, le malattie reumatiche e i tumori, sono risultati significativamente più frequenti nel gruppo che aveva sviluppato l'HZ rispetto al gruppo di controllo. In tale contesto, la vaccinazione contro l'HZ è in grado di ridurre significativamente l'incidenza dell'infezione e le complicanze neuropatiche. I risultati degli studi di efficacia ed effectiveness [Ansaldi F e coll., 2016; Oxman MN e coll., 2005; Schmader Ke e coll., 2012; Langan SM e coll., 2013; Zhang J e coll., 2012; Marin M e coll., 2015] confermano un buon profilo di tollerabilità e sicurezza, che insieme al favorevole profilo farmaco-economico, sostengono l'utilizzo del vaccino come valido strumento di prevenzione.

In Italia, il Piano Nazionale di Prevenzione Vaccinale 2017-2019, raccomanda l'offerta della

vaccinazione anti-HZ a partire dai 50 anni di età mostrando, tuttavia, livelli di copertura vaccinale subottimali rispetto all'obiettivo previsto dal Ministero della Salute per il 2019 (50%).

Pertanto, il potenziamento della vaccinazione nei soggetti adulti a rischio, il raggiungimento e il mantenimento di coperture vaccinali $\geq 95\%$ per la varicella nell'infanzia, la promozione di screening per l'individuazione dei fattori di rischio cerebro e cardiovascolari nei pazienti con HZ e l'implementazione di ulteriori studi di popolazione per stimare l'impatto della vaccinazione sulla riduzione dell'incidenza di fattori di rischio per malattie cerebrovascolari rappresentano strategie necessarie per ridurre l'impatto della malattia e delle sue complicanze.

6. Strategie di prevenzione

6.1. Vaccinazione e Piano Nazionale di Prevenzione Vaccinale (PNPV)

Lo Stato ha il dovere di tutelare la salute di tutti i cittadini, sia assistendo l'individuo malato che necessita di cure sia salvaguardando l'individuo sano; l'Art. 32 della Costituzione sancisce che “la Repubblica tutela la salute come fondamentale diritto dell'individuo e interesse della collettività, e garantisce cure gratuite agli indigenti”.

Alcune malattie infettive hanno la peculiarità e il vantaggio di poter essere prevenute e, uno degli interventi più efficaci e sicuri in Sanità Pubblica per la loro prevenzione primaria, è rappresentato dalla vaccinazione.

Vaccinare significa “introdurre, in un organismo animale, colture attenuate o uccise di un agente infettivo, con lo scopo di provocare uno stato di immunità attiva nei riguardi di detto agente attraverso la formazione di anticorpi protettivi da parte dell'organismo” [<http://www.treccani.it/enciclopedia/vaccinazione> (ultimo accesso marzo 2018)].

L'obiettivo dei programmi di prevenzione vaccinale è quello di garantire uno stato di protezione a quei soggetti sani che, per alcune condizioni epidemiologiche, di salute, occupazionali o comportamentali, sono esposti al pericolo di contrarre determinate infezioni, nonché quello di ottenere la riduzione e, quando possibile, l'eradicazione di alcune malattie infettive per le quali non esiste una terapia o che possano essere causa di gravi complicazioni.

L'impiego delle vaccinazioni ha permesso nel tempo di ridurre la diffusione di alcune malattie gravi e mortali o addirittura di riuscire a eradicarle, sebbene, paradossalmente, sia proprio il successo delle vaccinazioni stesse a creare problemi nella loro accettazione, efficacia e necessità, poiché la diminuzione di frequenza di queste malattie prevenibili ha portato ad una diminuzione della percezione della loro gravità.

I vaccini si collocano tra gli interventi più efficaci, costo-efficaci e sicuri a disposizione della Sanità Pubblica per la prevenzione primaria delle malattie infettive: grazie alla loro introduzione, l'andamento epidemiologico delle malattie infettive per le quali è disponibile la vaccinazione è significativamente mutato in pochi decenni, portando alla drastica riduzione della letalità di tali patologie, in Italia e in molti Paesi del mondo, e determinando risultati eccezionali, come l'eradicazione di vaiolo e, nella maggioranza dei Paesi, della poliomielite. Oggi sembrano inesistenti le drammatiche conseguenze di gravi malattie come la poliomielite e la difterite e, sempre più, si riescono a ridurre decessi e ricoveri ospedalieri per altre malattie prevenibili con la vaccinazione.

Le vaccinazioni possono, quindi, essere definite come un “intervento collettivo”, riducendo il numero di individui suscettibili all’infezione e la probabilità che la stessa possa causare malattia, attraverso il controllo della trasmissione. Il beneficio è, pertanto, duplice: diretto, derivante dalla vaccinazione stessa che immunizza totalmente o parzialmente la persona vaccinata, e indiretto, in virtù della creazione di una rete di sicurezza, a favore dei soggetti non vaccinati, che riduce il rischio di contagio.

L’attuale Piano Nazionale di Prevenzione Vaccinale 2017-2019 [PNPV 2017-2019] discende dal Piano Nazionale Prevenzione 2014-2018 e dall’“EVAP 2015-2020 (European Vaccine Action Plan) e si sviluppa sull’eredità del precedente PNPV 2012-2014, con cui condivide l’obiettivo generale, ovvero l’armonizzazione delle strategie vaccinali in atto nel Paese: l’intera popolazione, indipendentemente dal luogo di residenza, reddito e livello socio-culturale, deve poter godere dei pieni benefici derivanti dalla vaccinazione, intesa sia come strumento di protezione individuale che di prevenzione collettiva, attraverso l’uguaglianza nell’accesso a vaccini di elevata qualità, sicurezza e disponibili nel tempo (prevenendo, il più possibile, situazioni di carenza), e a servizi di immunizzazione di livello eccellente.

Si riafferma che l’eliminazione e la riduzione dell’incidenza delle malattie infettive prevenibili da vaccino rappresenta una priorità per il nostro Paese, da realizzare attraverso strategie efficaci ed omogenee attuabili sul territorio nazionale.

Per ridurre, quindi, le disuguaglianze nel Paese e migliorare lo stato di salute della popolazione, è necessario un Piano nazionale che contenga un Calendario nazionale di riferimento condiviso, il cui rationale culturale e scientifico sia chiaro e accettabile da tutti gli interlocutori istituzionali e professionali.

Obiettivi del Piano Nazionale della Prevenzione Vaccinale 2017-2019 sono:

1. Mantenere lo stato polio-free.
2. Raggiungere lo stato morbillo-free e rosolia-free.
3. Garantire l’offerta attiva e gratuita delle vaccinazioni nelle fasce d’età e popolazioni a rischio indicate, anche attraverso forme di revisione e di miglioramento dell’efficienza, dell’approvvigionamento e della logistica del sistema vaccinale aventi come obiettivo il raggiungimento e il mantenimento delle coperture descritte in seguito.
4. Aumentare l’adesione consapevole alle vaccinazioni nella popolazione generale, anche attraverso la conduzione di campagne di vaccinazione per il consolidamento della copertura vaccinale.

5. Contrastare le disuguaglianze, promuovendo interventi vaccinali nei gruppi di popolazioni marginalizzati o particolarmente vulnerabili.
6. Completare l'informatizzazione delle anagrafi vaccinali, interoperabili a livello regionale e nazionale, tra di loro e con altre basi di dati (malattie infettive, eventi avversi, residente/assistiti).
7. Migliorare la sorveglianza delle malattie prevenibili con vaccinazione.
8. Promuovere, nella popolazione generale e nei professionisti sanitari, una cultura delle vaccinazioni.
9. Sostenere, a tutti i livelli, il senso di responsabilità degli operatori sanitari, dipendenti e convenzionati con il SSN, e la piena adesione alle finalità di tutela della salute collettiva, che si realizzano attraverso i programmi vaccinali, prevedendo adeguati interventi sanzionatori qualora sia identificato un comportamento di inadempienza.
10. Attivare un percorso di revisione e standardizzazione dei criteri per l'individuazione del nesso di causalità ai fini del riconoscimento dell'indennizzo, ai sensi della legge 210/1992, per i danneggiati da vaccinazione, coinvolgendo le altre istituzioni competenti (Ministero della Difesa).
11. Favorire, attraverso una collaborazione tra le Istituzioni Nazionali e le Società Scientifiche, la ricerca e l'informazione scientifica indipendente sui vaccini.

Nella pagina seguente, il Calendario nazionale vaccinale di riferimento per il biennio 2017-2019

Il calendario vaccinale

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

IPV = vaccino antipolio inattivato

Ep B = vaccino contro il virus dell'epatite B

Hib = Vaccino contro le infezioni invasive da Haemophilus influenzae tipo b
DTPa = vaccino antidifterite-tetano-pertosse acellulare

dTpa = vaccino antidifterite-tetano-pertosse acellulare, formulazione per adulti

dTpa-IPV = vaccino antidifterite-tetano-pertosse acellulare e polio inattivato, formulazione per adulti

MPRV = Vaccino tetravalente per morbillo, parotite, rosolia e varicella
MPR = Vaccino trivalente per morbillo, parotite, rosolia

V = Vaccino contro la varicella

PCV = Vaccino pneumococcico coniugato PPSV = Vaccino pneumococcico polisaccaridico

MenC = Vaccino contro il meningococco C coniugato
MenB = Vaccino contro il meningococco B

HPV = Vaccino contro i papillomavirus

Influenza = Vaccino contro l'influenza stagionale
Rotavirus = Vaccino contro i rotavirus

Ep A = vaccino contro il virus dell'epatite A

Note:

*) Nei figli di madri HBsAg positive, somministrare entro le prime 12-24 ore di vita, contemporaneamente alle Ig specifiche, la prima dose di vaccino. Il ciclo va completato con la 2° dose a distanza di 4 settimane dalla prima; a partire dalla 3° dose, che deve essere effettuata dal 61° giorno, si segue il calendario con il vaccino combinato esavalente.

*^) Pur lasciando ai decisori territoriali la valutazione finale della schedula migliore in funzione dell'offerta vaccinale locale e delle sue tempistiche, si ritiene utile suggerire uno schema di inserimento della vaccinazione anti-meningococcica B. La sequenza di vaccinazione raccomandata è la seguente (i giorni sono ovviamente indicativi e non cogenti):

- ◆ Esavalente + Pneumococco ad inizio 3° mese di vita (61° giorno di vita)
- ◆ Meningococco B dopo 15 giorni (76° giorno)
- ◆ Meningococco B dopo 1 mese (106° giorno)
- ◆ Esavalente + Pneumo dopo 15 giorni, ad inizio 5° mese di vita (121° giorno)

- ◆ Meningococco B dopo 1 mese, ad inizio 6° mese di vita (151° giorno)
- ◆ Esavalente + Pneumococco a 11 mesi compiuti
- ◆ Meningococco B al 13° mese
- ◆ Meningococco C, sempre dopo il compimento dell'anno di vita
- ◆ **) La terza dose va somministrata ad almeno 6 mesi di distanza dalla seconda.
- ◆ ***) La quarta dose, l'ultima della serie primaria, va somministrata nel 5°- 6° anno di età. È possibile anche utilizzare dai 4 anni la formulazione tipo adulto (dTpa) a condizione che i genitori siano adeguatamente informati dell'importanza del richiamo all'adolescenza e che siano garantite elevate coperture vaccinali in età adolescenziale.
- ◆ ****) I successivi richiami vanno eseguiti ogni 10 anni.
- ◆ *****) In riferimento ai focolai epidemici degli scorsi anni, si ritiene opportuno, oltre al recupero dei soggetti suscettibili in questa fascia di età (catch-up) anche una ricerca attiva dei soggetti non vaccinati (mop-up).
- ◆ ^) Soggetti anamnesticamente negativi per varicella. Somministrazione di due dosi di vaccino a distanza di ≥ 1 mese l'una dall'altra.
- ◆ ^^) Bambini che inizino la vaccinazione nel corso del secondo anno di vita devono eseguire due dosi; qualora iniziassero nel corso del terzo anno è sufficiente una dose singola.

L'offerta di una dose di PCV contenente un numero di valenze maggiore è fortemente raccomandata a bambini mai vaccinati o che abbiano in precedenza completato il ciclo di vaccinazione con PCV7. Nel caso si tratti di bambini in condizioni di rischio sono raccomandate due dosi.

§) Dose singola. La vaccinazione contro il meningococco C viene eseguita per coorte al 13°-15° mese di vita. Per la seconda coorte a 12-14 anni, si raccomanda che una dose di vaccino Men ACWY coniugato sia effettuata sia ai soggetti mai vaccinati in precedenza, sia ai bambini già immunizzati nell'infanzia con Men C o Men ACWY. Nei soggetti a rischio la vaccinazione contro il meningococco C può iniziare dal terzo mese di vita con tre dosi complessive, di cui l'ultima, comunque, dopo il compimento dell'anno di vita.

°) Somministrare due dosi a 0 e 6 mesi (vaccino bivalente tra 9 e 14 anni; vaccino

quadrivalente tra 9 e 13 anni); tre dosi ai tempi 0, 1, 6 (bivalente) o 0, 2, 6 mesi (quadrivalente) nelle età successive.

#) Somministrazione raccomandata a una coorte di soggetti di 65 anni di età.

##) Raccomandato in offerta universale, co-somministrabile con tutti gli altri vaccini previsti per i primi mesi di vita.

Come anticipato nel punto 3 degli obiettivi del PNPV 2017-2019, si mira a raggiungere e mantenere le seguenti coperture per le nuove vaccinazioni:

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

- ◆ Raggiungimento e mantenimento di coperture vaccinali $\geq 95\%$ per le vaccinazioni anti DTPa, Poliomielite, Epatite B, Hib nei nuovi nati, e per le vaccinazioni anti DTPa e Poliomielite a 5-6 anni;
- ◆ Raggiungimento e mantenimento di coperture vaccinali $\geq 90\%$ per la vaccinazione anti dTpa negli adolescenti (5° dose), (range 11-18 anni);
- ◆ Raggiungimento e mantenimento di coperture vaccinali $\geq 90\%$ per la vaccinazione anti Poliomielite (IPV) in una coorte di adolescenti (5° dose) (range 11-18 anni), con la gradualità indicata nella soprastante tabella;

- ◆ Raggiungimento e mantenimento di coperture vaccinali $\geq 95\%$ per 1 dose di MPR entro i 2 anni di età;
- ◆ Raggiungimento e mantenimento di coperture vaccinali $\geq 95\%$ per la 2° dose di MPR nei bambini di 5-6 anni di età e negli adolescenti suscettibili (11-18 anni);
- ◆ Raggiungimento e mantenimento di coperture vaccinali $\geq 95\%$ per la vaccinazione antipneumococcica nei nuovi nati;
- ◆ Raggiungimento e mantenimento di coperture vaccinali $\geq 95\%$ per la vaccinazione antimeningococcica C entro i 2 anni di età;
- ◆ Raggiungimento e mantenimento di coperture vaccinali $\geq 95\%$ per la vaccinazione antimeningococcica B nei nuovi nati, con la gradualità indicata nella soprastante tabella;
- ◆ Raggiungimento e mantenimento di coperture vaccinali $\geq 95\%$ per la vaccinazione antimeningococcica tetravalente ACYW135 in una coorte di adolescenti (range 11-18 anni), con la gradualità indicata nella soprastante tabella;
- ◆ Raggiungimento e mantenimento di coperture vaccinali $\geq 95\%$ per 1 dose di vaccinazione antivaricella entro i 2 anni di età, con la gradualità indicata nella soprastante tabella;
- ◆ Raggiungimento e mantenimento di coperture vaccinali $\geq 95\%$ per la 2° dose di vaccinazione antivaricella nei bambini di 5-6 anni di età, con la gradualità indicata nella soprastante tabella;
- ◆ Raggiungimento e mantenimento di coperture vaccinali $\geq 95\%$ per le vaccinazioni anti rotavirus nei nuovi nati, con la gradualità indicata nella soprastante tabella;
- ◆ Raggiungimento, nelle ragazze nel dodicesimo anno di vita, di coperture vaccinali per ciclo completo di anti HPV $\geq 95\%$;
- ◆ Raggiungimento, nei ragazzi nel dodicesimo anno di vita, di coperture vaccinali per ciclo completo di anti HPV $\geq 95\%$, con la gradualità indicata nella soprastante tabella;
- ◆ Riduzione a meno del 5% della percentuale di donne in età fertile suscettibili alla rosolia;
- ◆ Raggiungimento di coperture per la vaccinazione antinfluenzale del 75%, come obiettivo minimo perseguibile, e del 95%, come obiettivo ottimale, negli

ultrasessantacinquenni e nei gruppi a rischio inclusi tra i LEA;

- ◆ Raggiungimento, nei sessantacinquenni, di coperture per la vaccinazione antipneumococcica del 75%, con la gradualità indicata nella soprastante tabella;
- ◆ Raggiungimento, nei sessantacinquenni, di coperture per la vaccinazione anti HZ del 50%, con la gradualità indicata nella soprastante tabella.

6.2. Piano Regionale di Prevenzione Vaccinale: offerte e strategie di prevenzione in Liguria

La Regione Liguria, con Delibera di Giunta Regionale (DGR) n. 1702 del 22/12/2014 [DGR 1702 del 22/12/2014. Oggetto: Piano Regionale della Prevenzione 2014-2018], ha recepito il Piano Nazionale di Prevenzione (PNP) per gli anni 2014-2018 e con la DGR n.730 del 29/05/2015 [DGR 730 del 29/05/2015. Oggetto: Piano Regionale della Prevenzione 2014-2018 - Sviluppo] ha approvato il Piano Regionale della Prevenzione (PRP), per gli stessi anni, individuando gli obiettivi e le azioni con cui dare attuazione, a livello regionale, ai macro obiettivi e agli obiettivi definiti a livello nazionale. In particolare, fra i macro obiettivi a elevata valenza strategica, si prevede la riduzione della frequenza delle infezioni e delle malattie infettive prioritarie.

Il PRP 2014-2018 della Liguria è suddiviso in due programmi globali:

- ◆ Programma 1 - “Prevenzione e promozione di corretti stili e abitudini di vita”, che comprende i macro-obiettivi del PNP, correlati alle diverse fasi della vita
- ◆ Programma 2 - “Salute e benessere” che definisce i macro-obiettivi, non correlati alle diverse fasi della vita, fra cui quello relativo alla riduzione della frequenza delle infezioni e delle malattie infettive prioritarie.

Ciascun obiettivo regionale è stato sviluppato sotto forma di schede, in cui vengono indicati i programmi, sottoprogrammi e le relative strategie finalizzate al loro raggiungimento.

In particolare, gli obiettivi contenuti nelle schede n.15 e 16, relative alla riduzione della frequenza delle malattie infettive prioritarie, sono strettamente in relazione alle strategie vaccinali e sono rivolti al:

- ◆ mantenimento dell’anagrafe vaccinale informatizzata;
- ◆ integrazione con il sistema regionale informatizzato di sorveglianza delle malattie infettive;
- ◆ aumento della copertura vaccinale per influenza nei soggetti a rischio per patologia;
- ◆ aumento della copertura vaccinale nella popolazione generale e nelle categorie a rischio (per le vaccinazioni previste dal PNPV), attraverso la diminuzione dei rifiuti vaccinali e l’adesione consapevole alla vaccinazione;
- ◆ programmazione di interventi di comunicazione diretti alla popolazione generale e ai gruppi target (nel contesto del quale si inserisce la realizzazione del sito Vaccinarsi in Liguria).

La stesura del PRP, e dei relativi progetti attuativi, è stata possibile grazie alla collaborazione di tutti i componenti il tavolo di coordinamento: i rappresentanti di Settore Prevenzione, Sanità Pubblica, Fasce Deboli, Sicurezza Alimentare e Sanità Animale, Agenzia Regionale Sanitaria (oggi Azienda Ligure Sanitaria A.Li.Sa.), Università degli Studi di Genova, ARPAL e Direttori Sanitari delle Aziende Sanitarie Locali (ASL) e degli Enti Ospedalieri della Liguria. Le novità introdotte dal nuovo PNPV sono minime perché la Regione Liguria è sempre stata attenta al controllo delle malattie trasmissibili prevenibili mediante immunizzazione: già il precedente Piano Regionale di Prevenzione Vaccinale (PRPV), di cui alla DGR 1702 del 22/12/2014 “Aggiornamento Piano Regionale in Prevenzione Vaccinale”, prevedeva l’offerta allargata, attiva e gratuita, della vaccinazione anti-meningococcica con preparato coniugato quadrivalente (A, C, W135 e Y) negli adolescenti, l’inserimento del vaccino anti-pneumococcico coniugato 13-valente per alcune coorti di soggetti >64 anni, l’introduzione del vaccino contro il meningococco di tipo B per tutti i nuovi nati, l’offerta del vaccino per la varicella nel secondo anno di vita, la vaccinazione universale negli adolescenti contro il papilloma virus (HPV) e l’inserimento del vaccino contro l’herpes zoster per i soggetti di 65 anni di età. [DGR 1702 del 22/12/2014. Oggetto: Piano Regionale della Prevenzione 2014-2018].

Successivamente Regione Liguria ha recepito il Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale 2017–2019 con la DGR n° 284 del 07/04/2017 e con Delibera di Alisa n.34 del 13/04/2017 sono state fornite alle Aziende le indicazioni operative per la puntuale ed omogenea applicazione dei contenuti del PNPV a livello regionale.

Infine, con DGR n. 386 del 19/05/2017 l’ultimo aggiornamento del Piano Regionale di Prevenzione Vaccinale riporta l’introduzione del vaccino contro la varicella in offerta attiva e gratuita, universale, al 15° mese, a partire dalla coorte di nascita 2014 e completamento del ciclo al 5°-6° anno di vita e l’introduzione del vaccino anti-HZ in offerta gratuita a partire dai 50 anni di età ai soggetti a rischio e offerta attiva e gratuita, con dose singola, nella coorte di soggetti 65enni, a partire dall’anno 2015.

La Regione Liguria ha sempre posto attenzione all’offerta attiva nei soggetti a rischio e alla promozione delle vaccinazioni nei gruppi difficili da raggiungere. In particolare, con DGR n. 1314 del 30/11/2015, ha dedicato un apposito calendario vaccinale rivolto alla popolazione con infezione da HIV. La vaccinazione in questi soggetti rappresenta infatti uno strumento fondamentale nella prevenzione di alcune patologie trasmissibili, la cui gravità può essere particolarmente severa in questi pazienti, nei quali vi è insito il rischio di immunocompromissione.

Tabella 1. Attuazione del PNPV 2017-2019. Disposizioni in tema di aggiornamento del Calendario Vaccinale della Regione Liguria - Marzo 2017

Vaccino	Nascita	3° mese (81° giorno)	3° mese (78° giorno)	4° mese (108° giorno)	5° mese (121° giorno)	6° mese (151° giorno)	7° mese	12° mese	13° mese	15° mese	5-6 anni	11-17 anni	18-64 anni	≥ 65 anni	
DTPa		DTPa			DTPa			DTPa			DTPa ¹	dTpa ¹	1 dose dT ogni 10 anni ²		
IPV		IPV			IPV			IPV			IPV	IPV ³			
HBV	HBV ⁴	HBV			HBV			HBV							
Hib		Hib			Hib			Hib							
Pneumococco		PCV13			PCV13			PCV13			PCV13/PPV23 ⁵				
MenB			Men B ⁶	Men B ⁶		Men B ⁶				Men B ⁶					
MenC								Men C ⁷							
MenACWY								Men ACWY ⁸				Men ACWY ⁸			
MPR								MPR			MPRV ⁹	MPRV ¹⁰			
Varicella										Mono-V					
HPV												HPV ¹¹	HPV ¹²		
HAV									HAV ¹³						
Influenza														Influenza ¹⁴	
Herpes Zoster														Herpes Zoster ¹⁵	
Rotavirus		Rotavirus ¹⁶													

Legenda:

DTPa: vaccino antidiftto-tetanico-pertossico acellulare

dTpa: vaccino antidiftto-tetanico-pertossico acellulare per adolescenti e adulti

dT: vaccino antidiftto-tetanico per adolescenti e adulti

IPV: vaccino antipolio inattivato

HBV: vaccino antiepatite B

Hib: vaccino contro le infezioni invasive da *Haemophilus influenzae b*

- Offerta attiva e gratuita
- Offerta gratuita ma non attiva
- Offerta in regime di co-payment

PCV13: vaccino antipneumococcico coniugato 13-valente

PPV23: vaccino antipneumococcico polisaccaridico 23-valente

Men B: vaccino antimeningococco B coniugato

Men C: vaccino antimeningococco C coniugato

Men ACWY: vaccino antimeningococco A,C, W135, Y coniugato

MPR: vaccino trivalente antimorbillo-parotite-rosolia

MPRV: vaccino tetravalente antimorbillo-parotite-rosolia-varicella

Mono-V: vaccino monovalente anti-varicella

HPV: vaccino antipapilloma virus

HAV: vaccino antiepatite A

6.3. La vaccinazione per Varicella ed Herpes Zoster

Il vaccino contro la varicella è un vaccino virale vivo attenuato, derivato dal ceppo Oka di VZV. Il virus del vaccino è stato isolato da Takahashi nel 1974, dal fluido vescicolare di un bambino sano, affetto da varicella. Il vaccino è stato autorizzato per uso generale in Giappone e Corea nel 1988. È stato poi concesso in licenza negli Stati Uniti nel 1995 per persone di età pari o superiore ai 12 mesi. In Italia, il Consiglio Superiore di Sanità nel 2003 ha suggerito, come approccio iniziale alla vaccinazione contro la varicella, la promozione della vaccinazione negli adolescenti e adulti suscettibili, oltre che nei soggetti a rischio; nel calendario vaccinale 2005-2008 il vaccino non risultava ancora inserito nelle vaccinazioni raccomandate, per poi essere incluso successivamente. Oggi è somministrato assieme al vaccino MPR oppure singolarmente, in due dosi: la prima nel 2° anno di vita, la seconda dose a 5-6 anni d'età.

Il virus vivo è stato attenuato dal passaggio sequenziale nella coltura di cellule polmonari embrionali umane, fibroblasti di cavie embrionali e in cellule diploidi umane WI-38; ha subito un ulteriore passaggio attraverso colture di cellule diploidi umane MRC-5 per un totale di 31 passaggi. Il vaccino ricostituito contiene piccole quantità di saccarosio, gelatina suina porcina, cloruro di sodio, L-glutammato monosodico, difosfato di sodio, fosfato di potassio e cloruro di potassio, e tracce di componenti residuali delle cellule MRC-5 (DNA e proteine), EDTA, neomicina e siero bovino fetale. Il vaccino viene ricostituito con acqua sterile e non contiene conservanti.

Per ciò che riguarda l'HZ, a causa del danno al sistema nervoso centrale da parte dell'HZ, della difficoltà di trattare le manifestazioni cutanee e la NPE, in Italia l'unica prevenzione disponibile è il vaccino anti HZ, indicato per soggetti di età pari o superiore ai 50 anni.

Il vaccino è stato licenziato negli Stati Uniti nel maggio 2006 per adulti di età ≥ 60 anni. Il Comitato per i Medicinali per uso umano (CHMP) dell'EMA ha raccomandato il rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio del vaccino nell'agosto 2006. Si tratta di una preparazione liofilizzata del ceppo Oka vivo attenuato, uguale a quello già usato per preparare il vaccino contro la varicella e il vaccino tetravalente MPRV. Il vaccino deve essere somministrato entro 30 minuti dalla ricostituzione: per periodi di tempo più lunghi deve essere scartato. Non sono previste dosi di richiamo. Deve essere iniettato senza usare antisettici o detergenti cutanei, che potrebbero inattivare il vaccino. Per mantenerne la potenza, il vaccino liofilizzato deve essere mantenuto in frigorifero a $\geq 2-8^{\circ}$ C, finché non sia ricostituito per l'iniezione sottocutanea o intramuscolare. Il diluente può essere mantenuto anche a temperatura ambiente. Prima della ricostituzione il vaccino va protetto dalla luce.

Il vaccino può essere somministrato a soggetti di cui non è nota la storia clinica e che possono essere venuti a contatto con VZV e a pazienti con anamnesi positiva per HZ. Esso può essere co-somministrato con il vaccino influenzale inattivato, tramite iniezioni separate in sedi anatomiche diverse. Inoltre, l'uso concomitante del vaccino anti-HZ e di un vaccino pneumococcico polisaccaridico 23-valente ha mostrato la riduzione dell'immunogenicità del vaccino contro l'HZ in uno studio clinico di piccole dimensioni. Tuttavia, i dati raccolti in un ampio studio osservazionale non hanno indicato un rischio aumentato di sviluppare l'herpes zoster a seguito dell'uso concomitante dei due vaccini. Non sono attualmente disponibili dati relativi alla co-somministrazione con altri vaccini.

Il vaccino è controindicato nei soggetti con storia di ipersensibilità a qualsiasi sua componente, anche presente solo in tracce (ad esempio neomicina), affetti da immunodeficienza primitiva o acquisita (ad esempio leucemia acuta e cronica, linfoma o altre condizioni che coinvolgono il midollo osseo o il sistema linfatico, immunodeficienza da HIV/AIDS), terapia immunosoppressiva (incluse alte dosi di corticosteroidi), tubercolosi attiva non trattata e gravidanza. Non vi sono controindicazioni alla vaccinazione in soggetti in terapia topica o con basse dosi di corticosteroidi (meno di 20 mg/die di prednisone o equivalenti) o glucocorticoidi o in soggetti in terapia sostitutiva con corticosteroidi [ZOSTAVAX. Riassunto delle caratteristiche del prodotto. Disponibile al sito. <https://www.aifa.gov.it/trova-farmaco>].

7. Trattamento dell'Herpes Zoster

Gli obiettivi della terapia consistono nel contenere il dolore nella fase acuta della malattia e limitare l'estensione e la durata delle lesioni cutanee. Il trattamento prevede prioritariamente l'uso di farmaci antivirali, che generalmente devono essere somministrati per 7 giorni. Come per tutte le terapie antivirali, quanto più precoce è l'inizio, tanto più efficace è il risultato che si può raggiungere sulla replicazione endocellulare del virus, in particolare nei pazienti immunocompromessi e in quelli con HZ oftalmico. Si raccomanda quindi un inizio entro 72 ore dalla comparsa dell'eruzione. A ciò si aggiunge, in relazione all'evoluzione del quadro clinico, il trattamento specifico delle eventuali complicanze.

7.1. Farmaci antivirali

I farmaci antivirali sono farmaci sicuri che presentano effetti collaterali poco frequenti che solitamente regrediscono alla sospensione del trattamento. La loro efficacia migliora quanto più precoce è l'assunzione, preferibilmente entro le 24-72 ore dalla comparsa dell'eruzione

cutanea. L'efficacia della terapia antivirale in pazienti con HZ, dimostrata da diversi studi clinici controllati randomizzati, prevede l'utilizzo dei seguenti farmaci:

- ◆ Aciclovir: ha indicazione il scheda tecnica per il trattamento dell'HZ e la dose consigliata è di 800 mg in compresse o 10 ml di sospensione (per pazienti con difficoltà di deglutizione o disfagia ai solidi) 5 volte al giorno per 7-10 giorni.
- ◆ Famciclovir: ha indicazione il scheda tecnica per il trattamento dell'HZ e dell'HZ oftalmico (HZO) negli adulti immunocompetenti e per il trattamento dell'HZ negli adulti immunocompromessi. Per il trattamento di HZ e HZO in adulti immunocompetenti la dose è di 500 mg tre volte al giorno per sette giorni. Il trattamento dell'HZ negli adulti immunocompromessi prevede invece una posologia di 500 mg tre volte al giorno per dieci giorni. Sono disponibili anche dosaggi da 250 mg e 125 mg che possono essere utili nel caso di pazienti con insufficienza renale, per i quali è richiesta una riduzione della posologia in funzione della clearance della creatinina.
- ◆ Valaciclovir: ha indicazione in scheda tecnica per il trattamento dell'HZ e dell'HZO in adulti immunocompetenti e per il trattamento dell'HZ in adulti con immunosoppressione di entità lieve o moderata. La posologia per HZ e HZO in adulti immunocompetenti è di 1000 mg tre volte al giorno per sette giorni. Tale dose deve essere ridotta in funzione della clearance della creatinina. La dose nei pazienti immunocompromessi è di 1000 mg tre volte al giorno per almeno sette giorni e per 2 giorni dopo la formazione delle croste sulle lesioni. Tale dose deve essere ridotta in funzione della clearance della creatinina.
- ◆ Brivudina: Il farmaco è indicato nel trattamento precoce delle infezioni acute da HZ in adulti immunocompetenti. La dose indicata prevede l'assunzione di una compressa da 125 mg una volta al giorno per sette giorni. Non è necessario un aggiustamento del dosaggio in soggetti con età superiore ai 65 anni né in pazienti con compromissione renale o epatica da moderata a grave.

Per gli adulti immunocompetenti i farmaci antivirali sono concessi dal SSN entro i limiti previsti dalla nota AIFA n. 84.

La tabella 2 sintetizza le terapie antivirali attualmente in uso e i criteri di prescrivibilità a carico del SSN contenuti nella nota AIFA n. 84.

Tabella 2. Terapie antivirali attualmente in uso e criteri di prescrivibilità a carico del SSN (Tratto da nota AIFA n. 84)

Aciclovir 800 mg x 5/die
Non è più generalmente considerato il farmaco di riferimento, sebbene l'efficacia rispetto al placebo rimanga confermata
Valaciclovir 1000 mg x 3/die
Risulta più efficace di aciclovir nell'accorciamento della durata del dolore associato alle lesioni cutanee e nella riduzione della NPE.
Famciclovir 250-500 mg x 3/die
È equivalente ad aciclovir in termini di risoluzione delle lesioni cutanee e del dolore associato. Valaciclovir e famciclovir sono stati giudicati equivalenti per quanto riguarda tempo di risoluzione del dolore e nella prevenzione della NPE
Brivudin 125 mg x 1/die
Gli studi registrativi di brivudin dimostrano una riduzione statisticamente significativa (da 17 a 13 ore rispetto all'aciclovir) del tempo di eruzione di nuove lesioni vescicolose da VZV. Il tempo di crostizzazione delle lesioni e di scomparsa del dolore associato alla fase acuta sono simili per brivudin e aciclovir. È, inoltre, suggerita la possibile riduzione dell'incidenza (ma non della durata) delle lesioni vescicolose. Uno studio ha dimostrato una riduzione statisticamente significativa della NPE in soggetti trattati con brivudin vs aciclovir.

7.2. Farmaci analgesici ed antinfiammatori

La scelta dell'approccio al trattamento nella fase acuta dell'HZ è legato alla severità del sintomo, alle condizioni di salute del soggetto, alla presenza di altre patologie, alle terapie precedentemente assunte, alle possibili interferenze farmacologiche ed agli effetti collaterali dei farmaci prescritti per il trattamento dell'HZ. I pazienti con dolore da lieve a moderato possono essere gestiti con paracetamolo o FANS, da soli o in combinazione con un debole analgesico oppioide (ad esempio, codeina) o tramadolo. Nel caso di dolore di grave intensità in grado di pregiudicare la qualità della vita, il trattamento può prevedere la somministrazione di analgesici oppioidi (ad esempio ossicodone e morfina). Nel caso, invece, di dolore moderato o grave nei pazienti che non siano in grado di tollerare un analgesico oppioide, può essere preso in considerazione il trattamento con tre classi di farmaci: gabapentinoidi, antidepressivi triciclici (in particolare nortriptilina), corticosteroidi (ad esempio, prednisone).

7.3. Trattamento della NPE

Le opzioni terapeutiche a disposizione per il trattamento della NPE sono oggi rappresentate da analgesici per via topica (lidocaina), analgesici per via generale (paracetamolo, FANS, oppioidi), anticonvulsivanti (pregabalin e gabapentin), antidepressivi (amitriptilina e duloxetina) e corticosteroidi orali.

PARTE II

8. Premessa e obiettivo generale dello studio

I dati di letteratura suggeriscono che l'impatto sanitario ed economico dell'HZ in termini di incidenza e complicanze neurologiche - NPE, HZ oculare, ecc. - e costi associati sono stati studiati a fondo, nonché fattori di rischio e malattie croniche, quali insufficienza renale cronica, BPCO, diabete, asma e depressione, associati all'insorgenza di HZ [Hata A e coll., 2011; Chen SY e coll., 2014; Forbes HJ e coll., 2014; Gershon AA e coll., 2010; Hata A. e coll., 2011].

L'effetto dei casi severi di HZ sul decorso clinico delle malattie croniche è stato scarsamente esplorato sia in termini di nuovi casi verificatisi in seguito all'insorgenza clinica della malattia latente, sia in termini di peggioramento del decorso clinico, re-ricoveri, aumento del consumo di farmaci, prestazioni ambulatoriali e relativi costi.

Pertanto, è stato condotto uno studio di coorte retrospettivo per valutare gli effetti sulla salute dell' HZ severo che richiede il ricovero in ospedale sulla progressione clinica delle malattie croniche nei residenti liguri di età pari o superiore a 50 anni. La prevalenza di malattie croniche al 6° mese antecedente l'ospedalizzazione e l'incidenza nei 6 mesi successivi l'ospedalizzazione sono stati confrontati in pazienti ricoverati per HZ e in una coorte di soggetti ricoverati senza la patologia e appaiata per età, sesso e data di ricovero. Inoltre, l'incidenza di patologie croniche nei 6 mesi precedenti e successivi l'ospedalizzazione è stata confrontata nei pazienti con HZ.

Infine, sono stati confrontati tra le due coorti i re-ricoveri, le giornate di terapia farmacologica, le prestazioni ambulatoriali e i costi nei 6 mesi successivi e precedenti il ricovero.

9. Materiali e metodi

9.1. Disegno dello studio e obiettivi specifici

È stato condotto uno studio di coorte retrospettivo per valutare l'impatto sanitario ed economico della malattia negli adulti liguri di età pari o superiore a 50 anni con diagnosi di HZ durante il ricovero nel periodo 2015-2017 in termini di (i) patologie croniche, re-ricoveri, giornate di terapia farmacologica e prestazioni di specialistica ambulatoriale e (ii) costi, correlati e non correlati al quadro clinico di HZ per re-ricoveri, consumo di farmaci, visite ambulatoriali. Inoltre, è stato analizzato lo stato vaccinale dei pazienti ospedalizzati.

9.2. Criteri di selezione della popolazione dello studio

I pazienti sono stati considerati come “coorte HZ” se avevano avuto un ricovero con una diagnosi principale o secondaria di HZ (International Classification of Diseases Clinical Modification-9 [ICD-9-CM] 053.xx codici) tra il 1 gennaio 2015 e il 31 dicembre 2017. La data del primo ricovero in ospedale con diagnosi di HZ ha definito il “ricovero indice della coorte HZ”.

La “coorte non HZ” era rappresentata da soggetti ricoverati con diagnosi diversa da HZ e appaiati a ciascun soggetto della “coorte HZ” per età, sesso e data di ricovero con rapporto 1:6. Il criterio di appaiamento della data di ricovero ha previsto un range variabile di +/- 15 giorni dalla data del ricovero del corrispettivo caso con HZ appaiato. La data del primo ricovero in ospedale con diagnosi diversa da HZ ha definito il “ricovero indice della coorte non HZ”.

Ogni paziente è stato seguito nei 6 mesi precedenti e nei 6 mesi successivi la data del ricovero indice al fine di stimare la prevalenza e l’incidenza delle patologie croniche. L’utilizzo di risorse sanitarie in termini di re-ricoveri, giornate di terapia farmacologica, prestazioni ambulatoriali e costi è stato valutato considerando gli stessi periodi di follow-up (6 mesi prima e 6 mesi dopo la data del ricovero indice).

9.3. Fonti dei dati

I dati delle schede di dimissione ospedaliera (SDO) sono stati analizzati per determinare i ricoveri ospedalieri associati a HZ per il periodo 2015-2017. Le SDO includono i dati demografici del paziente, date di ammissione e dimissione, stato alla dimissione, diagnosi di dimissione principale e secondarie e procedure diagnostiche/terapeutiche. I dati contenuti nelle SDO sono registrati con il consenso del paziente e possono essere utilizzati come dati aggregati e anonimizzati per studi scientifici.

La SDO è la principale fonte di informazioni sui ricoveri ospedalieri in Italia e contribuisce alla determinazione del gruppo di diagnosi (DRG) appropriato e al calcolo della quota di rimborso per ogni ricovero.

I costi relativi ai ricoveri sono stati ottenuti considerando il DRG, mentre le patologie croniche e i costi relativi al consumo di farmaci e alle visite ambulatoriali sono stati valutati attraverso la “Banca Dati Assistito”. Tale datawarehouse integra i dati di quattro principali flussi amministrativi (attività ambulatoriale, farmaceutica, esenzioni e ricoveri ospedalieri) provenienti da qualsiasi ospedale, strutture sanitarie e farmacie che partecipano al SSN.

9.4. Outcome sanitari/economici e analisi statistica

I dati sono stati analizzati attraverso il Software JMP (versione 13.0.0 – SAS Institute, Cary, NC). Le variabili continue sono state sintetizzate attraverso mediane e range interquartile (IQR) e le variabili categoriche attraverso distribuzioni di frequenza e intervalli di confidenza al 95%. Il test chi-quadro (Pearson test) e il test U Mann-Whitney sono stati usati per confrontare le caratteristiche generali, le patologie croniche e l'utilizzo delle risorse sanitarie dei pazienti nella “coorte HZ” e nella “coorte non HZ”. Il confronto delle variabili tra 6 mesi prima e dopo il ricovero nei due gruppi è stato effettuato usando il test di Mann Whitney quando appropriato. La significatività statistica è stato definita con un valore di $p < 0,05$.

Per stimare l'impatto sanitario dell'HZ nella popolazione adulta, i risultati analizzati sono stati:

- Il tasso di ospedalizzazione annuale con diagnosi primaria o secondaria di HZ;
- Prevalenza di patologie croniche al 6° mese precedente la data del ricovero indice (sia per la “coorte HZ” che per la “coorte non HZ”);
- Incidenza di patologie croniche nei 6 mesi precedenti e successivi la data del ricovero indice (sia per la “coorte HZ” che per la “coorte non HZ”);
- Re-ricoveri, giornate di terapia farmacologica, prestazioni di specialistica ambulatoriale nei 6 mesi precedenti e successivi la data del ricovero indice (sia per la “coorte HZ” che per la “coorte non HZ”);
- Lo stato vaccinale dei soggetti ospedalizzati.

Per stimare l'impatto economico dell'HZ nella popolazione adulta, i risultati analizzati sono stati:

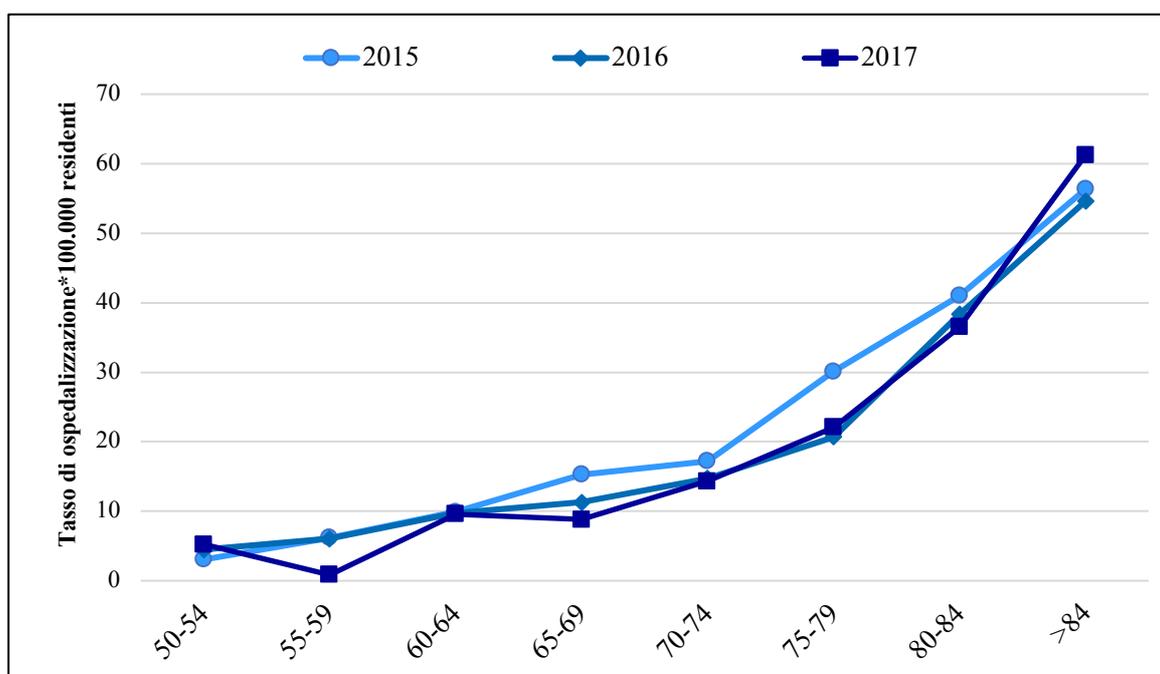
- Costi relativi al ricovero, re-ricoveri, consumo di farmaci, prestazioni ambulatoriali nei 6 mesi precedenti e successivi la data del ricovero indice (sia per la “coorte HZ” che per la “coorte non HZ”);
- Costi per paziente relativi al consumo di farmaci nei 6 mesi precedenti e successivi la data del ricovero indice (sia per la “coorte HZ” che per la “coorte non HZ”).

10. Risultati

10.1. Popolazione dello studio

La popolazione dello studio ha incluso 437 pazienti con una diagnosi principale e/o secondaria di HZ e 2622 pazienti senza una diagnosi di HZ. I soggetti dello studio sono stati reclutati nel periodo 2015-2017. Il tasso di ospedalizzazione complessivo è risultato pari a 18,16 casi per 100.000 residenti. I dati stratificati per fascia d'età e in accordo all'anno di ricovero hanno mostrato un aumento dell'ospedalizzazione all'aumentare dell'età, raggiungendo tassi > 50 casi per 100,000 residenti in adulti con età maggiore o uguale a 84 anni (Figura 3).

Figura 3. Tasso di ospedalizzazione per 100.000 residenti stratificato per fascia d'età, anni 2015-2017



L'età mediana al momento del ricovero indice è risultata pari a 80 anni (IQR: 71-86) e il sesso femminile rappresentava il 54% dei pazienti sia nella "coorte HZ" che nella "coorte non HZ"; la durata della degenza è risultata significativamente più elevata nella "coorte HZ" (mediana: 9 giorni, IQR 6-17 giorni) in confronto alla "coorte non HZ" (mediana: 7 giorni, IQR: 3-16 giorni) ($p < 0.001$) (Tabella 3). Nella "coorte HZ", il 50% dei pazienti ha riportato una diagnosi primaria/secondaria di HZ senza complicanze (codice ICD-9-CM: 053.9) e solo il 2% è stato arruolato con una diagnosi principale di NPE e polineuropatia (codici ICD-9-CM: 053.12, 053.13).

Tabella 3. Caratteristiche demografiche della “coorte HZ” e della “coorte non HZ”

Caratteristiche	Coorte HZ	Coorte non HZ	P value
Età (mediana, IQR)	80 (71-86)	80 (71-86)	0,882
Sesso			
Maschi n. (%)	202 (46,2)	1212 (46,2)	1,00
Femmine n. (%)	235 (53,8)	1410 (53,8)	1,00
Durata della degenza (mediana, IQR)	9 giorni (IQR 6-17)	7 giorni (IQR 3-16)	<0,001

Sia per la “coorte HZ” che per la “coorte non HZ” l’ASL di residenza maggiormente rappresentata è risultata la ASL3 (49% nella “coorte HZ” e 46% nella “coorte non HZ”), il principale stabilimento di ricovero è stato l’Ospedale Policlinico San Martino (29% nella “coorte HZ” e 22% nella “coorte non HZ”), i reparti di ammissione più rappresentati sono risultati essere la Medicina Generale (28% nella “coorte HZ” e 19% nella “coorte non HZ”) e Astanteria/OBI (22% nella “coorte HZ” e 13% nella “coorte non HZ”).

L’HZ è stato riportato come diagnosi principale nel 28% della “coorte HZ” e, inoltre, considerando qualunque campo diagnosi (principale e/o secondaria) il 52% della “coorte HZ” mostrava una diagnosi di HZ associata a complicanze.

La principale modalità di dimissione è risultata essere il domicilio (78% sia nella “coorte HZ” sia nella “coorte non HZ”), il costo del ricovero per la “coorte HZ” è sovrapponibile a quello della “coorte non HZ” (mediana di 3.221 euro nella “coorte HZ” e 3.205 euro nella “coorte non HZ”).

La severità della malattia ha evidenziato valori più elevati nella “coorte HZ” rispetto alla “coorte non HZ” ($p < 0,0001$); in particolare, il 23% della “coorte HZ” ha mostrato un indice di severità della malattia grave (vs 13% nella “coorte non HZ”), il 61% un indice di severità della malattia moderato (vs il 38% nella “coorte non HZ”) e solo il 16% della “coorte HZ” un indice di severità lieve (vs 49% nella “coorte non HZ”).

10.2. Patologie croniche

La prevalenza di patologie croniche al 6° mese antecedente il ricovero indice è riportata in Tabella 1. La “coorte HZ” ha mostrato rispetto alla “coorte non HZ” una prevalenza significativamente più elevata relativamente a: trapianto (1,83% vs 0,34%; $p < 0,001$), HIV positività ed AIDS conclamato (1,37% vs 0,04%; $p < 0,001$), malattie autoimmuni (4,12% vs 2,33%; $p = 0,029$) e malattie rare (1,14% vs 0,31%, $p = 0,013$) (Tabella 4).

Malattie autoimmuni sono state rilevate in 18 soggetti della “coorte HZ”, tra cui artrite reumatoide (10 casi), miastenia grave, lupus eritematoso sistemico, sindrome di Sjogren, tiroidite di Hashimoto, sclerosi sistemica e anemia emolitica autoimmune. Le malattie rare osservate in 5 soggetti appartenenti alla “coorte HZ” hanno incluso: i) malattie delle ghiandole endocrine, nutrizione, metabolismo e disordini immunologici, ii) malattie degli organi ematopoietici e del sangue, iii) malattie del sistema digerente per le quali è approvata la definizione di caso per malattie rare prevista dal Ministero della Salute (DPCM 12 Gennaio 2017).

Tabella 4. Prevalenza di patologie croniche al 6° mese antecedente il ricovero indice nella “coorte HZ” e nella “coorte non HZ”, periodo 2015-2017

Patologie croniche	Coorte HZ (%, IC 95%)	Coorte non HZ (%, IC 95%)	Odds ratio (OR, IC 95%)	p value
Trapianto	1,83 (0,57; 3,09)	0,34 (0,12; 0,57)	5,41 (2,08-14,11)	<0,001
Insufficienza renale cronica	10,07 (7,25; 12,89)	8,89 (7,80; 9,98)	1,15 (0,82-1,61)	0,425
HIV/AIDS	1,37 (0,28; 2,46)	0,04 (-0,04; 0,11)	36,49 (4,38-303,81)	<0,001
Tumori	18,99 (15,32; 22,67)	21,36 (19,79; 22,93)	0,86 (0,67-1,12)	0,261
Diabete	16,48 (13,00; 19,95)	19,45 (17,94; 20,97)	0,82 (0,62-1,07)	0,142
Diabete non complicato	13,5 (10,30; 16,71)	14,45 (13,11; 15,80)	0,92 (0,69-1,24)	0,598
Diabete complicato	2,97 (1,38; 4,57)	4,96 (4,13; 5,79)	0,59 (0,33-1,05)	0,069
Cardiovascolopatie	68,19 (63,83; 72,56)	68,69 (66,91; 70,46)	0,98 (0,79-1,22)	0,836
Cardiovascolopatie (escl., IPT)	37,76 (33,21; 42,30)	35,81 (33,98; 37,65)	1,087 (0,88-1,34)	0,433
Vasculopatia cerebrale	12,1 (9,07; 15,19)	11,9 (10,62; 13,10)	1,03 (0,75-1,40)	0,873
Ipertensione (IPT)	60,9 (56,29; 65,45)	62,05 (60,19; 63,91)	0,95 (0,77-1,17)	0,638
Cardiopatia ischemica	15,56 (12,16; 18,96)	15,22 (13,84; 16,59)	1,03 (0,75-1,40)	0,873
Cardiopatia valvolare	4,35 (2,44; 6,26)	2,90 (2,26; 3,54)	1,52 (0,91-2,54)	0,106
Miocardiopatia aritmica	15,33 (11,95; 18,71)	14,87 (13,51; 16,24)	1,04 (0,78-1,37)	0,804
Miocardiopatia non aritmica	10,98 (8,05; 13,92)	9,38 (8,27; 10,50)	1,19 (0,86-1,65)	0,294
Scompenso cardiaco	10,98 (8,05; 13,91)	9,15 (8,05; 10,26)	1,23 (0,88-1,70)	0,226
Vasculopatia arteriosa	3,89 (2,08; 5,70)	5,45 (4,58; 6,32)	0,71 (0,42-1,17)	0,174
Vasculopatia venosa	0,23 (-0,22; 0,68)	0,72 (0,40; 1,05)	0,31 (0,04-2,35)	0,234
Broncopneumopatie	14,19 (10,92; 17,46)	13,35 (12,05; 14,65)	1,07 (0,80-1,44)	0,634
Gastroenteropatie	21,97 (18,09; 25,85)	20,25 (18,71; 21,79)	1,11 (0,87-1,42)	0,411

Gastroenteropatie (escl., MRGE)	3,66 (1,90; 5,42)	3,78 (3,05; 4,51)	0,97 (0,57-1,66)	0,907
Epatite cronica	2,06 (0,73; 3,39)	1,41 (0,96; 1,86)	1,47 (0,70-3,07)	0,304
Pancreatite cronica	0,23 (-0,22; 0,68)	0,31 (0,09; 0,52)	0,75 (6,01-0,09)	0,785
Cirrosi epatica	1,14 (0,15; 2,14)	1,68 (1,19; 2,17)	0,68 (0,27-1,72)	0,410
Colite ulcerosa e Morbo di Chron	0,23 (-0,22; 0,68)	1,11 (0,71; 1,51)	0,21 (0,03-1,51)	0,085
MRGE	19,91 (16,16; 23,65)	17,81 (16,35; 19,28)	1,15 (0,89-1,48)	0,293
Neuropatie	7,32 (4,88; 9,77)	8,01 (6,97; 9,05)	0,91 (0,62-1,34)	0,623
Malattie autoimmune	4,12 (2,26; 5,98)	2,33 (1,75; 2,90)	1,80 (1,06-3,08)	0,029
Malattie endocrine e metaboliche	22,2 (18,30; 26,09)	21,51 (19,94; 23,08)	1,04 (0,82-1,33)	0,747
Malattie rare	1,14 (0,15; 2,14)	0,31 (0,09; 0,52)	3,78 (1,23-11,61)	0,013
Psicosi	1,37 (0,28; 2,46)	2,14 (1,58; 2,69)	0,64 (0,27-1,49)	0,295
No fattori di rischio	17,62 (14,05; 21;19)	16,44 (15,02; 17,86)	1,09 (0,83-1,42)	0,539

Nei 6 mesi successivi il ricovero si riconfermano prevalenze significativamente più elevate nella “coorte HZ” rispetto alla “coorte non HZ” per trapianto (2,65% nella “coorte HZ” vs 0,87% nella “coorte non HZ”, $p=0,004$), HIV positività ed AIDS conclamato (2,91% nella “coorte HZ” vs 0% nella “coorte non HZ”, $p<0,001$), malattie autoimmuni (6,61% nella “coorte HZ” vs 3,20% nella “coorte non HZ”, $p=0,002$) e malattie rare (1,32% nella “coorte HZ” e 0,43% nella “coorte non HZ”, $p=0,039$).

Nella tabella 5, sono stati osservati nella “coorte HZ” tassi di incidenza significativamente più elevati di malattie autoimmuni (1,4% vs 0,22%, $p = 0,002$) e gastrointestinali (7,04 vs 3,62, $p = 0,015$) dopo il ricovero ospedaliero rispetto alla “coorte non HZ”. Tra le malattie gastrointestinali, le differenze più rilevanti tra le due coorti riguardano l'epatite cronica, la cirrosi epatica e la malattia da reflusso gastroesofageo (MRGE). Il tasso di incidenza del diabete è risultato due volte più elevato nella “coorte HZ” rispetto alla “coorte non HZ” e la differenza è risultata al limite della significatività statistica (2,61% vs 1,16%, $p=0,054$) (Tabella 5).

Tabella 5. Incidenza di patologie croniche nei 6 mesi successivi il ricovero indice nella “coorte HZ” e nella “coorte non HZ”, periodo 2015-2017

Patologie croniche	Coorte HZ (%, IC 95%)	Coorte non HZ (%, IC 95%)	Rischio relativo (RR, IC 95%)	p value
Trapianto	0,0 (0,0; 0,0)	0,05 (-0,05; 0,16)	-	0,653
Insufficienza renale cronica	3,07 (1,20; 4,94)	2,53 (1,77; 3,30)	1,21 (0,61; 2,39)	0,592
HIV/AIDS	0,27 (-0,26; 0,80)	0,0 (0,0; 0,0)	-	0,025
Tumori	2,04 (0,43; 3,66)	3,54 (2,54; 4,55)	0,58 (0,25; 1,34)	0,203
Diabete	2,61 (0,83; 4,40)	1,16 (0,61; 1,71)	2,26 (0,98; 5,18)	0,054
Diabete non complicato	2,52 (0,80; 4,25)	1,29 (0,73; 1,85)	1,96 (0,87; 4,40)	0,107
Diabete complicato	0,84 (-0,11; 1,78)	1,51 (0,94; 2,09)	0,55 (0,17; 1,82)	0,326
Cardiovascolopatie	10,31 (4,26; 16,36)	16,83 (13,55; 20,12)	0,61 (0,33; 1,14)	0,161
Cardiovascolopatie (escl., IPT)	11,17 (6,86; 15,47)	13,81 (11,68; 15,93)	0,81 (0,53; 1,22)	0,371
Vasculopatia cerebrale	6,13 (3,46; 8,80)	4,14 (3,14; 5,15)	1,48 (0,90; 2,43)	0,144
Ipertensione (IPT)	5,30 (1,48; 9,13)	9,10 (6,89; 11,32)	0,58 (0,27; 1,25)	0,184
Cardiopatía ischemica	1,27 (0,03; 2,51)	2,23 (1,49; 2,97)	0,57 (0,20; 1,59)	0,283
Cardiopatía valvolare	0,0 (0,0; 0,0)	1,14 (0,65; 1,64)	-	0,043
Miocardiotipia aritmica	1,32 (0,04; 2,60)	4,06 (3,05; 5,07)	0,32 (0,12; 0,89)	0,023
Miocardiotipia non aritmica	4,31 (2,10; 6,52)	2,94 (2,11; 3,77)	1,47 (0,82; 2,63)	0,216
Scompenso cardiaco	1,83 (0,38; 3,29)	3,25 (2,39; 4,12)	0,56 (0,24; 1,30)	0,182
Vasculopatia arteriosa	0,28 (-0,27; 0,83)	1,70 (1,09; 2,32)	0,17 (0,02; 1,21)	0,044
Vasculopatia venosa	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)	-	-
Broncopneumopatie	1,63 (0,21; 3,05)	2,50 (1,72; 3,27)	0,65 (0,26; 1,64)	0,370
Gastroenteropatie	7,04 (3,99; 10,09)	3,62 (2,64; 4,61)	1,94 (1,16; 3,24)	0,015

Gastroenteropatie (escl., MRGE)	2,26 (0,71; 3,81)	0,74 (0,34; 1,15)	3,03 (1,27; 7,27)	0,010
Epatite cronica	1,10 (0,028; 2,17)	0,39 (0,10; 0,68)	2,83 (0,83; 9,61)	0,084
Pancreatite cronica	0,0 (0,0; 0,0)	0,11 (-0,04; 0,26)	-	0,521
Cirrosi epatica	0,82 (-0,10; 1,73)	0,28 (0,04; 0,52)	2,94 (0,71; 12,25)	0,123
Colite ulcerosa e Morbo di Chron	0,53 (-0,20; 1,27)	0,28 (0,04; 0,52)	1,93 (0,38; 9,89)	0,426
MRGE	5,54 (2,90; 8,17)	3,27 (2,35; 4,19)	1,70 (0,98; 2,95)	0,072
Neuropatie	2,62 (0,93; 4,32)	2,66 (1,88; 3,43)	0,99 (0,49; 2,00)	0,972
Malattie autoimmuni	1,40 (0,18; 2,62)	0,22 (0,01; 0,44)	6,25 (1,69; 23,15)	0,002
Malattie endocrine e metaboliche	3,65 (1,43; 5,87)	4,15 (3,09; 5,22)	0,88 (0,45; 1,70)	0,713
Malattie rare	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)	-	-
Psicosi	0,80 (-0,10; 1,71)	0,39 (0,10; 0,69)	2,04 (0,53; 7,85)	0,293

Da un confronto delle incidenze nella “coorte HZ” emergono incidenze statisticamente più elevate nel post ricovero rispetto al periodo antecedente relativamente a: cardiovasculopatia (esclusi i soggetti con la sola ipertensione) (11,17 vs 2,09, $p < 0,001$), vasculopatia cerebrale incluso ictus acuto e ischemia transitoria (6,13 vs 0,60; $p < 0,001$), miocardiopatia non aritmica (4,31 vs 0,59; $p = 0,002$) e neuropatie (2,62 vs 0,56, $p = 0,033$). In particolare, i pazienti con incidenze più elevate di neuropatia nei 6 mesi successivi al ricovero sono stati colpiti nella maggior parte dei casi (55,6%) da demenza e mostravano un'età mediana di 87 anni. In questi pazienti la demenza era associata a vasculopatia cerebrale nel 60% dei casi. Infine, nella “coorte HZ” incidenze più elevate nel post ricovero rispetto al periodo precedente sono state evidenziate anche per diabete non complicato (2,52 vs 0,61, $p = 0,059$) e gastroenteropatie (7,04 vs 3,41, $p = 0,062$) includendo MRGE (5.54% vs 2.33%, $p = 0,052$) anche se con differenze ai limiti della significatività statistica (Tabella 6).

Tabella 6. Incidenza di patologie croniche nei sei mesi successivi e precedenti il ricovero indice nella “coorte HZ”

Patologie croniche	Incidenza pre ricovero (%, IC 95%)	Incidenza post ricovero (%, IC 95%)	Post vs Pre Rischio relativo (RR, IC 95%)	p value
Trapianto	0,27 (-0,26; 0,80)	-	-	0,501
Insufficienza renale cronica	1,46 (0,19; 2,73)	3,07 (1,20; 4,94)	2,09 (0,72; 6,79)	0,179
HIV/AIDS	0,27 (-0,26; 0,79)	0,27 (-0,26; 0,80)	0,01 (0,03; 39,42)	0,995
Tumori	1,96 (0,41; 3,51)	2,04 (0,43; 3,66)	1,04 (0,32; 3,41)	0,946
Diabete	1,95 (-0,12; 2,02)	2,61 (0,83; 4,40)	2,75 (0,75; 12,83)	0,132
Diabete non complicato	0,61 (-0,23; 1,46)	2,52 (0,80; 4,25)	4,11 (0,95; 28,36)	0,059
Diabete complicato	0,82 (-0,10; 1,73)	0,84 (-0,11; 1,78)	1,03 (0,17; 5,97)	0,980
Cardiovascolopatie	6,61 (2,18; 11,04)	10,31 (4,26; 16,36)	1,56 (0,60; 4,13)	0,358
Cardiovascolopatie (escl, IPT)	2,09 (0,28; 3,91)	11,17 (6,86; 15,47)	5,34 (2,13; 15,77)	<0,001
Vasculopatia cerebrale	0,60 (-0,23; 1,42)	6,13 (3,46; 8,80)	10,3 (2,78; 65,47)	<0,001
Ipertensione (IPT)	6,12 (2,25; 10,0)	5,30 (1,48; 9,13)	0,87 (0,31; 2,37)	0,786
Cardiopatia ischemica	-	1,27 (0,03; 2,51)	-	-
Cardiopatia valvolare	0,28 (-0,26; 0,82)	-	-	-
Miocardiotipia aritmica	0,62 (-0,24; 1,48)	1,32 (0,03; 2,60)	2,13 (0,38; 16,59)	0,412
Miocardiotipia non aritmica	0,59 (-0,23; 1,41)	4,31 (2,10; 6,52)	7,26 (1,88; 47,16)	0,002
Scompenso cardiaco	1,18 (0,03; 2,34)	1,83 (0,38; 3,29)	1,55 (0,43; 6,23)	0,515
Vasculopatia arteriosa	1,10 (0,03; 2,18)	0,28 (-0,27; 0,83)	0,26 (0,01; 2,03)	0,226
Vasculopatia venosa	-	-	-	-
Broncopneumopatie	1,24 (0,03; 2,44)	1,63 (0,21; 3,04)	1,32 (0,33; 5,51)	0,698
Gastroenteropatie	3,41 (1,33; 5,49)	7,04 (3,99; 10,09)	2,06 (0,97; 4,62)	0,062

Gastroenteropatie (escl., MRGE)	-	2,26 (0,71; 3,81)	-	-
Epatite cronica	0,027 (-0,26; 0,80)	1,10 (0,03; 2,17)	4,07 (0,51; 100,6)	0,212
Pancreatite cronica	-	-	-	-
Cirrosi epatica	0,27 (-0,26; 0,79)	0,82 (-0,10; 1,73)	3,05 (0,33; 80,28)	0,367
Colite ulcerosa e Morbo di Chron	-	0,53 (-0,20; 1,27)	-	-
MRGE	2,33 (0,63; 4,04)	5,54 (2,90; 8,17)	2,37 (0,99; 6,17)	0,052
Neuropatie	0,56 (-0,21; 1,34)	2,62 (0,93; 4,32)	4,67 (1,11; 31,72)	0,033
Malattie autoimmuni	0,28 (-0,27; 0,82)	1,40 (0,18; 1,62)	5,04 (0,70; 120,0)	0,123
Malattie endocrine e metaboliche	4,42 (2,07; 6,67)	3,65 (1,43; 5,87)	0,83 (0,35; 1,9)	0,657
Malattie rare	-	-	-	-
Psicosi	-	0,80 (-0,10; 1,71)	-	-

10.3. Re-ricoveri

I re-ricoveri avvenuti entro 6 mesi dall'ospedalizzazione sono stati analizzati mostrando un tasso di re-ricovero pari al 46,3% nella “coorte HZ” e del 50,1% nella “coorte non HZ” senza differenze statisticamente significative tra i due gruppi ($p = 0,174$).

La “coorte HZ” ha evidenziato un numero superiore di ulteriori ospedalizzazioni nei 6 mesi successivi il ricovero indice relativamente alle seguenti categorie diagnostiche principali (MDC): MDC 2 – Malattie e disturbi dell'occhio (1,59% vs 0,54%; $p=0,031$), MDC 18 – Malattie infettive e parassitarie (sistemiche o di sedi non specificate) (3,97% vs 2,01%; $p=0,026$).

In particolare, 15 pazienti hanno mostrato re-ricoveri per MDC18, di cui solo 3 erano correlati a HZ con complicanze specificate o non specificate (codici di diagnosi ICD-9-CM: 053.79 e 053.10).

Inoltre, è stata confrontata la differenza di re-ricoveri durante il periodo post e pre ricovero indice: un più elevato numero di re-ricoveri per MDC2 ($p=0,023$) e MDC18 ($p=0,017$) è stata registrata nella “coorte HZ” in confronto alla “coorte non HZ” nei 6 mesi successivi il ricovero indice.

Nella “coorte HZ” l'importo complessivo relativo alle ulteriori ospedalizzazioni ha mostrato un incremento del 10% nel post ricovero rispetto al periodo precedente (€ 905.614 nel pre vs € 996.603 nel post).

Tabella 7. Re-ricoveri nei 6 mesi successivi il ricovero indice nella “coorte HZ” e nella “coorte non HZ”, periodo 2015-2017

Categorie diagnostiche principali (MDC)	Coorte HZ (%, IC 95%)	Coorte non HZ (%, IC 95%)	Rischio relativo RR (IC 95%)	p value
01 - Malattie e disturbi del sistema nervoso	5,56 (3,25; 7,86)	4,24 (3,32; 5,16)	1,31 (0,82; 2,10)	0,281
02 - Malattie e disturbi dell'occhio	1,59 (0,33; 2,85)	0,54 (0,21; 0,88)	2,92 (1,07; 7,99)	0,031
03 - Malattie e disturbi dell'orecchio, del naso, della bocca e della gola	0,00 (0,0; 0,0)	0,16 (-0,02; 0,35)	-	0,433
04 - Malattie e disturbi dell'apparato respiratorio	6,08 (3,67; 8,49)	4,35 (3,41; 5,28)	1,40 (0,89; 2,20)	0,165
05 - Malattie e disturbi dell'apparato cardiocircolatorio	3,97 (2,00; 5,94)	7,28 (6,09; 8,47)	0,55 (0,32; 0,92)	0,027
06 - Malattie e disturbi dell'apparato digerente	4,23 (2,20; 6,26)	4,67 (3,71; 5,64)	0,91 (0,54; 1,53)	0,723
07 - Malattie e disturbi epatobiliari e del pancreas	1,59 (0,33; 2,85)	2,12 (1,46; 2,78)	0,75 (0,32; 1,76)	0,512
08 - Malattie e disturbi del sistema muscolo-scheletrico e del tessuto connettivo	4,50 (2,41; 6,59)	6,63 (5,49; 7,76)	0,68 (0,41; 1,11)	0,141
09 - Malattie e disturbi della pelle, del tessuto sottocutaneo e della mammella	1,32 (0,17; 2,47)	1,47 (0,92; 2,02)	0,90 (0,35; 2,33)	0,833
10 - Malattie e disturbi endocrini, nutrizionali e metabolici	0,53 (-0,20; 1,26)	0,49 (0,17; 0,81)	1,08 (0,24; 4,99)	0,919
11 - Malattie e disturbi del rene e delle vie urinarie	3,17 (1,41; 4,94)	4,24 (3,32; 5,16)	0,75 (0,41; 1,36)	0,358
12 - Malattie e disturbi dell'apparato riproduttivo maschile	0,26 (-0,25; 0,78)	0,38 (0,10; 0,66)	0,70 (0,09; 5,64)	0,733
13 - Malattie e disturbi dell'apparato riproduttivo femminile	0,00 (0,0; 0,0)	0,38 (0,10; 0,66)	-	0,231
14 - Gravidanza, parto e puerperio	0,00 (0,0; 0,0)	0,00 (0,0; 0,0)	-	-
15 - Malattie e disturbi del periodo neonatale	0,00 (0,0; 0,0)	0,00 (0,0; 0,0)	-	-
16 - Malattie e disturbi del sangue, degli organi emopoietici e del sistema immunitario	1,85 (0,49; 3,21)	1,58 (1,01; 2,14)	1,18 (0,52; 2,66)	0,703
17 - Malattie e disturbi mieloproliferativi e neoplasie scarsamente differenziate	4,76 (2,62; 6,91)	6,63 (5,49; 7,76)	0,72 (0,44; 1,16)	0,199
18 - Malattie infettive e parassitarie (sistemiche o di sedi non specificate)	3,97 (2,00; 5,94)	2,01 (1,37; 2,65)	1,97 (1,09; 3,56)	0,026
19 - Malattie e disturbi mentali	0,00 (0,0; 0,0)	0,43 (0,13; 0,74)	-	0,200

20 - Abuso di alcol / droghe e disturbi mentali organici indotti	0,00 (0,0; 0,0)	0,05 (-0,05; 0,16)	-	0,650
21 - Traumatismi, avvelenamenti ed effetti tossici dei farmaci	0,79 (-0,10; 1,69)	0,33 (0,07; 0,59)	2,44 (0,61; 9,69)	0,195
22 - Ustioni	0,00 (0,0; 0,0)	0,00 (0,0; 0,0)	-	-
23 - Fattori che influenzano lo stato di salute ed il ricorso ai servizi sanitari	1,06 (0,03; 2,09)	1,58 (1,01; 2,14)	0,67 (0,24; 1,90)	0,455
24 - Traumatismi multipli rilevanti	0,00 (0,0; 0,0)	0,11 (-0,04; 0,26)	-	0,522
25 - Infezioni da H.I.V.	1,06 (0,03; 2,09)	0,00 (0,0; 0,0)	-	<0,001
Altri DRG	0,00 (0,0; 0,0)	0,33 (0,07; 0,59)	-	0,267
Pre MDC	0,00 (0,0; 0,0)	0,16 (-0,02; 0,35)	-	0,433

10.4. Trattamento farmacologico: giornate di terapia e costo

Relativamente alle giornate di terapia farmacologica, nei 6 mesi successivi il ricovero la “coorte HZ” ha evidenziato rispetto alla “coorte non HZ” un più elevato numero di giornate di terapia relativamente agli antimicrobici generali per uso sistemico (ATC-J mediana 15, IQR 7-29 vs mediana 12, IQR 6-22 nella “coorte non HZ”, $p=0,001$) e oppioidi per via sistemica (ATC-N02A mediana 16, IQR 6-52 vs median 11, IQR 5-38, $p=<0,001$).

Da un confronto tra il periodo successivo e precedente il ricovero è confermato un periodo più lungo di giornate di terapia per la “coorte HZ” rispetto alla “coorte non HZ” relativamente a farmaci antivirali per uso sistemico (ATC-J05 $p=0,004$) e in particolare per farmaci utilizzati nella terapia per l’HZ, come valaciclovir (ATC-J05AB11 $p< 0,001$), famciclovir (ATC-J05AB09 $p< 0,005$), aciclovir (ATC-J05AB01 $p=0,029$), brivudina (ATC-J05AB15 $p<0,001$) e nel trattamento della NPE, quali pregabalin (ATC-N03AX16 $p<0,001$) e gabapentin (ATC-N03AX12 $p<0,001$).

Inoltre, anche le giornate di terapia per farmaci utilizzati nel trattamento del dolore come amitriptilina (ATC-N06AA09 $p<0,001$), lidocaina per via topica (ATC-N01BB02, $p<0,0001$) e oppioidi per via sistemica (ATC-N02A $p<0,001$) sono risultati superiori nella “coorte HZ” rispetto alla “coorte non HZ” nel post ricovero rispetto al periodo precedente. Non sono risultate differenze significative nelle giornate di terapia farmacologica correlate al diabete (Tabella 8).

Tabella 8. Giornate di terapia farmacologica nei 6 mesi successivi e precedenti il ricovero indice nella “coorte HZ” e nella “coorte non HZ”, periodo 2015-2017

ATC farmaci	Pre ricovero Coorte HZ (mediana, IQR)	Pre ricovero Coorte non HZ (mediana, IQR)	p value Pre	Post ricovero Coorte HZ (mediana, IQR)	Post ricovero Coorte non HZ (mediana, IQR)	p value Post	p value Post vs Pre in HZ e non HZ
A - Apparato Gastrointestinale e metabolismo	168(67,5-280,75)	146(68,63-262,21)	0,078	153(63-270)	152(70-275)	0,901	0,294
B - Sangue ed organi emopoietici	140(60-202,3)	150(79-220)	0,878	134(60-222)	150(60-255)	0,179	0,026
C - Sistema cardiovascolare	260(126,3-504)	285(150-504)	0,279	243(120-457)	292(144-504)	0,003	0,046
D - Dermatologici	40(20-60)	33(30-60)	0,686	23(3-62)	50(30-95)	0,171	0,278
G - Sistema Genito-urinario ed ormoni sessuali	160(112-220)	160(100-240)	0,639	154(60-210)	180(100-240)	0,152	0,281
H - Preparati Ormonali Sistemici, escl. Ormoni sessuali insuline	67,67(26,7-139,6)	64(30-125)	0,488	67(30-133)	60(25-125)	0,532	0,748
J - Antimicrobici generali per uso sistemico	12,5(7-24)	10,5(6-22,5)	0,403	15(7-29)	12(6-22)	0,001	0,236
J05AB11 - Valaciclovir	7(7-11)	11(7-23)	0,035	7(7-7)	14(7-49)	0,099	<0,001
J05AB09 - Famciclovir	14(7-18)	11(7-14)	0,553	7(7-7)	14(14-14)	0,317	0,005
J05AB01 - Aciclovir	7(6-7)	7(5-14)	0,423	7(7-7)	7(5-14)	0,876	0,029
J05AB15 - Brivudina	7(7-7)	7(7-7)	0,263	7(7-9)	7(7-7)	0,507	<0,001
L - Farmaci antineoplastici ed immunomodulatori	29(6-115)	72,24(16,7-180)	0,006	59(25-163)	90(24-180)	0,158	0,004

M - Sistema muscolo-scheletrico	40(20-83)	44(20-90)	0,439	36(20-83)	45(20-90)	0,270	0,115
N - Sistema nervoso	77(20-168)	72,4(21,3-180)	0,712	83,08(22,31-181,06)	72(18-180)	0,477	<0,001
N03AX16 - Pregabalin	14(4-39)	28(11-63)	0,002	25(8-49)	18(9-44)	0,684	<0,001
N03AX12 - Gabapentin	17(8-66)	26(8-49)	0,338	25(8-44)	25(8-42)	0,921	<0,001
N06AA09 - Amitriptylina	11(11-43)	21,34(11-43)	0,298	21(11-43)	21(11-64)	0,654	0,00
N01BB02 - Lidocaina	7(4-18)	7(4-12)	0,907	9(4-22)	4(4-7)	0,071	<0,001
N02BE - Anilidi	11(5-21)	11(5-21)	0,823	11(11-21)	11(5-21)	0,414	0,582
N02A - Oppioidi	11(5-46)	13(5-43)	0,301	16(6-52)	11(5-38)	<0,001	0,003
P - Farmaci antiparassitari, insetticidi e repellenti	7(3-12)	5(3-47)	0,957	12(5-47)	5(3-13,32)	0,198	0,353
R - Sistema respiratorio	60(30-180)	60(30-176)	0,855	60(30-180)	63(30-180)	0,906	0,176
S - Organi di senso	150(44-250)	175(100-275)	0,694	75(33-225)	150(100-250)	0,051	0,968
V - vari	0(0-10)	0(0-19)	0,640	1(0-9)	0(0-12)	0,524	0,842
Non specificato	0(0-0)	0(0-0)	-	0(0-0)	0(0-0)	-	1,000

Relativamente alla spesa farmaceutica, la “coorte HZ” ha mostrato complessivamente un incremento percentuale dei costi pari al 41% contro il 26% della “coorte non HZ” nel post ricovero rispetto al periodo precedente.

In particolare, si è osservato un incremento dei costi per paziente nella “coorte HZ” rispetto alla “coorte non HZ” nei 6 mesi successivi il ricovero rispetto al periodo precedente per: antidiabetici orali e/o insuline (+19%), antimicrobici generali per uso sistemico (+195%), tra cui tetracicline (+75%), altri antibatterici beta-lattamici (+52%), antimicotici per uso sistemico (+47%), valaciclovir (+42%), brivudina (6%), farmaci per il trattamento delle patologie del sistema nervoso (+51%), tra cui lidocaina (+44%), oppioidi (38%) e pregabalin (+15%) (Tabella 9).

Tabella 9. Importo pro-capite terapia farmacologica nei 6 mesi precedenti e successivi il ricovero indice nella “coorte HZ” e nella “coorte non HZ”, periodo 2015-2017

ATC farmaci	Coorte HZ pre	Coorte non HZ pre	Coorte HZ post	Coorte non HZ post	Delta coorte HZ	Delta coorte non HZ
A-Apparato Gastrointestinale E Metabolismo	91,37 €	93,67 €	90,87 €	99,06 €	-0,55%	5,75%
A02BC-Inibitori Della Pompa Acida	52,37 €	51,10 €	47,88 €	49,69 €	-8,58%	-2,77%
A10A-Insuline	176,47 €	200,53 €	164,94 €	207,43 €	-6,53%	3,44%
A10B-Antidiabetici Orali	56,39 €	57,83 €	67,56 €	57,59 €	19,80%	-0,41%
Antidiabetici Orali E/O Insuline	110,67 €	116,56 €	131,21 €	128,94 €	18,56%	10,62%
B-Sangue Ed Organi Emopoietici	146,11 €	111,46 €	127,14 €	155,20 €	-12,98%	39,24%
C-Sistema Cardiovascolare	137,48 €	113,65 €	101,80 €	114,68 €	-25,95%	0,91%
C01-Terapia Cardiaca	58,13 €	82,09 €	42,82 €	81,73 €	-26,33%	-0,44%
C02-Antiipertensivi	342,22 €	51,29 €	142,16 €	121,70 €	-58,46%	137,28%
C03-Diuretici	19,00 €	16,87 €	19,49 €	17,59 €	2,59%	4,30%
C04-Vasodilatatori Periferici	0,00 €	0,00 €	0,00 €	0,00 €	0,00 €	0,00 €
C05-Vasoprotettori	0,00 €	6,45 €	74,79 €	0,00 €	0,00 €	-99,96%
C07-Betabloccanti	23,35 €	27,27 €	20,07 €	25,75 €	-14,05%	-5,56%
C08-Calcio-Antagonisti	43,93 €	42,49 €	30,91 €	37,37 €	-29,63%	-12,06%
C09-Sostanze Ad Azione Sul Sistema Renina-Angiotensina	57,54 €	57,50 €	49,32 €	50,24 €	-14,30%	-12,62%
D-Dermatologici	44,43 €	44,64 €	53,37 €	64,84 €	20,12%	45,26%
G-Sistema Genito-Urinario Ed Ormoni Sessuali	86,20 €	85,28 €	78,10 €	83,47 €	-9,40%	-2,12%
H-Preparati Ormonali Sistemici, Escl. Ormoni Sessuali Insuline	29,95 €	76,60 €	37,20 €	98,65 €	24,23%	28,79%

J-Antimicrobici Generali Per Uso Sistemico	149,95 €	185,92 €	441,90 €	167,51 €	194,70%	-9,91%
J05AB01-Aciclovir	27,75 €	41,44 €	19,13 €	31,78 €	-31,07%	-23,30%
J05AB09-Famciclovir	94,11 €	66,70 €	51,26 €	111,53 €	-45,53%	67,22%
J05AB11-Valaciclovir	19,87 €	20,52 €	28,28 €	56,57 €	42,33%	175,76%
J05AB15-Brivudin	108,72 €	95,93 €	115,12 €	95,93 €	5,88%	0,00%
L-Farmaci Antineoplastici Ed Immunomodulatori	1.034,62 €	2.063,95 €	1.751,38 €	2.626,11 €	69,28%	27,24%
M-Sistema Muscolo-Scheletrico	34,56 €	35,46 €	27,56 €	32,94 €	-20,27%	-7,11%
M01A-Fans	17,13 €	18,80 €	12,59 €	15,36 €	-26,52%	-18,27%
N-Sistema Nervoso	138,43 €	126,82 €	208,67 €	122,68 €	50,74%	-3,26%
N01BB02-Lidocaina	129,32 €	96,27 €	185,59 €	51,57 €	43,52%	-46,43%
N02A-Oppiodi	105,55 €	96,68 €	145,90 €	102,03 €	38,23%	5,53%
N02BE-Analgesici Ed Antipiretici Anilidi	16,09 €	11,41 €	11,09 €	12,91 €	-31,08%	13,07%
N03AX12-Gabapentin	59,82 €	65,12 €	58,68 €	54,29 €	-1,91%	-16,63%
N03AX16-Pregabalin	96,97 €	147,13 €	111,19 €	110,45 €	14,67%	-24,93%
N06AA09-Amitriptilina	13,30 €	15,56 €	12,47 €	13,18 €	-6,23%	-15,27%
P-Farmaci Antiparassitari, Insetticidi E Repellenti	4,33 €	19,51 €	37,04 €	35,97 €	756,43%	84,38%
R-Sistema Respiratorio	262,44 €	253,57 €	795,14 €	1.068,99 €	202,98%	321,58%
S-Organi Di Senso	91,42 €	103,61 €	15,40 €	34,48 €	-83,15%	-66,72%
V-Vari	69,36 €	182,77 €	574,70 €	468,70 €	728,53%	156,44%
Non specificato	2.907,88 €	156,17 €	7,57 €	1,03 €	-99,74%	-99,34%

10.5. Prestazioni di specialistica ambulatoriale

Relativamente alle prestazioni di specialistica ambulatoriale, nei 6 mesi successivi il ricovero indice i soggetti appartenenti alla “coorte HZ” che hanno effettuato almeno un esame neurologico e un intervento oculistico sono risultati significativamente superiori rispetto alla “coorte non HZ” (esami neurologici: 4% nella “coorte HZ” vs 2% nella “coorte non HZ”, $p=0,016$) e interventi oculistici: (2% nella “coorte HZ” vs 0,5% nella “coorte non HZ”, $p=0,046$).

Inoltre, confrontando il periodo successivo e antecedente il ricovero indice, i soggetti appartenenti alla “coorte HZ” hanno mostrato rispetto alla “coorte non HZ” un numero di prestazioni di specialistica ambulatoriale più elevato relativamente a interventi oculistici ($p=0,022$) e interventi di chirurgia maxillo-facciale ($p=0,005$).

La stima dei costi per paziente sostenuti per le prestazioni di specialistica ambulatoriale erogate nei 6 mesi successivi al ricovero ha rilevato un aumento della spesa per la “coorte HZ” rispetto alla “coorte non HZ” relativamente a: visite generali (€ 65.434,51 nel pre vs 66.976 € nel post; delta post vs pre +2%), prelievi (€ 30.431,15 nel pre vs 31.578 € nel post; delta post vs pre +4%), test microbiologici (€ 11.986,19 nel pre vs 14.248 € nel post; delta post vs pre +19%), esami citologici (€ 9.297,39 nel pre vs 22.202 € nel post; delta post vs pre +139%), TAC (€ 18.053,13 nel pre vs € 18.326 nel post; delta post vs pre +2%), esami neurologici (€ 1.490,09 nel pre vs 2.443 € nel post; delta post vs pre +64%), trattamenti farmacologici (€ 7.927,72 nel pre vs 15.684 € nel post; delta post vs pre +98%), trattamenti trasfusionali (241,20 nel pre vs 1.825 nel post; delta post vs pre +656%), trattamenti analgesici (€ 449,77 nel pre vs 1.961 € nel post; delta post vs pre +336%) e riabilitazione fisica (€ 1.148,31 nel pre vs 66.868 € nel post; delta post vs pre +5723%).

10.6. Stato vaccinale

Infine, è stato valutato lo stato vaccinale dei soggetti ospedalizzati con e senza diagnosi di HZ ed è emerso che n. 2 soggetti della “coorte HZ” e n. 7 soggetti della “coorte non HZ” erano stati immunizzati prima del ricovero. I casi vaccinati mostravano un'età superiore alla mediana del campione (80 anni) e l'HZ era riportato quale diagnosi secondaria. I due soggetti vaccinati della “coorte HZ” risultavano in trattamento con terapia antivirale potenzialmente correlata al trattamento dell'HZ e delle sue complicanze già nel periodo precedente il ricovero indice.

11. Discussione

I dati emersi dal presente studio confermano che l'HZ rappresenta una patologia invalidante con un impatto rilevante in termini di insorgenza o peggioramento di condizioni croniche sottostanti, re-ricoveri, aumento di consumi farmaceutici e prestazioni di specialistica ambulatoriale, con un costo complessivo per paziente nei 6 mesi successivi il ricovero pari a circa 5.000 €.

Diversi studi hanno confermato l'associazione tra HZ e patologie croniche, identificando la terapia immunosoppressiva (inclusi corticosteroidi), il trapianto, le patologie tumorali [Schimpff S e coll., 1972; Masci G e coll., 2006; Manzi S e coll., 1995; Opstelten W e coll., 2006], la malattia da HIV [Opstelten W e coll., 2006; Buchbinder SP e coll., 1992; Morgan D e coll., 2001; Veenstra J e coll., 1995], le malattie autoimmuni, il lupus eritematoso sistemico [Kahl LE e coll., 1994; Manzi S e coll., 1995] e l'artrite reumatoide [Wolfe F e coll., 2006; Smitten AL e coll., 2007; Schimpff S e coll., 1972; Manzi S e coll., 1995] come fattori di rischio per l'insorgenza dell'HZ.

Uno studio di coorte retrospettivo che ha incluso 55,492 pazienti con un'età media di 60 anni ha rilevato che pazienti con una delle 14 patologie croniche sottostanti indagate, tra cui tumori maligni, malattie autoimmuni, malattie metaboliche, ipertensione, insufficienza renale ed ernia del disco, avevano un rischio di sviluppare HZ tra 1,8 e 8,4 volte più elevato rispetto a pazienti con altre patologie [Hata A e coll., 2011].

Tale rischio aumentato potrebbe essere attribuibile al progressivo declino dell'immunità cellulo-mediata specifica verso il VZV che si verifica in condizioni che compromettono la funzione immunitaria.

I risultati della presente analisi, in linea con i precedenti studi di letteratura, evidenziano come l'HZ sia associato ad un'alta frequenza di condizioni di immunodeficienza (trapianto, HIV positività), malattie autoimmuni e malattie rare nel periodo precedente l'ospedalizzazione rispetto a pazienti senza HZ.

I soggetti con patologie croniche sono pazienti fragili con un rischio più elevato di sviluppare l'HZ e con un aumentato rischio di squilibrio di tali patologie, mostrando un decorso clinico più severo con maggiore frequenza e gravità delle complicanze correlate (Valente e coll., 2017).

Tuttavia, sebbene pazienti con alcune patologie croniche siano a maggior rischio di sviluppare l'HZ, i risultati del presente studio suggeriscono che tale malattia potrebbe rappresentare di per sé un fattore di rischio per l'insorgenza di alcune patologie cronicodegenerative, tra cui diabete, malattie autoimmuni e gastroenteropatie (in particolare epatite cronica, cirrosi epatica e MRGE).

In particolare, da un confronto tra i 6 mesi successivi e precedenti il ricovero, la coorte dei soggetti con HZ ha mostrato differenze statisticamente significative in relazione a nuovi casi di malattie cardiovascolari, vasculopatia cerebrale (incluso ictus acuto/ischemia transitoria), miocardiopatia non aritmica e neuropatia. Inoltre, è emerso un numero più elevato di nuovi casi di diabete non complicato e malattie gastrointestinali (inclusa MRGE), sebbene con tassi di incidenza al limite della significatività statistica.

In letteratura, l'effetto dei casi severi di HZ sul decorso clinico delle malattie croniche è scarsamente esplorato sia in termini di sviluppo di nuove patologie croniche susseguenti all'insorgenza della malattia latente, sia di peggioramento delle stesse.

In tale ambito, l'associazione più studiata in letteratura riguarda l'HZ inteso come fattore di rischio per l'insorgenza di malattie cardio e cerebrovascolari. Recentemente, è stata studiata l'associazione tra eventi cerebrovascolari dopo un episodio di HZ, probabilmente innescata dalla replicazione del VZV a livello delle pareti arteriose cerebrali. L'infezione si svilupperebbe lungo le fibre nervose fino ai vasi arteriosi inducendo infiammazione, trombosi e rottura degli stessi con conseguente insorgenza di vasculopatia cerebrale. [Zhang e coll., 2017, Breuer e coll. 2014].

Una revisione sistematica e meta-analisi effettuata da Zhang e coll. nel 2017 [Zhang e coll., 2017] ha esplorato questa associazione e, dai risultati dello studio, è emerso che l'infezione da HZ era significativamente associata ad un aumentato rischio di ictus acuto/ischemia transitoria (RR = 1,30, IC al 95%: 1,17-1,46) o infarto del miocardio (RR = 1,18, IC: 1,07-1,30). I risultati descritti nel nostro studio mettono in luce tale associazione mostrando dei rischi relativi molto elevati; in particolare la "coorte HZ" ha mostrato un rischio di 10 volte superiore di sviluppare vasculopatia cerebrale, di 5 volte superiore di sviluppare malattie cardiovascolari e di 7 volte superiore di sviluppare miocardiopatia non aritmica.

Inoltre, in aggiunta ai dati attualmente disponibili in letteratura il nostro studio suggerisce una potenziale associazione tra HZ e insorgenza di diabete non complicato e malattie gastrointestinali. Tale associazione non risulta attualmente indagata in letteratura.

Relativamente all'analisi dei re-ricoveri nei 6 mesi successivi l'ospedalizzazione, i casi hanno evidenziato un aumento significativo per malattie e disturbi dell'occhio (MDC2) che potrebbe essere correlata a sequele/complicanze oculari dell'HZ oftalmico. I re-ricoveri per malattie infettive e parassitarie (MDC18) sono risultati solo parzialmente correlati alle complicanze da HZ (3 re-ricoveri), suggerendo che l'HZ potrebbe essere un fattore predisponente l'insorgenza di altre malattie infettive.

L'analisi delle giornate di terapia farmacologica, ha evidenziato l'atteso aumento di utilizzo di farmaci antimicrobici generali per uso sistemico nel post ricovero, specialmente di

antivirali utilizzati nel trattamento dell'HZ, di farmaci utilizzati per il trattamento della NPE e del dolore post-erpetico. Relativamente alla spesa farmaceutica dato interessante riguarda l'incremento della prescrizione di farmaci antidiabetici orali e/o insuline del +20% in persone affette da diabete che potrebbe, dunque, suggerire un'associazione tra l'infezione e il peggioramento della patologia cronica dopo un episodio di HZ.

Riguardo alle prestazioni di specialistica ambulatoriale i soggetti appartenenti alla "coorte HZ" che hanno effettuato almeno un esame neurologico e un intervento oculistico sono risultati significativamente superiori rispetto alla "coorte non HZ", mostrando inoltre un numero più elevato di interventi di chirurgia maxillo-facciale nel periodo successivo al ricovero indice se confrontato con il periodo precedente.

Infine, i 2 soggetti appartenenti alla "coorte HZ" vaccinati prima del ricovero risultavano già in trattamento con terapia antivirale potenzialmente correlata al trattamento dell'HZ, fattore che insieme all'indicazione dell'HZ come diagnosi secondaria durante il ricovero potrebbero far presupporre che la malattia fosse già presente prima dell'ospedalizzazione. Presumibilmente, si tratterebbe, dunque, più di una vaccinazione eseguita per la prevenzione delle complicanze della malattia piuttosto che per la prevenzione della malattia stessa.

In Italia le indicazioni per la vaccinazione anti-HZ sono riportate nei diversi Piani Regionali di Prevenzione Vaccinale a partire dal 2015, anno in cui la vaccinazione è stata inserita tra quelle proposte nel Calendario Vaccinale per la Vita, frutto del lavoro di collaborazione tra diverse Società Scientifiche, quali SItI (Società Italiana di Igiene e Medicina Preventiva), SIP (Società Italiana Pediatria), FIMP (Federazione Italiana Medici pediatri) e FIMMG (Federazione Italiana Medici di Medicina Generale).

Attualmente, a livello nazionale il vaccino è raccomandato per la prevenzione dell'HZ e della NPE nei soggetti con età ≥ 65 anni e in quelli ad aumentato rischio per patologia con età pari o superiore a 50 anni (PNPV 2017-19), con offerta attiva e gratuita e strategia age-based applicate solo in alcune Regioni.

La Liguria, già dal 2015, prevedeva la vaccinazione anti-HZ con modalità di offerta attiva e gratuita ai soggetti 65enni e in regime di co-payment ai soggetti con più di 65 anni di età (BUR Liguria, Parte II 21.01.2015). I soggetti appartenenti alla coorte target ricevevano da parte delle ASL una lettera informativa e di invito alla immunizzazione. Tale metodo di sensibilizzazione, ha permesso a Regione Liguria di porre quale obiettivo il raggiungimento di coperture vaccinali comprese tra il 25% e il 35% nella popolazione target, già nel 2015. Tuttavia, la copertura vaccinale a livello regionale è attualmente subottimale (circa il 22%). In considerazione dei risultati emersi e del quadro demografico ed epidemiologico caratterizzato da un progressivo aumento dei soggetti fragili e anziani, si prevede nel

prossimo futuro un aumento dei casi di HZ e delle complicanze ad esso associate. Pertanto, la vaccinazione rappresenta la strategia efficace per prevenire l'HZ e la NPE, in particolare nella popolazione anziana.

Pertanto, il rafforzamento della vaccinazione in soggetti adulti a rischio, il raggiungimento e il mantenimento di coperture vaccinali $\geq 95\%$ per la varicella nell'infanzia, la promozione di screening per l'identificazione di fattori di rischio cerebrale e cardiovascolare nei pazienti con HZ e l'implementazione di ulteriori studi di popolazione per stimare l'impatto della vaccinazione sulla riduzione dell'incidenza dei fattori di rischio sono strategie necessarie per ridurre il notevole impatto della malattia e delle sue complicanze.

Il riconoscimento dell'HZ come potenziale fattore di rischio per il peggioramento delle condizioni croniche sottostanti e l'utilizzo di adeguate strategie terapeutiche è fondamentale per ridurre sia la morbilità che la mortalità e consentirebbe di identificare e supportare le strategie di immunizzazione anti-HZ rivolte a gruppi di popolazione ad alto rischio.

12. Conclusioni

In conclusione, i risultati del nostro studio dimostrano come l'HZ possa essere causato da condizioni di immunosoppressione, ma che a sua volta possa rappresentare un fattore scatenante per l'insorgenza o peggioramento di patologie cronicodegenerative determinando un utilizzo di risorse sanitarie e costi più elevati rispetto a pazienti senza la malattia. Inoltre, anche se solo una piccola proporzione di soggetti che sviluppano l'HZ è ospedalizzato e le ospedalizzazioni per HZ rappresentano solo una parte del burden epidemiologico complessivo della malattia, i dati confermano che l'impatto epidemiologico, clinico ed economico di questa malattia rendono la prevenzione dell'HZ un aspetto essenziale.

Al giorno d'oggi esiste un vaccino virale vivo attenuato, ad alto contenuto antigenico che consente di stimolare adeguatamente l'immunità cellulo-mediata e ha un buon livello di efficacia (in particolare contro la NPE), sicurezza e tollerabilità [Maggi S e coll., 2015; Gabutti G e coll., 2016], dato che è stato confermato in tutti gli studi disponibili, suggerendo l'esistenza di un potenziale beneficio del vaccino HZ anche in pazienti non gravemente immunodepressi e in soggetti con malattie immunitarie selezionate [Ansaldi F e coll., 2016]. L'immunizzazione ridurrebbe l'impatto complessivo sanitario e sociale di questa malattia e consentirebbe di migliorare il benessere della popolazione, in particolare degli anziani [Gabutti G e coll., 2014].

13. Bibliografia

Alicino, C., Trucchi, C., Paganino, C., Barberis, I., Boccalini, S., Martinelli, D., Pellizzari, B., Bechini, A., Orsi, A., Bonanni, P., Prato, R., Iannazzo, S., Icardi, G. (2016). Incidence of herpes zoster and post-herpetic neuralgia in Italy: Results from a 3-years population-based study. *Human vaccines & immunotherapeutics*, 13(2), 399-404;

Ansaldi F, Trucchi C, Alicino C, Paganino C, Orsi A, Icardi G. Real-World Effectiveness and Safety of a Live-Attenuated HZ Vaccine: A Comprehensive Review. *Adv Ther*. 2016 Jul;33(7):1094-104. doi: 10.1007/s12325-016-0355-0. Epub 2016 Jun 4. Review. PubMed PMID: 27262452; PubMed Central PMCID: PMC4939147;

Arvin A. Aging, immunity, and the varicella-zoster virus. *N Engl J Med*. 2005 Jun 2;352(22):2266-7. PubMed PMID: 15930416;

Breuer J, Pacou M, Gauthier A, Brown MM. Herpes zoster as a risk factor for stroke and TIA: a retrospective cohort study in the UK [published correction appears in *Neurology*. 2014 Jun 17; 82(24): 2256.]. *Neurology*. 2014;82(3):206–212. doi:10.1212/WNL.0000000000000038;

Buchbinder SP, Katz MH, Hessol NA, Liu JY, O'Malley PM, Underwood R, e coll. Herpes zoster and human immunodeficiency virus infection. *J Infect Dis*. 1992;166:1153–6;

Chen SY, Suaya JA, Li Q, Galindo CM, Misurski D, Burstin S, e coll. Incidence of HZ in patients with altered immune function. *Infection* 2014 Apr;42 (2):325–34;

Chidiac C, Bruxelles J, Daures JP, e coll. Characteristics of patients with herpes zoster on presentation to practitioners in France. *Clin Infect Dis*. 2001; 33:62-9;

Choo PW, Galil K, Donahue JG, *e coll.* Risk factors for postherpetic neuralgia. *Arch Intern Med* 1997; 157:1217-1224;

Coplan PM, Schmader K, Nikas A, e coll. 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;

DGR 1702 del 22/12/2014. Oggetto: Piano Regionale della Prevenzione 2014-2018. Disponibile al sito: <http://iterg.regione.liguria.it>;

DGR 730 del 29/05/2015. Oggetto: Piano Regionale della Prevenzione 2014-2018 – Sviluppo;

Di Legami V, Gianino MM, Ciofi degli Atti M, Massari M, Migliardi A, Tomba GS, Zotti C; Zoster Study Group. Epidemiology and costs of herpes zoster: background data to estimate the impact of vaccination. *Vaccine*. 2007 Oct 23;25(43):7598-604. Epub 2007 Aug 15. PubMed PMID: 17889410;

Donahue JG, Choo PW, Manson JE, *e coll.* The incidence of herpes zoster. *Arch Intern Med* 1995; 155:1605-1609;

Drolet M, Brisson M, Schmader KE, *e coll.* The impact of HZ and postherpetic neuralgia on health-related quality of life: a prospective study. *CMAJ* 2010; 182:1731–6;

Dworkin RH, Johnson RW, Breuer J, *e coll.* Recommendations for the management of HZ. *Clin Infect Dis* 2007; 44:S1–26;

Elliott KJ. Other neurological complications of herpes zoster and their management. *Ann Neurol*. 1994;35 Suppl:S57-61. Review. PubMed PMID: 8185301

Eshleman E, Shahzad A, Cohrs RJ. Varicella zoster virus latency. *Future Virol*. 2011 Mar;6(3):341-355. doi: 10.2217/fvl.10.90. PMID: 21695042; PMCID: PMC3118253

European Scientific Journal December 2016 edition vol.12, No.35 ISSN: 1857 – 7881 (Print) e - ISSN 1857- 7431;

Forbes HJ, Bhaskaran K, Thomas SL, Smeeth L, Clayton T, Langan SM. Quantification of risk factors for HZ: population based case-control study. *BMJ* 2014;348:g2911;

Gabutti G, Valente N, Kuhdari P et al (2016) Prevention of herpes zoster and its complications: from the clinic to the real-life experience with the vaccine. *JMM* 65:1363–1369;

Gabutti G, Valente N, Sulcaj N et al (2014) Evaluation of efficacy and effectiveness of live attenuated zoster vaccine. *J Prev Med Hyg* 55:130–136;

Galil K, Choo PW, Donahue JG, *e coll.* The sequelae of herpes zoster. Arch Intern Med, 1997; 157:1209-1213;

Gershon AA, Gershon MD, Breuer J, Levin MJ, Oaklander AL, Griffiths PD. Advances in the understanding of the pathogenesis and epidemiology of HZ. J Clin Virol. 2010 May;48 Suppl 1:S2-7. doi: 10.1016/S1386-6532(10)70002-0. Review. PubMed PMID: 20510263; PubMed Central PMCID: PMC5391040;

Gialloreti LE, Merito M, Pezzotti P, Naldi L, Gatti A, Beillat M, Serradell L, di Marzo R, Volpi A. Epidemiology and economic burden of HZ and post-herpetic neuralgia in Italy: a retrospective, population-based study. BMC Infect Dis. 2010 Aug 3;10:230. doi: 10.1186/1471-2334-10-230. PubMed PMID: 20682044; PubMed Central PMCID: PMC2921387;

Gilden DH, Kleinschmidt-De Masters BK, La Guardia JJ, *e coll.* Neurologic complications of the reactivation of varicella-zoster virus. N Engl J Med 2000, 342:635-645;

Hata A, Kuniyoshi M, Ohkusa Y. Risk of Herpes zoster in patients with underlying diseases: a retrospective hospital-based cohort study. Infection. 2011 Dec;39(6):537-44. doi: 10.1007/s15010-011-0162-0. Epub 2011 Jul 29. PubMed PMID: 21800108; PubMed Central PMCID: PMC3218277;

Hilt DC, Buchholz D, Krumholz A, *e coll.* Herpes zoster ophthalmicus and delayed contralateral hemiparesis caused by cerebral angiitis: Diagnosis and management approaches. Ann Neurol 1983; 14:543-553;

Hosamirudsari H, Rashed P, Afsari F, Akbarpour S, Bagherzadeh A. Correlation between herpes zoster and stroke-A case-control study. J Med Virol. 2018 Aug;90(8):1370-1374. doi: 10.1002/jmv.25202. Epub 2018 May 25. PubMed PMID: 29704393;

<http://www.treccani.it/enciclopedia/vaccinazione> (ultimo accesso marzo 2018);

John X. Zhang, Riduan M. Joesoef, Stephanie Bialek, Chengbin Wang, Rafael Harpaz, Association of Physical Trauma With Risk of Herpes Zoster Among Medicare Beneficiaries

in the United States, *The Journal of Infectious Diseases*, Volume 207, Issue 6, 15 March 2013, Pages 1007–1011;

Johnson BH, Palmer L, Gatwood J, Lenhart G, Kawai K, Acosta CJ. Healthcare resource utilization and costs associated with HZ in the US. *J Med Econ*. 2016 Oct;19(10):928-35. doi: 10.1080/13696998.2016.1187150. Epub 2016 May 21. PubMed PMID: 27149530;

Kahl LE. Herpes zoster infections in systemic lupus erythematosus: risk factors and outcome. *J Rheumatol*. 1994;21:84–6;

Katz J, Cooper EM, Walther 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;

Kawai K, Gebremeskel BG, Acosta CJ. Systematic review of incidence and complications of HZ: towards a global perspective. *BMJ Open*. 2014 Jun 10;4(6):e004833. doi: 10.1136/bmjopen-2014-004833. Review. PubMed PMID: 24916088; PubMed Central PMCID: PMC4067812;

Kim MC, Yun SC, Lee HB, Lee PH, Lee SW, Choi SH, Kim YS, Woo JH, Kim SH, Kwon SU. Herpes Zoster Increases the Risk of Stroke and Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2017 Jul 11;70(2):295-296. doi: 10.1016/j.jacc.2017.05;

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. doi: 10.1371/journal.pmed.1001420. Epub 2013 Apr 9. PubMed PMID: 23585738; PubMed Central PMCID: PMC3621740;

Levin MJ, Oxman MN, Zhang JH, Johnson GR, Stanley H, Hayward AR, Caulfield MJ, Irwin MR, Smith JG, Clair J, Chan IS, Williams H, Harbecke R, Marchese R, Straus SE, Gershon A, Weinberg A; Veterans Affairs Cooperative Studies Program Shingles Prevention Study Investigators. Varicella-zoster virus-specific immune responses in elderly recipients of a herpes zoster vaccine. *J Infect Dis*. 2008 Mar 15;197(6):825-35. doi: 10.1086/528696. PubMed PMID: 18419349; PubMed Central PMCID: PMC4014857;

Levin MJ, Schmader KE, Gnann JW, McNeil SA, Vesikari T, Betts RF, Keay S, Stek JE, Bundick ND, Su SC, Zhao Y, Li X, Chan IS, Annunziato PW, Parrino J. Varicella-zoster

virus-specific antibody responses in 50-59-year-old recipients of zoster vaccine. *J Infect Dis.* 2013 Nov 1;208(9):1386-90. doi: 10.1093/infdis/jit342. Epub 2013 Aug 1. PubMed PMID: 23908486; PubMed Central PMCID: PMC4550114;

Liesegang TJ. Diagnosis and the- rapy of herpes zoster ophthalmi- cus. *Ophthalmology* 1991; 98:1216;

Maggi S, Gabutti G, Franco E et al (2015) Preventing and man- aging herpes zoster: key actions to fosetr healthy aging. *Aging Clin Exp Res* 27:5–11;

Manzi S, Kuller LH, Kutzer J, Pazin GJ, Sinacore J, Medsger TA Jr, e coll. Herpes zoster in systemic lupus erythematosus. *J Rheu- matol.* 1995;22:1254–8;

Marin M, Yawn BP, Hales CM, Wollan PC, Bialek SR, Zhang J, Kurland MJ, Harpaz R. Herpes zoster vaccine effectiveness and manifestations of herpes zoster and associated pain by vaccination status. *Hum Vaccin Immunother.* 2015;11(5):1157-64. doi: 10.1080/21645515.2015.1016681. PubMed PMID: 25806911; PubMed Central PMCID: PMC4514415;

Marin, Mona & Harpaz, Rafael & Zhang, John & Wollan, Peter & Bialek, Stephanie & Yawn, Barbara. (2016). Risk Factors for Herpes Zoster Among Adults. *Open Forum Infectious Diseases.* 3. ofw119. 10.1093/ofid/ofw119;

Masci G, Magagnoli M, Gullo G, Morengi E, Garassino I, Simonelli M, e coll. Herpes infections in breast cancer patients treated with adjuvant chemotherapy. *Oncology.* 2006;71:164–7. doi:10.1159/000106065;

Melanson M, Chalk C, George- vich L. Varicella zoster virus DNA in CSF and arteries in delayed con- trolateral hemiplegia: evidence for viral invasion of cerebral arteries. *Neurology* 1996; 47:569-570;

Meyers JL, Candrilli SD, Rausch DA, Yan S, Patterson BJ, Levin MJ. Cost of HZ and HZ- related complications among immunocompromised individuals. *Vaccine.* 2018 Oct 29;36(45):6810-6818. doi: 10.1016/j.vaccine.2018.08.080. Epub 2018 Sep 22. PubMed PMID: 30249425;

Morgan D, Mahe C, Malamba S, Okongo M, Mayanja B, Whitworth J. Herpes zoster and HIV-1 infection in a rural Ugandan cohort. *AIDS*. 2001;15:223–9;

Mueller NH, Gilden DH, Cohrs RJ, e coll. Varicella zoster virus infection: clinical features molecular pathogenesis of disease, and latency. *Neurol Clin* 2008; 26:675–97;

Opstelten W, Van Essen GA, Schellevis F, Verheij TJ, Moons KG. Gender as an independent risk factor for herpes zoster: a population-based prospective study. *Ann Epidemiol*. 2006;16: 692–5. doi:10.1016/j.annepidem.2005.12.002;

Oxman MN, Levin MJ, Johnson GR, Schmader KE, Straus SE, Gelb LD, Arbeit RD, Simberkoff MS, Gershon AA, Davis LE, Weinberg A, Boardman KD, Williams HM, Zhang JH, Peduzzi PN, Beisel CE, Morrison VA, Guatelli JC, Brooks PA, Kauffman CA, Pachucki CT, Neuzil KM, Betts RF, Wright PF, Griffin MR, Brunell P, Soto NE, Marques AR, Keay SK, Goodman RP, Cotton DJ, Gnann JW Jr, Loutit J, Holodniy M, Keitel WA, Crawford GE, Yeh SS, Lobo Z, Toney JF, Greenberg RN, Keller PM, Harbecke R, Hayward AR, Irwin MR, Kyriakides TC, Chan CY, Chan IS, Wang WW, Annunziato PW, Silber JL; Shingles Prevention Study Group. A vaccine to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults. *N Engl J Med*. 2005 Jun 2;352(22):2271-84. PubMed PMID: 15930418;

Panatto D, Bragazzi NL, Rizzitelli E, Bonanni P, Boccalini S, Icardi G, Gasparini R, Amicizia D. Evaluation of the economic burden of HZ (HZ) infection. *Hum Vaccin Immunother*. 2015;11(1):245-62. doi: 10.4161/hv.36160. Review. PubMed PMID: 25483704; PubMed Central PMCID: PMC4514227;

Pinchinat S, Cebrián-Cuenca AM, Bricout H, Johnson RW. Similar HZ incidence across Europe: results from a systematic literature review. *BMC Infect Dis*. 2013 Apr 10;13:170. doi: 10.1186/1471-2334-13-170. Review. PubMed PMID: 23574765; PubMed Central PMCID: PMC3637114;

Schimpff S, Serpick A, Stoler B, Rumack B, Mellin H, Joseph JM, e coll. Varicella-Zoster infection in patients with cancer. *Ann Intern Med*. 1972;76:241–54;

Schmader KE, Levin MJ, Gnann JW Jr, McNeil SA, Vesikari T, Betts RF, Keay S, Stek JE, Bundick ND, Su SC, Zhao Y, Li X, Chan IS, Annunziato PW, Parrino J. Efficacy, safety, and tolerability of herpes zoster vaccine in persons aged 50-59 years. *Clin Infect Dis*. 2012 Apr;54(7):922-8. doi: 10.1093/cid/cir970. Epub 2012 Jan 30. PubMed PMID: 22291101; PubMed Central PMCID: PMC4542655;

Schmidt-Ott R, Schutter U, Simon J, Nautrup BP, von Krempelhuber A, Gopala K, Anastassopoulou A, Guignard A, Curran D, Matthews S, Espié E. Incidence and costs of HZ and postherpetic neuralgia in German adults aged ≥ 50 years: A prospective study. *J Infect*. 2018 May;76(5):475-482. doi: 10.1016/j.jinf.2018.02.001. Epub 2018 Feb 8. PubMed PMID: 29428228;

Smitten AL, Choi HK, Hochberg MC, Suissa S, Simon TA, Testa MA, et coll. The risk of herpes zoster in patients with rheumatoid arthritis in the United States and the United Kingdom. *Arthritis Rheum*. 2007;57:1431-8. doi:10.1002/art.23112;

Straus SE, Oxman MN. Varicella and herpes zoster. In: Fritzsche IM, Eisen AZ, Wolff K, et al (eds). *Fitzpatrick's Dermatology in general medicine*, 5th ed. McGraw-Hill, New York, 1999:2427-2450;

Takashima S, Becker LE. Neuropathology of fatal varicella. *Arch Pathol Lab Med* 1979; 103:209-213;

Thomas JE, Howard FM. Segmental zoster paresis—a disease profile. *Neurology* 1972;22:459-466

Valente N, Cocchio S, Stefanati A et al (2017) Temporal trends in herpes zoster-related hospitalizations in Italy, 2001–2013: differences between regions that have or have not implemented varicella vaccination. *Aging Clin Exp Res* 29:771–779;

Veenstra J, Krol A, van Praag RM, Frissen PH, Schellekens PT, Lange JM, et coll. Herpes zoster, immunological deterioration and disease progression in HIV-1 infection. *AIDS*. 1995;9:1153–8;

Volpi A. Severe complications of herpes zoster. *Herpes*. 2007 Sep;14 Suppl 2:35-9. Review. PubMed PMID: 17939894;

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;

Volpi A, Gatti A, Serafini G. Clinical and psychosocial correlates of acute pain in herpes zoster. *J Clin Virol*. 2007; 38(4):275-9;

Watson CPN (ed). *Pain research and clinical management: vol. 8. Herpes zoster and postherpetic neuralgia*. New York, Elsevier, 1995;

Wolfe F, Michaud K, Chakravarty EF. Rates and predictors of herpes zoster in patients with rheumatoid arthritis and non-inflammatory musculoskeletal disorders. *Rheumatology (Oxford)*. 2006;45:1370–5. doi:10.1093/rheumatology/kei328;

Yawn BP, Saddier P, Wollan PC, St Sauver JL, Kurland MJ, Sy LS. A population based study of the incidence and complication rates of HZ before zoster vaccine introduction. *Mayo Clin Proc* 2007;82(11):1341–9;

Zhang J, Xie F, Delzell E, Chen L, Winthrop KL, Lewis JD, Saag KG, Baddley JW, Curtis JR. Association between vaccination for herpes zoster and risk of herpes zoster infection among older patients with selected immune-mediated diseases. *JAMA*. 2012 Jul 4;308(1):43-9. doi: 10.1001/jama.2012.7304. PubMed PMID: 22760290; PubMed Central PMCID: PMC3683869;

Zhang Y, Luo G, Huang Y, Yu Q, Wang L, Li K. Risk of Stroke/Transient Ischemic Attack or Myocardial Infarction with Herpes Zoster: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2017 Aug;26(8):1807-1816. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2017.04.013. Epub 2017 May 10. Review. PubMed PMID: 28501259;

Zorzoli E, Pica F, Masetti G, Franco E, Volpi A, Gabutti G. Herpes zoster in frail elderly patients: prevalence, impact, management, and preventive strategies. *Aging Clin Exp Res*.

2018 Jul;30(7):693-702. doi: 10.1007/s40520-018-0956-3. Epub 2018 May 2. Review.
PubMed PMID: 29721782;

ZOSTAVAX. Riassunto delle caratteristiche del prodotto. Disponibile al sito.
<https://www.aifa.gov.it/trova-farmaco>