

# **Vaccinazione HZ in Lombardia: come migliorare ed incentivare l'accesso e l'implementazione**

2021 - 2022

**a cura di**

*Dott. Carlo Lucchina*

*Dott.ssa Maria Grazia Manfredi*

*Dott.ssa Paola Pedrini*

*Dott. Antonio Piro*

*Prof. Giuliano Rizzardini*

*Prof. Carlo Signorelli*

## Premessa

ECOLE è una società consortile che unisce sette associazioni del sistema confindustriale - AIOP Lombardia, Associazione Industriali di Cremona, Assolombarda, Confindustria Alto Milanese, Confindustria Como, Confindustria Lecco e Sondrio e Ucimu-Sistemi per Produrre - attraverso le rispettive società di servizi.

ECOLE offre una gamma di servizi specifici per il settore sanitario e life science, con l'obiettivo di supportare con soluzioni personalizzate tutti i processi legati alla formazione e alla ricerca. In particolare le attività dell'Area Sanità comprendono:

- analisi su misura dei fabbisogni formativi;
- consulenza sulla revisione di processi aziendali e percorsi innovativi di sviluppo;
- gestione di piani formativi finanziati dai fondi interprofessionali;
- erogazione di corsi ECM e corsi manageriali per figure apicali;
- proposta di un catalogo E-learning e FAD.

All'interno di queste attività, ECOLLE ha costituito un gruppo di lavoro di esperti della sanità regionale per mettere a fuoco la situazione dell'Herpes Zoster in Lombardia, cercando di proporre ai decisori istituzionali delle **possibili soluzioni su come migliorare ed incentivare l'accesso e l'implementazione della vaccinazione** – fondamentale per tale patologia.

## Herpes Zoster

L'Herpes Zoster (HZ), o fuoco di Sant'Antonio, è una malattia virale comune causata dalla riattivazione del virus della varicella (VZV); il suo sviluppo è correlato alla diminuzione dell'immunità indotta dall'infezione primaria (VZV) che si verifica con l'aumentare dell'età o in caso di condizioni d'immunodepressione.

Oltre il 95% della popolazione adulta è potenzialmente a rischio di l'HZ; nel corso della vita circa 1 individuo su 3 svilupperà l'HZ ed il rischio aumenta ad 1 individuo su 2 nei soggetti di età  $\geq 85$  anni.

Il Piano Nazionale di Prevenzione Vaccinale 2017-2019 (PNPV) introduce nel calendario vaccinale la vaccinazione anti-HZ per la coorte dei 65enni e per i soggetti di età  $\geq 50$  anni con presenza di patologie quali diabete mellito, patologia cardiovascolare e BPCO, o candidati al trattamento con terapia immunosoppressiva, fattori che aumentano il rischio di sviluppare HZ o ne aggravano il quadro sintomatologico. Nonostante la vaccinazione contro l'HZ sia offerta attivamente, gratuitamente e faccia parte dei LEA, le coperture vaccinali in Italia sono ancora lontane dagli obiettivi che lo stesso PNPV si era prefissato (50% nel 2019).

Fino a pochi mesi fa in Italia l'unica offerta vaccinale era rappresentata da un vaccino vivo e attenuato, formulato e sviluppato con tecnologie ormai superate ed approvato nel 2006 per la prevenzione dell'HZ e della Nevralgia Post-Erpetica (PHN) negli adulti di almeno 50 anni di età.

Tale vaccino risponde, però, solo parzialmente ed in modo sub-ottimale agli obiettivi del PNPV perché:

- ha dimostrato un'efficacia complessiva del 51% nella prevenzione dell'HZ in tutti i soggetti di età uguale o superiore ai 60 anni, efficacia che diminuisce con l'aumentare dell'età e che,

a quattro anni dalla vaccinazione, scende al di sotto del 40%, mentre ad otto si riduce al di sotto del 10%;

- essendo un vaccino vivo ed attenuato è generalmente controindicato nei soggetti immunocompromessi.

Il Piano Nazionale di Prevenzione Vaccinale 2017-2019 riporta che l'impatto sul budget nazionale di HZ e PHN è stimato in 41,2 milioni €/anno, comprendendo costi diretti per €28 milioni e costi indiretti per circa 13 milioni €/anno.

Uno studio del 2019 (Salvetti A, Ferrari V, Garofalo R), ha avuto l'obiettivo di stimare sia l'onere economico, legato ad alti costi per farmaci, visite ambulatoriali e degenze ospedaliere, sia l'impatto sulla qualità della vita dell'HZ e della PHN negli adulti over 50 anni. I dati mostrano che l'HZ è associato a una ridotta qualità della vita, con una perdita media di circa 4,1 giorni di perfetta salute al mese e ad un uso sostanziale delle risorse sanitarie. È stato inoltre calcolato il costo diretto medio di €153 per singolo individuo e €297 dal punto di vista sociale.

Il burden economico più elevato è stato osservato nei pazienti di età 50-59 anni, con un costo totale medio di €515 per paziente. Tale osservazione evidenzia come avere un impiego preveda costi sociali maggiori e come i costi indiretti dell'HZ siano strettamente legati all'età di insorgenza della malattia. Costi minori, da una prospettiva sociale, sono stati infatti osservati nella categoria di età  $\geq 80$  (€162 in media per paziente).

Dai dati riportati risulta, dunque, evidente come l'HZ e la PHN interferiscano negativamente anche con la qualità della vita del paziente, con un notevole impatto sui costi intangibili: oltre ai problemi legati alle lesioni cutanee ed al dolore, i pazienti sono limitati nelle attività del vivere quotidiano e nelle relazioni sociali ed affettive.

### **La vaccinazione HZ all'interno del Piano Regionale di Prevenzione Vaccinale in Lombardia**

Il Piano Regionale di Prevenzione Vaccinale 2017-2019 (attualmente in essere) affida alle ASST l'attività di erogazione vaccinale lasciando alle ATS il ruolo di governance.

In Lombardia la vaccinazione HZ è offerta ogni anno alla coorte di soggetti di 65 anni di età. Nel 2018 è prevista l'attivazione dell'offerta attiva partendo dalla coorte 1953. Richieste di nati del 1952 devono comunque essere garantite. L'offerta è garantita attraverso l'invito alla vaccinazione alle persone con 65 anni che dovrà essere effettuata preferibilmente durante la campagna antinfluenzale alla corte che avrà 65 anni nell'anno successivo. La vaccinazione potrà essere erogata anche dai MMG ovvero dai gestori dei Percorsi Assistenziali Integrati.

A partire dai 50 anni di età la vaccinazione va offerta in presenza di:

- Diabete mellito
- Patologia cardiovascolare
- BPCO

A fronte di obiettivi vaccinali previsti per una copertura regionale nella coorte dai 65 anni del 20%(2017), del 35%(2018) e del 50%(2019), anche in assenza di dati aggregati è certo che la copertura sia nettamente inferiore alle stime previste – anche perché la malattia non è mortale e la conoscenza dei benefici del vaccino è poco diffusa sia tra la popolazione target sia tra diversi operatori sanitari.

## Gli aggiornamenti clinici

Il Ministero della Salute, con una nota del Direttore Generale del 08/03/2021, ha comunicato che quest'anno sarà commercializzato in Italia, tramite il canale pubblico, un nuovo vaccino ricombinante adiuvato contro HZ, indicato nelle persone a partire da 50 anni d'età e negli individui ad aumentato rischio di HZ a partire da 18 anni d'età.

L'efficacia di questo vaccino, valutata in persone a cui sono state somministrate due dosi a distanza di 2 mesi, è intorno al 97% nei cinquantenni e del 91% nelle persone ultrasettantenni. Negli studi effettuati sono stati ridotti in modo significativo i ricoveri ospedalieri correlati a HZ. Nei pazienti adulti (18 anni ed oltre) sottoposti a trapianti di cellule staminali ematopoietiche autologhe o affetti da neoplasie ematologiche, l'efficacia è stata, rispettivamente, pari a circa il 68% e l'87%.

Rispetto a PHN, l'efficacia varia da circa il 70% negli ultraottantenni a circa il 100% nei cinquantenni e la protezione vaccinale sembra perdurare per diversi anni. Questo vaccino si è dimostrato efficace anche nel ridurre le complicanze correlate ad HZ diverse da PHN.

La schedula vaccinale prevede la somministrazione di due dosi a distanza di 2 mesi l'una dall'altra. In caso di necessità, tale periodo può essere aumentato fino a 6 mesi, oppure, in soggetti che sono o che potrebbero diventare immunodeficienti o immunodepressi a causa di malattia o terapia e che trarrebbero beneficio da un programma di vaccinazione più breve, la seconda dose può essere somministrata da 1 a 2 mesi dopo la dose iniziale.

Questo vaccino può essere somministrato con la stessa schedula di vaccinazione in individui precedentemente vaccinati con il vaccino vivo attenuato contro HZ. Può inoltre essere somministrato in concomitanza con il vaccino contro l'influenza stagionale inattivato non adiuvato, con il vaccino pneumococcico polisaccaridico 23-valente e con il vaccino difterico, tetanico e pertossico (componente acellulare) (dTpa) ad antigene ridotto.

Grazie al suo profilo di efficacia e sicurezza, in nuovo vaccino ha, inoltre, ricevuto la raccomandazione preferenziale:

- Dal Centers for Disease Control and Prevention (CDC) statunitense per la prevenzione dell'herpes zoster e le complicanze correlate negli adulti immunocompetenti di età  $\geq 50$  anni. Inoltre, il CDC ha raccomandato la rivaccinazione degli adulti immunocompetenti di età  $\geq 50$  anni che hanno precedentemente ricevuto il vaccino anti-HZ vivo attenuato.
- Dal Canadian National Advisory Committee on Immunization (NACI); la provincia del Quebec raccomanda l'uso del nuovo vaccino negli adulti immunocompetenti di età  $\geq 50$  anni.
- Da STIKO (Comitato permanente sulla vaccinazione in Germania) che ha raccomandato il nuovo vaccino per la prevenzione dell'herpes zoster e delle sue complicanze negli adulti immunocompetenti di età  $\geq 60$  anni e negli adulti IC di età  $\geq 50$  anni. Si ricorda che lo STIKO non aveva raccomandato l'utilizzo su larga scala del precedente vaccino sulla base di una revisione sistematica dei dati disponibili.
- Dal JCVI (Joint Committee on Vaccination and Immunisation in Regno Unito) che ha raccomandato in nuovo vaccino in sostituzione del precedente nel programma nazionale di vaccinazione di massa universale (UMV) contro l'HZ, abbassando l'età di vaccinazione a 60 anni.

## Le proposte organizzative

Regione Lombardia in data 13/04/2021 - premesso che gli over 65 anni a livello di territorio lombardo risultano essere 1.150.000, che la popolazione con diabete mellito sopra i 50 anni è stimata fino al 10% sul totale della popolazione, e pertanto pari a circa 450.000 soggetti e che i pazienti con BPCO sono stimati essere 150.000 - ha indetto attraverso ARIA una gara per un fabbisogno per 100.000 cicli vaccinali (200.000 dosi per un ciclo a due dosi) con vaccino ricombinante adiuvato versus Herpes Zoster.

Appurata, quindi, la strategia di introdurre il nuovo vaccino anche a livello lombardo, risulta oggi fondamentale formulare delle proposte operative in grado di migliorare l'implementazione e l'accesso del vaccino stesso.

In termini generali è auspicabile a livello regionale la costituzione di un **Gruppo di Approfondimento Tecnico** (GAT) che possa supportare dal punto di vista scientifico le future indicazioni vaccinali lombarde in maniera strategica ed aggregata.

Tale GAT potrebbe avere un ruolo di supporto tecnico per una revisione generale del PRPV e del conseguente calendario vaccinale, andando a specificare le azioni da seguire per le diverse fasce di età.

Nello specifico per la vaccinazione HZ le azioni operative suggerite sono:

- rafforzare nei prossimi mesi, anche a fronte del perdurare dell'emergenza sanitaria, un processo di **coinvolgimento attivo dei pazienti target**, attraverso:
  1. l'invio di una lettera a casa da parte di Regione/ATS che informi a tappeto tutti i cittadini target sull'efficacia del nuovo vaccino e sulla possibilità che esso sia somministrato gratuitamente;
  2. un ruolo centrale da parte del medico di medicina generale (MMG), che possa effettuare una **chiamata attiva della corte dei 65enni** dei propri pazienti per poi somministrare direttamente il vaccino. L'emergenza sanitaria legata al Covid19 ha evidenziato l'importanza della comunicazione MMG-paziente – soprattutto nelle fasce di età più avanzate – per la sensibilizzazione e la persuasione nella somministrazione dei vaccini;
  3. un ruolo integrativo degli ambulatori ospedalieri/centri vaccinali delle ASST, per la **chiamata attiva dei restanti soggetti a rischio** (Diabete mellito, Patologia cardiovascolare, BPCO);
  4. Prevedere un sistema di monitoraggio dei dati per valutare l'efficacia del modello sperimentale proposto ed evidenziare i punti di valore/criticità;
- una volta stabilizzata l'emergenza pandemica, programmare un **"pacchetto di vaccinazioni" per la corte dei 65enni**, che preveda la somministrazione in contemporanea del vaccino contro l'influenza stagionale inattivato non adiuvato, dell'eventuale richiamo anti-covid, del vaccino pneumococcico polisaccaridico 13-valente o 23-valente e del vaccino HZ – auspicabilmente attraverso il MMG;
- sistematizzare un percorso standard anche per i soggetti fragili e a rischio non rientranti nella corte dei 65enni, e per i quali dovrebbero essere previste somministrazioni ad hoc da parte degli hub ospedalieri/ASST

Infine sono auspicabili delle **campagne di formazione e di sensibilizzare**, attraverso:

- Momenti di formazione frontale nelle scuole di specializzazione (in particolare nel percorso di formazione triennale regionale per MMG e nelle scuole di igiene e sanità pubblica lombarda)
- Formazione ed aggiornamento scientifico per i professionisti sanitari già operanti nel sistema, con la collaborazione degli ordini e delle società scientifiche di riferimento – favorendo anche un dialogo attivo tra MMG e medici ospedalieri;
- Campagne pubblicitarie di sensibilizzazione alla popolazione, dirette in particolare ai pazienti target HZ, con il coinvolgimento attivo delle associazioni di pazienti.

Milano, 01 luglio 2021

## Bibliografia

Arpinelli F, Gialloreti LE, Milk et al. [Incidence, resource use and costs associated with postherpetic neuralgia: a population-based retrospective study]. *Rev Neurol* 2012; 55:449- 1

Céline Boutry et al. The Adjuvanted Recombinant Zoster Vaccine (RZV) Confers Long-term Protection Against Herpes Zoster: Interim Results of an Extension Study (ZOSTER-049) of Two Clinical Trials (ZOE-50 and ZOE-70). *OFID*, 2020;7(Suppl 1). Oral Abstracts

Matthews S, De Maria A, Passamonti M, Ristori G, Loiacono I, Puggina A, Curran D. The Economic Burden and Impact on Quality of Life of Herpes Zoster and Postherpetic Neuralgia in Individuals Aged 50 Years or Older in Italy. *Open Forum Infect Dis*. 2019 Jan 12;6(2):ofz007. doi: 10.1093/ofid/ofz007.

Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale 2017-2019. Ministero della Salute. Disponibile sul sito: <http://www.salute.gov.it/portale/vaccinazioni/dettaglioContenutiVaccinazioni.jsp?lingua=italiano&id=4828&area=vaccinazioni&menu=vuoto>

Piano Regionale Prevenzione Vaccinale 2017-2019, Regione Lombardia, Disponibile sul sito: [https://www.regione.lombardia.it/wps/wcm/connect/e5f8fbe7-d82d-46c0-912e-4ce3220446c3/DGR.7629\\_28.12.2017\\_Piano+Regionale+Prevenzione+Vaccinale+17\\_19.pdf?MOD=AJPERES&CACHEID=ROOTWORKSPACE-e5f8fbe7-d82d-46c0-912e-4ce3220446c3-n1sTFTb](https://www.regione.lombardia.it/wps/wcm/connect/e5f8fbe7-d82d-46c0-912e-4ce3220446c3/DGR.7629_28.12.2017_Piano+Regionale+Prevenzione+Vaccinale+17_19.pdf?MOD=AJPERES&CACHEID=ROOTWORKSPACE-e5f8fbe7-d82d-46c0-912e-4ce3220446c3-n1sTFTb)

Salveti A, Ferrari V, Garofalo R, et al. Incidence of herpes zoster and postherpetic neuralgia in Italian adults aged ≥50 years: A prospective study. *Prev Med Rep*. 2019;14:100882. Published 2019 Apr 24. doi:10.1016/j.pmedr.2019.100882