



Infezione da virus varicella-zoster: storia naturale, manifestazioni cliniche e strategie vaccinali correnti e future

Mauro Pistello

Dipartimento di Ricerca Traslazionale e delle Nuove Tecnologie in Medicina e Chirurgia, Università di Pisa; Unità Operativa Complessa “Virologia”, Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana, Pisa, Italy

Abstract

Il virus varicella-zoster è l'agente eziologico responsabile della Varicella, una malattia esantematica dell'età pediatrica che si sviluppa a seguito dell'infezione primaria, e dello Zoster, causato dalla riattivazione del virus che persiste in forma latente nei gangli sensitivi dorsali. Sebbene la varicella sia in genere una malattia auto-limitante e di modesta entità, nei soggetti immunocompromessi e adulti si può manifestare in forme gravi che possono causare danni permanenti soprattutto a livello del sistema nervoso centrale. In questi casi e nella maggior parte dei casi di zoster è necessario intervenire terapeutamente con farmaci antierpetici e/o immunoterapia. Data l'elevata contagiosità, la varicella è una delle malattie esantematiche più comuni ed è prevenibile mediante vaccinazione effettuata con un vaccino attenuato somministrato intorno al primo anno di vita e con un secondo richiamo in età scolare. Questo articolo descrive brevemente la storia naturale e la patofisiologia dell'infezione, il quadro epidemiologico attuale e pre-vaccinazione e fornisce una panoramica sulle opzioni vaccinali correnti e future per proteggere contro varicella e/o zoster.

Il virus varicella-zoster virus (VZV) fa parte degli herpesvirus, virus di grandi dimensioni, dotati di involucro esterno, capside icosaedrico e genoma di DNA a doppia catena. Gli herpesvirus sono molto diffusi tra i mammiferi; nell'uomo ne sono stati identificati otto che sono trasmessi con modalità diverse e sin dalle primissime fasi di vita. In ragione di ciò, tranne l'herpesvirus umano tipo-8 che ha una circolazione ridotta soprattutto nei Paesi occidentali, circa l'80% della popolazione adulta presenta anticorpi verso tutti o la maggior parte degli herpesvirus umani (Abendroth et al., 2010; Levin et al., 2016).

Gli herpesvirus esibiscono una straordinaria capacità di indurre infezioni persistenti. Le modalità con cui questi virus si mantengono indefinitamente nell'individuo infetto sono diverse. Per quanto riguarda la sottofamiglia degli α -herpesvirus che, oltre a VZV comprende anche i virus herpes simplex (HSV) tipo-1 e -2, il sito di persistenza è il tessuto nervoso. Nelle cellule di questo distretto, gli α -herpesvirus hanno sviluppato una raffinata modalità di interazione che consiste nella espressione di geni specifici per il mantenimento della latenza, l'assenza di produzione di antigeni e l'espressione di microRNA e altri fattori virali che contrastano efficacemente i sistemi di difesa cellulare. La latenza è vigile, non passiva e gestita direttamente dal virus che, in presenza di stati di sofferenza cellulare, stimoli endogeni ed esogeni dell'ospite o caduta delle difese immunitarie, spegne i geni associati alla latenza per riattivare quelli che governano il ciclo replicativo virale (Baines and Pellett 2007; Baird et al., 2013; Gerson et al., 2012; Kennedy et al., 2015; Leigh Zerboni et al., 2014).

Il VZV causa due diverse malattie nell'infezione primaria e nella riattivazione: la prima, nota come Varicella (*chickenpox* in inglese), si manifesta tipicamente nella fanciullezza ed è conseguenza dell'infezione esogena da VZV, la seconda è lo Zoster (*shingles*), noto anche come "fuoco di Sant'Antonio", che avviene a seguito di riattivazioni particolarmente virulente del virus a distanza di molti anni, anche decine, dalla prima infezione (Galetta et al., 2015).

In questo articolo saranno descritte brevemente la storia naturale e la patofisiologia dell'infezione, la diagnosi e la terapia e il quadro epidemiologico attuale e precedente l'introduzione della vaccinazione. Saranno discusse, infine, le opzioni vaccinali correnti e future per proteggere contro l'infezione primaria e la riattivazione.

Storia naturale e patofisiologia dell'infezione

La varicella è una malattia esantematica dell'età pediatrica, altamente contagiosa e che si trasmette per via respiratoria mediante inalazione di goccioline di saliva disperse nell'aria da un soggetto con infezione acuta o, più raramente, per contatto diretto con le eruzioni cutanee di un soggetto con varicella o zoster. Al suo ingresso, VZV dà luogo a una breve replicazione locale a

livello della mucosa respiratoria dalla quale, a due-tre giorni dal contagio, si diffonde attraverso i linfonodi prossimali, al circuito ematico. Questa prima fase viremica è di modesta entità e durata ed è utilizzata dal virus per diffondersi agli organi del sistema reticolo-endoteliale (fegato, milza, endoteli vasali, tessuto muscolare). In questi distretti, VZV attua una seconda e più massiccia fase replicativa alla quale segue, a circa otto-dieci giorni dal contagio, una viremia secondaria che porta il virus a redistribuirsi ai vari epitelii inclusi quello respiratorio e cutaneo. A livello della cute il virus dà luogo a un nuovo ciclo replicativo a livello delle cellule epiteliali del derma e degli endoteli vascolari. Il danneggiamento delle cellule, il processo infiammatorio che ne risulta e la risposta immune sono alla base dell'esantema cutaneo (o *rash*) che si manifesta a circa due settimane (10-21 giorni) dall'infezione. La contagiosità nei due-tre giorni che precedono e alla comparsa del *rash* è massima (Abendroth *et al.*, 2010; Gerson *et al.*, 2015; Heininger and Seward, 2006; Ouwendijk *et al.*, 2015).

L'esantema si manifesta sul tronco con piccole maculo-papule molto pruriginose che poi si espandono su testa e estremità prossimali degli arti. Dopo 12-72 ore le papule si trasformano in pustole (simili a vescicole ma che contengono materiale purulento) che spesso si rompono dando origine a una crosta. La comparsa di macule-papule e la loro successiva evoluzione in pustole non sono sincrone ma avvengono a gittate successive che coinvolgono anche le mucose, soprattutto a livello di cavità orale e area tonsillare. Le pustole di norma guariscono senza lasciare reliquati ma, se grattate, possono superinfettarsi con stafilococchi e streptococchi formando a una cicatrice permanente. L'asincronicità delle lesioni e la loro scarsa diffusione alle estremità distali degli arti costituiscono elementi distintivi dall'esantema del vaiolo. La contagiosità si attenua con il diminuire delle croste fino a scomparire. L'esantema è preceduto da prodromi quali malessere generalizzato, senso di nausea, perdita di appetito quindi, a seguire, febbre non elevata e mal di testa. I sintomi prodromici e la dolorabilità dell'esantema sono attenuati in bambini e più ingravescenti in adolescenti e adulti. La malattia è autolimitante e guarisce in genere in una-due settimane; è più aggressiva in adolescenti e adulti ed è particolarmente grave in soggetti con deficit immunologici perché infetti da HIV, affetti da leucemie o linfomi, sottoposte a chemioterapia o steroidi per asma o altre malattie. Le complicanze sono rare nei bambini sani e si verificano in immunodepressi, neonati, adolescenti o adulti. Le complicanze più comuni sono superinfezione batterica delle pustole (5% dei casi), laringite, polmonite (1%), trombocitopenia e problemi neurologici (1-3,5 ogni 100.000 bambini al di sotto dei 14 anni). Questi ultimi nei soggetti immunodepressi sono molto più frequenti e comprendono: encefalomyelite, atassia cerebellare, artrite, epatite, nefrite emorragica, miocardite, otite media (Ellis *et al.*, 2014; Galetta *et al.*, 2015; Gerson and Gerson, 2013; Gerson *et al.*, 2015; Moffat *et al.*, 2007; Ouwendijk *et al.*, 2015; Roderick *et al.*, 2012).

Se l'infezione è contratta nei primi due trimestri di gravidanza, VZV può trasmettersi al feto causando la sindrome della varicella congenita che si manifesta con cicatrici cutanee, difetti oculari, ipoplasia degli arti e alterazioni neurologiche. Generalmente i danni sono così rilevanti da indurre aborto spontaneo. I bambini esposti a VZV dopo il quinto mese possono sviluppare varicella asintomatica e herpes zoster nei primi anni di vita. Se la madre sviluppa varicella da cinque giorni prima a due giorni dopo il parto, il neonato può contrarre una forma grave di varicella con mortalità prossima al 30% dei casi (Arora *et al.*, 2017; Mandelbrot, 2012; Sauerbrei and Wutzler, 2006).

L'infezione induce una robusta risposta immunologica sia umorale, IgM, IgG e IgA, che cellulo-mediata. Gli anticorpi persistono per tutta la vita e si ritiene siano essi a conferire protezione da eventuali reinfezioni mentre la risposta cellulo-mediata è importante nel ridurre gravità e durata dell'infezione primaria e riattivazione. L'immunità acquisita è permanente e le reinfezioni sono rare (Gerson and Gerson, 2013; Gerson *et al.*, 2015; Weinberg *et al.*, 2010).

Nonostante una efficace risposta immune, VZV non viene eliminato dall'organismo ma, dalle lesioni mucose ed epidermiche, migra ai gangli dorsali dei nervi sensoriali dove rimane latente per tutta la vita e può riattivarsi (Fig. 1). Contrariamente a quanto ritenuto nel passato, le riattivazioni sono frequenti e nella maggior parte dei casi avvengono in forma subclinica. Oltre a far sì che il virus "si rigeneri" rinfrescando il pool di cellule infette, la ripresa della replicazione e la conseguente produzione di antigeni *de-novo*, rinfresca la memoria immunologica e mantiene elevata l'immunità calmierando le riattivazioni successive (Baird *et al.*, 2013; Cohen, 2012; Gerson *et al.*, 2012; Leigh Zerboni *et al.*, 2014; Quinlivan and Breuer, 2014). La riattivazione avviene in forma clinicamente avvertibile nel 10-20% dei soggetti che hanno contratto l'infezione naturale e la probabilità di sviluppare zoster aumenta proporzionalmente dopo l'età, soprattutto dopo i 50 anni (Fig. 1). Nella riattivazione, il virus ridiscende a livello del derma utilizzando fibre nervose che si dipartono dal ganglio dorsale, sede di latenza del virus. A livello del derma e dell'epidermide il virus instaura un nuovo ciclo replicativo con la comparsa di lesioni a grappolo di tipo vescicolare che interessano la zona cutanea innervata dalla fibra nervosa (dermatomero) e che compaiono di solito a livello del torace. Le lesioni sono accompagnate da dolore localizzato che in alcuni individui è così intenso e protratto da richiedere la somministrazione di anestetici locali. In taluni casi il dolore persiste per oltre un mese ed è caratterizzato da una ipersensibilità cutanea (neuralgia post-erpetica). L'incidenza di zoster cambia, come detto, con l'età: senza considerare l'età delle persone questa è di circa 4,5 persone/1000. A 40-50 anni colpisce 3 persone su 1000, a 80 anni l'incidenza aumenta a oltre 10 casi/1000 persone (Amjadi *et al.*, 2017; Bennett and Watson, 2009; Chakravarty, 2017; Gerson *et al.*, 2012; Giovanni *et al.*, 2016; Johnson *et al.*, 2015; Keating, 2016; Vrcek *et al.*, 2017; Yawn and Gilden, 2013; Weaver, 2009).

Diagnosi di laboratorio e terapia

La diagnosi è spesso solo su base clinica ma i test di laboratorio sono comunque essenziali ed utilizzati di routine nel caso si sospetti una infezione disseminata e nei casi atipici. Il virus viene ricercato, di norma con test molecolari, su lesioni cutanee, fluido cerebrospinale nel caso di coinvolgimento del sistema nervoso centrale. Talvolta l'analisi è estesa a sangue e campioni respiratori. La diagnosi sierologica è utile per identificare individui non protetti e distinguere la prima infezione dalla riattivazione. La copresenza di IgM e IgG è indicativa di infezione primaria o vaccinazione. La sola presenza di IgG indica pregressa esposizione e immunità da reinfezioni (Gerson *et al.*, 2015; Heininger and Seward, 2006; Mandelbrot, 2012; Sauerbrei, 2016). L'assenza di anticorpi non esclude infezione da VZV sia perché questi cominciano ad essere detectabili alla comparsa dell'esantema sia perché sono stati riportati risultati falsi-negativi e falsi-positivi per IgM e falsi-negativi per IgG con sistemi commerciali validati per uso diagnostico (Kinno *et al.*, 2015; Wiese-Posselt *et al.*, 2017). Nei casi di sospetta infezione e in presenza di test sierologici negativi il soggetto deve essere riesaminato, per quanto riguarda la presenza di anticorpi, a due-tre settimane di distanza.

La terapia è in genere solo sintomatica. In bambini a rischio di complicanze e, in generale, in adolescenti e adulti si utilizzano antierpetici come l'acyclovir e derivati (valacyclovir e famcyclovir) per via venosa o orale. In alcuni pazienti HIV-positivi è stata segnalata l'emergenza di ceppi VZV resistenti ad acyclovir. Questi soggetti erano stati trattati con il farmaco per periodi molto protratti favorendo, plausibilmente, la selezione di varianti virali difettivi o mutanti per la timidina-chinasi necessaria per l'attivazione - mediante fosforilazione - dell'acyclovir. Un farmaco attivo contro gli isolati VZV acyclovir-resistenti è il Foscarnet, un analogo del pirofosfato utilizzato anche contro il citomegalovirus e HSV. Il Foscarnet non richiede fosforilazione (Abendroth *et al.*, 2010; Gérard and Salmon-Céron, 1995; Gerson and Gerson, 2013; Schuster *et al.*, 2016).

Efficace alternativa alla terapia farmacologica è la sieroterapia, utilizzata per le categorie di soggetti in Tabella 1. Le immunoglobine purificate o sieri iperimmuni contenenti anticorpi specifici e titolati anti-VZV, sono somministrate per via intramuscolare idealmente entro 96 ore e fino a 10 giorni dall'esposizione. Dopo questo periodo, l'efficacia delle immunoglobuline, peraltro non ancora del tutto dimostrata, scompare (Garrubba and Donkers, 2013; Kim *et al.*, 2014; Marin *et al.*, 2013).

Epidemiologia

La varicella era molto comune prima dell'introduzione della vaccinazione. Oggi, complice anche la scarsa copertura vaccinale, è la malattia esantematica più diffusa in Italia. Negli Stati Uniti, agli

inizi degli anni '90, si registravano circa 4 milioni di casi (pari a circa 1600 casi/100.000 abitanti), 11.000-13.000 casi di ospedalizzazione e 100-150 decessi per anno (Amjadi *et al.*, 2017; Wharton, 1996; Yawn and Gilden, 2013). Con la vaccinazione, introdotta nel 1995, il numero di casi si è ridotto del 79% nel periodo 2000-2010 rispetto al periodo pre-vaccinale e, dall'introduzione di una seconda dose di richiamo di vaccino, del 93% nel 2012. Nello stesso anno le ospedalizzazioni e morti da varicella sono diminuiti del 90%. La spettacolare riduzione è merito di una efficace politica vaccinale nazionale che ha consentito anche il rapido instaurarsi di una immunità di gregge: nel periodo 2010-2015 il 90% dei bambini tra 19 e 35 mesi ha ricevuto una dose vaccinale (83-95% nei singoli stati). Stessi livelli tra gli adolescenti dei quali l'80% ha ricevuto due dosi di vaccino (CDC, 2017; Nguyen *et al.*, 2005).

Rispetto agli Stati Uniti, nei trentadue stati dell'Unione Europea la situazione è molto più eterogenea: la vaccinazione è iniziata dieci anni più tardi e segue politiche diverse da stato a stato. È applicata in modo sistematico in tre stati (Germania iniziata nel 2004, Grecia 2006, e Latvia 2008), lo è in alcune regioni di Italia e (Sicilia dal 2003, Veneto 2007, Puglia e Toscana 2010, regioni autonome e altre in Spagna 2006-2009), è solo per individui a rischio e immunocompromessi in diciassette nazioni (incluse Italia e Spagna per le regioni non citate sopra) e non vi è nessuna *policy* per le altre dodici nazioni (Paganino *et al.*, 2015). Al quadro di incertezza contribuiscono anche diversi sistemi di sorveglianza (inesistenti in alcuni stati) e di definizione di caso clinico e complicazioni da varicella. In uno dei report più completi a firma dall'*European Network for surveillance of vaccine preventable diseases* (EUVAC.NET) si riporta che nel periodo 2000-2007 nelle 15 nazioni a notifica obbligatoria sono stati registrati circa 5.500.000 casi di varicella corrispondente a una media di circa 320 casi per 100.000 abitanti. L'incidenza più bassa rispetto agli Stati Uniti è da ascrivere ad una differente politica nella denuncia dei casi visto che, per esempio, nel periodo 2000-2007 la Spagna riporta un numero di casi doppio rispetto a Italia e Polonia e oltre quattro volte rispetto agli Stati senza obbligo di notifica. Indipendentemente dal numero di casi segnalati, l'incidenza era, come atteso, maggiore nelle fasce di età 1-4 anni (2588 casi/100.000 abitanti) e 4-9 anni (1943/100.000) (de Boer *et al.*, 2014; EUVAC.NET, 2010; Helmuth *et al.*, 2015; Marin *et al.*, 2008; Paganino *et al.*, 2015; Yawn and Gilden, 2013).

In Italia, secondo i dati raccolti dalla rete SPES (Sorveglianza PEdiatri Sentinella) dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS), la varicella è stata la malattia infettiva più frequente in Italia, con una media di circa 105.000 casi/anno dal 1996 al 2004. Da allora, a seguito anche della raccomandazione vaccinale introdotta in alcune regioni, il numero di casi è in costante calo passando dai quasi 98.000 casi del 2006 ai 60.000 del 2009. I principali picchi di incidenza sono stati osservati nel periodo marzo-maggio e a dicembre senza rilevanti differenze per area geografica. La fascia di età più colpita

è tra 1 e 4 anni di età, con una incidenza nel 2004, anno in cui è stato registrato il maggior numero di eventi, di 7300 casi/100.000 abitanti, 1377/100.000 nella fascia 5-14 anni (de Boer *et al.*, 2014; ISS, 2017a).

Vaccini e strategie vaccinali attuali e future

Cronistoria dello sviluppo di un ceppo vaccinale di successo e vaccini da esso derivati

Il fatto che le difese immuni specifiche sviluppate a seguito dell'infezione naturale rendessero il soggetto refrattario a successive reinfezioni ha suggerito l'idea che si potesse sviluppare un vaccino contro VZV. Da metà degli anni '60, sulla scorta degli straordinari risultati conseguiti con i vaccini contro il poliovirus e dal fatto che la diffusione della varicella fosse tale che, per esempio in Giappone, vi fossero simili numero di casi e di nascite per anno (Ozaki and Asano, 2016), è iniziata una sorta di competizione tra Stati per la produzione di un vaccino. Il ceppo dal quale sono derivati tutti i vaccini sinora prodotti è stato ottenuto nel 1971, in Giappone, dal Dr. Michiaki Takahashi che, per primo al mondo, è riuscito a produrre un ceppo vivo e attenuato derivato dal virus selvaggio isolato da fluido vescicolare di un bambino affetto da varicella. Con scelta che oggi sarebbe impossibile per vari problemi etici e legali, il ceppo attenuato è stato chiamato Oka, dal cognome della famiglia del bambino. L'attenuazione è stata ottenuta con il tradizionale schema della propagazione seriale in colture cellulari non umane. Poiché è altamente specie-specifico, VZV prolifera in pratica solo in cellule umane e di scimmia. Il ceppo parentale di Oka ha tuttavia mostrato una iniziale modesta attività replicativa in cellule embrionali di *guinea pig*. L'adattamento su queste cellule è avvenuto previo isolamento e propagazione del ceppo parentale in cellule embrionali umane di polmone coltivate a 34°C. Lo stock vaccinale è stato poi generato con 12 passaggi in cellule di *guinea pig* seguiti da altri brevi passaggi in WI-38 e MRC-5 (cellule umane diploidi).

Oka è stato utilizzato per la prima volta nel 1974 in una clinica giapponese per proteggere, con successo, 23 bambini da un caso di varicella di un bambino ricoverato nello stesso reparto pediatrico (Takahashi *et al.*, 1974; Quinlivan and Bruer, 2014). Il vaccino, sotto licenza della Biken giapponese, è stato in seguito approvato, sempre in Giappone, per l'uso su bambini leucemici ad alto rischio (Gerson and Gerson, 2013), quindi per bambini sani in Giappone e Corea nel 1989 e, infine, dall'FDA nel 1995, per bambini di oltre 12 mesi (Arnould and Messaoudi 2017; Ozaki and Asano, 2016).

Dal ceppo Oka sono derivati tutti i vaccini contro VZV ad oggi in commercio. Tra questi, i più diffusi sono: Varivax, commercializzato da Merck, Sharp & Dohme (MSD) (preparazione nota anche come Oka/MSD) e Varilrix, commercializzato da GlaxoSmithKline (GSK), Regno Unito, Biken Giappone, e Changchun BCHO Biotechnology, Cina. Sempre con Oka sono stati poi prodotti altre

preparazioni vaccinali, alcuni commerciali altri in fase di avanzata sperimentazione: Zostavax, sviluppato nel 2005 e commercializzato da MSD; Proquad e Priorix-Tetra, vaccini vivi e attenuati tetravalenti contro morbillo, parotite, rosolia e, appunto, varicella, entrambi licenziati nel 2006 e prodotti, rispettivamente, da MSD e GSK; V212, un vaccino inattivato al calore, ancora in fase di sperimentazione. Vi è infine il vaccino a subunità HZ/su di GSK, ancora in fase di sperimentazione e prodotto per proteggere da zoster. Questi vaccini verranno descritti singolarmente nei successivi capitoli. Per brevità e facilitarne la comparazione, nella Tabella 2 sono riportati i principali vantaggi e svantaggi.

I meccanismi molecolari che hanno portato all'attenuazione di Oka non sono ancora ben definiti. È noto, come atteso, che la propagazione su linee cellulari non umane ha causato l'accumulo di mutazioni interperse lungo tutto il genoma, ma la mancanza di un modello animale e l'eterogeneità genetica delle preparazioni vaccinali hanno finora impedito di definire il contributo delle singole mutazioni nella attenuazione del fenotipo (Quinlivan, 2011; Quinlivan and Breuer, 2014). Nonostante ciò, Oka è stato somministrato in oltre 100 milioni di dosi determinando uno spettacolare crollo di incidenza e mortalità dell'infezione da VZV con effetti avversi molto contenuti.

Vaccini vivi e attenuati

Prima di descrivere i singoli vaccini attenuati disponibili commercialmente ed utilizzati nei diversi piani vaccinali, è opportuno sottolineare alcuni aspetti comuni ai diversi preparati:

Efficienza, durata ed efficacia della risposta immune indotta. I vaccini vivi e attenuati anti-VZV sono ottimi immunogeni. Studi retrospettivi condotti in centinaia di migliaia di soggetti dimostrano che questi vaccini inducono risposta anticorpale e cellulo-mediata in oltre il 95% dei soggetti e hanno percentuali di efficacia nella riduzione del rischio di sviluppo o della manifestazione clinica di zoster comprese tra 50 e 70% (le differenze dipendono soprattutto dall'età dei soggetti). Per quanto riguarda durata della risposta immune, è stato osservato che questa declina con il passare degli anni ma esercita comunque un effetto protettivo contro lo sviluppo di zoster a 10 anni dalla vaccinazione anche se, per garantire un effetto protettivo di lunga durata, sono consigliate due dosi vaccinali a distanza, scheda ormai adottata dalla maggior parte dei Paesi (Ansaldi *et al.*, 2016; Bennett and Watson, 2009; de Boer *et al.*, 2014; Helmuth *et al.*, 2015; Skull and Wang, 2001; Vrcek *et al.*, 2001; Wang *et al.*, 2016).

Il vaccino VZV vivo e attenuato non è raccomandato in soggetti con immunodeficienze primarie o acquisite (Tabella 2) per il rischio di sviluppare zoster entro 4-6 settimane dalla vaccinazione (Maggi *et al.*, 2015; Marin *et al.*, 2013; Oxman and Schmader, 2014). Tuttavia, vista l'alta incidenza di zoster e complicazioni, la vaccinazione di soggetti con disordini immunologici è eseguita spesso nella pratica clinica offrendo un certo beneficio. In questo caso, come logico attendersi, abbiamo efficienza

ed efficacia ridotte rispetto ai soggetti immunocompetenti ma comunque significative: la riduzione del rischio di sviluppo o della manifestazione clinica di zoster osservata in svariati studi oscilla tra 35 e 45% dipendentemente dall'età dei soggetti e dalla disfunzione immunologica (Ansaldi *et al.*, 2016; Chakravarty, 2017; Garruba and Donkers, 2013; Giovanni *et al.*, 2016; Hardy *et al.*, 1991; Wang *et al.*, 2016).

Tollerabilità e reazioni avverse alla vaccinazione. Anche in questo caso vi sono studi condotti su coorti molto numerose. Nella maggior parte dei casi sono stati segnalati effetti avversi transienti. Il più comune è la comparsa di un *rash* cutaneo più o meno esteso entro un mese dalla vaccinazione che regredisce spontaneamente senza sequele significative, altri casi riportano dolore, rossore e gonfiore al sito di inoculo. La maggior parte degli studi dichiara una incidenza di effetti avversi compresi tra 2 e 4 per 10.000 dosi vaccinali. Studi caso-controllo non hanno trovato aumenti significativi del rischio di esacerbazione o induzione di malattie quali lupus eritematoso sistemico, sindrome di Guillain-Barre, sclerosi multipla, neuriti, trombocitopenia e vasculiti. Gli effetti avversi più gravi sono quelli a carico del sistema nervoso che possono variare per sintomatologia e comprendere meningite asettica e atassia cerebellare. Questi sono comunque molto rari: in uno degli studi sistematici più completi si riportano 30 effetti avversi neurologici su 16.683 casi avversi segnalati. In nessuno di questi tuttavia è stata riscontrata la presenza del ceppo vaccinale nel liquor dei soggetti (Flatt and Breuer, 2012). In generale quindi si tratta di vaccini ben tollerati con un rischio di effetti avversi basso per quelli di lieve entità e molto raro per le reazioni avverse gravi (Ansaldi *et al.*, 2016; Arnold and Messaoudi, 2017; de Boer *et al.*, 2014; Flatt and Breuer, 2012; Hardy *et al.*, 1991; Johnson *et al.*, 1997; Marin *et al.*, 2008; Wang *et al.*, 2016).

Persistenza e riattivazione del virus vaccिनico. Oka induce un'infezione che deve essere prontamente contenuta dal sistema immunitario e, come il virus selvaggio, persiste allo stato latente nei gangli sensitivi dorsali e si può riattivare (Gerson *et al.*, 2012; Kennedy *et al.*, 2015; Quinlivan and Breuer, 2014). La riattivazione avviene periodicamente, quasi sempre in modo silente talvolta, raramente, in modo clinicamente manifesto (Ansaldi *et al.*, 2016; Arnould and Messaoudi, 2017; de Boer *et al.*, 2014; Skull and Wang, 2001). La riattivazione è da un lato benefica perché rinfresca la memoria e mantiene alta la guardia immunologica (Fig. 1), dall'altro è un elemento di preoccupazione perché potrebbe causare zoster, anche in giovane età (Brunell and Argaw, 2000; Cimolai *et al.*, 2014; Schmid and Jumaan, 2010). È stato postulato anche che lo zoster da Oka possa avvenire più frequentemente nella vecchiaia per senescenza del sistema immune (Fig. 1) (Baxter *et al.*, 2013; Cohen, 2007; Gagliardi *et al.*, 2016; Gershon *et al.*, 2015; Gershon and Gershon, 2016; Krause and Klinman, 1995; Weaver, 2009). Per questo motivo, in alcuni Paesi, come la Gran Bretagna, la vaccinazione contro VZV non rientra nelle vaccinazioni pediatriche ed è offerta solo a persone a rischio di contrarre

varicella e sviluppare complicazioni (Ansaldi *et al.*, 2016; Gerson and Gerson, 2016). Queste preoccupazioni si sono dimostrate tuttavia infondate perché studi prospettici in Giappone, Sud Corea, Europa e Stati Uniti hanno dimostrato che sugli allora bambini vaccinati negli anni '70-'90 il rischio di sviluppare zoster è inferiore rispetto ai soggetti che hanno contratto l'infezione naturale (Sadzot-Delvaux *et al.*, 2008; Schmid and Jumaan, 2010). Un altro recente studio dimostra che l'incidenza da zoster in soggetti tra 0 e 17 anni vaccinati è del 79% rispetto a soggetti di pari età infetti con VZV selvaggio (Weinmann *et al.*, 2013). Stesso effetto protettivo si verifica in soggetti con ridotta efficienza del sistema immunitario: uno studio condotto in bambini con leucemia mostra che l'incidenza di zoster nei vaccinati è del 67% inferiore rispetto a quella di bambini leucemici che hanno contratto l'infezione naturale (Hardy *et al.*, 1991).

Interferenza alla vaccinazione. Oltre a fattori dell'ospite costitutivi o occasionali discussi per i singoli vaccini, effetti interferenti comuni per tutti i vaccini anti-VZV sono la presenza di anticorpi materni e una ravvicinata vaccinazione con MMR (morbillo-parotite-rosolia) attenuato. Se la vaccinazione anti-VZV è effettuata a meno di 30 giorni da quella di MMR, i soggetti presentano un rischio tre volte superiore di sviluppare varicella rispetto a soggetti di pari età in cui i due vaccini sono stati somministrati ad oltre 30 giorni di distanza uno dall'altro. Al contrario, la somministrazione contemporanea dei quattro vaccini attenuati non provoca alcun effetto interferente per quanto riguarda l'immunità indotta contro VZV (Lapphra and Scheifele, 2009). Le ragioni di questa ridotta efficacia non sono del tutto comprese. È possibile che si tratti di un effetto combinato tra anticorpi interferenti indotti dagli altri immunogeni, la produzione di interferone ed altre molecole ad attività antivirale (Verstraeten *et al.*, 2003) e la ridotta responsività del sistema immune a mitogeni e antigeni indotta dall'infezione morbillosa (Karp *et al.*, 1996; Mina *et al.*, 2015).

Varivax e Varilrix

Per Varivax il ceppo Oka è stato propagato per altri 31 passaggi in MRC-5 quindi liofilizzato. La preparazione è risospesa in acqua prima dell'uso. Varivax è stato il primo ad essere approvato: nel 1988 da Giappone e Corea per vaccinare bambini dai 12 mesi di età, quindi nel 1995 in USA e in alcuni Stati Europei per lo stesso *target* di soggetti. È somministrato per iniezione sottocutanea in due dosi, la prima a 12-15 mesi la seconda a 4-6 anni. Quest'ultima può essere data da tre mesi fino a 13 anni e oltre dalla prima dose. Per adolescenti non ancora vaccinati le due dosi devono essere somministrate a distanza di uno-due mesi una dall'altra (Marin *et al.*, 2008; Wang *et al.*, 2016).

Varilrix ha composizione simile a Varivax e ne condivide quindi anche le modalità di somministrazione. Entrambi si sono dimostrati ben tollerati e altamente immunogeni con il 97% di bambini che mostrano anticorpi 7-10 anni dopo vaccinazione (Johnson *et al.*, 1997). L'efficacia

vaccinale è pari al 70-90% nel proteggere dall'infezione e 90–100% nel mitigare la malattia lieve o grave (Baxter *et al.*, 2013; Krause and Klinman, 1995). In adolescenti e adulti il 78% sviluppa anticorpi dopo la prima dose, il 99% dopo la seconda somministrata a quattro settimane (Ansaldi *et al.*, 2016; Baxter *et al.*, 2013; Krause and Klinman, 1995).

Vi sono soggetti che nonostante la vaccinazione si infettano con virus selvaggio (*breakthrough varicella*). Uno studio recente ha esaminato sistematicamente 34 lavori pubblicati dal 1974 al 2016 riportando circa una sessantina di casi, la maggior parte lievi, alcuni che hanno richiesto ospedalizzazione per l'interessamento di vari organi e sei casi fatali. Considerando che ogni anno sono distribuite oltre 30 milioni di dosi il rischio è quindi molto basso (Leung *et al.*, 2017). Tra le cause del *breakthrough* vi sono, ovviamente, l'esposizione a virus selvaggio prima che il vaccino abbia avuto modo di indurre una risposta immune protettiva e l'esistenza di fattori che interferiscono con l'infezione e/o l'induzione della risposta immune. Tra questi, i più frequenti sono: asma, uso di steroidi, vaccinazione a meno di 15 mesi, errori nello stoccaggio e somministrazione del vaccino e, come scritto sopra, pregressa e ravvicinata vaccinazione contro MMR (Gershon and Gershon, 2016; Lapphra and Scheifele, 2009; Verstraeten *et al.*, 2003; Wang *et al.*, 2016).

Zostavax

Consiste in una preparazione liofilizzata del ceppo vivo attenuato Oka/MSD ma contiene 19.400 PFU (unità formanti placca) contro le 1.350 PFU di Varivax. È stato sviluppato e approvato da FDA nel 2006 per la prevenzione di zoster (Oxman *et al.* 2005; Levin, 2012). Lo studio iniziale che ha portato all'approvazione e successivi e più ampi studi dimostrano che il rischio di zoster è ridotto di oltre il 65% in soggetti 50-59 anni, del 50% nei soggetti 60-69 anni e del 66,5% nella stessa fascia di età nella prevenzione della neuralgia post-erpetica; in soggetti oltre 70 anni l'efficacia si riduce, rispettivamente, al 35% e 65% circa (Ansaldi *et al.*, 2016; Arnould and Messaoudi, 2017; Gagliardi *et al.*, 2016). Pur essendo controindicato e poco efficace in soggetti immunocompromessi, Zostavax ha mostrato tuttavia qualche beneficio clinico senza effetti collaterali importanti (Del Giudice *et al.*, 2015; Flatt and Breuer, 2012; Gagliardi *et al.*, 2016). Sfortunatamente, data anche l'età dei soggetti *target* di vaccinazione, l'immunità indotta è di durata limitata riducendosi al 20-30% di protezione, a 7-10 anni dalla vaccinazione (Cook and Flaherty, 2015). La diminuzione dell'efficacia vaccinale è dovuta soprattutto alla rapida diminuzione della risposta cellulo-mediata, fondamentale per il contenimento della riattivazione e che si riduce del 40-50% a un anno dalla vaccinazione e ritorna a livello pre-vaccinazione a tre anni (Oxman *et al.*, 2005). Un richiamo a 10 anni dalla prima dose è quindi necessaria e raccomandata per proteggere da zoster individui sopra i 70 anni (Levin *et al.*, 2003; Oxman *et al.*, 2005). La dose di richiamo aumenta la risposta cellulo-mediata in modo

transiente e a livelli inversamente proporzionali con l'età del soggetto; la risposta anticorpale aumenta anch'essa ma con magnitudo inferiore rispetto alla riattivazione dell'infezione naturale (Arnould and Messaoudi, 2017). Da notare che la risposta cellulo-mediata indotta da Zostavax cross-reagisce con antigeni HSV inducendo, probabilmente, un certo grado di protezione anche contro questo virus (Jing *et al.*, 2016). Il vaccino è ben tollerato e non produce effetti avversi significativi anche in soggetti in età avanzata (Del Giudice *et al.*, 2015; Flatt and Breuer, 2012; Gagliardi *et al.*, 2016; Levin, 2012).

ProQuad e Priorix-Tetra

Sono costituiti da MMR attenuati più Oka e prodotti, rispettivamente, da MSD e GSK. Sono stati approvati a metà degli anni duemila per vaccinare, con due dosi, bambini da 12 mesi a 12 anni e impiegati in USA, Australia, Canada e vari Paesi europei (Marin *et al.*, 2010; Prymula *et al.*, 2014). Composizione e titolo per MMR è lo stesso del trivalente ma contengono una dose quattro volte superiore di Oka rispetto ai monovalenti anti-VZV. Efficacia e immunogenicità di ProQuad e Priorix-Tetra verso VZV sono comparabili ai vaccini monovalenti anche se presentano maggiore rischio di indurre febbre (1.12–1.60) e *rash* morbilloso-rubeolico (1.44–1.45) rispetto a MMR (Leung *et al.* 2015). Gli attacchi febbrili sono infrequenti e non sono associati a problemi a lungo-termine (Arnould and Messaoudi, 2017; Flatt and Breuer, 2012). Per ridurre il rischio di attacchi febbrili, CDC raccomanda la prima somministrazione di MMR e varicella con due iniezioni contemporanee ma separate e su due diversi siti e la seconda il tetravalente (Marin *et al.*, 2010).

Vaccini inattivati

V212

È in pratica lo Varivax inattivato al calore ed è indicato per la immunizzazione di soggetti con immunodepressione grave quali trapiantati di cellule staminali ematopoietiche e midollo osseo (Hata *et al.*, 2002; Redman *et al.*, 1997). I primi studi di fase I e II hanno mostrato buona tollerabilità del prodotto in soggetti giovani ed immunocompetenti. A luglio 2017 è stato completato uno studio randomizzato, in doppio cieco, finanziato da MSD e mirato a valutare sicurezza ed efficacia del candidato vaccinale in soggetti con tumori solidi e neoplasie ematologiche in un arco di cinque anni (trial clinico no. NCT01254630, www.clinicaltrial.gov). L'arruolamento della coorte di pazienti è iniziata a fine 2010 e lo studio ha valutato l'incidenza di zoster su 1000 persone/anno nell'arco dei cinque anni dello studio e la comparsa di effetti avversi dal giorno 1 al 28 giorno dalla vaccinazione e per le quattro dosi previste nel protocollo vaccinale (Tabella 2). I risultati sono in fase di valutazione e non ancora disponibili ma, visti i buoni risultati negli studi di fase I e II è probabile che V212 si dimostri efficace e sia quindi applicabile a soggetti non vaccinabili con i prodotti descritti sopra.

HZ/su

Questo vaccino, prodotto da GSK e nelle fasi finali di sperimentazione, è a subunità e contiene la glicoproteina E (gE) dell'involucro di VZV. Questa proteina è stata scelta come immunogeno vaccinale perché è la glicoproteina virale più prodotta dalle cellule infette ed è uno dei principali *target* del sistema immunitario sia per produzione di anticorpi che risposte T CD4⁺ specifiche (Abendroth *et al.*, 2010; Moffat *et al.*, 2007; Weinberg and Levin, 2010). Nella formulazione vaccinale, gE è deleva dei domini di ancoraggio alla membrana e dell'estremità carbossi terminale, è ricombinante ed è prodotta in CHO (cellule di ovaio di hamster cinese) (Haumont *et al.*, 1996). Per aumentarne l'immunogenicità, gE è combinata con AS01_B, un adiuvante a base di liposomi a sua volta costituito da una miscela di MPL (3-O-desacyl-4'-monophosphoryl lipid A) e la saponina QS-21 estratta dall'albero *Quillaja saponaria*. MPL è un agonista del *Toll-like receptor 4* e QS-21 aumenta *uptake* e ritenzione dell'antigene da parte delle cellule dendritiche (Coffman *et al.*, 2010; Lal *et al.*, 2013). Una dose di vaccino HZ/su contiene 50 µg gE miscelata in 100 µg AS01_B (50 µg MPL e 50 µg QS-21) e sono previste due dosi inoculate entrambe nel deltoide. HZ/su è indicato per soggetti anziani e immunodepressi ed è quindi pensato per la prevenzione di zoster che contro l'infezione primaria (Cunningham and Heineman, 2017; Levin, 2012).

Negli studi di fase I e II condotti su soggetti adulti e anziani, HZ/su ha mostrato un eccellente profilo di immunogenicità: due dosi di vaccino inducono una risposta umorale e cellulo-mediata contro gE e il lisato di VZV superiore a due dosi di Zostavax in soggetti di 50-70 anni seguiti per un anno. Come per gli altri vaccini le risposte immuni indotte diminuiscono gradualmente fino a dimezzarsi a 42 mesi dalla vaccinazione (Leroux-Roels *et al.*, 2012). Tre dosi di HZ/su somministrate a soggetti trapiantati di cellule ematopoietiche e HIV-positivi si sono dimostrate immunogeniche e non hanno causato effetti collaterali di rilievo (Berkowitz *et al.*, 2015; Stadtmauer *et al.*, 2014).

Il prodotto è stato poi saggiato in due studi di fase III denominati ZOE-50 e ZOE-70. Il primo, su soggetti ad età media di 50 anni, era costituito da oltre 15.000 partecipanti divisi nei gruppi vaccino e placebo che sono stati seguiti per oltre tre anni. L'efficacia del vaccino è stata del 97,2% con una incidenza di zoster di 0,3 per 1000 persone/anno nei vaccinati contro 9,1 del placebo (Lai *et al.*, 2015). In ZOE-70 sono stati arruolati 13900 soggetti con età media di 75,6 anni, anch'essi divisi in due gruppi uguali e seguiti per 3,7 anni. In questo gruppo l'efficacia del vaccino è stata del 89,8%, con poche differenze tra soggetti al di sotto e oltre ottant'anni. Analogamente a ZOE-50, il rischio di zoster nei vaccinati era considerevolmente ridotto rispetto al gruppo placebo (0,9 contro 9,2 per 1000 persone/anno) (Cunningham *et al.*, 2016).

Non ci sono però solo buone notizie, 85,1% dei vaccinati negli studi in fase III ha riportato dolore al sito di inoculo, il 66% ha lamentato mialgia, affaticamento e mal di testa e l'11,4% ha riportato reazioni avverse più gravi (Arnold and Messaoudi, 2017; Cunningham and Heineman, 2017). Per la scarsa tollerabilità, probabilmente dovuta al mix di adiuvanti, l'iter di approvazione all'uso di HZ/su contro zoster e neuralgia post-erpetica in soggetti immunocompetenti di età superiore a 50 anni è stato sospeso in attesa di valutare nuove formulazioni di adiuvante ed è stato prolungato il follow-up degli studi di fase III.

Conclusioni

Pur causando una malattia autolimitante che raramente causa seri danni, il percorso che il virus compie nell'organismo ospite durante l'infezione primaria, le modalità con cui esso persiste e le variegatae manifestazioni cliniche, rendono VZV un modello estremamente interessante, anche didatticamente, dal punto di vista microbiologico. È non di meno interessante Oka, il ceppo attenuato capostipite dei vaccini anti-VZV ad oggi sviluppati. Al di là della ovvia spiegazione – il ceppo selvaggio dal quale è derivato ha acquisito mutazioni durante la propagazione *in vitro* -, le mutazioni ed i meccanismi molecolari che hanno determinato l'evidente cambio di fenotipo non sono noti. Anche in questo VZV si distingue visto che nonostante le ridotte conoscenze e la mancanza di un modello animale nel quale approfondirle, Oka è stato somministrato in oltre 100 milioni di dosi con effetti avversi minimi e nessuna reversione, quantomeno riportata, al fenotipo selvaggio.

Purtroppo VZV non suscita altrettanto interesse in ambito sanità pubblica, la varicella è considerata una malattia banale senza strascichi (se il sistema immune è pronto ed efficiente e l'infezione è contratta in età scolare). Non tiene conto tuttavia che l'età media delle popolazioni occidentali sta aumentando rapidamente e, con essa, il rischio di sviluppare zoster che è fastidioso e non banale da controllare, anche terapeuticamente. Sorprendono in negativo quindi le politiche vaccinali adottate da molti Paesi. L'Italia ne è forse l'esempio più evidente dove, per una poco comprensibile disomogenea politica regionale, vi sono regioni dove la copertura vaccinale è di un imbarazzante 10% e altre dove è prossima all'80%. Quest'ultima in ogni caso lontana dagli obiettivi del Piano Nazionale Vaccini di recente promulgazione (ISS, 2017b). È sperabile che con la messa a punto dei vaccini inattivati per soggetti in età avanzata e con una maggiore consapevolezza delle conseguenze a medio e lungo termine dell'infezione primaria, si raggiunga una copertura vaccinale significativa anche per VZV e che la varicella perda il triste primato di essere l'infezione esantematica più diffusa in età pediatrica.

Referenze

Abendroth A, Arvin AM, Moffat JE (editors) (2010). Varicella-zoster virus. *In: Current Topics in Microbiology and Immunology*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg.

Amjadi O, Rafiei A, Haghshenas M, Navaei RA, Valadan R, Hosseini-Khah Z, Omran AH, Arabi M, Shakib RJ, Mousavi T, Ashrafi GH. (2017). A systematic review and meta-analysis of seroprevalence of varicella zoster virus: A nationwide population-based study. *J Clin Virol*. 87:49-59

Ansaldi F, Trucchi C, Alicino C, Paganino C, Orsi A, Icardi G. (2016). Real-world effectiveness and safety of a live-attenuated herpes zoster vaccine: a comprehensive review. *Adv Ther*. 33:1094-1104

Arnold N, Messaoudi I. (2017). Herpes zoster and the search for an effective vaccine. *Clin Exp Immunol*. 187:82-92

Arora N, Sadovsky Y, Dermody TS, Coyne CB. (2017). Microbial vertical transmission during human pregnancy. *Cell Host Microbe*. 21:561-567

Baines JD, Pellett PE. (2007). Genetic comparison of human alphaherpesvirus genomes. *In: Arvin A, Campadelli-Fiume G, Mocarski E, Moore PS, Roizman B, Whitley R, Yamanishi K, editors. Human Herpesviruses: Biology, Therapy, and Immunoprophylaxis*. Cambridge: Cambridge University Press; Chapter 5

Baird NL, Yu X, Cohrs RJ, Gilden D. (2013). Varicella zoster virus (VZV)-human neuron interaction. *Viruses*. 5:2106-2115

Baxter R, Ray P, Tran TN, Black S, Shinefield HR, Coplan PM, Lewis E, Fireman B, Saddier P. (2013). Long-term effectiveness of varicella vaccine: a 14-year, prospective cohort study. *Pediatrics*. 131:1389–1396

Bennett GJ, Watson CP. (2009) Herpes zoster and postherpetic neuralgia: past, present and future. *Pain Res Manag*. 14:275-282

Berkowitz EM, Moyle G, Stellbrink HJ, Schürmann D, Kegg S, Stoll M, El Idrissi M, Oostvogels L, Heineman TC, Zoster-015 HZ/su Study Group. (2015). Safety and immunogenicity of an adjuvanted herpes zoster subunit candidate vaccine in HIV-infected adults: a phase 1/2a randomized, placebo-controlled study. *J Infect Dis*. 211:1279–1987

Brunell P, Argaw T. (2000). Chickenpox attributable to a vaccine virus contracted from a vaccinee with zoster. *Pediatrics* 106:e28

Center for Disease Control and Prevention. (2017). <https://www.cdc.gov/chickenpox/surveillance/monitoring-varicella.html>

Chakravarty EF. (2017). Incidence and prevention of herpes zoster reactivation in patients with autoimmune diseases. *Rheum Dis Clin North Am.* 43:111-121

Cimolai N, Kraijden M, Petric M. (2014). Herpes zoster eruption associated with vaccine-strain varicella-zoster virus: a case report. *BC Med J.* 56:135–136

Coffman R, Sher A, Seder R. (2010). Vaccine adjuvants: putting innate immunity to work. *Immunity.* 33:492–503.

Cohen JI. (2007). VZV: molecular basis of persistence (latency and reactivation). *In:* Arvin A, Campadelli-Fiume G, Mocarski E, Moore PS, Roizman B, Whitley R, Yamanishi K, editors. *Human Herpesviruses: Biology, Therapy, and Immunoprophylaxis.* Cambridge: Cambridge University Press; Chapter 38

Cook S, Flaherty D. (2015). Review of the persistence of herpes zoster vaccine efficacy in clinical trials. *Clin Ther.* 37:2388–2397

Cunningham AL, Heineman T. (2017). Vaccine profile of herpes zoster (HZ/su) subunit vaccine. *Expert Rev Vaccines.* 16:1-10.

Cunningham AL, Lal H, Kovac M, Chlibek R, Hwang SJ, Díez-Domingo J, Godeaux O, Levin MJ, McElhaney JE, Puig-Barberà J, Vanden Abeele C, Vesikari T, Watanabe D, Zahaf T, Ahonen A, Athan E, Barba-Gomez JF, Campora L, de Looze F, Downey HJ, Ghesquiere W, Gorfinkel I, Korhonen T, Leung E, McNeil SA, Oostvogels L, Rombo L, Smetana J, Weckx L, Yeo W, Heineman TC; ZOE-70 Study Group. (2016). Efficacy of the herpes zoster subunit vaccine in adults 70 years of age or older. *N Engl J Med.* 375:1019-1032.

de Boer PT, Wilschut JC, Postma MJ. (2014). Cost-effectiveness of vaccination against herpes zoster. *Hum Vaccin Immunother.* 10:2048-2061

Del Giudice G, Weinberger B, Grubeck-Loebenstein B. (2015). Vaccines for the elderly. *Gerontology.* 61:203-210

Ellis DL, Barsell A, Riahi RR, Stumpf B. (2014). Varicella zoster virus encephalitis in a patient with disseminated herpes zoster: report and review of the literature. *Dermatol Online J.* 21: 13030/qt3wm6k85h

European network for surveillance of vaccine preventable diseases. (2010) <https://ecdc.europa.eu/en/publications-data/surveillance-varicella-and-herpes-zoster-europe-november-2010-2010-data>

Flatt A, Breuer J. (2012). Varicella vaccines. *Br Med Bull.* 103:115-127

Gagliardi AM, Andriolo BN, Torloni MR, Soares BG. (2016). Vaccines for preventing herpes zoster in older adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 3:CD008858

- Galetta KM, Gilden D. (2015). Zeroing in on zoster: A tale of many disorders produced by one virus. *J Neurol Sci.* 358:38-45
- Garrubba C, Donkers K. (2013). An updated approach to treating and preventing herpes zoster. *JAAPA.* 26:56-59
- Gérard L, Salmon-Céron D. (1995). Pharmacology and clinical use of foscarnet. *Int J Antimicrob Agents.* 5:209–217
- Gershon AA, Breuer J, Cohen JI, Cohrs RJ, Gershon MD, Gilden D, Grose C, Hambleton S, Kennedy PG, Oxman MN, Seward JF, Yamanishi K. (2015). Varicella zoster virus infection. *Nat Rev Dis Primers.* 1:15016
- Gershon AA, Chen J, Davis L., Krinsky C., Cowles R., Reichard R., Gershon M. (2012). Latency of varicella zoster virus in dorsal root, cranial, and enteric ganglia in vaccinated children. *Transactions of the American Clinical and Climatological Association.* 123:17-35
- Gershon AA, Gershon MD. (2013). Pathogenesis and current approaches to control of varicella-zoster virus infections. *Clin Microbiol Rev.* 26:728-743
- Gershon AA, Gershon MD. (2016). The Jeremiah Metzger lecture varicella zoster virus: from outside to inside. *Trans Am Clin Climatol Assoc.* 127:282-299
- Giovanni G, Nicoletta V, Parvanè K, Silvia L, Armando S. (2016). Prevention of herpes zoster and its complications: from the clinic to the real-life experience with the vaccine. *J Med Microbiol.* 65:1363-1369
- Hardy I, Gershon A, Steinberg S, LaRussa P. (1991). The incidence of zoster after immunization with live attenuated varicella vaccine: a study in children with leukemia. *Varicella Vaccine Collaborative Study Group. N Engl J Med.* 325:1545–1550
- Hata A, Asanuma H, Rinki M, Sharp M, Wong RM, Blume K, Arvin AM. (2002). Use of an inactivated varicella vaccine in recipients of hematopoietic-cell transplants. *N Engl J Med.* 347:26–34
- Haumont M., Jacquet A., Massaer M., Deleersnyder V., Mazzu P., Bollen A., Jacobs P. (1996). Purification, characterization and immunogenicity of recombinant varicella-zoster virus glycoprotein gE secreted by Chinese hamster ovary cells. *Virus Res.* 40:199–204
- Heininger U, Seward JF. (2006). Varicella. *Lancet.* 368:1365–1376
- Helmuth IG, Poulsen A, Suppli CH, Mølbak K. (2015) Varicella in Europe-A review of the epidemiology and experience with vaccination. *Vaccine.* 33:2406-2413
- Istituto Superiore di Sanità (2017a). <http://www.epicentro.iss.it/problemi/varicella/epid.asp>

Istituto Superiore di Sanità (2017b). http://www.epicentro.iss.it/temi/vaccinazioni/dati_Ita.asp#varicella

Jing L, Laing KJ, Dong L, Russell RM, Barlow RS, Haas JG, Ramchandani MS, Johnston C, Buus S, Redwood AJ, White KD, Mallal SA, Phillips EJ, Posavad CM, Wald A, Koelle DM. (2016). Extensive CD4 and CD8 T cell cross-reactivity between alpha herpes viruses. *J Immunol.* 196:2205-2218

Johnson BH, Palmer L, Gatwood J, Lenhart G, Kawai K, Acosta CJ. (2015) Annual incidence rates of herpes zoster among an immunocompetent population in the United States. *BMC Infect Dis* 15:502

Johnson C, Stancin T, Fattlar D, Rome L, Kumar M. (1997). A long-term prospective study of varicella vaccine in healthy children. *Pediatrics.* 100:761–766

Karp CL, Wysocka M, Wahl LM, Ahearn JM, Cuomo PJ, Sherry B, Trinchieri G, Griffin DE. (1996). Mechanism of suppression of cell-mediated immunity by measles virus. *Science.* 273:228-231

Keating GM. (2016). Shingles (herpes zoster) vaccine (Zostavax ®): a review of its use in the prevention of herpes zoster and postherpetic neuralgia. *BioDrugs.* 30:243-254

Kennedy PG, Rovnak J, Badani H, Cohrs RJ. (2015). A comparison of herpes simplex virus type 1 and varicella-zoster virus latency and reactivation. *J Gen Virol.* 96:1581-1602

Kim SR, Khan F, Ramirez-Fort MK, Downing C, Tyring SK. (2014). Varicella zoster: an update on current treatment options and future perspectives. *Expert Opin Pharmacother.* 15:61-71

Kinno R, Kurokawa S, Uchiyama M, Sakae Y, Kasai H, Ogata H, Kinugasa E. (2015). False-positive results obtained for immunoglobulin M antibody tests of cerebrospinal fluid for herpes simplex virus in a patient with varicella zoster virus encephalitis. *Intern Med.* 54:2667-70

Krause P, Klinman D. (1995). Efficacy, immunogenicity, safety, and use of live attenuated chickenpox vaccine. *J Pediatr.* 127:518–525.

Lal H, Zahaf T, Heineman T. (2013). Safety and immunogenicity of an AS01-adjuvanted varicella zoster virus subunit candidate vaccine (HZ/su): a phase-I, open-label study in Japanese adults. *Hum Vaccine Immunother.* 9:1425–1429

Lal H, Cunningham AL, Godeaux O, Chlibek R, Diez-Domingo J, Hwang SJ, Levin MJ, McElhaney JE, Poder A, Puig-Barberà J, Vesikari T, Watanabe D, Weckx L, Zahaf T, Heineman TC; ZOE-50 Study Group. (2015). Efficacy of an adjuvanted herpes zoster subunit vaccine in older adults. *N Engl J Med.* 372:2087-2096

Lapphra K, Scheifele D. (2009) Does vaccination with the varicella vaccine within four weeks after the measles, mumps and rubella vaccine reduce protection? *Paediatr Child Health* 14:501

Leigh Zerboni L, Sen N, Oliver SL, Arvin AM. (2014). Molecular mechanisms of varicella zoster virus pathogenesis. *Nature Reviews Microbiology*. 12:197-210

Leroux-Roels I, Leroux-Roels G, Clement F, Vandepapeliere P, Vassilev V, Ledent E, Ledent E, Heineman TC. (2012). A phase 1/2 clinical trial evaluating safety and immunogenicity of a varicella zoster glycoprotein e subunit vaccine candidate in young and older adults. *J Infect Dis*. 206:1280–1290

Leung J, Hirai H, Tsoi K. (2015). Immunogenicity and reactogenicity of tetravalent vaccine for measles, mumps, rubella and varicella (MMRV) in healthy children: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Expert Rev Vaccines*. 14:1149–1157

Leung J, Broder KR, Marin M. (2017). Severe varicella in persons vaccinated with varicella vaccine (breakthrough varicella): a systematic literature review. *Expert Rev Vaccines*. 16:391-400

Levin MJ. (2012). Immune senescence and vaccines to prevent herpes zoster in older persons. *Curr Opin Immunol*. 24:494-500

Levin MJ, Smith JG, Kaufhold RM, Barber D, Hayward AR, Chan CY, Chan IS, Li DJ, Wang W, Keller PM, Shaw A, Silber JL, Schlienger K, Chalikonda I, Vessey SJ, Caulfield MJ. (2003). Decline in varicella zoster virus (VZV)-specific cell-mediated immunity with increasing age and boosting with a high-dose VZV vaccine. *J Infect Dis*. 188:1336–1344.

Levin MJ, Weinberg A, Schmid DS. (2016). Herpes simplex virus and varicella-zoster virus. *Microbiol Spectr*. 4. doi: 10.1128/microbiolspec.DMIH2-0017-2015

Maggi S, Gabutti G, Franco E, Bonanni P, Conversano M, Ferro A, Lazzari M, Rossi A, Scotti S, Vitale F, Volpi A, Greco D. (2015). Preventing and managing herpes zoster: key actions to foster healthy aging. *Aging Clin Exp Res*. 27:5–11

Mandelbrot L. (2012). Fetal varicella - diagnosis, management, and outcome. *Prenat Diagn*. 32:511-518

Marin M, Meissner HC, Seward JF. (2008). Varicella prevention in the United States: a review of successes and challenges. *Pediatrics*. 122:e744-751

Marin M, Broder K, Temte J, Snider D, Seward J, and Centers for Disease Control and Prevention. (2010). Use of combination measles, mumps, rubella, and varicella vaccine: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*. 59:1–12

Marin M, Bialek SR, Seward JF. (2013). Updated Recommendations for Use of VariZIG. *Morbidity and Mortality Weekly Report*. 62:574-578

Mina MJ, Metcalf CJ, de Swart RL, Osterhaus AD, Grenfell BT. (2015). Long-term measles-induced immunomodulation increases overall childhood infectious disease mortality. *Science*. 348:694-699

- Moffat J, Ku CC, Zerboni L, Sommer M, Arvin A. (2007). VZV: pathogenesis and the disease consequences of primary infection. *In*: Arvin A, Campadelli-Fiume G, Mocarski E, Moore PS, Roizman B, Whitley R, Yamanishi K, editors. *Human Herpesviruses: Biology, Therapy, and Immunoprophylaxis*. Cambridge: Cambridge University Press; Chapter 37
- Nguyen HQ, Jumaan AO, Seward JF. (2005). Decline in mortality due to varicella after implementation of varicella vaccination in the United States. *N Engl J Med*. 352:450–458
- Ouwendijk WJ, Verjans GM. (2015). Pathogenesis of varicelloviruses in primates. *J Pathol*. 235:298-311
- Oxman M., Levin M., Johnson G., Schmader K., Straus S., et al. (2005). A vaccine to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults. *N Engl J Med*. 352:2271–2284
- Oxman MN, Schmader KE. (2014) Editorial commentary: zoster vaccine in immunocompromised patients: Time to reconsider current recommendations. *Clin Infect Dis*. 59:920–922
- Ozaki T, Asano Y. (2016). Development of varicella vaccine in Japan and future prospects. *Vaccine*. 34:3427-3433
- Paganino C, Alicino C, Trucchi C, Albanese E, Sticchi L, Icardi G. (2015). Herpes Zoster: the rationale for the introduction of vaccination in Italy. *J Prev Med Hyg*. 56:E33-E36
- Prymula R, Bergsaker M, Esposito S, Gothefors L, Man S, Snegova N, et al. (2014). Protection against varicella with two doses of combined measles-mumps-rubella-varicella vaccine versus one dose of monovalent varicella vaccine: a multicentre, observer-blind, randomised, controlled trial. *Lancet*. 383:1313–1324
- Quinlivan M, Breuer J, Schmid DS. (2011). Molecular studies of the Oka varicella vaccine. *Expert Rev Vaccines*. 10:1321-1336
- Quinlivan M, Breuer J. (2014). Clinical and molecular aspects of the live attenuated Oka varicella vaccine. *Rev Med Virol*. 24:254-273
- Redman RL, Nader S, Zerboni L, Liu C, Wong RM, Brown BW, Arvin AM. (1997). Early reconstitution of immunity and decreased severity of herpes zoster in bone marrow transplant recipients immunized with inactivated varicella vaccine. *J Infect Dis*. 176:578–185
- Roderick M, Finn A, Ramanan AV. (2012). Chickenpox in the immunocompromised child. *Arch Dis Child*. 97:587–589
- Sadzot-Delvaux C, Rentier B, Wutzler P, Asano Y, Suga S, Yoshikawa T, Plotkin SA. (2008). Varicella vaccination in Japan, South Korea, and Europe. *J Infect Dis* 197(Suppl. 2):s185–s190

- Sauerbrei A, Wutzler P. (2007). Herpes simplex and varicella-zoster virus infections during pregnancy: current concepts of prevention, diagnosis and therapy. Part 2: Varicella-zoster virus infections. *Med Microbiol Immunol.* 196:95-102
- Sauerbrei A. (2016). Diagnosis, antiviral therapy, and prophylaxis of varicella-zoster virus infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 35:723-734
- Schmid D, Jumaan A. (2010). Impact of varicella vaccine on varicella-zoster virus dynamics. *Clin Microbiol Rev.* 23:202–217
- Schuster AK, Harder BC, Schlichtenbrede FC, Jarczok MN, Tesarz J. (2016). Valacyclovir versus acyclovir for the treatment of herpes zoster ophthalmicus in immunocompetent patients. *Cochrane Database Syst Rev.* 11:CD011503
- Skull SA, Wang EEL. (2001). Varicella vaccination-a critical review of the evidence. *Arch Dis Child.* 85:83–90
- Stadtmauer EA, Sullivan KM, Marty FM, Dadwal SS, Papanicolaou GA, Shea TC, Mossad SB, Andreadis C, Young JA, Buadi FK, El Idrissi M, Heineman TC, Berkowitz EM. (2014) A phase 1/2 study of an adjuvanted varicella-zoster virus subunit vaccine in autologous hematopoietic cell transplant recipients. *Blood.* 124:2921–2929
- Takahashi M, Otsuka T, Okuno Y, Asano Y, Yazaki T. (1974). Live vaccine used to prevent the spread of varicella in children in hospital. *Lancet.* 2:1288–1290.
- Verstraeten T, Jumaan AO, Mullooly JP, Seward JF, Izurieta HS, DeStefano F, Black SB, Chen RT, Vaccine Safety Datalink Research Group. (2003). A retrospective cohort study of the association of varicella vaccine failure with asthma, steroid use, age at vaccination and measles-mumps-rubella vaccination. *Pediatrics.* 112:e98–e103
- Vrcek I, Choudhury E, Durairaj V. (2017). Herpes zoster ophthalmicus: a review for the internist. *Am J Med.* 130:21-26
- Wang L, Zhu L, Zhu H. (2016). Efficacy of varicella (VZV) vaccination: an update for the clinician. *Ther Adv Vaccines.* 4:20-31
- Wharton M. (1996). The epidemiology of varicella-zoster virus infections. *Infect Dis Clin N Am.* 10:571–581
- Weaver BA. (2009). Herpes zoster overview: natural history and incidence. *J Am Osteopath Assoc.* 109(6 Suppl 2):S2-6
- Weinberg A, Levin MJ. (2010). VZV T cell-mediated immunity. *Curr Top Microbiol Immunol.* 342:341-357

Weinmann S, Chun C, Schmid D, Roberts M, Vandermeer M, Riedlinger K, Bialek SR, Marin M. (2013). Incidence and clinical characteristics of herpes zoster among children in the varicella vaccine era, 2005–2009. *J Infect Dis.* 208:1859–1868

Wiese-Posselt M, Siedler A, Mankertz A, Sauerbrei A, Hengel H, Wichmann O, Poethko-Müller C. (2017). Varicella-zoster virus seroprevalence in children and adolescents in the pre-varicella vaccine era, Germany. *BMC Infect Dis.* 356. doi: 10.1186/s12879-017-2461-2.

Yawn BP, Gildea D. (2013). The global epidemiology of herpes zoster. *Neurology.* 81:928-930

Tabella 1. Soggetti per i quali è indicata la somministrazione di immunoglobuline anti-VZV

Soggetti immunocompromessi senza alcuna immunità specifica;

Neonati le cui mamme mostrano segni e sintomi di varicella nel periodo compreso tra cinque giorni prima a due dopo il parto;

Neonati nati a ≥ 28 settimane di gravidanza, ospedalizzati e le cui mamme non mostrano alcuna immunità specifica;

Neonati nati dopo la 28^a settimana di gravidanza o che pesano meno di 1 Kg alla nascita e ospedalizzati indipendentemente dallo stato immunitario della mamma;

Donne in gravidanza senza alcuna evidenza di immunità e per le quali si dimostra infezione in atto

Tabella 2. Vantaggi e svantaggi nell'uso di vaccini vivi e attenuati, inattivati e a subunità contro VZV

Vaccino	Vantaggi	Svantaggi
<i>Vivi e attenuati</i>		
Varivax, Varilrix, Zostavax, ProQuad ^a e Priorix-Tetra ^a	Stimolano sia la risposta cellulare che umorale	Controindicati per soggetti con difese immunitarie compromesse o indebolite per trattamenti con chemio o radioterapici, corticosteroidi, malattie neoplastiche, ecc.
	Protezione immunologica di lunga	Controindicati in soggetti con immunodeficienze congenite, ereditarie o acquisite (es. infezione da HIV, tubercolosi)
	Risposta immune stimolata da riattivazioni spontanee del ceppo vaccinale	Rischio di eliminazione (<i>shedding</i>) e trasmissione del ceppo vaccinale a soggetti con sistema immune indebolito Deve essere conservato con modalità tali da preservarne l'infettività (<i>mantenimento della catena del freddo</i>) Controindicato per donne in gravidanza e quest'ultima è da evitare nei 3 mesi successivi alla vaccinazione Immunità ed efficacia tendono a diminuire con età e tempo dalla vaccinazione
<i>Inattivato al calore</i>		
V212	Sicuro per soggetti immunodepressi e donne in gravidanza Non richiede refrigerazione (<i>mantenimento della catena del freddo</i>)	Stimola una risposta immune più modesta e meno efficace rispetto ai vaccini vivi e attenuati Richiede 4 dosi per una risposta immune protettiva, complicando il completamento della schedula vaccinale (<i>compliance</i>)
<i>A subunità</i>		
HZ/su	Contiene una sola proteina virale Sicuro per soggetti immunodepressi e donne in gravidanza	Richiede almeno 2 dosi Alta incidenza di effetti avversi dovuta alla elevata reattogenicità degli adiuvanti

^a Per i vaccini attenuati tetravalenti (contenenti ceppi di morbillo, parotite, rosolia e varicella), sono considerati solo gli aspetti relativi a VZV.

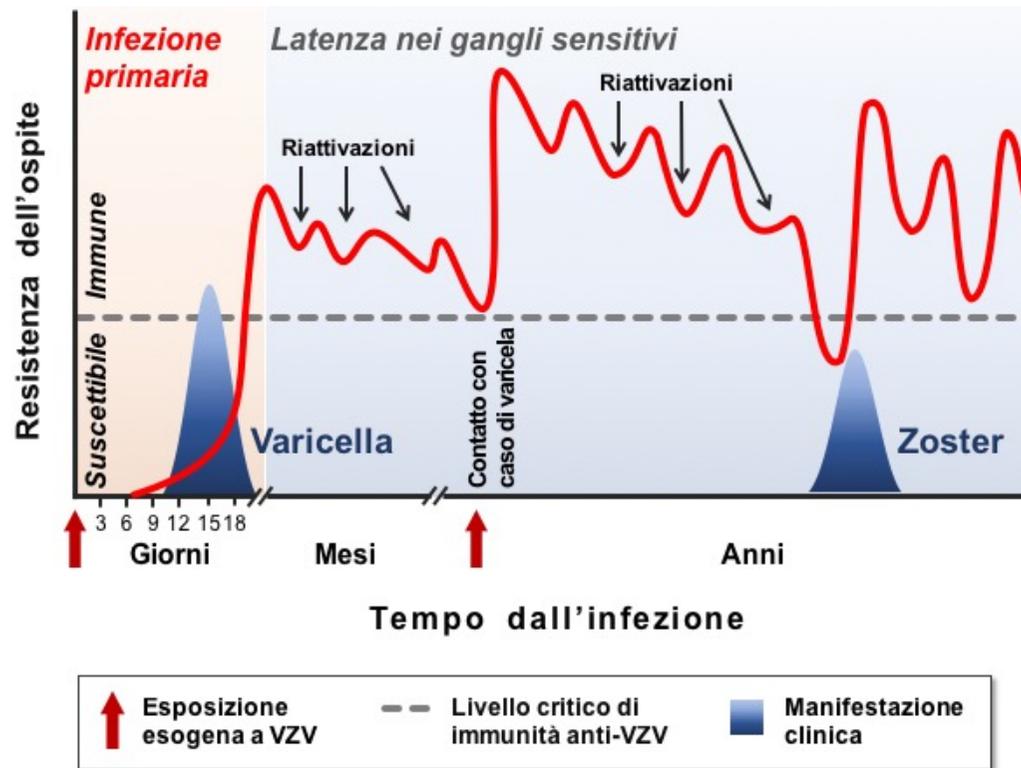


Figura 1. Rappresentazione schematica della patogenesi da VZV. La curva indica i livelli di resistenza dell'ospite (sommatoria di fattori immunologici innati e adattativi e di altra natura) nei confronti dell'infezione primaria del virus e delle sue periodiche riattivazioni a partire dai gangli sensitivi dorsali dove il virus persiste in forma latente. Secondo l'ipotesi di Hope-Simpson, la riattivazione di VZV e eventuali altri contatti esogeni con lo stesso, sono fondamentali per mantenere l'immunità e lo stato di protezione da altre forme morbose. L'immunità tuttavia declina in funzione dell'età e di altre situazioni contingenti quindi, se la resistenza dell'ospite scende al di sotto di una "soglia" critica, l'infezione si può riattivare dando luogo a zoster. Il richiamo vaccinale oltre i cinquant'anni previsto nel nuovo calendario vaccinale ha lo scopo di rinforzare la risposta immunitaria per evitare il superamento della soglia critica e, quindi, il manifestarsi di zoster (modificata da Gerson and Gerson, 2016).