

**GENOVA**  
16 aprile 2016

Giovanni Gabutti

**Laddove si vaccina per Varicella,  
quali risultati si hanno?**

**Vaccinando su e giù per lo stivale**

**2<sup>a</sup> edizione**

**G. Gabutti**

Dip. di Scienze Mediche – Università di Ferrara, Italia

**GG ha ricevuto compensi/rimborsi da parte di Sanofi Pasteur MSD, GSK Biologicals SA, Novartis, Crucell/Janssen, Pfizer e Sequirus per partecipazione ad advisory boards, expert meetings, per essere stato relatore e/o organizzatore di congressi/convegni e come responsabile di UO nell'ambito di trial clinici.**

# **Obiettivi**

- **Aspetti epidemiologici generali**
- **Il contesto nazionale**
- **Esperienze regionali: implementazione ed impatto**
- **Problematiche aperte**
- **Prospettive future a livello nazionale**

# **Aspetti epidemiologici generali**

## Varicella Annual Disease Burden

### Developed Countries

- Incidence 16/1000/year or birth cohort equivalent
- Complications (3%)
- Hospitalizations (5%)
- Congenital varicella syndrome
  - 1-2% first trimester affected pregnancies)
- Deaths (3/100,000 cases)

Iyun et al Geogr Med 1984, Valentim J et al Vaccine 2008, Jezek Z et al Ind J Pub Health 1978, Barss P Lancet 1983, Poulsen A et al PIDJ 2005



4 | Varicella and Herpes Zoster vaccines: WHO position paper | June, 2014

## Varicella Annual Disease Burden

Global annual minimum estimate

- Cases: 140 million
- Severe complications (hospitalization): 4.2 million
- Deaths: 4,200

5 | Varicella and Herpes Zoster vaccines: WHO position paper | June, 2014



## Varicella vaccination in the European Union

In the absence of vaccination, the annual number of varicella cases in a given country is close to the country's birth cohort, with 52–78% of the incident cases occurring in children under six years and 89–95.9% of the cases before 12 years of age.

Though most persons with varicella make full recoveries, 2–6% of varicella cases attending a general practice are estimated to develop complications. The most frequent complications are skin and soft tissue superinfections, followed by neurological and pulmonary complications. Long-term sequelae have been reported in 0.4 to 3.1% of patients hospitalised for varicella infections. The risk of severe varicella is higher in immunocompromised individuals, infants and adults. Nevertheless, most complications, hospitalisations and deaths due to varicella occur in children who are immunologically healthy with no underlying medical conditions.



The comparative sero-epidemiology of varicella zoster virus in 11 countries in the European region

A. Nardone<sup>a,\*</sup>, F. de Ory<sup>b</sup>, M. Carton<sup>c</sup>, D. Cohen<sup>d</sup>, P. van Damme<sup>e</sup>, I. Davidskin<sup>f</sup>, M.C. Rota<sup>g</sup>, H. de Melker<sup>h</sup>, J. Mossong<sup>i</sup>, M. Slacikova<sup>j</sup>, A. Tischer<sup>k</sup>, N. Andrews<sup>l</sup>, G. Berbers<sup>l</sup>, G. Gabutti<sup>l</sup>, N. Gay<sup>l</sup>, L. Jones<sup>m</sup>, S. Jokinen<sup>i</sup>, G. Kafatos<sup>s</sup>, M.V. Martinez de Aragón<sup>n</sup>, F. Schneider<sup>l</sup>, Z. Smetana<sup>o</sup>, B. Vargova<sup>l</sup>, R. Vranckx<sup>p</sup>, E. Miller<sup>s</sup>

# Oltre il 95% della popolazione adulta europea è positiva per Ab anti-VZV

- La maggiore acquisizione di Ab verso VZV si verifica nei bambini
- Ampia variabilità nella trasmissibilità e immunità di gregge nei diversi Paesi

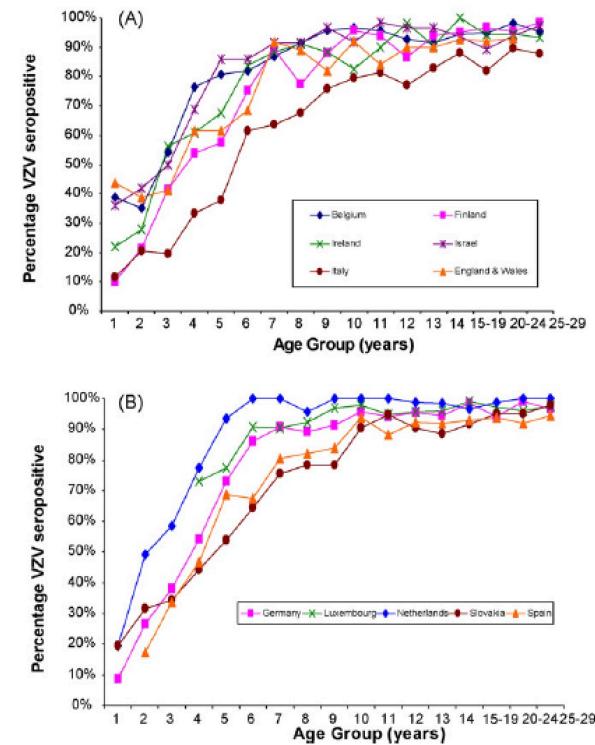


Fig. 1. Age-specific (<30 years of age) standardised sero-prevalence of VZV in 11 countries where samples were collected from either from residual sera (A) or from population sampling (B), 1995–2003.

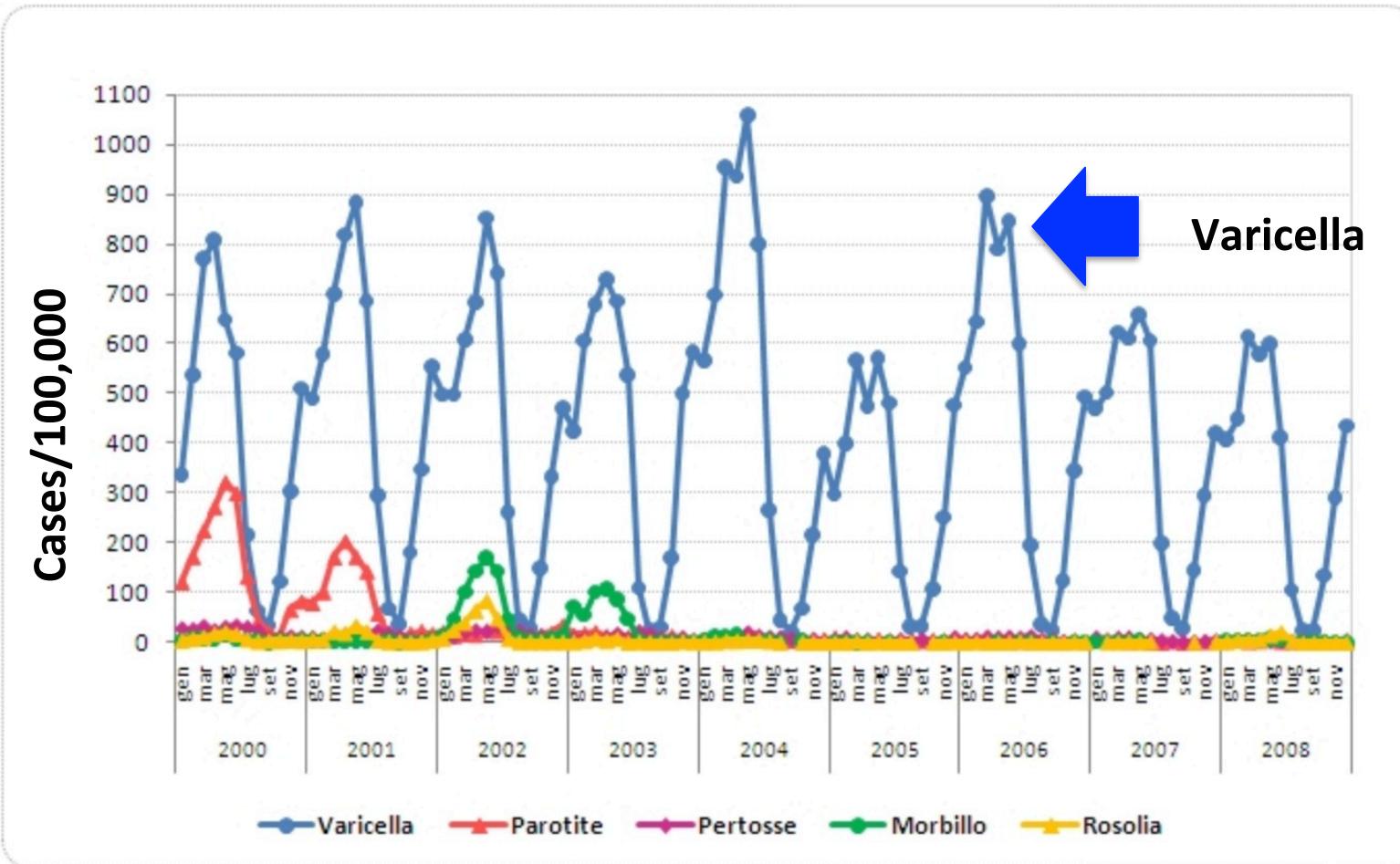
# **Varicella**

## **Razionale e motivazioni per la prevenzione**

- Impatto epidemiologico rilevante
- Complicanze (frequenza e gravità)
- Costi diretti ed indiretti

## **Il contesto nazionale**

## Sorveglianza SPES, 2000-2008



# Varicella in Italia

## Epidemiologia

<b>Notifiche</b>	]} <b>500.000 casi/anno</b>
<b>Sorveglianza SPES</b>	
<b>SDO (1999-2007)</b>	<b>1437 ricoveri/anno</b>
<b>Decessi (1969-2007)</b>	<b>4 decessi/anno</b>
<b>Sorveglianza sieroepidemiologica</b>	

**In Italia, la vaccinazione per varicella è raccomandata dal 1992 (Circolare n°. 8 del 10 marzo 1992) per i soggetti ad alto rischio di complicanze, in relazione alla particolare gravità che l'infezione può avere in pazienti con insufficienza renale cronica, patologie linfoproliferative (leucemia in particolare), in soggetti candidati a trapianto di fegato, midollo osseo e, soprattutto, rene.**

# Calendario vaccinale, PNPPV 2012-2014

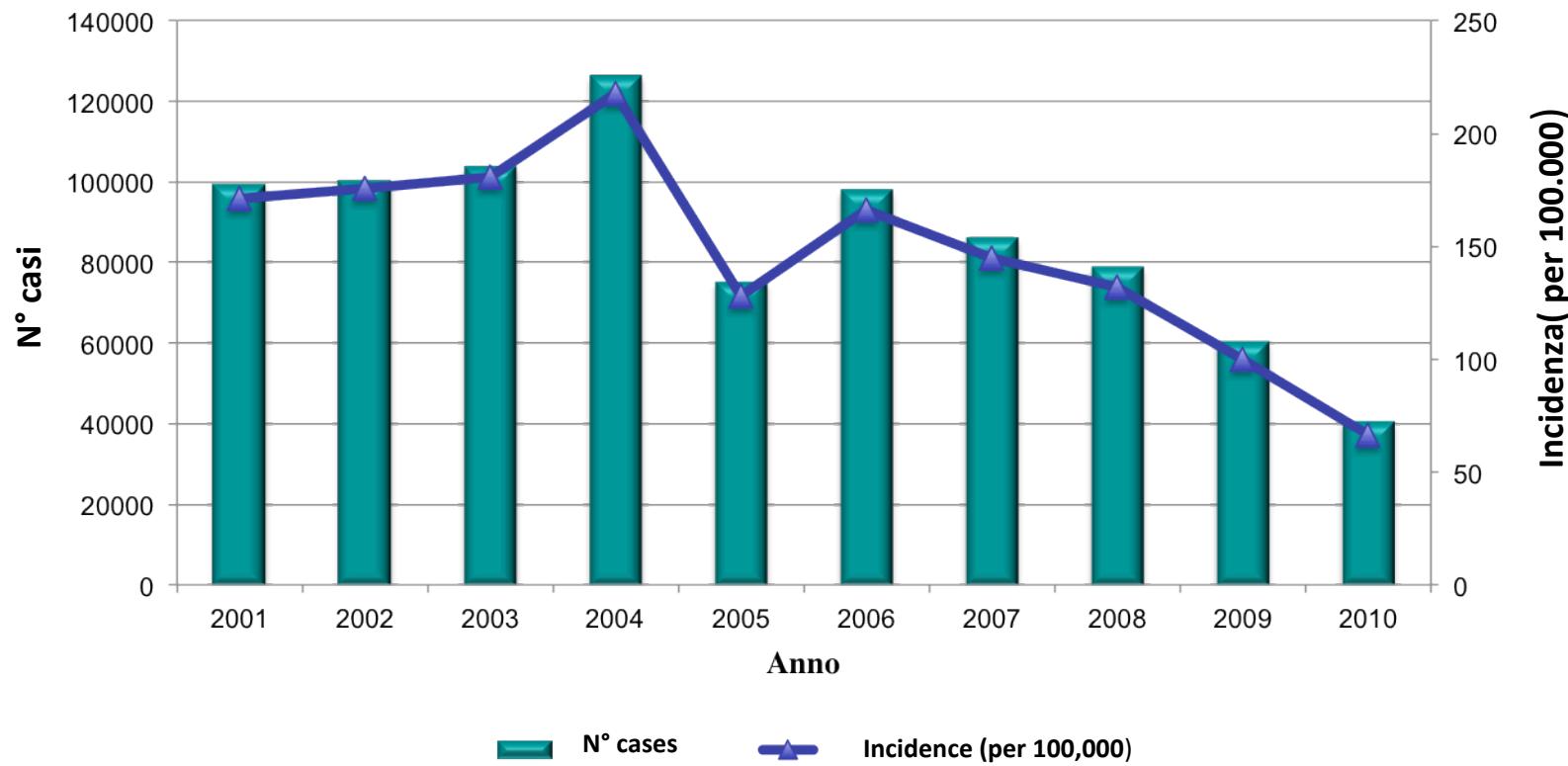
Vaccino	Nascita	3° mese	5° mese	6° mese	11° mese	13° mese	15° mese	5-6 anni	11-18 anni	>65 anni	Ogni 10 anni
DTPa		DTPa	DTPa		DTPa			DTPa <sup>1</sup>	dTpa		dT <sup>2</sup>
IPV		IPV	IPV		IPV			IPV			
HBV	HBV <sup>3</sup>	HBV	HBV		HBV						
Hib		Hib	Hib		Hib						
MPR						MPR		MPR	MPR <sup>4</sup>		
PCV		PCV	PCV		PCV						
Men C						Men C <sup>5</sup>			Men C <sup>5</sup>		
HPV									HPV <sup>6</sup> (3 dosi)		
Influenza										Influenza	
Varicella									Var <sup>7</sup> (2 dosi)		

Nei soggetti anamnesticamente negativi e non precedentemente vaccinati è prevista la somministrazione di due dosi a distanza di un mese l'una dall'altra.

## **PNPV 2012-2014**

*“Si posticipa l’introduzione della vaccinazione universale per la varicella in tutte le Regioni al 2015 quando saranno stati raggiunti tutti gli altri obiettivi e saranno disponibili i risultati delle valutazioni e i dati di monitoraggio provenienti dai programmi vaccinali pilota (Basilicata, Calabria, PA Bolzano, Puglia, Sardegna, Sicilia, Toscana, Veneto).”*

# Notifiche e incidenza per 100.000 abitanti in Italia, 2001-2010.

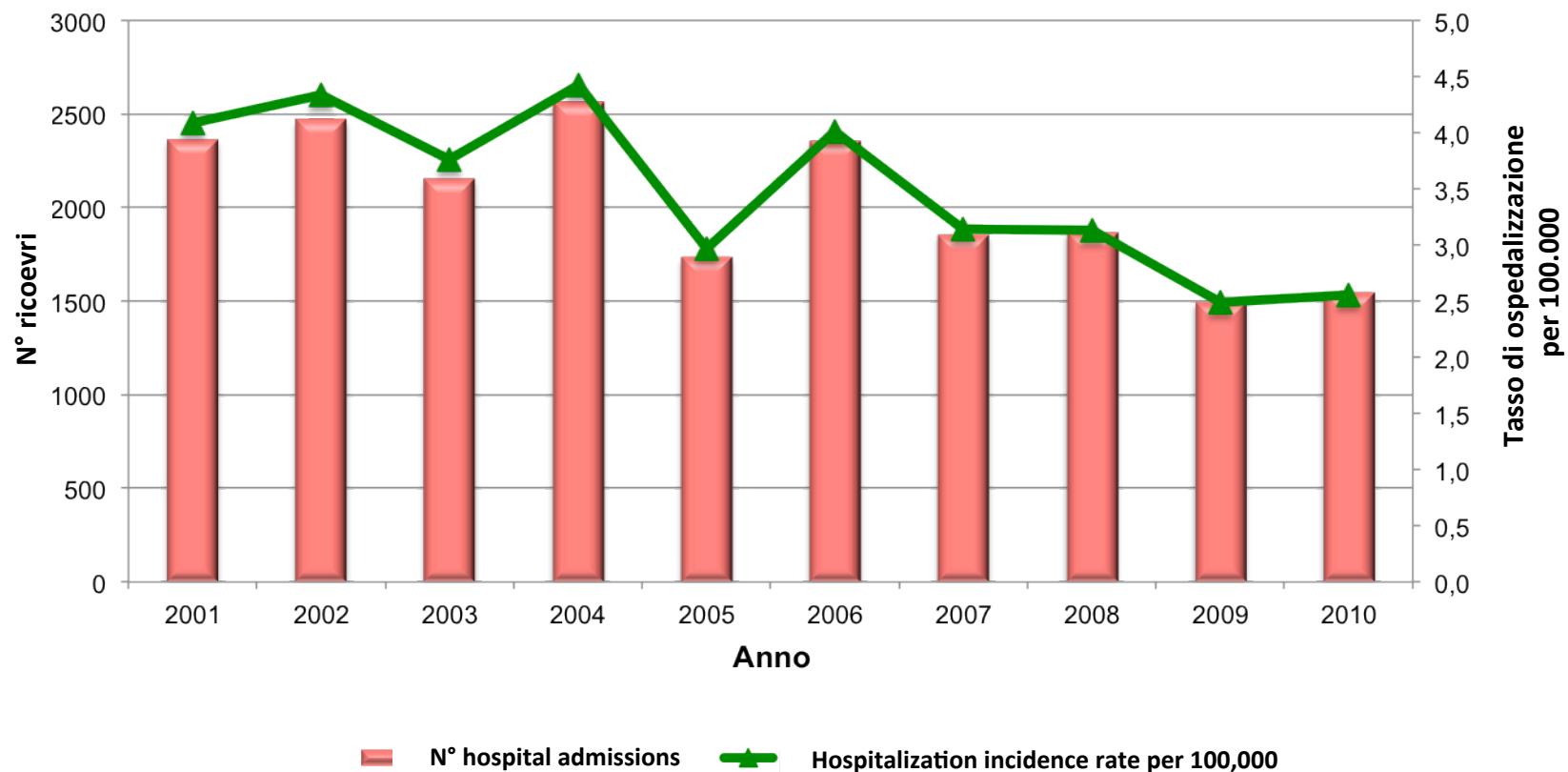


Media annuale: 86.574 casi

Incidenza annuale media: 14,6/100.000

0-14 aa.: 88,8% dei casi (incidenza media 927,6/100.000)

# Ospedalizzazioni– n° e tasso per 100.000 abitanti in Italia, 2001-2010



**N° di ospedalizzazioni nel periodo valutato: 20.295**  
**Media annuale: 2.030 casi**  
**Tasso di ospedalizzazione medio annuo: 3,4/100.000**

# Decessi

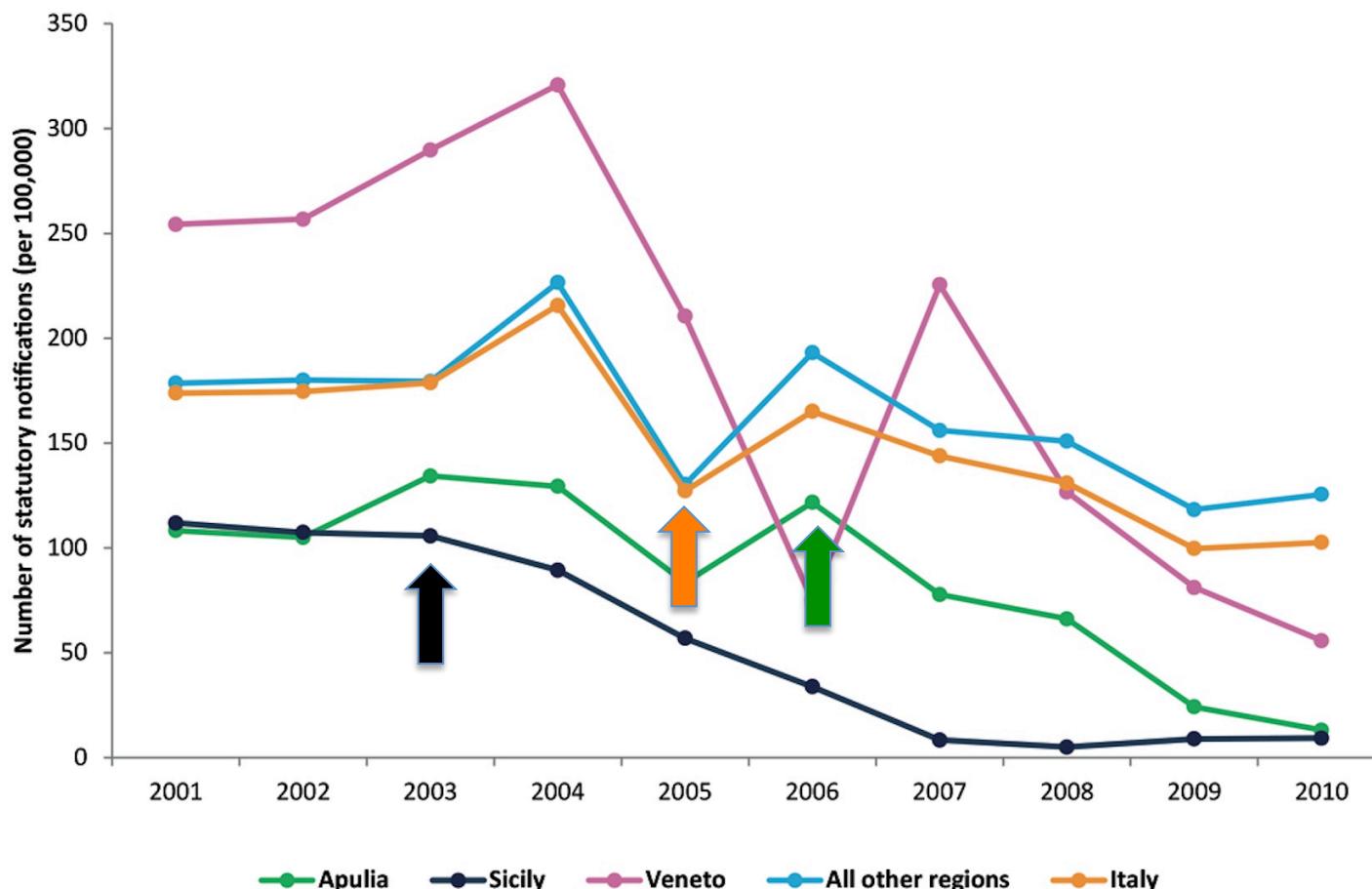
**Nei periodi 2001-2003 e 2006-2010  
33 decessi (4/anno)**

## Mortalità

**0,01/100.000 nella classe di età 0-14 aa.  
0,012/100.000 nella classe di età ≥65 aa.**

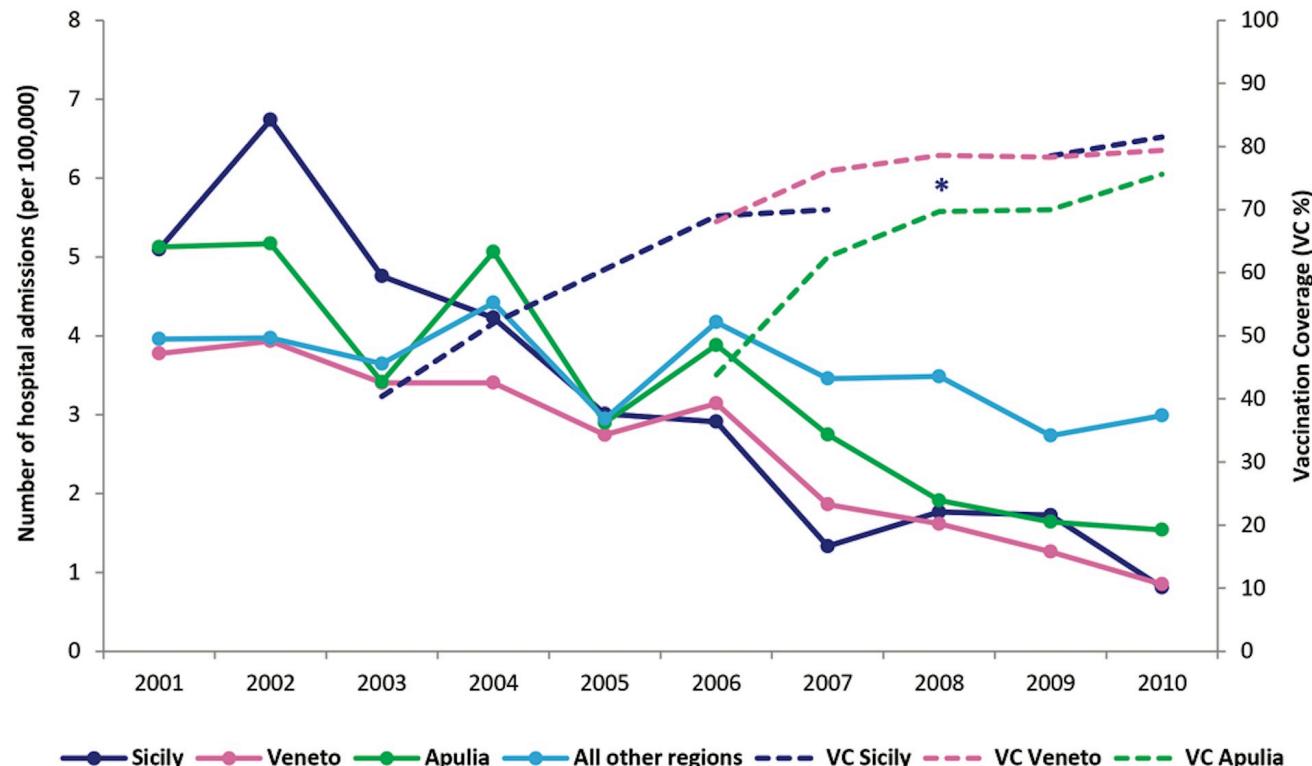
# **Esperienze regionali: implementazione ed impatto**

## Varicella: incidenza per 100.000 abitanti. Italia, 3 regioni “pilota” vs tutte le altre regioni, 2001-2010



Modificato da: Trucchi C, Gabutti G., Rota MC, Bella A: The burden of varicella in Italy, 2001-2010; analysis of data from multiple sources  
J Med Microbiol. 2015 Mar 26. pii: jmm.0.000061. doi: 10.1099/jmm.0.000061

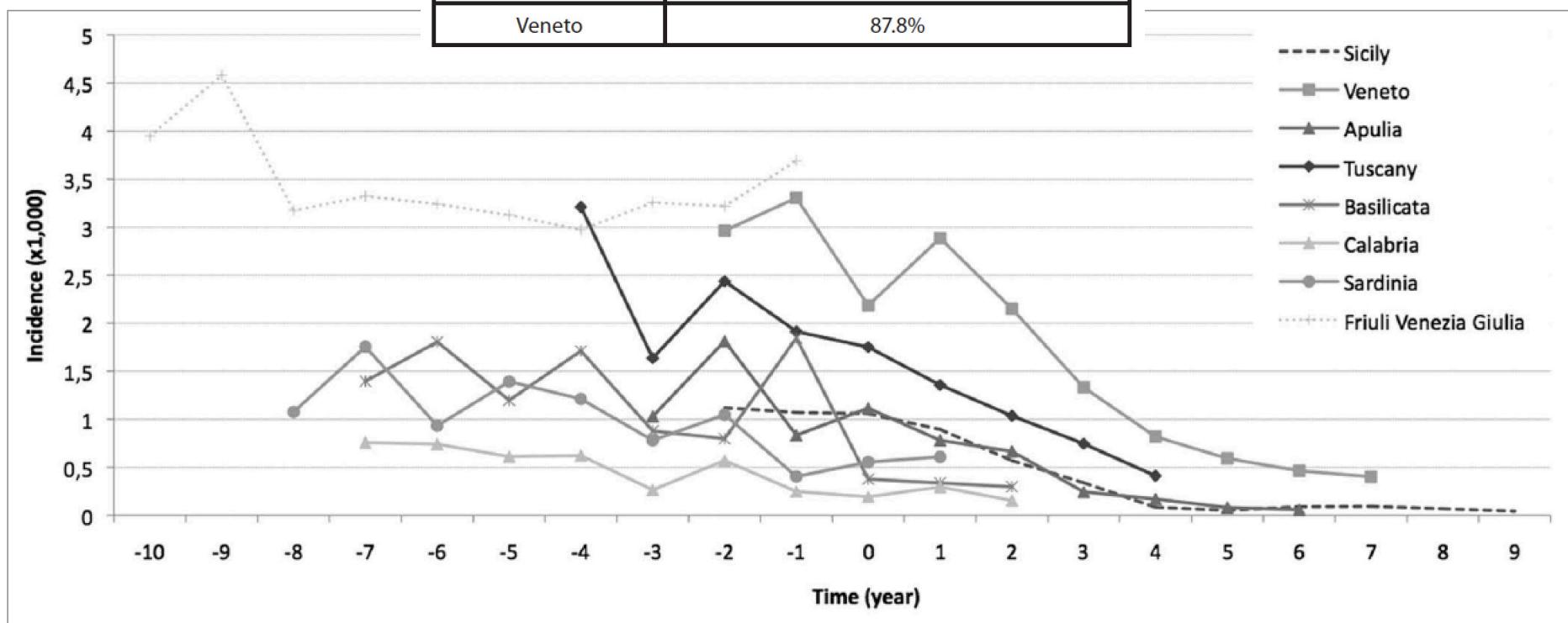
# Varicella: ospedalizzazioni per 100.000 abitanti e CV% in Sicilia, Veneto e Puglia vs le altre regioni che non avevano introdotto UMV, 2001-2010



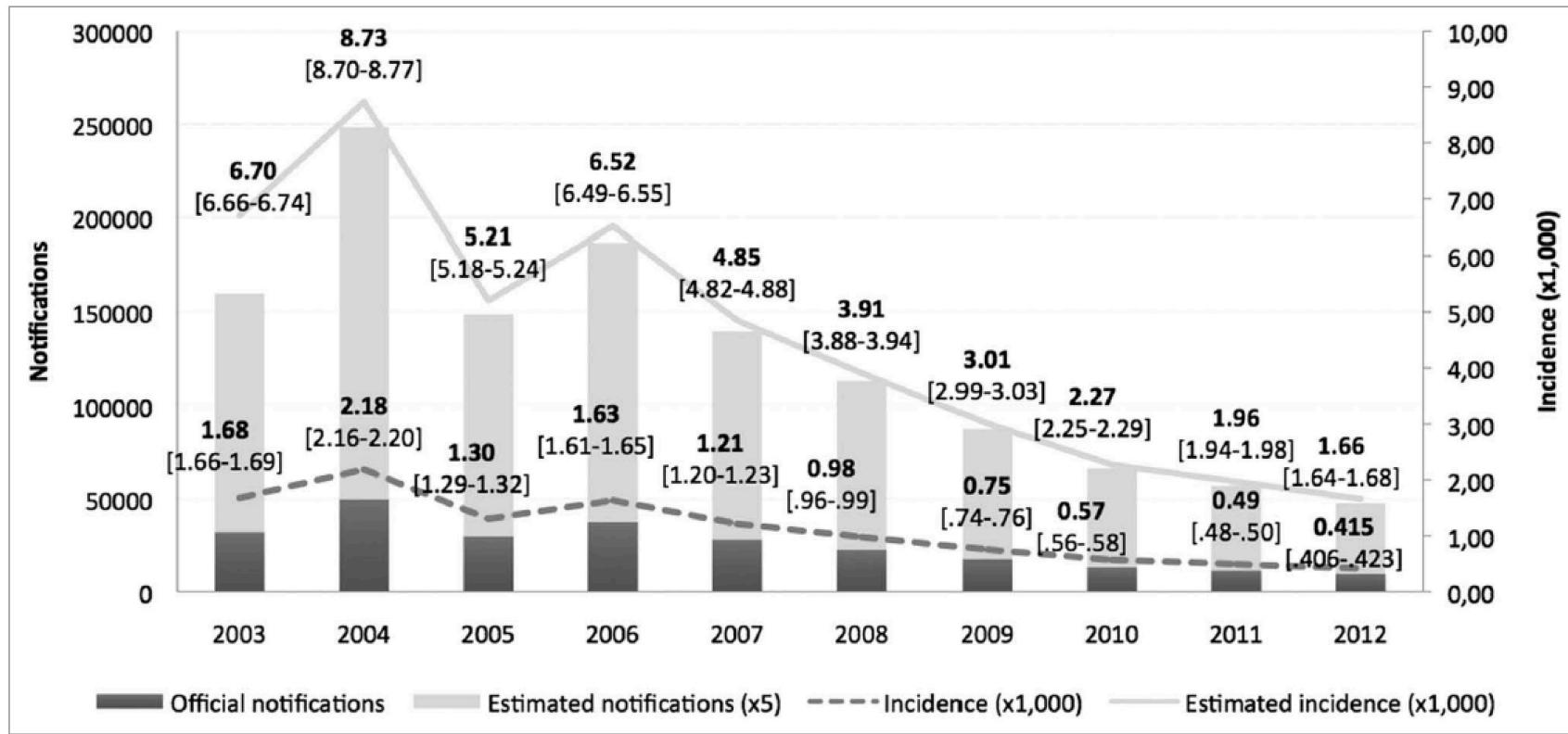
**Table 2.** Vaccination coverage for varicella vaccination at 24<sup>o</sup> months in 8 Italian Regions (2010 cohort), in 2012

	VC 24 mo
Apulia	91.1%
Basilicata	95%
Calabria	77% LHU of Reggio Calabria
Friuli Venezia Giulia	Birth cohort 2012: 60% (Update on April 29, 2014)
Tuscany	84%
Sardinia	72% LHU of Sassari; 82% LHU of Cagliari
Sicily	84.5%
Veneto	87.8%

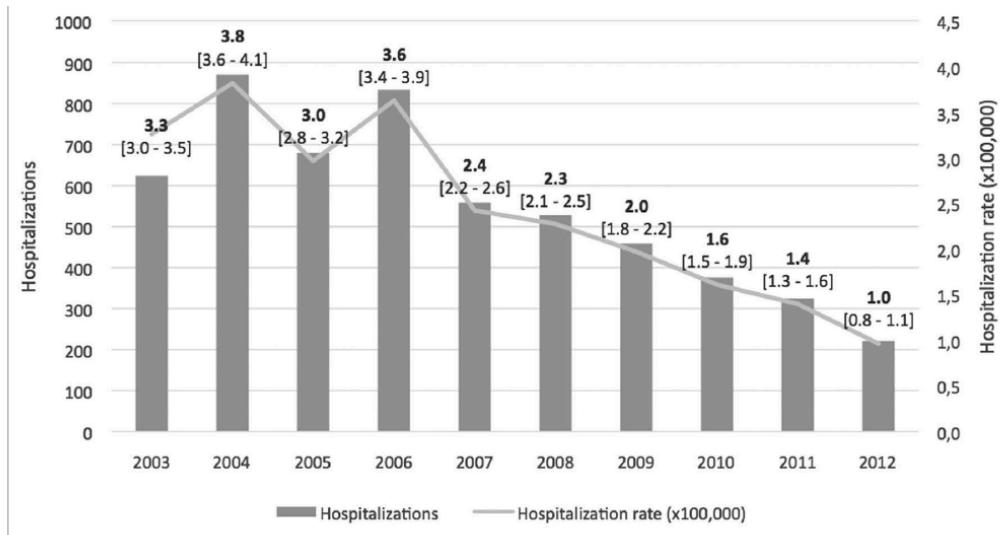
Bechini S et al., Human Vacc Immunother 2015; 11: 1-9



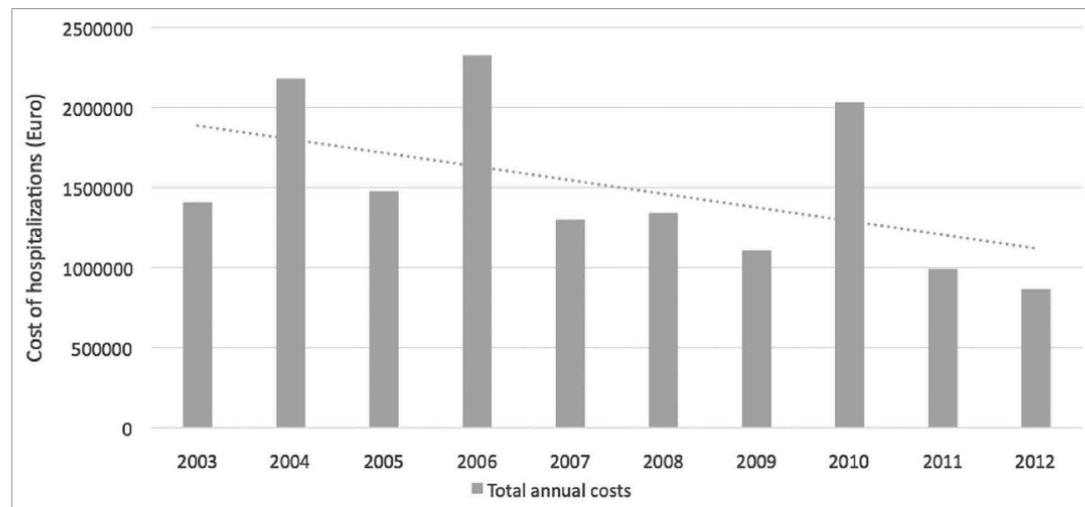
**Figure 1.** Varicella incidence rates ( $\times 1000$ ) in 8 Italian Regions, before and after the time "zero" of Universal Varicella Vaccination introduction (time "zero" being the year of start of varicella vaccination implementation, which is different in the different Regions).



**Figure 2.** Varicella notifications, incidence rates and estimated incidence rates, assuming a 5-fold underreporting rate in the IGVV Regions (2003–2012). (Note: 95% CI for estimated incidence rates are reported in square brackets).



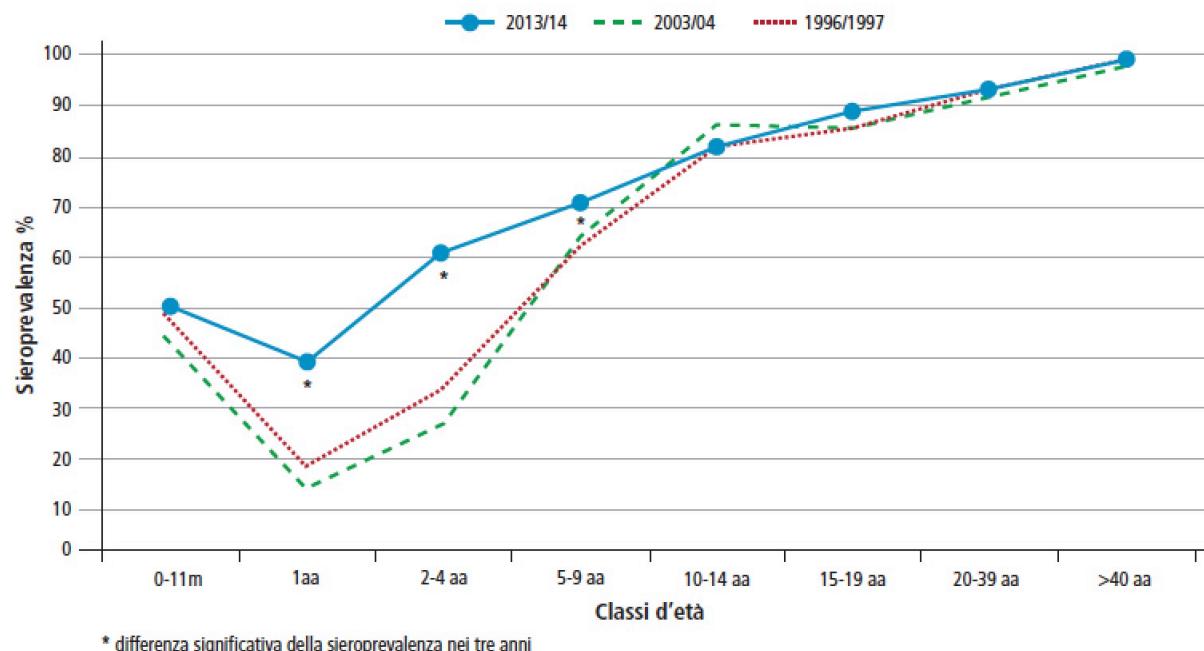
**Figure 3.** Hospitalizations and annual hospitalizations rates due to varicella complications ( $\times 100\,000$ ) in 8 Italian Regions (2003–2012). [Tuscany: data not available for 2003; Calabria: data not available for 2003 and 2004] (Note: 95% CI for hospitalization rates are reported in square brackets).



**Figure 4.** Total annual costs of hospitalizations due to varicella, as primary and secondary diagnoses, in 6 Italian Regions (2003–2012) (Tuscany and Veneto: data not available for 2003; Sardinia and Calabria: data not available for the entire period).

## Sieroepidemiologia dell'infezione da VZV in Italia: valutazione dell'impatto della vaccinazione estensiva Sero-epidemiology of VZV infection in Italy: impact evaluation of extensive vaccination

Giovanni Gabutti,<sup>1</sup> Maria Cristina Rota,<sup>2</sup> Antonella De Donno,<sup>3</sup> Marcello Guido,<sup>3</sup> Antonino Bella,<sup>2</sup>  
Adele Idolò,<sup>3</sup> Silvia Lupi,<sup>1</sup> Giordana Brignole<sup>4</sup> e il Gruppo di studio sulla sieroepidemiologia<sup>5</sup>

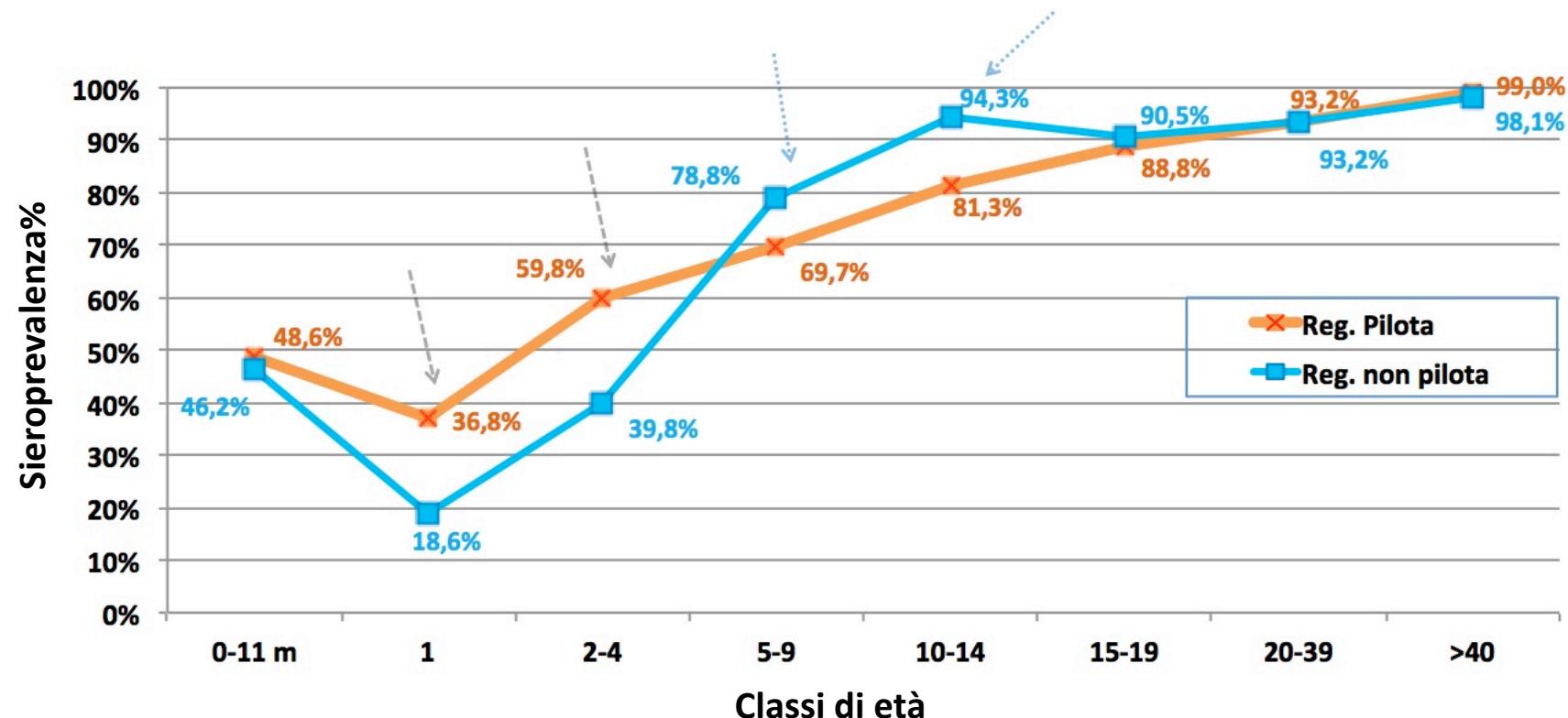


**Figura 2.** Sieroepidemiologia della varicella nelle 8 Regioni "pilota", stratificata per fascia di età: confronto fra tre indagini condotte nei periodi 1996/97, 2003/04 e 2013/14.

**Figure 2.** Varicella: seroepidemiology in 8 "pilot" Regions, stratified by age class: comparison between three surveys performed in 1996/97, 2003/04 and 2013/14.

# Seroprevalenza in Italia, 2013/2014

## Regioni “pilota” vs regioni “non pilota”



**24 - EPIDEMIOLOGIA DELLA VARICELLA PRIMA E DOPO L'INTRODUZIONE DELLA VACCINAZIONE IN OFFERTA ATTIVA E GRATUITA NELL'ASP DI REGGIO CALABRIA - ANALISI DELLE STRATEGIE DI VACCINAZIONE E SCENARI RELATIVI.**

**Sandro Giuffrida<sup>(1)</sup>**

**Asp Reggio Calabria, U.o.c. Igiene e Sanità Pubblica, Reggio Calabria, Italia<sup>(1)</sup>**

**Introduzione:** A partire dal 2010 la Regione Calabria ha introdotto la vaccinazione anti-varicella in offerta attiva e gratuita (UMV), inizialmente eseguita con il vaccino quadrivalente (MPRV) nel 2° anno di vita in co-somministrazione con MenC, raggiungendo già al 1°anno coperture del 70,8%. La raccomandazione AIFA del 2011 sull'uso di MPRV ha determinato un significativo calo delle coperture vaccinali per varicella non ancora ripristinate. **Metodi:** Sono stati calcolati i *casi notificati* e il tasso di ricovero nel periodo 2009-2011 precedente l'introduzione della UMV e nel periodo successivo dal 2012. Le coperture vaccinali per varicella (MPRV o MPR+V) sono state calcolate a 24 mesi di età del bambino. **Risultati:** I *casi di varicella* nell'ASP di Reggio Calabria sono passati da 130/anno nel triennio 2009-2011 a 54 nel 2012. Nello stesso periodo, il *tasso di ospedalizzazione* per varicella è passato da  $2,3/10^5$  a  $1,1/10^5$ . Le coperture vaccinali, rilevate a fine 2013 hanno raggiunto il valore del 70,8% nella coorte 2010 (utilizzando solo MPRV) e del 55% nella coorte 2011 (36% con MPRV e 19 % con V); a fine 2014 si è raggiunta una copertura pari al 62% nella coorte 2011 (38% con MPRV e 24 % con V) ed una copertura del 52% nella coorte 2012 (8% con MPRV e 44 % con V). **Conclusioni:** L'introduzione della UMV ha determinato una consistente riduzione dei casi e dei ricoveri per varicella nel periodo in esame. Le ragioni della successiva riduzione dell'adesione alla vaccinazione sono da ricercare nel disorientamento generatosi nella classe medica, e a seguire nelle famiglie, a seguito della comunicazione AIFA, che non è stato ancora superato, determinando un'insufficiente sostituzione di MPRV con MPR+V. Inoltre il passaggio all'impiego di MPR+V, ha determinato la necessità di programmare una seduta aggiuntiva per la somministrazione di MenC o MPR+V con il risultato di una minore adesione globale alle tre vaccinazioni.



**C9.2 - ANDAMENTO DELLE COPERTURE VACCINALI PER VARICELLA ED MPR IN ALCUNE REGIONI ITALIANE (2009-2014)**

**Angela Bechini<sup>(1)</sup> - Sara Boccalini<sup>(1)</sup> - Vincenzo Baldo<sup>(2)</sup> - Paolo Castiglia<sup>(3)</sup> - Tolinda Gallo<sup>(4)</sup> - Sandro Giuffrida<sup>(5)</sup> -**

**Francesco Locurato<sup>(6)</sup> - Rosa Prato<sup>(7)</sup> - Francesca Fortunato<sup>(7)</sup> - Domenico Martinelli<sup>(7)</sup> - Silvio Tafuri<sup>(8)</sup> - Claudio Costantino<sup>(9)</sup> - Francesco Vitale<sup>(9)</sup> - Paolo Bonanni<sup>(1)</sup>**

**Dipartimento di Scienze della Salute, Università degli Studi di Firenze, Firenze, Italia<sup>(1)</sup> - Dipartimento di Medicina Molecolare, Università di Padova, Padova, Italia<sup>(2)</sup> - Dipartimento di Scienze Biomediche, Università degli Studi di Sassari, Sassari, Italia<sup>(3)</sup> - Azienda per l'Assistenza Sanitaria N° 4 "Friuli Centrale", Regione Friuli Venezia Giulia, Udine, Italia<sup>(4)</sup> - Azienda Sanitaria Provinciale, Asp Reggio Calabria, Reggio Calabria, Italia<sup>(5)</sup> - Dipartimento della Salute, Sicurezza e Solidarietà Sociale, Regione Basilicata, Potenza, Italia<sup>(6)</sup> - Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università di Foggia, Foggia, Italia<sup>(7)</sup> - Dipartimento di Scienze Biomediche ed Oncologia Umana, Università di Bari, Bari, Italia<sup>(8)</sup> - Dipartimento di Scienze per la Promozione della Salute e Materno-infantile "G. D'Alessandro", Università di Palermo, Palermo, Italia<sup>(9)</sup>**

**Key words** Varicella, copertura vaccinale antivaricella, Italia

**Introduzione** Le notifiche e ospedalizzazioni per varicella (V) in Italia sono in diminuzione grazie alla vaccinazione universale antivaricella (UVV) inserita nei calendari di immunizzazione di 8 Regioni. Dal 2011, le note/raccomandazioni nazionali di somministrare come prima dose MPR+V invece di MPRV, per ridurre un lieve rischio di convulsioni febbilis, hanno determinato modifiche nelle indicazioni d'uso di MPRV in alcune Regioni. Obiettivo dello studio è stato valutare l'andamento delle coperture vaccinali (CV) nelle diverse Regioni, in funzione dei prodotti utilizzati. **Metodi** Sono stati raccolti, attraverso un form standardizzato, i dati di CV per V e MPR a 24 mesi e il numero di dosi di MPRV, V ed MPR utilizzate in prima o in seconda dose a tutte le età negli anni 2009-2014. **Risultati** I risultati preliminari relativi a 5 Regioni mostrano nel 2014 una riduzione delle CV per V (range 7%-26%) e per MPR (3%-19%) rispetto all'anno in cui ciascuna Regione ha registrato il valore di CV massimo nel periodo considerato, eccetto che per la Regione che ha introdotto più di recente la UVV (anno 2013). Le dosi totali di vaccino MPRV in prima dose sono diminuite (range 10%-89%) nelle Regioni che hanno separato il vaccino antivaricella, ma le dosi di V non hanno complessivamente compensato la riduzione di MPRV. L'uso di MPRV in seconda dose è rimasto costante o è aumentato. **Conclusioni** La riduzione delle CV per V è verosimilmente riferibile al ricorso a MPR+V, come già riscontrato in altri Paesi. Il ridotto utilizzo di MPRV in prima dose ha contribuito al calo delle CV per MPR aggravando un trend nazionale in peggioramento. Poiché dai dati di farmacovigilanza italiani sono emerse evidenze relative alla sicurezza del vaccino MPRV finora utilizzato in Italia, è auspicabile che se ne rivaluti l'impiego in prima dose in linea con le indicazioni del Calendario della Vita. **Dichiarazioni di conflitti di interesse:** nessuno

## **Problematiche aperte**



**Sicurezza**

**Impatto della UMV per varicella su HZ**

# PEDIATRICS

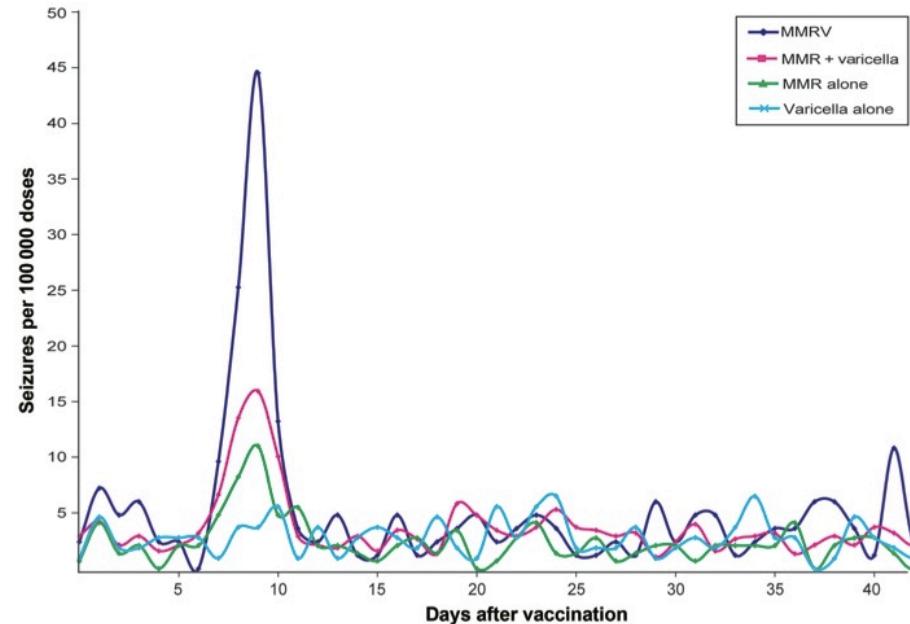
OFFICIAL JOURNAL OF THE AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS

## Measles-Mumps-Rubella-Varicella Combination Vaccine and the Risk of Febrile Seizures

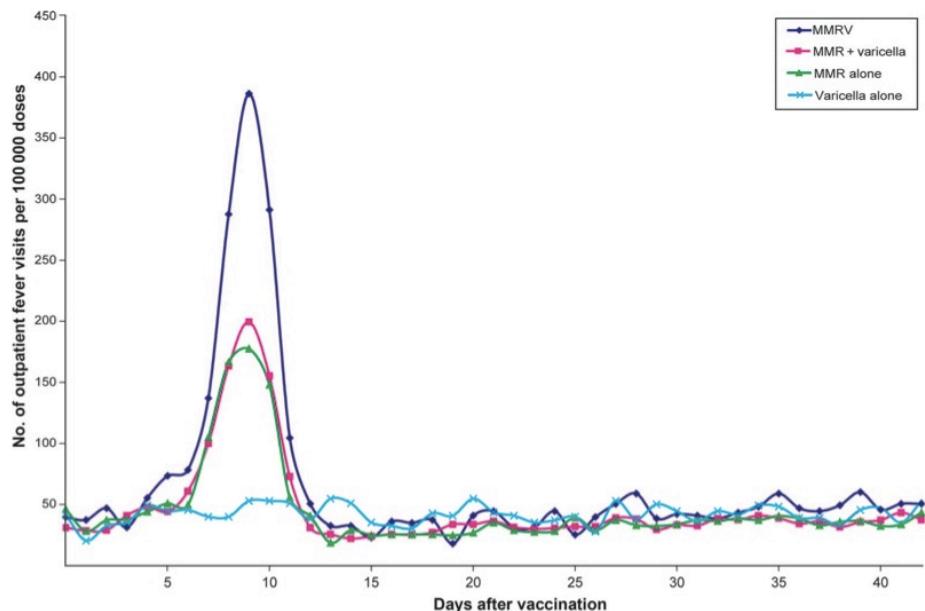
Nicola P. Klein, Bruce Fireman, W. Katherine Yih, Edwin Lewis, Martin Kulldorff, Paula Ray, Roger Baxter, Simon Hambidge, James Nordin, Allison Naleway, Edward A. Belongia, Tracy Lieu, James Baggs, Eric Weintraub and for the Vaccine Safety Datalink

*Pediatrics* 2010;126:e1-e8; originally published online Jun 29, 2010;  
DOI: 10.1542/peds.2010-0665

The online version of this article, along with updated information and services, is located on the World Wide Web at:  
<http://www.pediatrics.org/cgi/content/full/126/1/e1>



**FIGURE 1**  
Postvaccination seizures among 12- to 23-month-olds according to vaccine received: VSD study population, 2000–2008.



**FIGURE 2**  
Postvaccination outpatient fever visits among 12- to 23-month-olds according to vaccine received: VSD study population, 2000–2008.

	<b>MPRV Merck</b>	
	<b>Studio CDC</b>	<b>Studio Merck</b>
Età alla somministrazione (mesi)	12-23	12-23
Arco di tempo post-vaccinale (giorni)	7-10	5-12
Numero di soggetti vaccinati MPRV	83.107	31.298
<b>Tasso di convulsioni febbrili MPRV</b>	<b>8,5/10.000</b>	<b>7/10.000</b>
Numero di soggetti vaccinati MPR+V	376354	31298
<b>Tasso di convulsioni febbrili MPR+V</b>	<b>4,2/10000</b>	<b>3,2/10000</b>

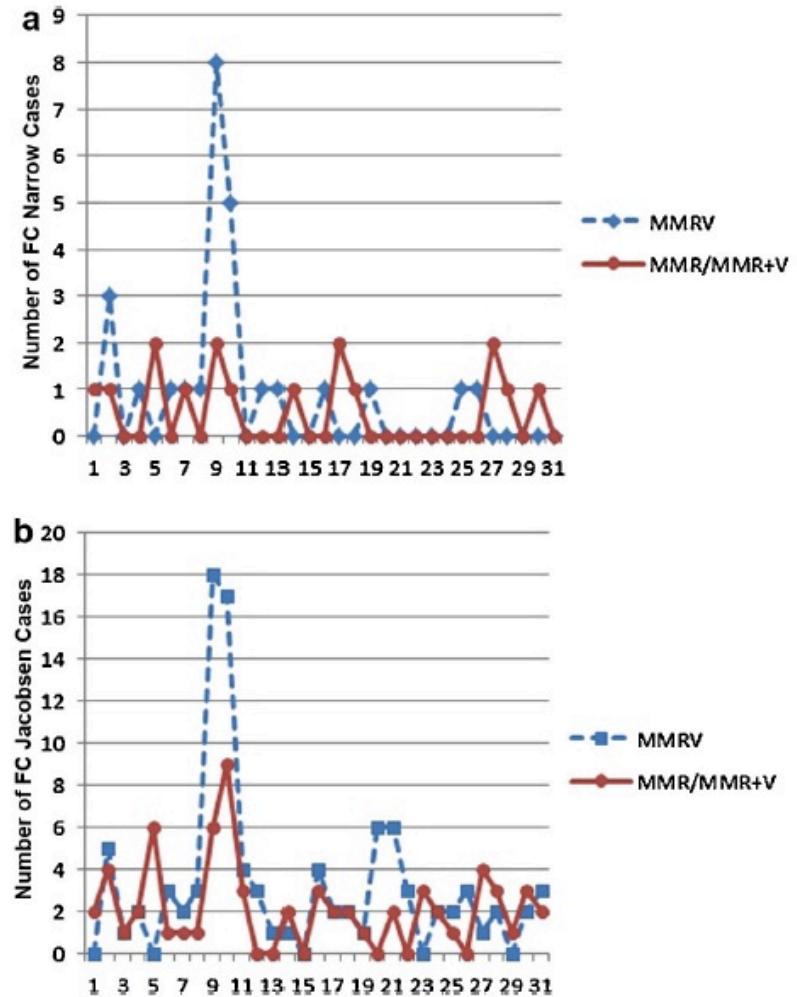


Risk of febrile convulsions after MMRV vaccination in comparison to MMR or MMR+V vaccination

Tania Schink<sup>a,1</sup>, Jakob Holstiege<sup>a,2</sup>, Frank Kowalzik<sup>b,3</sup>, Fred Zepp<sup>b,4</sup>, Edeltraut Garbe<sup>a,\*</sup>

## NNH 1 caso aggiuntivo di FC

- ogni 4587 (MMRV vs MMR+V)
- ogni 2874 (MMRV vs MMR)
- ogni 2747 (MMRV vs MMR/MMR+V)



**Fig. 1.** Time of onset for (a) FC narrow cases and (b) FC Jacobsen cases in the measles-mumps-rubella-varicella vaccinated (MMRV) group ( $n=82,564$ , dotted line) compared to the combined group of children either vaccinated with measles-mumps-rubella (MMR) alone or MMR and varicella separately on the same day (MMR+V), indicated by the solid line ( $n=82,564$ ).

**Tabella 3:** Distribuzione delle segnalazioni di evento avverso per tipo di vaccino considerato singolarmente

Vaccino	N°	% su vaccini (1876)	% su schede (1240)	Dosi somministrate <sup>§</sup>	Tasso per 10000 dosi
MPR	363	19,3	29,3	43043	84,33
Varicella	323	17,2	26,0	42656	75,72
Esavalente	297	15,8	24,0	116144	25,57
MPRV	261	13,9	21,0	50902	51,27
PCV13	237	12,6	19,1	129577	18,29
Men-C	128	6,8	10,3	68077	18,80



**Tabella 13:** Tasso di segnalazione di eventi avversi gravi per tipo di vaccino considerato singolarmente

Vaccino	N°	Dosi somministrate	Tasso per 10000 dosi
MPRV	17 ^	50902	3,3
Varicella	13 §	42656	3,0
MPR	13 §	43043	3,0
Esavalente	6	116144	0,5
Men-C	4	68077	0,6
PCV13	2	129577	0,2
HPV	2	55394	0,4
DTaP-IPV	2	50593	0,4
TT	1	38854	0,3
MEN_4-con	1	6005	1,7
HA	1	24806	0,4
<b>Totale</b>	<b>62</b>		

° solo gli eventi correlabili causalmente

^ 15 da Aziende ULSS partecipanti alla rilevazione attiva di eventi avversi

§ 3 da Aziende ULSS partecipanti alla rilevazione attiva di eventi avversi

**Tabella 14: Eventi avversi gravi correlabili a vaccinazioni**

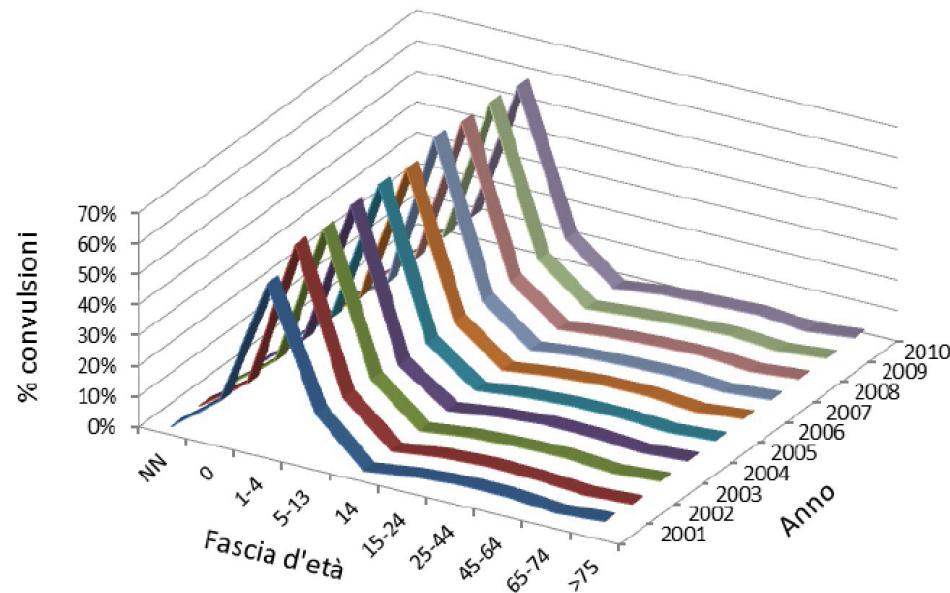
EAV principale	N°	Vaccino somministrato	Esito
Convulsioni febbrili °	26	MPRV * (14); MPR+V § (8); esavalente+Men-C (3); esavalente+MEN_4-con (1)	Risolti (26)
Piastrinopenia	4	MPRV § (2); MPR+V ^ (1); esavalente+PCV13 (1)	Risolti (4)
Convulsioni afebbri	3	Esavalente+Men-C (1); MPR+V ^ (1); Varicella § (1)	In trattamento (2); risolto (1)
Cellulite	3	DTaP-IPV (2); PCV13 (1)	Risolti (3)
Disturbo atassico	2	MPR+V ^ (1); MPRV " (1)	Risolti (2)
Artrite	2	MPR (1); HPV (1)	Risolti (2)
Anafilassi	1	TT	Risolto
Paralisi VII nervo cranico	1	HPV	Risolto
Herpes zoster	1	Varicella	Risolto
Funicolite spermatica	1	MPR	Risolto
Alopecia areata	1	HA	Risolto
<b>Totale</b>	<b>45</b>		<b>Risolti: 43; in trattamento: 2</b>



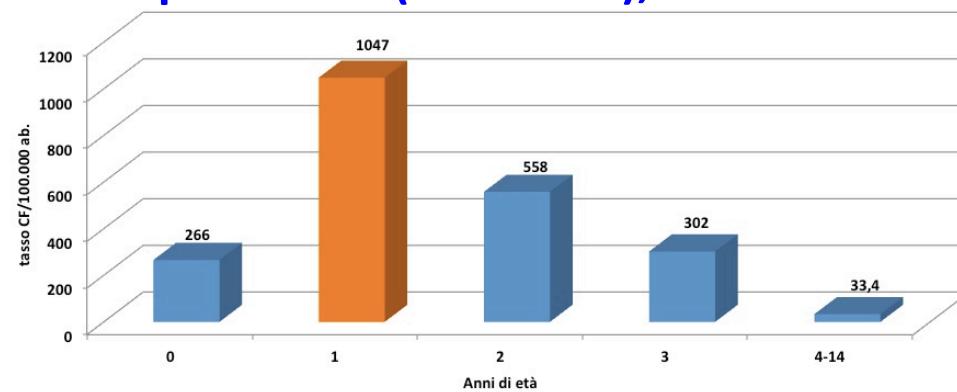
### Convulsioni febbrili da MPRV

- Anno 2008: 2,2/10.000 dosi
- Anno 2009: 2,8/10000 dosi
- Anno 2010: 2,2/10000 dosi
- Anno 2011: 0,87/10.000 dosi
- Anno 2012: 3,37/10000 dosi
- Anno 2013: 2,75/10000 dosi

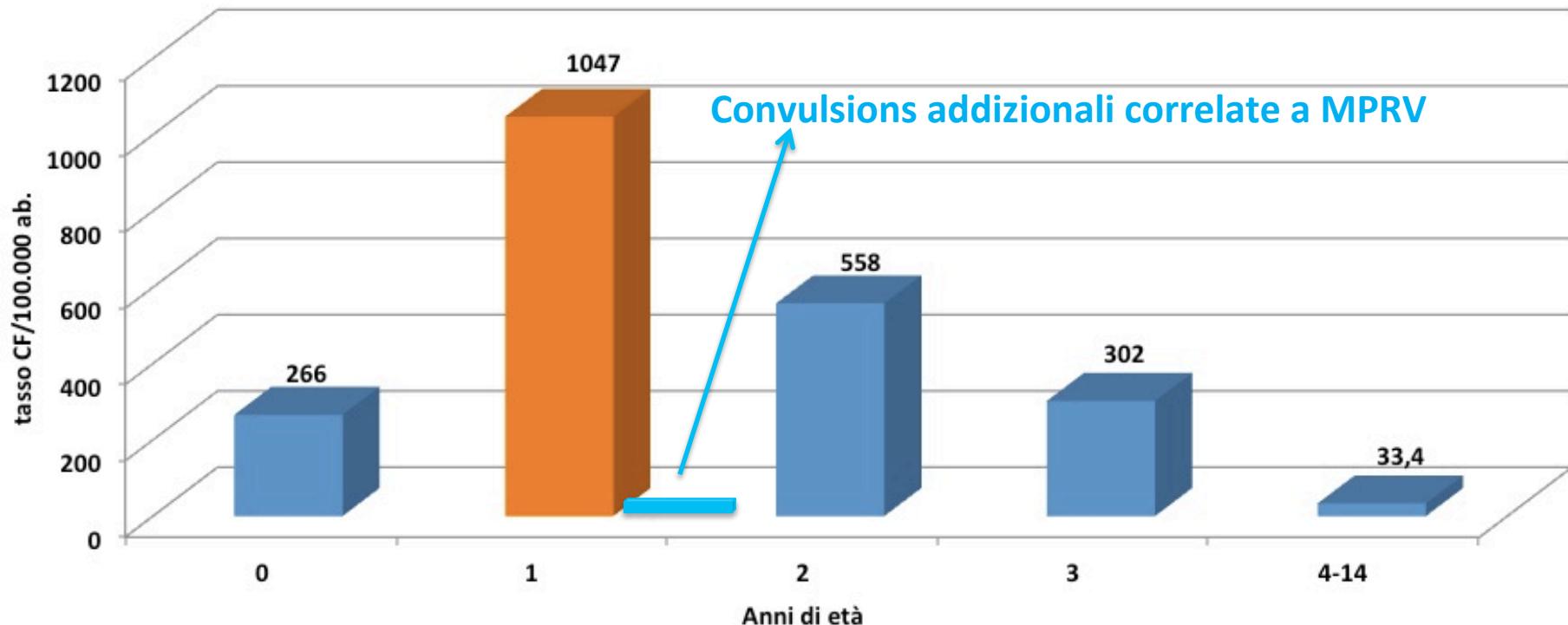
### Distribuzione percentuale delle convulsioni in Italia negli anni 2001-2010



### Tassi di incidenza delle convulsioni febbri (CF) in età pediatrica (0-14 Anni), Italia 2006-2010



## Incidenza di convulsioni febbrili semplici in età pediatrica (0-14 aa.), Italia - 2006-2010



Il numero di convulsioni febbrili semplici addizionali stimate in rapporto all'uso di MPRV in confronto all'utilizzo di MPR + V, in accordo allo studio BIPS, sarebbe pari a 20-30/100.000 nel secondo anno di vita in un contesto in cui ne vengono registrate 1047/100.000 per altre cause

# **Herpes zoster (HZ) in vaccinati per Varicella?**

**La vaccinazione per varicella riduce il rischio  
di HZ nei vaccinati.**

# HZ dopo l'introduzione della vaccinazione per Varicella

Incidenza di HZ nei vaccinati vs non vaccinati nei bambini, USA, 2005-09

Popolazione	Incidenza per 100.000 anni-persona
Non vaccinati	230
Vaccinati	48

- Incidenza HZ 79% inferiore nei vaccinati vs non vaccinati ( $p<0.001$ )
- 50% dei casi di HZ cases nei vaccinati dovuta a VZV selvaggio

322 subjects < 18 years of age with HZ diagnosis enrolled from 05-2005 to 09-2009 from medical records in a managed care plan (Kaiser Permanente NorthWest with 144 000 <18y) .VZV detected in 82% of specimen (84%WT,15% vaccine strain , 1% possible vaccine-wild-type recombinant) Among the 118 vaccinated subjects, VZV detected in 70% (52%WT)

# Incidenza di Herpes Zoster 1995-2009 - Kaiser Permanente, NCA

- >7500 bambini vaccinati con follow-up di 14 aa.
  - 46 casi confermati di HZ post-vaccinazione

Periodo	Incidenza media di HZ corretta per età /1000 anni-persona	RR
Pre-vaccino	0,73	0,61 (0,43, 0,89)
Post-vaccino (14 aa.)	0,45 (0,33, 0,60)	

Il rischio di HZ nei bambini vaccinati è inferiore a quello dei non vaccinati

**Ci sono evidenze di un incremento di HZ dopo  
l'introduzione della UMV per Varicella?**

# Ipotesi del booster esogeno. Studi Epidemiologici.

da Ogunjimi, 2013

Reference	Data and methods	Main results	Support hypothesis
Solomon et al, 1998 <sup>9</sup>	Retrospective survey USA 1994-1995 Data: 1109 pediatricians, 1984 dermatologists & 462 psychiatrists Exposure: VZV exposure	The incidence of HZ varied significantly between pediatric, dermatology and psychiatry specialty groups with a highest incidence in groups with less exposure rates to patients with VZV	YES
Thomas et al, 2002 <sup>10</sup>	Case-control study England 1997-1998 N=244 patients with HZ vs 485 controls Exposure: contacts with varicella or sotter in the past 10 years & social/occupational contact with children as proxies for varicella contacts	Protective effect of exposure to varicella or HZ, remaining significant with increasing contacts	YES
Chaves et al, 2007 <sup>11</sup>	Retrospective survey USA,2004 Data: 3435 persons ≥65 years of age Exposure: close contact with varicella in past 10 years	7% reported exposure to children with varicella.	Inconclusive
Donahue et al, 2010 <sup>12</sup>	Case-control study Wisconsin (USA) 2000-2005 Data : 633 cases of HZ vs 1149 control Exposure: contact with varicella or HZ in the past 10 years + settings	No evidence of a relationship between herpes zoster and exposure to VZV	NO
Wu et al, 2010 <sup>13</sup>	Retrospective database analysis Taiwan 2000-2005 Exposure : 3 groups :dermatologists & paediatricians, other medical professionals, and general adults who are not Health care workers	No overall difference noted between groups	NO
Salleras et al, 2011 <sup>14</sup>	Case-control study Barcelona, Spain 2007-2008 Data: dermatology department, 153 HZ cases vs 604 controls Exposure: contact with children in past 10 years	Contacts with children were significantly associated with a reduction on the risk of suffering HZ in adulthood.	YES
Gaillat et al, 2011 <sup>15</sup>	National, multicenter, observational, exposed vs non exposed, comparative study France 2008-2009 Data: HZ incidence data from 920 members of contemplative monastic orders (CMO) vs 1533 members of French general population Exposure: normal contact with children vs low contact with children	This study failed to demonstrate an increased risk of HZ in CMO members , not exposed to VZV.	NO
Lasserre et al,2012 <sup>16</sup>	Case-control study France 2009-2010 Data: 250 cases of HZ vs 500 controls Exposure: number of children in close contact in the past 10 years	Unable to confirm a relationship of HZ with exposure to children	Inconclusive

# Ipotesi del booster esogeno. Modelli matematici.

da Ogunjimi, 2013

Reference	Data and methods	Main results	Increase in HZ
Brisson et al, 2000 <sup>17</sup>	Simplified, age-structured model Transmission: WAIFW <sup>4</sup> matrix to stimulate transmission of varicella and zoster before and after vaccination using Canada as an example	Overall (natural and breakthrough) incidence and morbidity of varicella would likely to be reduced by mass vaccination of 12-month old children. Adding a catch-up campaign in the first year for 1-11 year olds seems to be the most effective strategy to reduce both varicella incidence and morbidity (in short and long-terms), though with the possible detrimental effect of increasing the incidence of HZ.	+/-
Brisson et al, 2002 <sup>17</sup>	Simplified, age-structured model similar to previous Brisson's model <sup>3</sup> No transmission matrix Objective: explore the boosting exposure hypothesis UK case	Exposure varicella is estimated to boost cell-mediated immunity for an average of 20 years [95%CI: 7 to 41]. Mass vaccination is expected to cause a major epidemic of HZ, affecting more than 30% of those aged 10-44 years at the vaccine introduction.	YES
Bonmarin et al, 2008 <sup>18</sup>	Simplified model from Brisson et al <sup>4</sup> Transmission: WAIFW matrix French case	Zoster incidence will increase over a number of decades followed by a decline to below prevaccination levels. With a VCR at 90%, a HZ peak (+10% vs strategy without vaccination) is observed 13 year after varicella vaccine introduction.	YES
Brisson et al, 2010 <sup>17</sup>	Simplified model from Brisson et al <sup>4</sup> Transmission: empirical social contact matrix from overall EU mixing patterns Objective: model the impact of 1 vs 2-dose varicella vaccine on the epidemiology of varicella and zoster Canadian case	Assuming 90%VCR, the base case model predicts that 1-dose vaccination will reduce varicella and zoster cases by 64% (14-86%) and 3%(-2-22%) over 80 years. Most varicella cases prevented by the second dose are breakthrough infections. Adding a second dose may help guarantee high-population effectiveness. However the incremental benefit of a second dose is highly dependent on the effectiveness of the first dose and its impact on zoster. The base-case model [age-specific boost and 24 year immunity predicts that cases of HZ will increase in the first 30 years following vaccination.	YES
Van Hoek et al, 2011 <sup>19</sup>	Simplified model from Brisson et al <sup>4</sup> Transmission: England empirical social contact matrix Objective: investigate 2-dose varicella childhood vaccination programmes and assess the combined impact of varicella vaccination in childhood and HZ vaccine in elderly UK case	Childhood vaccination is expected to increase the incidence of HZ for more than 40 years after introduction of the programme, the magnitude of this increase being influenced primarily by the duration of boosting following exposure to VZV. (increase by up to 20% [12-36%]) Though this increase in HZ incidence can be partly offset by vaccination of the elderly, the effectiveness of the combined strategy is limited. ( median increase of 10% [5.6 to 25%])	YES
Karhunen et al, 2010 <sup>18</sup>	Simplified model Transmission: Bayesian modeling Finnish case, THL project	A childhood varicella programme will increase the incidence of HZ by one to more than 2 thirds (30 to 83%) in the next 50 years.	YES
Bilcke et al, 2013 <sup>7</sup>	Age-structured transmission dynamic model Objective: explore different options for the timing of the second dose, results with and without exogenous natural boosting and investigate additional benefit of HZ vaccination for 50 or 60+ Belgian case	If exogenous boosting exists, a net loss in QALYs is expected for several decades after implementing a universal varicella vaccination programme, due to an increase of HZ mainly in 50-80. (between 387,000 up to over one million over a time horizon of 100 years) The impact of vaccinating older adults with a HZ booster on this predicted increase is limited. If it is not true and assuming long-term protection against HZ in recipients of primary VZV vaccine, a universal childhood VZV vaccination programme results in decreasing zoster incidence when vaccine recipients grow older.	YES and NO (depending on exogenous boosting hypothesis)
Poletti et al, 2013 <sup>8</sup>	Simultaneous, multi-country model of VZV transmission and reactivation to evaluate the possible impact of vaccine-related parameters Case for UK, Italy, Finland ECDC granted project	Increase in HZ is likely to occur in countries where the incidence rate is lower in absence of immunization, possibly due to a higher force of boosting (e.g. Finland) whereas increase might be minor where the force of boosting is milder (eg UK) Unlike previous model-based evaluations, increase of HZ is not a certain fact, rather depends on the presence or absence of factors promoting a strong boosting intensity and which might or not be heavily affected by changes in varicella circulation due to mass immunization.	YES and NO (depending on country)

# Ipotesi del booster esogeno Modellistica epidemiologica.

OPEN  ACCESS Freely available online

PLOS ONE

## Perspectives on the Impact of Varicella Immunization on Herpes Zoster. A Model-Based Evaluation from Three European Countries

Piero Poletti<sup>1,2\*</sup>, Alessia Melegaro<sup>2</sup>, Marco Ajelli<sup>1</sup>, Emanuele del Fava<sup>3</sup>, Giorgio Guzzetta<sup>1</sup>, Luca Faustini<sup>4</sup>, Giampaolo Scalia Tomba<sup>5</sup>, Pierluigi Lopalco<sup>6</sup>, Caterina Rizzo<sup>7</sup>, Stefano Merler<sup>1</sup>, Piero Manfredi<sup>8</sup>

Unlike previous model-based evaluations, our investigation shows that **after varicella immunization an increase of HZ incidence is not a certain fact**, rather depends on the presence or absence of factors promoting a strong boosting intensity and which might or not be heavily affected by changes in varicella circulation due to mass immunization.

## Varicella zoster virus (VZV) infects and establishes latency in enteric neurons

Jason J. Chen · Anne A. Gershon · Zhishan Li ·  
Robert A. Cowles · Michael D. Gershon

**The presence of VZV as a common pathogen in the human ENS suggests that enteric zoster, which would not be suspected clinically because of the absence of an accompanying rash, probably occurs in humans.**

**The manifestations of enteric zoster have yet to be identified but because reactivation is lethal to the neurons in which it occurs, these manifestations may include multiple intestinal disorders of unknown pathogenesis.**

**It is also possible that low asymptomatic reactivations of VZV in the gut, the largest lymphoid organ in the body, stimulates immunity to VZV intermittently, leading to long-term protection and maintenance of resistance to infection.**

**Enteric zoster may thus be beneficial if it remains benign and below a clinical threshold. Whether that is so, or whether enteric zoster is an unsuspected cause of distress remains to be determined.**

# Evidenze a favore di un incremento di HZ in paesi che hanno introdotto UMV per Varicella non solide/conclusive

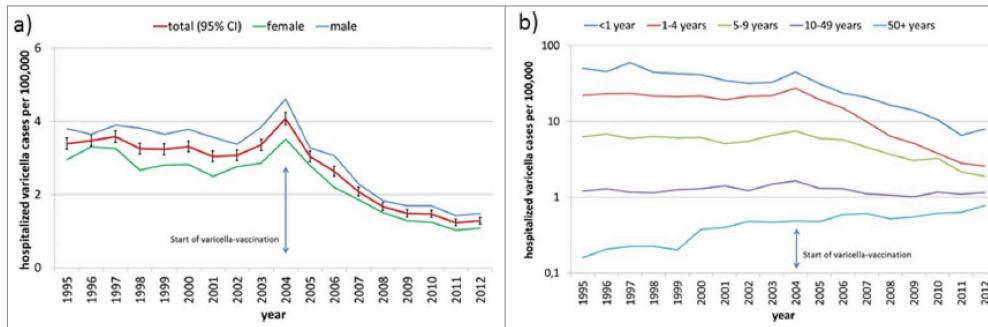
**Table 1.** HZ incidence changes in countries where universal vaccination has been implemented.

Study	Country	Year of implementation of vaccination	Author's conclusions	Increase in HZ incidence
Goldman [2005]	USA	1995	No increase seen in HZ incidence pre- and post-varicella vaccination licensure	No
Jumaan <i>et al.</i> [2005]	USA	1995	No increase seen in HZ incidence following vaccination-associated decrease in varicella	No
Carville <i>et al.</i> [2010]	Australia	2005	HZ hospitalization rates increased before the introduction of the varicella vaccine	No
Leung <i>et al.</i> [2011]	USA	1995	Increase in HZ incidence seen prior to varicella vaccination program introduction	No
Tanuseputro <i>et al.</i> [2011]	Canada	2000	No increase seen in HZ incidence for the overall population, a decrease for children <9 years.	No
Yih <i>et al.</i> [2005]	USA	1995	Increase in HZ incidence; widespread varicella vaccination one of several possible explanations	Yes
Patel <i>et al.</i> [2008]	USA	1995	Increase in HZ-related hospital discharges due to varicella universal vaccination	Yes
Civen <i>et al.</i> [2009]	USA	1995	Increase in HZ incidence in 10–19 year olds following varicella URV	Yes
Rimland and Moanna [2010]	USA	1995	Increasing incidence of HZ among veterans	Yes
Nelson <i>et al.</i> [2010]	Australia	2005	Evidence of increasing frequency of HZ management in Australian general practice since the introduction of a varicella vaccine	Yes
Jardine <i>et al.</i> [2011]	Australia	2005	Increasing trends in HZ may contributed directly to varicella immunization program	Yes
Ultsch <i>et al.</i> [2011]	Germany	2004	Increase in HZ incidence; needed to monitor the impact of VZV vaccinations	Yes

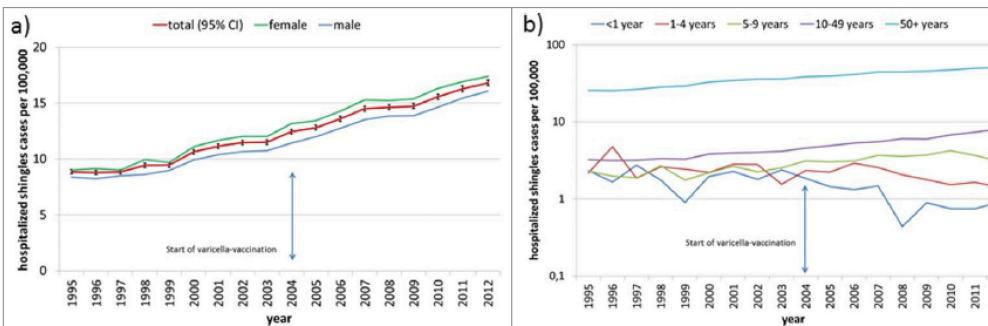
HZ, herpes zoster, URV, universal vaccination.

## Hospitalization with varicella and shingles before and after introduction of childhood varicella vaccination in Germany

Anette Siedler\* and Marleen Dettmann



**Figure 1.** (a) Age-adjusted hospitalization incidence (HI) of varicella (hospitalized cases per 100,000 standard population) in total and by gender from 1995–2012 in Germany (b) Age-specific hospitalization incidence (HI) of varicella (hospitalized cases per 100,000) from 1995–2012 in Germany (y-axis: logarithmic scale).



**Figure 2.** (a) Age-adjusted hospitalization incidence (HI) of shingles (hospitalized cases per 100,000 standard population) in total and by gender from 1995–2012 in Germany (b) Age-specific hospitalization incidence (HI) of shingles (hospitalized cases per 100,000) from 1995–2012 in Germany (y-axis: logarithmic scale).

RESEARCH ARTICLE

## Increasing Trends of Herpes Zoster in Australia

Raina MacIntyre<sup>1,2\*</sup>, Alicia Stein<sup>3</sup>, Christopher Harrison<sup>4</sup>, Helena Britt<sup>4</sup>, Abela Mahimbo<sup>1</sup>, Anthony Cunningham<sup>5</sup>

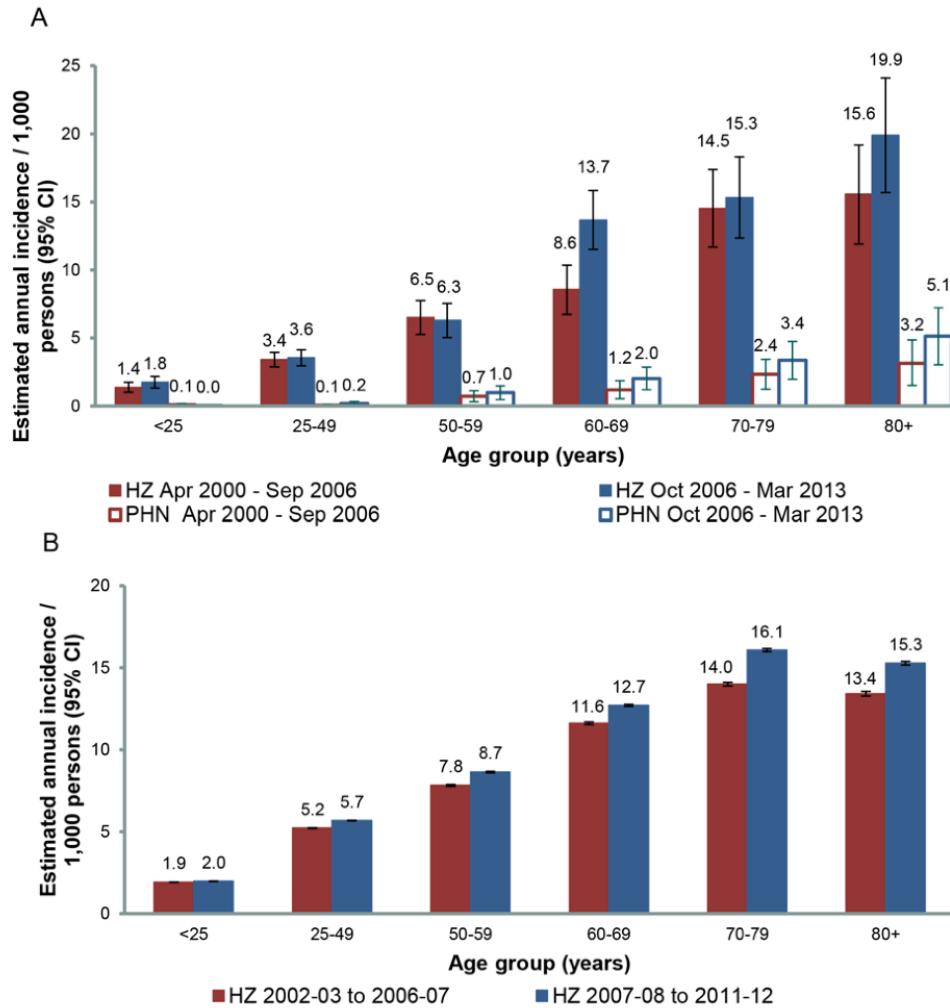


Fig 1. Age dependent incidence of herpes zoster and PHN over two consecutive time periods.

## **Prospettive future a livello nazionale**



Available online at [www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com)



Vaccine 25 (2007) 7866–7872



[www.elsevier.com/locate/vaccine](http://www.elsevier.com/locate/vaccine)

The comparative sero-epidemiology of varicella zoster  
virus in 11 countries in the European region

A. Nardone<sup>a,\*</sup>, F. de Ory<sup>b</sup>, M. Carton<sup>c</sup>, D. Cohen<sup>d</sup>, P. van Damme<sup>e</sup>, I. Davidkin<sup>f</sup>, M.C. Rota<sup>g</sup>,  
H. de Melker<sup>h</sup>, J. Mossong<sup>i</sup>, M. Slacikova<sup>j</sup>, A. Tischer<sup>k</sup>, N. Andrews<sup>a</sup>, G. Berbers<sup>h</sup>,  
G. Gabutti<sup>l</sup>, N. Gay<sup>a</sup>, L. Jones<sup>m</sup>, S. Jokinen<sup>f</sup>, G. Kafatos<sup>a</sup>, M.V. Martínez de Aragón<sup>n</sup>,  
F. Schneider<sup>i</sup>, Z. Smetana<sup>o</sup>, B. Vargova<sup>j</sup>, R. Vranckx<sup>p</sup>, E. Miller<sup>a</sup>

## VZV: tasso di riproduzione di base (Ro) stimato e soglia per l'immunità di gregge

	<b>Ro</b>	<b>Soglia Immunità di gregge</b>	<b>MPR CV% nei bambini</b>
<b>Italia</b>	<b>3,31</b>	<b>69,8</b>	<b>77</b>

## **Calendario Vaccinale per la Vita 2014 (SItI, SIP; FIMP, FIMMG)**

*La vaccinazione universale contro la varicella in Italia:  
una questione di equità*

Giovanni Gabutti<sup>1</sup>, Chiara Azzari<sup>2</sup>, Paolo Bonanni<sup>3</sup>, Michele Conversano<sup>4</sup>,  
Susanna Esposito<sup>5</sup>, Rosa Prato<sup>6</sup>, Rocco Russo<sup>7</sup>, Alberto Eugenio Tozzi<sup>8</sup>,  
Giovanni Vitali Rosati<sup>9</sup>, Alessandro Zanetti<sup>10</sup>, Gianvincenzo Zuccotti<sup>11</sup>,  
Elisabetta Franco<sup>12</sup>

- Il vaccino anti-varicella offre elevati margini di sicurezza ed è efficace e applicabile su larga scala.
- I dati delle regioni pilota in Italia hanno mostrato risultati soddisfacenti in termini di accettabilità ed efficacia dell'intervento. Sono stati raggiunti livelli di copertura sufficienti ad avere un impatto sull'epidemiologia della malattia e a ridurre l'incidenza e le ospedalizzazioni.
- Le regioni “late adopters” per la vaccinazione anti-varicella rappresentano circa i 2/3 della popolazione italiana e ferve la discussione sul tipo di vaccino da adottare e sulle migliori strategie da implementare, in modo che si raggiunga al più presto l'uniformità sul territorio nazionale.

*La vaccinazione universale contro la varicella in Italia:  
una questione di equità*

Giovanni Gabutti<sup>1</sup>, Chiara Azzari<sup>2</sup>, Paolo Bonanni<sup>3</sup>, Michele Conversano<sup>4</sup>,  
Susanna Esposito<sup>5</sup>, Rosa Prato<sup>6</sup>, Rocco Russo<sup>7</sup>, Alberto Eugenio Torzzi<sup>8</sup>,  
Giovanni Vitali Rosati<sup>9</sup>, Alessandro Zanetti<sup>10</sup>, Gianvincenzo Zuccotti<sup>11</sup>,  
Elisabetta Franco<sup>12</sup>

- Tenendo presente che tutte le Regioni, ..., dovrebbero aver mantenuto il filtro delle vaccinazioni dell'adolescente per immunizzare i soggetti suscettibili, occorrerebbe intervenire sulle coorti dei primi 10-12 anni di vita, al momento solo parzialmente protette.
- Oltre all'introduzione della profilassi per tutti i bambini nel 2°anno di vita con una schedula a due dosi, una possibilità potrebbe essere l'offerta di una prima dose di vaccino varicella alla coorte del 5° anno seguita da una seconda dose dopo almeno 4-6 settimane, mantenendo un'ulteriore possibilità di recupero al 12° anno.
- Questa strategia potrebbe rispondere ad esigenze di velocità nel conseguimento dei risultati in termini di controllo della patologia e ad un bisogno di equità in termini di protezione dalla varicella della popolazione pediatrica di tutte le regioni italiane.

**Grazie!**

