

La realizzazione del presente documento
è stata possibile grazie ad un grant incondizionato di



UN NOME NUOVO NEL LINGUAGGIO
DELLA PREVENZIONE CARDIOVASCOLARE:

I VACCINI



SIPREC - Società Italiana per la Prevenzione Cardiovascolare
Via Lima, 31 - 00198 Roma - Tel. 068543541 - e-mail: segreteria@siprec.it

www.siprec.it • www.salutecuore.it





SIPREC
società italiana
per la prevenzione
cardiovascolare

**UN NOME NUOVO NEL LINGUAGGIO
DELLA PREVENZIONE CARDIOVASCOLARE:**

I VACCINI

COORDINAMENTO SCIENTIFICO

MARIA GRAZIA MODENA

*Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche Materno-Infantili e dell'adulto,
Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia*

AUTORI

PAOLO BONANNI

Dipartimento di Scienze della Salute, Università degli Studi di Firenze

GIOVANNI GABUTTI

Dipartimento di Scienze Mediche, Università degli Studi di Ferrara

GIANCARLO ICARDI

Dipartimento di Scienze della Salute (DiSSal), Università degli Studi di Genova

LUIGI SUDANO

Dipartimento di Prevenzione, USL Valle D'Aosta

CO-AUTORI

ANDREA ORSI

Dipartimento di Scienze della Salute (DiSSal), Università degli Studi di Genova



SIPREC
società italiana
per la prevenzione
cardiovascolare

CONSIGLIO DIRETTIVO

BRUNO TRIMARCO
Presidente

MASSIMO VOLPE
Past President

GAETANO CREPALDI
Presidente Onorario

ANGELO AVOGARO
STEFANO DOMENICUCCI
CLAUDIO FERRI
EVELINA FLACHI
GIORGIO GALANTI
ORNELLA GUARDAMAGNA
ENZO MANZATO
GIORGIO MONTI
PIETRO AMEDEO MODESTI
DAMIANO RIZZONI
VINCENZO SANTAGADA
ROBERTO VOLPE

Coordinamento Editoriale:

 **aristeia**

Via Roma, 10 - 16121 Genova
Tel. 010 553591 - Fax 010 5535970
e-mail: genova@aristeia.com
www.aristeia.com



INDICE

PREFAZIONE	PAG	3
Bruno Trimarco		
1. PREVENZIONE CARDIOVASCOLARE E VACCINI: PERCHÉ?	PAG	7
Luigi Sudano		
2. LA VACCINAZIONE ANTI-INFLUENZALE: FORTI EVIDENZE	PAG	12
Giancarlo Icardi		
3. LA VACCINAZIONE ANTI-PNEUMOCOCCICA: CRESCENTI EVIDENZE.....	PAG	17
Paolo Bonanni		
4. LA VACCINAZIONE ANTI HERPES ZOSTER: INTERESSANTI EVIDENZE.....	PAG	21
Giovanni Gabutti		
5. CONCLUSIONI.....	PAG.	26
Maria Grazia Modena		
6. BIBLIOGRAFIA	PAG.	29



PREFAZIONE

Raramente mi è capitato di vedere un argomento che abbia suscitato tanto interesse da essere riproposto per più anni di seguito all'attenzione dell'opinione pubblica.

Certamente il discorso delle vaccinazioni è argomento di grande attualità anche nel campo della prevenzione cardiovascolare, dal momento che il coinvolgimento dell'apparato cardiovascolare è un elemento costante in molte delle infezioni che possono essere prevenute con la vaccinazione e spesso ne rappresenta addirittura la principale causa di mortalità.

Questo coinvolgimento è molto evidente per l'infezione influenzale il cui picco epidemico coincide con un marcato aumento della mortalità cardiovascolare, ma è egualmente attivo per molte altre patologie.

Quanto accade per la vaccinazione antinfluenzale può essere utile a giustificare perché la SIPREC abbia deciso di dedicare il Documento 2015 a un argomento che potrebbe sembrare scontato. La pratica vaccinale in generale, e quella antinfluenzale in particolare, rappresentano la dimostrazione della veridicità di un vecchio detto popolare che recitava:

“di medicina, di arte e di cuoco ognuno pensa di saperne un poco”

Succede così che la decisione di procedere o meno alla vaccinazione sia spesso basata sui consigli di parenti, amici o imbonitori di TV private piuttosto che sul parere qualificato del medico di famiglia. Per questo motivo ci è sembrato corretto che una Società Scientifica, che fa dell'informazione qualificata al cittadino il suo fiore all'occhiello, preparasse e divulgasse un documento che, mettendo insieme i pareri dei maggiori Esperti del settore, contribuisse a fare chiarezza sugli enormi vantaggi che vengono alla prevenzione cardiovascolare dalla pratica vaccinale.

Infine, il dovuto ringraziamento alla instancabile amica e collega Maria Grazia Modena, Coordinatore anche di questo Documento, che costituisce un esempio per tutti con la sua dedizione alla causa della Prevenzione Cardiovascolare, ed all'ARISTEA, che ha fornito lo staff editoriale, sempre disponibile alle “aggiunte” ed alle “correzioni” dell'ultima ora.

Bruno Trimarco
Presidente SIPREC

1 PREVENZIONE CARDIOVASCOLARE E VACCINI: PERCHÉ?

Dott. Luigi Sudano

Cominciamo questa carrellata di evidenze con una premessa importante: il Servizio Sanitario Nazionale ha previsto, tra le strutture che lo compongono, i Dipartimenti di Prevenzione. Questi hanno il compito, tra gli altri, di realizzare applicandola, la Prevenzione in senso lato. Cosa significa “applicare la Prevenzione”? Il personale da cui è composto ogni Dipartimento di Prevenzione lavora per realizzare i progetti e i piani per la prevenzione decisi, in collaborazione con le Regioni, dal Ministero della Salute. Tra questi vi sono anche progetti che riguardano l’obesità, lo sport, la dieta e, quindi, con forti ripercussioni sulle tematiche cardiovascolari, esattamente come fa, operando al meglio, la S.I.P.R.E.C. e, al suo pari, ogni professionista che la compone.

Premessa necessaria per aprire la porta al tema della prevenzione cardiovascolare dei soggetti a rischio attraverso la pratica vaccinale, sulle cui problematiche, chi non ha avuto modo di approfondire questo tema, non può avere sentore dell’importanza, soprattutto alla luce delle più recenti novità scientifico-tecnologiche. Oggi possiamo scegliere vaccini che consentono di modulare la risposta immunitaria, per renderla più performante e di più lunga durata, mediante l’utilizzo di vaccini “Coniugati” o “Adiuvati”; sistemi biologici che consentono l’attivazione dei linfociti B e T, nonché la collaborazione di questi due sistemi. Questo consente di ottenere Anticorpi Neutralizzanti e Cellule B di Memoria a lungo termine; il tutto, ovviamente, senza produrre danno al nostro organismo.

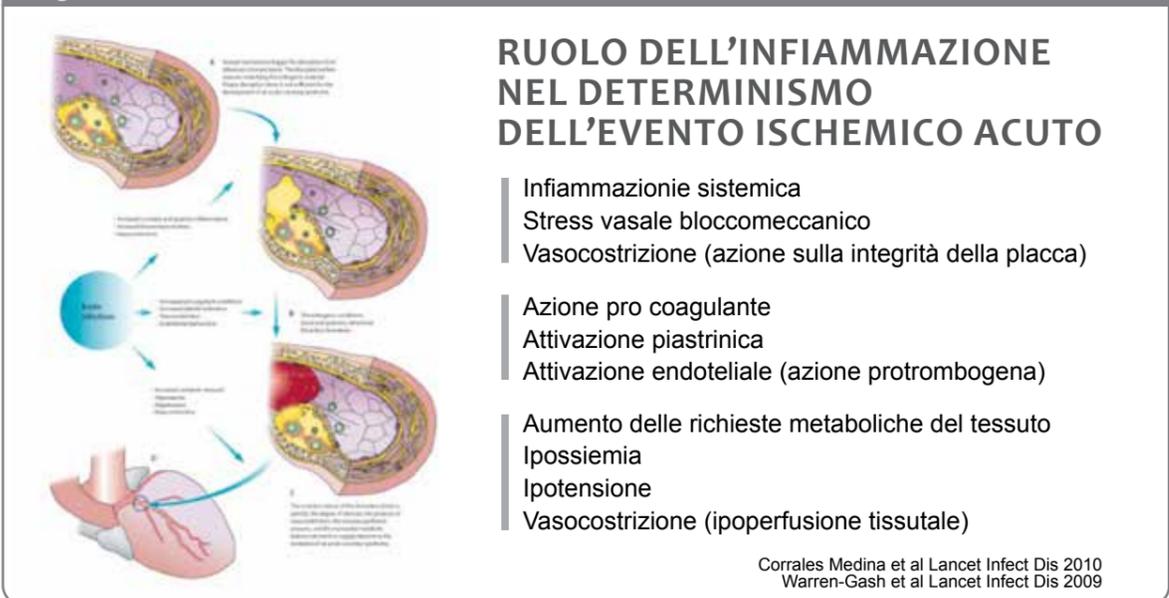
RAZIONALE

Infiammazione ed eventi ischemici. È fuori di ogni ragionevole dubbio, attestato anche da numerosi lavori scientifici, che esiste una correlazione tra un evento infiammatorio ed un evento ischemico.

Numerosi studi hanno rilevato che:

- nei soggetti con sindrome coronarica acuta, l’attività infiammatoria è maggiore, rispetto ai pazienti con coronaropatia stabile¹ (Figura. 1).

Figura 1



- In soggetti a rischio, l'Influenza e l'Infezione da Pneumococco favoriscono in maniera pesante il meccanismo patogenetico nella genesi della sindrome coronarica acuta².
- Un'indagine autoptica su 34.892 soggetti dimostra una maggior incidenza di decessi per IM e cardiopatia ischemica cronica, confermati, appunto, dall'esame autoptico durante i periodi di epidemia stagionale influenzale³.

VACCINAZIONE ED EVENTI ISCHEMICI: QUALI EVIDENZE?

La valutazione del rapporto causale, seppur aderente all'oggettiva valutazione scientifica, deve calarsi nell'ambito delle esigenze di coscienza civile, salute pubblica, interesse sociale, fornendo indicazioni utili e fruibili.

Le infezioni respiratorie, più probabilmente che no, hanno un ruolo nella modificazione acuta della placca aterosclerotica:

- Forza di associazione
- Relazione temporale
- Consistenza, coerenza, analogia
- Plausibilità biologica, gradiente biologico
- Evidenze sperimentali
- Specificità

Alcuni studi hanno evidenziato un beneficio clinico di tipo additivo derivante dalla vaccinazione antinfluenzale e antipneumococcica. Alcuni studi hanno confermato anche l'associazione tra episodio acuto di Herpes Zoster e aumento del rischio di ictus ischemico⁴. Anche per tale ragione le Raccomandazioni vaccinali internazionali prevedono sia la vaccinazione stagionale per l'influenza che quella per lo *St. pneumoniae*, nelle categorie target (Tabella 1).

Oltre alle raccomandazioni basate sull'età, la vaccinazione antinfluenzale viene anche raccomandata a soggetti con patologie croniche (strategia risk-based):

- Le patologie croniche: comprendono le malattie cardiovascolari, respiratorie, ematologiche e metaboliche. Alcuni paesi espandono le raccomandazioni esplicitamente ai soggetti affetti da malattie renali croniche, disordini immunologici e HIV.
- Molti paesi già ricomprendono, nelle raccomandazioni nazionali, la necessità di vaccinare gli operatori sanitari poiché sono soggetti a rischio elevato di trasmissione dell'influenza ad altri soggetti, tra cui pazienti ad alto rischio per età e/o per patologia.

La vaccinazione antipneumococcica è consigliata ai soggetti di qualsiasi età a rischio di contrarre la malattia per la presenza di patologie o condizioni predisponenti:

- cardiopatie croniche
- malattie polmonari croniche
- cirrosi epatica, epatopatie croniche evolutive
- da alcolismo
- diabete mellito, in particolare se in difficile compenso
- fistole liquorali
- anemia falciforme e talassemia,
- immunodeficienze congenite o acquisite
- asplenia anatomica o funzionale
- leucemie, linfomi, mieloma multiplo
- neoplasie diffuse
- trapianto d'organo o di midollo
- immunosoppressione iatrogena clinicamente significativa
- insufficienza renale cronica, sindrome nefrosica
- HIV positivi
- portatori di impianto cocleare

Tabella 1

RIDUZIONE DEL RISCHIO DI OSPEDALIZZAZIONE PER INFLUENZA E POLMONITI

Results of Large Studies Showing Additive Effects of Pneumococcal and Influenza Vaccines

Reference	Benefit	Influenza Vaccine Alone, % (95% CI)	PPV23 Alone, % (95% CI)	Influenza and PPV23, % (95% CI)
Nichol ³⁴	Reduction in risk of ospitalization for pneumonia	52 (18, 72)	27 (-13, 52)	63 (29,80)
	Reduction in risk of death	70 (57,89)	34 (6, 54)	81 (68, 88)
Christenson et al. ³⁵	Reduction in risk of ospitalization for influenza	26 (-3, 46)	30 (-3, 51)	37 (19, 50)
	Reduction in risk of death from influenza	30 (-221, 85)	56 (-253, 94)	71 (-31, 94)
	Reduction in risk of hospitalization for pneumonia	6 (-2, 14)	9 (0, 18)	29 (25, 35)
	Reduction in risk of death for pneumonia	12 (-11, 31)	7 (-19, 28)	35 (22, 46)
	Reduction in risk of hospitalization for invasive pneumococcal disease	58 (-21, 85)	73 (-14, 94)	44 (-5, 70)

Note CI = confidence interval; PPV23 = pneumococcal polysaccharide vaccine.

(tratta da Gilchrist SAN, Am J Public Health 2012)

Tabella 2

Stima delle ospedalizzazioni e decessi in eccesso in Europa durante una stagione influenzale epidemica, elaborata sulla base dei dati USA

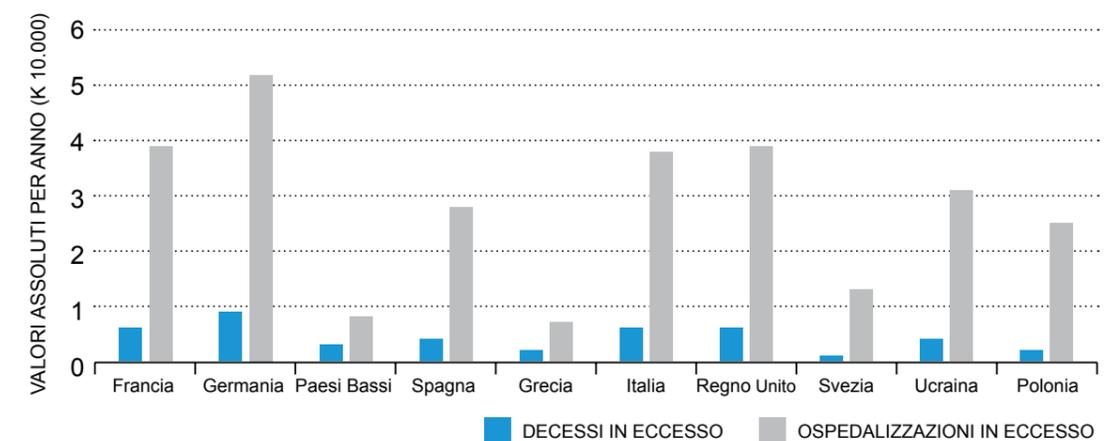
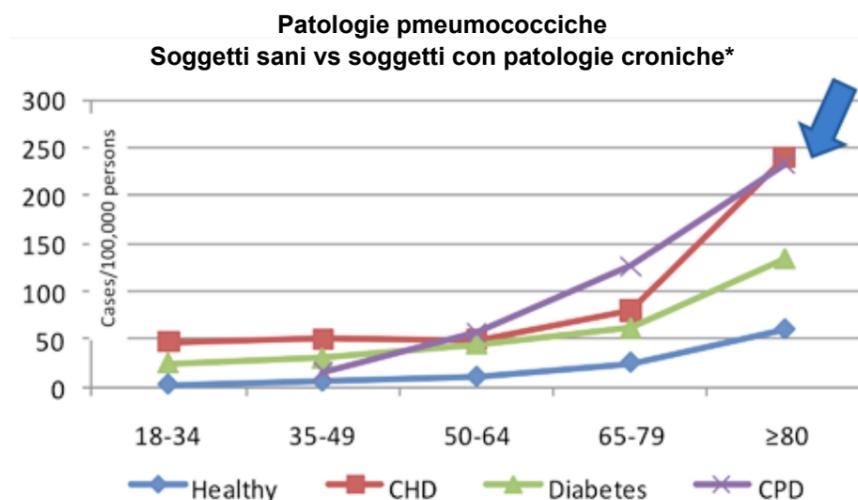


Figura 2 - I.P.D.: *Invasive Pneumococcal Diseases* (malattie invasive da Pneumococco)

Incidenza delle IPD per gruppi di età e per comorbidità (dati USA)



CHD = chronic heart disease; CPD = chronic pulmonary disease.
* U.S. data, 1999-2000

Kyaw MH, et al. *J Infect Dis.* 2005; 192: 377-384

sono essenziali per ridurre la frequenza e la gravità delle complicanze e migliorare l'outcome dell'infezione, anche se la terapia medica non è in grado di prevenire la nevralgia post herpetica

Sulla base di queste semplici evidenze esistono strumenti validi e sostenibili per poter prevenire, o meglio, allargare la forchetta della prevenzione in un più ampio intervento che, non solo proteggerà il singolo, ma anche la comunità tutta, per effetto di quel fenomeno che viene definito "immunità di gregge" (Herd Immunity); infatti, più soggetti protetti (un'elevata copertura vaccinale), impediranno la circolazione della malattia, con beneficio anche per coloro che non si sono vaccinati. A tale proposito ricordo, come in natura e quindi anche in medicina, è sempre valida la frase: "è la funzione che determina la struttura": così, se vogliamo un muscolo ipertrofico, si devono fare esercizi su quel muscolo; un neonato che gattona in terra e poi si mette le mani in bocca, verrà automaticamente autovaccinato da se stesso, almeno 100.000 volte al giorno! Ma nessuno ha paura di questa enorme sollecitazione del nostro Sistema Immunitario!

In estrema sintesi, ci si auspica che un numero sempre maggiore di professionisti che si occupano di prevenzione, partecipino a sostenere questa pratica che comunque è a tutto vantaggio della salute e, se vogliamo, economico per gli enormi risparmi che produce. Una sempre viva collaborazione tra la nostra Società Scientifica e la Società Italiana d'Igiene e Sanità Pubblica, non solo è auspicabile, ma la creazione di momenti formativi o divulgativi produrrebbero una maggiore sensibilizzazione tra gli Operatori della Prevenzione, sia Cardiovascolare, che vaccinale.

Così, il nostro Ministero della Salute:

In uno studio condotto in Inghilterra, la più ampia categoria considerata a rischio di contrarre patologia pneumococcica invasiva è quella dei pazienti con insufficienza cardiaca cronica, con più di 3 milioni di pazienti (Figura 2).

I pazienti con insufficienza cardiaca cronica presentano, inoltre, un rischio più elevato di infezioni nosocomiali, soprattutto a livello polmonare.

In questi pazienti sono, poi, molto più comuni le alterazioni della glicemia e il diabete.

Annualmente si verificano milioni di casi di insufficienza cardiaca. L'ospedalizzazione delinea un cambio fondamentale nella storia naturale di questa, portando a frequenti riospedalizzazioni e a un significativo incremento dei tassi di mortalità rispetto ai pazienti non ospedalizzati.

La polmonite acquisita in comunità (C.A.P.) è considerata la seconda causa più frequente di infezione nosocomiale, influenzando per il 15-20% sul totale di tali infezioni.

L'eziologia da *Streptococcus Pneumoniae* è quella più frequentemente riscontrata.

Altro elemento d'importanza sicuramente certa è l'uscita del nuovo vaccino contro l'Herpes Zoster (HZ), che si colloca a pieno titolo tra le vaccinazioni dell'anziano; soprattutto l'immunosenescenza rappresenta un'importante facilitazione per l'attecchimento e la recrudescenza di questo virus, già presente in coloro che si sono ammalati di Varicella.

La vaccinazione contro l'HZ contribuisce, senza ombre di dubbio, alla prevenzione dell'Ictus Ischemico, indotto dall'HZ e specialmente dall'Herpes Zoster Oftalmico; infatti, numerosi studi attestano questa specifica correlazione. Ma non solo; infatti, la malattia erpetica si associa anche ad altre patologia CV, come il TIA e l'Infarto del Miocardio, addirittura in epoca giovanile (prima dei 40 anni) ed è stato osservato anche un maggior rischio di malattia, in coloro che usano le Statine, anche se resta da chiarirne il meccanismo.

La diagnosi e un adeguato trattamento precoce (max entro 72 ore dall'insorgenza del quadro clinico)

2 LA VACCINAZIONE ANTI-INFLUENZALE: FORTI EVIDENZE

Prof. Giancarlo Icardi
Dott. Andrea Orsi

L'influenza è caratterizzata da un rilevante impatto in Sanità Pubblica, essendo responsabile ogni anno di circa 8.000 decessi e oltre 40.000 ospedalizzazioni nel nostro Paese, per lo più concentrati durante la stagione invernale⁵. I soggetti di età superiore ai 65 anni e bambini e adulti affetti da condizioni morbose croniche, fra cui quelle dell'apparato cardiovascolare, sono particolarmente suscettibili alle complicanze della malattia da virus influenzale⁶⁻⁸. Il 90% dei decessi e la maggior parte dei ricoveri dovuti a complicanze legate all'infezione si verificano in soggetti ultra-65enni, specialmente tra quelli con co-morbidità⁹.

Tuttavia complicanze e decessi correlati all'influenza sono decisamente più frequenti nei pazienti affetti da patologie croniche dell'apparato cardiovascolare¹⁰, rispetto ai pazienti affetti da altre condizioni morbose croniche, poiché l'influenza, oltre che determinare complicanze proprie dell'infezione quali polmonite virale, polmonite batterica secondaria o co-infezioni con altri virus o batteri, è anche in grado di determinare un'esacerbazione della patologia cardiovascolare pre-esistente. L'eccesso di mortalità secondario all'influenza è stato stimato in diversi studi ecologici ed in diversi Paesi confrontando il numero di morti nei periodi di circolazione e di assenza del virus: la percentuale di questo eccesso attribuibile alle cause cardiovascolari varia dal 18% negli Stati Uniti al 66% in Olanda¹¹⁻¹³.

Come è noto, il virus dell'influenza ha uno spiccato tropismo vascolare e le evidenze suggeriscono un ruolo significativo dell'influenza anche nel processo di aterosclerosi: nonostante non siano del tutto chiariti i meccanismi patogenetici, numerose ricerche scientifiche hanno dimostrato che le infezioni respiratorie acute, fra cui l'influenza, possono alimentare i fenomeni infiammatori alla base del processo ateromatoso e quindi determinare eventi ischemici acuti, talvolta letali¹⁴⁻¹⁷. Fra i diversi meccanismi che sembrano determinare questi episodi acuti, quelli più studiati riguardano (1) la risposta infiammatoria sistemica che si sviluppa in seguito all'infezione virale e che sembra portare alla produzione di auto-anticorpi diretti contro lipoproteine modificate a bassa densità, con conseguente sviluppo e progressione della lesione vascolare aterosclerotica, e (2) la diretta colonizzazione da parte del virus della parete del vaso, che sarebbe in grado di innescare una reazione locale autoimmune cellulare attraverso l'attivazione di cellule presentanti l'antigene¹⁵.

Inoltre, numerosi studi hanno confermato l'associazione temporale tra le sindromi coronariche acute e le infezioni respiratorie: entrambe mostrano picchi di incidenza invernali, con simile variabilità stagionale¹⁸⁻¹⁹; circa un terzo delle sindromi coronariche acute sono precedute da sintomi respiratori^{11,19-21}; il rischio di eventi coronarici acuti aumenta fino a due-tre volte entro 1-2 settimane da un'infezione respiratoria, è maggiore durante i giorni immediatamente successivi all'infezione e resta significativo fino a tre mesi da essa²²⁻²⁴.

La vaccinazione rappresenta il principale strumento di prevenzione primaria dell'influenza. L'organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) indica la prevenzione delle forme gravi e complicate di influenza e la riduzione della mortalità in gruppi ad aumentato rischio quali obiettivi primari delle campagne di immunizzazione stagionale. Ogni anno, il Ministero della Salute raccomanda la somministrazione del vaccino anti-influenzale a tutte le persone con età pari o superiore ai 65 anni di età e alle persone di tutte le età che presentano patologie di base che aumentano il rischio di complicanze da influenza o quelle più esposte al contagio per ragioni professionali (Tabella 3).

Il Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale 2012-2014 stabilisce gli obiettivi di copertura per la vaccinazione antinfluenzale nei soggetti target: 75% come obiettivo minimo perseguibile e 95% come obiettivo ottimale⁹. Fra le condizioni morbose croniche predisponenti, le malattie dell'apparato cardio-circolatorio, comprese le cardiopatie congenite e acquisite, rappresentano una delle principali indicazioni alla vaccinazione stagionale.

Tabella 3 - Elenco delle categorie per le quali la vaccinazione antinfluenzale stagionale è raccomandata.

CATEGORIA	DETTAGLIO
Soggetti di età pari o superiore a 65 anni	<ul style="list-style-type: none"> a) malattie croniche a carico dell'apparato respiratorio (inclusa l'asma grave, la displasia broncopulmonare, la fibrosi cistica e la broncopatia cronico ostruttiva-BPCO) b) malattie dell'apparato cardio-circolatorio, comprese le cardiopatie congenite e acquisite c) diabete mellito e altre malattie metaboliche (inclusi gli obesi con BMI >30 e gravi patologie concomitanti) d) insufficienza renale cronica e) malattie degli organi emopoietici ed emoglobinopatie f) tumori g) malattie congenite o acquisite che comportino carenza di produzione di anticorpi, immunosoppressione indotta da farmaci o da HIV h) malattie infiammatorie croniche e sindromi da malassorbimento intestinale i) patologie per le quali sono programmati importanti interventi chirurgici j) patologie associate a un aumentato rischio di aspirazione delle secrezioni respiratorie (ad es. malattie neuromuscolari) k) epatopatie croniche
Bambini e adolescenti in trattamento a lungo termine con acido acetilsalicilico, a rischio di Sindrome di Reye in caso di infezione influenzale	
Donne che all'inizio della stagione epidemica si trovino nel secondo e terzo trimestre di gravidanza	
Individui di qualunque età ricoverati presso strutture per lungodegenti	
Medici e personale sanitario di assistenza	
Familiari e contatti di soggetti ad alto rischio	

Soggetti addetti a servizi pubblici di primario interesse collettivo e categorie di lavoratori	<ul style="list-style-type: none"> a) Forze di polizia b) Vigili del fuoco c) Altre categorie socialmente utili potrebbero avvantaggiarsi della vaccinazione, per motivi vincolati allo svolgimento della loro attività lavorativa; a tale riguardo, è facoltà delle Regioni/PP.AA. definire i principi e le modalità dell'offerta a tali categorie. d) Infine, è pratica internazionalmente diffusa l'offerta attiva e gratuita della vaccinazione antinfluenzale da parte dei datori di lavoro ai lavoratori particolarmente esposti per attività svolta e al fine di contenere ricadute negative sulla produttività
Personale che, per motivi di lavoro, è a contatto con animali che potrebbero costituire fonte di infezione da virus influenzali non umani	<ul style="list-style-type: none"> a) allevatori b) addetti all'attività di allevamento c) addetti al trasporto di animali vivi d) macellatori e vaccinatori e) veterinari pubblici e libero-professionisti

Tuttavia, alla luce del crescente numero di evidenze scientifiche che dimostrano come la vaccinazione antinfluenzale sia protettiva nei confronti degli eventi cardiovascolari acuti in pazienti affetti da patologie cardiovascolari croniche²⁵⁻³¹, l'immunizzazione annuale può essere considerata anche un importante strumento di prevenzione secondaria nei soggetti affetti da coronaropatie e altre malattie vascolari aterosclerotiche. Inoltre, non vi sono evidenze che la vaccinazione antinfluenzale sia pericolosa per gli individui con patologie cardiovascolari²⁴.

Una recente metanalisi, pubblicata nel 2013 sul Journal of American Medical Association (JAMA), fornisce evidenze molto forti relativamente alla capacità del vaccino antinfluenzale di prevenire eventi cardiovascolari acuti.

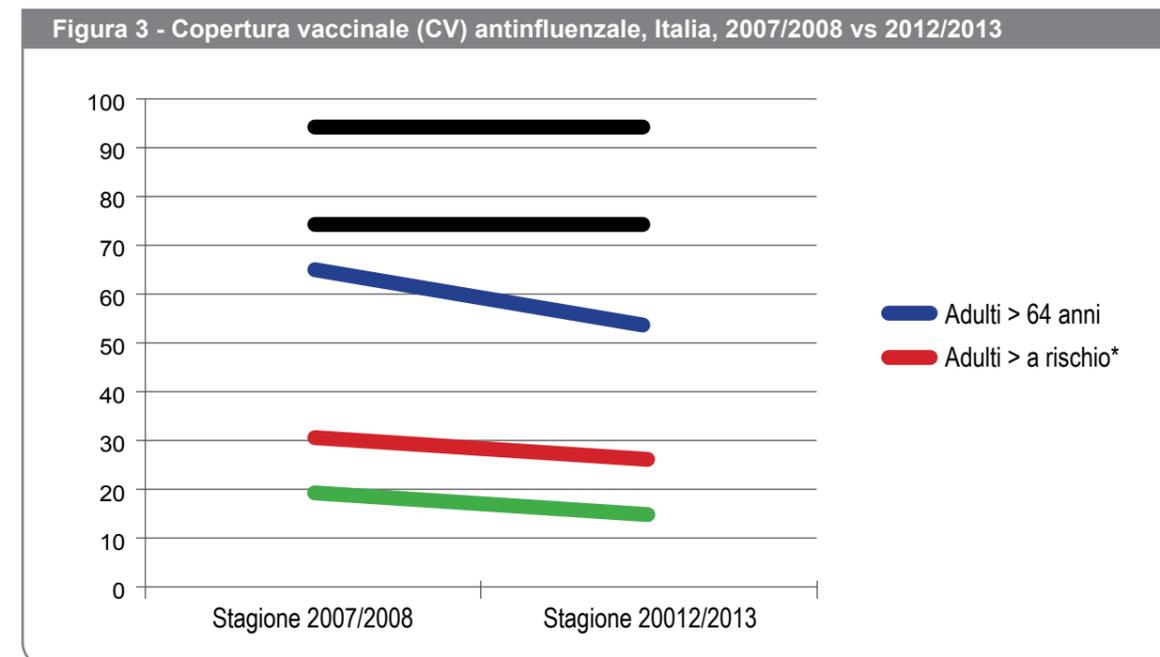
Gli autori della metanalisi hanno sistematicamente revisionato tutti i trial clinici randomizzati e controllati (RCT) che comparavano il vaccino antinfluenzale con un placebo o un controllo in pazienti ad alto rischio per eventi cardiovascolari acuti utilizzando come outcome le patologie cardiovascolari sia in termini di efficacia del vaccino che in termini di sicurezza dell'immunizzazione. Gli autori hanno complessivamente identificato 6 RCT (5 pubblicati e 1 non pubblicato) che includevano 6735 pazienti. I pazienti inclusi negli studi avevano un'età media pari a 67 anni, il 53,1% erano donne e il 36,2% dei pazienti riportava una storia di eventi cardiovascolari acuti; la durata media del follow-up dopo la vaccinazione era pari a 7,9 mesi.

Il vaccino antinfluenzale è risultato associato, nei 5 RCT pubblicati in letteratura, a un rischio inferiore di eventi cardiovascolari (2,9% vs 4,7%; RR, 0,64 [95% CI, 0,48-0,86], P = 0,003). Risultati sovrapponibili sono stati ottenuti anche includendo nella metanalisi i risultati dell'RCT non pubblicato³².

La vaccinazione antinfluenzale è già stata individuata come strategia di prevenzione cardiovascolare nei soggetti a rischio in passato, in particolare negli Stati Uniti, dove tuttora è sostenuta dall'Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) ed inserita nelle Linee guida per la prevenzione cardiovascolare secondaria delle società American Heart Association e American College of Cardiology, come raccomandazione di classe I³³⁻³⁵. In Europa, il documento "European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012)", redatto dalla European Society of Cardiology in collaborazione con altre nove società di prevenzione delle malattie cardiovascolari nella pratica clinica, riporta che la vaccinazione antinfluenzale è da considerarsi un intervento altamente costo-efficace

nella riduzione degli eventi cardiovascolari acuti³⁶.

Nonostante la crescente mole di evidenze scientifiche e le numerose indicazioni nazionali e internazionali, la copertura vaccinale antinfluenzale è ancora largamente insufficiente, in particolare nei soggetti con condizioni mediche ad alto rischio. Sia un'indagine condotta in diversi Paesi europei nel corso del 2008, sia i dati derivanti dallo studio PASSI mostrano come le coperture vaccinali in Italia siano progressivamente diminuite negli ultimi anni, a livello di popolazione generale e, soprattutto, nelle categorie a rischio (Figura 3)³⁷⁻³⁹.



Le cause di questa disaffezione nei confronti del vaccino antinfluenzale, e più in generale del calo delle coperture vaccinali registrato negli ultimi anni anche per altri programmi di immunizzazione, sono molteplici e ancora in larga parte sconosciute, sebbene un ruolo chiave sia rappresentato dai difetti della comunicazione in quest'ambito. Le campagne di disinformazione sostenute da gruppi contrari alle vaccinazioni, unite agli episodi di allarmismo ingiustificato su eventuali eventi avversi anche gravi associati alla somministrazione di vaccino antinfluenzale, sono fattori determinanti del tasso di adesione a queste pratiche di prevenzione primaria: laddove è più concentrata l'azione degli anti-vaccinatori, si registrano i più vistosi e preoccupanti cali nelle coperture vaccinali. La recentissima vicenda caratterizzata dalla segnalazione di eventi indesiderati gravi o fatali verificatisi in concomitanza con la somministrazione di uno dei vaccini antinfluenzali disponibili per la stagione in corso e la successiva nota Aifa sul divieto di utilizzo di alcuni lotti del preparato, seguite dalle valutazioni effettuate dall'Istituto Superiore di Sanità e dal Comitato di farmacovigilanza (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee, PRAC) dell'EMA, che hanno escluso ogni possibile associazione tra vaccino ed eventi avversi segnalati e ribadito la sicurezza del vaccino stesso, è l'esempio dell'inutile allarmismo scatenato nella nostra Società da simili episodi, che tendono a tradursi in una diminuita fiducia nelle vaccinazioni e in un calo delle coperture, specie nei soggetti che presentano condizioni di rischio (malattie croniche come diabete, disturbi cardiovascolari e respiratori) che li espongono alle conseguenze peggiori della malattia. È pertanto imperativo adottare misure finalizzate al raggiungimento degli obiettivi di copertura vaccinale nei gruppi di popolazione ad alto rischio di tutte le età, in modo da ridurre in maniera significativa la morbosità per influenza e le sue complicanze.

Vi è un ampio dibattito nella comunità scientifica nazionale ed internazionale circa l'opportunità di

abbassare a 60 anni la raccomandazione annuale per la vaccinazione antinfluenzale: tra le motivazioni a sostegno di questa strategia, si sottolinea la possibilità di un accesso più facile all'immunizzazione per i gruppi a rischio, poiché quasi l'80% dei soggetti nella fascia di età 60-64 anni presenta almeno un fattore di rischio che indica l'opportunità della vaccinazione antinfluenzale.

In conclusione, si può affermare che (1) esiste una correlazione tra influenza e malattie cardiovascolari e tra prevenzione dell'influenza e prevenzione delle malattie cardiovascolari, in particolare le sindromi ischemiche, (2) la vaccinazione antinfluenzale effettuata ogni anno rappresenta un efficiente mezzo per ridurre le complicanze in corso di epidemia influenzale e migliorare lo stato di salute della popolazione e (3) le coperture vaccinali nei gruppi a rischio sono largamente insufficienti e necessitano di interventi immediati e inderogabili rivolti al loro incremento, in particolare nei soggetti affetti da malattie dell'apparato cardio-circolatorio.

3 LA VACCINAZIONE ANTI-PNEUMOCOCCICA: CRESCENTI EVIDENZE

Prof. Paolo Bonanni

DATI EPIDEMIOLOGICI

Malattie cardiache e polmoniti acquisite in comunità (CAP) sono tra le più diffuse patologie e cause di morte nella popolazione adulta, con una forte tendenza all'incremento con l'avanzare dell'età. La relazione tra malattie cardiovascolari e polmoniti, specie ad eziologia pneumococcica, è biunivoca, nel senso che vi sono dati consolidati in letteratura che dimostrano una più elevata incidenza di malattie pneumococciche in chi sia affetto da patologie croniche, incluse quelle del cuore, mentre, di converso, è evidente come chi sia affetto da CAP abbia un aumento del rischio di complicanze cardiache.

Sulla prima tipologia di rapporto è paradigmatico lo studio di Kyaw et al. del 2005⁴⁰, in cui è stata studiata l'incidenza di malattie invasive pneumococciche (IPD) in alcune contee statunitensi selezionate per monitorare l'andamento di tali infezioni. I risultati sono stati poi proiettati su tutta la popolazione degli USA. Nello specifico, tra gli adulti di età ≥ 18 anni con malattie cardiache croniche, l'incidenza di IPD era pari a 93,7/100.000, contro un valore di 8,8/100.000 nella popolazione sana della stessa età.

Il rischio relativo standardizzato è risultato di 6,4 volte superiore (intervallo di confidenza 95%: 3,7-10,9), un dato statisticamente significativo, che aumenta chiaramente nella popolazione più anziana (Tabella 4).

Tabella 4 - Casi di malattia invasiva pneumococcica, numero di adulti (≥ 18 anni) sani e con condizioni croniche, tassi di incidenza e rischi relativi in adulti sani e in adulti con patologie croniche selezionate.

Category	Cases of invasive pneumococcal disease, no.		Adults with condition, no.		Incidence rate (95% CI), cases/100,000 persons ^a	RR (95% CI)	
	ABCs	US projection	NHIS	US projection		Unadjusted ^{b,c}	Adjusted ^{b,c,d}
Healthy	1570	28,495	50,434	326.0 x 10 ⁶	8.8 (8.5-9.0)	Referent	Referent
Diabetes	629	11,633	3942	22.6 x 10 ⁶	51.4 (49.2-53.9)	5.8 (1.6-21.0)	3.4 (1.8-6.4)
Chronic Heart disease	1225	20,564	3761	22.0 x 10 ⁶	93.7 (87.4-100.9)	10.4 (3.6-30.6)	6.4 (3.7-10.9)
Chronic lung disease	741	13,852	3647	22.1 x 10 ⁶	62.9 (59.8-66.3)	6.9 (1.7-28.1)	5.6 (3.2-9.9)
Solid cancer	511	9557	551	3.3 x 10 ⁶	300.4 (272.6-334.6)	32.2 (7.8-132.2)	22.9 (11.9-44.3)
HIV/AIDS	515	8726	374	2.1 x 10 ⁶	422.9 (378.3-479.4)	48.8 (7.9-302.3)	48.4 (24.8-94.6)
Hematological cancer	265	4928	155	1.0 x 10 ⁶	503.1 (422.2-622.3)	52.2 (7.9-345.6)	38.3 (15.9-92.2)
Alcohol abuse	518	9163	1464	9.1 x 10 ⁶	100.4 (94.1-107.7)	11.5 (2.2-60.8)	11.4 (5.9-21.9)
≥ 1 condition ^e							
HIV/AIDS or hematological cancer not included	1598	29,167	9330	55.8 x 10 ⁶	52.3 (50.5-54.3)	5.7 (1.9-17.4)	3.9 (2.1-6.9)
Any condition	2765	50,208	9597	57.3 x 10 ⁶	87.5 (84.5-90.8)	9.6 (2.9-31.5)	7.4 (3.2-16.9)
≥ 2 condition ^e							
HIV/AIDS or hematological cancer not included	620	11,536	1909	11.0 x 10 ⁶	104.5 (98.4-111.3)	11.7 (3.3-42.1)	7.5 (2.9-19.6)
Any condition	815	14993	2025	11.7 x 10 ⁶	128.4 (121.0-136.7)	14.5 (4.1-50.6)	9.6 (3.8-24.2)

NOTE. ABCs, Active Bacterial Score surveillance; CI, confidence interval; NHIS, National Health Interview Survey

^a Incidence rates were calculated with data on white adults, black adults and adults of other races. All adjusted and unadjusted RRs were calculated after exclusion of data on adults of other races.

^b RR represents the likelihood of invasive pneumococcal disease in adults with chronic illness, compared with that in healthy adults.

^c All *P* values are significant (*P* < 0.05).

^d Adjusted RRs are from a multivariate model that included age (< 50 years vs ≥ 50 years), race (black or white) and the other medical conditions evaluated.

^e RRs are not adjusted for medical conditions.

D'altro canto, numerose ricerche hanno delineato la probabilità di avere complicanze a carico dell'apparato cardiovascolare quale conseguenza dell'aver contratto una CAP. Uno studio effettuato in Catalogna tra adulti ospedalizzati per CAP ha rilevato che, su circa 3900 soggetti esaminati, l'8% ha avuto uno o più eventi cardiaci associati durante il ricovero (con 199 casi di aritmie peggiorate o di nuova comparsa, 118 casi di insufficienza cardiaca congestizia peggiorati o di nuova comparsa, 30 casi di infarto del miocardio). In base all'analisi multivariata, i fattori indipendentemente associati con più elevata probabilità di eventi cardiaci nei pazienti con CAP erano età avanzata, pregressa cardiopatia cronica, diabete mellito, malattie renali croniche, malattie cerebrovascolari, shock settico, tachicardia, anemia, ipoalbuminemia, polmonite multi lobare e stato mentale alterato. Anche l'aver contratto una polmonite pneumococcica era un fattore indipendente associato ad una più elevata probabilità di eventi cardiaci⁴¹.

Uno studio effettuato a Taiwan sul rischio di sindrome acuta coronarica in pazienti con polmonite pneumococcica rispetto a controlli senza polmonite dimostra un rapporto tra i tassi di incidenza del 92% superiore per i malati con polmonite, con un rischio relativo di sviluppare una sindrome acuta coronarica nei 3 mesi successivi alla polmonite di 3,9 volte superiore⁴².

La revisione sistematica di letteratura e metanalisi eseguita nel 2011 da Corrales-Medina et al. in alcune migliaia di pazienti affetti da CAP riporta una percentuale complessiva di complicanze cardiache pari al 17,7%, di insufficienze cardiache del 14,1%, di sindromi acute coronariche del 5,3% e di incidenza di aritmie cardiache del 4,7%⁴³.

Si comprende quindi come vi sia necessità di prevenire sia le patologie pneumococciche nei soggetti con pre-esistenti malattie cardiovascolari, sia di impedire nei soggetti sani di età avanzata, o di qualsiasi età con patologie croniche la possibile evoluzione verso complicanze a carico del cuore. In tale ambito la vaccinazione anti-pneumococcica può giocare un ruolo cruciale insieme alla vaccinazione anti-influenzale stagionale.

EVIDENZE DI EFFICACIA DEL VACCINO ANTI-PNEUMOCOCCICO POLISACCARIDICO

Il vaccino anti-pneumococcico poliaccaridico 23-valente (PPV23) ha dimostrato un'efficacia protettiva tra il 50 e l'80% nei confronti delle IPD, mentre più controverse sono sempre state le evidenze di protezione nei confronti delle CAP non batteriemiche. Come noto, il vaccino polisaccaridico stimola direttamente l'immunità umorale del comparto linfocitario B senza coinvolgimento dei linfociti T, mancando pertanto dell'effetto di induzione della memoria immunologica. Ciò comporta l'opportunità di rivaccinare i soggetti già immunizzati a distanza di 3-5 anni da una prima dose.

I dati sull'effetto protettivo di PPV23 nei confronti delle complicanze cardiovascolari delle CAP sono non univoci. Uno studio caso-controllo condotto in Canada da Lamontagne et al. aveva indicato un importante effetto protettivo del vaccino sull'infarto del miocardio, con un'odds ratio aggiustato pari a 0,53 rispetto ai controlli⁴⁴. Tuttavia, il fatto che l'effetto protettivo aumenti in tale studio con il trascorrere del tempo contrasta con le modalità di protezione proprie del vaccino, tanto da fare pensare ad un effetto di confondimento presente nella ricerca. Uno studio prospettivo condotto presso l'Organizzazione di Management della Salute Kaiser Permanente in California non ha evidenziato alcun effetto protettivo di PPV23 nei confronti di infarto del miocardio e dell'ictus dopo aggiustamento dei risultati in base al propensity score. Al contrario, uno studio prospettivo condotto ad Hong Kong su soggetti di età ≥65 anni con condizioni di cronicità vaccinati e non vaccinati, indica un effetto protettivo di vaccinazione influenzale e pneumococcica polisaccaridica a 64 settimane di follow-up, con rischio relativo ridotto di morte (RR= 0.65), polmonite (RR=0.57), ictus ischemico (RR=0.67), infarto del miocardio (RR=0.52), ospedalizzazioni per malattie coronariche (RR=0.45) e in terapia intensiva (RR=0.45) per chi era vaccinato con due vaccini rispetto ai non vaccinati. Tutti i risultati erano statisticamente

significativi⁴⁵.

Un'ulteriore ricerca ha indagato sui potenziali fattori confondenti riguardo all'effetto della vaccinazione sulla sindrome coronarica acuta in corso di polmonite. I risultati, anche dopo aggiustamento, non riescono a spiegare l'effetto con una serie di fattori di confondimento tradizionali, tanto che la riduzione del rischio permane a valori di 0.42. Tuttavia, gli Autori concludono che un probabile 'effetto vaccinato sano' avrebbe fatto sovrastimare l'efficacia del PPV23 sugli eventi coronarici acuti, effetto che comunque almeno in parte sarebbe presente⁴⁶. Più recentemente, uno studio effettuato in Catalogna (studio CAPAMIS) su un grande campione di soggetti precedentemente vaccinati (entro 5 anni prima) con PPV23 è stato paragonato con non vaccinati per quanto riguarda ospedalizzazione per CAP batteriemiche, non batteriemiche e totali (circa 27.000 soggetti sottoposti a follow-up). Il dato complessivo non ha confermato l'efficacia del vaccino polisaccaridico contro le forme di polmonite invasiva, non batteriemica e da tutte le cause, Tuttavia, considerando i soggetti vaccinati durante lo svolgimento dello studio, è stato possibile evidenziare un effetto protettivo contro tutte le forme di CAP sopra menzionate (62%; 48%; 25%, rispettivamente). Ciò potrebbe essere interpretato come effetto protettivo di PPV23 nei periodi immediatamente successivi alla vaccinazione⁴⁷.

In conclusione, si può affermare che, pur essendo complesso valutare il reale impatto della vaccinazione pneumococcica con PPV23 per la difficoltà di controllare i diversi fattori di confondimento, un effetto protettivo nei confronti delle patologie cardiovascolari è estremamente probabile, sia pure se a livelli inferiori rispetto a quanto indicato da alcuni studi.

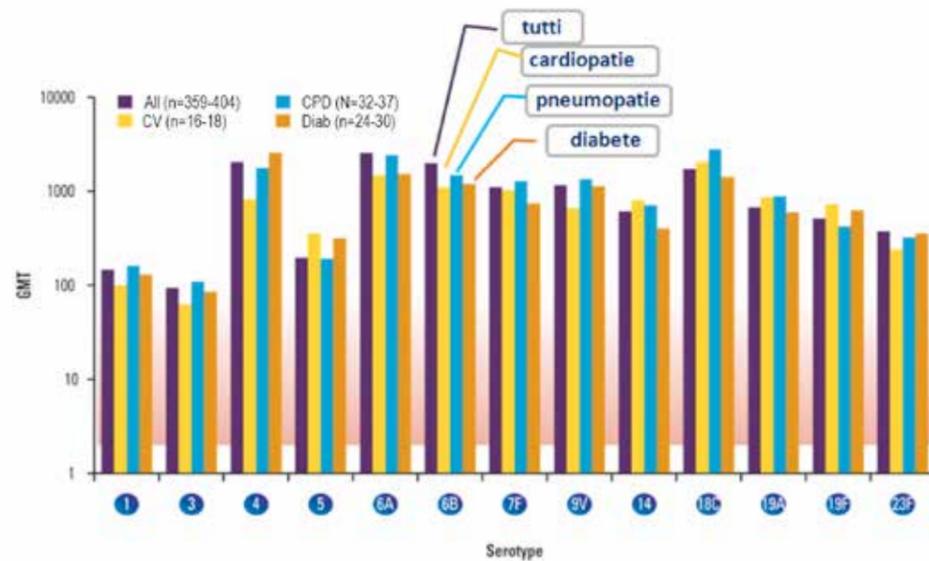
LE POTENZIALITÀ PREVENTIVE DEL VACCINO CONIUGATO 13-VALENTE

L'introduzione dei vaccini coniugati contro lo pneumococco nell'utilizzo routinario prima nei bambini e, più recentemente, negli adulti ed anziani, ha costituito un notevole avanzamento delle potenzialità preventive delle malattie pneumococciche e delle loro complicanze. Tali vaccini sono infatti in grado di stimolare una risposta T-dipendente, con instaurazione della memoria immunologica e possibilità di sierconversione anche nel bambino sotto i due anni di età, incapace invece di rispondere alla somministrazione di PPV23. Lo studio registrativo del vaccino coniugato 13-valente (PCV13) ha previsto una comparazione dei titoli anticorpali raggiunti in due gruppi di soggetti vaccinati, rispettivamente, con vaccino PCV13 e PPV23, che hanno coinvolto, in un primo studio, soggetti 'naive', e in un secondo, invece, soggetti già vaccinati almeno da 5 anni con PPV23. Lo scopo era valutare se il vaccino coniugato fosse non inferiore al polisaccaridico puro per risposta ai sierotipi comuni tra i due prodotti. Entrambi gli studi hanno dimostrato una superiore immunogenicità (attività opsonofagocitica o OPA) del vaccino coniugato 13 valente rispetto al vaccino polisaccaridico 23 valente 1 mese dopo la vaccinazione. Infatti, nei soggetti mai vaccinati in precedenza, il titolo di PCV13 è risultato non inferiore per tutti i sierotipi in comparazione, e anche superiore a quello determinato da PPV23 per 8/12 sierotipi (titoli comparabili per gli altri 4 sierotipi)⁴⁸. Nei soggetti che avevano precedentemente ricevuto una dose di vaccino polisaccaridico, i titoli OPA erano superiori per i riceventi PCV13 per 10 dei 12 sierotipi comuni. Peraltro, nei gruppi in comparazione erano presenti individui con fattori di rischio particolari, inclusi soggetti con malattie cardiovascolari croniche. I titoli anticorpali raggiunti nei malati cronici erano comparabili a quelli riscontrati nella popolazione sana della stessa fascia di età (Figura 4).

A marzo 2014 sono stati presentati i primi dati di efficacia sul campo del vaccino PCV13 in soggetti anziani derivanti dallo studio CAPITA (Community-Acquired Pneumonia Immunization Trial in Adults) effettuato in Olanda. Si è trattato di uno studio randomizzato 1:1 in cui circa 85.000 soggetti ≥65 anni di età hanno ricevuto il vaccino o il placebo (la maggior parte di individui di entrambi i gruppi era comunque vaccinata contro l'influenza stagionale). Il risultato del trial è stato la dimostrazione di un'efficacia protettiva nella popolazione per protocollo pari a 45.5% (95% c.i.: 21.8-62.5%) nei confronti del primo episodio di CAP pneumococcica confermata dovuta ai sierotipi vaccinali, di efficacia protettiva

Figura 4

Riposta anticorpale (titolo geometrico medio di attività opsono-fagocitica- OPA) alla vaccinazione con PCV13 in soggetti naïve di età 50-64 anni con co-morbidità



del 45.0% (95% c.i.: 14.2-65.3%) contro il primo episodio confermato di CAP pneumococcica non batteri- emica dovuta ai sierotipi vaccinali, e del 75.0% (95% c.i.: 41.4-90.8%) nei confronti del primo episodio di malattia invasiva pneumococcica (IPD) dovuta ai sierotipi vaccinali⁴⁹.

Il dato appena riportato apre nuove prospettive, con elevate probabilità di un ben più sostanziale impatto anche per la prevenzione delle malattie cardiovascolari nei soggetti affetti da CAP pneumo- coccica rispetto alla vaccinazione con il solo vaccino PPV23. Sarà necessario valutare il potenziale pre- ventivo sia della sola vaccinazione con PCV13, sia della schedula sequenziale PCV13 – PPV23 (da sommi- nistrare a distanza minima di 8 settimane da PCV13, preferibilmente a distanza di 1 anno.

NOTA BENE: il vaccino PCV13 deve sempre essere somministrato per primo in una schedula vaccinale sequenziale). Esperienze di vaccinazione sia nei gruppi a rischio per patologie croniche, sia nella popo- lazione generale potranno evidenziare nel prossimo futuro la rilevanza dei nuovi strumenti vaccinali contro lo pneumococco nei confronti delle patologie dell'apparato cardiovascolare.

4 LA VACCINAZIONE ANTI HERPES ZOSTER: INTERESSANTI EVIDENZE

Prof. Giovanni Gabutti

L'Herpes Zoster (HZ) è una malattia virale acuta causata dalla riattivazione del virus varicella-zoster (VZV), un herpes virus ubiquitario che, dopo l'infezione primaria (varicella), persiste in modo asinto- matico nei gangli sensoriali⁵⁰.

L'unico serbatoio di infezione è rappresentato dall'uomo ed il VZV si trasmette per via aerogena o per contatto con le lesioni cutanee di un paziente affetto da varicella o HZ. Dopo l'infezione primaria il virus diffonde mediante una viremia bifasica e raggiunge la cute; segue il caratteristico esantema con un susseguirsi di varie gittate di elementi per 3-4 giorni⁵¹. Nei soggetti immunocompromessi è possibile un prolungamento della moltiplicazione virale in tutti gli organi ed apparati con possibili quadri clinicamente gravi, quali polmoniti, encefaliti, cerebelliti⁵². Durante la risoluzione della varicel- la, VZV si latenzizza a livello dei gangli sensoriali ove, nella maggioranza dei casi, permane per tutta la vita dell'ospite. In circa un quarto degli individui infetti, di solito durante l'età adulta, la riattivazio- ne del virus determina un quadro clinico denominato Herpes Zoster.

Il rischio di sviluppare HZ nelle persone esposte a VZV varia dal 10% al 30%, con una maggiore inci- denza per gli individui più anziani e in soggetti immunocompromessi⁵³. Sulla base dei dati disponi- bili, anche alcune condizioni mediche sottostanti tra cui il diabete e la Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva (BPCO) si associano ad un aumentato rischio di Herpes Zoster, che in ogni caso aumenta con l'aumentare dell'età⁵⁴.

La slatentizzazione è strettamente correlata ad un decadimento dell'immunità cellulo-mediata (CMI) a sua volta inversamente proporzionale all'età. Il virus si moltiplica e si diffonde all'interno del ganglio, causando necrosi neuronale e intensa infiammazione, processo che spesso correla con gravi nevralgie.

Il virus viene poi rilasciato dalle terminazioni nervose sensoriali alla cute dove si diffonde per produr- re il caratteristico rash cutaneo vescicolare a grappolo, tipicamente unilaterale (Figure 5 e 6) che, nel paziente immunocompetente, può perdurare per circa 2-3 settimane, complicato spesso da dolore moderato o severo. In una percentuale di pazienti il dolore può persistere anche dopo la guarigione del rash cutaneo, con una durata di alcune settimane e talvolta per mesi o anni. Questa sintoma-

Figura 5 - Herpes zoster: patogenesi

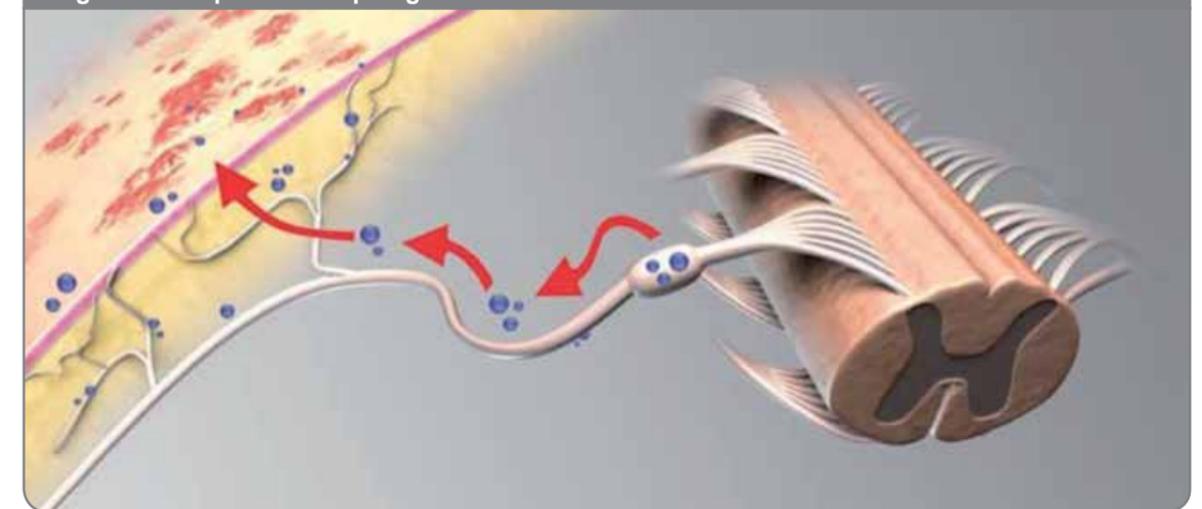
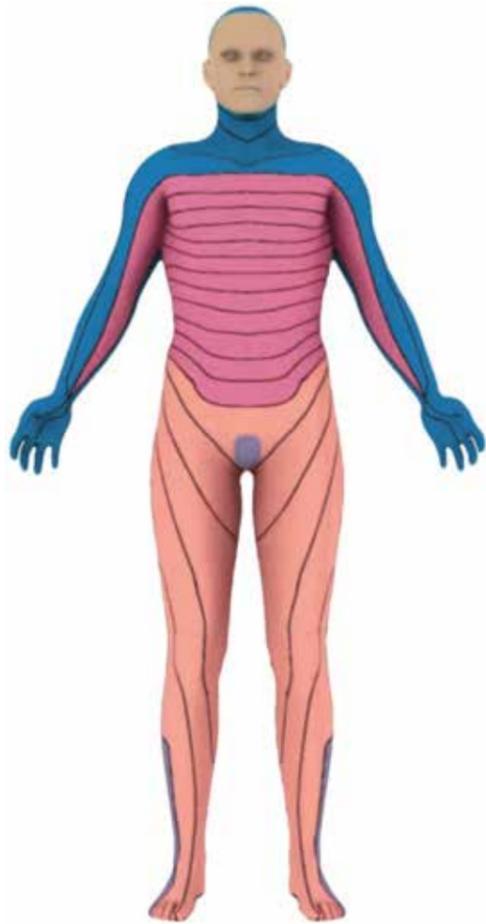


Figura 6 - Herpes zoster: distribuzione dermatomera



tologia, conosciuta come nevralgia post-erpetica (PHN), è definita da dolore persistente oltre i 90 giorni dopo la scomparsa dell'eruzione cutanea e rappresenta una importante causa di stress e disabilità con decadimento della qualità di vita del paziente^{55,56}.

Il decorso della malattia può essere diviso in quattro fasi: prodromica, acuta, subacuta e cronica⁵³. I pazienti con HZ sono contagiosi durante la fase vescicolare del rash, mentre non trasmettono il virus quando si sono formate le croste⁵⁷. Il rash è accompagnato di solito da dolore acuto (fino a 30 giorni dalla comparsa del rash), dovuto al neurotropismo del VZV ed al danno dei tessuti neuronali conseguente alla replicazione virale. Il dolore nella fase acuta viene descritto come pulsante, lancinante, urente o trafittivo e può essere costante o intermittente; molti pazienti presentano allodinia⁵⁸. La fase cronica è invece rappresentata dalla PHN, caratterizzata da un dolore debilitante che può persistere per mesi o anni di intensità moderato-grave (punteggio del dolore ≥ 4 su una scala da 0-10), nonostan-

te vengano trattati con agenti analgesici^{59,60}. L'HZ può correlare con altre complicanze, in particolare negli individui immunodepressi, che includono Zoster disseminato, Zoster oftalmico (HZO) (con emiparesi, mielite e infezione batterica secondaria), encefalite e infiammazione del midollo spinale, paralisi dei nervi cranici e periferici, inclusa la paralisi di Bell e la sindrome di Ramsay Hunt⁶¹. L'HZO deriva dalla riattivazione VZV nella prima branca del nervo trigemino; in questo caso il tasso di complicazioni è elevato^{62,63}. Il segno di Hutchinson, cioè una lesione cutanea che si estende al naso, è presente in circa un terzo dei pazienti con HZO ed è un potente predittore di infiammazione oculare e denervazione corneale⁶⁴. Rara complicanza dell'HZO è l'emiparesi controlaterale ritardata, con mortalità del 20-25% ed una elevata probabilità di sequele neurologiche tra i sopravvissuti, che può verificarsi settimane o mesi (in media sette settimane) dopo l'inizio dell'episodio e si presenta con cefalea ed emiplegia secondaria a ictus sul lato controlaterale dell'eruzione originale⁶⁵. Altra complicanza è la sindrome di Ramsay-Hunt che si verifica quando VZV colpisce il ganglio genicolato del nervo facciale, presentandosi come una paralisi facciale unilaterale accompagnata da un rash vescicolare nel condotto uditivo esterno, nel padiglione auricolare o sulla membrana timpanica, oppure coinvolgendo il palato duro o la lingua. Altri sintomi comprendono malessere e febbre, ipoacusia, tinnito, vertigini e nistagmo⁶⁶.

La rilevanza clinica dell'HZ è confermata anche dalla correlazione positiva tra HZO e ictus ischemico⁶⁷. Uno studio retrospettivo condotto su 658 pazienti con diagnosi di HZO ha mostrato che in

questo gruppo di pazienti, in un periodo di follow-up di 1 anno, l'ictus si era manifestato nell'8,1% dei casi rispetto all'1,7% del gruppo controllo. Il rischio di ictus nei pazienti con HZO è risultato 4,52 volte maggiore rispetto ai controlli⁶⁸. Altre evidenze hanno prodotto ulteriori dati sul tema contribuendo a supportare l'ipotesi etiologica, pur in assenza di una comprensione fisiopatologica precisa dei meccanismi alla base dell'associazione riportata dai ricercatori. È stato osservato, ad esempio, un aumento significativo del rischio di ictus ischemico in soggetti con HZ, in particolare nei primi 14 giorni dall'esordio clinico dell'HZ e nei 3 mesi successivi⁶⁹. Molto recentemente sono stati pubblicati i risultati di due ricerche, entrambe condotte in UK. Nel primo studio è stato riportato un rischio indipendente per patologia vascolare, in particolare ictus, TIA (attacco ischemico transitorio) ed infarto miocardico nei soggetti affetti da HZ prima dei 40 anni di età⁷⁰. La seconda ricerca ha indicato una correlazione tra HZ ed insorgenza di ictus nei 6 mesi successivi allo zoster stesso. Il rischio è risultato particolarmente aumentato nei pazienti affetti da HZO⁷¹. Tra le più recenti evidenze sul tema rischio cardiovascolare ed HZ rientra uno studio retrospettivo condotto negli USA su una popolazione di circa 1 milione di soggetti >66 anni di età per valutare l'associazione tra uso di statine ed incidenza di HZ. Nei 13 anni valutati l'incidenza di HZ è risultata maggiore nei soggetti in trattamento con statine rispetto a coloro che non ne facevano uso (13,25 vs 11.71 per 1000 anni-persona). Questa ricerca sembra indicare che l'utilizzo delle statine è associato con un aumentato rischio di HZ in soggetti anziani; rimane tuttavia da chiarire il meccanismo in base al quale le statine possono promuovere la riattivazione del VZV e se questi dati sono estensibili anche a soggetti più giovani in trattamento con questi farmaci⁷².

La diagnosi e un adeguato trattamento precoce (max entro 72 ore dall'insorgenza del quadro clinico) sono essenziali per ridurre la frequenza e la gravità delle complicanze e migliorare l'outcome dell'infezione. L'HZ e la PHN influenzano negativamente la qualità di vita (QoL) delle persone affette⁷³. L'insieme della sintomatologia tipica (lesioni cutanee e dolore associato) e dei correlati funzionali e sociali possono portare, in caso di cronicizzazione, ad un'alterazione dello stato psicologico del soggetto affetto⁷⁴. L'incidenza età-specifica di HZ nei paesi sviluppati indica che circa il 20-35% degli individui viene colpito dalla riattivazione di VZV durante il corso della vita. Le complicazioni di HZ si verificano nel 13-40% dei casi; la PHN si sviluppa in circa 8-27% degli individui con HZ⁷⁵. La percentuale d'incidenza è età-correlata, risultando quattro volte superiore tra gli individui più anziani (>70 anni) rispetto a quelli di età inferiore (<60 anni)⁷⁶. A livello europeo si stimano approssimativamente 1,7±0,1 milioni di nuovi casi di HZ ogni anno con tassi di incidenza diversificati in base alla fascia d'età considerata (da circa 1/1.000 bambini <10 anni, fino a 10/1.000 in soggetti >80 anni di età)⁷⁷. In Italia si stimano circa 157.000 nuovi casi di HZ all'anno, con un'incidenza annuale di 6,3 per 1.000 persone-anno; il 72,6% dei casi incidenti si registrano in soggetti >50 anni. Il 20,6% e il 9,2% dei pazienti con HZ presenta una PHN a 3 e a 6 mesi. Nel periodo 1999-2005 vi sono state 35.328 ospedalizzazioni con una media di 4.503/anno di cui 543 ricoveri in day hospital. Il 62% dei ricoveri è stato registrato in soggetti >65 anni di età, con una durata media di degenza di 8 giorni per un totale di oltre 22 mila giornate di degenza all'anno⁷⁸.

Durante l'infezione acuta da VZV, viene attivata sia la branca umorale che quella cellulo-mediata del sistema immunitario. Si ritiene che la riattivazione del VZV avvenga quando l'immunità cellulo-mediata (CMI) decade, come negli anziani o in persone immunocompromesse. La correlazione tra età e incidenza di HZ è correlata ad un'immunità CMI contro VZV come risultato di immunosenescenza⁷⁹. Un episodio di zoster acuto determina un incremento della CMI; per questo motivo le recidive sono relativamente rare⁸⁰.

L'approccio terapeutico per il trattamento della fase acuta di HZ, la prevenzione e la cura della PHN costituisce un problema estremamente complesso; i trattamenti farmacologici attualmente disponibili sono spesso non soddisfacenti né risolutivi.

Il burden complessivo dell'HZ sia in termini di morbosità che di complicanze e sequele a breve e

lungo termine, il livello sub-ottimale delle terapie disponibili e gli alti costi correlati con la patologia, hanno indotto a sviluppare un nuovo approccio preventivo mediante vaccinazione.

Il vaccino contro l'herpes zoster a virus vivo attenuato (ceppo Oka), oggi commercialmente disponibile, ha un contenuto antigenico elevato pari ad almeno 19.400 PFU (unità formanti placca), cioè >10 volte rispetto al vaccino pediatrico per la varicella⁸¹. Nel corso degli anni sono stati pubblicati numerosi studi che ne hanno valutato efficacia, effectiveness e sicurezza. L'efficacia clinica del vaccino contro l'HZ è stata dimostrata grazie a due ampi studi di fase III, su oltre 38.000 soggetti di età ≥60 (Shingles Prevention Study, SPS) e 22.000 soggetti di età 50-59 anni (Zostavax Efficacy and Safety Trial, ZEST)^{82,83}. Lo studio SPS ha dimostrato che l'uso del vaccino comporta una riduzione significativa dell'incidenza di HZ del 51,3%, del peso della malattia (BOI) del 61,1% e dell'incidenza della PHN del 66,5%. Lo studio ZEST ha dimostrato l'effetto protettivo del vaccino nella prevenzione dell'HZ pari al 69,8%. I due trial clinici sopra riportati hanno permesso di valutare anche la sicurezza del vaccino zoster che è risultato sicuro e ben tollerato.

I dati disponibili di persistenza della protezione hanno dimostrato che l'efficacia del vaccino declina nel tempo soprattutto in relazione all'invecchiamento dei soggetti valutati⁸⁴. Nel 2004 un sottogruppo di soggetti arruolati nello studio SPS è stato monitorato in due sotto-studi per valutare la persistenza dell'efficacia del vaccino: STPS (Short-term Persistence Substudy) e LTPS (Long-term Persistence Substudy). Nel substudio STPS l'analisi dell'efficacia vaccinale stimata a breve termine è stata pari a 39,6% contro l'incidenza dell'HZ, 60,1% contro l'incidenza di PHN e 50,1% rispetto all'HZ BOI. Lo studio di persistenza a lungo termine LTPS ha stimato una efficacia vaccinale pari a 21% contro l'incidenza dell'HZ, al 35% contro l'incidenza di PHN e pari al 37% rispetto all'HZ BOI^{81,85}. Gli studi di efficacia sul campo post-commercializzazione del vaccino zoster sono stati numerosi e hanno confermato il profilo clinico e di protezione verso l'HZ e la PHN^{86,87}. Uno studio condotto in soggetti affetti da patologie immunomediate (artrite reumatoide, artrite psoriasica, ecc) e/o in trattamento

con farmaci biologici ha dimostrato che il vaccino zoster somministrato nel contesto di terapie con farmaci biologici non è associato ad un aumento a breve termine del rischio di varicella o HZ⁸⁸ (Tabella 5).

Il vaccino zoster è approvato sia dalla FDA negli USA che dall'EMA in Europa ed è attualmente indicato per l'immunizzazione di soggetti di età >50anni per la prevenzione dell'HZ e della PHN. Il vaccino può essere somministrato a soggetti con anamnesi positiva per zoster mentre non ha alcuna valenza terapeutica in pazienti affetti da HZ.

In conclusione questo vaccino costituisce una importante opzione preventiva nei confronti di una patologia ad elevato impatto sulla popolazione e potenzialmente molto invalidante, potendo contribuire ad un migliorato livello della salute e della qualità della vita degli adulti e degli anziani.

Sulla base dei dati scientifici disponibili, si raccomanda un utilizzo del vaccino sia nei soggetti >50 anni di età a rischio (ad eccezione dei soggetti gravemente immunocompromessi) sia in almeno una coorte di popolazione anziana (60 o 65 anni).

Tabella 5 - Efficacia ed effectiveness del vaccino zoster

	Età soggetti	EV/EF HZ	EV/EF PHN
Studi clinici (RCT - efficacia)			
	(SPS - >60 anni) ³²	51,3%	66,5%
	(ZEST - 50-59 anni) ³³	69,8%	-
Studi osservazionali (effectiveness)			
	(>60 anni) ³⁶	55%	-
	(>65 anni) ³⁷	48%	59%
	(>65 anni) ³⁸	49%	-

Legenda

EV: efficacia vaccinale; EF: effectiveness

SPS: Shingles prevention study

ZEST: zoster efficacy and safety trial

5 CONCLUSIONI

Prof.ssa Maria Grazia Modena

Questo nuovo Documento Siprec rappresenta indubbiamente un apporto molto innovativo, come implicito nel titolo, ma anche peculiare, che si inserisce perfettamente nei tasselli del puzzle che SI-PREC sta costruendo da anni per fornire un quadro completo e sempre aggiornato dell'approccio alla Prevenzione Cardiovascolare. Il Servizio Sanitario Nazionale ha previsto, tra le strutture che lo compongono, i Dipartimenti di Prevenzione, che hanno il compito, tra gli altri, di realizzare applicandola, la prevenzione in senso lato. Lavorano per realizzare i progetti e i piani per la prevenzione, decisi, in collaborazione con le Regioni, dal Ministero della Salute. Tra questi vi sono anche progetti che riguardano l'obesità, lo sport, la dieta e, quindi, con forti ripercussioni sulle tematiche cardiovascolari, esattamente come fa, operando al meglio, la S.I.P.R.E.C. Un grande capitolo dei compiti dei Dipartimenti di Prevenzione è rappresentato, come noto, dalla prevenzione vaccinale.

Andando nel merito delle singole vaccinazioni, questo Documento ne ha esaminate tre in relazione alle evidenze, con peso diverso, del loro ruolo nella prevenzione cardiovascolare. La prima ad essere analizzata è stata la vaccinazione anti-influenzale, dal momento che l'influenza è quella caratterizzata dal più rilevante impatto in Sanità Pubblica, essendo responsabile ogni anno di circa 8.000 decessi e oltre 40.000 ospedalizzazioni nel nostro Paese, per lo più concentrati durante la stagione invernale. I soggetti di età superiore ai 65 anni e bambini e adulti affetti da condizioni morbose croniche, fra cui quelle dell'apparato cardiovascolare, sono particolarmente suscettibili alle complicanze della malattia da virus influenzale. Il 90% dei decessi e la maggior parte dei ricoveri dovuti a complicazioni legate all'infezione si verificano in soggetti ultra-65enni, specialmente tra quelli con co-morbidità.

Tuttavia complicanze e decessi correlati all'influenza sono decisamente più frequenti nei pazienti affetti da patologie croniche dell'apparato cardiovascolare rispetto ai pazienti affetti da altre condizioni morbose croniche, poiché l'influenza, oltre che determinare complicanze proprie dell'infezione quali polmonite virale, polmonite batterica secondaria o co-infezioni con altri virus o batteri, è anche in grado di determinare un'esacerbazione della patologia cardiovascolare pre-esistente. La vaccinazione rappresenta il principale strumento di prevenzione primaria dell'influenza. L'organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) indica la prevenzione delle forme gravi e complicate di influenza e la riduzione della mortalità in gruppi ad aumentato rischio quali obiettivi primari delle campagne di immunizzazione stagionale. Ogni anno, il Ministero della Salute raccomanda la somministrazione del vaccino anti-influenzale a tutte le persone con età pari o superiore ai 65 anni di età e alle persone di tutte le età che presentano patologie di base che aumentano il rischio di complicanze da influenza o quelle più esposte al contagio per ragioni professionali.

La seconda ad essere stata esaminata dal Documento è la vaccinazione anti-pneumococcica, che ha caratteristiche decisamente diverse. Malattie cardiache e polmoniti acquisite in comunità sono tra le più diffuse patologie e cause di morte nella popolazione adulta, con una forte tendenza all'incremento con l'avanzare dell'età. La relazione tra malattie cardiovascolari e polmoniti, specie ad eziologia pneumococcica, è biunivoca, nel senso che vi sono dati consolidati in letteratura che dimostrano una più elevata incidenza di malattie pneumococciche in chi sia affetto da patologie croniche, incluse quelle del cuore, mentre, di converso, è evidente come chi sia affetto da CAP abbia un aumento del rischio di complicanze cardiache.

Emerge bene nel Documento come vi sia necessità di prevenire sia le patologie pneumococciche nei soggetti con pre-esistenti malattie cardiovascolari, sia di impedire nei soggetti sani di età avanzata, o di qualsiasi età con patologie croniche, la possibile evoluzione verso complicanze a carico del cuore. In tale ambito la vaccinazione anti-pneumococcica può giocare un ruolo cruciale insieme alla vaccinazione anti-influenzale stagionale. Il PPV23 ha dimostrato un'efficacia protettiva tra il 50 e l'80% nei confronti delle IPD, mentre più controverse sono sempre state le evidenze di protezione nei confronti delle CAP non batteriemiche. Il vaccino polisaccaridico stimola direttamente l'immunità umorale del comparto linfocitario B senza coinvolgimento dei linfociti T. Ciò comporta l'opportunità di rivaccinare i soggetti già immunizzati a distanza di 3-5 anni da una prima dose. L'introduzione dei vaccini coniugati contro lo pneumococco nell'utilizzo routinario prima nei bambini e, più recentemente, negli adulti ed anziani, ha costituito un notevole avanzamento delle potenzialità preventive delle malattie pneumococciche e delle loro complicanze. Tali vaccini sono infatti in grado di stimolare una risposta T-dipendente, con instaurazione della memoria immunologica. Esperienze di vaccinazione sia nei gruppi a rischio per patologie croniche, sia nella popolazione generale potranno evidenziare nel prossimo futuro la rilevanza dei nuovi strumenti vaccinali contro lo pneumococco nei confronti delle patologie dell'apparato cardiovascolare.

Negli USA ad esempio l'ACIP ha raccomandato per gli adulti oltre 65 anni la somministrazione di due vaccini: il vaccino pneumococcico coniugato a 13 componenti e il vaccino pneumococcico polisaccaridico a 23 componenti, che offerti in sequenza offrirebbero una protezione più ampia.

Infine il Documento ha preso in esame la vaccinazione contro l'Herpes Zoster, che è una malattia virale acuta causata dalla riattivazione del virus varicella-zoster, un herpes virus ubiquitario che, dopo l'infezione primaria (varicella), persiste in modo asintomatico nei gangli sensoriali. Dopo l'infezione primaria il virus diffonde mediante una viremia bifasica e raggiunge la cute; segue il caratteristico esantema con un susseguirsi di varie gittate di elementi per 3-4 giorni. Nei soggetti immunocompromessi è possibile un prolungamento della moltiplicazione virale in tutti gli organi ed apparati con possibili quadri clinicamente gravi, quali polmoniti, encefaliti, cerebelliti. Il burden complessivo dell'HZ sia in termini di morbosità che di complicanze e sequele a breve e lungo termine, il livello sub-ottimale delle terapie disponibili e gli alti costi correlati con la patologia, hanno indotto a sviluppare un nuovo approccio preventivo mediante vaccinazione.

Il vaccino contro l'herpes zoster a virus vivo attenuato ha un contenuto antigenico elevato ed è approvato sia dalla FDA negli USA che dall'EMA in Europa ed è attualmente indicato per l'immunizzazione di soggetti di età >50anni per la prevenzione dell'HZ. Il vaccino può essere somministrato a soggetti con anamnesi positiva per zoster mentre non ha alcuna valenza terapeutica in pazienti affetti da HZ. Costituisce una importante opzione preventiva nei confronti di una patologia ad elevato impatto sulla popolazione e potenzialmente molto invalidante, potendo contribuire ad un migliorato livello della salute e della qualità della vita degli adulti e degli anziani. E' quest'ultima, abbiamo visto, la fascia di individui in cui i tre tipi di vaccini esaminati hanno maggiore indicazione di utilizzo e se ne intuisce il grande impatto preventivo per l'aumento dell'età media di sopravvivenza della popolazione.

Un aspetto importante discusso da questo Documento è relato al fatto che, nonostante la mole di evidenze scientifiche e le numerose indicazioni nazionali e internazionali, la copertura vaccinale è ancora largamente insufficiente, in particolare nei soggetti con condizioni mediche ad alto rischio. E se lo è per la vaccinazione antinfluenzale, che è la più conosciuta e raccomandata, possiamo immaginare quanto più siano penalizzate le altre di cui abbiamo trattato. In altri termini mancano una "cultura e una sensibilità vaccinale". Le cause di questa disaffezione nei confronti del vaccino antinfluenzale, e più in generale del calo delle coperture vaccinali registrato negli ultimi anni anche per altri programmi di immunizzazione, sono molteplici e ancora in larga parte sconosciute, sebbene un ruolo chiave sia rappresentato dai difetti della comunicazione in quest'ambito. Le campagne di disinformazione sostenute da gruppi contrari alle vaccinazioni, unite agli episodi di allarmismo ingiustificato su even-

tuali eventi avversi anche gravi associati alla somministrazione di vaccino antinfluenzale, sono fattori determinanti del tasso di adesione a queste pratiche di prevenzione primaria. Ne è un esempio la recentissima vicenda caratterizzata dalla segnalazione di eventi indesiderati gravi o fatali verificatisi in concomitanza con la somministrazione di uno dei vaccini antinfluenzali disponibili per la stagione in corso, la successiva nota Aifa sul divieto di utilizzo di alcuni lotti del preparato, seguite dalle valutazioni effettuate dall'Istituto Superiore di Sanità e dal Comitato di farmacovigilanza dell'EMA, che hanno escluso ogni possibile associazione tra vaccino ed eventi avversi segnalati e ribadito la sicurezza del vaccino stesso, è l'esempio dell'inutile allarmismo scatenato nella nostra Società da simili episodi.

Infine un argomento particolarmente intrigante discusso da questo Documento è l'esistenza di una correlazione tra un evento infiammatorio ed un evento ischemico cardiovascolare. Fra i diversi meccanismi che sembrano determinare questi episodi acuti, quelli più studiati riguardano (1) la risposta infiammatoria sistemica che si sviluppa in seguito all'infezione virale e che sembra portare alla produzione di auto-anticorpi diretti contro lipoproteine modificate a bassa densità, con conseguente sviluppo e progressione della lesione vascolare aterosclerotica, e (2) la diretta colonizzazione da parte del virus della parete del vaso, che sarebbe in grado di innescare una reazione locale autoimmune cellulare attraverso l'attivazione di cellule presentanti l'antigene. Inoltre, numerosi studi hanno confermato l'associazione temporale tra le sindromi coronariche acute e le infezioni respiratorie: entrambe mostrano picchi di incidenza invernali, con simile variabilità stagionale; circa un terzo delle sindromi coronariche acute sono precedute da sintomi respiratori. In soggetti a rischio, l'Influenza e l'Infezione da Pneumococco favoriscono in maniera pesante il meccanismo patogenetico nella genesi della sindrome coronarica acuta. Alcuni studi hanno evidenziato pertanto un beneficio clinico di tipo additivo derivante dalla vaccinazione antinfluenzale e antipneumococcica. In questo' ottica si colloca anche la vaccinazione contro l'H.Z., che contribuisce, senza ombre di dubbio, alla prevenzione dell'Ictus Ischemico, indotto dall'Herpes Zoster Oftalmico come attestato da numerosi studi. Ma non solo; infatti, la malattia erpetica si associa anche ad altre patologie CV, come il TIA e l'Infarto del Miocardio, addirittura in epoca giovanile (prima dei 40 anni).

Concludo con le parole del dottor Sudano, che è stato il proponente di questo Documento, con l'auspicio che un numero sempre maggiore di Professionisti che si occupano di prevenzione, partecipino a sostenere questa pratica che comunque è a tutto vantaggio della salute oltre ad avere un impatto economico per gli enormi risparmi che produce.

Una sempre viva collaborazione tra la nostra Società Scientifica e la Società Italiana d'Igiene e Sanità Pubblica è pertanto particolarmente auspicabile per una maggiore sensibilizzazione degli Operatori della prevenzione sia cardiovascolare, che vaccinale. E questo Documento, opera di tre autorevoli Esperti dell'argomento, ritengo a nome del Presidente e mio personale, rappresenti uno primo passo importante che merita attenzione e divulgazione.

6 BIBLIOGRAFIA

- Biasucci LM 2008, Mauriello A, J Am Coll Cardiol 2005, Buffon A, NEJM 2002, Tanaka A, J Am Coll Cardiol 2005.
- Madjid M et al., Eur Heart J 2007; Warren-Gash C et al., Lancet Infect Dis 2009; Corrales Medina VF et al., Lancet Infect Dis 2010.
- Madjid M et al., European Heart J 2007.
- Kang JH, Ho JD, Chen YH, Lin HC. Increased risk of stroke after a herpes zoster attack: a population-based follow-up study. Stroke. 2009; 40(11):3443-8. Lin HC, Chien CW, Ho JD. Herpes zoster ophthalmicus and the risk of stroke: a population-based follow-up study. Neurology 2010; 74:792-7.
- Gasparini R, Amicizia D, Lai PL, Panatto D. Clinical and socioeconomic impact of seasonal and pandemic influenza in adults and the elderly. Hum Vaccin Immunother. 2012;8(1):21-8.
- Thompson WW, Shay DK, Weintraub E, Brammer L, Bridges CB, Cox NJ, Fukuda K. Influenza-associated hospitalizations in the United States. JAMA. 2004;292(11):1333-40.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Advisory Committee on Immunization Practices; Smith NM, Bresee JS, Shay DK, Uyeki TM, Cox NJ, Strikas RA. Prevention and control of influenza: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Recomm Rep 2006;55:1-41.
- Smith SA, Poland GA. Use of influenza and pneumococcal vaccines in people with diabetes. Diabetes Care 2000;23:95-108
- Ministero della Salute (2013) Prevenzione e controllo dell'influenza, raccomandazioni per la stagione 2013-2014, disponibile al sito: http://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf;jsessionid=a4w3vPc1Efzr-2mCpSQueaA_.sgc4-prd-sal?anno=0&codLeg=49871&parte=1%20&serie=
- Glezen WP, Decker M, Perrotta DM. Survey of underlying conditions of persons hospitalized with acute respiratory disease during influenza epidemics in Houston, 1978-1981. Am Rev Respir Dis 1987;136:550-5
- Reichert TA, Simonsen L, Sharma A, Pardo SA, Fedson DS, Miller MA. Influenza and the winter increase in mortality in the United States, 1959-1999. Am J Epidemiol. 2004;160(5):492-502.
- Fleming DM, Cross KW, Pannell RS. Influenza and its relationship to circulatory disorders. Epidemiol Infect. 2005;133(2):255-62.
- Mackenbach JP, Kunst AE, Looman CW. Seasonal variation in mortality in The Netherlands. J Epidemiol Community Health. 1992;46(3):261-5.
- Naghavi M, Wyde P, Litovsky S, Madjid M, Akhtar A, Naguib S, Siadaty MS, Sanati S, Casscells W. Influenza infection exerts prominent inflammatory and thrombotic effects on the atherosclerotic plaques of apolipoprotein E-deficient mice. Circulation. 2003;107(5):762-8.
- Haidari M, Wyde PR, Litovsky S, Vela D, Ali M, Casscells SW, Madjid M. Influenza virus directly infects, inflames, and resides in the arteries of atherosclerotic and normal mice. Atherosclerosis. 2010;208(1):90-6.
- Van Lenten BJ, Wagner AC, Nayak DP, Hama S, Navab M, Fogelman AM. High-density lipoprotein loses its anti-inflammatory properties during acute influenza infection. Circulation. 2001;103(18):2283-8.
- Gurevich VS, Pleskov VM, Levaya MV. Autoimmune nature of influenza atherogenicity. Ann N Y Acad Sci. 2005;1050:410-6.
- Madjid M, Aboshady I, Awan I, Litovsky S, Casscells SW. Influenza and cardiovascular disease: is there a causal relationship? Tex Heart Inst J. 2004;31(1):4-13.
- Spencer FA, Goldberg RJ, Becker RC, Gore JM. Seasonal distribution of acute myocardial infarction in the second National Registry of Myocardial Infarction. J Am Coll Cardiol. 1998;31(6):1226-33.
- Clayton TC, Capps NE, Stephens NG, Wedzicha JA, Meade TW. Recent respiratory infection and the risk of myocardial infarction. Heart. 2005;91(12):1601-2.
- Mattila KJ. Viral and bacterial infections in patients with acute myocardial infarction. J Intern Med. 1989;225(5):293-6.

22. Meier CR, Jick SS, Derby LE, Vasilakis C, Jick H. Acute respiratory-tract infections and risk of first-time acute myocardial infarction. *Lancet*. 1998;351(9114):1467-71.
23. Clayton TC, Thompson M, Meade TW. Recent respiratory infection and risk of cardiovascular disease: case-control study through a general practice database. *Eur Heart J*. 2008;29(1):96-103.
24. Smeeth L, Thomas SL, Hall AJ, Hubbard R, Farrington P, Vallance P. Risk of myocardial infarction and stroke after acute infection or vaccination. *N Engl J Med*. 2004;351(25):2611-8.
25. Gurfinkel EP, Leon de la Fuente R, Mendiz O, Mautner B. Flu vaccination in acute coronary syndromes and planned percutaneous coronary interventions (FLUVACS) Study. *Eur Heart J* 2004;25:25-31.
26. Gurfinkel EP, de la Fuente RL. Two-year follow-up of the FLU Vaccination Acute Coronary Syndromes (FLUVACS) Registry. *Tex Heart Inst J* 2004;31:28-32.
27. Davis JW, Lee E, Taira DA, Chung RS. Influenza vaccination, hospitalizations, and costs among members of a Medicare managed care plan. *Med Care* 2001;39:1273-1280.
28. Nichol KL, Wuorenma J, von Sternberg T. Benefits of influenza vaccination for low-, intermediate-, and high-risk senior citizens. *Arch Intern Med* 1998;158:1769-76.
29. Naghavi M, Barlas Z, Siadaty S, Naguib S, Madjid M, Casscells W. Association of influenza vaccination and reduced risk of recurrent myocardial infarction. *Circulation* 2000;102:3039-45.
30. Lavalley P, Perchaud V, Gautier-Bertrand M, Grabli D, Amarenco P. Association between influenza vaccination and reduced risk of brain infarction. *Stroke* 2002;33:513-8.
31. Siscovick DS, Raghunathan TE, Lin D, Weinmann S, Arbogast P, Lemaitre RN, Psaty BM, Alexander R, Cobb LA. Influenza vaccination and the risk of primary cardiac arrest. *Am J Epidemiol*. 2000;152(7):674-7.
32. Udell JA, Zawi R, Bhatt DL, Keshtkar-Jahromi M, Gaughran F, Phrommintikul A, Ciszewski A, Vakili H, Hoffman EB, Farkouh ME, Cannon CP. Association between influenza vaccination and cardiovascular outcomes in high-risk patients: a meta-analysis. *JAMA*. 2013;310(16):1711-20.
33. Davis MM, Taubert K, Benin AL, Brown DW, Mensah GA, Baddour LM, Dunbar S, Krumholz HM; American Heart Association; American College of Cardiology; American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation; American Association of Critical Care Nurses; American Association of Heart Failure Nurses; American Diabetes Association; Association of Black Cardiologists, Inc; Heart Failure Society of America; Preventive Cardiovascular Nurses Association; American Academy of Nurse Practitioners; Centers for Disease Control and Prevention and the Advisory Committee on Immunization. Influenza vaccination as secondary prevention for cardiovascular disease: a science advisory from the American Heart Association/American College of Cardiology. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48(7):1498-502.
34. Burney LE. Influenza immunization: Statement. *Public Health Rep*. 1960;75(10):944.
35. Fiore AE, Uyeki TM, Broder K, Finelli L, Euler GL, Singleton JA, Iskander JK, Wortley PM, Shay DK, Bresee JS, Cox NJ; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention and control of influenza with vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2010. *MMWR Recomm Rep*. 2010;59(RR-8):1-62.
36. Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M, Albus C, Benlian P, Boysen G, Cifkova R, Deaton C, Ebrahim S, Fisher M, Germano G, Hobbs R, Hoes A, Karadeniz S, Mezzani A, Prescott E, Ryden L, Scherer M, Syv anne M, Scholte op Reimer WJ, Vrints C, Wood D, Zamorano JL, Zannad F; European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR); ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J*. 2012;33(13):1635-701.
37. Mereckiene J, Cotter S, Nicoll A, Levy-Bruhl D, Ferro A, Tridente G, Zanoni G, Berra P, Salmaso S, O'Flanagan D, O Flanagan D; VENICE Project Gatekeepers Group. National seasonal influenza vaccination survey in Europe, 2008. *Euro Surveill*. 2008;13(43).
38. Ministero della Salute, disponibile al sito: http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pagineAree_679_listaFile_itemName_5_file.pdf
39. Rapporto nazionale Passi 2011: vaccinazione antinfluenzale stagionale, disponibile al sito: <http://www.epicentro.iss.it/passi/rapporto2011/vaccinazioneAntinfluenzale.asp>
40. Kyaw MH, Rose CE Jr, Fry AM, Singleton JA, Moore Z, Zell ER et al. The influence of chronic illnesses on the incidence of invasive pneumococcal disease in adults. *J Infect Dis* 2005; 192: 377-386.
41. Viasus D, Garcia-Vidal C, Manresa F, Dorca J, Gudiol F, Carratal  J. Risk stratification and prognosis of acute cardiac events in hospitalized adults with community-acquired pneumonia. *J Infect* 2013; 66: 27-33.
42. Wang CC, Peng CL, Wang GJ, Sung FC, Kao CH. Pneumococcal pneumonia and the risk of acute coronary syndrome: a population-based cohort study. *Int J Cardiol* 2013 Oct;168(4):4480-4481.
43. Corrales-Medina VF1, Suh KN, Rose G, Chirinos JA, Doucette S, Cameron DW, Fergusson DA. Cardiac complications in patients with community-acquired pneumonia: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *PLoS Med*. 2011; 8: e1001048. doi: 10.1371.
44. Lamontagne F, Garant MP, Carvalho JC, Lanthier L, Smieja M, Pilon D. Pneumococcal vaccination and risk of myocardial infarction. *CMAJ* 2008;179: 773-777.
45. Hung IF, Leung AY, Chu DW, Leung D, Cheung T, Chan CK et al. Prevention of acute myocardial infarction and stroke among elderly persons by dual pneumococcal and influenza vaccination: a prospective cohort study. *Clin Infect Dis* 2010; 51: 1007-1016.
46. Eurich DT, Johnstone JJ, Minhas-Sandhu JK, Marrie TJ, Majumdar SR. Pneumococcal vaccination and risk of acute coronary syndromes in patients with pneumonia: population-based cohort study. *Heart* 2012; 98: 1072-1077.
47. Studio CAPAMIS, Ochoa-Gondor CID 2014.
48. Jackson LA, Gurtman A, van Cleeff M, Jansen KU, Jayawardene D, Devlin C. Immunogenicity and safety of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine compared to a 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in pneumococcal vaccine-naive adults. *Vaccine*. 2013; 31: 3577-3584.
49. Bonten M, Bolkenbaas M, Huijts S, Webber C, Gault S, Gruber W, Grobbee D. Community Acquired Pneumonia Immunisation trial in adults (CAPITA). [Abstract ISPPD - 0541]. *Pneumonia* 2014; 3: 9
50. Cunningham AL, Breuer J, Dwyer DE, Gronow DW, Helme RD, Litt JC, Levin MJ, MacIntyre CR. The prevention and management of herpes zoster. *MJA* 2008; 188: 171-6
51. Arvin AM, Moffat JF, Redman R. Varicella-zoster virus: aspects of pathogenesis and host response to natural infection and varicella vaccine. *Adv Virus Res* 1996; 46: 263-309
52. G. Vaccini e Vaccinazioni. Masson ED, 2^ edizione, 2005: 911-54
53. Volpi A, Gross G, Hercogova J, Johnson RW. Current management of herpes zoster. The European view. *Am J Clin Dermatol* 2005; 6: 317-25
54. Ya-Wen Yang et al. (2011) Risk of herpes zoster among patients with chronic obstructive pulmonary disease: a population-based study. *CMAJ* 183
- Hata A, Kuniyoshi M (2011) Risk of Herpes zoster in patients with underlying diseases: a retrospective hospital-based cohort study. *Infect* 39:537-544 Franco et al. *Igiene e Sanit  Pubblica* 2014
55. Coplan PM, Schmader K, Nikas A, Chan IS, Choo P, Levin MJ, Johnson G, Bauer M, Williams HM, Kaplan KM, Guess HA, Oxman MN. Development of a measure of the burden of pain due to herpes zoster and postherpetic neuralgia for prevention trials: adaptation of the brief pain inventory. *J Pain* 2004; 5: 344-56
56. Johnson RW, Rice ASC. Postherpetic neuralgia. *N Engl J Med* 2014; 371: 1526-33
57. Harpaz R, Ortega.Sanchez IR, Seward JF. Prevention of Herpes Zoster. Recommendations of the Advisory Committee on immunization practices (ACIP). *MMWR* 2008; 57: RR-5
58. Fashner J, Bell AL. Herpes Zoster and postherpetic neuralgia: prevention and management. *AFP* 2011; 83: 1432-7
59. Dworkin RH, Gnann JW Jr, Oaklander AL, Raja SN, Schmader KE, Whitley RJ. Diagnosis and assessment of pain associated with herpes zoster and postherpetic neuralgia. *J Pain* 2008, 9(S1): S37-S44
60. Nalamachu S, Morley-Forster P. Diagnosing and managing postherpetic neuralgia. *Drugs Aging* 2012; 29: 863-9
61. Levi M, Bellini I, Capecci L, Pieri L, Bechini A, Boccalini S, Callaioli S, Gasparini R, Panatto D, Tiscione E, Bonanni P. The burden of disease of Herpes Zoster in Tuscany. A retrospective search of hospital discharge records, 2002-2012. *Hum Vaccin Immunother*. 2014 Aug 19:e35859. (Epub ahead of print)
62. Opstelten W, Zaal MJ. Managing ophthalmic

- herpes zoster in primary care. *BMJ* 2005; 331: 147-51
63. Yawn BP, Wollan PM, St Sauver JL, Butterfield LC. Herpes Zoster-- Eye complications: rates and trends. *Mayo Clin Proc* 2013; 88: 562-70
64. Carter WP III, Germann CA, Baumann MR. Ophthalmic diagnoses in the ED: herpes zoster ophthalmicus. *Am J Emerg Med* 2008; 26: 612-7
65. Fukutake T, Hatakeyama H, Shinotoh H, Hattori T. Herpes zoster ophthalmicus and delayed contralateral hemiparesis: a case of ipsilateral midbrain involvement. *Eur Neurol* 1998; 40: 57-8
66. Johnson RW, Wasner G, Saddier P, Baron R. Herpes zoster and postherpetic neuralgia: optimizing management in the elderly patient. *Drugs Aging* 2008; 25: 991-1006
67. Kang JH, Ho JD, Chen YH, Lin HC. Increased risk of stroke after a Herpes Zoster attack. A population-based follow-up study. *Stroke* 2009; 40: 3443-8
68. Lin HC, Chien CW, Ho JD. Herpes zoster ophthalmicus and the risk of stroke: a population-based follow-up study. *Neurology* 2010; 74: 792-7
69. Sreenivasan N, Basit S, Wohlfarth J, Pasternak B, Munch TN, Nielsen LP, Melbye M. The short- and long-term risk of stroke after Herpes Zoster. A nationwide population-based cohort study. *Plos One* 2013; 8: e69156
70. Breuer J, Pacou M, Gauthier A, Brown MM. Herpes zoster as a risk factor for stroke and TIA: a retrospective cohort study in the UK. *Neurology* 2014; 82: 206-12
71. Langan SM, Minassian C, Smeeth L, Thomas SL. Risk of stroke following herpes zoster: a self-controlled case-series study. *Clin Infect Dis* 2014; 58: 1497-503
72. Antoniou T, Zheng H, Singh S, Juurlink DN, Mamdani MM, Gomes T. Statins and the risk of herpes zoster: a population-based cohort study. *CID* 2014; 58: 350-6
73. Bricout H, Perinetti E, Marchettini P, Ragni P, Zotti C, Gabutti G, Volpi A, Franco E. Burden of herpes zoster-associated chronic pain in Italian patients aged 50 years and over (2009-2010): a GP-based prospective cohort study. *BMC Infect Dis* 2014 Dec 6; 14(1): 637 (Epub ahead of print)
74. Johnson RW, Bouhassira D, Kassianos G, Leplège A, Schmader KE, Weinke T. The impact of herpes zoster and post-herpetic neuralgia on quality of life. *BMC Med* 2012; 8: 37
75. Franco E, Gabutti G, Bonanni P, Conversano M, Valente S, Ferro A, Icardi G, Volpi A, Maggi S, Rossi A, Scotti S, Vitale F, Greco D. Herpes zoster and its prevention in Italy. Scientific consensus statement. *Ig Sanita Pubbl* 2014; 70: 111-27
76. Yawn BP, Gildea D. The global epidemiology of herpes zoster. *Nurology* 2013; 81: 927-30
77. Pinchinat S, Cebrián-Cuenca AM, Bricout H, Johnson RW. Similar herpes zoster incidence across Europe: results from a systematic literature review. *BMC Infect Dis* 2013; 13: 170
78. Gabutti G, Franco E, Bonanni P, Conversano M, Ferro A, Lazzari M, Maggi S, Rossi A, Scotti S, Vitale F, Volpi A, Greco D. Reducing the burden of herpes zoster in Italy. *Hum Vaccin Immunother* 2014 Aug 7: e34363 (epub ahead of print)
79. Gaillat J, Gajdos V, Launay O, Malvy D, Demoures B, Lewden L, Pinchinat S, Derrough T, Sana C, Caulin E, Soubeyrand B. Does monastic life predispose to the risk of Saint Anthony's fire (herpes zoster)? *CID* 2011; 53: 405-10
80. Tseng HF, Chi M, Smith N, Marcy SM, Sy LS, Jacobsen SJ. Herpes zoster vaccine and the incidence of recurrent herpes zoster in an immunocompetent elderly population. *J Infect Dis* 2012; 206: 190-6
81. Herpes Zoster vaccine (live). Zostavax Summary of product characteristics 2014. Revision 02 December 2014
82. Oxman MN, Levin MJ, Johnson GR, Schmader KE, Straus SE, Gelb LD, Arbeit RD, Simberkoff MS, Gershon AA, et al. A vaccine to prevent Herpes Zoster and Post-Herpetic Neuralgias in older adults. *N Engl J Med* 2005; 352: 2271-84
83. Schmader KE, Levin MJ, Gnann JW jr, McNeil SA, Vesikari T, Betts RF, Keay S, Stek JE, Bundick ND, Su SC, et al. Efficacy, safety and tolerability of herpes zoster vaccine in persons aged 50-59 years. *CID* 2012; 54: 922-8
84. Li X, Zhang JH, Betts RF, Morrison VA, Xu R, Itzler RF, Acosta CJ, Dasbach EJ, Pellisier JM, Johnson GR, Chan IS. Modeling the durability of Zostavax vaccine efficacy in people >60 years of age. *Vaccine* 2014 Nov & pii: S0264-410X(14)01429-7 (Epub ahead of print)
85. Schmader KE, Oxman MN, Levin MJ, Johnson G, Zhang JH, Betts R, Morrison VA, Gelb L, Guatelli JC, Harbecke R, et al. Persistence of the efficacy of Zoster vaccine in the Shingles Prevention Study and the short-term persistence sub-study. *Clin Infect Dis* 2012; 55: 1320-8
86. Tseng HF, Smith N, Harpaz R, Bialek SR, Sy LS, Jacobsen SJ. Herpes zoster vaccine in older adults and the risk of subsequent Herpes Zoster disease. *Jama* 2011; 305: 160-6
87. Langan SM, Smeeth L, Margolis DJ, Thomas SL. Herpes zoster vaccine effectiveness against incident herpes zoster and post-herpetic neuralgia in an older US population: a cohort study. *PLoS Medicine* 2013; 10(4): e1001420
88. Zhang J, Xie F, Delzell E, Chen L, Winthrop KL, Lewis JD, Saag KG, Baddley JW, Curtis JR. Association between vaccination for herpes zoster and risk of herpes zoster infection among older patients with selected immune-mediated diseases. *JAMA* 2012; 308: 43-9

