

Dichiarazione Autocertificazione Docente /Relatore

ASSENZA CONFLITTO D'INTERESSE

Il Sottoscritto Giancarlo ICARDI, in qualità di relatore, ai sensi dell'art. 76, comma 4 dell'Accordo Stato- Regioni del 2 febbraio 2017 e del paragrafo 4.5. del Manuale nazionale di accreditamento per l'erogazione di eventi ECM,

dichiara

che negli ultimi due anni ha avuto rapporti anche di finanziamento con soggetti portatori di interessi commerciali in campo sanitario:

- MSD
- Pfizer
- GSK
- Sanofi
- Seqirus
- Janssen
- Moderna



La vaccinazione per Herpes zoster: chi, come, quando e perché?

Giancarlo Icardi



Dipartimento di Scienze della Salute - Università di Genova
U.O. Igiene, Policlinico San Martino - IRCCS Genova



CHI E PERCHE'



OVERVIEW: Epidemiologia di Herpes Zoster

1,7 milioni di casi di
HZ ogni anno

due terzi dei casi
si verificano in
individui di età
>50 anni

l'incidenza
dell'HZ è simile
in tutto il mondo

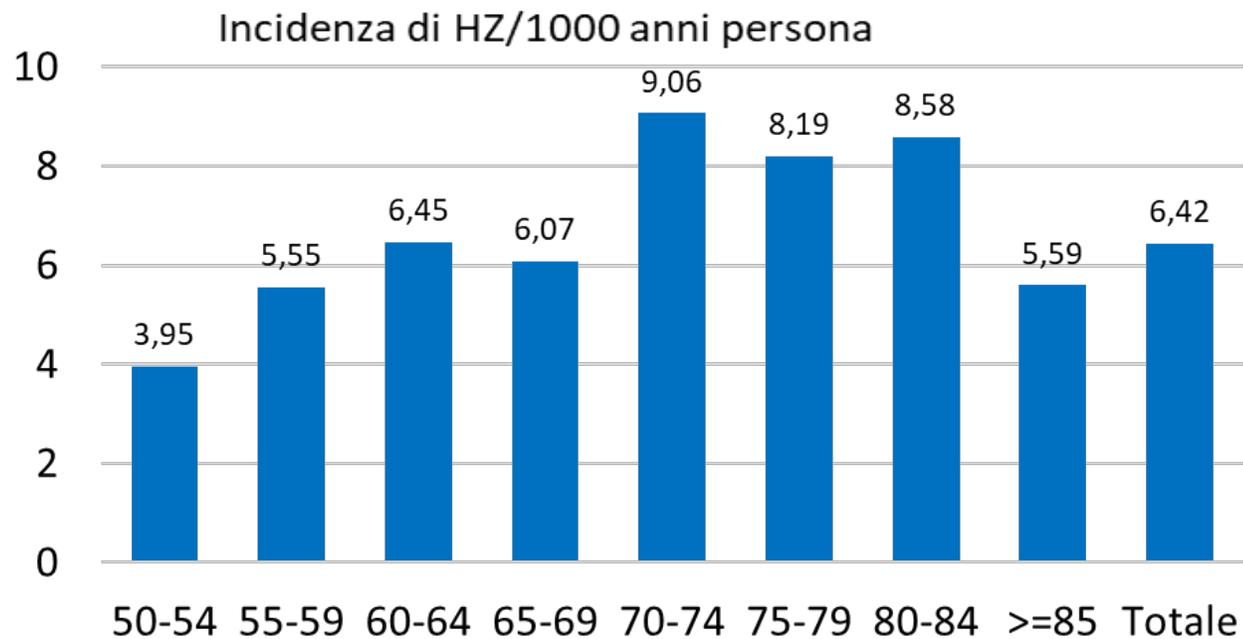
circa 1 persona su 4
sviluppa HZ nel
corso della vita

Incidence of herpes zoster and post-herpetic neuralgia in Italy: Results from a 3-years population-based study

Cristiano Alicino, Cecilia Trucchi, Chiara Paganino, Ilaria Barberis, Sara Boccalini, Domenico Martinelli, Barbara Pellizzari, Angela Bechini, Andrea Orsi, Paolo Bonanni, Rosa Prato, Stefania Iannazzo & Giancarlo Icardi

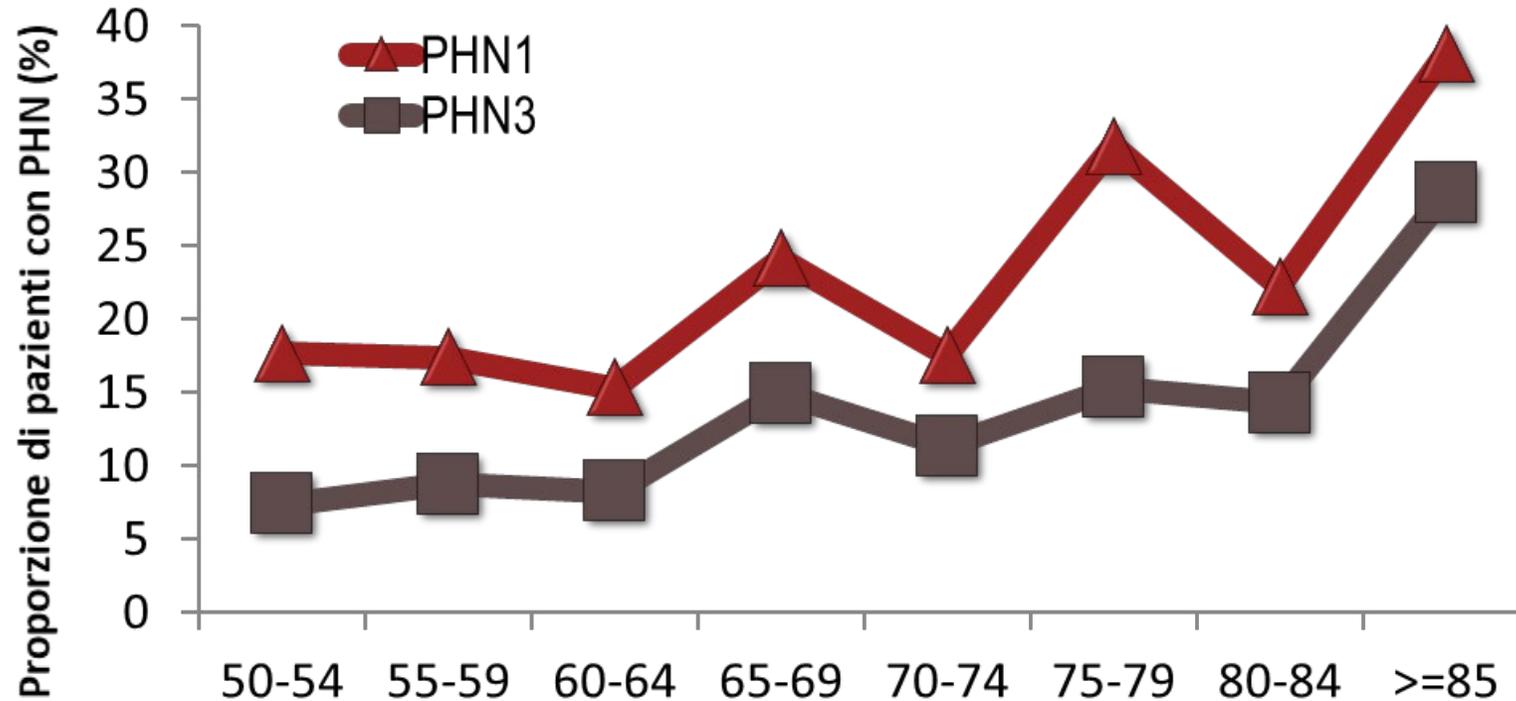
- 56 MMG (2013-2015)
- Liguria, Puglia, Toscana e Veneto
- 598 casi di HZ \geq 50 anni di età

- Dati anagrafici
- Dati anamnestici
- Dati clinici riferiti all'episodio di Herpes Zoster (questionario DN4)
- Dati sulla terapia
- Dati sul percorso terapeutico-assistenziale
- Dati su onere sociale
- Dati su percezione del dolore (questionario BPI)
- Dati su qualità della vita (questionario EQ-5D)



Incidence of herpes zoster and post-herpetic neuralgia in Italy: Results from a 3-years population-based study

Cristiano Alicino, Cecilia Trucchi, Chiara Paganino, Ilaria Barberis, Sara Boccacini, Domenico Martinelli, Barbara Pellizzari, Angela Bechini, Andrea Orsi, Paolo Bonanni, Rosa Prato, Stefania Iannazzo & Giancarlo Icardi

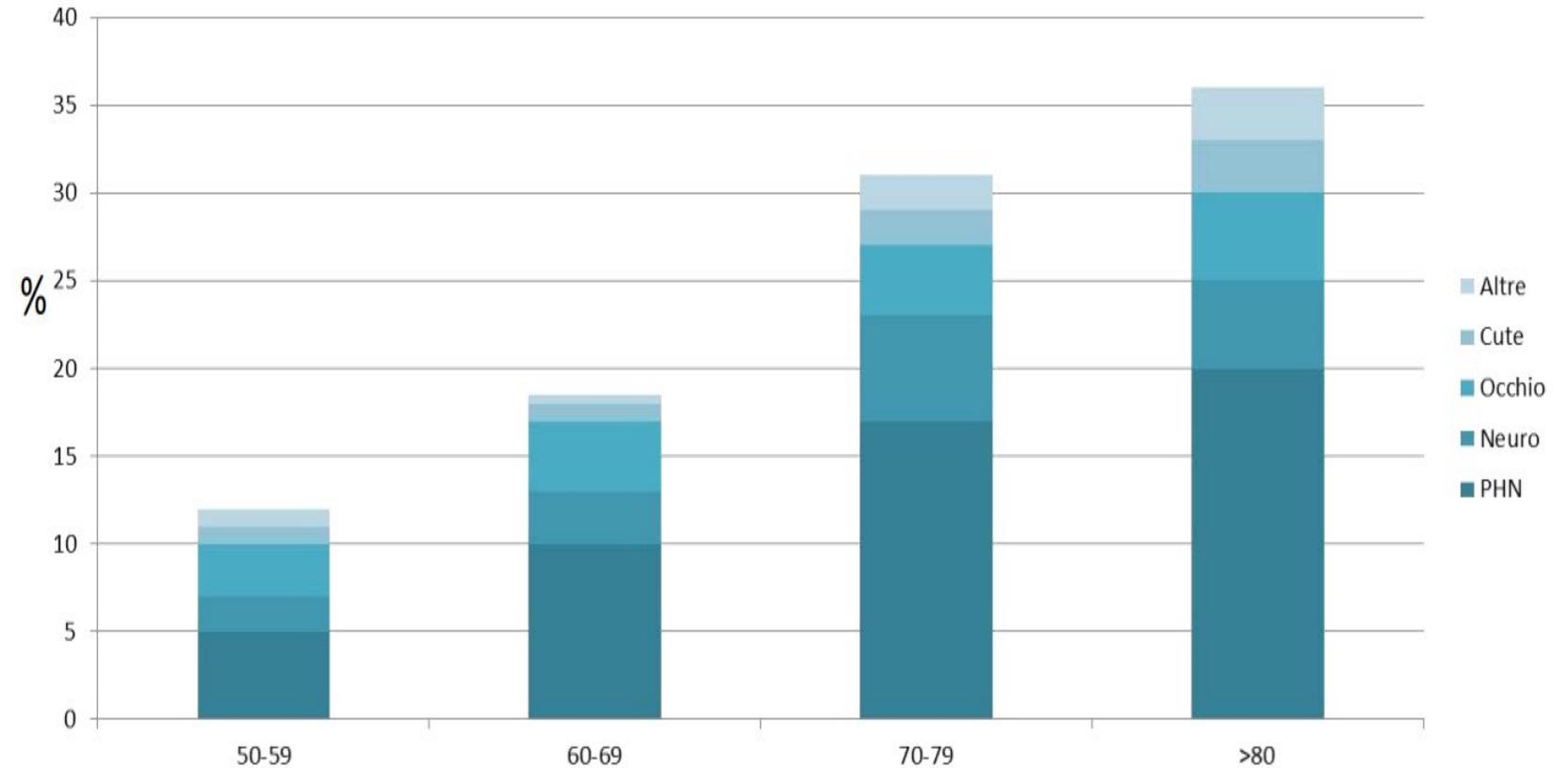


- 22,7% e 12,7% dei casi di HZ ha riportato PHN rispettivamente a 1 (PHN1) e 3 (PHN3) mesi dall'episodio primario
- Lo score DN4 (*Douleur Neuropathique en 4 Questions*) è risultato ≥ 4 nel 46,8% dei pazienti
- Il 38.5% dei pazienti ha iniziato la terapia antivirale a dosaggio appropriato entro le 72 ore dall'inizio dei sintomi
- **Incidenza complessiva 6,42/1000 anni-persona**

Proporzione di casi di HZ con complicanze



Image courtesy of Charles E. Crutchfield III, MD.
Crutchfield
Dermatology, Eagan, MN



Il rischio di HZ e PHN aumenta con l'aumentare dell'età e in presenza di altri fattori di rischio

I principali fattori di rischio per HZ sono rappresentati da:

- L'aumento dell'età, con la fisiologica immunosenescenza, è il principale fattore di rischio (2/3 dei casi di HZ nei soggetti ≥ 50 anni)
- Condizioni di immunodeficienza, come il declino dell'immunità cellulo-mediata (includendo trapianto di midollo osseo o organo solido, tumori ematologici e solidi e HIV/AIDS)
- Farmaci immunosoppressivi, come chemioterapia, corticosteroidi ad alte dosi e agenti biologici
- Sesso, etnia, storia familiare, stress psicologico, malattie autoimmuni (artrite reumatoide, lupus eritematoso sistemico, malattie infiammatorie croniche intestinali)
- Altre comorbidity (insufficienza renale cronica, BPCO, diabete mellito, asma e depressione)
- Infortuni fisici
- Utilizzo di statine

Herpes Zoster: l'impatto sulla progressione delle malattie croniche

Impatto dell'HZ sul potenziale scompenso del DIABETE:

- Il 24% dei pazienti con HbA1c \leq 6.5% prima di una diagnosi di HZ ha mostrato livelli aumentati di HbA1c dopo la diagnosi ($>$ 6.5%)
- I pazienti con diabete hanno mostrato un numero di visite ambulatoriali (RR 1.02; IC 95% 1-1.05), consumo di farmaci (OR 1.03; IC 95% 1.01-1.06), ospedalizzazioni (OR 1.27; IC 95% 1.15-1.41) e un periodo di convalescenza (+37%) significativamente più elevato dopo un episodio di HZ rispetto ai pazienti senza la malattia
- I costi per esecuzione di visite ambulatoriali e consumo di farmaci sono risultati più elevati rispetto ai pazienti senza diabete rispettivamente del +3% e +21%
- I tassi di ricomparsa dell' HZ sono risultati pari a 4.2 per 100 anni-persona in individui senza diabete (IC: 4.1-4.4) e pari a 4.5 per 100 anni-persona in individui con diabete (IC: 4.2-4.7)

Impatto dell'HZ sulla progressione di eventi CEREBROVASCOLARI:

È stato dimostrato un più elevato rischio di ictus (OR 5.84, IC 95% 1.98-8.23) dopo 2/4 settimane dall'infezione e dopo un anno dall'infezione (Hazard ratio 1.35, IC 95% 1.18-1.54)

Impatto dell'HZ sulla progressione di malattie CARDIOVASCOLARI:

È emerso come patologie croniche pre-esistenti quali ipertensione, diabete e iperlipidemia contribuiscano con maggiore frequenza all'insorgenza di disturbi cardiovascolari, quali aritmia e malattie cardiovascolari, dopo un episodio di HZ

Razionale e motivazioni per la prevenzione

- ❑ Impatto epidemiologico rilevante
- ❑ Complicanze frequenti e debilitanti
- ❑ Possibilità sub-ottimale di trattamento delle complicanze
- ❑ Costi per la gestione diagnostica e clinico-terapeutica della persona con Herpes Zoster acuto, ospedalizzazioni, complicanze e costi sociali

COME E QUANDO?



Vaccino Varicella vivo attenuato - ceppo Oka

Il vaccino anti-varicella è stato messo a punto da Takahashi e coll. al Biken Institute di Osaka, Giappone, all'inizio degli anni '70. Il virus venne raccolto da un bambino di 3 anni affetto da varicella, non complicata, il cui cognome era OKA.

Attenuazione del ceppo vaccinale

11 passaggi in culture primarie di fibroblasti polmonari embrionali umani a 34 °C

12 passaggi in fibroblasti di porcellini d'India a 37 °C

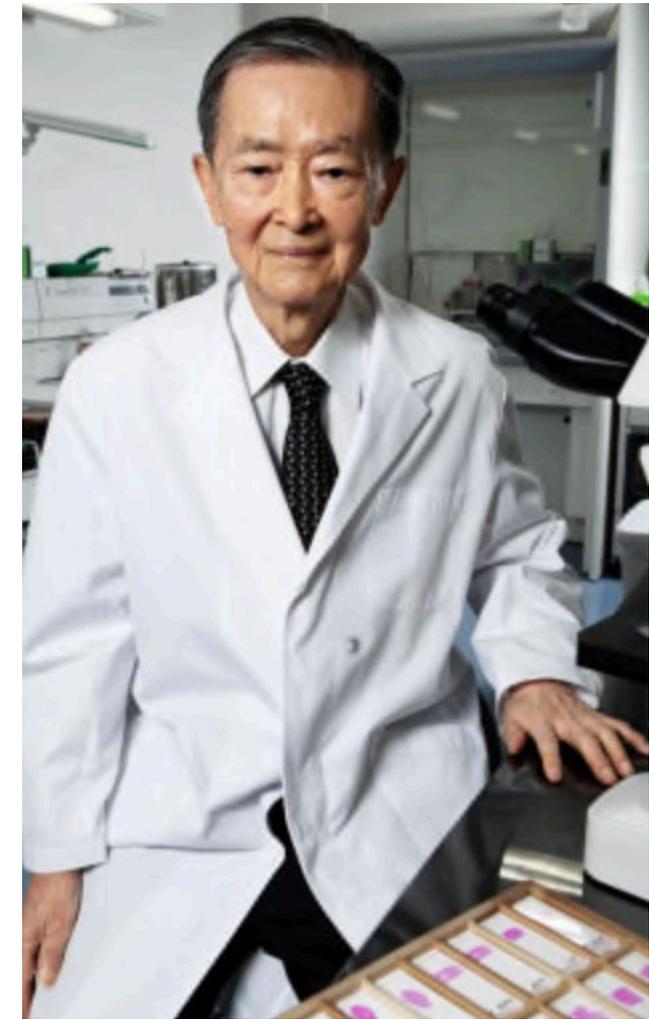
5 passaggi in cellule WI-38 a 37 °C

(Modificato da Gershon, VZV. Prospects for Control, on advances in Pediatric Infectious Disease 1995; 10:100)

Vaccino Varicella vivo attenuato - ceppo Oka



Il doodle di Google dedicato a Michiaki Takahashi, l'inventore del vaccino per la varicella. Lo scienziato nacque il 17 febbraio 1928 a Osaka



Vaccino Zoster vivo attenuato - ceppo Oka

- Autorizzato in Europa (EMA) nel 2006 e in Italia (AIFA) nel 2010
- In commercio in Italia da marzo 2014
- Vaccino contenente > 19.400 UFP (unità formanti placca) per dose, ovvero una quantità di virus almeno 14 volte superiore rispetto a quella della preparazione usata per la prevenzione della varicella

Studi di efficacia:

- *Shingle Prevention Study (SPS)*
- *Zoster Efficacy and Safety Trial (ZEST)*

Vaccino Zoster vivo attenuato

Sintesi dei dati di efficacia ed *effectiveness*

POPOLAZIONE SANA

	Efficacia HZ	Efficacia PHN
Studi clinici(RCT- efficacia)		
SPS – (≥60 anni) (Oxman MN, 2005)	51,3%	66,5%
ZEST – (50-59 anni) (Schmader Ke, 2012)	69,8%	-
Studi osservazionali (<i>effectiveness</i>)		
Tzeng 2011 (≥60 anni)	55%	-
Langan 2013 (≥65 anni)	48%	59%
Marin 2015 (≥60 anni)	54%	61%
Tseng 2016 (≥ 60 anni)	49%	-
Izurieta 2017 (≥65 anni)	37%	63%

POPOLAZIONE IMMUNOCOMPROMESSA O AFFETTA DA PATOLOGIE CRONICHE

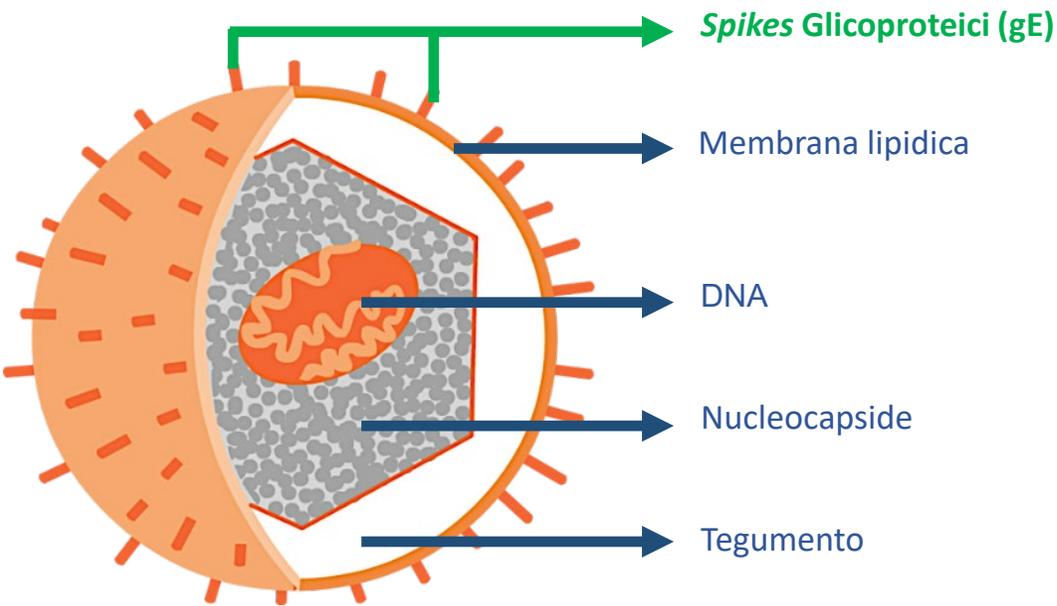
	Efficacia HZ
Studi osservazionali (<i>effectiveness</i>)	
Zhang 2012 (≥60 anni, pazienti affetti da patol. infiammatorie croniche)	49%
Langan 2013 (≥65 anni pazienti affetti da patol. infiammatorie croniche)	39%
Tzeng 2014 (≥60 anni, successiva chemioterapia)	42%
Tzeng 2015 (≥60 anni, pazienti con insufficienza renale stadio terminale)	51%
Langan 2016 (≥65 anni, insufficienza renale cronica)	49%

**Dal 2017, un nuovo vaccino anti-herpes zoster ricombinante (RZV)¹;
Disponibile anche in Italia dal 2021;**



- RZV è indicato per la prevenzione dell'Herpes Zoster (HZ) e della Nevralgia post-erpetica (PHN);
- Adulti di età pari o superiore a 50 anni;
- Adulti di età pari o superiore a 18 anni ad aumentato rischio di HZ;
- Somministrazione per via intramuscolare;
- Scheda a 2 dosi
- Risulta ben tollerato e le reazioni maggiormente osservate includono dolore nel sito di iniezione, mialgia, affaticamento e cefalea.

Struttura del Virus Varicella Zoster (VZV)



Adapted from Zerboni, 2014.²(/p3/para2)(/p4/Figureb)

- ❑ È il più piccolo herpes virus umano¹
- ❑ Composto da membrana **lipidica (envelope)**, **nucleocapside icosaedrico**, **tegumento proteico**, **genoma (DNA)**¹
- ❑ **Le glicoproteine derivano dalla membrana**²



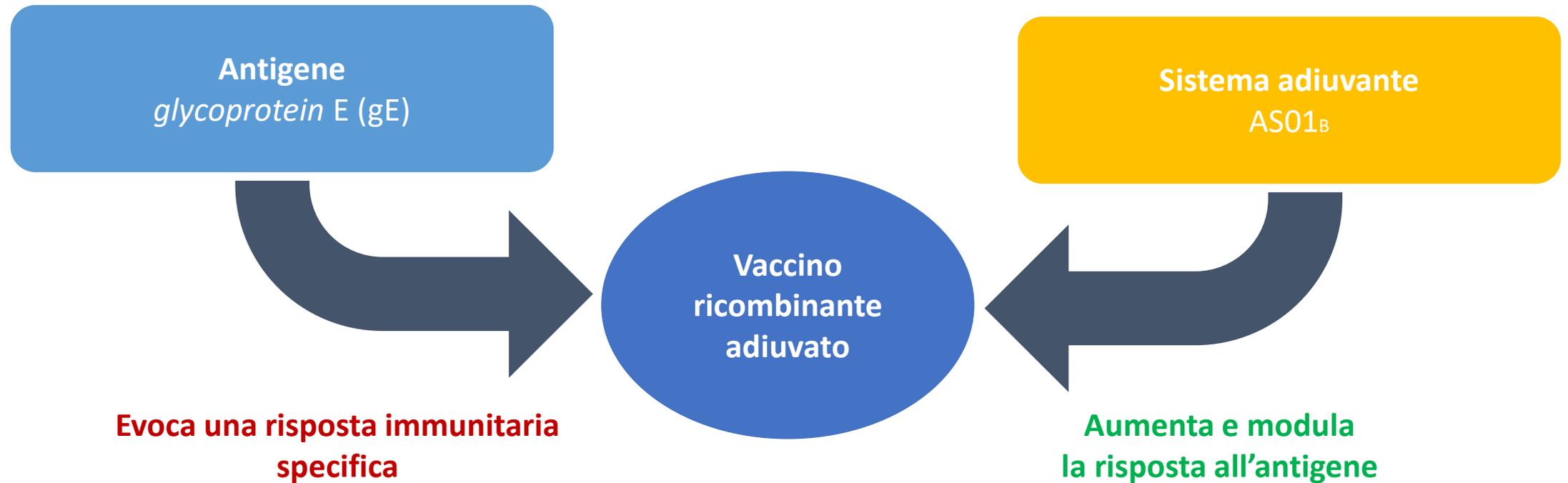
- ❑ **La più espressa è la glicoproteina E (gE), antigene usato in vaccino ricombinante**³

1. Puchhammer-Stöckl E, et al; Jorgensen JH, et al. Manual of clinical microbiology. 11th ed. Washington, DC: ASM Press; 2015.

2. Zerboni L, et al. Nat Rev Microbiol. 2014 Mar;12(3):197-210.

3. Dendouga N, et al. Vaccine. 2012 Apr;30(20):3126-35.

RZV un approccio originale ed innovativo: antigene ricombinante e nuovi adiuvanti



Composizione del vaccino ricombinante RVZ

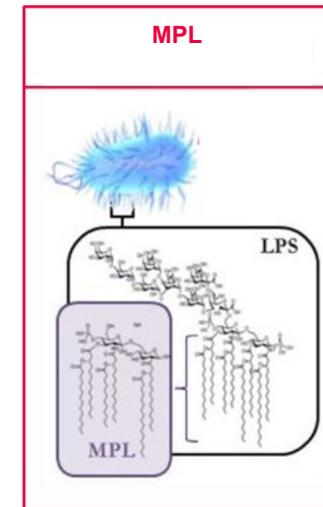
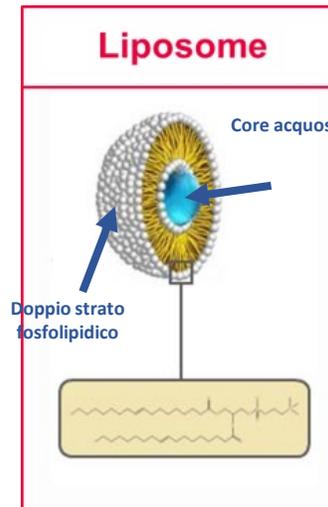
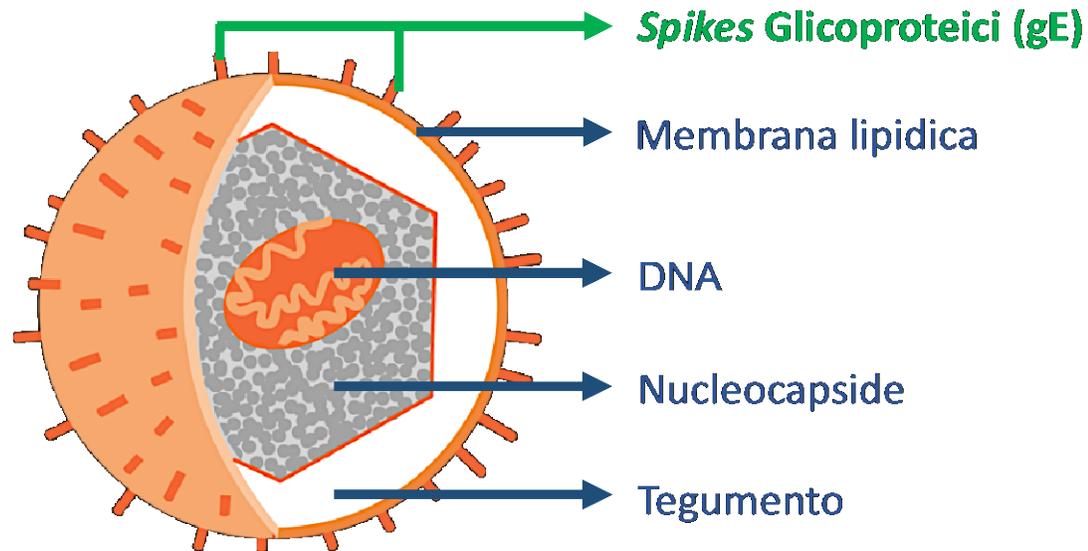
RZV vaccine
Ricombinante adiuvato

Antigene

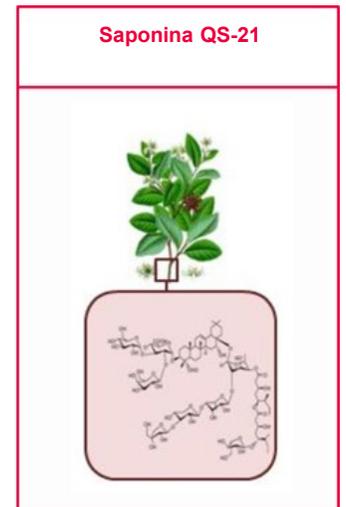
Glicoproteina E (gE) - 50 µg

Sistema adiuvante

AS01_B: MPL e QS-21 - 50 µg ciascuno



MPL, monofosforil lipide A



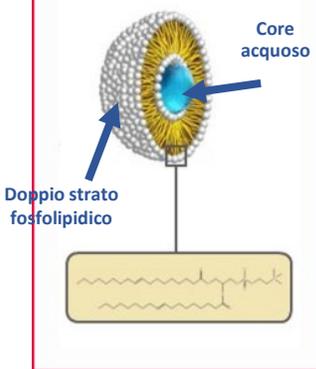
Composizione del vaccino ricombinante RVZ

Il Sistema adiuvante AS01B ha dimostrato di incrementare in modo significativo la risposta immunitaria verso gE ¹

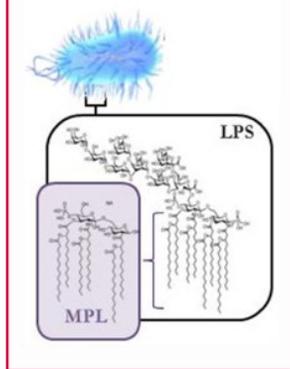
Sistema adiuvante

AS01_B: MPL e QS-21 - 50 µg ciascuno

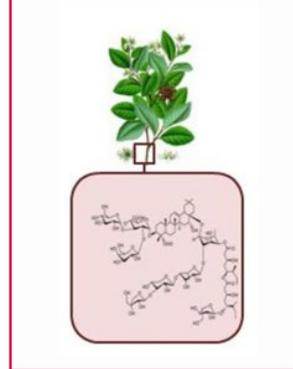
Liposome



MPL



Saponina QS-21



MPL, monofosforil lipide A

Image of tree by Franz Eugen Köhler, Köhler's
Medizinal-Pflanzen

- Il componente QS-21 stimola la risposta umorale e la risposta T citotossica (CTL)
- MPL lega il recettore TLR4 contribuendo ad aumentare sia la risposta umorale che cellulo-mediata

Vaccino Zoster Ricombinante (RZV): Studi clinici di fase III

	ZOE-50 ¹ (Zoster-006)	ZOE-70 ² (Zoster-022)
Disegno dello studio	Randomizzato, cieco per l'osservatore, placebo-controllato, multicentrico e multinazionale	
Schedula	2 dosi somministrate a 2 mesi di distanza l'una dall'altra	
Obiettivi primari	VE _{HZ} in soggetti ≥50 anni	VE _{HZ} in soggetti ≥70 anni
Arruolamento	15.411: 7.289 tra 50-59 anni 4.490 tra 60-69 anni 3.632 over 70 anni	13.900: 10.834 tra 70-79 anni 3.066 over 80 anni

Elevata efficacia per RZV mantenuta fino a 4 anni post vaccinazione (≥70 anni di età; ZOE-50 e ZOE-70)

	Anni [†]	RZV		Placebo		VE _{HZ} (95% CI) [‡]
		Casi di HZ (n)	Tasso (casi per 1000 persone-anno)	Casi di HZ (n)	Tasso (casi per 1000 persone-anno)	
Efficacia del vaccino per anno post vaccinazione	Anno 1	2 (8250)	0,2	83 (8346)	10,1	97,6% (90,9, 99,8)
	Anno 2	7 (8039)	0,9	87 (8024)	11,1	92,0% (82,8, 96,9)
	Anno 3	9 (7736)	1,2	58 (7661)	7,7	84,7% (69,0, 93,4)
	Anno 4	7 (7426)	1,0	56 (7267)	8,2	87,9% (73,3, 95,4)

*Follow-up dei soggetti per una media di 3,7 anni al momento di questa pubblicazione

[†]Anno 1:30–395 giorni dopo la seconda vaccinazione; Anno 2: 396–760 giorni dopo la seconda vaccinazione; Anno 3: 761–1125 giorni dopo la seconda vaccinazione; Anno 4: >1125 dopo la seconda vaccinazione fino alla data dell'ultimo contatto. n=numero di soggetti in ogni gruppo di età

[‡]p<0,001 per tutti i confronti

CI, intervallo di confidenza; VE, efficacia del vaccino

RZV riduce le complicazioni da HZ come la Nevralgia Post-Herpetica (NPE)^{1,2}

Età	RZV		Placebo		VE _{NPE} (95% CI) [†]
	Casi di NPE (n)	Tasso (casi per 1000 persone-anno)	Casi di NPE (n)	Tasso (casi per 1000 persone-anno)	
≥50	4 (13881)	0.1	46 (14035)	0.9	91.2% (75.9 - 97.7)
≥70	4 (8250)	0.1	36 (8346)	1.2	88.8% (68.7 - 97.1)

1. Cunningham AL, et al. *N Engl J Med* 2016;75:1019-32;
2. Kovac, et al. *Vaccine* 2018; 36:1537-1541.

Il vaccino Zoster Ricombinante adiuvato (RZV) ha dimostrato un'elevata VE contro HZ fino al termine del periodo di osservazione all'anno 2 dell'analisi *ad interim*



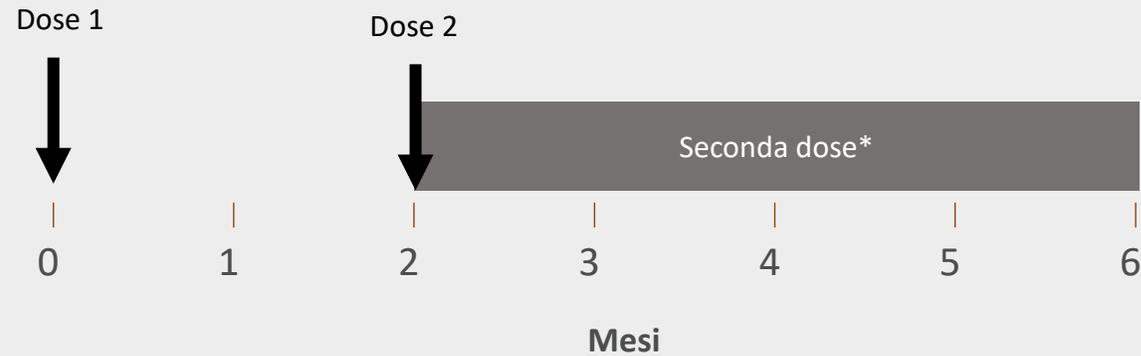
FOLLOW-UP A LUNGO TERMINE: EFFICACIA VACCINALE (VE) GLOBALE

End point secondario: VE contro HZ da 1 mese post-dose 2 in ZOE-50/ZOE-70 fino alla fine del periodo di osservazione all' Anno 2 di ZOSTER-049 (n=13.881):

90,9%
(95% CI: 88.2–93.2%)

1. ClinicalTrials.gov. NCT02723773. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02723773>

Vaccino Zoster Ricombinante (RZV): schedula



RZV si somministra in due dosi con un intervallo di 2 mesi tra le dosi

*La seconda dose può essere somministrata tra i 2 e 6 mesi dopo la prima dose¹⁻⁴

RZV si può co-somministrare con gli altri vaccini previsti per l'adulto:

- ✓ Anti-influenzale quadrivalente (non adiuvato)
- ✓ Anti-difterite tetano pertosse
- ✓ Anti-pneumococcico 23-valente

Per il vaccino anti-pneumococcico 13-valente lo studio di co-somministrabilità è in corso



Presidenza del Consiglio dei Ministri

DIPARTIMENTO PER GLI AFFARI REGIONALI E LE AUTONOMIE

*Ufficio III - Coordinamento delle attività della segreteria della
Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le Regioni e le
Province autonome di Trento e Bolzano*

Servizio "Sanità, lavoro e politiche sociali"

Presidenza del Consiglio dei Ministri

DAR 0007918 P-4.37.2.10

del 21/03/2023



45287567

Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale

PNPV 2023-2025

20 marzo 2023

Calendario Nazionale Vaccinale

Aggiornamento al 20 marzo 2023

Calendario Nazionale Vaccinale

Aggiornamento al 20 marzo 2023



	2 mesi	3 mesi	4 mesi	5 mesi	6 mesi	10 mesi	12 mesi	13/14 mesi	5 anni	6 anni	11 anni	12-18 anni	19-59 anni	50-64 anni	60 anni	65 anni	66 anni e più	
Esavalente: Difterite, Tetano, Pertosse, Poliomielite, Epatite B, Haemophilus influenzae di tipo b (DTaP-IPV-HBV-Hib)																		
Rotavirus (RV)	1																	
Pneumococco coniugato (PCV)																	2	
Meningococco B (MenB)	3																	
Morbillo, Parotite, Rosolia, Varicella (MMRV o MMR+V)							4											
Meningococco ACWY (MenACWY)							5											
Difterite, Tetano, Pertosse, Poliomielite (DTap-IPV/dTap-IPV)									6			7						
Papillomavirus (HPV)											8							
Difterite, Tetano, Pertosse adulto (dTaP)													9					
Influenza (FLU)						10									11			
Herpes Zoster (HZV)																	12	

 Vaccinazione raccomandata per età

12 HZV: il vaccino a virus vivo attenuato ZVL è somministrato in singola dose; il vaccino ricombinante adiuvato (RZV) è somministrato in due dosi a distanza di due mesi, e non più di sei (da 1 a 2 mesi nei soggetti che sono o che potrebbero diventare immunodeficienti o immunodepressi a causa di malattia o terapia). Offrire la vaccinazione prioritariamente ai soggetti a rischio a partire dai 18 anni di età e ogni anno alla coorte dei 65enni.



Calendario Nazionale Vaccinale

Aggiornamento al 20 marzo 2023

Le vaccinazioni per età

Adulti di età ≥ 60 anni

Vaccinazione anti Herpes Zoster: 1 dose o 2 dosi in base al vaccino utilizzato, ogni anno alla coorte dei 65enni

Calendario Nazionale Vaccinale

Aggiornamento al 20 marzo 2023



Le vaccinazioni per soggetti a rischio per condizioni patologiche e loro conviventi

La vaccinazione è raccomandata ai seguenti soggetti:

- Soggetti con diabete mellito
- Soggetti con patologia cardiovascolare, esclusa l'ipertensione isolata, previa valutazione del rischio
- Soggetti con BPCO e asma bronchiale

È raccomandata per le seguenti ulteriori seguenti condizioni, purché venga utilizzato il vaccino ricombinante adiuvato (RZV):

- Soggetti con immunodeficienza congenita/acquisita o destinati a terapia immunosoppressiva
- Soggetti con insufficienza renale cronica ed in dialisi
- Soggetti con recidive o con forme particolarmente gravi di Herpes Zoster

Si sottolinea che il vaccino a virus vivo attenuato (ZVL) è indicato dai soggetti di 50 e più anni, mentre quello adiuvante ricombinante a partire dai 18 di età.

Posologia: ZVL singola dose. RZV due dosi (0, 2-6 mesi). Nei soggetti che sono o che potrebbero diventare immunodeficienti o immunodepressi a causa di malattia o terapia e che trarrebbero beneficio da una schedula accelerata, la seconda dose di RZV può essere somministrata da 1 a 2 mesi dopo la dose iniziale.



Calendario Nazionale Vaccinale

Aggiornamento al 20 marzo 2023

Si riporta l'obiettivo di copertura vaccinale per i vaccini previsti dal Calendario Vaccinale che saranno oggetto di costante rivalutazione e aggiornamento da parte della Cabina di Regia di monitoraggio del PNPV e sulla base delle esigenze di Sanità Pubblica.

Fascia di età*	Vaccinazione	Obiettivo di copertura vaccinale
A 65 anni	Herpes Zoster	≥50%
	Pneumococco	≥75%
>= 65 anni	Influenza	≥75%**



Calendario Nazionale Vaccinale

Aggiornamento al 20 marzo 2023



Tutte le vaccinazioni raccomandate per età, per condizioni patologiche, per determinati comportamenti o condizioni sono da intendersi ad offerta attiva e gratuita

Regione Liguria

La DGR 849/2021 “Piano Regionale Prevenzione Vaccinale aggiornamento anno 2021” prevede l’offerta del preparato ricombinante adiuvato per:

- ➔ i) soggetti di 65 anni d’età (coorte 1956 nell’anno 2021 e successive coorti negli anni a seguire), con offerta attiva;
 - ➔ ii) soggetti >50 anni con i seguenti fattori di rischio: diabete mellito, patologia cardiovascolare, BPCO e pazienti destinati a terapia immunosoppressiva;
 - ➔ iii) pazienti con condizioni di immunocompromissione;
- con mantenimento del diritto alla vaccinazione nelle coorti antecedenti al 1956 con il preparato disponibile al momento della chiamata attiva.

Viene chiarito che il mantenimento del diritto acquisito con chiamata attiva è da ritenersi applicabile non solo per i nati tra il 1952 (avvio nel 2017 della chiamata attiva con ZVL) e il 1955, ma anche per la coorte 1956 e successive cui viene proposto, dal 2021, il nuovo vaccino ricombinante adiuvato.

*"Gli stessi colori che cadono in mare
quando il sole tramonta senza salutare"*

A lighthouse with a red and blue tower stands against a sunset sky. The sky transitions from a deep orange at the horizon to a pale yellow at the top. The lighthouse is illuminated from below, and the sea is visible in the foreground.

GRAZIE PER L'ATTENZIONE

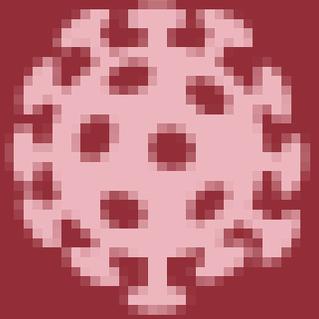




La vaccinazione per Herpes zoster: chi, come, quando e perché?

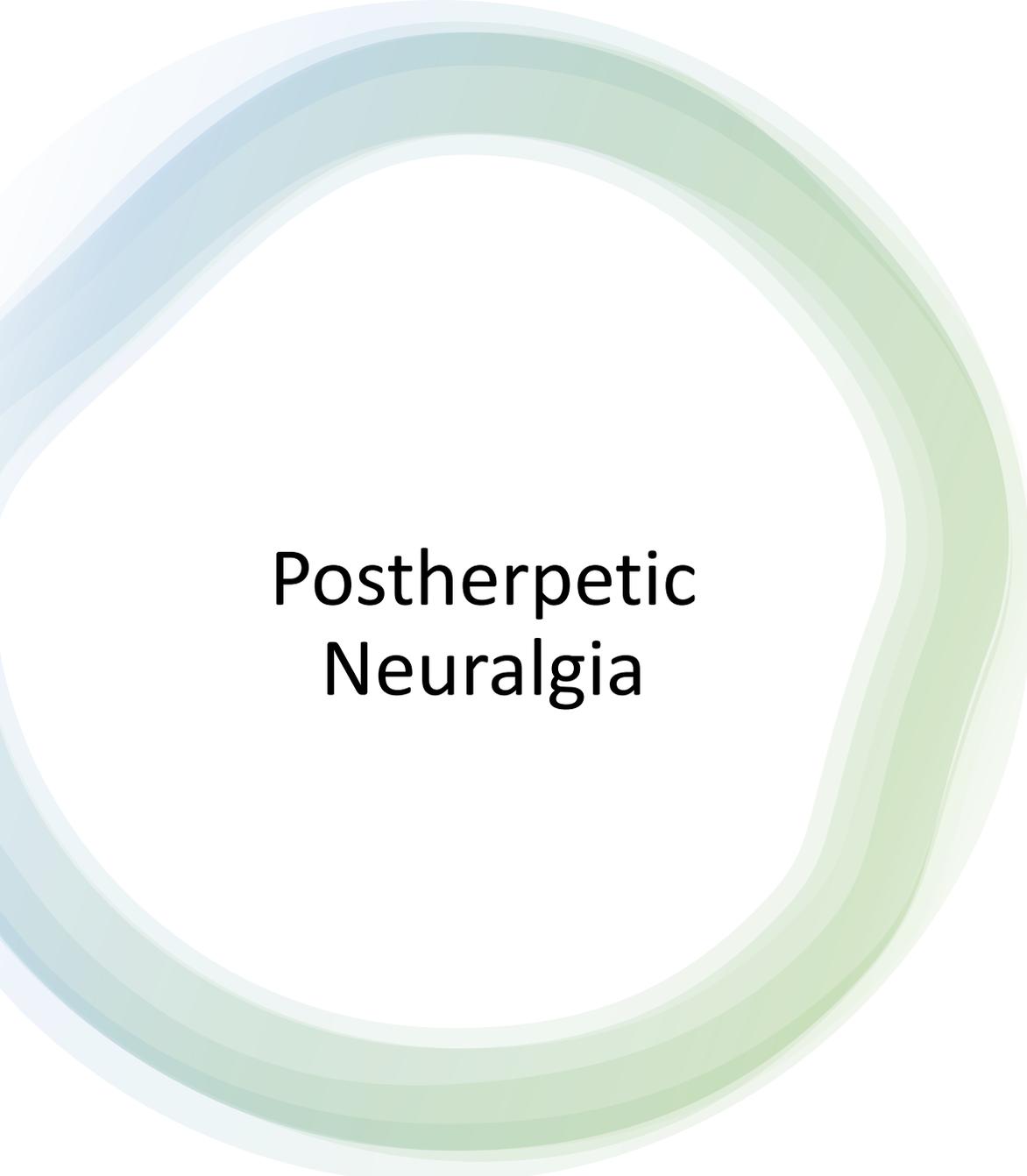
Discussant
Stefania Artioli

Dipartimento Medico – UOC Malattie Infettive
Azienda Socio Sanitaria 5 Sistema Sanitario Regione Liguria



*Herpes zoster: A Review of **Clinical Manifestations** and Management.* Patil A, Goldust M, Wollina U. *Viruses*.

2022 Jan 19;14(2):192. doi:10.3390/v14020192.PMID: 35215786



Postherpetic Neuralgia

Complications

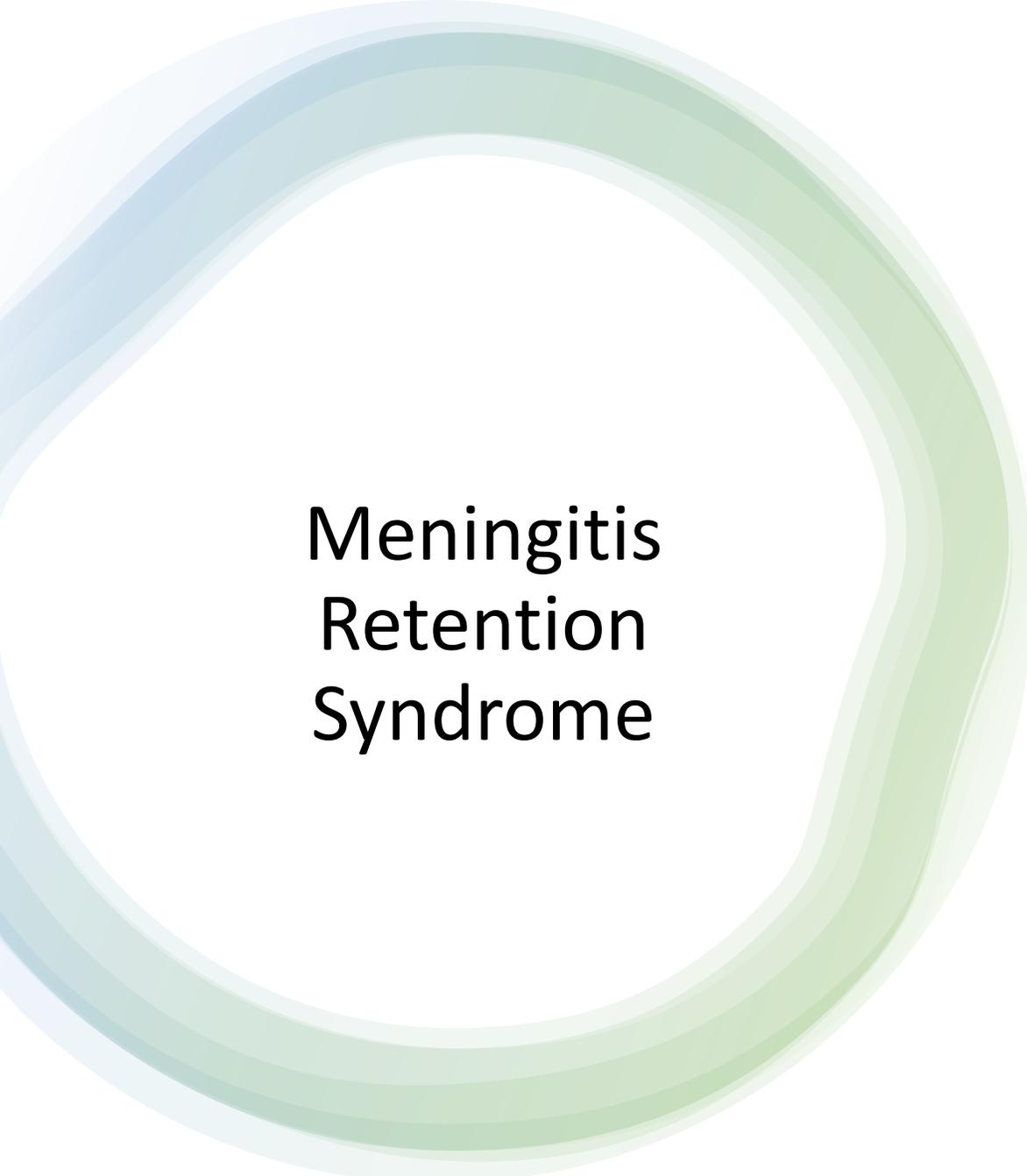
Postherpetic neuralgia (PHN) is a frequent complication of HZ characterized by intense pain. While the usual HZ pain lasts 2 to 4 weeks, PHN is defined as pain persistent after 4 or 9 weeks. How VZV causes acute pain and the mechanisms underlying the transition to PHN are far from clear. Mechanical allodynia and thermal hyperalgesia are part of PHN [43].

Several neuroimaging studies detected abnormalities in brain structure and aberrant brain activities in sensory- and emotional-linked brain districts. Changes in gray matter volume and intrinsic functional connectivity in certain areas are closely associated with chronification from HZ to PHN [44].

PHN has been characterized by abnormalities within default mode network (DMN), DMN–salience network (SN), and SN–basal ganglia network connectivity relative to healthy controls. Available data argue for an acquired network-level imbalance in PHN [45].

Medication-resistant PHN is a further challenge. A Chinese study evaluated potential risk factors and identified subacute HZ (vs. acute HZ; odds ratio (OR): 9.0), severe lesions (vs. mild lesions; OR: 3.8), and depressed mood (OR: 1.1) as risk factors [46].

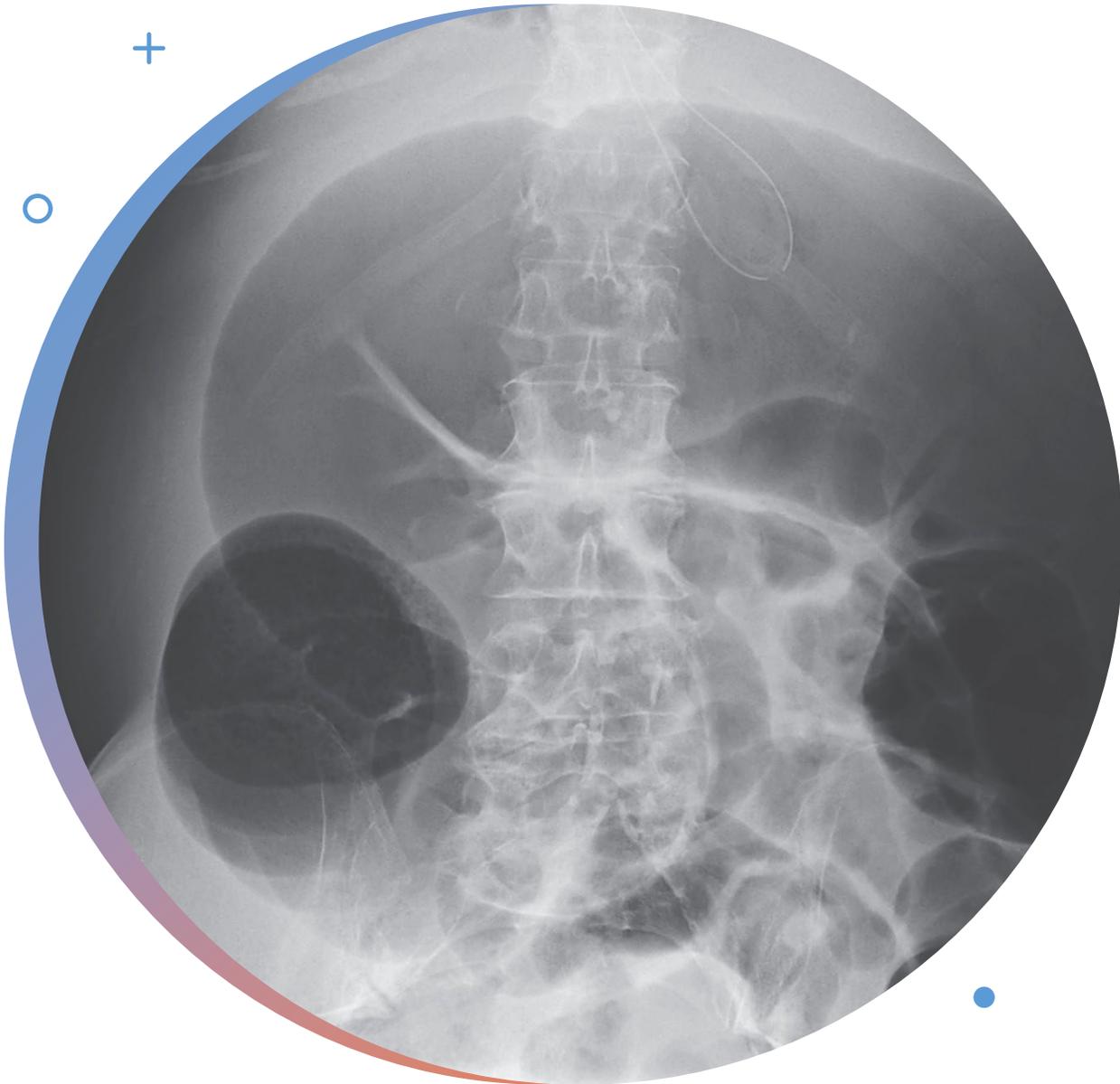
Computed tomography (CT)-guided radiofrequency ablation of the cervical dorsal root ganglia decreased visual analogue scale (VAS) pain scores and cutaneous sensations. Allodynia was significantly diminished [47].



Meningitis Retention Syndrome

Meningitis retention syndrome is a rare condition.

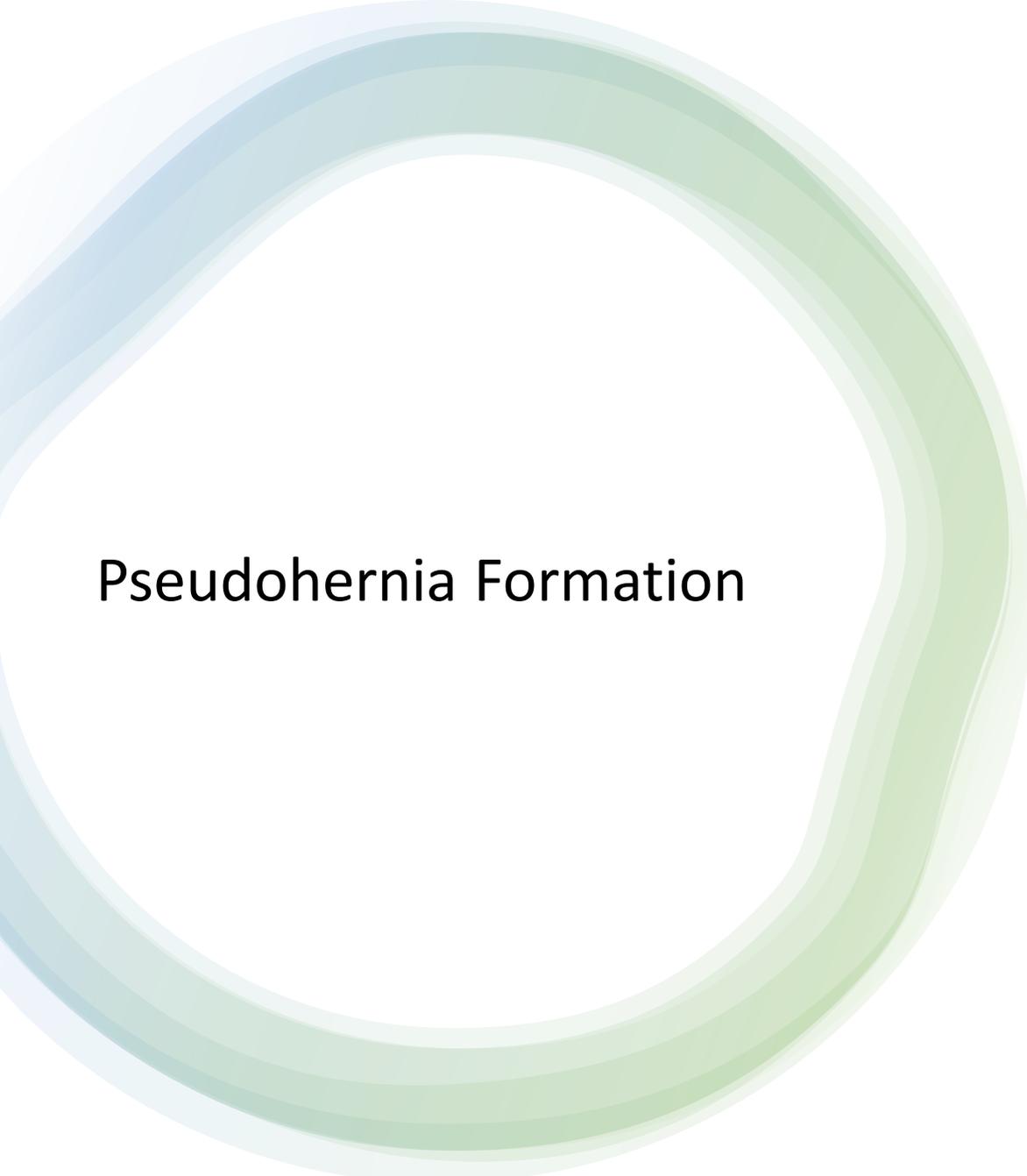
It is defined as acute urinary retention due to aseptic meningitis—a mild form of acute disseminated encephalomyelopathy. That would explain why these patients also suffer from fever, headache, stiff neck, and minor pyramidal signs. The bladder is initially areflexic [48,49].



Acute Colonic Pseudo-Obstruction

Acute colonic pseudo-obstruction (Ogilvie syndrome) is a rare complication of HZ.

Only 28 patients have been published between 1950 and 2008. There was a clear male predominance (76%). The mean age was 61 years [50].



Pseudohernia Formation

Pseudohernia and Cysts
Unilateral abdominal bulging is a kind of pseudohernia formation.

It may develop due to paresis of abdominal muscles. The combination of unilateral abdominal bulging and herpetic vesicles indicates abdominal pseudohernia due to HZ. In some cases, the rash may develop after the bulging [57].

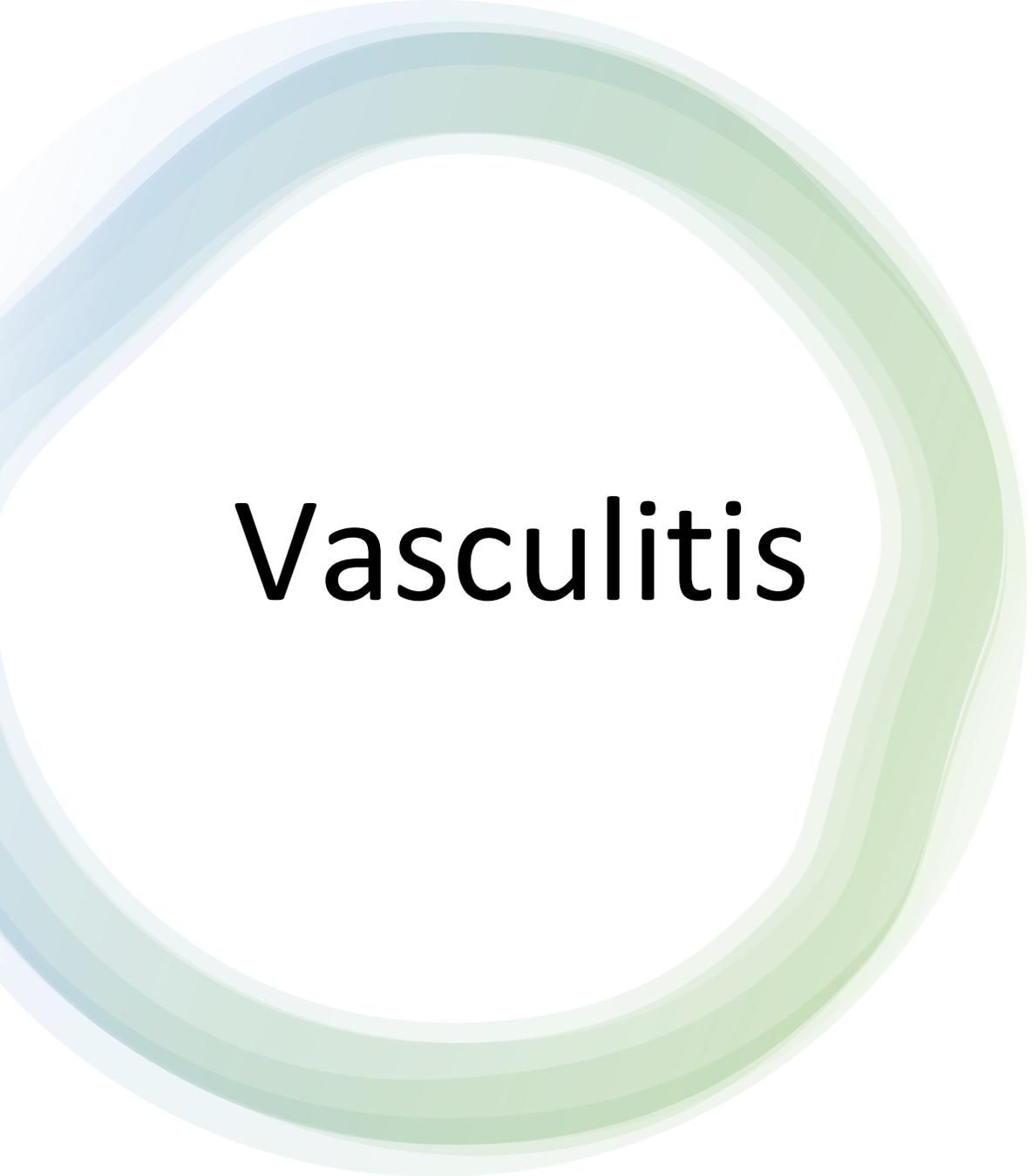
Verma et al. described postzosteric pseudoherniation of the skin in affected limbs. Histological examination surprisingly revealed neo-lymphangiogenesis to be responsible [58]. Rahmatpour Rokni et al. reported the formation of cutaneous cysts after HZ with PHN [59].



Erythema Multiforme

Erythema multiforme (EM) represents a hypersensitivity reaction to infections or drugs.

It is characterized by polymorphous skin eruptions such as macules, papules, and characteristic “targetoid” lesions. Eight patients with HZ-associated EM have been described so far [[60](#),[61](#)].



Vasculitis

Vasculitis

- **Retinal vasculitis** is a severe, but rare complication of HZO treated by antiviral medication [62].
- Biopsies of **giant cell arteritis** demonstrated VZV in affected vessels in about two-thirds of patients. HZ causes vasculopathy most commonly in the arterial adventitia, followed by media and intima. Occasionally, VZV has been detected in **granulomatous aortitis and temporal arteritis** [63]. A retrospective investigation on several thousand patients using Medicare and Truven Health Analytics MarketScan suggested an increased risk of giant cell arteritis in HZ patients [64]. In contrast, a geo-epidemiological study did not confirm an association between VZV and giant cell arteritis [65].
- **Leukocytoclastic vasculitis** has been described in the same dermatome as that affected by HZ [66,67], while unilateral small-vessel vasculitis has occasionally been observed in HZ with and without sarcoidosis [68,69].
- A very rare complication of HZ is **IgA vasculitis with gastrointestinal symptoms**





Recurrent HZ

Recurrent HZ is a possible complication in elderly and immunocompromised patients.

In patients ≥ 45 years of age, a recurrence rate of 3.9% has been estimated [71].

Patients ≥ 45 years of age with rheumatic disorders and who are taking disease-modifying drugs (DMARDs) are another group at risk. In a large trial with 254,065 eligible participants, risk of HZ was higher in those who used cyclophosphamide (adjusted hazard ratio (aHR): 2.7; 95% CI: 1.89, 3.83), azathioprine (aHR: 1.6; 95% CI: 1.07, 2.30), and hydroxychloroquine (aHR: 1.4; 95% CI: 1.11, 1.83) but was not elevated by methotrexate, sulfasalazine, or leflunomide [72].

Recurrent HZ has been observed in chronic urticaria patients treated with cyclosporin-A after COVID-19 vaccination [73].

HZ and occult neoplasia

- In a systematic review and meta-analysis of published studies, the pooled relative risk for any cancer in HZ patients was 1.42 (95% CI: 1.18, 1.71). It raised to 1.83 (95% CI: 1.17, 2.87) at one year after HZ with the highest estimates for hematological malignancies [74]. This has been substantiated by another case control study from the UK [75]. In a population-based study from Taiwan, the risk of subsequent cancer was elevated within two years after HZ. The most common cancer to be observed was lung cancer in this setting [76]. An especially severe or atypical HZ course may be a sign of underlying neoplasia [77].
- According to a prospective cohort, patients with both hematological and solid cancers have increased risk of zoster as compared to those without cancer. Risk of HZ increased even before the diagnosis of hematological cancer (but not before diagnosis of solid cancers). Moreover, as compared to people without cancer, patients with solid cancer receiving chemotherapy had higher risk of HZ than did those not receiving it [78]. These observations need to be considered in the management of HZ in patients with cancer.

VZV Reactivation and COVID-19

Varicella-like disease and HZ may be cutaneous symptoms in patients affected by COVID-19 [79–81].

- A potential adverse event after COVID-19 vaccination is HZ. All available vaccines have been found to potentially reactivate VZV. In a nationwide analysis with tozinameran (BNT162b2 mRNA vaccine (BioNTech, Mainz, Germany; Pfizer, New York, NY, USA)) from Israel, HZ infection had a risk ratio of 1.43 (15.8 events per 100,000 persons) [82].
- In the European EudraVigilance database, over 4100 cases of HZ are reported following the tozinameran/Comirnaty (BioNTec-Pfizer, New York, NY, USA) vaccine, accounting for 1.3% of total reported events following this vaccination. For spikevax (mRNA-1273; Moderna, Cambridge, MA, USA), 590 (0.7%) cases have been reported, for Covishield/Vaxzevria (CHADOX1 NCOV-19; Oxford-AstraZeneca, Cambridge, UK), 2143 (0.6%) cases, and for COVID-19 vaccine (AD26.COV2.S; Janssen, Beerse, Belgium), 59 cases (0.3%) [83]. A total of 2512 HZ cases (1.3% of total reported events) after tozinameran/corminaty, 1763 (0.9%) after spikevax, and 302 (0.7%) after COVID-19 vaccine are reported in the United States Vaccine Adverse Event Report System (VAERS) [84].
- A systematic review described 91 patients with HZ following COVID-19 vaccination. Important comorbidities in these patients included hypertension, autoimmune disorders, and immunosuppression [85]. In a recent narrative review on HZ after COVID-19 vaccination by Iwanaga, et al., 399 cases are reported. The affected dermatomes in these patients did not differ from the regular distribution of HZ. Some patients with a history of VZV vaccination developed HZ after COVID-19 vaccination [86].