

HERPES ZOSTER – O PROBLEMĂ DE SĂNĂTATE CARE BENEFICIAZĂ DE METODE DE PREVENȚIE SPECIFICE

HERPES ZOSTER – A HEALTH PROBLEM RECEIVING SPECIFIC PREVENTION METHODS

Elena Mihaela Constantinescu¹, Cristian - Adrian Constantinescu¹

¹ Facultatea de Medicină, Universitatea Transilvania din Brașov

Autor corespondent: Cristian-Adrian Constantinescu, email mconstantinesco@yahoo.com

Abstract:

Herpes zoster infection occurs by reactivation of varicella zoster virus in favorable situations, resulting in temporary immunity drops. The disease is manifested by the appearance of painful skin eruptions along the nervous tracts, postherpetic neuralgia being the most common complication. The prevention of this infection has evolved from the concept according to which people would acquire an increased immunity against HZ after every contact with people having chickenpox, to the possibility of attenuated virus vaccine administration. In the future, the introduction of routine vaccination with a subunit vaccine containing glycoprotein E varicella-zoster is expected, superior in terms of reducing the incidence of HZ and postherpetic neuralgia.

Key-words: *herpes zoster, vaccine, public health*

Introducere

Într-o lume în care controversile despre vaccinare sunt din ce în ce mai intense și dezvoltarea unor sisteme de educație on-line sau instruirea personalului medical devin esențiale, aducerea la zi a informațiilor despre prevenția infecției cu herpes zoster este obligatorie pentru asigurarea unei profilaxii de calitate. [20, 23].

Herpes zoster (HZ) este o infecție cauzată prin reactivarea virusului varicelo-zosterian, membru al familiei Herpesviridae subfamilia Alphaherpesvirinae, același virus care determină apariția varicelei. Majoritatea persoanelor care au făcut varicelă de-a lungul vieții sau în urma administrării vaccinului (90%) au în organism acest virus în stare latentă în celulele nervoase [12, 24]. Virusul se poate însă reactiva atunci când apar condiții prielnice, de exemplu în cazul persoanelor cu imunitate mediată celular scăzută datorită unui carcinom, radioterapiei, chimioterapiei sau infecției HIV, precum și cu înaintarea în vârstă, mai ales în condițiile favorizante ale prezenței stresului fizic sau a celui emoțional.

Herpes-zoster manifestări, tratament – un scurt up-to-date.

Boala se manifestă prin erupții cutanate dureroase, nevralgia postherpetică reprezentând cea mai frecventă complicație, bolnavul

prezentând o durere cronică persistentă care poate afecta în mod negativ activitățile de zi cu zi [3,25]. Natura durerii neuropate este variabilă, ea putând fi descrisă fie sub formă continuă sau paroxistică, de multe ori apărând spontan sau fiind declanșată de diferiți factori, fiind însoțită de o senzație de arsură asociată sau nu cu o serie de alte anomalii senzoriale ale pielii [5].

În ciuda progreselor în terapia antivirală a infecției cu HZ și a introducerii vaccinării împotriva virusului varicelo-zosterian, nevralgia postherpetică continuă să fie o problemă semnificativă clinic, un procent de 25% dintre pacienți dezvoltând durerea neuropatică persistentă după HZ. Lăsată netratată ea poate deveni severă punându-și amprenta asupra tuturor aspectelor vieții pacientului [16,17].

Există o gamă largă de tratamente care au fost încercate în vederea ameliorării nevralgiei postherpetice. Astfel, datele studiilor sugerează că terapii cu: ketamina (administrată intravenos), codeină, ibuprofen, lorazepam, aciclovir, administrarea topică de benzidamină sau diclofenac, administrarea epidurală a lidocainei și metilprednisolon, terapia intravenoasă cu lidocaină sau acupunctura, nu sunt eficiente în ameliorarea nevralgiei postherpetice.

Dintre cele mai sigure tratamente orale recomandate, care și-au demonstrat eficacitatea

sunt menționate: antidepresivele triciclice, medicamentele similare morfinei (opioide) și gabapentina (și medicamente înrudite). Împreună cu acestea, eficiente au fost și unele tratamente topice de tipul plasturilor cu lidocaină ca anestezie locală sau cremă extrasă din ardeiul iute conținând capsaicină ca și ingredient activ. [10,13]

Erupțiile cutanate pot fi localizate în diferite regiuni ale corpului, de menționat fiind afectarea oftalmologică și otică însoțite de complicațiile aferente.

Astfel boala poate afecta mai multe straturi ale corneei conducând la apariția unor cicatrici permanente care au ca și consecință reducerea uneori destul de severă a vederii, sau apariția unei inflamații la nivelul tractului uveal și a retinei. Nevralgia postherpetică în aceste cazuri este relativ frecventă și poate afecta anexe ale ochiului înervate de ramura oftalmică a nervului trigemen. De altfel din totalul cazurilor de 1 milion de persoane infectate anual cu HZ în SUA, 25% reprezintă cazuri de HZ oftalmic. [7]

Afectarea otică este cauzată de reactivarea virusului varicelo-zosterian (VVZ) care a rămas în stare latentă în cadrul ganglionului senzorial (de obicei ganglionul geniculat) al nervului facial și care se manifestă prin otalgie severă și erupție veziculară cutanată uneori asociată cu paralizie facială numită sindromul Ramsay Hunt (12% din totalul paraliziiilor faciale). O serie de studii au demonstrat că doar 10-22% dintre persoanele cu paralizie facială semnificativă au beneficiat de o recuperare completă, 66% dintre pacienții cu paralizie incompletă reușind în timp o recuperare completă. [21]

Leziunile HZ sunt contagioase cu precădere în perioada în care leziunile erup și până la apariția crustelor. Virusul poate fi răspândit atât prin contact direct cât și pe cale aeriană și poate cauza varicelă la persoanele susceptibile care nu au prezentat încă boala. Pacienții cu HZ trebuie avertizați să evite contactul cu femeile gravide, copiii prematuri și indivizii imunocompromiși de cauze diverse și de toate vârstele, până la vindecarea leziunilor.

De-a lungul timpului dat fiind că această infecție apare cu preponderență la persoanele vârstnice, au fost inițiate numeroase studii care aveau drept scop identificarea eventualelor asocierii între apariția bolii și creșterea

evenimentelor cardiovasculare acute sau chiar a unei mortalități mai ridicate. În urma coroborării datelor unui studiu derulat în 7 țări s-a ajuns la concluzia că ratele de mortalitate ale persoanelor care se infectau cu HZ creșteau odată cu vârsta, în special la cei de peste 75 de ani, care aveau diferite alte comorbidități și care datorită suprapunerii acestei patologii puteau să evolueze mai puțin favorabil, inclusiv datorită pierderii independenței în momentul în care necesitau spitalizare. [2,18]. Referitor la conexiunea cu evenimentele cardiovasculare acute, concluziile sugerează faptul că zona zoster este asociată cu rate crescute de accident vascular cerebral ischemic tranzitor și infarct miocardic acut [19]

Epidemiologia și tendințe ale infecției cu HZ

Transmiterea virusului se face atunci când o persoană intră în contact direct cu leziunile active de HZ, leziuni care sunt infecțioase până se usucă și apar crustele. Condițiile favorizante ale apariției infecției includ imunitatea mediată celular scăzută în contextul unor procese neoplazice, aplicării tratamentelor de tipul radio-terapiei, chimioterapiei sau infecției HIV-SIDA, dar și în mod natural odată cu înaintarea în vârstă, prezenței stresului fizic sau emoțional. De asemenea s-a constatat o incidență mai crescută la sexul feminin și la persoanele aparținând rasei albe comparativ cu cea neagră. [26, 27]

În rândul adulților din Statele Unite ratele de HZ sunt în creștere graduală pe o perioadă lungă de timp din motive încă necunoscute [14, 17, 29].

Vaccinarea în herpes zoster

Unii experți au încercat să găsească explicația în faptul că expunerea la varicelă a persoanelor care au avut boală stimulează în continuare imunitatea reducând în același timp și riscul de reactivare și de apariție a HZ. De aceea introducerea de rutină a vaccinării anti-varicela (în Statele Unite din 1996), ar putea duce la o creștere a infecțiilor cu herpes zoster la adulți din cauza oportunităților reduse de a fi expuși la varicela. Aceste posibile explicații au fost infirmate de faptul că ratele de herpes zoster au început să crească înainte de introducerea vaccinului anti-varicela și nu a fost observată o accelerare a ritmului după începerea progra-

mului de vaccinare de rutină [8]

Introducerea vaccinării de rutină împotriva varicelei în rândul copiilor din SUA a determinat ca rata de herpes zoster apărută la copii din SUA (deși scăzută) să aibă un trend descendent, acceptarea vaccinării bazându-se pe respectarea dreptului la consimțământ informat [23]

Deși vaccinul viu atenuat folosit provoacă infecții latente, virusul putându-se reactiva și provoca herpes zoster, studiile demonstrează că vaccinarea copiilor are ca rezultat un risc mai mic de apariție a HZ comparativ cu cei infectați cu virus de tip sălbatic. [28] Explicația are la bază faptul că persoanele vaccinate au șanse mai mici de a se infecta cu virusul sălbatic și în plus virusul vaccinal se reactivează mult mai rar determinând apariția HZ.

Aceste aspecte pot fi cu ușurință demonstrate prin rezultatele unui studiu în care au fost incluși copii cu leucemie (date similare obținându-se și la copii sănătoși), cei care au primit vaccinul anti-varicelă au avut un risc cu 67% mai mic de apariție a HZ comparativ cu copiii care au avut infecție naturală cu tip sălbatic. [9].

Deși se estimează că unul din trei pacienți cu vârsta peste 50 de ani poate dezvolta HZ iar peste vârsta de 80 de ani jumătate dintre ei au avut boala, numărul persoanelor vaccinate nu depășește o persoană din cinci cu vârsta peste 60 de ani nici în SUA deși recomandările în acest sens există.

Istoricul prevenției Herpes zoster

Primele recomandări legate de prevenirea apariției HZ în trecut se refereau la apariția unui plus de imunitate în urma contactului persoanelor cu copii cu varicela [4]. Acest concept a fost schimbat odată cu apariția primului vaccin împotriva varicelei utilizat pe scară largă în populația pediatrică, moment în care două fenomene identice ca rezultate au fost raportate. Primul a fost declinul dramatic al cazurilor de varicelă la copii, care a avut ca și consecință o scădere a oportunităților adulților de a primi acest plus de imunitate împotriva Herpes zoster [6].

Primul vaccin cu virus viu atenuat utilizat pe scară largă a apărut în anul 2006, recomandat ca doza unică persoanelor cu vârsta peste 60 de ani (Zostavax-produs de compania Merck & Co

Whitehouse Station). În anul 2011 vârsta de la care era recomandat acest vaccin a scăzut la 50 de ani, această modificare apărând în urma unui studiu derulat de-a lungul unui an pe un lot de 22.000 de persoane cu vârsta între 50-59 de ani la care s-a observat o reducere a apariției infecției cu HZ cu 70% prin administrarea vaccinului comparativ cu placebo [11].

Schema de vaccinare include modul de administrare strict subcutanat, administrarea în maxim 30 de minute după reconstituire, iar contraindicațiile menționează condițiile severe de imunodeficiență (leucemia, HIV, chimioterapie, radioterapia, doze mari de steroizi) precum și alergiile la gelatină sau neomicină [7]. Rezultatele studiilor au fost încurajatoare în reducerea incidentei HZ cu 51% și a nevralgiei postherpetice cu 66,5%.

Echipa de cercetători a doctorului Zhangin a dorit să monitorizeze numărul de persoane care au beneficiat de administrarea primului tip de vaccin în perioada 2007-2013. În acest scop a folosit datele din două baze de date medicale, una de aproape 7 milioane de adulți de peste 60 de ani și o alta cu 7 milioane de persoane între 50 și 60 de ani. Rezultatele au confirmat faptul că mai puțin de 2% dintre persoanele între 50-60 de ani, 24% dintre adulți între 60-64 de ani și 15% dintre adulți peste 65 de ani au primit vaccinul herpes zoster [15].

Unul dintre motivele pentru care acest vaccin nu a fost atât de mult utilizat este reprezentat de numărul relativ mic de recomandări din partea medicilor știut fiind faptul că eficiența vaccinului scade pe măsura înaintării în vârstă și în acest fel beneficiile vaccinării scad și ele deși incidența apariției bolii crește. În plus vaccinul viu atenuat, nu poate fi administrat pacienților imuno-compromiși, limitând și mai mult numărul de persoane care pot beneficia de acesta, pe lângă costul destul de ridicat. Prescripțiile de administrare destul de scăzute ale medicilor au fost ilustrate de către cercetători prin comparația cu vaccinul anti-gripal (care are o populație țintă asemănătoare ca structură și vârstă). Acesta era considerat important în prevenție de 94% dintre medicii chestionați (de diferite specialități) iar vaccinul HZ doar de 69% [7].

În concluzie rezultatele studiilor cu privire la utilizarea vaccinului viu atenuat utilizat în prezent au arătat că:

- eficacitatea scade odată cu vârsta,
- reducerea incidenței HZ cu 51% și cu 66,5% a nevralgiei postherpetice
- nu poate fi administrat persoanelor imunocompromise.

Aspecte recente în vaccinarea din herpes zoster.

Recent a apărut un nou vaccin (HZ/su) aflat în faza studiilor clinice care va putea fi aplicat în scopul prevenirii apariției herpes zoster precum și a nevralgiei postherpetice în cazul persoanelor cu vârsta de 50 de ani și peste. Administrarea intramusculară se face sub forma a două doze la interval de două luni, vaccinul prezentând un ridicat profil de siguranță.

HZ/su este un vaccin subunitar care conține glicoproteina E a virusului varicelo-zosterian recombinant alături de un adjuvant numit AS01B (numit HZ/su) introdus cu rolul de a spori răspunsul imun al celulelor CD4 + T-și implicit de a crește eficacitatea vaccinului. Medscape Medical News a publicat rezultatele unui studiu de eficacitate (ZOE-50 proces), care a inclus pacienți adulți cu vârsta de 50 de ani și peste care a demonstrat o eficacitate generală a acestui tip de vaccin de 97,2% în cazul apariției zonei zoster și 88,8% în cazul nevralgiei postherpetice în comparație cu placebo.

Derularea acestui studiu randomizat, placebo controlate faza 3 s-a desfășurat în 18 țări din Europa, America de Nord și de Sud, Asia și Australia, și a inclus 15,411 de participanți (7698 care au primit vaccinul și 7713 participanți care au primit placebo) cu vârsta medie 75,6 ani. Administrarea celor două doze de vaccin injectat intramuscular s-a efectuat la interval de 2 luni distanță. Urmărirea postvaccinală s-a derulat de-a lungul a 3,7 ani, perioadă în care infecția cu HZ confirmată prin investigații de laborator a apărut la 216 persoane, la 6 din lotul vaccinat comparativ cu 210 din lotul celor care au primit placebo [16].

Din punct de vedere al apariției reacțiilor adverse cele mai frecvente au fost durerea la locul de injectare și mialgiile (prezente la 84,4% dintre participanți), la majoritatea acestea apărând în termen de 1 săptămână, cu severitate ușoară sau medie. De menționat este faptul că 37,8% din participanții lotului placebo au raportat asemenea simptome. Gradul scăzut al

severității reacțiilor adverse a făcut ca deși procentul mare al persoanelor la care s-au manifestat acestea să fie mare, totuși doza a doua de vaccin să fie administrată, demonstrând faptul că apariția acestor reacții nu a influențat negativ calitatea vieții persoanelor vaccinate. Numărul de evenimente adverse grave, inclusiv decese și apariția unor boli mediate imun a fost similar între grupul placebo și grupul vaccinat (1,1% față de 1,3%).

Diferențele dintre cele două vaccinuri disponibile, HZ/su vaccin și vaccinul zosterian viu pot fi sumarizate în câteva rânduri. În primul rând eficacitatea generală a vaccinului HZ/su a fost de 97,2% (interval, 96,6% - 97,9%) la pacienții cu vârsta peste 50 de ani, în comparație cu eficacitatea 51,3% al vaccinului zosterian viu. Un alt aspect care merita menționat este faptul că eficacitatea vaccinului HZ/su nu a diminuat odată cu vârsta, spre deosebire de eficacitatea vaccinului zosterian viu, care a scăzut la 37,6% la persoanele în vârstă de 70 de ani. Acest aspect conferă vaccinului HZ/su un potențial de protecție persoanelor celor mai vulnerabile la infecția cu HZ: persoanele în vârstă și pacienților imunodeprimați. Prin eficacitatea sporită și capacitatea de a oferi protecție unui segment demografic mai larg de pacienți, vaccinul HZ/su se poate dovedi a fi într-o zi un concurent serios împotriva vaccinului zosterian viu. [1,22]

Concluzii

În contextul în care profilaxia prin vaccinare a avut de-a lungul timpului rezultate încurajatoare în reducerea incidenței HZ și a nevralgiei postherpetice, recomandările sunt de intensificare a acțiunilor de vaccinare și de informare a persoanelor vârstnice asupra acestui tip de vaccin. În prezent, din fericire, beneficiem de existența unei profilaxii specifice a bolii și a complicațiilor ei cu vaccinul viu atenuat și avem deja speranțe în implementarea unui vaccin cu beneficii și avantaje nete deja demonstrate. Suplimentar, aplicarea la scară largă a vaccinării HZ contribuie enorm pe plan personal la reducerea stresului emoțional aferent apariției nevralgiei postherpetice iar pe plan financiar la scăderea în același timp a costurilor tratării acestei afecțiuni.

Bibliografie:

- [1] Brianne N. Hobbs Benefits of New Shingles Vaccine May Extend to More Patients View/points in Optometry placebo au July 10, 2015
- [2] Bricout H; Haugh M; Olugbenga Olatunde; Ruth Gil Prieto.Herpes Zoster-Associated Mortality in Europe: A Systematic Review, BMC Public Health. 2015;15(466)
- [3] Cunningham AL, Dworkin RH (2000) The management of post-herpetic neuralgia. Br Med J 321: 778–779.AL CunninghamRH DworkinThe management of post-herpetic neuralgia.Br Med J2000321778779
- [4] Cunningham AL, Breuer J, Dwer DE, et al. The prevention and management of herpes zoster. Med J Aust. 2008;188:171–176.
- [5] Fields HL, Rowbotham MC, Baron R (1998) Postherpetic neuralgia: Irritable nociceptors and deafferentation. Neurobiol Dis 5: 209–227.
- [6] Funovits AL, Wagamon KL, Mostow EN, Brodell RT. Refusal of shingles vaccine: implications for public health. J Am Acad Dermatol. 2011;66(6):1011.
- [7] Goodman A .Shingles Vaccine Uptake Disappointing Medscape Medical News November 27, 2013
- [8] Hales CM, Harpaz R, Joesoef MR, Bialek SR (2013). Examination of links between herpes zoster incidence and childhood varicella vaccination. Annals of Internal Medicine. 159(11):739-45 Analgesic Therapy in Postherpetic Neuralgia: A Quantitative Systematic Review
- [9] Hardy I, Gershon AA, Steinberg SP, LaRussa P. The incidence of zoster after immunization with live attenuated varicella vaccine. A study in children with leukemia. Varicella Vaccine Collaborative Study Group. N Engl J Med. 1991; 325(22):1545-50.
- [10] Hempenstall K, Nurmikko TJ, Johnson RW, A'Hern RP, Rice AS (2005) Analgesic Therapy in Postherpetic Neuralgia: A Quantitative Systematic Review. PLoS Med 2(7): e164. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0020164> Published: July 26, 2005
- [11] Jeffrey S .FDA Approves Zoster Vaccine for Younger Adults Medscape Medical NewsMarch 24, 2011
- [12] Jogoef RM, Harpaz R, Leung J, Bialek SR. Chronic medical conditions as risk factors for herpes zoster. Mayo Clin Proc. 2012; 87(10): 961–967
- [13] Johnson RW (2001) Herpes zoster-predicting and minimizing the impact of post-herpetic neuralgia. J Antimicrob Chemother 47: 1–
- 8.RW JohnsonHerpes zoster-predicting and minimizing the impact of post-herpetic neuralgia.J Antimicrob Chemother20014718
- [14] Jumaan AO, Yu O, Jackson LA, Bohlke K, Galil K, Seward JF. Incidence of herpes zoster, before and after varicella vaccination-associated decreases in the incidence of varicella. Journal of Infectious Diseases. 2005;191:2002-7.
- [15] Kennedy M. Shingles Vaccination Not at Goal Levels for U.S. Seniors Reuters Health Information November 28, 2016
- [16] Lal H; Cunningham AL; Godeaux O; Chlibek R; Diez-Domingo J; Hwang SJ; Levin MJ; McElhaney JE; Poder A; Puig-Barberà J; Vesikari T; Watanabe D; Weckx L; Zahaf T; Heineman TC; Efficacy of an adjuvanted herpes zoster subunit vaccine in older adults. N Engl J Med. 2015; 372(22):2087-96 (ISSN: 1533-4406)
- [17] Leung J, Harpaz R, Molinari NA, Jumaan A, Zhou F. Herpes zoster incidence among insured persons in the United States, 1993-2006: evaluation of impact of varicella vaccination. Clinical Infectious Diseases. 2011;52(3):332-340.
- [18] Mahamud A, Marin M, Nickell SP, Shoemaker T, Zhang JX, Bialek SR. Herpes zoster-related deaths in the United States: validity of death certificates and mortality rates, 1979-2007. Clin Infect Dis.2012 Oct;55(7):960-6.
- [19] Minassian C, Sara L. Thomas, Liam Smeeth, Ian Douglas, Ruth Brauer, Sinéad M. Langan . Acute Cardiovascular Events after Herpes Zoster: A Self-Controlled Case Series Analysis in Vaccinated and Unvaccinated Older Residents of the United States <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001919> December 15, 2015
- [20] Moasil I; Dornariu C; Liliana Rogozea - Web-based Citizens Education for a Healthy Life-Style, Conference Information: 8th WSEAS International Conference on Artificial Intelligence, Knowledge Engineering and Data Bases, Date: Feb 21-23, 2009 Cambridge England Source: Proceedings of the 8th WSEAS International Conference on Artificial Intelligence, Knowledge Engineering and Data Bases, pg: 55-58, 2009, ISBN: 978-960-474-060-4
- [21] Murakami S; Hato N; Horiuchi J; Honda N; Gyo K; Yanagihara N Treatment of Ramsay Hunt syndrome with acyclovir-prednisone: significance of early diagnosis and treatment. Ann Neurol. 1997; 41(3):353-7 (ISSN: 0364-

- 5134) 20
- [22] Oxman NM, Levin MJ, Johnson GR, et al. A vaccine to prevent herpes zoster and post-herpetic neuralgia in older adults. *N Engl J Med.* 2005;352:2271-2284. 21
- [23] Rogozea L., Miclăuș R., Repanovici A., Burtea V. Health promotion—strategies and topics Educating the students from nursing and optometry department. In 9th WSEAS International Conference on Education and Educational Technology (EDU '10). Iwate Prefectural University, Japan, 2010: October 4-6, 2010, pg: 263-267
- [24] Schmader K, Gnann JW, Watson CP. The epidemiological, clinical and pathological rationale for the herpes zoster vaccine. *J Infect Dis.* 2008;107:S207–S215.
- [25] Schmader KE, Johnson GR, Saddier P, Ciarleglio M. Effect of a zoster vaccine on herpes zoster-related interference with functional status and health related quality of life measures in older adults. *J Am Geriatr Soc.* 2010;58(9):1634–1641.
- [26] Thomas SL, Hall AJ. What does epidemiology tell us about risk factors for herpes zoster? *Lancet Infect Dis.* 2004;4(1):26-33
- [27] 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 Jan 12;305(2):160-6
- [28] Weinmann S, Chun C, Schmid DS, Roberts M, Vandermeer M, Riedlinger K, et al. Incidence and clinical characteristics of herpes zoster among children in the varicella vaccine era, 2005–2009. *Journal of Infection Diseases.* 2013;208(11):1859-68.
- [29] Yih W, Brooks D, Lett S, Jumaan A, Zhang Z, Clements K, Seward J. The Incidence of varicella and herpes zoster in Massachusetts as measured by the Behavioral Risk Factor Surveillance System (BRFSS) during a period of increasing varicella vaccine coverage. *BMC Public Health.* 2005;5(68).