

Il dr. Carlo Bruno Giorda dichiara di NON aver ricevuto negli ultimi due anni compensi o finanziamenti da Aziende Farmaceutiche e/o Diagnostiche

Dichiara altresì il proprio impegno ad astenersi, nell'ambito dell'evento, dal nominare, in qualsivoglia modo o forma, aziende farmaceutiche e/o denominazione commerciale e di non fare pubblicità di qualsiasi tipo relativamente a specifici prodotti di interesse sanitario (farmaci, strumenti, dispositivi medico-chirurgici, ecc.).

Diapositiva preparata da CARLO BRUNO GIORDA e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Roma 4 ottobre 2022

Quali vaccinazioni consigliare ad una persona con diabete

Il rischio aumentato di HZ e sue complicanze nel paziente diabetico

Dott. Carlo Giorda

Coordinatore Rete ED Regione Piemonte

Past president AMD

Diapositiva preparata da CARLO BRUNO GIORDA e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

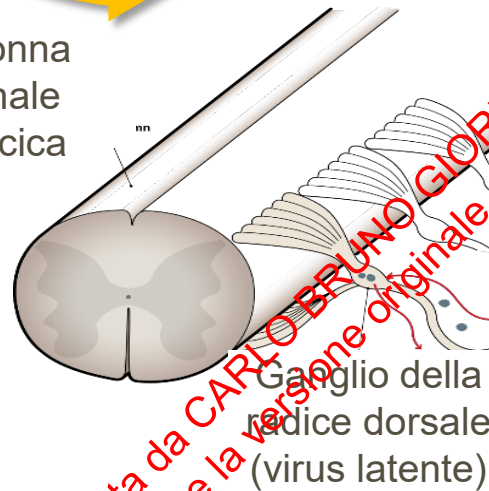
L'HZ è causato dalla riattivazione del virus varicella zoster dormiente¹

**Infezione primaria:
varicella¹**



*vedere nota a piè di pagina

Colonna
spinale
toracica



**Il VZV si latentizza nei
gangli dei nervi
sensoriali¹**

Neuroni
sensoriali

Lesioni da
zoster

Lesione da
varicella

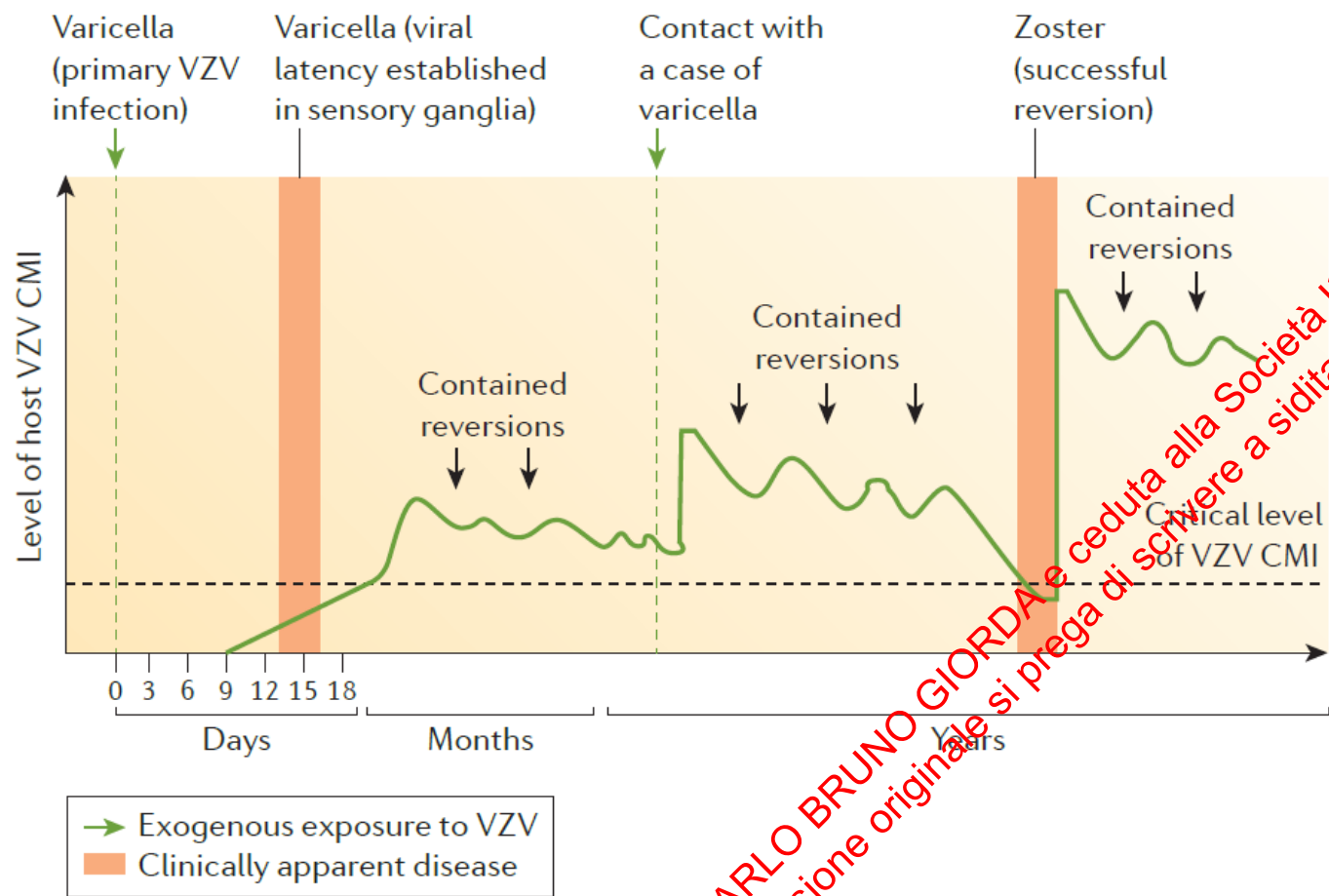
Chickenpox
lesions

**Riattivazione dell'infezione:
HZ (herpes zoster)¹**



Circa il 99,5% degli adulti >40 anni mostra evidenza sierologica di infezione da VZV e negli Stati Uniti 1 persona su 3 sviluppa l'herpes zoster nell'arco della vita²

*Dati dell'American Academy of Pediatrics. Infezioni da virus della varicella zoster. In: Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, Long SS, eds. Red Book©: 2015 Report of the Committee on Infectious Diseases. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2015:846-860. Copyright © 2015. Reproduced with permission. HZ, herpes zoster; VZV, varicella zoster virus. 1. Kimberlin DW, et al. *New Engl J Med* 2007;356:1338-43; 2. Harpaz R, et al. *MMWR Recomm Rep* 2008;57:1-30.



Passaggio
da Vz a Hz
nel
tempo

Gershon A.A. doi:10.1038/nrdp.2015.16 .Published online. 2 July 2015

Figure 5 | **Natural history and pathogenesis of zoster.** The classic model of zoster pathogenesis first described by Hope-Simpson²⁰ links viral replication and clinical disease with the levels of cell-mediated immunity (CMI). In primary infection, no immunity to varicella zoster virus (VZV) exists and infection becomes apparent as varicella. CMI then controls replication, and reactivation of the virus remains subclinical and asymptomatic ('contained reversions'). Exogenous contact with VZV can boost CMI; nevertheless, CMI levels decrease over time and when they fall below a critical level, zoster can develop. Adapted with permission from REF. 20, The Royal Society of Medicine.

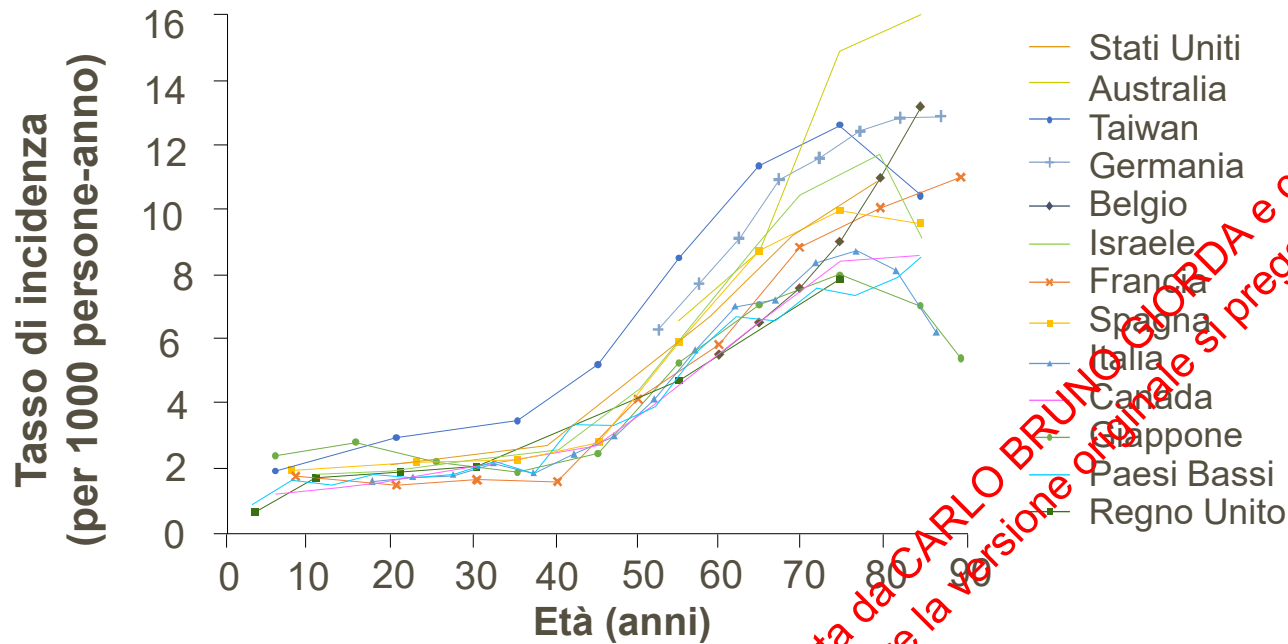
HZ

Epidemiologia e decorso

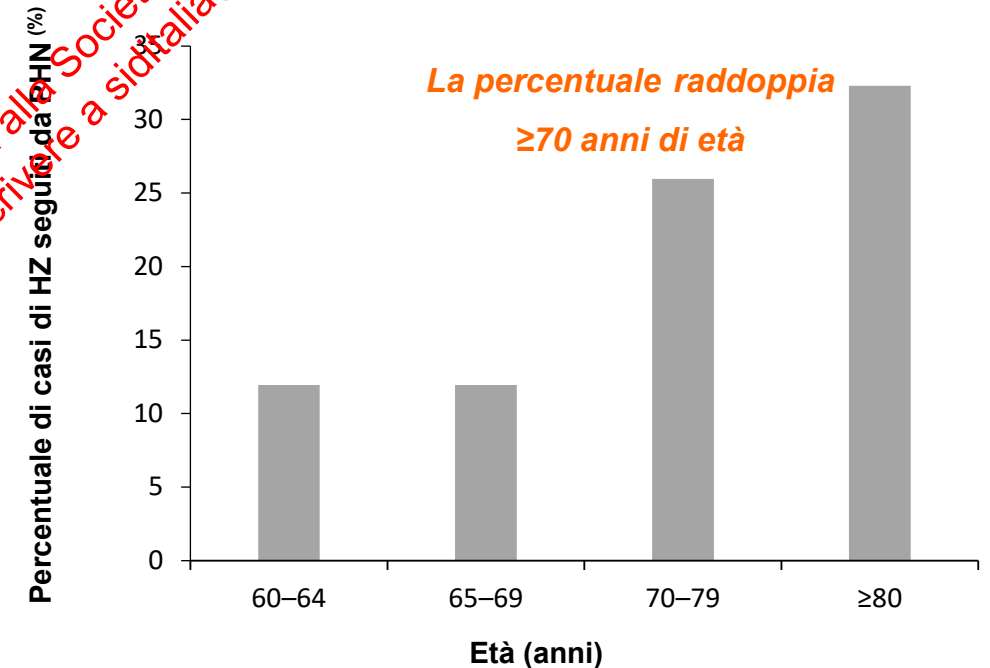
Diapositiva preparata da CARLO BRUNO GIORDA e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

L'incidenza di HZ e PHN aumenta con l'età^{1,2}

Incidenza di HZ stratificata per età¹



Percentuale di casi di HZ seguiti da PHN^{2*}

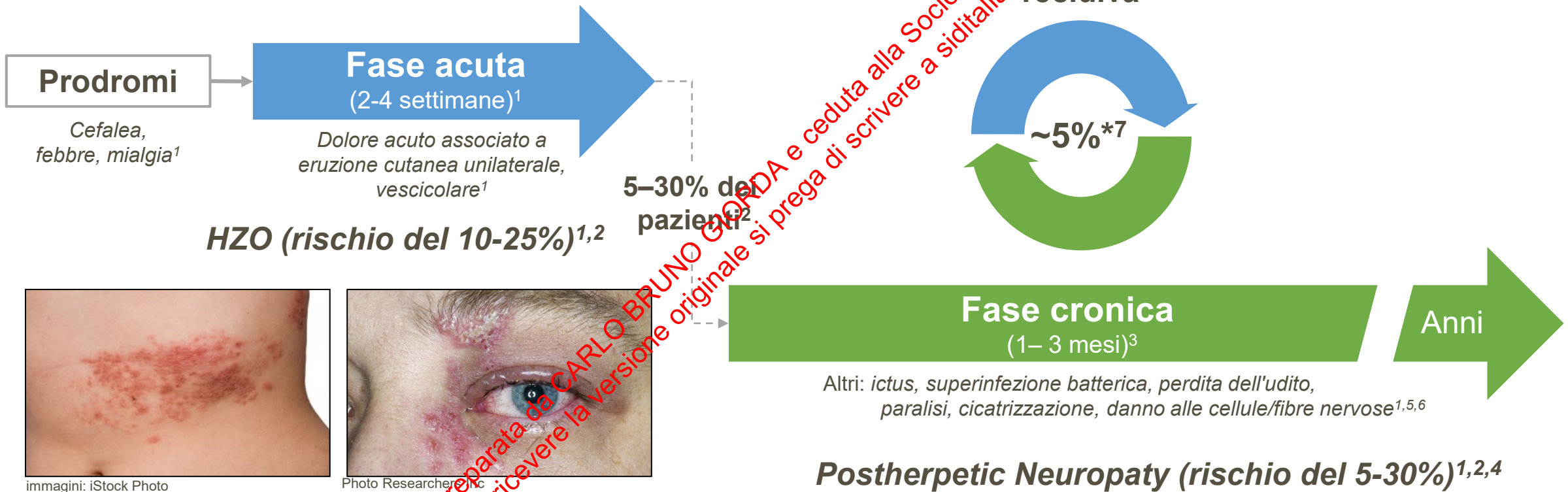


Si prevede un aumento dell'incidenza dell'HZ, e di conseguenza della PHN, dovuto all'invecchiamento della popolazione^{3,4} e allo sviluppo di patologie immunodepressive associate all'invecchiamento⁴

Reproduced from BMJ Open, Kosuke Kawai, Berhanu G Gebremeskel, Camilo J Acosta, Systematic review of incidence and complications of herpes zoster: towards a global perspective, 4, Page No. Copyright © 2017. with permission from BMJ Publishing Group Ltd. *PHN, postherpetic neuralgia; PHN cases were defined as those patient records coded with postherpetic trigeminal neuralgia, postherpetic polyneuropathy, or other nervous system complications or neuralgia, 4–12 months after HZ diagnosis

1. Kawai K, et al. *BMJ Open* 2014;4:e004833; 2. Pellissier JM, et al. *Vaccine* 2007;25:8326–37; 3. Varghese L, et al. *BMC Geriatr* 2017;17:30; 4. Schmader K, et al. *J Infect Dis* 2008;197:S207–15

Il decorso naturale dell'HZ consiste in una fase acuta che può essere seguita da complicanze croniche



*Oltre ~8 anni di follow-up

HZO, herpes zoster oftalmico; PHN, nevralgia post-erpetica

Forme atipiche ed errori diagnostici

Atypical rash: absent (Herpes sine Herpete) or disseminate

Zosteriform Herpes simplex

Herpetiform rashes of other viruses (enterovirus, poxvirus, rickettsia)

Meningitis

Stroke

Myelitis

Enteritis

- Nei casi dubbi utilità di IgM e PCR

Diapositiva preparata da CARLO BRUNO GIORDA e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Common Complications of HZ

Complications of HZ in Italian Clinical Practice

Incidence of Zoster-related Complications (%)	Total (N = 1401)
Overall	26.1
By Gender	
Male	26.1
Female	27.3
By age (years)	
< 35	8.9
35 to 44	14.9
45 to 54	23.9
55 to 64	22.1
≥ 65	35.1
Individual complication rates	
PHN	19.6
Ocular complications	5.7
Facial palsy	0.6
Others	2.1

Diapositiva preparata da CARLO BRUNO GIORDA e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

- More than a quarter of patients with HZ have complications
- The risk increases with age
- Ocular and cutaneous complications are common

Complicanze del virus Herpes Zoster



Complications

- Postherpetic neuralgia
- Herpes zoster ophthalmicus
- Acute retinal necrosis ←
- Ramsay Hunt syndrome (herpes zoster oticus)
- Other neurologic complications
 - Aseptic meningitis
 - Encephalitis
 - Peripheral motor neuropathy ←
 - Myelitis
 - Guillain-Barré syndrome ←
 - Stroke syndromes
- Bacterial infections ←

Special considerations in immunocompromised hosts

Diapositiva preparata da CARLO BRUNO GIORDA e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Marra et al. *BMC Infectious Diseases* (2017) 17:198
DOI 10.1186/s12879-017-2278-z

BMC Infectious Diseases

RESEARCH ARTICLE

Open Access

A meta-analysis of stroke risk following herpes zoster infection



Fawziah Marra^{1*} , Jeremy Ruckenstein¹ and Kathryn Richardson²

Diapositiva preparata da CARLO BRUNO GIORDA e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

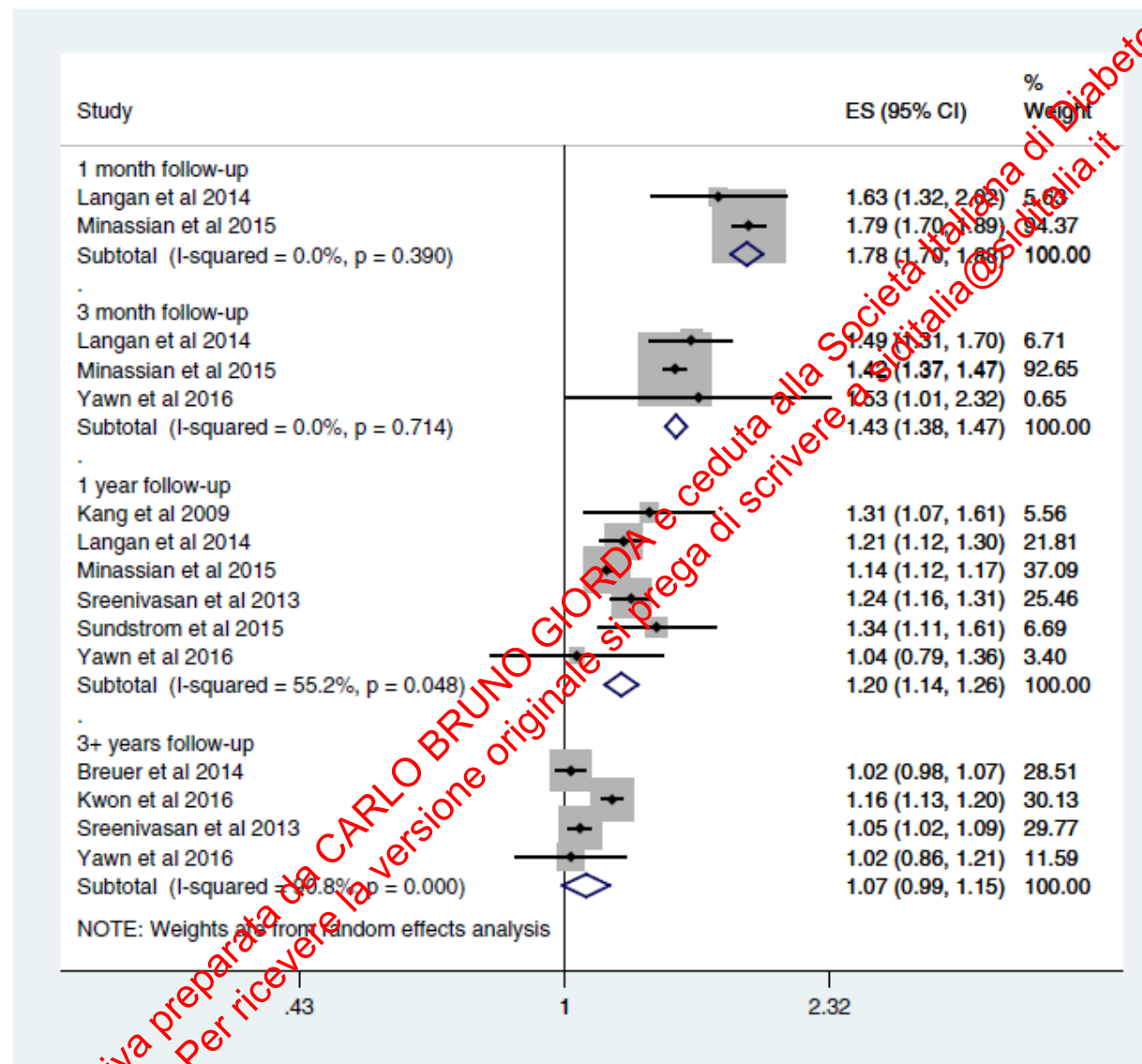
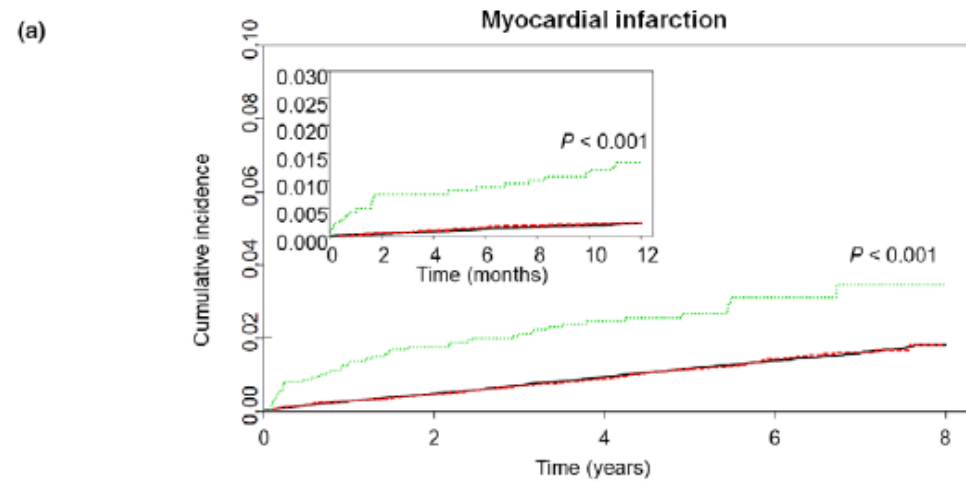


Fig. 2 Effect of herpes zoster on stroke risk by length of study follow-up

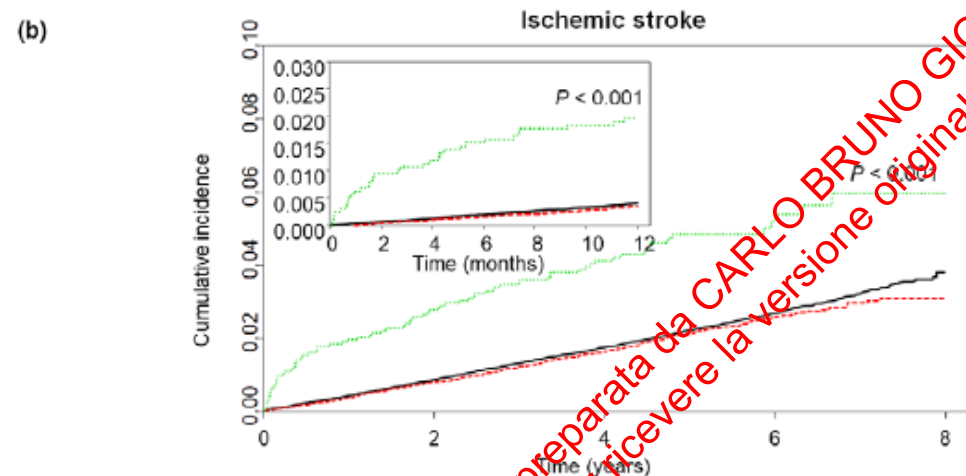
ORIGINAL ARTICLE

Reciprocal relationship between herpes zoster and cardiovascular diseases: A nationwide population-based case–control study in Korea

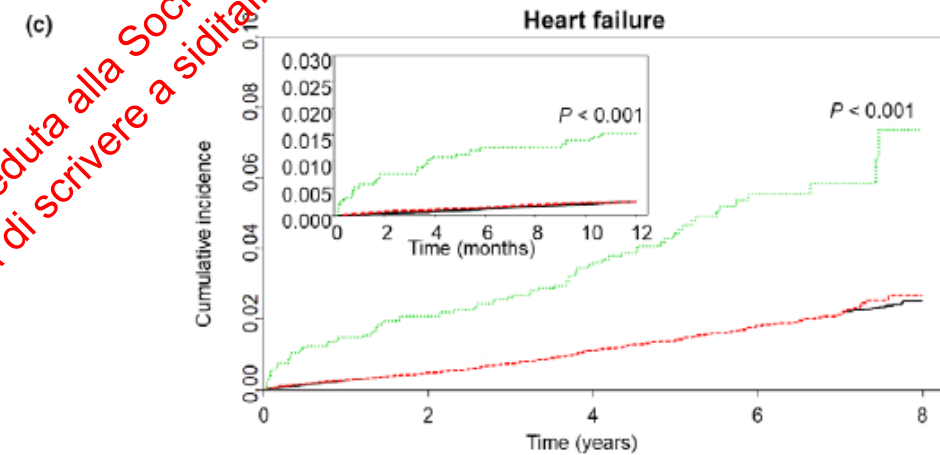
- Studio retrospettivo caso-controllo su dati provenienti da database assicurativo nazionale
- 20 311 pazienti con HZ e 13 980 pazienti con patologie cardiovascolari, match con controlli 1:5, gen 2006-dic 2013
- HZ ospedalizzato aumenta il rischio conseguente di infarto del miocardio (HR, 1.831; 95% CI, 1.354–2.476)), ictus ischemico (HR, 1.523; 95% CI, 1.212–1.915) e insufficienza hyun-min et al. cardiaca (HR, 2.034; 95% CI, 1.615–2.562)



Control subjects	101 555	101 102	74 874	28 012	65
HZ (non-hospitalized)	18 733	18 652	13 813	5 095	9
HZ (hospitalized)	1578	1551	1145	494	4



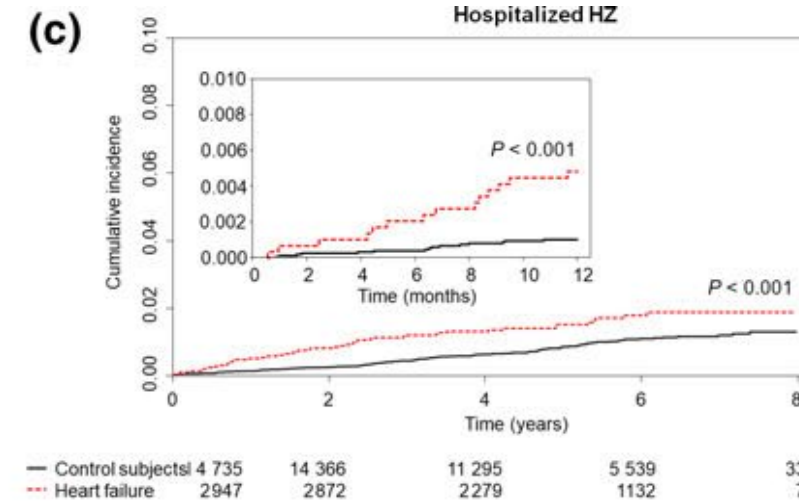
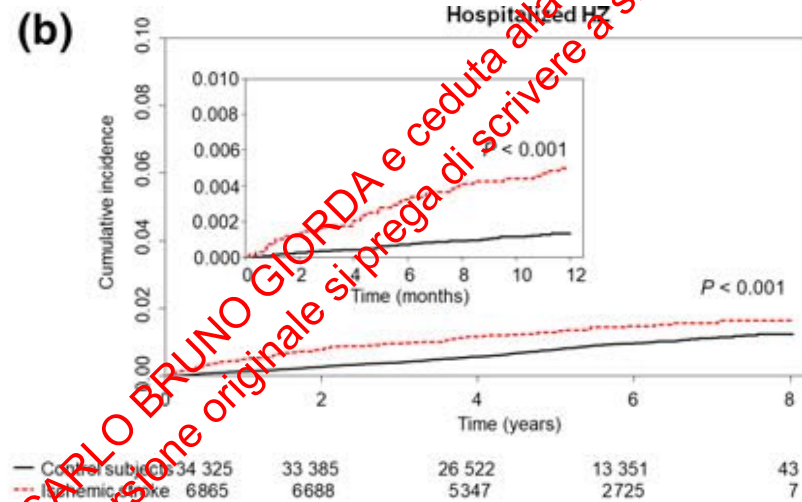
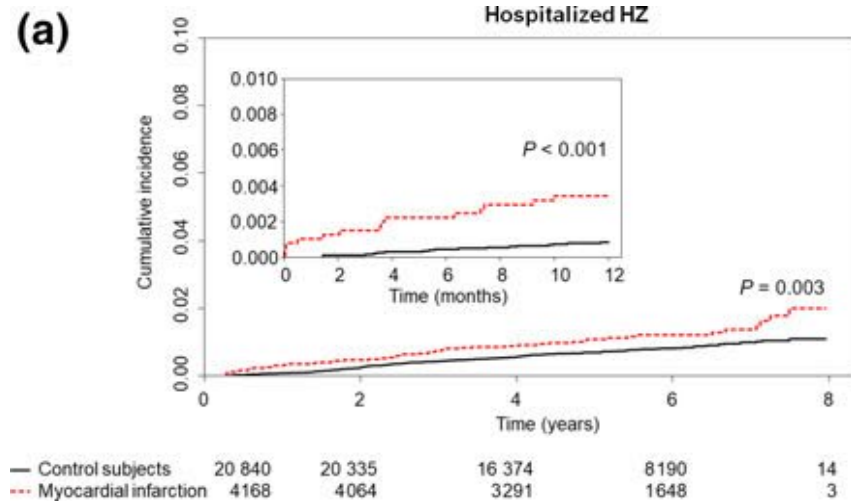
Control subjects	101 555	100 699	74 272	27 639	63
HZ (non-hospitalized)	18 733	18 588	13 710	5 043	9
HZ (hospitalized)	1578	1551	1128	486	4



Control subjects	101 555	101 003	74 745	27 909	64
HZ (non-hospitalized)	18 733	18 644	13 789	5 077	9
HZ (hospitalized)	1578	1544	1132	485	4

Diapositiva preparata da CARLO BRUNO GIORDA e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Incidenza di ospedalizzazione per HZ per complicanza CV



Diapositiva preparata da CHILO BRUNO GIORDA e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

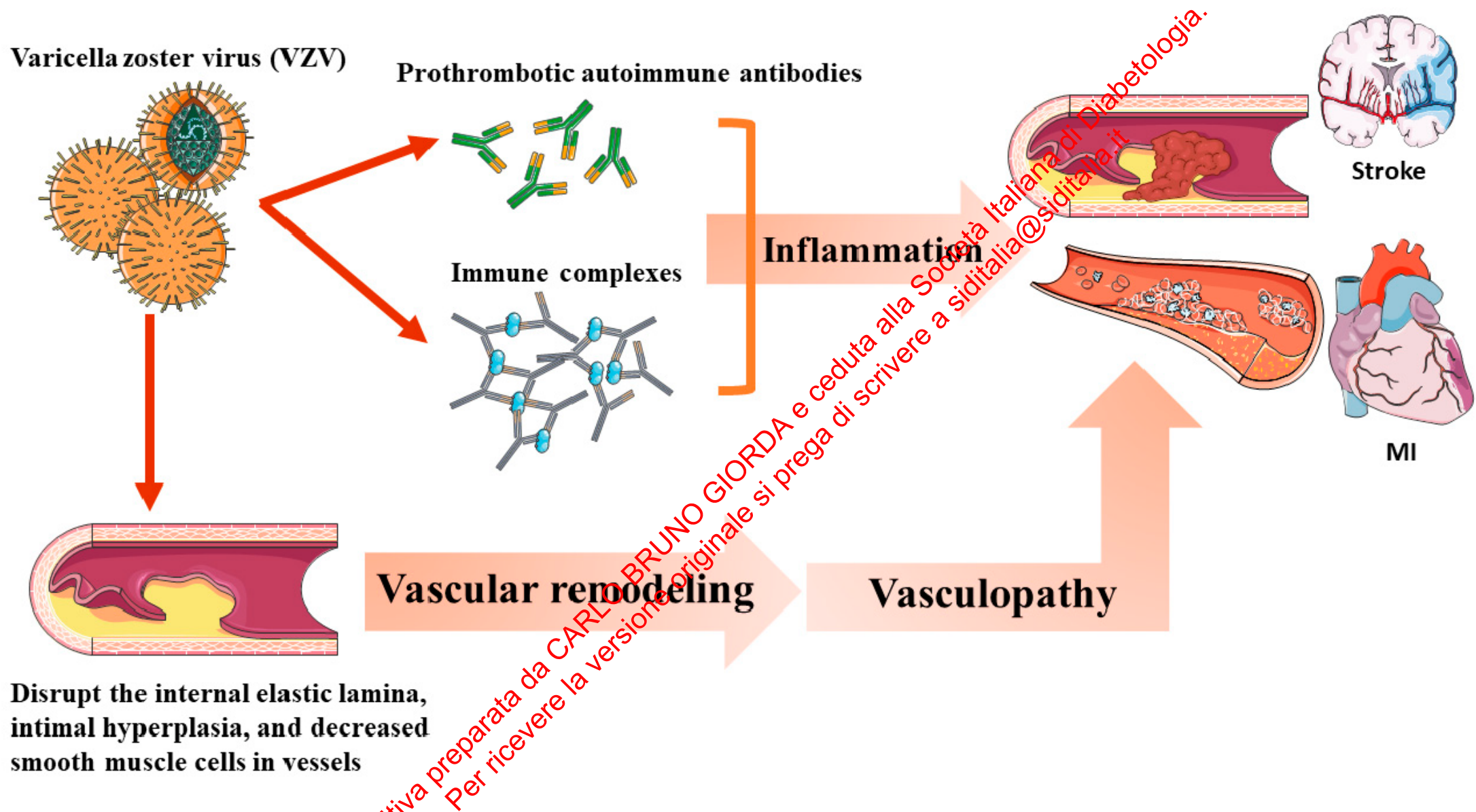


Figure 4. The potential mechanism of varicella zoster virus (VZV)-associated vascular events.

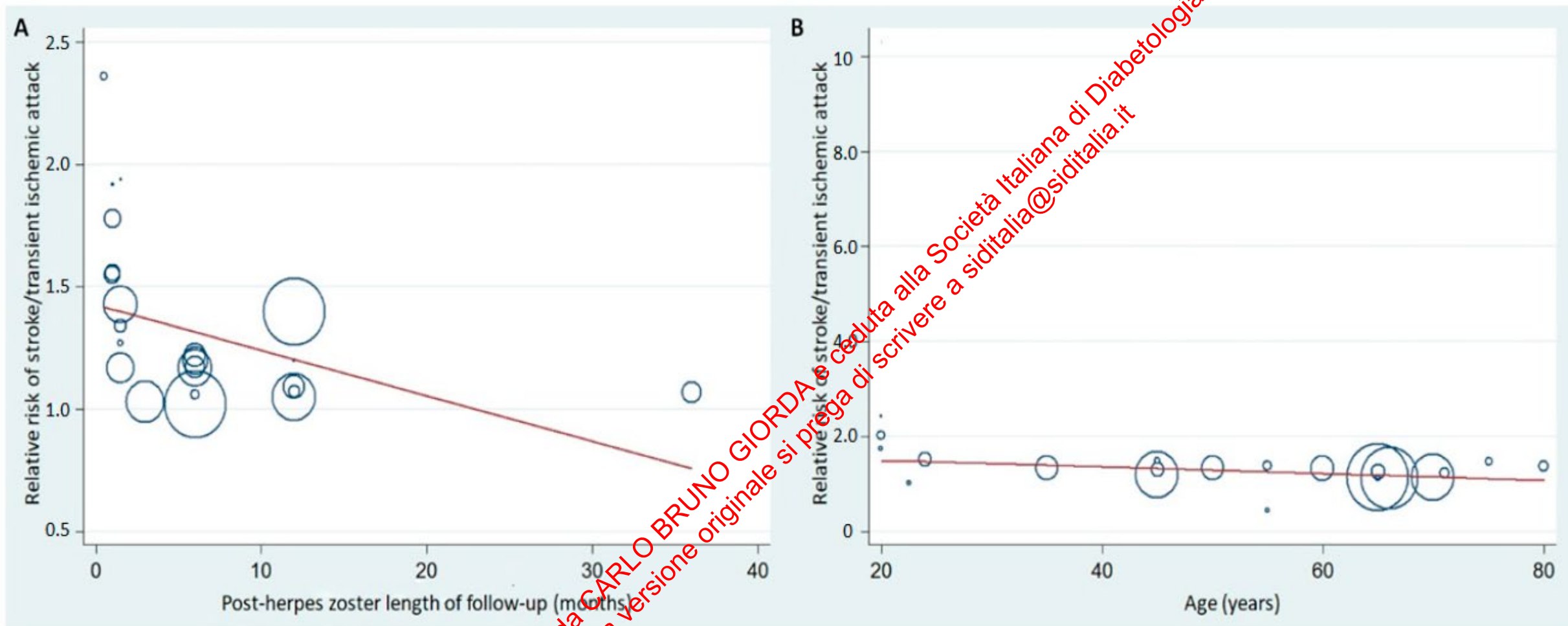


Figure 3. Meta-regression of the post-HZ length of follow-up (A) or age of the subjects (B) and relative risk of stroke/TIA in post-HZ patients. HZ, herpes zoster.

HZ

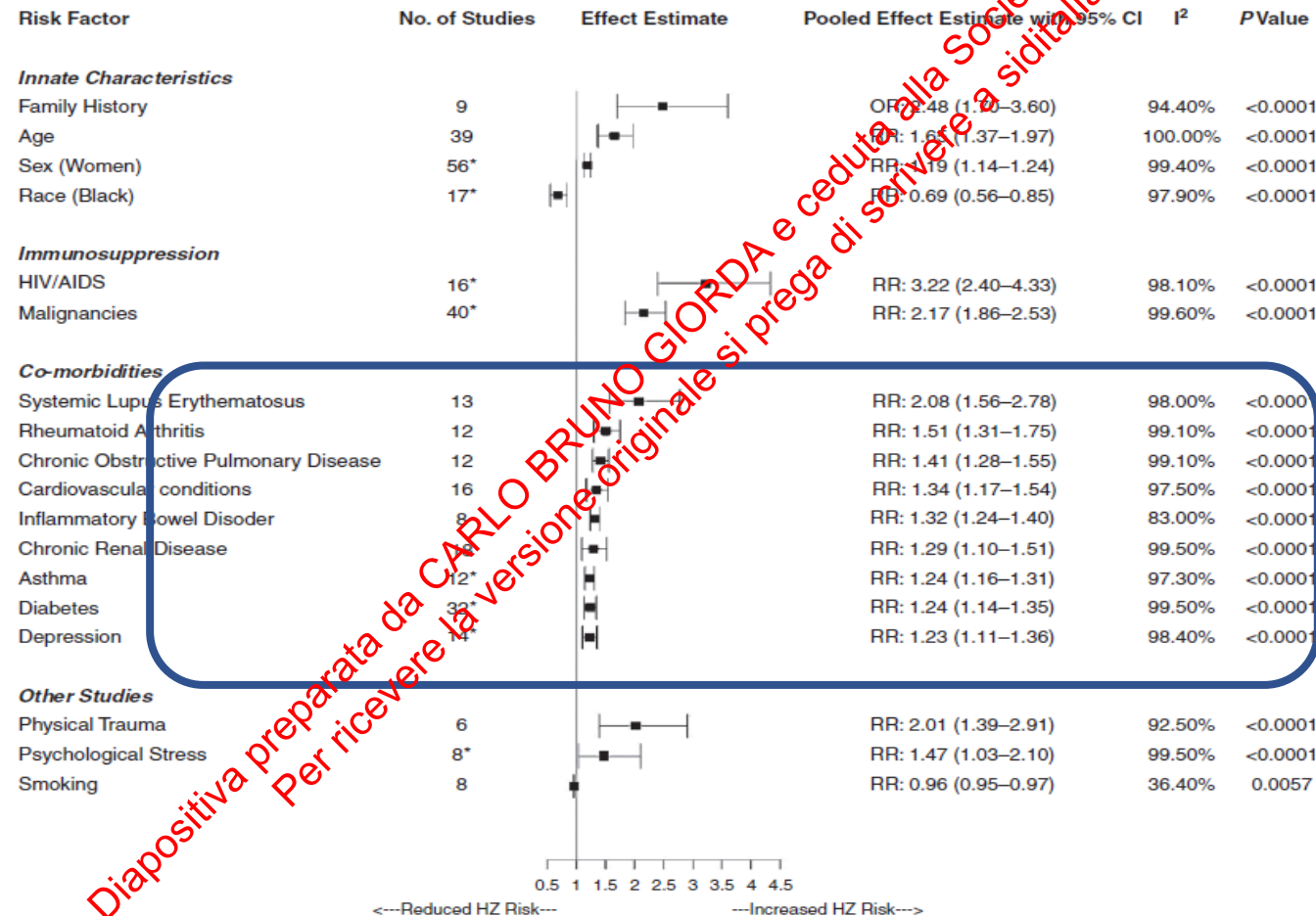
Patologie favorenti

Diapositiva preparata da CARLO BRUNO GIORDA e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Risk Factors for Herpes Zoster Infection: A Meta-Analysis

Fawziah Marra, Kamalpreet Parhar, Bill Huang, and Nirma Vadlamudi[✉]

Faculty of Pharmaceutical Sciences, University of British Columbia, Vancouver, British Columbia, Canada



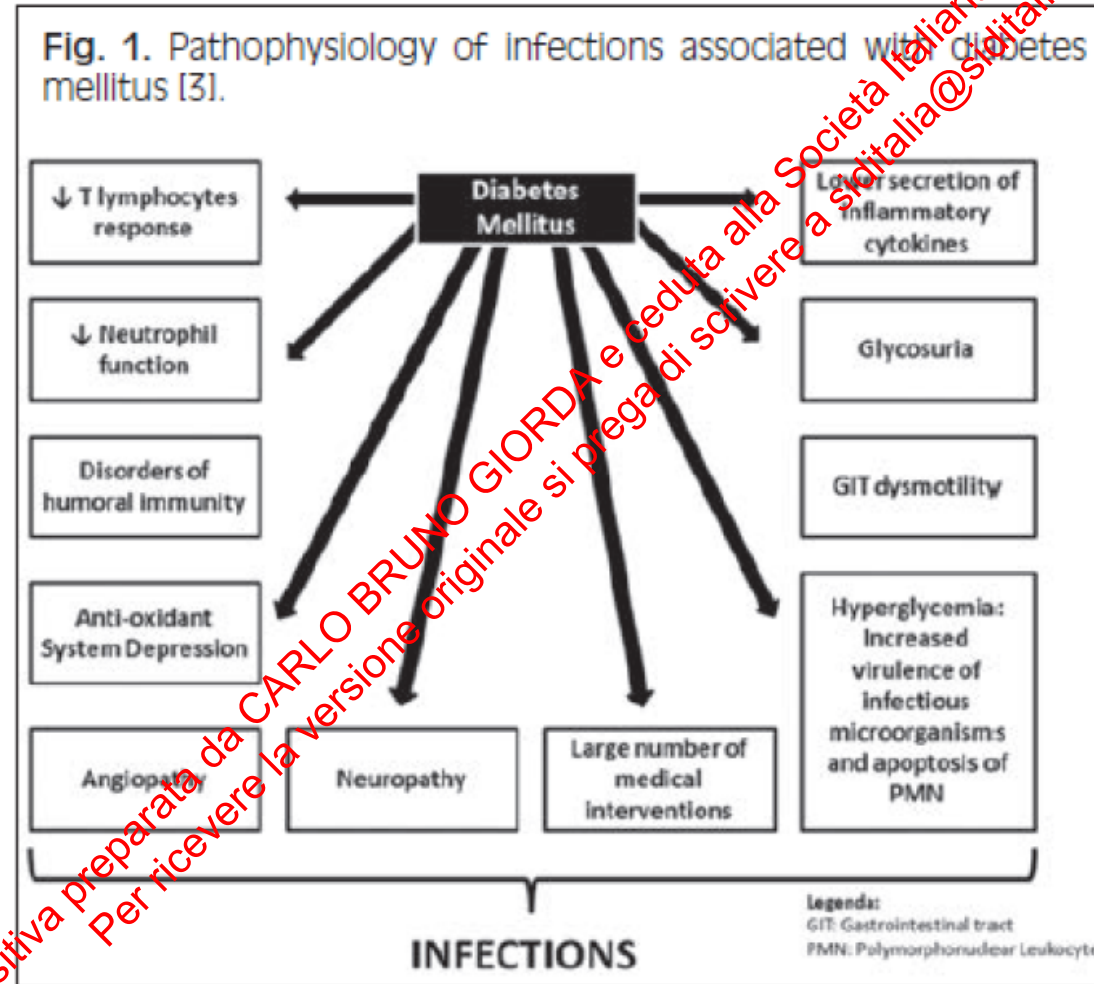
88 studi caso-controllo, di coorte e cross-sectional inclusi nell'analisi (N = 3, 768 691 casi di HZ)

HZ/su, herpes zoster subunit vacc

Figure 2. Pooled analysis of the risk of herpes zoster.

Aumentata suscettibilità alle infezioni del paziente con diabete

Potenziali meccanismi coinvolti



HZ infection in patients with DM2

Il 13% di tutti i casi di HZ sono in soggetti con diabete di tipo 2

Metanalisi: RR 1.30 (CI 1.17-1.45)

Kawai K et al. Mayo Clin Proc 2017

Diapositiva preparata da CARLO BRUNO GIORDA e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Post-herpetic neuralgia develops more frequently in patients with DM

In a recent large retrospective study (n = 420,515 cases of herpes zoster infection), T2DM increased the risk for persistent post-zoster pain by 18%.

Several studies also showed that zoster-related pain is more intense in patients with T2DM.

Papagianni et al. Diabetes Ther 2018

Diapositiva preparata da CARLO CRISTIANO GORDA e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Farmacoeconomia

Consumo di risorse aumentato in HZ e diabete

In a recent retrospective population-based study, herpes zoster infection resulted in **greater use of healthcare resources** among patients with T2DM than in non-diabetic subjects

More specifically, patients with T2DM had **more outpatient visits, were prescribed more antiviral agents and had higher risk for hospitalization and longer periods of sick leave**.

Terapie ed effetti del vaccino

Diapositiva preparata da CARLO BRUNO GIORDA e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

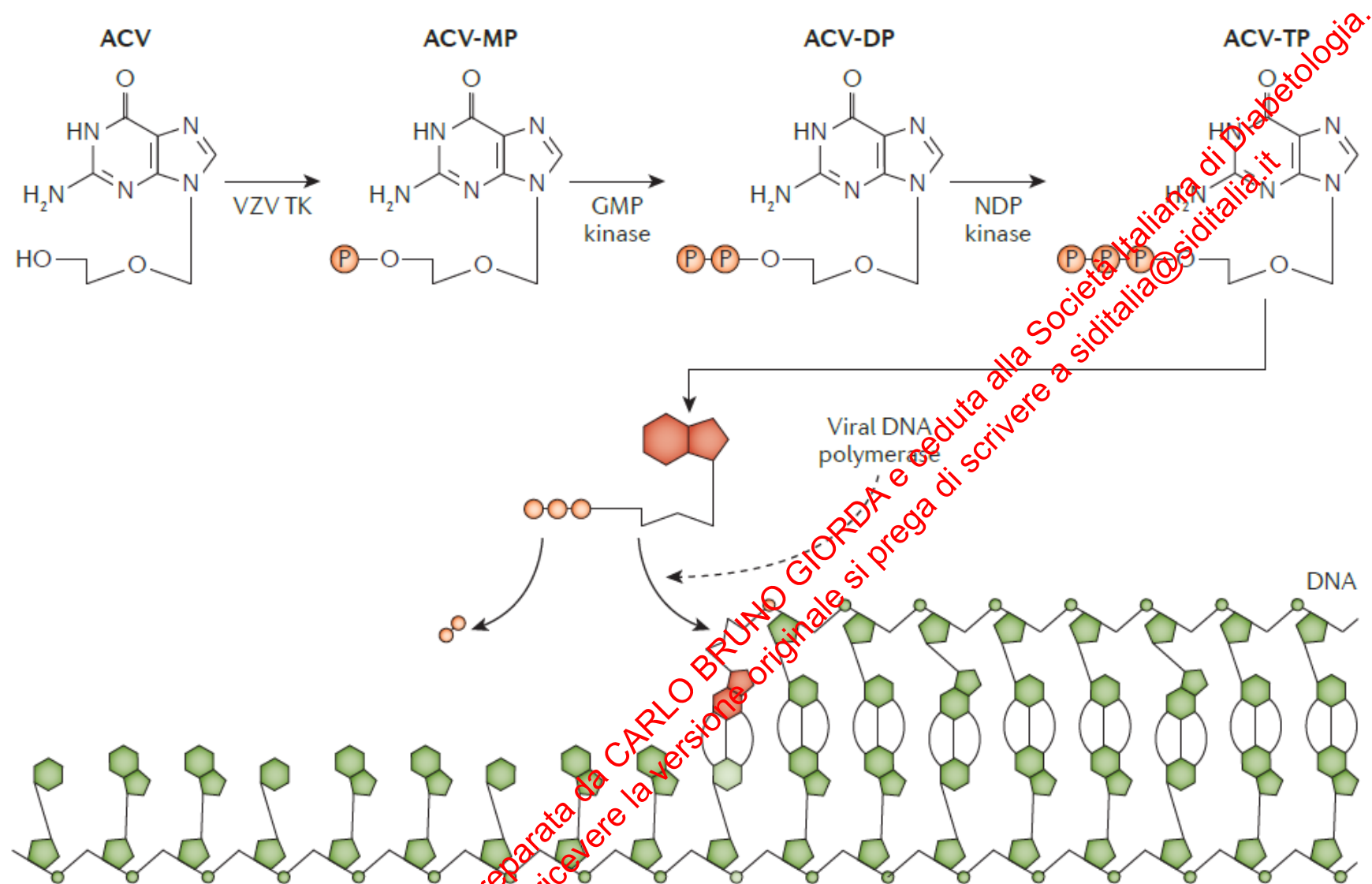


Figure 7 | **Mode of action of acyclovir.** In cells infected with varicella zoster virus (VZV), acyclovir (ACV) is converted by the viral thymidine kinase (TK) to ACV-monophosphate (ACV-MP). The cellular enzymes guanylate (GMP) kinase and nucleoside-diphosphate (NDP) kinase further catalyse the production of ACV-diphosphate (ACV-DP) and ACV-triphosphate (ACV-TP). When the viral DNA polymerase uses ACV-TP, elongation of the DNA chain is terminated. Adapted from REF. 211, Nature Publishing Group.

Valaciclovir

Brivudin



Increased Stroke Risk Following Herpes Zoster Infection and Protection With Zoster Vaccine

Ganapathi Iyer Parameswaran,^{1,2} Bethany A. Wattengel,³ Hubert C. Chua,³ Jessica Swiderek,³ Tom Fuchs,⁴ Michael T. Carter,³ Laura Goode,³ Kathleen Doyle,³ and Kari A. Mergenhausen³

¹Department of Infectious Diseases, Veterans Affairs Western New York Healthcare System, Buffalo, New York, USA; ²Division of Infectious Diseases, Department of Medicine, Jacobs School of Medicine and Biomedical Sciences, University at Buffalo, State University of New York, Buffalo, New York, USA; ³Department of Pharmacy, Veterans Affairs Western New York Healthcare System, Buffalo, New York, USA; and ⁴Department of Medicine, Jacobs School of Medicine and Biomedical Sciences, University at Buffalo, State University of New York, Buffalo, New York, USA

1.900.000 controlli vs 80.000 casi HZ

Pazienti con HZ **1.9 volte** più a rischio di stroke nei 30 gg post infezione (OR, 1.93 [95% CI, 1.57–2.4];)

Impatto del vaccino HZ sul rischio di ictus

Table 2. Multivariable Analysis for Odds of Stroke 30 Days Postevent

Variable	OR	(95% CI)	P Value
Age	1.008	(1.004–1.01)	.0001
Male sex	1.34	(1.05–1.7)	.0165
Recombinant zoster vaccine	0.54	(.46–.72)	<.0001
Live zoster vaccine	0.77	(.65–.91)	.0020
PVD	0.69	(.66–.94)	.0092
CVA	35.3	(32.0–38.9)	<.0001
Dementia	1.29	(1.05–1.59)	.0148
Solid tumor	0.81	(.68–.98)	.0313
Zoster	1.93	(1.57–2.4)	<.0001

Abbreviations: CI, confidence interval; CVA, cerebrovascular accident; OR, odds ratio; PVD, peripheral vascular disease.

Conclusioni, punti chiave

HZ

Problema di sanità diffuso e rilevante

Rilevante il peso delle complicanze (PHE) e le connessioni con il rischio CV

Il diabete aumenta rischio di infezione e di PHE, peggiora il decorso

L'efficacia dei vaccini è già rilevabile in studi di popolazione

Diapositiva preparata da CARLO GIORDANO e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Grazie per l'attenzione

Diapositiva preparata da CARLO BRUNO GIORDA e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it



Increased Stroke Risk Following Herpes Zoster Infection and Protection With Zoster Vaccine

Ganapathi Iyer Parameswaran,^{1,2} Bethany A. Wattengel,³ Hubert C. Chua,³ Jessica Swiderek,³ Tom Fuchs,⁴ Michael T. Carter,³ Laura Goode,³ Kathleen Doyle,³ and Kari A. Mergenhausen³

¹Department of Infectious Diseases, Veterans Affairs Western New York Healthcare System, Buffalo, New York, USA; ²Division of Infectious Diseases, Department of Medicine, Jacobs School of Medicine and Biomedical Sciences, University at Buffalo, State University of New York, Buffalo, New York, USA; ³Department of Pharmacy, Veterans Affairs Western New York Healthcare System, Buffalo, New York, USA; and ⁴Department of Medicine, Jacobs School of Medicine and Biomedical Sciences, University at Buffalo, State University of New York, Buffalo, New York, USA

1.900.000 controlli vs 80.000 casi HZ

Pazienti con HZ **1.9 volte** più a rischio di stroke nei 30 gg post infezione (OR, 1.93 [95% CI, 1.57–2.4];)

Impatto del vaccino HZ sul rischio di ictus

Table 2. Multivariable Analysis for Odds of Stroke 30 Days Postevent

Variable	OR	(95% CI)	P Value
Age	1.008	(1.004–1.01)	.0001
Male sex	1.34	(1.05–1.7)	.0165
Recombinant zoster vaccine	0.54	(.46–.72)	<.0001
Live zoster vaccine	0.77	(.65–.91)	.0020
PVD	0.69	(.66–.94)	.0092
CVA	15.3	(32.0–38.9)	<.0001
Dementia	1.29	(1.05–1.59)	.0148
Solid tumor	0.81	(.68–.98)	.0313
Zoster	1.93	(1.57–2.4)	<.0001

Abbreviations: CI, confidence interval; CVA, cerebrovascular accident; OR, odds ratio; PVD, peripheral vascular disease.



Increased Stroke Risk Following Herpes Zoster Infection and Protection With Zoster Vaccine

Ganapathi Iyer Parameswaran,^{1,2} Bethany A. Wattengel,³ Hubert C. Chua,³ Jessica Swiderek,³ Tom Fuchs,⁴ Michael T. Carter,³ Laura Goode,³ Kathleen Doyle,³ and Kari A. Mergenhausen³

¹Department of Infectious Diseases, Veterans Affairs Western New York Healthcare System, Buffalo, New York, USA; ²Division of Infectious Diseases, Department of Medicine, Jacobs School of Medicine and Biomedical Sciences, University at Buffalo, State University of New York, Buffalo, New York, USA; ³Department of Pharmacy, Veterans Affairs Western New York Healthcare System, Buffalo, New York, USA; and ⁴Department of Medicine, Jacobs School of Medicine and Biomedical Sciences, University at Buffalo, State University of New York, Buffalo, New York, USA

1.900.000 controlli vs 80.000 casi HZ

Pazienti con HZ **1.9 volte** più a rischio di stroke nei 30 gg post infezione (OR, 1.93 [95% CI, 1.57–2.4];)

Impatto del vaccino HZ sul rischio di ictus

Table 2. Multivariable Analysis for Odds of Stroke 30 Days Postevent

Variable	OR	(95% CI)	P Value
Age	1.008	(1.004–1.01)	.0001
Male sex	1.34	(1.05–1.7)	.0165
Recombinant zoster vaccine	0.54	(.46–.72)	<.0001
Live zoster vaccine	0.77	(.65–.91)	.0020
PVD	0.69	(.66–.94)	.0092
CVA	15.3	(32.0–38.9)	<.0001
Dementia	1.29	(1.05–1.59)	.0148
Solid tumor	0.81	(.68–.98)	.0313
Zoster	1.93	(1.57–2.4)	<.0001

Abbreviations: CI, confidence interval; CVA, cerebrovascular accident; OR, odds ratio; PVD, peripheral vascular disease.