



L'Acadèmia

FUNDACIÓ ACADÈMIA DE CIÈNCIES MÈDIQUES
I DE LA SALUT DE CATALUNYA I DE BALEARIS



ACTUALIZACIÓN DE VACUNAS EN DERMATOLOGÍA Y VENEREOLOGÍA

19:45 Ponencia: Fisiopatología del Herpes Zoster y su prevención.

Nueva Vacuna frente al Herpes Zoster y Neuralgia Postherpética.

Dra. Aurora Guerra Tapia. Profesora Titular de Dermatología Universidad Complutense de Madrid. Jefa Sección de Dermatología, Hospital 12 de Octubre, Madrid.

HERPES ZOSTER: VACUNA. 15 mayo 2014. Palma de Mallorca.

www.auroraguerra.com



Aurora Guerra ponente de la actualització en vacuna de herpes zoster entre Juan Escalas, moderador de la reunió i Juan José Vilata catedràtic de Dermatologia.

Herpes zoster: lesión clínica típica



Similar herpes zoster incidence across Europe: results from a systematic literature review

BMC Infectious Diseases 2013, **13**:170 doi:10.1186/1471-2334-13-170

Sybil Pinchinat (sybil.pinchinat@biostatem.com)
Ana M Cebrián-Cuenca (anicebrian@gmail.com)
Hélène Bricout (Hbricout@spmsd.com)
Robert W Johnson (r.w.johnson@bris.ac.uk)

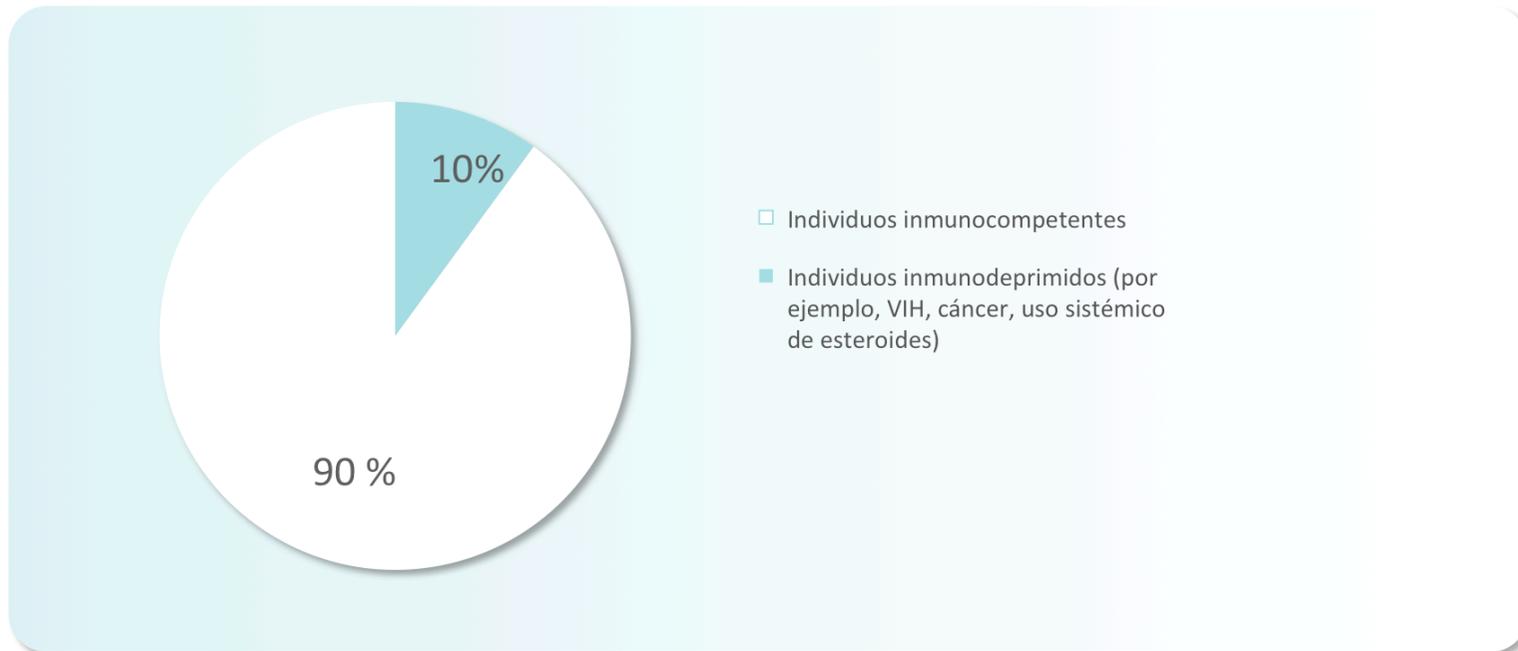


- Incidencia elevada y constante en Europa
 - 1,7 millones de casos nuevos por año
- Mayores de 50 años
- Neuralgia post-herpética: Importante coste social
 - Más frecuente e importante a mayor edad del paciente

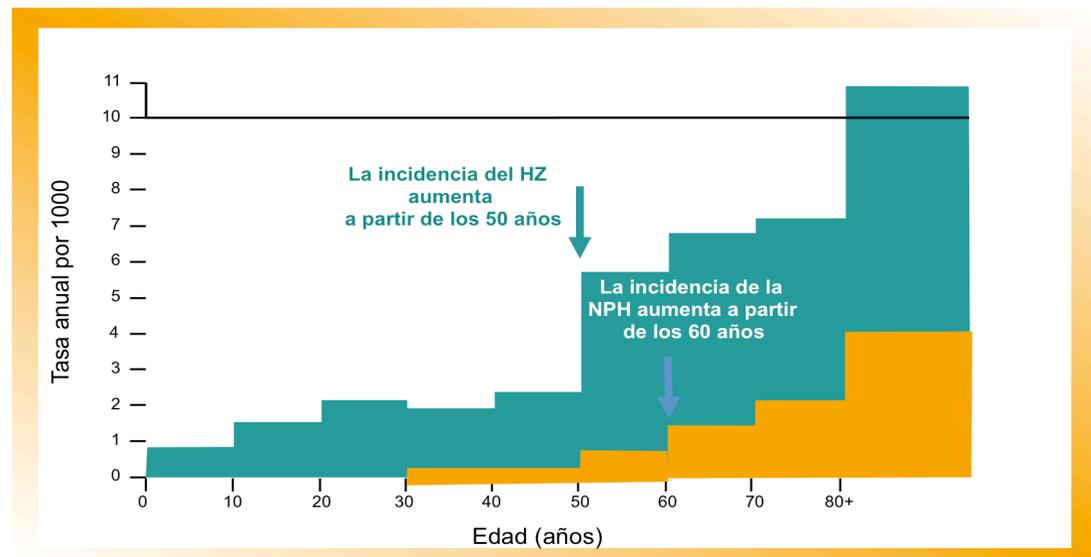
Riesgo de padecer herpes zoster



- 1 de cada 4 desarrollará un HZ a lo largo de su vida
- El 90 % de los casos de HZ ocurre en individuos inmunocompetentes.



Riesgo de padecer herpes zoster



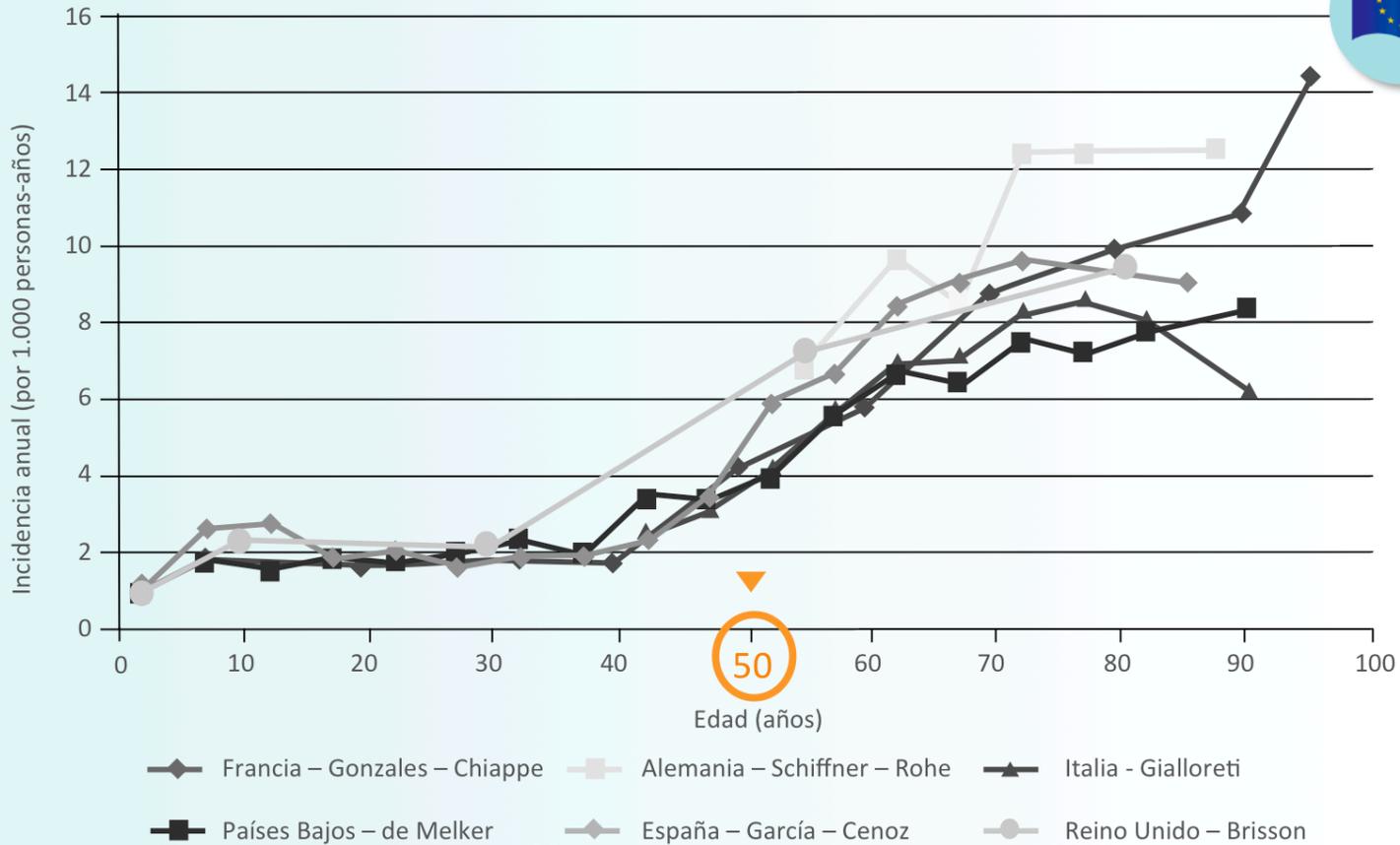
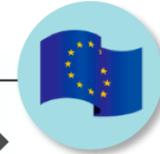
Estudio retrospectivo realizado en Reino Unido durante 26 años (1947-1972) en una población de atención primaria (n=3.586)

Hope-Simpson RE. J R Coll Gen Pract (1975)

- Afecta al 25% de la población a lo largo de su vida
- Principal factor de riesgo: la edad.
- Las posibilidades de padecerla se duplican por encima de los 50 años.

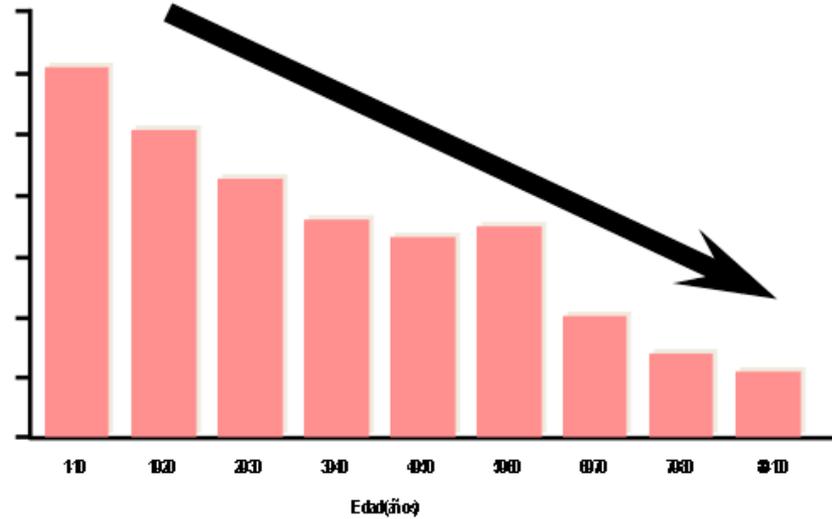


• 2/3 de los casos de HZ se dan en personas mayores de 50 años





La inmunidad celular específica disminuye con la edad²



Riesgo

Evolución de la inmunidad celular específica contra el VVZ con la edad²

1. Araujo LQ et al. HERPES 14 supplement 2 2007
2. Burke BL et al. Arch Intern Med (1982);
3. Hope-Simpson RE. J R Coll Gen Pract (1975).

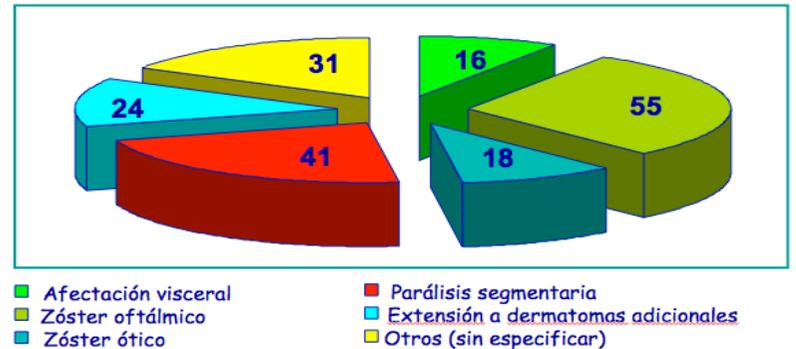
Riesgo de padecer herpes zoster

- En inmunosenescencia (50 a 69 años)
 - 4,4 a 7,2 casos por cada 1.000 personas-año
 - Edad media de los pacientes con HZ es de ~ 64 años



Complicaciones del herpes zoster

- Locales
 - Necrótico
 - Neuralgia postherpética
- Por la localización
 - Oftálmico
 - Ótico (Ramsay Hunt)
 - Parálisis segmentarias
- A distancia
 - Diseminación
 - Más de una metámera



Wützler P and Meister W. Dt. Arztebl 1997; 94: 81129-81133; Meister W et al. Intervirology 1998; 41: 272-277

Neuralgia Post Herpética (NPH)

- Persiste tras la curación de la erupción del HZ
- Dolor persistente
 - 1 mes
 - 3 meses
 - 120 días (4 meses)
- Definición más aceptada de SPMSD
- “Dolor crónico de larga duración asociado al HZ que ocurre o persiste de 1 a 3 meses o más después de la aparición de la erupción del HZ”



Factores que influyen en la aparición de NPH

Factores	Riesgo de dolor crónico aumenta si
• Dolor prodrómico	Presente
• Edad	> 50 años
• Dolor	Grave
• Erupción cutánea/lesiones	grave/extensa

Características de la NPH

- Características primarias
 - Dolor crónico, espontáneo, constante o intermitente
 - Fuerte quemazón, agudo, pruriginoso, palpitante, doloroso
 - Dolor paroxístico o lancinante
 - Alodinia: (sensaciones anormales de la piel, parestesia, hiperestesia tras el ligero contacto de la piel afectada por viento frío,...)
- Características secundarias (impacto en la calidad de vida)
 - Trastornos del sueño
 - Anorexia, pérdida de peso
 - Lاسitud, fatiga crónica
 - Depresión, aislamiento social

TRATAMIENTO

- Objetivos:
 - limitar la gravedad, extensión y duración del proceso
 - prevenir la diseminación de la enfermedad
 - reducir el dolor agudo y prevenir la NPH

Acerca del Herpes Zoster...

¿VACUNA?

Autores: Aurora Guerra Tapia
Elena González Guerra





EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

EMA/257737/2011
EMA/H/C/000674

Resumen del EPAR para el público general

Zostavax

vacuna (atenuada) del herpes zóster («culebrilla»)

La Comisión Europea emitió una autorización de comercialización válida en toda la Unión Europea para el medicamento Zostavax a Sanofi Pasteur MSD SNC el 19 de mayo de 2006. Pasados cinco años, la autorización de comercialización fue renovada por cinco años más.

El texto completo del EPAR de Zostavax puede encontrarse en el sitio web de la Agencia en [ema.europa.eu/Find medicine/Human medicines/European Public Assessment Reports](http://ema.europa.eu/Find%20medicine/Human%20medicines/European%20Public%20Assessment%20Reports). Para más información sobre el tratamiento con Zostavax, lea el prospecto (también incluido en el EPAR) o consulte a su médico o farmacéutico.

¿Qué tipo de estudios se han realizado con Zostavax?

En el principal estudio realizado con Zostavax se comparó la vacuna con un placebo (una vacuna ficticia) en cerca de 39 000 pacientes de entre 59 y 99 años de edad. El estudio fue un ensayo con ocultación doble, lo que significa que ni el médico ni el paciente sabían qué tratamiento estaba recibiendo el paciente. Los pacientes fueron seguidos durante un período de 2 a 4,5 años después de la vacunación. El principal criterio de eficacia se basó en el número de personas que desarrolló culebrilla y dolor postherpético.

En otros dos estudios se administró Zostavax a más de 1 000 pacientes con una edad mínima de 50 años, de los cuales 389 tenían entre 50 y 59 años de edad. En los estudios se observó la capacidad de la vacuna de estimular la producción de anticuerpos contra el virus de la varicela zóster en la sangre, cuatro semanas después de la vacunación.

Mecanismo de acción

La vacuna refuerza la inmunidad mediada por células específica para VVZ: por lo que controla

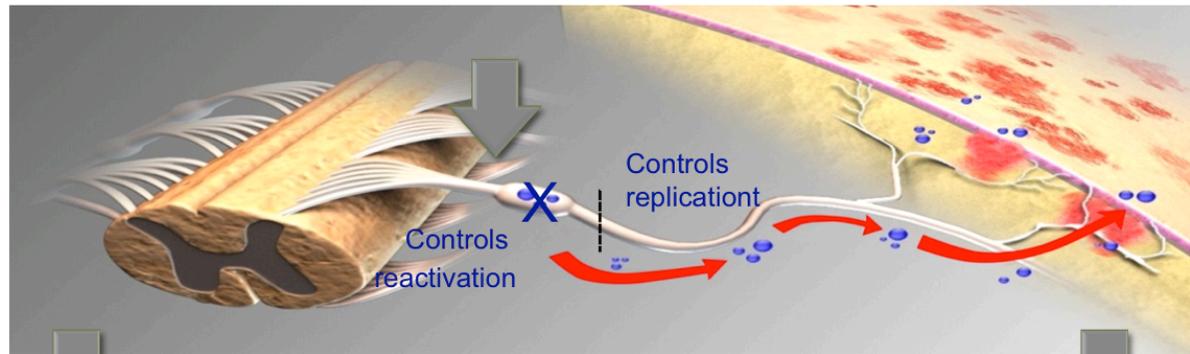


La reactivación del VVZ latente



La replicación del VVZ y los daños neurológicos posteriores

y/o



PREVIENE EL HERPES ZOSTER

Reduciendo la incidencia de HZ

ATENUA LA GRAVEDAD

Reduciendo la gravedad del HZ y la gravedad e incidencia de la NPH

- **2 ensayos fase III de eficacia clínica y seguridad:**
 - **Estudio SPS: Shingles Prevention Study**
 - 38.500 sujetos de edad \geq 60 años
 - Se evalúa: incidencia de HZ y de NPH, incidencia en la carga de enfermedad, impacto en la vida diaria.
 - Periodo de seguimiento: 4 años
 - **Estudio ZEST: ZOSTAVAX® Efficacy and Safety Trial**
 - 22.000 sujetos de edad entre 50 y 59 años
 - Se evalúa: Incidencia del HZ

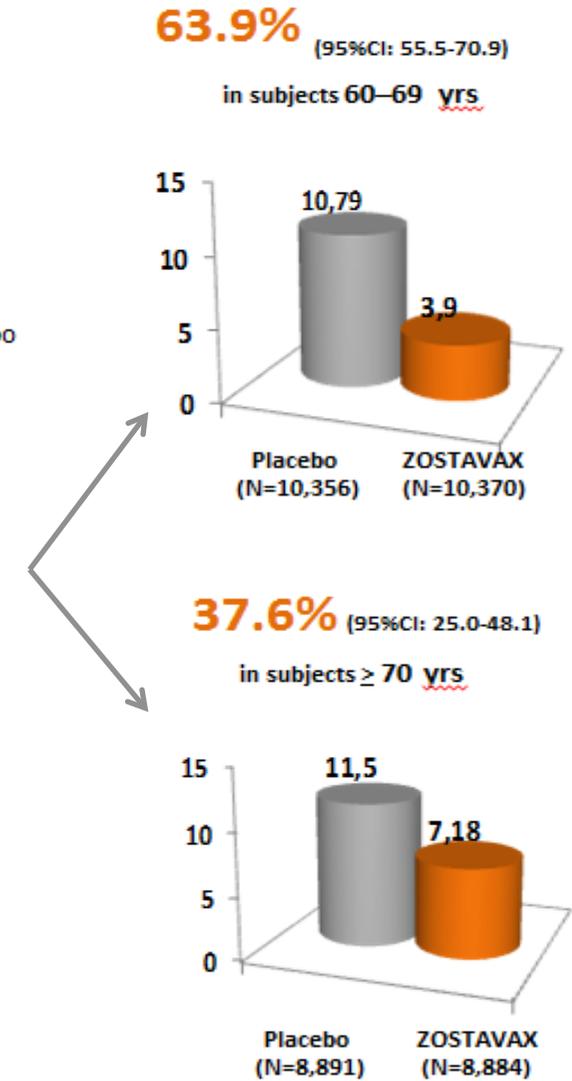
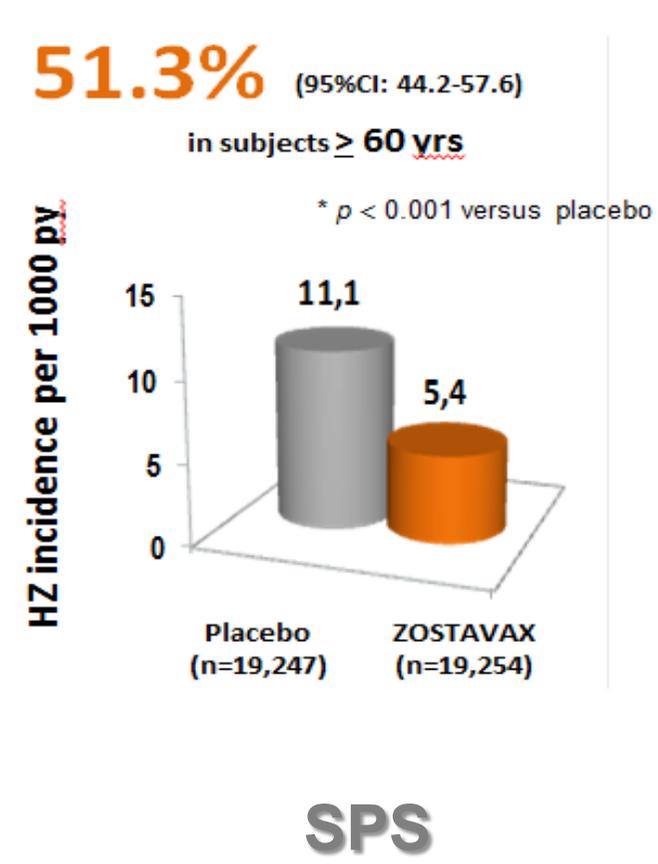
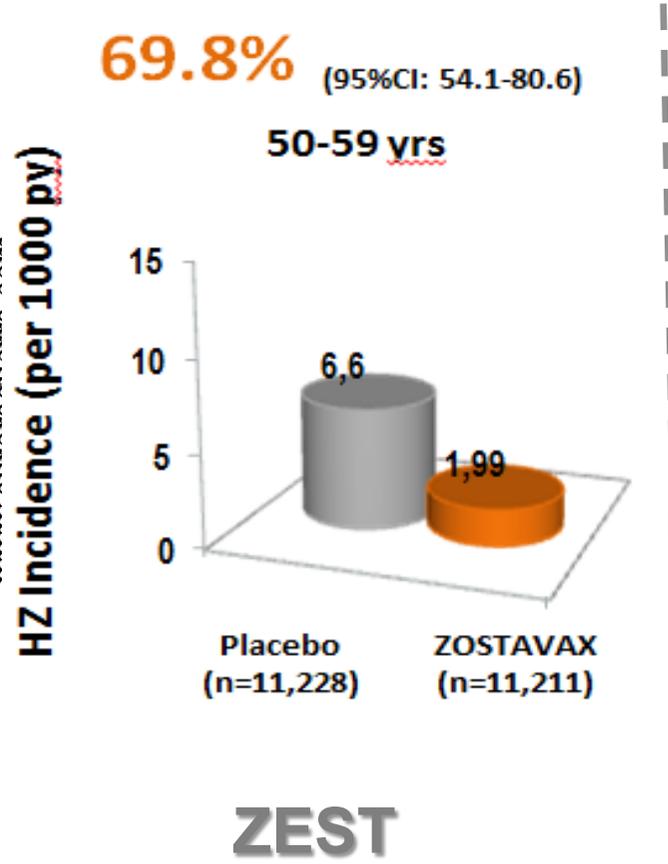
- **Seguimiento a largo plazo de los sujetos del SPS**
 - **Estudio STPS: Short Term Prevention Study:** Seguimiento de los sujetos del SPS del año 4 al 7
 - **Estudio LTPS: Long Term Persistence Study:** Seguimiento de los sujetos del SPS del año 7 al 10

- Estudios en **poblaciones especiales**:
 - Protocolo 002: >60 años con/sin diabetes y EPOC
 - Protocolo 017: >60 años con corticosteroides crónicos o de mantenimiento (5-20 mg/día)
 - Protocolo 016: sujetos VIH+ (en curso)
 - Protocolo 014: >50 años con antecedente de HZ previo
 - Protocolo 003: >30 años naïve de VVZ

- Vida real: **Efectividad y seguridad**
 - En inmunocompetentes. Algunos datos en sujetos con ciertas enfermedades inmunes
 - Mas de 15 millones de dosis distribuidas (a Mzo 2013)

Resultados de eficacia: SPS y ZEST

Eficacia de la vacuna: incidencia de HZ



SPS: eficacia frente a la gravedad de la enfermedad

En sujetos ≥ 60 años

En sujetos 60-69 años

En sujetos ≥ 70 años

Eficacia frente a la CdE

promedio de la gravedad/duración de dolor y molestia asociados al HZ

61.1%

[95% CI: 51.1–69.1]

65.5%

[95% CI: 51.5–75.5]

55.4%

[95% CI: 39.9–66.9]

Eficacia frente a incidencia de NPH

66.5%

[95% CI: 47.5–79.2]

65.7%

[95% CI: 20.4–86.7]

66.8%

[95% CI: 43.3–81.3]

Eficacia frente a incidencia de casos graves de HZ

73% en todos los grupos de edad

[95% CI: 46-87.6]

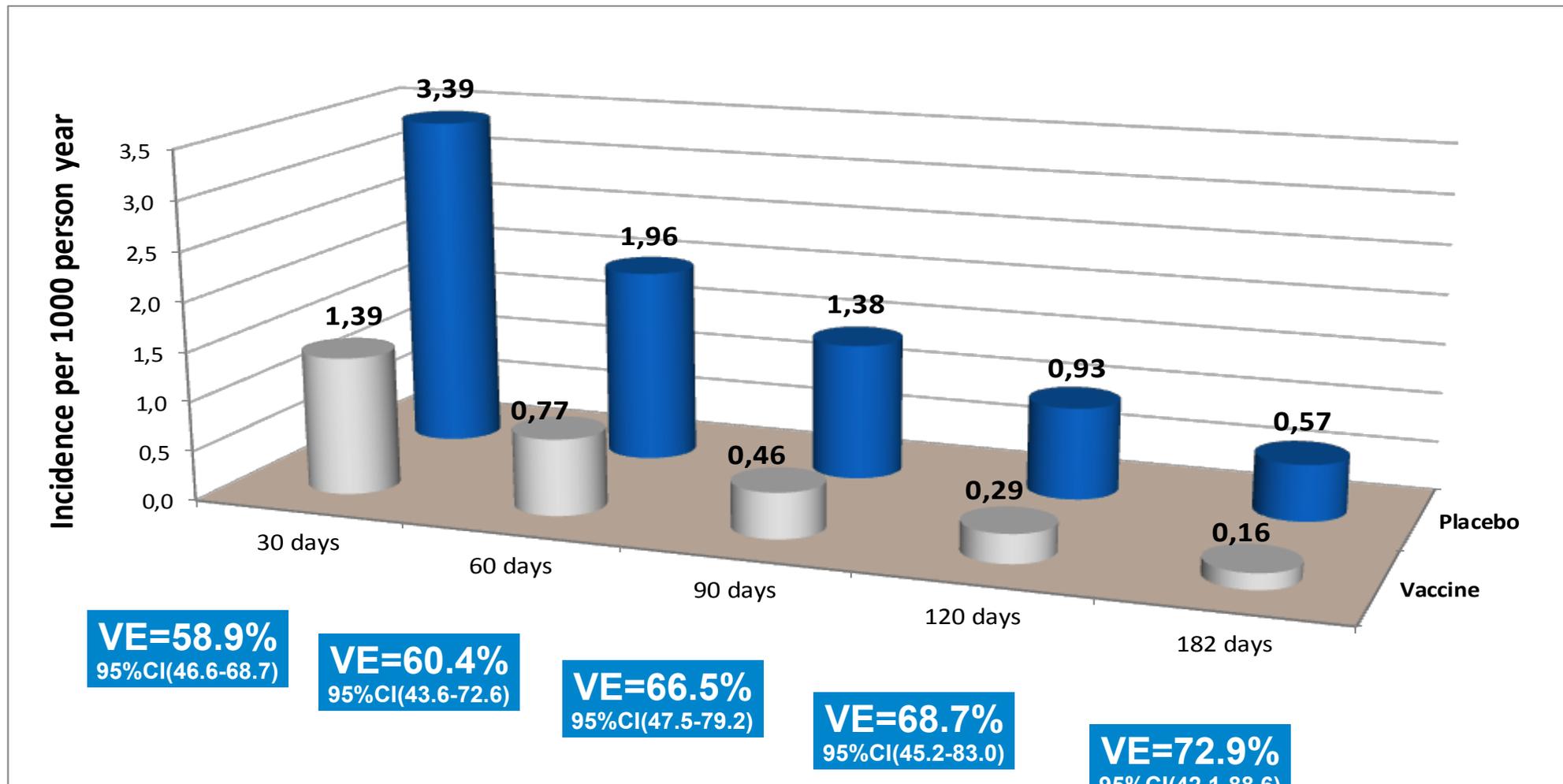
Eficacia en la reducción del impacto sobre las AVD

~**66%** en todos los grupos de edad

Beneficio en todas las edades: la eficacia frente a HZ disminuye con la edad, pero la vacuna reduce la gravedad de la enfermedad en los sujetos de más edad

SPS: eficacia frente a incidencia de NPH de acuerdo a la duración del dolor

www.auroraguerra.com



Estudios de extensión del SPS



Estudio de persistencia a corto plazo (STPS)

Seguimiento hasta 7 años después de la vacunación

	EV para HZ [95%CI]	EV para PHN [95%CI]	EV para CdE [95%CI]
SPS Años 0.0 - 4.0	51.3% [44.2 ; 57.6]	66.5% [47.5 ; 79.2]	61.1% [51.1 ; 69.1]
STPS Años 4.0 - 7.0	39.6% [18.2 ; 55.5]	60.1% [-9.8 ; 86.7]	50.1% [14.1 ; 71.0]
SPS + STPS combinados Años 0.0 - 7.0	48.7% [42.0 ; 54.7]	64.9% [47.4 ; 77.0]	58.6% [48.6 ; 66.6]

Eficacia de la vacuna con una duración de 7 años, después de la vacunación

Estudio de persistencia a largo plazo (LTPS)

Seguimiento hasta 10 años después de la vacunación

	EV para HZ [95%CI]	EV para PHN [95%CI]	EV para CdE [95%CI]
SPS Años 0.0 - 4.0	51.3% [44.2 ; 57.6]	66.5% [47.5 ; 79.2]	61.1% [51.1 ; 69.1]
STPS Años 4.0 - 7.0	39.6% [18.2 ; 55.5]	60.1% [-9.8 ; 86.7]	50.1% [14.1 ; 71.0]
SPS + STPS combinados Años 0.0 - 7.0	48.7% [42.0 ; 54.7]	64.9% [47.4 ; 77.0]	58.6% [48.6 ; 66.6]
LTPS Años 7.0 - 10	21.1% [10,9; 30,4]	35.4% [8.8 ; 55.8]	37,3% [26.7; 46,4]

Aparente disminución de la EV, debido principalmente al efecto de la edad: cohorte del LTPS envejecida (sólo aprox. un 30% de los sujetos, continúa en la cohorte de 60 a 69 años)

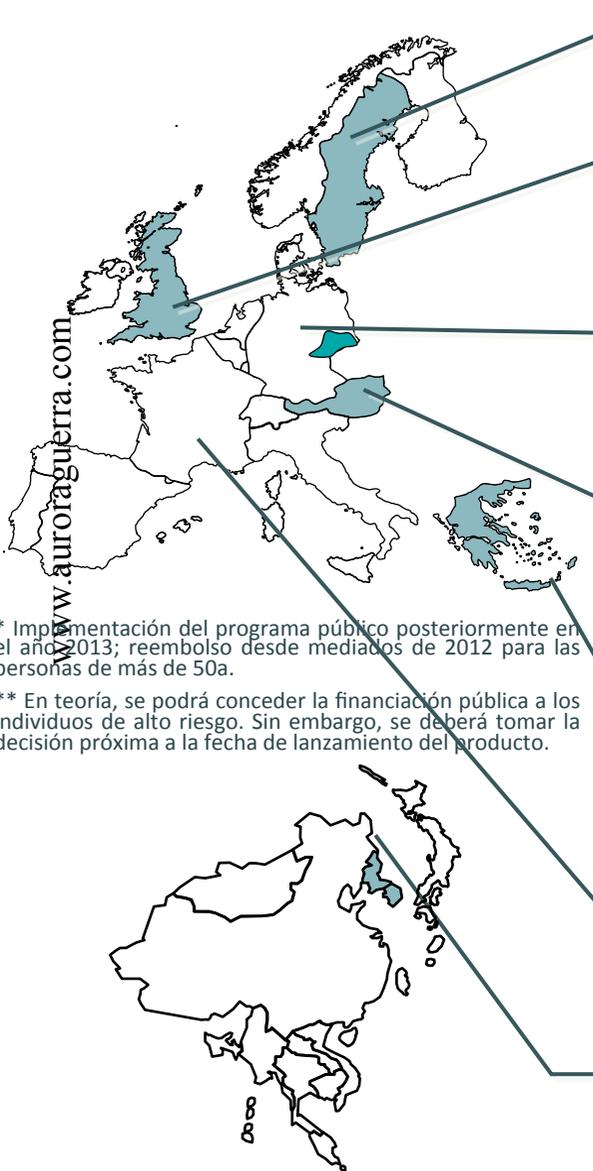
Zostavax

- Zostavax previene al menos uno de cada dos Herpes Zoster
- Zostavax previene al menos dos de cada tres Neuralgias Post-Herpéticas
- Zostavax previene 3 de cada 4 casos de NPH grave.

Conclusiones

- Perfil de eficacia apoyado en 2 grandes ensayos clínicos fase III.
- Buen perfil de tolerabilidad y seguridad en los ensayos clínicos y tras su comercialización en 2006.
- Beneficios de la vacuna confirmados en condiciones reales de uso
- La vacuna ofrece beneficios para todos los grupos de edad, a partir de los 50 años de edad:
 - Máxima prevención del HZ en el grupo de menor edad.
 - Disminución de la gravedad de HZ es el mayor beneficio en el grupo de mayor edad.
- La eficacia de La vacuna en la prevención de la gravedad del HZ, es decir, la incidencia de la NPH, es máxima en el grupo de mayor edad (70 años o más), en el que al menos en 2/3 de los casos ocurre la NPH.

Situación mundial: >10 recomendaciones y/o financiaciones



Suecia (TLV) (Mayo de 2011)

Reembolso* en ≥ 50 años

**Reino Unido (JCVI-DOH)
(Marzo de 2010)**

Recomendación y financiación pública:
Cohorte de $>70a$, 71-79a

Alemania - 1 región

(SIKO, Sajonia) (Enero de 2010)

Recomendación: ≥ 50 a.
Sin financiación pública

**Austria (Impfausschuss des
Obersten Sanitätsrates) (desde 2007)**

Recomendación: ≥ 50 a.
Sin financiación pública

**Grecia (Comisión Nacional
de Vacunación) (Diciembre de 2011)**

Recomendación: ≥ 60 a, pero se
Considera necesaria sólo para
grupos de alto riesgo.
Sin financiación pública**

**Francia (Consejo Superior de Salud)
(desde 2013)**

Recomendación: ≥ 65 a.

Korea (KCDC-Diciembre de 2012)

Recomendación: ≥ 60 a. Sin financiación
pública

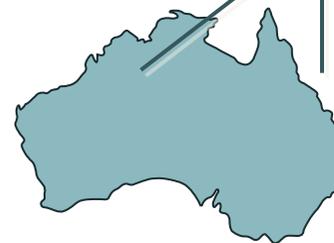


Canadá (NACI) (Enero de 2010)

Recomendación: ≥ 60 a
Financiación pública regional exp.
dentro de poco (en BC +/- Ontario)

EE.UU. (ACIP) (desde Oct.2006)

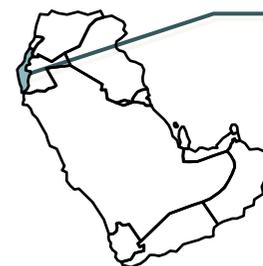
Recomendación: ≥ 60 a
Financiación privada y pública



Australia (PBAC) (Marzo de 2008)

Recomendación y financiación pública#:
Cohorte de $>60a$, 61-79a

Se ha tomado la decisión de la recomendación y/o la financiación. Sin embargo, la implementación se aplaza hasta el lanzamiento del producto en el país.



Israel (MoH - Octubre de 2012)

Recomendación: ≥ 60 a.
Sin financiación pública

* Implementación del programa público posteriormente en el año 2013; reembolso desde mediados de 2012 para las personas de más de 50a.

** En teoría, se podrá conceder la financiación pública a los individuos de alto riesgo. Sin embargo, se deberá tomar la decisión próxima a la fecha de lanzamiento del producto.

Tipo de vacuna

Vacuna de virus vivos atenuados
Virus varicela-zóster (cepa Oka/Merck) \geq 19.400 UFP
Formulación refrigerada

Indicación

Prevención del Herpes Zóster y de la Neuralgia Post-Herpética relacionada con el HZ
Inmunización de individuos de 50 años de edad o mayores

Posología

1 dosis
Se desconoce la necesidad de dosis de refuerzo

Administración

Vía subcutánea/ Intramuscular

**Contra
indicaciones**

Inmunodeficiencia: leucemias agudas y crónicas, linfomas, otras condiciones que afectan a la médula ósea o al sistema linfático; inmunosupresión debida al VIH/SIDA; inmunodeficiencias celulares

Terapia inmunosupresora, incluyendo altas dosis de corticosteroides

No está contraindicado en sujetos que estén recibiendo corticosteroides tópicos/ inhalados, o dosis bajas de corticoides sistémicos o en pacientes que estén recibiendo corticosteroides como terapia de sustitución (por ejemplo, para la insuficiencia adrenal)

Concomitancia

Puede administrarse de forma concomitante con una vacuna antigripal inactivada, pero no con vacunas frente al neumococo

Seguridad

Dolor de cabeza y AAs en el lugar de la inyección (eritema, dolor/sensibilidad, inflamación) son las reacciones adversas más comunes
Seguridad similar y buena respuesta inmune en pacientes con historia previa de HZ
Seguridad similar en personas VVZ seronegativas, o en sujetos seropositivos bajos

Aurora Guerra
ponente de la
actualización en vacuna
de herpes zoster entre
Juan Escalas,
moderador de la
reunión y Juan José
Vilata catedrático de
Dermatología.

Colegio de Médicos de
Palma de Mallorca
15 de mayo de 2014

