

# La prevenzione dell'Herpes Zoster nella malattia renale cronica

Barbara Maresca, Giulia Conforti, Silvana Chicca, Marco Galliani

UOC Nefrologia e Dialisi, Ospedale Sandro Pertini, Roma - Italy

## Prevention of Herpes Zoster in Chronic Kidney Disease

The varicella-zoster virus (VZV) is responsible for both primary varicella infection and Herpes Zoster (HZ), the latter resulting from viral reactivation in immunocompromised or elderly individuals. Patients with chronic kidney disease (CKD) are particularly vulnerable to HZ due to an impaired immune system, compounded by chronic inflammation, uremia, and frequent use of immunosuppressive therapy in transplant recipients. HZ incidence in CKD is significantly higher than in the general population, with increased risks of complications such as post-herpetic neuralgia and mortality. The recombinant zoster vaccine (RZV), a non-live subunit vaccine containing the VZV glycoprotein E and the AS01B adjuvant system, has demonstrated a favorable safety profile in immunocompromised populations, including dialysis and kidney transplant patients. Despite the potentially reduced vaccine efficacy in patients with chronic kidney disease (CKD) due to immunosuppression, RZV has shown strong effectiveness, eliciting robust humoral and cell-mediated immune responses, and has demonstrated clinical protection in CKD populations, including both dialysis and kidney transplant recipients. In addition to preventing HZ, recent evidence indicates that zoster vaccination may reduce the incidence of cardiovascular events. This finding is particularly relevant for CKD patients, who carry an intrinsically elevated cardiovascular risk. Integrating RZV into nephrology care pathways, including on-site vaccination during dialysis sessions, may significantly improve adherence and coverage.

**Keywords:** Hemodialysis, Herpes Zoster, Immunosuppression, Chronic Kidney Disease, Prevention, Kidney Transplant, Recombinant Vaccine

## Il virus varicella-zoster

Il virus varicella-zoster (VZV) è un virus a DNA responsabile sia dell'infezione primaria, la varicella, che dell'Herpes Zoster (HZ), riattivazione dell'infezione latente di VZV nell'ospite. VZV si trasmette per via aerea e si replica nel tratto respiratorio, in seguito invade i linfonodi locali e poi si diffonde nel circolo ematico provocando eruzioni cutanee vescicolari. Il periodo di incubazione della varicella varia tra 10 e 21 giorni ed è contagiosa da 1 a 4 giorni prima dell'eruzione cutanea fino alla risoluzione delle lesioni cutanee (1,2). Dopo l'infezione primaria, VZV rimane latente nei gangli dei nervi spinali e si riattiva quando si riduce l'immunità cellulo-mediata, provocando dolore e lesioni vescicolari lungo il dermatomero interessato (3) (Fig. 1). HZ si sviluppa in tre fasi: pre-eruttiva, eruttiva acuta e infezione cronica. La fase pre-eruttiva si manifesta con

parestesie o dolore nel dermatomero coinvolto, almeno due giorni prima della comparsa delle eruzioni cutanee. Nella fase eruttiva acuta, che è la fase più contagiosa e che può durare dalle 2 alle 4 settimane, si sviluppano le vescicole dolorose. L'infezione cronica, o nevralgia post-erpetica, è caratterizzata dal dolore che permane oltre le 4 settimane (1,2). Forme rare ma particolarmente gravi di HZ sono lo Zoster oftalmico, che coinvolge il ramo oftalmico del nervo trigemino, con possibile rischio di perdita della vista, e la sindrome di Ramsay Hunt, in cui è coinvolto il nervo facciale, con possibile paralisi facciale e riduzione o perdita dell'udito (4,5). VZV, se contratto in gravidanza, può diffondersi attraverso la placenta, causando anomalie o morte fetali. HZ invece non può causare un'infezione fetale perché gli anticorpi specifici della madre, ottenuti durante l'infezione primaria, sono trasmessi al feto tramite la placenta (6,7).

## L'Herpes Zoster nella malattia renale cronica

L'incidenza di HZ aumenta con l'età a causa dell'immunosenescenza; nella popolazione generale è stimata pari a 3,9 per 1.000 persone-anno, aumentando fino a 70 per 1.000 persone-anno nella popolazione con MRC (8-10). I pazienti affetti da Malattia Renale Cronica (MRC) o in terapia renale sostitutiva hanno una disfunzione combinata del sistema immunitario

Received: March 31, 2025

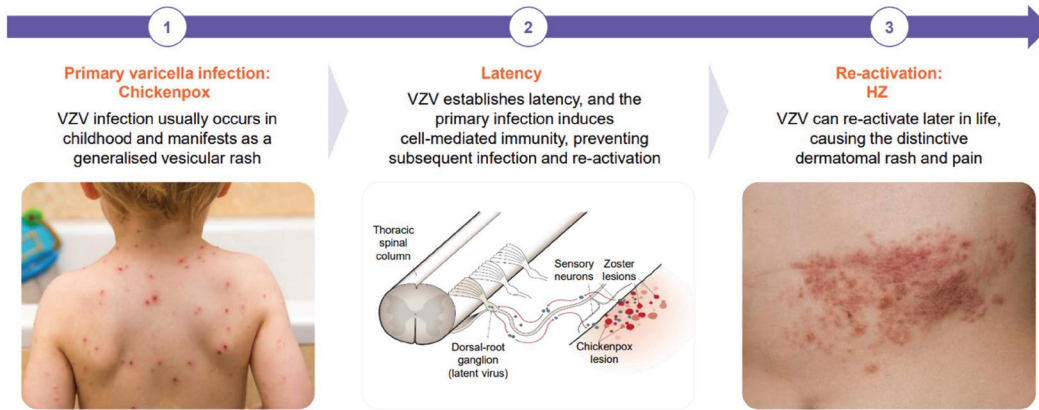
Accepted: March 31, 2025

### Indirizzo per la corrispondenza:

Barbara Maresca

email: [barbara.maresca@aslroma2.it](mailto:barbara.maresca@aslroma2.it)





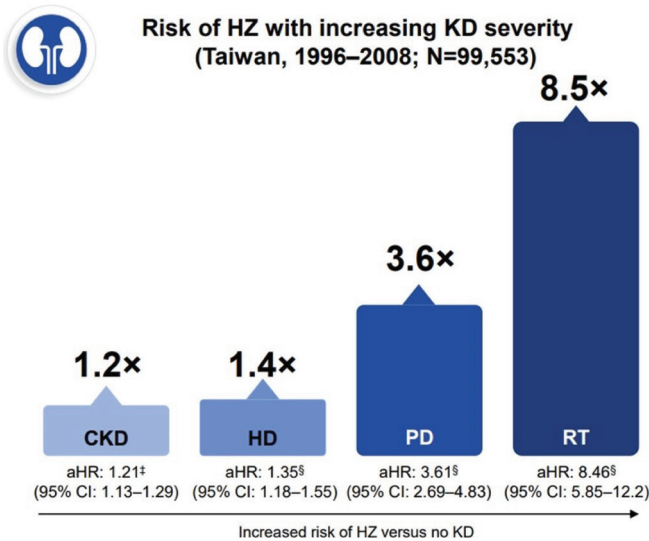
**FIGURA 1** - Latenza di VZV nei gangli del tessuto nervoso. Dopo l'infezione primaria, VZV diventa latente nei gangli del tessuto nervoso. La riattivazione del virus è il risultato della perdita della sorveglianza dell'immunità cellulo-mediata (3).

innato e adattativo e sono pertanto maggiormente suscettibili alle infezioni. Ulteriori fattori che contribuiscono allo stato di immunodepressione includono l'infiammazione cronica, l'uremia, l'età avanzata e la maggiore prevalenza di diabete e malattie cardiovascolari; i soggetti trapiantati hanno inoltre il rischio aggiuntivo della terapia immunosoppressiva (11,12). In assenza della vaccinazione, si stima che un terzo della popolazione generale manifesti HZ durante la sua vita e che fino al 9,6% dei soggetti che hanno una prima manifestazione possa sviluppare una ricorrenza (8,13-15). I pazienti affetti da MRC hanno un rischio aumentato del 30%-40% di HZ rispetto ai soggetti non affetti e in età più giovane e si ha un rischio più alto nei pazienti in terapia sostitutiva, in particolare nei soggetti in dialisi peritoneale (DP) e portatori di trapianto renale (9,10,16-18) (Fig. 2). I trapiantati hanno il rischio più elevato di infezione da HZ: quasi l'11,2% contrae l'infezione entro 4 anni di follow-up post-trapianto (19-21). Anche il rischio di complicanze dopo un'infezione da HZ nei riceventi di trapianto renale è molto più elevato che nella popolazione generale: il 42,7% dei soggetti manifesta la nevralgia post-erpetica

e ha il doppio del rischio di mortalità rispetto ai trapiantati senza infezione da HZ (22). Nei pazienti con MRC dopo l'infezione da HZ è stata invece descritta una progressione più rapida verso la malattia renale terminale (10,19) (Fig. 3).

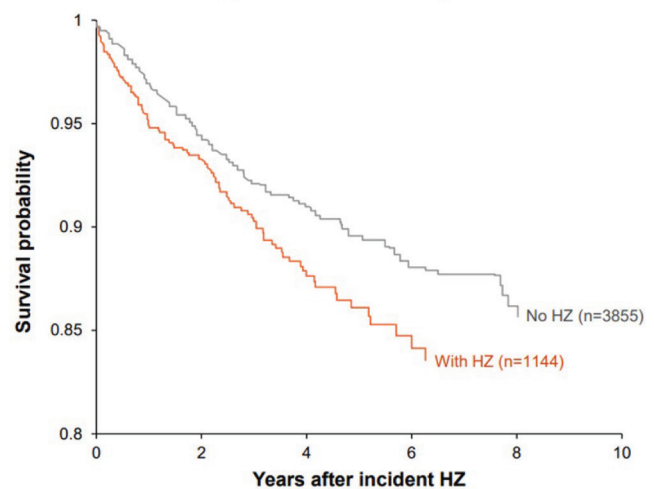
**Terapia dell'Herpes Zoster**

La terapia antivirale dell'Herpes Zoster si basa principalmente sugli analoghi nucleosidici come aciclovir, valaciclovir e famciclovir, che risultano più efficaci se somministrati entro 72 ore dalla comparsa dell'esantema. Questi farmaci riducono la durata dei sintomi e il rischio di complicanze, in particolare la nevralgia post-erpetica. Nei pazienti immunocompromessi o con resistenze documentate, vengono utilizzati antivirali di seconda linea, come il foscarnet. Recenti studi stanno valutando nuove molecole, tra cui brincidofovir e inibitori dell'elicasi-primasi. L'approccio terapeutico deve essere personalizzato, soprattutto nei pazienti fragili come quelli con MRC, nei quali è necessario un attento aggiustamento posologico (23).



**FIGURA 2** - Rischio di HZ nei pazienti affetti da MRC. CKD (chronic kidney disease), HD (hemodialysis), PD (peritoneal dialysis), TP (transplant patients) (10).

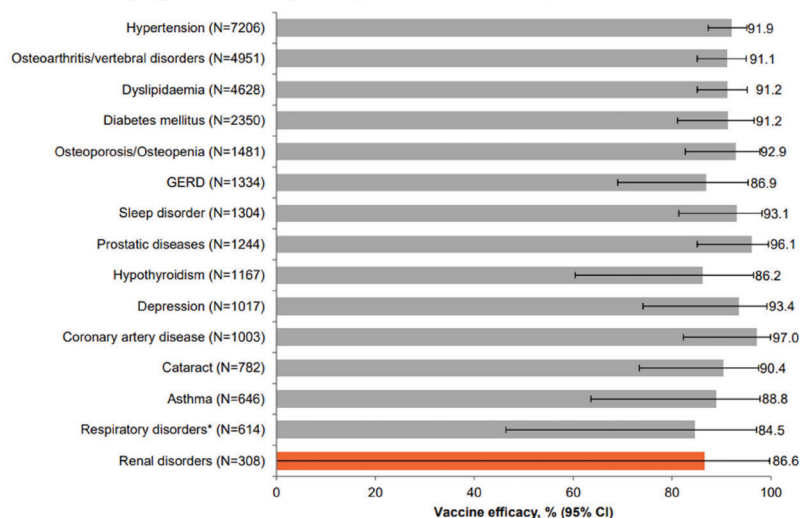
**ESRD-free rates in patients with CKD by HZ infection status**



**FIGURA 3** - HZ e progressione della MRC. Nei soggetti con MRC e infezione da HZ aumenta il rischio di progressione verso la malattia renale terminale. ESRD (end-stage renal disease), CKD (chronic kidney disease) (10,20).



### Vaccine efficacy against HZ for participants with medical conditions at enrolment, over ~4 years' follow-up



**FIGURA 4** - Efficacia di RZV nella MRC. RZV ha dimostrato un'efficacia elevata intorno al 90% nel prevenire l'HZ e le sue complicanze, come la nevralgia post-erpetica, nei pazienti affetti da MRC (29).

### Il vaccino ricombinante per l'Herpes Zoster

Gli stessi fattori responsabili dell'aumento del rischio di infezione nella MRC contribuiscono in modo simile alla ridotta efficacia delle vaccinazioni, che però rimangono uno strumento importante di prevenzione in questi soggetti, riducendo il rischio di ospedalizzazione e di mortalità per tutte le cause (24-26). Il vaccino a subunità ricombinante contro l'Herpes Zoster (RZV) è un vaccino non vivo che combina un antigene ricombinante del virus, la glicoproteina E, con un sistema adiuvante (AS01B). Il sistema adiuvante ha come target l'immunità cellulare e ha la funzione di amplificare e prolungare nel tempo la risposta immunitaria (27,28). Lo schema di somministrazione di RZV prevede due somministrazioni a distanza di due mesi l'una dall'altra. RZV ha dimostrato un'elevata efficacia, intorno al 90%, nel prevenire l'HZ e le sue complicanze, come la nevralgia post-erpetica, nei pazienti affetti da MRC e in terapia renale sostitutiva (Fig. 4). Il numero di eventi avversi gravi, di potenziali malattie immuno-mediate e di decessi è risultato simile nei gruppi vaccino e placebo, indipendentemente dalle condizioni mediche preesistenti (29). L'efficacia del RZV è stata dimostrata anche in una popolazione di soggetti con trapianto di rene e in terapia immunosoppressiva al momento della vaccinazione: le risposte immunitarie umorali e cellulo-mediate specifiche contro l'antigene E sono risultate più elevate nei riceventi RZV che nel placebo in tutti i punti temporali post-vaccinazione e si sono mantenute al di sopra dei livelli basali anche 12 mesi dopo la seconda dose. Le variazioni della funzione renale, i rigetti e le potenziali malattie immuno-mediate si sono verificati con una frequenza simile nel gruppo RZV e nel gruppo placebo (30). Uno studio ha evidenziato come la somministrazione del vaccino direttamente in sala dialisi possa facilitare l'adesione alla vaccinazione, rappresentando una strategia efficace per la protezione di soggetti vulnerabili come gli emodializzati (31). La vaccinazione contro l'Herpes Zoster è stata associata anche a un minor rischio di ictus e di infarto miocardico in soggetti adulti con comorbidità, suggerendo potenziali benefici cardiovascolari aggiuntivi oltre alla prevenzione dell'infezione da

VZV. Questo aspetto è particolarmente rilevante nei pazienti con MRC, i quali presentano un rischio cardiovascolare significativamente aumentato, come descritto in letteratura (32,33). RZV è consigliato in tutti i pazienti con età maggiore di 18 anni affetti da MRC; le linee guida KDIGO lo raccomandano a tutti i pazienti affetti da glomerulonefrite, con o senza MRC, e nei soggetti candidati a trapianto renale (34,35).

### Conclusioni

L'infezione da Herpes Zoster rappresenta una complicanza frequente e potenzialmente grave nei pazienti affetti da MRC, con un'incidenza significativamente più alta che nella popolazione generale e un rischio aumentato di complicanze gravi, in particolare nei soggetti sottoposti a terapia sostitutiva o a trapianto renale. Il vaccino ricombinante a subunità (RZV), grazie alla sua composizione non viva e all'utilizzo di un sistema adiuvante mirato all'attivazione dell'immunità cellulo-mediate, si è dimostrato sicuro, ben tollerato e altamente immunogeno anche nei pazienti immunocompromessi, inclusi i portatori di trapianto renale e i pazienti in emodialisi. Le evidenze disponibili supportano l'uso esteso e precoce di RZV nei pazienti con MRC, indipendentemente dallo stadio della malattia, al fine di prevenire l'infezione da HZ e di ridurre le complicanze, inclusi la nevralgia post-erpetica e l'aumento della mortalità. In particolare, consigliare la vaccinazione durante il percorso assistenziale nefrologico può contribuire in modo sostanziale a migliorare la compliance, favorendo una più ampia copertura vaccinale in una popolazione ad alto rischio.

### Disclosures

**Conflict of interest:** The Authors declare no conflict of interest.

**Financial support:** This research received no specific grant from any funding agency in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

**Authors contribution:** All Authors contributed equally to this manuscript.

## Bibliografia

1. Patil A, Goldust M, Wollina U. Herpes zoster: A review of clinical manifestations and management. *Viruses*. 2022;14(2):192. [CrossRef PubMed](#)
2. Gershon AA, Breuer J, Cohen JI, et al. Varicella zoster virus infection. *Nat Rev Dis Primers*. 2015;1(1):15016. [CrossRef PubMed](#)
3. Mahalingam R, Gershon A, Gershon M, et al. Current in vivo models of varicella-zoster virus neurotropism. *Viruses*. 2019;11(6):502. [CrossRef PubMed](#)
4. Davis AR, Sheppard J. Herpes zoster ophthalmicus review and prevention. *Eye Contact Lens*. 2019;45(5):286-291. [CrossRef PubMed](#)
5. Tsau PW, Liao MF, Hsu JL, et al. Clinical presentations and outcome studies of cranial nerve involvement in herpes zoster infection: A retrospective single-center analysis. *J Clin Med*. 2020;9(4):946. [CrossRef PubMed](#)
6. Cobelli Kett J. Perinatal varicella. *Pediatr Rev*. 2013;34(1):49-51. [CrossRef PubMed](#)
7. Blumental S, Lepage P. Management of varicella in neonates and infants. *BMJ Paediatr Open*. 2019;3(1):e000433. [CrossRef PubMed](#)
8. Harpaz R, Ortega-Sanchez IR, Seward JF; Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention of herpes zoster: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*. 2008;57(RR-5):1-30. [PubMed](#)
9. Marra F, Parhar K, Huang B, Vadlamudi N. Risk factors for herpes zoster infection: A meta-analysis. *Open Forum Infect Dis*. 2020;7(1):ofaa005. [CrossRef PubMed](#)
10. Lin SY, Liu JH, Lin CL, et al. A comparison of herpes zoster incidence across the spectrum of chronic kidney disease, dialysis and transplantation. *Am J Nephrol*. 2012;36(1):27-33. [CrossRef PubMed](#)
11. Kato S, Chmielewski M, Honda H, et al. Aspects of immune dysfunction in end-stage renal disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008;3(5):1526-1533. [CrossRef PubMed](#)
12. Eleftheriadis T, Antoniadi G, Liakopoulos V, Kartsios C, Stefanidis I. Disturbances of acquired immunity in hemodialysis patients. *Semin Dial*. 2007;20(5):440-451. [CrossRef PubMed](#)
13. Lee C, Yau YH, Loke A, et al. Lifetime risk of herpes zoster in the population of Beijing, China. *Public Health Pract (Oxf)*. 2023;5:100356. [CrossRef PubMed](#)
14. Södergren E, Rönnerstrand B, Lindholm L. Incidence and Burden of Herpes Zoster in Sweden: A Regional Population-Based Register Study. *Infect Dis Ther*. 2024;13:121-140. [CrossRef PubMed](#)
15. Parikh R, Mehta A, Sridharan K. Herpes Zoster Recurrence: A Narrative Review of the Literature. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2024;14:569-592. [CrossRef PubMed](#)
16. Lai SW, Kuo YH, Lin CL, Liao KF. Risk of herpes zoster among patients with predialysis chronic kidney disease in a cohort study in Taiwan. *Int J Clin Pract*. 2020;74(10):e13566. [CrossRef PubMed](#)
17. Lin SY, Liu JH, Yeh HC, et al. Association between herpes zoster and end stage renal disease entrance in chronic kidney disease patients: a population-based cohort study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2014;33(10):1809-1815. [CrossRef PubMed](#)
18. Ahn JH, Waller JL, Baer SL, et al. Mortality risk after herpes zoster infection in end-stage renal disease patients. *Clin Kidney J*. 2019;12(1):101-105. [CrossRef PubMed](#)
19. Arness T, Pedersen R, Dierkhising R, Kremers W, Patel R, Baddour LM. Varicella zoster virus-associated disease in adult kidney transplant recipients: incidence and risk-factor analysis. *Transpl Infect Dis*. 2008;10(4):260-268. [CrossRef PubMed](#)
20. Gourishankar S, McDermid JC, Jhangri GS, Preiksaitis JK. Herpes zoster infection following solid organ transplantation: incidence, risk factors and outcomes in the current immunosuppressive era. *Am J Transplant*. 2004;4(1):108-115. [CrossRef PubMed](#)
21. Pavlopoulou ID, Pouloupoulou S, Melexopoulou C, Papazaharia I, Zavos G, Boletis IN. Incidence and risk factors of herpes zoster among adult renal transplant recipients receiving universal antiviral prophylaxis. *BMC Infect Dis*. 2015;15(1):285. [CrossRef PubMed](#)
22. Ghadiani MH, Besharati S, Mousavinasab N, Jalalzadeh M. Response rates to HB vaccine in CKD stages 3-4 and hemodialysis patients. *J Res Med Sci*. 2012;17(6):527-533. [PubMed](#)
23. De SK, Hart JC, Breuer J. Herpes simplex virus and varicella zoster virus: recent advances in therapy. *Curr Opin Infect Dis*. 2015;28(6):589-595. [CrossRef PubMed](#)
24. DaRoza G, Loewen A, Djurdjev O, et al. Stage of chronic kidney disease predicts seroconversion after hepatitis B immunization: earlier is better. *Am J Kidney Dis*. 2003;42(6):1184-1192. [CrossRef PubMed](#)
25. Gilbertson DT, Unruh M, McBean AM, Kausz AT, Snyder JJ, Collins AJ. Influenza vaccine delivery and effectiveness in end-stage renal disease. *Kidney Int*. 2003;63(2):738-743. [CrossRef PubMed](#)
26. Wang IK, Lin CL, Lin PC, et al. Seasonal influenza vaccination is associated with reduced morbidity and mortality in peritoneal dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2016;31(2):269-274. [PubMed](#)
27. Lecrenier N, Beukelaers P, Colindres R, et al. Development of adjuvanted recombinant zoster vaccine and its implications for shingles prevention. *Expert Rev Vaccines*. 2018;17(7):619-634. [CrossRef PubMed](#)
28. Garçon N, Van Mechelen M. Recent clinical experience with vaccines using MPL- and QS-21-containing adjuvant systems. *Perspect Vaccinol*. 2011;1:89-113. [CrossRef PubMed](#)
29. Oostvogels L, Heineman TC, Johnson RW, et al. Medical conditions at enrollment do not impact efficacy and safety of the adjuvanted recombinant zoster vaccine: a pooled post-hoc analysis of two parallel randomized trials. *Hum Vaccin Immunother*. 2019;15(12):2865-2872. [CrossRef PubMed](#)
30. Vink P, Ramon Torrell JM, Sanchez Fructuoso A, et al. Immunogenicity and Safety of the Adjuvanted Recombinant Zoster Vaccine in Chronically Immunosuppressed Adults Following Renal Transplant: A Phase 3, Randomized Clinical Trial. *Clin Infect Dis*. 2020;70(2):181-190. [PubMed](#)
31. Martino FK, Pini S, Scaparrotta G, et al. Recombinant Varicella Zoster vaccine in haemodialysis facilities: adherence and safety. *J Nephrol*. 2023;36(7):2155-2158. [CrossRef PubMed](#)
32. Helm MF, Khoury PA, Warne M, et al. Zoster vaccine lowers stroke and myocardial infarction risk in chronic disease. *Am J Prev Med*. 2024;67(5):676-683. [CrossRef PubMed](#)
33. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med*. 2004;351(13):1296-1305. [CrossRef PubMed](#)
34. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. [Online](#)
35. National Kidney Foundation. Vaccines for adults with advanced chronic kidney disease, kidney failure, or kidney transplantation. [Online](#) (Accessed March 2025)

