

Copertura vaccinale in pazienti adulti HIV positivi in ASL 1 Imperiese

Vaccination coverage in HIV positive adult patients in ASL 1 Imperia.

Ilaria De Macina¹, Roberto Furnari², Daniela Zoli², Maria Duberti², Anna Riccio¹, Marco Mela², Chiara Dentone¹

¹S.C. Malattie Infettive, Ospedale di Sanremo - ²S.C. Igiene e Sanità Pubblica, ASL 1 Imperia

Autore per la corrispondenza:

Ilaria De Macina
Infectious Diseases Unit,
Sanremo Hospital
18038 Sanremo (IM), Italy
Tel. +39 0184536844
Fax +39 0184536928

i.demacina@asl1.liguria.it

Keywords:
HIV, Vaccination, HPV

Potenziali conflitti di interesse: nessuno

JHA 2018; 3(3): 70-74

DOI: 10.19198/JHA31456

Riassunto

Anche nell'era della terapia antiretrovirale altamente efficace, i pazienti con infezione da HIV sono a più alto rischio di complicazioni da malattie prevenibili con le vaccinazioni rispetto alle persone HIV negative. Le ultime Linee Guida (LG) raccomandano le vaccinazioni in pazienti adulti HIV-positivi (HIV+) in accordo alle LG vaccinali per la popolazione generale, come parte integrante dell'assistenza globale al paziente HIV+. In accordo anche con il più recente Piano in Prevenzione Vaccinale della regione Liguria, comprensivo del calendario per i pazienti HIV+, il nostro Ambulatorio Malattie Infettive dell'Ospedale di Sanremo (ASL1 Imperia), ha iniziato, in stretta collaborazione con la Struttura Complessa Igiene e Sanità Pubblica (ISP) della stessa ASL, un programma di offerta attiva vaccinale ai pazienti HIV+. A partire da Gennaio 2017, una volta al mese, un medico ed un infermiere dell'ISP si recano presso il nostro ambulatorio per offrire e somministrare i vaccini ai nostri pazienti; l'obiettivo è di migliorare la compliance e al tempo stesso garantire il rispetto della privacy del paziente HIV+. Le vaccinazioni offerte comprendono: quelli contro il meningococco (tetravalente per i ceppi ACWY e monovalente per il B), il vaccino contro le infezioni invasive da *Haemophilus influenzae* B (Hib), anti pneumococcica, l'anti-influenzale, l'anti-tetanica, i vaccini per i virus epatitici A (HAV) e B (HBV), il vaccino nonovalente per il papillomavirus (HPV), il vaccino trivalente Morbillo-Parotite-Rosolia (MPR) ed il vaccino contro il virus della varicella.

Abstract

Even in the era of Highly Active Antiretroviral Therapy (HAART), HIV-infected subjects are at higher risk of complications from vaccine-preventable diseases than those uninfected. The latest guidelines (GL) recommend vaccination in HIV-positive (HIV+) adults patients according to national GL for healthy population, as part of global health care for HIV+ patients. In according with the Liguria region's vaccination campaign including HIV+ patients, our Infectious Diseases (ID) Unit, in Sanremo Hospital (ASL1 Imperia), began a close cooperation with Hygiene Unit for active vaccination offer to HIV+ patients. Since January 2017, once a month, a doctor and a nurse of Hygiene Unit come to our clinic to vaccinate our patients directly in ID Unit to improve compliance and respect patient's privacy. Vaccinations are offered for meningococcal infection (B and ACWY), Haemophilus influenzae B (Hib), pneumococcal infection, influenza, tetanus, hepatitis B and A viruses (HBV, HAV), Human Papilloma Virus (HPV) with 9-valente vaccine, measles-rubella-mumps, varicella-zoster virus (VZV).

Introduzione

Le attuali terapie antiretrovirali di combinazione altamente efficaci (HAART) permettono un adeguato controllo dell'infezione da HIV mediante la soppressione virologica ed il recupero immunologico, con l'incremento dei linfociti T-CD4+, cui consegue un netto decremento di patologie severe HIV-correlate. Tuttavia, nonostante il controllo immunovirologico con la terapia, l'infezione da HIV correla con

una residua perturbazione della risposta immune cellulare sia mediata da cellule – T che cellule – B (1). È riportato in più studi che i pazienti HIV-positivi (HIV+) sono soggetti a maggior rischio di complicanze legate a infezioni prevenibili con adeguata vaccinazione, con un più alto tasso di mortalità rispetto alla popolazione HIV-negativa. In particolare è più alta la mortalità correlata a sepsi e polmoniti da *Streptococcus pneumoniae* e sono più frequenti

le complicanze cardio-polmonari e di conseguenza la mortalità nell'influenza tra cui il rischio maggiore di polmonite dallo stesso *S. Pneumoniae* (2,3). Inoltre l'impatto delle infezioni prevenibili con vaccino sulla popolazione HIV+ è determinato anche dalla più alta prevalenza di alcune di queste infezioni tra questi pazienti, con anche effetti sulla morbilità e mortalità a lungo termine. Basti pensare alla più alta prevalenza di infezioni da virus dell'epatite A e B (HAV, HBV), nonché da Human Papilloma Virus (HPV), con un maggior rischio di morbilità severa e mortalità legata allo sviluppo di tumori per quanto riguarda HBV ed HPV (4-6).

Le Linee Guida (LG) sia internazionali che nazionali raccomandano pertanto le vaccinazioni nella popolazione adulta HIV+, in quanto categoria a rischio, pur con alcune indicazioni specifiche legate allo stato immunitario, al rischio di una più bassa risposta vaccinale e ad una minor durata di copertura negli anni (7-9).

Nonostante la popolazione HIV+ risulti essere una popolazione target per raccomandazione vaccinale, e vi siano indicazioni specifiche e disponibilità di preparati sicuri ed efficaci, i dati della letteratura segnalano coperture vaccinali non soddisfacenti, sia a livello nazionale sia internazionale (9). In uno studio di coorte retrospettivo condotto in UK è stato osservato che solo il 49% dei pazienti eleggibili per la vaccinazione verso HBV ha ricevuto il vaccino completo ed il 30% non ha ricevuto neanche una dose vaccinale (10). Negli USA, in uno studio di coorte osservazionale su 9131 pazienti HIV+ con analisi di 8 stagioni influenzali (1999-2008), la percentuale media di pazienti vaccinati per influenza annualmente era solo del 35% (11). Uno studio francese su una coorte di 331 pazienti HIV+ ha rilevato basse coperture delle vaccinazioni raccomandate per questi pazienti e spesso inferiori rispetto a quelle della popolazione generale; le più frequenti motivazioni riportate sono state la mancata sensibilizzazione da parte del medico curante, la convinzione di non ottenere l'efficacia attesa ed il timore di reazioni avverse di tipo immuno-virologico (12). In Italia il Piano Nazionale in Prevenzione Vaccinale (PNPV) 2017-2019 ha tra gli obiettivi quello di garantire l'offerta attiva e gratuita delle vaccinazioni nelle popolazioni a rischio e di promuovere le iniziative atte ad implementare le vaccinazioni nei gruppi difficili da raggiungere (9).

La Regione Liguria, in linea con il PNPV, ha pre-

disposto, con Delibera di Giunta Regionale del 30/11/2015, un calendario vaccinale rivolto alla popolazione adulta con infezione da HIV, ad integrazione del Piano Regionale in Prevenzione Vaccinale (PRPV) ad offerta gratuita (13).

La nostra esperienza

In linea con le LG europee e nazionali HIV ed il PRPV, il nostro Ambulatorio di Malattie Infettive, operativo presso l'Ospedale di Sanremo, ha messo in opera, in stretta collaborazione con la Struttura Complessa (SC) Igiene e Sanità Pubblica dell'ASL 1 Imperia, un piano di offerta vaccinale attiva ai pazienti HIV+. L'ambulatorio ha in carico 380 pazienti adulti HIV+.

A partire dal Gennaio 2017, una volta al mese, un medico ed un'infermiera professionale della SC di Igiene e Sanità Pubblica offrono attivamente le vaccinazioni ai pazienti HIV+ afferenti al nostro servizio presso l'ambulatorio stesso. Dopo il primo accesso, vengono concordati gli appuntamenti successivi in base alle necessità vaccinali del singolo paziente e secondo scheda vaccinale.

La scelta di portare il medico vaccinatore all'ambulatorio di Malattie Infettive piuttosto che inviare i pazienti ai tre ambulatori dedicati sul territorio dell'ASL 1 è stata dettata dall'esigenza di implementare l'aderenza ai cicli vaccinali e garantire al paziente la tutela della Privacy.

I pazienti vengono di volta in volta preliminarmente screenati per verificare lo stato sierologico delle infezioni per le quali è possibile lo screening, verificando quindi se sono suscettibili ad infezione e come tali candidabili a vaccinazione. A tal fine viene eseguito: l'esame sierologico per immunoglobuline G (IgG) per virus varicella zoster (VZV), morbillo, rosolia, parotite e markers HBV (HBsAg, HBsAb, HBcAb) ed HAV (HAV-Ab totali), se non già eseguiti o se precedenti a 6 mesi in caso di negatività. Viene poi compilato apposito modulo con i dati anagrafici del paziente, lo stato immuno-virologico, l'anamnesi relativa ad eventuali allergie, i risultati sierologici virali suddetti e lo stato vaccinale pre-esistente. Sul retro dello stesso modulo viene compilata la scheda vaccinale, di volta in volta con data e dosi vaccinali somministrate, da parte del medico vaccinatore.

Al paziente viene offerta una scheda vaccinale personalizzata con priorità di vaccinazione basata sia sui risultati sierologici, per quanto riguarda le infezioni virali suddette, sia sulle raccomandazioni delle

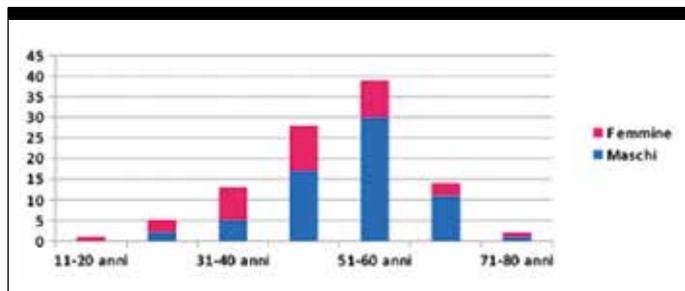


Figura 1. Distribuzione per sesso ed età di 102 pazienti arruolati.

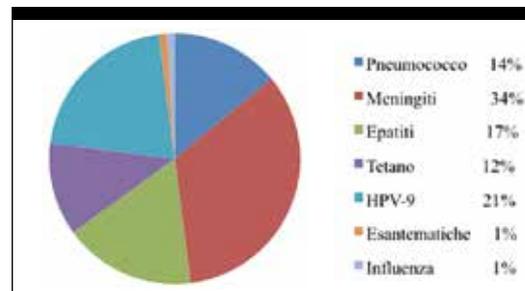


Figura 2. Percentuale di vaccini somministrati

single vaccinazioni legate ad età e rischio aggiunto per co-patologie e/o comportamenti.

L'offerta vaccinale comprende: vaccino anti-Pneumococco, anti-Influenzale, anti-Meningococco tetravalente (ACWY) e Meningococco B, anti-*Haemophilus Influenzae* B (Hib), anti-HBV e anti-HAV, anti-VZV, anti-morbillo/parotite/rosolia (MPR), anti-tifo/tetano/pertosse, anti-HPV nono-valente.

Da Gennaio 2017 a Luglio 2018 abbiamo effettuato 18 sedute vaccinali con 102 pazienti arruolati, che hanno avuto almeno 1 vaccino, di cui 66 (64,7%) soggetti di sesso maschile e 36 (34,3%) di sesso femminile. Come rappresentato nel grafico in Figura 1, la maggior parte dei pazienti erano di età compresa tra i 40 ed i 60 anni; 19 (18,6%) pazienti di età inferiore ai 40 anni, 16 (15,7%) di età superiore ai 60 anni, 1 paziente di 17 anni. In media le pazienti di sesso femminile erano più giovani dei pazienti di sesso maschile. In totale abbiamo somministrato 532 vaccini; nel grafico in Figura 2 abbiamo rappresentato i vaccini somministrati per tipo di malattia. Nel dettaglio sono stati somministrati 179 (34%) vaccini contro meningococco (ACWY/B) e Hib, 77 (14%) contro pneumococco, 90 (17%) anti-epatiti, 62 (12%) anti-tetano, 112 (21%) per HPV, 7 (1%) per influenza, 5 (1%) per le malattie esantematiche (MPR / VZV).

Non si sono verificati ad oggi in nessun paziente e per alcun vaccino eventi avversi severi. Ad oggi 5 pazienti hanno terminato l'intera scheda vaccinale, così come da calendario vaccinale regionale (Figura 3). Per quanto riguarda l'aderenza agli appuntamenti per la prosecuzione e/o il completamento dei cicli vaccinali, 18 pazienti (17,6%) hanno disatteso l'appuntamento fissato.

In merito alle somministrazioni vaccinali, abbiamo dato priorità al vaccino anti-HAV, nonostante diffi-

coltà nell'approvvigionamento, in seguito al verificarsi di aumento dei casi di epatite acuta da HAV nella nostra ASL, come da realtà nazionale.

Inoltre è stata implementata la vaccinazione anti-HPV, quale parte integrante del nostro programma di screening e prevenzione del carcinoma del canale anale nel paziente HIV+ omosessuale. Dal Novembre 2013 infatti abbiamo in atto presso il nostro ambulatorio, in collaborazione con l'Unità proctologica della SC Chirurgia Generale e con la SC Anatomia Patologica del nostro Ospedale, un programma di screening basato su visita proctologica con cytobrushing del canale anale per esame citologico e tipizzazione genomica HPV, nell'ambito della prevenzione del rischio del carcinoma anale nella popolazione HIV+; tale programma è tuttora in elaborazione con l'obiettivo di implementare l'attività con l'anoscopia ad alta risoluzione.

Discussione

Gli ultimi aggiornamenti delle LG sia europee che italiane per la gestione dei pazienti HIV+ sono concordi nell'indicare le vaccinazioni in pazienti adulti HIV+ come parte integrante della cura globale del paziente.

Il PNPV e il PRPV Liguria hanno integrato il piano vaccinale per le popolazioni a rischio per le infezioni prevenibili con le vaccinazioni, con il calendario ad offerta attiva e gratuita per la popolazione adulta HIV+. Si ritiene pertanto cruciale garantire l'offerta vaccinale a tutti i pazienti HIV+, promuovendone i benefici sui potenziali rischi ed ottimizzandone l'accessibilità. La scelta di utilizzare gli spazi ambulatoriali familiari al paziente e la stretta collaborazione con i colleghi vaccinatori, per uno scambio diretto delle informazioni relative ai singoli pazienti, si sono dimostrate efficaci nell'implementare l'adesione

Vaccino	CD4 <200/mm ³	CD4 >200/mm ³
dTpa	1 dose booster dT(pa) ogni 10 anni ¹	
Pneumococco	2 dosi di PCV13 ad una distanza non inferiore alle 8 settimane, seguite da 1 dose di PPV23 a distanza di 6-12 mesi	-Soggetti naive alla vaccinazione antipneumococcica: 1 dose di PCV13 seguita da una dose di PPV23 a distanza di 6-12 mesi -Soggetti precedentemente vaccinati con PPV23: 1 dose di PCV13 a distanza di almeno 1 anno dalla precedente dose di PPV23. Nel caso in cui sia stata somministrata una sola dose di PPV23, è raccomandata un'ulteriore dose di PPV23 a distanza di almeno 5 anni dalla precedente dose di PPV23 e di almeno 6 mesi dalla somministrazione di PCV13
MPR	Controindicata	2 dosi (0, 4-8 settimane)
Meningococco ACWY	Men ACWY (coniugato)	
Meningococco B	Men B 2 dosi (a distanza di almeno un mese l'una dall'altra), fino ai 50 anni di età	
Varicella	Controindicata	2 dosi (0, 4-8 settimane)
HPV 4	3 dosi (fino a 26 anni negli uomini e 45 nelle donne)	
HAV	2 dosi (0, 6-12 mesi) ^{3,4}	
HBV	3 dosi (0,1, 6 mesi) ^{3,4,5,6}	3 dosi (0,1, 6 mesi) ^{3,4,5}
Hib	1 dose	
Influenza	1 dose all'anno	

¹ Si raccomanda test sierologico per il tetano ogni 5 anni, per valutare eventuale necessità di anticipare dose booster

² Gli adulti con anamnesi incerta per il ciclo primario di vaccinazione con dT devono iniziare o completare la vaccinazione primaria. Un ciclo primario per adulti è composto da 2 dosi di vaccino contenente tetano e difterite (dT) e una terza dose con vaccino dTpa. Le prime 2 dosi devono essere somministrate a distanza di almeno 4 settimane l'una dall'altra e la terza dose 6-12 mesi dopo la seconda. I successivi richiami devono essere effettuati ogni 10 anni (a partire dal completamento della serie primaria) e almeno una delle dosi booster di vaccino dT dovrebbe essere rimpiazzata da 1 dose di vaccino dTpa.

³ Dopo screening sierologico prevaccinale

⁴ Si ricorda la possibilità di utilizzare il vaccino con formulazione bivalente, anti-epatite A ed anti-epatite B

⁵ Si raccomanda valutazione sierologica al termine del ciclo vaccinale, per documentare adeguata sieroconversione. In particolare, in caso di titolo anti-HBs: <10 mIU/mL, ripetere ciclo vaccinale completo e successiva rivalutazione sierologica 10-100 mIU/mL, una dose booster se il paziente è immunocompetente, in caso di immunocompromissione procrastinare a 6 mesi dal recupero immunologico >100 mIU/mL, protezione a lungo termine. E' comunque raccomandata rivalutazione sierologica ogni 5 anni, annualmente in caso di immunocompromissione

⁶ valutare l'utilizzo dose vaccino anti-epatite B doppia

Legenda:
dTpa: vaccino antidifterite-tetano-pertosso acellulare per adolescenti ed adulti
HBV: vaccino anti-epatite B
MPR: vaccino antimorbillo-parotite-rosolia
PCV13: vaccino antipneumococcico coniugato 13-valente
Men ACWY: vaccino antimeningococco A, C, W135, Y
HPV: vaccino antipapilloma virus
HAV: vaccino anti-epatite A
Hib: vaccino contro le infezioni invasive da Haemophilus influenzae b
Men B : meningococco B

Figura 3. Calendario vaccinale per gli adulti e gli anziani, in soggetti con infezione da HIV.

e la soddisfazione da parte del paziente. Inoltre i pazienti con cui ancora non si era affrontato il primo colloquio in materia di vaccinazioni e che sono venuti a conoscenza dell'iniziativa hanno essi stessi chiesto la possibilità di vaccinarsi. Le sedute vaccinali nell'ambito dell'ambulatorio Malattie Infettive hanno inoltre permesso il passaggio di informazioni da paziente a paziente con la messa in atto di una sorta di peer education spontanea.

I dati di letteratura più recenti, con anche report via via più frequenti di esperienze cliniche a riguardo, confermano la sicurezza in termini di rischi correlati allo stato immunovirologico. Ricordiamo tuttavia che per il vaccino per VZV e MPR per il momento è raccomandata l'effettuazione a conta di linfociti TCD4+ stabilmente sopra i 200/mm³, essendo vaccini vivi attenuati. Nella nostra esperienza le vaccinazioni si sono dimostrate sicure per i pazienti HIV+ con un'immuno-ricostituzione stabile consolidata, così come nella popolazione generale non HIV+. Non abbiamo tuttavia il dato, che al momento è in elaborazione, di una possibile correlazione tra un eventuale rialzo viremico e la somministrazione vaccinale e, nel caso, quale.

Per quanto riguarda il numero dei vaccini somministrati, va fatta una puntualizzazione riguardo al vaccino anti-influenzale, in quanto vi è un bias di report; di fatto i pazienti avevano per lo più già effettuato la vaccinazione con il medico curante, essendo già da tempo sensibilizzati, sia il paziente che il medico, in tal senso, e pertanto solo una piccola parte dei pazienti presenti alle sedute in cui era disponibile il vaccino anti-influenzale era candidabile allo stesso.

In merito alla risposta vaccinale, pur avendo iniziato ad eseguire i controlli sierologici post-vaccinali, quando possibili, non abbiamo ancora disponibile il dato relativo all'efficacia. Tale valutazione, così come il monitoraggio per la durata di efficacia, è parte integrante del nostro programma.

D'altra parte, il nostro obiettivo principale, al momento, rimane l'implementazione di sensibilizzazione ed arruolamento dei pazienti con il raggiungimento di una copertura di almeno l'80%. Attualmente, infatti, tale percentuale è ancora non sufficiente, essendo arruolati 102 pazienti su 380, vale a dire il 26,8% dei pazienti HIV+ in carico al nostro ambulatorio. ■

BIBLIOGRAFIA

1. Moir S, Fauci AS. *Pathogenic mechanisms of B-lymphocyte dysfunction in HIV disease*. J Allergy Clin Immunol 2008; 122: 12-21
2. Pesola GR, Charles A. *Pneumococcal bacteremia with pneumonia. Mortality in acquired immunodeficiency syndrome*. Chest 1992; 101: 150-5
3. Sheth AN, Althoff KN, Brooks JT. *Influenza susceptibility, severity and shedding in HIV-infected adults: a review of the literature*. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am 2011; 52: 219-27
4. Konopnicki D, Mocroft A, de Wit S, et al. *Hepatitis B and HIV: prevalence, AIDS progression, response to highly active antiretroviral therapy and increased mortality in the EuroSIDA cohort*. AIDS Lond Engl 2005; 19: 593-601
5. Reusser NM, Downing C, Guidry J, et al. *HPV Carcinomas in Immunocompromised Patients*. J Clin Med 2015; 4: 260-281
6. Simard EP, Engels EA. *Cancer as a cause of death among people with AIDS in the United States*. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am 2010; 51: 957-62.
7. *European AIDS Clinical Society (EACS) guidelines for the treatment of HIV*. Version 9.0 October 2017. Link: www.eacsociety.org/guidelines/eacs-guidelines/eacs-guidelines.html. (ultimo accesso in data 21/07/18)
8. *Linee Guida italiane sull'utilizzo dei farmaci antiretrovirali e sulla gestione diagnostico-clinica delle persone con infezione da HIV-1*. Edizione 2017. Available at: www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2696_allegato.pdf (ultimo accesso in data 21/07/18).
9. Sticchi L, Di Biagio A, Giacomini M, et al. *Vaccination in HIV-infected patients: current recommendations and multidisciplinary strategy to reach susceptible subjects. The Ligurian experience*. JHA 2017; 2: 71-84
10. Bailey CL, Smith V, Sands M. *Hepatitis B vaccine: a seven-year study of adherence to the immunization guidelines and efficacy in HIV-1-positive-adults*. Int J Infect Dis IJID Off Publ Int soc Infect Dis 2008; 12: e77-83
11. Durham MD, Buchacz K, Armon C, et al. *Seasonal Influenza Vaccination Rates in the HIV Outpatient Study (HOPS) – United States, 1999-2013*. Clin Infect Dis 2015; 60: 976-7
12. Mohseni-Zadeh M, Rey D, Batard ML, et al. *Inadequate vaccination coverage in a French cohort of HIV-positive patients*. Med Mal Infect 2010; 40: 683-90
13. Deliberazione della Giunta Regionale 30/11/2015 n.1314 - Integrazione del PRPV con il calendario vaccinale per i soggetti con infezione da HIV - Anno XLVI - n. 51 Bollettino Ufficiale della Regione Liguria, parte II 23.12.2015: pag.24.