

JHA

Journal of HIV and Ageing

■ Pag 54 | Perché un numero di JHA dedicato alle persone con infezione da HIV a trasmissione materno fetale?

| *Antonio Di Biagio*

■ Pag 56 | Il Registro Italiano per l'Infezione da HIV in Pediatria. L'epidemiologia dell'infezione da HIV nel bambino e nell'adolescente in Italia.

| *Alessandra Lumaca*

■ Pag 61 | Disturbi psicologici e psichiatrici in adolescenti e giovani adulti affetti da HIV.

| *Vania Giacomet*

■ Pag 65 | Profilo lipidico e terapia antiretrovirale in una coorte di bambini, adolescenti e giovani adulti con infezione da HIV a trasmissione verticale.

| *Laura Bisoffi*

■ Pag 71 | La vaccinazione nel paziente con infezione da HIV: attuali raccomandazioni e strategie multidisciplinari per il raggiungimento dei soggetti suscettibili. L'esperienza della Liguria.

| *Laura Sticchi*

JHA

Journal of HIV and Ageing

RIVISTA SCIENTIFICA TRIMESTRALE
2017 Volume 2 – Numero 3 - settembre 2017

Editors-in-chief (Executive Editors)

Paolo Bonfanti, Lecco
Antonio Di Biagio, Genova
Paolo Maggi, Bari
Tiziana Quirino, Busto Arsizio (VA)

Associate Editors

Benedetto Maurizio Celesia, Catania
Giordano Madeddu, Sassari
Giancarlo Orofino, Torino
Giovanni Penco, Genova
Giuseppe De Socio, Perugia
Canio Martinelli, Firenze
Giustino Parruti, Pescara
Francesca Vichi, Firenze

Editorial Committee

Andrea Antinori, Roma
Stefano Bonora, Torino
Anna Maria Cattelan, Padova
Paola Cinque, Milano
Simona Di Giambenedetto, Roma
Cristina Gervasoni, Milano
Giuseppe Nunnari, Catania
Massimo Puoti, Milano
Teresa Bini, Milano
Michele Bombelli, Monza
Davide Croce, Castellanza
Leonardo Calza, Bologna
Augusto Genderini, Milano
Andrea Gori, Monza
Stefano Mora, Milano
Giuliano Rizzardini, Milano
Vincenzo Montinaro, Bari

Editorial coordinator

Elena Ricci, Milano

Graphic designer

Andrea Benzoni, Varese

Editor

Peperosso srl
Viale Monte Santo 1/3
20100 Milano
www.peperosso.it
formazione@peperosso.it
T. +39.02.74281173
F. +39.02.29510473

Managing Director

Roberto Maestri

Editorial Coordinator

Lorenza Gulli

Graphic

Concreo Srl, Varese

Printing

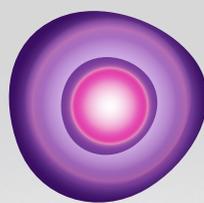
AGF Spa - Sesto Ulteriano (Mi)

Pubblicazione registrata
presso il Tribunale di Milano
n. 314 del 17.11.2015
Sped. in abb. Postale 70% - LO/MI

ISSN 2499-3638
Journal of HIV and ageing

Progetto realizzato con educational grant di

 Bristol-Myers Squibb



Triumeq[®] ▼

dolutegravir/abacavir/
lamivudina



Classe di rimborsabilità: H - Prezzo Ex-Factory (Iva Esclusa) 718,00* € - Regime di dispensazione: medicinale soggetto a prescrizione limitativa, da rinnovare volta per volta, vendibile al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti - infettivologo (RNRL)
*Sono fatte salve eventuali riduzioni e/o modifiche di prezzo imposte autoritariamente dall'Autorità Sanitaria competente
Si sottolinea l'importanza di segnalare tutte le sospette reazioni avverse ad un medicinale/vaccino.
Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sito web dell'Agenzia Italiana del Farmaco:
<http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili>.

Depositato presso Agenzia Italiana del Farmaco in data: 16/02/2016 - Cod. ZINC: ITA/TRIM/0023/16



viiV
Healthcare

Perché un numero di JHA dedicato alle persone con infezione da HIV a trasmissione materno fetale?

Why a JHA issue dedicated to people with vertical transmission of HIV?

Antonio Di Biagio

Clinica Malattie Infettive, Ospedale Policlinico San Martino, Genova

Diventare adulti, o meglio nel linguaggio dei bambini diventare grandi, con l'infezione da HIV acquisita per via verticale. Questo potrebbe essere il titolo principale del terzo numero di JHA del 2017. Diventare adulti è proprio quello che sta succedendo nelle coorti di pazienti nati con infezione da HIV nei paesi industrializzati, ma anche, da qualche anno, nei paesi in via di sviluppo dei continenti più poveri.

Un fenomeno inatteso fino a pochi anni addietro, ma che sta diventando realtà in questa seconda decade di millennio.

Ma è consentito parlare di invecchiamento in bambini, ragazzi e giovani adulti seppur con infezione da HIV?

La trasmissione materno-fetale del virus HIV è purtroppo un problema ancora rilevante nei paesi in via di sviluppo, nonostante gli indubbi successi scaturiti dopo l'introduzione delle strategie preventive, che hanno contribuito e tuttora sono determinanti nel ridurre il gap NORD-SUD del mondo. Purtroppo, nei paesi in via di sviluppo continuano a nascere bambini con infezione da HIV, sempre meno, ma con numeri ancora inaccettabili per la comunità scientifica (1-4).

In Italia, come nel resto dei paesi industrializzati, l'infezione del neonato, è definita oramai nell'ambito delle missed opportunities (5,6), un evento raro, possibile, ma che molto spesso è riconducibile a un errore oppure a una dimenticanza nel percorso diagnostico madre-figlio.

Nel corso degli anni la soglia di attenzione per il virus

HIV si è decisamente abbassata. Questo fenomeno ha permesso, fortunatamente in casi sporadici, a donne con infezione da HIV di ignorare il loro status sierologico ed ai medici di non mettere in pratica le misure necessarie alla scoperta del virus ed al contenimento del fenomeno.

In questo numero l'attenzione è quindi rivolta ai bambini/ragazzi/giovani adulti che crescono con HIV. Sono molte le sfide ancora aperte. I due articoli originali contenuti in questo numero affrontano due tematiche cogenti: i disturbi psicologici e psichiatrici dei giovani con infezione da HIV (7) ed il monitoraggio del profilo lipidico (8). Inoltre la revisione scritta dalla Professoressa Galli offre un punto di vista strategico sul Registro Italiano di Pediatria (9).

L'aspettativa di vita per le persone nate con infezione da HIV è al momento stimata simile alle persone non HIV. Molto, in termine di prognosi e di follow-up a lungo termine deve essere ancora scritto, ma invecchiare con l'HIV acquisito alla nascita è non solo il desiderio dei pazienti, ma anche la missione dei medici e dei ricercatori di tutto il mondo.

Infine, a completare il numero un contributo importante sulle vaccinazioni nei soggetti con infezione da HIV. In particolare descriviamo le strategie vaccinali attuate presso il nostro centro (10). Questo articolo non è esclusivo dei pazienti con trasmissione materno-fetale ma dovrebbe essere applicato al paziente adulto che affersce agli ambulatori di malattie infettive. ■

Autore per la corrispondenza:

Antonio di Biagio
Clinica Malattie Infettive
Ospedale Policlinico
San Martino
Largo R. Benzi 10
16132, Genova
antonio.dibiagio@hsanmartino.it

Keywords:
Children, young adults,
vertical acquired HIV

Potenziali conflitti di interesse: nessuno

JHA 2017; 2(3): 54-55

DOI: 10.19198/JHA31432

BIBLIOGRAFIA

1. UNAIDS. *Fast track report. 2014. Available at: http://www.unaids.org/en/resources/documents/2014/JC2686_WAD2014report. Accessed August 21, 2017.*
2. UNAIDS. *2015 progress report on the global plan. 2015. Available at: http://www.unaids.org/en/resources/documents/2015/JC2774_2015ProgressReport_GlobalPlan. Accessed August 21, 2017*

3. Penazzato M, Amzel A, Abrams EJ, et al. *Pediatric Treatment Scale-Up: The Unfinished Agenda of the Global Plan*. J Acquir Immune Defic Syndr. 2017;75 Suppl1:S59-S65.
4. Essajee S, Vojnov L, Penazzato M, et al. Reducing mortality in HIV-infected infants and achieving the 90-90-90 target through innovative diagnosis approaches. J Int AIDS Soc 2015; 18 (Suppl6): 20299.
5. Frange P, Blanche S, Chaix ML. *Pediatric HIV infections in developed countries: current situation and future challenges*. Med Sci (Paris) 2014; 30: 551-7.
6. Wettstein C, Mugglin C, Egger M, et al.; *leDEA Southern Africa Collaboration*. *Missed opportunities to prevent mother-to-child-transmission: systematic review and meta-analysis*. AIDS 2012; 26: 2361-73.
7. Giacomet V, Trotta S, Erba P, et al. *Disturbi psicologici e psichiatrici in adolescenti e giovani adulti affetti da HIV*. JHA 2017; 3: 61-64
8. Bisoffi L, Donà D, Giaquinto C, Rampon O. *Profilo lipidico e terapia antiretrovirale in una coorte di bambini, adolescenti e giovani adulti con infezione da HIV a trasmissione verticale*. JHA 2017; 3: 65-70
9. Lumaca A, Chiappini E, Galbiano C, Tovo PA, de Martino M, Galli L. *Il Registro Italiano per l'Infezione da HIV in Pediatria. L'epidemiologia dell'infezione da HIV nel bambino e nell'adolescente in Italia*. JHA 2017; 3: 56-60
10. Sticchi L, Di Biagio A, Giacomini M, et al. *La vaccinazione nel paziente con infezione da HIV: attuali raccomandazioni e strategie multidisciplinari per il raggiungimento dei soggetti suscettibili. L'esperienza della Liguria*. JHA 2017; 3: 71-84

Il Registro Italiano per l'Infezione da HIV in Pediatria. L'epidemiologia dell'infezione da HIV nel bambino e nell'adolescente in Italia.

Italian Register for paediatric HIV infection. Epidemiology of HIV infection in children and adolescent in Italy.

Alessandra Lumaca¹, Elena Chiappini¹, Clara Gabiano², Pier Angelo Tovo², Maurizio de Martino¹, Luisa Galli¹.

¹ Dipartimento di Scienze della Salute, Università di Firenze

² Dipartimento di Scienze Pediatriche e dell'Adolescenza, Università di Torino

Centri partecipanti al Registro Italiano per l'Infezione da HIV in Pediatria:

Patrizia Osimani, Silvia Cappanera (Ancona), Michele Quercia, Domenico Larovere (Bari), Maurizio Ruggeri (Bergamo), Giacomo Faldella, Elisabetta Tridapalli, Francesco Baldi (Bologna), Raffaele Badolato, Richard Fabian Schumacher (Brescia), Antonia Aliffi (Catania), Luisa Galli, Carlotta Montagnani, Chiara Tersigni (Firenze), Claudio Viscoli, Antonio Di Biagio, Cristina Gotta, Andrea De Maria, Sara Mangini (Genova), Vania Giacomè, Giulia Ramponi, Filippo Salvini, Cassandra Bettiga, Rita Lipreri, Costantino De Giacomo, Susanna Esposito, C. Sabatini, G. Ferraris, Jelena Bojanin, Stefano Rusconi (Milano), Monica Cellini, M. Carmen Cano (Modena), Wilma Buffolano, Maura Agnese, Alfredo

Guarino, Andrea Lo Vecchio, Eugenia Bruzzese (Napoli), Amelia Romano, Maerello Saitta (Palermo), Carlo Giaquinto, Osvalda Rampon (Padova), Rita Cosolini, Gabriella Palla (Pisa), Icilio Dodi, Maria Antonietta Bandello (Parma), Leonardo Felici, Angela Panariello (Pesaro), Anna Maccabruni, Marco Zaramella, Clara Lazzaroni (Pavia), Orazio Genovese, Piero Valentini, Stefania Bernardi, Hippolite Tchidjou, Giuseppe Pontrelli, Paolo Palma, Paola Zangari (Roma), Paolina Olmeo (Sassari), Letizia Cristiano (Taranto), Antonio Portelli (Trapani), Antonio Mazza, Luisa Gentilini, Paola Chiarello (Trento), Clara Gabiano, Erika Silvestro (Torino), Marco Rabusin, Federico Verzegnassi (Trieste), Federica Visintini (Udine), Antonio Pellegatta, M. Paola Cattaneo (Varese), Luigina Boscardini (Verbania).

Autore per la corrispondenza:

Luisa Galli
Dipartimento di Scienze della Salute, Ospedale Pediatrico Anna Meyer, Viale Pieraccini 24 50139 Firenze
luisa.galli@unifi.it

Keywords:
HIV, children, vertical transmission, epidemiology

Potenziali conflitti di interesse: nessuno

JHA 2017; 2(3): 56-60

DOI: 10.19198/JHA31433

Riassunto

Raccogliendo dati relativi ad una popolazione di oltre 10.000 bambini, a partire dal 1985, il Registro Italiano per l'infezione da HIV in pediatria ha la finalità di studiare gli aspetti epidemiologici, clinici e immunologici dell'infezione da HIV in età pediatrica. Esso consente, pertanto, la valutazione prospettica della trasmissione verticale dell'infezione attraverso l'esame di dati riguardanti le caratteristiche di madri infette, di bambini esposti al virus *in utero* o *peripartum* che abbiano o non abbiano contratto l'infezione e delle strategie di prevenzione e trattamento attuate negli anni. L'utilizzo dei dati del Registro è pertanto utile per la comprensione del fenomeno e la verifica dei comportamenti concretamente attuati dai pediatri italiani "sul campo", valutando le possibili discordanze con i comportamenti indicati dalle raccomandazioni delle linee guida esistenti e dai risultati di trials clinici. Tali dati permettono poi di individuare popolazioni "fragili", quali i bambini nati in Italia

Abstract

The Italian Register for HIV infection in children collected data regarding more than 10,000 children since 1985. It aims to study the epidemiological, clinical and immunological aspects of HIV infection in pediatric age. Data analysis of the characteristics of HIV-infected mothers, exposed or infected children and prevention of mother-to-child transmission (PMTCT) programs allows a prospective evaluation of vertical HIV transmission. The authors underline not only the benefits of using Registry data in the overall understanding of the phenomenon of perinatal HIV infection, but also the advantages of the control of the practices that are carried out "on the field". Thanks to the extrapolation of specific cases from the Registry data, it is possible to identify peculiar "fragile" groups which are outliers in clinical trials. The Registry is an excellent opportunity to improve the collaboration between pediatric clinics, with

da donne straniere o immigrate da aree ad elevata endemia. Il Registro risulta quindi un'ottima opportunità di *networking* fra le diverse realtà pediatriche, distribuite su tutto il territorio nazionale, nella prospettiva di una collaborazione ampia che includa anche i differenti centri specialistici sia per un corretto monitoraggio della transizione all'età adulta, sia nell'ambito delle patologie correlate all'infezione da HIV.

the purpose of extending the network to other specialized centers to achieve a proper monitoring of the transition to adulthood and also for a correct study of HIV-related pathologies.

Introduzione

Il Registro Italiano per l'infezione da HIV in pediatria fu istituito nel 1985 nell'ambito del Gruppo di Immunologia della Società Italiana di Pediatria con la finalità di studiare gli aspetti epidemiologici, clinici e immunologici dell'infezione da HIV in età pediatrica (1). Nel corso degli anni un numero crescente di centri su tutto il territorio nazionale ha partecipato attivamente al Registro, arrivando fino a un numero di 106. Il risultato di questa duratura collaborazione ha contribuito alla conoscenza di molti aspetti dell'infezione da HIV in età pediatrica consentendo una omogeneità di approccio gestionale all'infezione da HIV del bambino, e rappresentando inoltre un modello di sinergia scientifica e organizzativa anche per altre patologie pediatriche. Al Registro, i cui centri coordinatori sono i Dipartimenti di Pediatria dell'Università degli Studi di Firenze e dell'Università di Torino, vengono segnalati i nati da madre con infezione da HIV confermata durante la gravidanza o al momento del parto e i bambini (età <13 anni alla diagnosi) con

infezione da HIV. Tutti i centri partecipano volontariamente, trasferendo i dati nel rispetto dell'anonimato.

Epidemiologia

Al Registro Italiano dal 1985 sono stati segnalati, in maniera prospettica, oltre 10.000 bambini con infezione da HIV o nati da madre con infezione da HIV. Attualmente in Italia sono seguiti oltre 700 bambini e adolescenti infetti, con un'età media di 13 anni e oltre 500 bambini nati ogni anno da madri HIV positive. Il tasso di trasmissione perinatale dell'infezione da HIV è andato, nel corso degli anni, riducendosi: alla fine degli anni '90 si aggirava intorno al 10% mentre recentemente è sceso sotto il 2%. Il numero di madri straniere HIV positive sta aumentando nel tempo e con esse anche le difficoltà che devono affrontare nell'arrivare all'attenzione dei medici italiani (1). Il 65% delle donne straniere arriva dall'Africa sub-sahariana e l'11% dall'Europa dell'Est. Nel Registro sono seguiti anche 160 bambini nati all'estero, di cui circa il 40% proviene dall'Africa sub-sahariana *Tabella 1.*

Tabella 1. Origine delle madri HIV positive e luogo di nascita dei neonati dal 1996 al 2016.

Luogo di nascita del bambino	Nazionalità della madre											
	Italia	Europa Occidentale	Europa Orientale	Nord Africa	Africa Subsahariana	Asia	Centro e Sud America	Nord America	Oceania	Australia	Missing	
Italia	1515	17	257	220	1464	75	203	3	5	0	2744	
Europa Occidentale	1	1	0	0	10	0	1	0	0	0	3	
Europa Orientale	0	0	7	0	0	0	0	0	0	0	4	
Nordafrika	0	0	0	1	6	0	0	0	0	0	0	
Africa Subsahariana	0	0	0	6	62	0	0	0	0	0	9	
Asia	0	0	1	0	0	12	0	0	0	0	5	
Australia e Nuova Zelanda	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	
Centro e Sud America	3	0	1	0	1	0	17	0	0	0	3	
Missing	0	0	0	0	6	0	0	0	1	0	3	
Totale	1519	18	266	227	1549	87	221	3	6	1	2771	

In questi paesi permangono le difficoltà di accesso ai programmi di prevenzione e cura, a causa anche dello stigma riguardante questa patologia che tutt'ora è presente e diffuso in alcune società.

Grazie ai dati del Registro Italiano è possibile stimare i cambiamenti della popolazione dei neonati esposti all'infezione. Oltre alla diminuzione del tasso di trasmissione dell'infezione, è possibile rilevare aumento della sopravvivenza, come dimostrato anche da uno studio di de Martino et al. (2) che associa la diminuzione di mortalità e morbilità all'utilizzo della terapia combinata con farmaci antiretrovirali altamente attivi.

Il Registro e il monitoraggio sul campo delle strategie di prevenzione della trasmissione verticale dell'infezione

Il tasso di trasmissione madre-figlio è ad oggi inferiore al 2% grazie all'attuazione delle strategie di prevenzione per la trasmissione verticale. Vi è inoltre una diminuzione del numero di casi di AIDS e aumento dell'età mediana alla prima diagnosi di AIDS. Considerando che i dati raccolti dall'Istituto Superiore di Sanità comprendono la segnalazione di infezioni, oltre ai casi di AIDS conclamata, solamente a partire dal 2012, i dati del registro che invece raccoglie questa informazione dal 1985, hanno permesso in un ampio lasso di tempo la valutazione situazione italiana. Inoltre tali dati hanno permesso di avere una visione articolata delle strategie maggiormente utilizzate per la prevenzione della trasmissione verticale dell'infezione e della loro efficacia.

L'utilizzo della terapia antiretrovirale (ART) prima e durante la gravidanza è andato aumentando negli anni. Dal 2011 oltre il 90% delle donne positive all'HIV utilizza questi farmaci in gravidanza. Questo approccio terapeutico è stato dimostrato avere un ruolo essenziale; inoltre grazie al Registro è stato possibile affermare, secondo lo studio di Galli et al. come l'interruzione della ART in gravidanza determini un aumentato rischio di infezione perinatale (3).

Attualmente il 97% dei nati da madre HIV positiva riceve un qualche tipo di profilassi neonatale. L'utilizzo della profilassi combinata per i bambini ad alto rischio è in aumento ed attualmente viene impiegata in circa il 6% di tutti i bambini esposti al virus e segnalati al Registro.

È importante sottolineare come il Registro contenga relativo a situazioni "grigie", mal codificate nelle linee guida e per le quali non sono reperibili risultati

derivati da trial clinici. Un esempio può essere l'utilizzo della profilassi neonatale combinata nei bambini nati da donne con fattori di rischio per la trasmissione: in questa situazione, non standardizzata dalle linee guida attuali, il Registro descrive l'effettiva condotta sul campo in relazione alla differente età gestazionale. Quindi in condizioni non espressamente codificate, il Registro consente un realistico monitoraggio dell'effettivo comportamento dei pediatri e degli infettivologi sul territorio nazionale. Dall'esame dei dati è inoltre possibile individuare situazioni nelle quali le donne in gravidanza sfuggono ai test di screening per l'HIV consigliati attualmente in Italia. Questo può avvenire ad esempio valutando il momento in cui si adottano provvedimenti di prevenzione della trasmissione verticale come l'inizio della terapia antiretrovirale o l'interruzione dell'allattamento materno. Infatti tali situazioni sono ancora frequenti, come anche quelle di donne non aderenti alla terapia, e questo sottolinea l'importanza di seguire costantemente le donne nell'arco della gestazione. Il Registro ha quindi il merito di evidenziare popolazioni "fragili" da monitorare adeguatamente.

Il Registro e il monitoraggio dell'uso, dell'efficacia e della sicurezza dei farmaci antiretrovirali

La comunicazione al Registro Italiano dei farmaci utilizzati, permette di monitorarne l'uso e la sicurezza. Un esempio può essere lo studio di Chiappini et al. (4) in cui si esaminano la proporzione di bambini trattati con terapia antiretrovirale combinata e i vantaggi delle differenti strategie terapeutiche. Per quanto riguarda la sicurezza dei farmaci sono stati effettuati studi di farmacovigilanza basandosi su dati italiani in collaborazione con altri registri simili in tutta Europa (5). A partire dai dati del Registro è stato inoltre possibile studiare l'andamento di patologie correlate all'infezione del virus HIV o all'uso dei farmaci. Ad esempio è stato dimostrato che l'incidenza di patologie tumorali maligne è andata diminuendo significativamente dopo gli anni 2000 con l'aumento dell'utilizzo della terapia antiretrovirale altamente attiva (6).

Inoltre è i dati del Registro permettono di monitorare l'incidenza di patologie che sembrano subire un incremento nei bambini con infezione da HIV, come alcuni effetti cardiovascolari dovuti sia all'effetto del farmaco, ma anche all'infezione cronica legata al virus, come l'interferenza che l'infezione perinatale può avere con la maturazione sessuale del bambino (7).

Una vita con l'infezione da HIV: gli adolescenti e la transizione alla clinica per gli adulti

Con la crescente diffusione della terapia antiretrovirale altamente attiva, la maggior parte dei bambini con infezione da HIV sopravvive fino all'adolescenza e all'età adulta e ad oggi pertanto l'infezione da HIV è considerata una patologia cronica. Dai dati raccolti dal Registro Italiano si evince che circa il 62% dei 700 bambini seguiti ha superato i 13 anni. Questi adolescenti hanno acquisito l'infezione prevalentemente per via verticale o, in minima parte, attraverso l'uso di emoderivati infetti, rappresentando una popolazione diversa da quella dei ragazzi che hanno acquisito l'infezione in età adolescenziale, attraverso rapporti sessuali non protetti o con l'uso di droghe per via endovenosa. L'approccio medico di fronte a questi due gruppi di pazienti differisce: i primi hanno alle spalle una storia clinica e terapeutica di lunga durata, mentre i secondi presentano un decorso clinico sovrapponibile a quello dell'adulto. Assumere, per un così duraturo periodo, la terapia antiretrovirale può portare a molte problematiche sia di tipo medico (maggiori effetti collaterali), sia di tipo psicologico. L'adolescenza infatti, coincide spesso con il momento di comunicazione della diagnosi e con l'inizio di una responsabilizzazione individuale nella *compliance* alla terapia. Inoltre in questa età si manifestano tutte le problematiche legate all'avvio della sessualità come paura, disorientamento o incompleta consapevolezza delle modalità di trasmissione orizzontale. Considerando i possibili effetti della terapia antiretrovirale in particolare sul sistema cardiovascolare, sul metabolismo osseo e renale è importante che sia seguito uno stretto *follow-up* cardiologico e metabolico. Altri aspetti da considerare sono che la maggioranza degli adolescenti è in terapia da molti anni e che negli anni passati veniva tollerata una carica virale più elevata che nell'adulto, anche a causa delle limitate opzioni terapeutiche nel bambino. Tutto ciò ha comportato la possibile selezione di virus con numerose mutazioni di resistenza ai farmaci.

Una delle problematiche del Registro consiste proprio nella transizione di questi ragazzi al medico dell'adulto che risulta particolarmente delicata per diversi motivi e necessita di attuare percorsi multidisciplinari. Come altre classi di adolescenti, anche quelli con infezione da HIV presentano spesso particolari problemi relativi all'aderenza della terapia. Per cercare di rendere il periodo della transizione meno traumatico possibile, esso dovrebbe essere intrapreso quando il paziente

dimostra di avere una sufficiente comprensione della patologia dalla quale è affetto e della sua gestione, di essere capace ad organizzare e mantenere gli appuntamenti medici, di saper gestire i sintomi o le emergenze e di essere clinicamente e psicologicamente stabile. Tutto ciò potrebbe spiegare perché oggi la maggior parte delle transizioni avvenga abbastanza tardivamente rispetto a quanto avviene per adolescenti con altre patologie croniche. Il Registro ha riscontrato negli anni la problematica della perdita del follow-up di molti bambini nel passaggio nell'età adulta; si pone quindi come obiettivo futuro quello di facilitare la transizione mettendosi in comunicazione con i rispettivi centri di riferimento dell'età adulta.

Il futuro

Oltre la già citata problematica della transizione, si possono individuare altri obiettivi per il futuro del Registro. Fra tutti appare prioritaria la comunicazione con altri centri specialistici per altre patologie riguardanti i pazienti HIV positivi o anche solo esposti al virus. Si pensa infatti che i bambini esposti *in utero* al virus siano più suscettibili ad alcune patologie per il fatto di essere stati a contatto con il virus, ma anche per l'esposizione a farmaci antiretrovirali durante la gravidanza. Creare una comunicazione tra diversi centri specifici produrrebbe un vantaggio per quei bambini che non sono più monitorati direttamente dal Registro in *follow-up*, in quando non infetti. Uno studio basato su dati del Registro di Calitri et al. (8) ha documentato l'esito di gravidanze in donne con infezione perinatale già inserite nel Registro, che hanno successivamente partorito neonati non infetti, definendo un quadro di seconda generazione di esposti all'infezione all'HIV. Un altro obiettivo futuro che il Registro si pone è quello della possibilità di proseguire studi di farmacovigilanza in collaborazione con altri registri europei e di valutare la sorveglianza post-marketing dei farmaci antiretrovirali in pediatria. Saranno portati avanti inoltre studi per la valutazione dell'utilizzo *off-label* di questi farmaci in età pediatrica.

Si può concludere che il Registro Italiano per l'infezione da HIV in pediatria rappresenta uno splendido esempio di collaborazione e networking tra le varie realtà pediatriche del territorio nazionale permettendo un confronto diretto tra i medici finalizzato a uniformare le strategie preventive della trasmissione verticale del virus HIV sia in situazioni ben codificate, che in quelle atipiche di più difficile gestione. ■

BIBLIOGRAFIA

1. Chiappini E, Galli L, Lisi C, et al. *Italian Register for HIV Infection in Children. Risk of perinatal HIV infection in infants born in Italy to immigrant mothers.* Clin Infect Dis 2011; 53: 310-3.
2. De Martino M, Tovo PA, Balducci M, et al. *Reduction in mortality with availability of antiretroviral therapy for children with perinatal HIV-1 infection. Italian Register for HIV Infection in Children and the Italian National AIDS Registry.* JAMA 2000; 284: 190-7.
3. Galli L, Puliti D, Chiappini E, et al. *Italian Register for HIV Infection in Children. Is the interruption of antiretroviral treatment during pregnancy an additional major risk factor for mother-to-child transmission of HIV type 1?* Clin Infect Dis 2009; 48: 1310-7.
4. Chiappini E, Galli L, Tovo PA, et al; *Italian Register for HIV infection in children. Antiretroviral use in Italian children with perinatal HIV infection over a 14-year period.* Acta Paediatr 2012; 101: e287-95.
5. Judd A, Duong T, Galli L, et al. *European Pregnancy and Paediatric HIV Cohort Collaboration (EPPICC) study group in EuroCoord. Post-licensing safety of fosamprenavir in HIV-infected children in Europe.* Pharmacoepidemiol Drug Saf 2014; 23: 321-5.
6. Chiappini E, Galli L, Tovo PA, et al. *Italian Register for HIV Infection in Children. Cancer rates after year 2000 significantly decrease in children with perinatal HIV infection: a study by the Italian Register for HIV Infection in Children.* J Clin Oncol 2007; 25: 97-101.
7. De Martino M, Tovo PA, Galli L, et al. *Italian Register for HIV infection in Children. Puberty in perinatal HIV-1 infection: a multicentre longitudinal study of 212 children.* AIDS 2001; 15: 1527-34.
8. Calitri C, Gabiano C, Galli L, et al. *Italian Register for HIV Infection in Children. The second generation of HIV-1 vertically exposed infants: a case series from the Italian Register for paediatric HIV infection.* BMC Infect Dis 2014; 14: 277.

Disturbi psicologici e psichiatrici in adolescenti e giovani adulti affetti da HIV.

Psychological and psychiatric disorders in adolescents and young adults with HIV.

Vania Giacomet¹, Simona Trotta¹, Paola Erba¹, Pilar Nannini¹, Sonia Coletto¹, Annarita Benincaso¹, Gianvincenzo Zuccotti²

¹ US Infettivologia Pediatrica, Clinica Pediatrica, Università degli Studi di Milano - AO FBF Sacco

² Ospedale dei Bambini, V Buzzi, Clinica Pediatrica, Università di Milano - AO FBF Sacco

Autore per la corrispondenza:

Vania Giacomet
 Clinica Pediatrica,
 Università degli Studi di Milano - AO FBF Sacco
 Via G.B. Grassi, 74
 20157 Milan- Italy
[gjacommet.vania@asst-fbf-sacco.it](mailto:gjacomet.vania@asst-fbf-sacco.it)
vania.giacomet@gmail.com

Keywords:
 HIV, adolescent,
 young adult,
 psychological evaluation

Potenziali conflitti di interesse: nessuno

JHA 2017; 2(3): 61-64

DOI: 10.19198/JHA31434

Riassunto

Scopo dello studio è evidenziare l'esistenza di una comorbidità tra disturbi psichiatrici e psicologici in bambini ed adolescenti con infezione da HIV.

Trenta pazienti di età compresa tra 14 e 24 anni sono stati sottoposti ad una valutazione psico-diagnostica, utilizzando Test di Rorschach, questionario adattato da: M.I.N.I. (International Neuropsychiatric Interview, Versione 5.0.0), M.I.N.I. Plus International Neuropsychiatric Interview (Versione Italiana 5.0.0), colloqui psicologici individuali; sedute di psicoterapia.

Il test di Rorschach ha messo in evidenza: scarsa capacità di concentrazione e disturbi dell'adattamento dell'io nel 20% dei pazienti; blocchi nell'affettività e difficoltà nei rapporti interpersonali nel 45%; tratti ipocondriaci, vissuti di tipo persecutorio e non accidentale, difficoltà di integrazione tra mondo interno ed esterno nel 19%; tratti di ansia e depressione nell' 80%. Dal questionario e dai relativi colloqui psicologici individuali sono emersi: difficoltà cognitive e tratti ipocondriaci nel 19%; deficit di attenzione e concentrazione, abuso di sostanze psicoattive, comportamenti alimentari non adeguati, tratti ossessivi compulsivi nel 13%; tratti di ansia e depressione nell'80%; appiattimento affettivo e disturbi del sonno nel 26%; episodi di autolesionismo e tentativi di suicidio nel 6%.

Considerata l'importanza dell'associazione tra variabili biologiche, psicologiche e sociali (caratteristica dei soggetti HIV-infetti in età evolutiva), risulta di particolare importanza una valutazione psico-diagnostica adeguata, finalizzata all'elaborazione di un profilo e/o inquadramento psichiatrico, psicologico e relazionale dei pazienti e l'avvio di un supporto psicologico individuale durante il processo di comunicazione della diagnosi di infezione.

Abstract

The aim of the study was to illustrate a combination of psychiatric and psychological disorders in HIV-infected youths. Thirty subjects, aged between 14 and 24 years, underwent a psycho-diagnostic evaluation, using Rorschach test, individual psychology interviews and psychotherapy sessions. At the Rorschach test, 20% of the subjects showed poor ability to concentrate and disorders of ego adaptation; 45% blunted affectivity and difficulty in interpersonal relations; 19% persecutory ideas, and 80% anxiety and/or depression. Questionnaires and individual interviews showed cognitive difficulties and hypochondriac traits in 19% of cases; attention and concentration deficits, abuse of psychoactive substances, bad eating habits, compulsive-obsessive symptoms in 13%; anxiety and/or depression in 80%; affective blunting and sleep disorders in 26%; and self-inflicted lesions and suicide attempts in 6%.

Psycho-diagnostic evaluation is useful to draw up personal psychiatric, psychological and relational profiles. Evaluation will allow an individual psychological support and counseling for parents throughout the process of communication of the diagnosis.

Introduzione

Dall'introduzione della terapia antiretrovirale, l'infezione da HIV è diventata un'infezione cronica, che - quando ben gestita - permette una buona qualità di vita. Nel bambino e nell'adolescente HIV-infetto, alle problematiche proprie dell'infezione si som-

mano le significative criticità legate all'accettazione della diagnosi dell'infezione, spesso aggravate dal disagio sociale in alcuni nuclei familiari, dalla perdita di uno o entrambi i genitori, nonché dalle difficoltà relazionali e dall'isolamento personale cui l'infezione da HIV frequentemente conduce.

Inoltre, uno degli organi target del virus HIV è il sistema nervoso centrale (SNC), il cui interessamento può comportare ritardo nello sviluppo, problemi neurocognitivi in età scolare, neoplasie e problemi psichiatrici (quali disturbi d'ansia, disturbi depressivi, altri disturbi dell'umore e disturbi comportamentali).

Nonostante simili evidenze empiriche, i dati finora riportati in letteratura relativi al *follow-up* psicologico di bambini e giovani adulti con infezione da HIV sono scarsi. Studi condotti sugli adulti dimostrano che una maggior attenzione prestata al trattamento dei disturbi psichiatrici può condurre ad una migliore aderenza alla terapia antiretrovirale e a un miglioramento della qualità di vita (1,2). Anche per quanto riguarda l'età pediatrica, si ritiene che un adeguato supporto familiare/affettivo e psicologico possa influire positivamente sulla "salute emotiva" e sulla capacità di affrontare la conoscenza della sieropositività da parte di tali pazienti (3,4).

Inoltre, poiché l'aderenza alla terapia può diminuire nei bambini in caso di depressione, la cura di quest'ultima patologia potrebbe migliorare la compliance alla terapia antiretrovirale (5).

Eventi stressanti sperimentati dai bambini, come ad esempio il venire a conoscenza della diagnosi, non sono solo correlati a una maggior incidenza di problemi psicologici, ma sono altresì responsabili di complicazioni tipicamente cliniche, tra cui una riduzione della conta dei linfociti CD4⁺, un aumento della carica virale e più frequenti ospedalizzazioni.

Nello studio di Thoni et al. (6) è stata valutata la qualità della vita in bambini e adolescenti HIV-infetti in terapia antiretrovirale. Inizialmente il livello di soddisfazione era molto simile a quello dei bambini sani. Tuttavia, la percezione della qualità della vita in tali pazienti è andata progressivamente incontro a un declino negli anni successivi, evidenziando così la fragilità di questa popolazione ed il chiaro bisogno di un supporto psicologico associato al *follow-up* medico (6).

Altri studi hanno dimostrato che, indipendentemente dalla sieropositività dei bambini e degli adolescenti, la consapevolezza dell'infezione della madre è in diversi casi associata a peggiori condizioni riguardanti la salute mentale dei giovani, stante le criticità del contesto familiare e le difficoltà relazionali tra i vari membri della famiglia (7).

Obiettivi

Lo scopo dello studio è evidenziare l'esistenza di una comorbidità tra disturbi psichiatrici e psicologici in un gruppo di adolescenti e giovani adulti con infezione da HIV, nati tra il 1993 e 2003 e trattati con HAART (Highly Active Antiretroviral Therapy) dalla prima infanzia.

Materiali e metodi

Questo è uno studio longitudinale volto alla valutazione di diversi aspetti psicologici in adolescenti e giovani adulti con infezione da HIV. I pazienti sono stati reclutati presso l'Unità Semplice di Infettivologia Pediatrica dell'Ospedale L. Sacco, Università di Milano, tra marzo 2015 e marzo 2016. Cinquantanove dei 101 bambini ed adolescenti con infezione da HIV hanno seguito un percorso di valutazione psicologica e di questi 30 (13 maschi e 17 femmine, età 14-24 anni) hanno acconsentito all'esecuzione anche di test neuropsichiatrici, oltre che psicologici.

Il 91% dei pazienti arruolati ha acquisito l'infezione per trasmissione verticale, mentre il 9% per via orizzontale attraverso trasfusioni e/o vaccinazioni con materiale infetto; nessun paziente ha acquisito l'infezione per via sessuale. Tutti i pazienti erano in terapia antiretrovirale con un regime contenente NNRTI (15/30 pazienti; 50%), con IP (10%) e con INSTI (5%) e tutti presentavano al momento dell'arruolamento carica virale negativa (HIV-RNA < 37 cp/ml) con mediana dei linfociti CD4⁺ 454 cell/mmc (range 315-1024). Sedici pazienti (53%) erano, al momento dell'arruolamento, al terzo regime di trattamento, 8 (27%) erano al secondo regime e 6 (20%) erano al quarto regime di trattamento.

Dal punto di vista del nucleo familiare, dei 30 pazienti il 53% (n = 16) era orfano di madre, mentre il 47% (n = 14) era orfano di padre. Il 20% (n = 6) dei pazienti viveva con i genitori naturali, il 43% (n = 13) in famiglia allargata, il 20% (n = 6) in famiglia adottiva, il 3% (n = 1) era istituzionalizzato e il 17% (n = 5) viveva con il compagno/a durante il periodo di *follow-up*.

Le valutazioni psicologiche sono state eseguite con:

1) Test di Rorschach;

2) Questionario adattato da: M.I.N.I. (International Neuropsychiatric Interview, Versione 5.0.0. (DW Sheehan, Y Lecrubier, 1994); M.I.N.I. Plus International Neuropsychiatric Interview, Versione Italiana 5.0.0) (DW Sheehan, Y Lecrubier, 1994, 1998);

- 3) colloqui psicologici individuali;
- 4) sedute di psicoterapia e colloqui con i genitori (8,9).

Risultati

Il test di Rorschach somministrato ai 30 pazienti ha mostrato nel complesso limiti e/o difficoltà della sfera cognitiva, un rallentamento dei processi mentali causato da elementi conflittuali di natura emotiva e/o di stati depressivo-ansiosi. Nel 7% dei pazienti è stata riscontrata svalutazione e aggressività autodiretta e scarso controllo delle emozioni. Il 13% dei pazienti ha impiegato tempi lunghi sia per l'esecuzione dei test che per rispondere ad un numero esiguo di quesiti. Sono stati riscontrati inoltre: scarsa capacità di concentrazione disturbi dell'adattamento dell'Io nel 20% dei pazienti; carenza di giudizio critico, blocchi nell'affettività, temperamento introverso e difficoltà nei rapporti interpersonali (poche risposte alle tavole colore) sono stati invece registrati nel 45% dei pazienti. Il 16% dei pazienti ha mostrato "rifiuti" alla tavola III e VI, che denotano problemi con la coppia genitoriale e nel processo di identificazione sessuale, con contenuti aggressivi dettati dalla bassa stima di sé e dall'autosvalutazione. Il 19% dei pazienti ha evidenziato atteggiamenti oppositivi, tratti ipocondriaci, vissuti di tipo persecutorio e non accudente (emersi dalle tavole materne VII e IX), nonché difficoltà di integrazione tra mondo interno ed esterno (rifiuto alla tavola prognostica X); tratti di ansia e depressione sono stati evidenziati nell'80% dei pazienti.

I risultati del questionario e dai colloqui psicologici hanno evidenziato difficoltà cognitive e tratti ipocondriaci nel 19% dei casi; deficit di attenzione e concentrazione, abuso di sostanze psicoattive, comportamenti alimentari non adeguati, disturbi ossessivo-compulsivi nel 13% dei casi; ansia e depressione nell'80% dei casi; appiattimento affettivo e disturbi del sonno nel 26% dei casi; episodi di autolesionismo e tentativi di suicidio nel 6% dei casi.

Discussione

Il lavoro di consultazione ed interazione psicologico-clinica e di psicoterapia con adolescenti e giovani con infezione da HIV, pur nella differenza e singolarità di ciascun paziente, permette di individuare delle caratteristiche comuni legate alle peculiarità della patologia e del contesto psico-sociale che ad essa sovente si accompagna. L'esperienza della perdita di uno o entrambi i genitori -

spesso per problemi legati alla tossicodipendenza e alla malattia conclamata, in un periodo in cui non erano ancora disponibili le moderne terapie anti-retrovirali - è un tema molto frequente nella sfera psicologica di questi pazienti, cresciuti in contesti socio-familiari ad alto rischio di abuso di sostanze psicotrope. Si assiste frequentemente, pertanto, all'assenza delle figure genitoriali di riferimento e a una storia familiare segnata dal segreto e dal tabù della patologia, ove il virus viene trasmesso da una generazione all'altra e percepito così come una sorta di triste "dote" con cui sarà necessario convivere. Così, se i genitori dei pazienti sono ancora in vita, ci si trova spesso di fronte a famiglie che, da una generazione all'altra, presentano una familiarità per problemi di tipo psichiatrico e/o psicologico, quali disturbi di personalità, psicosi, depressioni, ecc. Tali aspetti - accanto all'aspetto strettamente medico dell'infezione - comportano delle evidenti conseguenze sul vissuto psico-sociale di questi bambini e adolescenti: rapporti familiari caratterizzati dalla fragilità dei legami (rabbia, isolamento, ambivalenza), che spesso conducono all'allontanamento (temporaneo o permanente) del minore dall'ambiente familiare, anche in strutture comunitarie/residenziali o in forme di affido familiare. Diventa quindi difficile, in questa situazione, creare le condizioni per un rapporto che renda possibile le condizioni di cura ed è pertanto necessaria una certa flessibilità del setting di intervento da parte del pediatra infettivologo nonché da parte dello psicologo.

Conclusione

Dai risultati ottenuti attraverso lo studio risulta evidente la significatività, nei soggetti in età evolutiva con infezione da HIV, della correlazione tra variabili biologiche, psicologiche e sociali. Diviene quindi particolarmente importante nella gestione dei bambini affetti da HIV:

- 1) una valutazione psico-diagnostica adeguata, finalizzata all'elaborazione di un profilo e/o inquadramento psichiatrico, psicologico e relazionale del paziente sieropositivo;
- 2) avviare, se necessario, in tempi brevi un supporto psicologico individuale, nonché un percorso di counselling volto anche a parenti, genitori, tutori, con lo scopo di aiutare i bambini e gli adolescenti nella lunga e difficile gestione della malattia cronica. Ciò dovrebbe avere inizio fin dal momento in

cui il piccolo paziente ancora non è a conoscenza della diagnosi e durare per l'intero processo di comunicazione della stessa, che deve avvenire non solo in tempi sufficientemente ampi e con moda-

lità diverse da individuo a individuo, ma anche in modo continuativo per poter supportare l'aderenza alla terapia, elemento oggi fondamentale per il raggiungimento di una soddisfacente qualità di vita. ■

BIBLIOGRAFIA

1. Shacham E, Estlund AL, Tanner AE, Presti R. *Challenges to HIV management among youth engaged in HIV care*. *AIDS Care* 2017; 29: 189-196.
2. Li L, Lin C, Lee SJ, Tuan LA, Feng N, Tuan NA. *Antiretroviral therapy adherence and self-efficacy among people living with HIV and a history of drug use in Vietnam*. *Int J STD AIDS* 2017; 1: 956462417696431. doi: 10.1177/0956462417696431.
3. Giacomet V, Albano F, Storace F, et al. *Adherence to antiretroviral therapy and its determinants in children with human immunodeficiency virus infection: a multicentre, national study*. *Acta Paediatr* 2003; 92: 1398-402.
4. Xu L, Munir K, Kanabkaew C, Le Coeur S. *Factors influencing antiretroviral treatment suboptimal adherence among perinatally HIV-infected adolescents in Thailand*. *PLoSOne* 2017; 12(2): e0172392. doi: 10.1371/journal.pone.0172392. eCollection 2017.
5. Shubber Z, Mills EJ, Nachega JB, et al. *Patient-Reported Barriers to Adherence to Antiretroviral Therapy: A Systematic Review and Meta-Analysis*. *PLoSMed* 2016; 13: e1002183.
6. Thoni GJ, Lalande M, Bachelard G, et al. *Quality of life in HIV-infected children and adolescents under highly active antiretroviral therapy: change over time, effects of age and familial context*. *Arch Pediatr* 2006; 13: 130-9.
7. Klitzman R, Marhefka S, Mellins C, Wiener L. *Ethical issues concerning disclosures of HIV diagnoses to perinatally infected children and adolescents*. *J Clin Ethics* 2008; 19: 31-42.
8. D.W. Sheehan and Y. Lecrubier. *M.I.N.I. International Neuropsychiatric Interview*, version 5.0.0., 1994.
9. D.W. Sheehan and Y. Lecrubier. *M.I.N.I. Plus International Neuropsychiatric Interview*, version 5.0.0., 1998.

Profilo lipidico e terapia antiretrovirale in una coorte di bambini, adolescenti e giovani adulti con infezione da HIV a trasmissione verticale.

Lipid profile and antiretroviral therapy in a cohort of children, adolescents and young adults infected with HIV by vertical transmission.

Laura Bisoffi, Daniele Donà, Carlo Giaquinto, Osvalda Rampon

Dipartimento per la Salute della Donna e del Bambino, Università degli Studi di Padova, Azienda Ospedaliera

Autore per la corrispondenza:

Osvalda Rampon
Clinica Pediatrica, Azienda Ospedaliera di Padova, Via Giustiniani, 3
35128 Padova, Italy
osvalda.rampon@aopd.veneto.it

Keywords:

Children, young adults, HIV, combined antiretroviral therapy, protease inhibitor, body mass index, HDL, LDL

Potenziali conflitti di interesse:

nessuno

JHA 2017; 2(3): 65-70

DOI: 10.19198/JHA31435

Riassunto

Con l'introduzione della terapia antiretrovirale combinata (cART), l'infezione da HIV è diventata una patologia cronica, associata ad aterosclerosi accelerata e aumentato rischio di eventi cardiovascolari precoci. Numerosi studi, svolti sia nella popolazione adulta sia in quella pediatrica, hanno identificato l'origine multifattoriale di questo aumentato rischio cardiovascolare: l'effetto diretto del virus, l'infiammazione cronica e la prolungata esposizione alla terapia antiretrovirale concorrono infatti, insieme ai fattori di rischio classici, a determinare un'alterazione del profilo lipidico in senso aterosclerotico.

Il nostro lavoro è uno studio osservazionale descrittivo trasversale, condotto su 76 pazienti seguiti presso l'Ambulatorio di Malattie infettive pediatriche dell'Azienda Ospedaliera di Padova. La popolazione comprende 35 maschi e 41 femmine, con range d'età 6-34 anni ed età media 21.1 anni; tutti i pazienti sono affetti da infezione da HIV acquisita per via verticale e tutti eccetto uno sono in cART. Il nostro scopo principale è stato indagare la prevalenza di alterazioni del profilo lipidico e la loro relazione con il tipo di terapia assunta e con lo stato viro-immunologico e infiammatorio. Lo studio ha evidenziato una quota elevata (57.9%) di pazienti con uno o più parametri lipidici alterati tra colesterolo totale, LDL, HDL e trigliceridi; per quanto riguarda la relazione tra alterazioni del profilo lipidico e terapia antiretrovirale, non abbiamo però rilevato associazioni significative. Quella dei pazienti pediatriche e giovani adulti con infezione verticale da HIV è quindi una popolazione ad elevato rischio di aterosclerosi precoce ed eventi cardiovascolari; la prevenzione è perciò fondamentale, sia a livello primario, sia a livello di screening e diagnosi precoce della patologia cardiovascolare.

Abstract

Following highly active antiretroviral therapy (HAART) introduction, HIV infection has become a chronic disease, characterized by premature atherosclerosis and increased incidence of cardiovascular events. Many studies, conducted both on adults and children, have shown that multiple factors are associated with this increased cardiovascular risk; direct viral effect, chronic inflammation, long lasting antiretroviral exposition and general cardiovascular risk factors contribute to the development of dyslipidemia and consequently to increased cardiovascular risk.

Our cross-sectional study has been conducted on 76 patients followed at the outpatient clinic for pediatric infectious diseases of Padua Hospital. The population included 35 boys and 41 girls, aged 6-34 years old (mean age 21.1 years); all patients have a perinatally-acquired HIV infection and 75 of them are on HAART. The primary aim of this study was to investigate the prevalence of lipid abnormalities and their relation with HAART regimen and with biomarkers of viro-immunological state and inflammation. We found a high prevalence of dyslipidemia among our patients (57.9%), with increased total cholesterol, LDL-cholesterol and triglycerides and low LDL-cholesterol. We did not find any significant difference in frequency of lipid profile alterations between patients treated with HAART regimens including protease inhibitors and patients treated with other regimens.

Children and young adults with vertically-acquired HIV infection are exposed to premature atherosclerosis and cardiovascular events risk. Prevention is therefore very important, both by education and screening for early diagnosis of cardiovascular disease.

Introduzione

Come per gli adulti, la terapia antiretrovirale combinata (cART) ha drammaticamente ridotto la morbilità

e la mortalità tra i bambini con infezione da HIV acquisita per via verticale, che è quindi diventata una malattia cronica dell'infanzia.

Sebbene molti dei bambini che si sono infettati nei primi anni dell'epidemia siano ormai deceduti, un numero sempre crescente di pazienti infettatisi in epoca perinatale sopravvive fino all'adolescenza e all'età adulta (1). Questo crea ovviamente nuove sfide, soprattutto quella del controllo degli effetti collaterali a lungo termine dei farmaci, ma anche degli effetti cronici dell'infezione sui diversi organi e apparati.

Con la riduzione della mortalità per infezioni opportunistiche e neoplasie AIDS-definienti, sono emerse nuove problematiche per i pazienti con infezione da HIV, con la patologia cardiovascolare che è diventata la prima causa di morbilità e mortalità (2). L'aumentato rischio cardiovascolare di questi pazienti deriva dall'interazione tra fattori di rischio classici (età, sesso, familiarità, dislipidemia, ipertensione arteriosa, diabete, fumo, inattività fisica e sovrappeso/obesità) (3) e fattori di rischio specifici, direttamente legati all'infezione da HIV (4).

Questi ultimi comprendono:

1) la capacità del virus sul metabolismo lipidico, che l'HIV è in grado di modificare direttamente; nei pazienti adulti sia un'elevata viremia che una bassa conta dei CD4 correlano con bassi livelli di lipoproteine ad alta densità (HDL) (5);

2) gli effetti collaterali dei farmaci: il profilo lipidico tipico dei pazienti in cART, soprattutto con inibitori delle proteasi (PI), è caratterizzato da aumento dei trigliceridi e del colesterolo totale e riduzione delle HDL, con o senza aumento delle lipoproteine a bassa densità (LDL); anche altri effetti collaterali come lo sviluppo di insulino-resistenza e diabete e la lipodistrofia possono incidere sul rischio cardiovascolare; inoltre la terapia avrebbe un effetto negativo anche sulla pressione arteriosa (6,7);

3) lo stato di prolungata immunoattivazione conseguente alla cronicizzazione dell'infezione, con conseguente infiammazione cronica che contribuisce all'alterazione del profilo lipidico e porta ad un'aterogenesi accelerata (8,9).

I fattori di rischio classici sono condizioni estremamente frequenti, cui la popolazione HIV è sottoposta come la popolazione generale; diventa pertanto difficile distinguere quale quota del rischio cardiovascolare sia da attribuire ai fattori classici e quale ai fattori specifici, perché vari possono essere gli elementi confondenti.

Nonostante non siano presenti in letteratura dati sull'incidenza di eventi cardiovascolari nei bambi-

ni con infezione da HIV, è evidente come essi siano una popolazione a rischio, data l'aumentata incidenza di aterosclerosi precoce subclinica e di alterazioni del profilo lipidico, documentata in diversi studi; questo va sommato al fatto che essi, rispetto alla popolazione di pazienti infettati in età adulta, subiscono un'esposizione più prolungata sia all'infezione sia alla terapia. In una coorte di pazienti tra i 4 e i 19 anni con infezione da HIV, la prevalenza di ipercolesterolemia è stata calcolata al 13%, contro il 4.8% rilevato nella coorte non infetta di pari età; i fattori correlati con maggior forza all'ipercolesterolemia erano l'assunzione di PI e l'età tra i 4 e i 6 anni (10). Un altro lavoro ha analizzato la prevalenza di ipercolesterolemia e di ipertrigliceridemia in una popolazione di 178 bambini infetti, ripetendo periodicamente gli esami ematochimici nell'arco di 5 anni; l'età media dei pazienti al primo prelievo era di 6.3 anni, l'81% era in terapia antiretrovirale e il 56% assumeva un PI. Il 47% dei bambini ha avuto almeno un prelievo indicante ipercolesterolemia e il 67% almeno uno indicante ipertrigliceridemia. L'assunzione di PI, la viremia non rilevabile e l'appartenenza alla categoria immunologica 3 del CDC sono stati evidenziati come fattori associati a maggior incidenza di ipercolesterolemia, mentre l'assunzione di PI e un body mass index (BMI) >90° percentile per sesso ed età erano associati allo sviluppo di ipertrigliceridemia. Ancora una volta, quindi, l'assunzione di PI sembra essere un fattore determinante nella patogenesi dell'alterazione lipidica (11). Un altro studio si è focalizzato su questo aspetto, confrontando la prevalenza delle alterazioni del profilo lipidico, all'interno di una popolazione di 37 pazienti con infezione da HIV in terapia antiretrovirale e range d'età 1-17 anni, tra i pazienti trattati con regimi contenenti PI e quelli invece trattati con regimi PI-free. Per il gruppo esposto ai PI sono stati evidenziati livelli più elevati di colesterolo totale, LDL e trigliceridi, mentre non sono state riscontrate differenze per quanto riguarda le HDL (12).

Materiali e metodi

Gli obiettivi del nostro studio osservazionale trasversale condotto su una popolazione di pazienti pediatrici e giovani adulti con infezione da HIV verticale che hanno avuto accesso all'Ambulatorio di Malattie infettive del Dipartimento per la Salute della Donna e del Bambino di Padova nel periodo

Caratteristiche della popolazione	N(%) o media (ds)
Totale pazienti	76 (100%)
Femmine	41 (53.9%)
Maschi	35 (46.1%)
Caucasici	50 (65.8%)
Africani	24 (31.6%)
Altre etnie	2 (2.6%)
Età (anni)	21.1 (6.6)
Co-infezione HBV e/o HCV	9 (11.8%)
Fumo	29 (38.2%)
In terapia HAART	75 (98.7%)

Tabella 1. Caratteristiche generali della popolazione in studio.

Caratteristiche viro-immunologiche e terapia	N(%) o media (ds)
CD4 totali (cellule/microl)	714 (277)
CD4 percentuali sul totale dei linfociti (%)	31.5 (9.5)
Rapporto CD4/CD8	0.99 (0.52)
Carica virale < 34 copie/ml	62 (81.6%)
In terapia HAART	75 (98.7%)
In terapia con regimi contenenti inibitori delle proteasi	52 (68.4%)
Pazienti che non assumono inibitori di proteasi (compreso il paziente non in terapia)	24 (31.6%)

Tabella 2. Caratteristiche della popolazione relative alla terapia e allo stato viro-immunologico.

Caratteristiche relative ai fattori di rischio cardiovascolare classici	N(%) o media (ds)
BMI (kg/m ²)	21.70 (3.59)
Fumo	29 (38.2%)
Pressione Sistolica (mmHg)	117.3 (13.7)
Pressione Diastolica (mmHg)	71.2 (10.5)
Glicemia a digiuno (mmol/L)	4.63 (0.74)

Tabella 3. Caratteristiche della popolazione relative ai fattori di rischio cardiovascolari classici.

gennaio-maggio 2017, sono stati quelli di valutare la prevalenza di:

- 1) alterazioni del profilo lipidico e la loro eventuale correlazione con la condizione viroimmunologica e il tipo di cART,
- 2) valori elevati di alcuni parametri infiammatori e la loro correlazione con le alterazioni dei lipidi,

3) lipodistrofia e la sua relazione con il tipo di terapia assunta e le alterazioni del profilo lipidico,

4) fattori di rischio cardiovascolari classici, come abitudine al fumo, ipertensione arteriosa e sovrappeso. Sono stati inclusi 76 pazienti con infezione verticale da HIV, di età compresa tra 6 e 34 anni, le cui caratteristiche sono riportate nella *Tabella 1*.

Per ciascun paziente sono stati raccolti dati clinico-anamnestici (età, sesso, etnia, stadiazione della malattia, peso, altezza e BMI, pressione arteriosa, lipodistrofia, abitudine al fumo, coinfezioni, regime terapeutico) e dati laboratoristici (CD4 assoluti e percentuali, CD8%, rapporto CD4/CD8, carica virale, glicemia, colesterolo totale, colesterolo-LDL, colesterolo-HDL e trigliceridi (mmol/L) a digiuno, Apolipoproteina B, D-dimero, IL-6). Per i parametri del profilo lipidico, sono stati utilizzati i range di normalità degli adulti, per rendere lo studio confrontabile con la letteratura (ad esempio nello studio di Carter et al. (11), svolto su una popolazione pediatrica, vengono applicati i valori lipidici desiderabili per gli adulti).

Risultati

Lo stato dei nostri pazienti relativamente a condizione viro-immunologica, tipo di terapia e altri fattori di rischio cardiovascolare è rappresentato nelle *Tablelle 2 e 3*.

Una quota elevata di pazienti (57.9%) ha uno o più parametri lipidici al di fuori dei valori desiderabili; considerando l'intera popolazione, quello più frequentemente alterato è il colesterolo-HDL, inferiore ai valori desiderabili nel 36.8% della popolazione. È stata riscontrata ipercolesterolemia nel 18.4% dei pazienti, prevalenza superiore al 13% evidenziato nello studio di Farley et al. (10), svolto però su una popolazione più giovane. La frequenza di alterazione è significativamente più elevata nelle femmine rispetto ai maschi per quanto riguarda colesterolo totale e LDL; lo stesso vale per il confronto tra i valori medi dei diversi parametri. Il colesterolo-HDL e i trigliceridi risultano invece alterati con una frequenza sovrapponibile tra i due sessi *Figura 1*. Nel confronto invece tra i soggetti pediatrici (età ≤ 18 anni) e i giovani adulti, l'unico parametro la cui frequenza di alterazione mostra una differenza statisticamente significativa è il colesterolo-HDL, inferiore ai valori desiderabili nel 53.3% dei pazienti fino a 18 anni, contro il 26.1% dei pazienti adulti; per quanto riguarda gli altri parametri, la differenza di frequenza tra i

due gruppi è molto meno marcata e non statisticamente significativa. Considerando i valori medi, la differenza tra i due gruppi è invece statisticamente significativa per tre parametri: nei pazienti adulti si riscontrano livelli medi di HDL inferiori e livelli medi di trigliceridi e Apolipoproteina B superiori rispetto ai pazienti pediatrici, fattori che determinano quindi, nel complesso, un rischio cardiovascolare più elevato.

Suddividendo la popolazione in base al tipo di regime antiretrovirale assunto, abbiamo rilevato una frequenza di alterazione superiore nel gruppo che non assume PI per quanto riguarda colesterolo totale e HDL, mentre la frequenza di alterazione si è rivelata superiore nei pazienti in terapia con PI per quanto riguarda LDL e trigliceridi *Figura 2*. Nessuna di queste differenze è però statisticamente significativa dopo l'applicazione del Test chi-quadro. Anche considerando i valori medi dei vari parametri lipidici la differenza tra il gruppo esposto ai PI e quello non esposto non è statisticamente significativa. I nostri risultati differiscono quindi da quanto riportato in letteratura per i pazienti pediatrici (10, 11), dove i PI si associano più frequentemente delle altre classi di farmaci antiretrovirali ad alterazioni del profilo lipidico. La mancata significatività dell'associazione tra trattamento con PI e alterazioni lipidiche rilevata nel nostro studio potrebbe essere in parte spiegata dalla scarsa numerosità del campione. Inoltre, i due studi sopra citati risalgono al rispettivamente al 2005 e al 2006; negli ultimi anni sono stati apportati vari miglioramenti ai PI, con riduzione degli effetti avversi ad essi associati, ed è quindi possibile che questa sia una delle ragioni della non significatività delle differenze tra chi li assume e chi no. Per quanto riguarda l'associazione tra lipodistrofia e profilo lipidico, non è stata evidenziata per alcun parametro del profilo lipidico una frequenza di alterazione superiore nei pazienti con diagnosi clinica di lipodistrofia rispetto a quelli non affetti da questa condizione. Questo potrebbe essere dovuto, almeno in parte, alla ridotta numerosità della nostra popolazione; in particolare la lipodistrofia è relativamente poco frequente (15 pazienti, pari al 19.7% della popolazione), mentre l'alterazione di uno o più parametri lipidici è molto più frequente (44 pazienti, il 57.9% del totale). Questo risultato conferma l'ipotesi che il danno metabolico e morfologico abbiano eziologia multifattoriale (13).

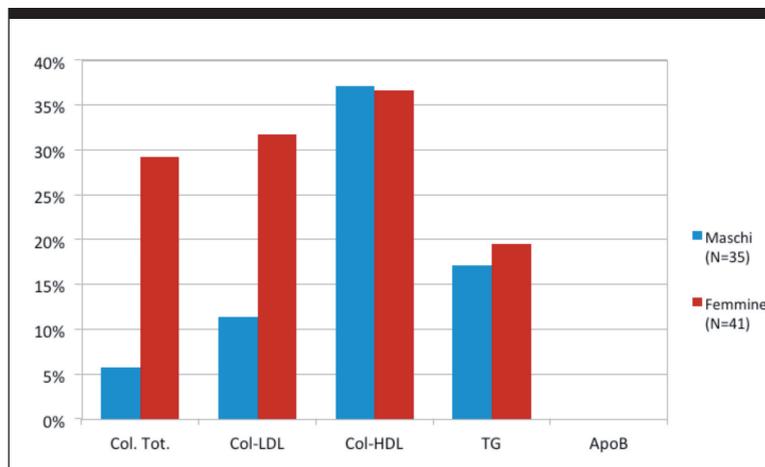


Figura 1. Frequenza di alterazione dei singoli parametri lipidici nella popolazione, divisa per sesso.

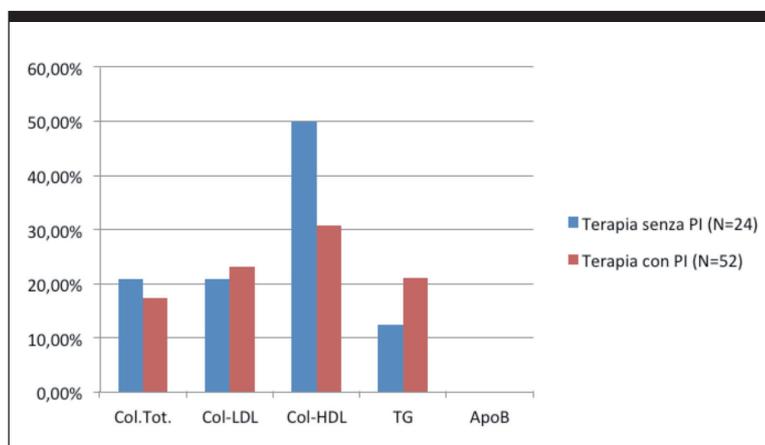


Figura 2. Frequenza di alterazione dei singoli parametri lipidici nella popolazione, divisa per tipo di regime terapeutico.

Dimostra inoltre che un profilo lipidico sfavorevole non sempre si associa alle manifestazioni “visibili” della lipodistrofia. Nella nostra popolazione è peraltro stata confermata una frequenza molto più elevata di lipodistrofia tra i pazienti che assumono PI (17.0%) rispetto ai PI-free (2.6%); il fatto che quest’ultima non sia zero, conferma infine il fatto che la lipodistrofia non è unicamente un effetto avverso della terapia.

L’infezione da HIV è in grado di modificare direttamente il metabolismo lipidico, agendo soprattutto sui livelli di HDL. Nel nostro studio, il Test di correlazione lineare di Pearson ha dato risultati coerenti con la letteratura, evidenziando una correlazione

inversa debole tra la carica virale e il livello di HDL e una correlazione diretta debole tra la conta dei CD4 e il livello di HDL (con indici di Pearson rispettivamente pari a -0.019 e 0.086). I nostri dati confermano quindi, seppur con correlazioni molto deboli, quanto già rilevato negli adulti, ovvero che il livello di HDL è legato allo stato viro-immunologico. Anche per la correlazione tra livello di HDL e parametri infiammatori, la letteratura disponibile è limitata a studi svolti su soggetti adulti: nello studio SMART (8) era stata rilevata un'associazione inversa tra livelli di HDL e quelli di hs-PCR, IL-6 e D-dimero (parametri di infiammazione e coagulazione correlabili a patologia cardiovascolare). Nel nostro lavoro abbiamo considerato IL-6 e D-dimero, che hanno dato risultati diversi nel Test di correlazione di Pearson: tra IL-6 e HDL è stata evidenziata, come atteso, una correlazione inversa debole (indice di Pearson = -0.073), mentre per il D-dimero è risultata una correlazione diretta debole (indice di Pearson = 0.02). Per questi due parametri, come anche per la carica virale, la maggior parte dei pazienti hanno valori non rilevabili perché inferiori ai limiti di laboratorio (77.5% per IL-6, 91.6% per D-dimero, 81.5% per la carica virale), che quindi vanno a posizionare la retta quasi orizzontalmente a livello dei limiti di laboratorio, giustificando almeno in parte la correlazione estremamente debole e in parte dubbia con le HDL. Nel complesso, quindi, la correlazione dei livelli di colesterolo HDL con i parametri relativi allo stato viro-immunologico e infiammatorio appare molto debole, talvolta di dubbio significato all'interno della nostra popolazione, rispetto a quanto riportato in letteratura nella popolazione adulta.

Discussione

Nei pazienti adulti con infezione da HIV, ed in parte anche nei pazienti pediatrici, l'aumentato rischio cardiovascolare è stato ormai dimostrato sia tramite misurazione di parametri laboratoristici, come quelli del profilo lipidico e quelli relativi allo stato infiammatorio, sia tramite esami strumentali, come la misurazione della Carotid Intima-Media Thickness e della Flow-Mediated Dilatation. Nella popolazione generale, disordini metabolici come l'insulino-resistenza e la dislipidemia sono associati ad un elevato rischio cardiovascolare (2); se questi disordini si presentano già in età pediatrica, il paziente è ad elevato rischio di presentarli anche nell'età adulta e di andare precocemente incontro

ad aterosclerosi ed eventi cardiovascolari. In diversi studi su bambini e adolescenti con profilo lipidico alterato è stata rilevata la presenza di lesioni aterosclerotiche precoci (14,15). Inoltre il rischio di patologia cardiovascolare è più elevato nei pazienti afro-americani rispetto ai caucasici e in bambini con familiarità per patologia cardiovascolare (16). La dislipidemia correlata alla cART è stata proposta come fattore determinante nella patogenesi della malattia cardiovascolare nei pazienti con infezione da HIV ed è stata descritta in coorti di bambini e adolescenti trattati con questo tipo di terapia, sebbene la prevalenza di questi disordini differisca significativamente tra gli studi (10-12,17). L'uso di diverse combinazioni farmacologiche secondo le diverse linee guida nazionali e la diversa disponibilità di farmaci possono spiegare alcune di queste differenze; anche fattori socio-demografici, soprattutto quelli correlati alla dieta, possono essere in parte responsabili di queste divergenze nei risultati. Per quanto riguarda il nostro studio, abbiamo rilevato una quota elevata di pazienti con uno o più parametri lipidici alterati (58%); tra i diversi parametri, quello più frequentemente alterato si è dimostrato essere il colesterolo-HDL, con livelli inferiori al valore desiderabile rilevati nel 36.8% dei pazienti. Suddividendo la popolazione secondo l'età (≤ 18 anni e > 18 anni), abbiamo potuto evidenziare come per entrambi i gruppi il colesterolo-HDL fosse il parametro più frequentemente alterato, con una frequenza però nettamente maggiore tra i pazienti più giovani (53.3%, contro il 26.1% degli adulti) e una differenza statisticamente significativa tra le due frequenze. Al contrario degli studi disponibili in letteratura (11,12), nella nostra casistica non abbiamo evidenziato differenze significative nelle frequenze di alterazione dei diversi parametri lipidici tra il gruppo di pazienti che assume PI rispetto a quello che assume regimi terapeutici non contenenti questo tipo di farmaci. A dispetto dell'elevata prevalenza di dislipidemia, non è stato rilevato alcun valore glicemico indicativo di diabete o di alterata glicemia a digiuno, coerentemente con quanto riportato in letteratura.

In conclusione, alcuni dei fattori che vanno ad agire aumentando il rischio di aterosclerosi precoce e quindi di eventi cardiovascolari nella popolazione infetta da HIV (stato infiammatorio persistente ed effetti collaterali della cART) sono presenti in misura variabile in tutti i pazienti e non sono purtroppo

al momento modificabili. Altri invece, come sovrappeso, inattività fisica, dislipidemia, insulino-resistenza/diabete, ipertensione ed abitudine al fumo, sono solo parzialmente legati alla malattia infettiva e al suo trattamento, dipendendo almeno in parte dalle abitudini di vita del paziente, e possono essere corretti con un miglioramento dello stile di vita o eventualmente con una terapia farmacologica. La prevenzione diventa quindi fondamentale, soprattutto parlando di popolazione pediatrica e giovane

adulta; essa parte certamente dall'educazione ad una corretta alimentazione e ad uno stile di vita attivo, arrivando poi ad uno screening per la diagnosi precoce della patologia cardiovascolare. Sarebbe fondamentale a questo scopo anche la realizzazione di studi più approfonditi per poter stabilire linee guida che indichino, nei pazienti pediatrici, a quale età e con quali metodiche laboratoristiche e strumentali sia più adeguato iniziare una valutazione periodica del rischio cardiovascolare. ■

BIBLIOGRAFIA

1. Blanche S, Newell ML, Mayaux MJ, et al. Morbidity and mortality in European children vertically infected by HIV-1. *The French Pediatric HIV Infection Study Group and European Collaborative Study*. *AIDS* 1997; 14: 442-50.
2. Rodger A, Lodwick R, Schechter M, et al. *Mortality in well controlled HIV in the continuous antiretroviral therapy arms of the SMART and ESPRIT trials compared with the general population*. *AIDS* 2013; 27: 973-9.
3. *World-heart-federation.org. Cardiovascular disease risk factors* | World Heart Federation. [online] Available at: <http://www.world-heart-federation.org/press/fact-sheets/cardiovascular-disease-risk-factors/>. Accessed 7 Jun. 2017.
4. Lang S, Mary-Krause M, Cotte L, et al. *Increased risk of myocardial infarction in HIV-infected patients in France, relative to the general population*. *AIDS* 2010; 24: 1228-30.
5. Non L, Escota G, Powderly W. *HIV and its relationship to insulin resistance and lipid abnormalities*. *Translational Research* 2017; 183: 41-56.
6. Da Cunha J, Morganti Ferreira Maselli L, Bassi Stern AC, Spada C, Bydlowski SP. *Impact of antiretroviral therapy on lipid metabolism of human immunodeficiency virus-infected patients: Old and new drugs*. *World Journal of Virology* 2015; 4: 56.
7. Palacios R, Santos J, Garcia A, et al. *Impact of highly active antiretroviral therapy on blood pressure in HIV-infected patients. A prospective study in a cohort of naive patients*. *HIV Medicine* 2006; 7: 10-5.
8. Duprez D, Kuller L, Tracy R, et al. *Lipoprotein particle subclasses, cardiovascular disease and HIV infection*. *Atherosclerosis* 2009; 207: 524-9.
9. Sherer Y, Shoenfeld Y. *Mechanisms of Disease: atherosclerosis in autoimmune diseases*. *Nature Clinical Practice Rheumatology* 2006; 2: 99-106.
10. Farley J, Gona P, Crain M, et al. *Prevalence of Elevated Cholesterol and Associated Risk Factors Among Perinatally HIV-Infected Children (4-19 years old) in Pediatric AIDS Clinical Trials Group 219C*. *JAIDS* 2005; 38: 480-7.
11. Carter R, Wiener J, Abrams E, et al. *Dyslipidemia Among Perinatally HIV-Infected Children Enrolled in the PACTS-HOPE Cohort, 1999-2004*. *JAIDS* 2006; 41: 453-60.
12. Lainka E, Oezbek S, Falck M, Ndagijimana J, Niehues T. *Marked Dyslipidemia in Human Immunodeficiency Virus-Infected Children on Protease Inhibitor-Containing Antiretroviral Therapy*. *Pediatrics* 2002; 110: e56.
13. Sculier D, Toutous-Trellu L, Verole C, Matthes N, Lecompte T, Calmy A. *Lipohypertrophy and metabolic disorders in HIV patients on antiretroviral therapy: a systematic multidisciplinary clinical approach*. *J Int AIDS Soc* 2014; 17(4 Suppl 3): 19559.
14. Hanna, D. *HIV Infection and Carotid Artery Intima-media Thickness: Pooled Analyses Across 5 Cohorts of the NHLBI HIV-CVD Collaborative*. *Clin Inf Dis* 2016; 63: 249-56.
15. Charakida M, Donald A, Green H, et al. *Early Structural and Functional Changes of the Vasculature in HIV-Infected Children: Impact of Disease and Antiretroviral Therapy*. *Circulation* 2005; 112: 103-9.
16. Muntner P, Abdalla M, Correa A, Griswold M, Hall JE, Jones DW. *Hypertension in Blacks: Unanswered Questions and Future Directions for the JHS (Jackson Heart Study)*. *Hypertension* 2017; 69: 761-9.
17. Blázquez D, Ramos-Amador JT, Saínz T, Mellado MJ, García-Ascaso M, De José MI. *Lipid and glucose alterations in perinatally-acquired HIV-infected adolescents and young adults*. *BMC Infect Dis* 2015; 15: 119.

La vaccinazione nel paziente con infezione da HIV: attuali raccomandazioni e strategie multidisciplinari per il raggiungimento dei soggetti suscettibili. L'esperienza della Liguria.

Vaccination in HIV-infected patients: current recommendations and multidisciplinary strategy to reach susceptible subjects. The Ligurian experience.

Autore
per la corrispondenza:

Laura Sticchi
Department of Health Sciences (DiSSal),
University of Genoa
Via A. Pastore 1
16132 Genoa, Italy
Telephone:
+39 010 5554651
Fax: +39 010 505618
sticchi@unige.it

Keywords:
HIV, vaccination, guidelines

Potenziali conflitti di interesse: Laura Sticchi ha avuto rapporti con GSK, Sanofi, Merck, Siemens, Sequirus, Abbott, Novartis

JHA 2017; 2(3): 71-84

DOI: 10.19198/JHA31436

Laura Sticchi^{1,2}, Antonio Di Biagio³, Mauro Giacomini⁴, Sergio Schiaffino⁵, Iliaria Barberis¹, Valentino Tisa¹, Federico Grammatico¹, Giovanni Cenderello⁶, Barbara Giannini⁴, Valeria Faccio¹, Giovanni Cassola⁶, Claudio Viscoli^{1,3}, Giancarlo Icardi^{1,2}

¹ Dipartimento di Scienze della Salute, Università degli Studi di Genova, Genova

² Unità Operativa Igiene, Ospedale Policlinico San Martino-IST, Genova

³ Unità Operativa Clinica Malattie Infettive, Ospedale Policlinico San Martino-IST, Genova

⁴ Dipartimento di Informatica, Bioingegneria, Robotica e Ingegneria dei Sistemi (DIBRIS), Università degli Studi di Genova, Genova

⁵ Area dipartimentale Socio-Sanitaria, Azienda ligure sanitaria (Alisa), Genova

⁶ Unità Operativa Clinica Malattie Infettive, Ente Ospedaliero Ospedali Galliera, Genova

Riassunto

Anche nell'era delle attuali efficaci terapie antiretrovirali di combinazione (cART), il controllo delle malattie infettive prevenibili mediante vaccinazione rappresenta un aspetto cruciale nei soggetti con infezione da HIV. Nonostante vi siano per loro specifiche indicazioni e la disponibilità di preparati sicuri ed efficaci, i dati della letteratura segnalano coperture vaccinali non soddisfacenti sia a livello nazionale sia internazionale.

Il *Ligurian Vaccination in HIV Program* (LIV in HIV) è un'iniziativa su base regionale per la ricerca attiva, l'individuazione ed il raggiungimento dei soggetti suscettibili per le malattie prevenibili mediante vaccinazione. È stato creato un percorso assistenziale condiviso, che ha coinvolto gli operatori dei centri vaccinali, dei centri di riferimento per la diagnosi e cura di questi pazienti, dei pediatri di libera scelta e dei medici di medicina generale.

Nell'ambito del LIV in HIV, è stato avviato il processo

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.

Despite the current national and international guidelines strongly recommend that these patients should be immunized, the available data indicate sub-optimal coverage rates, partially due to the difficulty in identifying those susceptible to preventable infections.

In order to reach these subjects, the Ligurian Vaccination in HIV Program (LIV in HIV) aimed at proactive screening, identification and immunization of HIV-infected individuals. This program is based on a network of primary care/public health providers and specialists working together to ensure the timely administration of recommended vaccines.

The Ligurian HIV Network web platform allows to identify the susceptible individuals, to monitor immunization

di collegamento automatico tra la piattaforma web già esistente *Ligurian HIV Network*, che permette la gestione informatizzata dei pazienti, i singoli sistemi demografici ospedalieri e le anagrafi vaccinali informatizzate, con l'obiettivo di individuare i soggetti suscettibili, calcolare il numero di dosi somministrate e conoscere il denominatore per le coperture vaccinali. Come esempio di contestualizzazione territoriale del LIV in HIV, secondo un percorso multidisciplinare integrato, viene riportata l'esperienza maturata presso l'ambulatorio di Prevenzione delle Malattie Trasmissibili, Vaccinazioni e Sperimentazioni Cliniche dell'U.O. Igiene dell'Ospedale Policlinico San Martino- IST e gli ambulatori di Clinica di Malattie Infettive dell'Ospedale Policlinico San Martino- IST e dell'E.O. Ospedali Galliera, centri di riferimento per l'area metropolitana genovese.

coverage and to manage failures and defaulting, using a connection with regional immunization registry system. The aim of this study is to describe the experience of the referral outpatient clinics of Infectious Disease (San Martino-IST hospital and Galliera hospital) and Hygiene Unit (San Martino-IST hospital) in Genoa metropolitan area, in order to evaluate the acceptability of vaccination in HIV-infected patients.

La vaccinazione nel paziente con infezione da HIV

L'introduzione delle attuali efficaci terapie anti-retrovirali di combinazione (cART) ha progressivamente determinato un incremento dell'aspettativa di vita dei soggetti con infezione da virus dell'immunodeficienza umana (HIV) e migliorato le loro condizioni cliniche. Nella gestione di questi pazienti, il controllo delle malattie infettive prevenibili mediante vaccinazione rappresenta un aspetto cruciale (1).

Le raccomandazioni internazionali danno rilievo all'effettivo beneficio dell'immunoprofilassi nel prevenire infezioni, verso le quali questa categoria di pazienti presenta un rischio aumentato di complicanze; nel contempo deve essere valutata la peculiarità di questi soggetti, il cui deficit immunitario può determinare una risposta vaccinale subottimale ed una durata della protezione inferiore rispetto a quella della popolazione generale (2-4).

Nonostante vi siano per loro specifiche indicazioni e la disponibilità di preparati sicuri ed efficaci, i dati della letteratura segnalano coperture vaccinali non soddisfacenti sia a livello nazionale sia internazionale. In uno studio retrospettivo condotto da Tedaldi et al., solo il 32,4% (198/612) e il 23,3% (167/716) dei pazienti candidabili alla vaccinazione anti-HBV ed anti-HAV, rispettivamente, avevano ricevuto almeno una dose di vaccino (5). I dati raccolti in Francia, su una coorte di 331 pazienti, hanno rilevato coperture 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 risultati in termini di efficacia ed il timore di reazioni avverse di tipo immuno-virologico (6). Anche da uno studio condotto a Londra su 75 bambini con infezione da HIV è emerso che questi sono a maggior rischio di incompleta immunizzazione rispetto ai coetanei sani (7). Analoghe valutazioni sono state fatte anche in Italia: un'indagine svolta in tre regioni (Lazio, Campania e Liguria), che aveva l'obiettivo di valutare i tassi di copertura vaccinale (CV) ed il ritardo nel completamento delle vaccinazioni obbligatorie e raccomandate in bambini portatori di alcune patologie croniche (diabete mellito di tipo 1, fibrosi cistica, disturbi neurologici, sindrome di Down ed infezione da HIV), ha rivelato che, su 275 pazienti, la CV a 24 mesi di vita era solo dell'85% per Difterite-Tetano-Pertosse, Poliomielite ed Epatite B e del 62% per Morbillo-Parotite e Rosolia (8). In particolare, l'analisi di sopravvivenza, corretta secondo il modello di Cox, ha evidenziato che, fra tutti i bambini inclusi nello studio, quelli con infezione da HIV hanno subito maggior ritardo nel completamento delle schedule vaccinali (8).

Le ragioni di questo fenomeno sono da ascrivere sia al fatto che questa popolazione rappresenta ancora oggi un *target* difficile da raggiungere sia perché l'approccio vaccinale in questi pazienti è reso incerto da molteplici dubbi, che gli operatori sanitari si pongono nella pratica clinica. Quelli più frequenti riguardano l'efficacia dei preparati

vaccinali, la tempistica e la durata dell'immunità, il timore di effetti collaterali, la difficoltà nella valutazione del profilo del paziente e dei tempi di ripresa della funzionalità del sistema immunitario, l'insufficiente conoscenza delle attuali raccomandazioni, che indicano l'implementazione di interventi di immunizzazione per i gruppi a rischio (9-11).

Tutto questo comporta la collocazione della proposta vaccinale in secondo piano rispetto alla gestione della terapia antiretrovirale ed il trattamento delle co-morbidità.

Il profilo di efficacia dipende da differenti fattori, legati al preparato vaccinale, all'infezione da HIV e al grado di compromissione immunitaria dell'ospite (12). A questo riguardo, alcuni studi hanno correlato la risposta vaccinale alla conta dei linfociti T CD4+, alla carica virale e allo stadio della malattia (13-16). In generale, i dati sull'*effectiveness* delle vaccinazioni nella popolazione con infezione da HIV sono pochi e spesso si riferiscono a *setting* non confrontabili fra loro; gli studi di immunogenicità, condotti soprattutto in Paesi industrializzati, presentano numerosità limitata (17).

Analogamente, per quanto riguarda la durata della protezione, ci basiamo su lavori scientifici molto eterogenei fra di loro, in termini ad esempio di stato immunologico della popolazione in studio al momento dell'immunizzazione, di diversità degli antigeni vaccinali impiegati, di tempistica nella somministrazione delle terapie antiretrovirali rispetto alla vaccinazione. In una recente metanalisi, è stata sottoposta a revisione la letteratura relativa all'immunità a lungo termine in soggetti con infezione da HIV, che avevano precedentemente risposto al ciclo di immunizzazione primario, per le principali malattie prevenibili mediante vaccinazione: gli autori concludono che la durata della protezione in questi pazienti è più breve rispetto ai controlli, e che, soprattutto, una rilevante parte di questi ha perso il titolo protettivo prima che una dose *booster* venisse loro proposta (18). Tali considerazioni suggeriscono l'utilità di strategie atte ad implementare l'esecuzione di test sierologici, per individuare i soggetti suscettibili e programmare la somministrazione di eventuali dosi di richiamo o rivaccinazioni, anche se ulteriori dati a supporto saranno necessari in questo senso. La valutazione

dell'opportunità di *booster* nell'età adulta, per le vaccinazioni ricevute durante l'infanzia e l'adolescenza, può rappresentare ulteriore spunto per la ricerca futura (19).

Relativamente alla tempistica, ci si chiede quale sia il momento migliore per vaccinare, dubbio riferito in particolare ai soggetti che devono iniziare la terapia antiretrovirale. Gli studi condotti al riguardo sono pochi e peraltro poco consistenti (17). Supposto che l'immuno-ricostituzione indotta dalla terapia aumenti l'efficacia del preparato vaccinale somministrato (20), la scelta di attendere una conta adeguata di linfociti T CD4 e una bassa viremia sembrerebbe quella più opportuna; d'altro canto, ogni vaccinazione procrastinata rappresenta una mancata opportunità di immunizzazione, per cui ci si assume il rischio di una potenziale esposizione o di perdita del paziente al *follow-up* (21, 22).

Un altro territorio di incertezza è quello relativo alla sicurezza dei preparati vaccinali. Sulla base dei dati pubblicati in letteratura, il profilo di sicurezza dei vaccini inattivati nei soggetti con infezione da HIV sembra essere sovrapponibile a quello della popolazione sana (22). Benché non siano stati condotti studi con una potenza sufficiente per rilevare la comparsa di eventi avversi rari, i dati *post-marketing* non suggeriscono di porre particolare attenzione a questa categoria di soggetti (22). Quando disponibili, i vaccini inattivati devono essere preferiti ai vivi ed attenuati. Questi ultimi sono controindicati solo in caso di pazienti con bassa conta dei linfociti T CD4+; fa eccezione la vaccinazione con bacillo di Calmette e Guérin, per la quale non abbiamo sufficienti dati di sicurezza. Anche la preoccupazione che lo stimolo vaccinale possa favorire la replicazione virale rappresenta talvolta motivo di esitazione da parte degli operatori sanitari.

Questo fenomeno, osservato dopo la vaccinazione anti-influenzale, è transitorio e un ampio studio, su oltre 30.000 soggetti immunizzati, non ha mostrato esiti negativi a lungo termine sulla conta dei linfociti T CD4, sull'HIV RNA plasmatico e sulla progressione della malattia (22, 23). Per questa ragione, i benefici ottenuti con la vaccinazione continuano a superare i rischi teorici esistenti.

La vaccinazione rappresenta un'eccellente opportunità di prevenzione ed il raggiungimento di coperture vaccinali adeguate in questi pazienti è

una sfida che deve essere affrontata attraverso la predisposizione di piani operativi per promuovere l'offerta attiva delle vaccinazioni prioritarie e l'attivazione di strategie selettive, per l'identificazione ed il raggiungimento dei soggetti suscettibili.

Con questa finalità, le attuali raccomandazioni internazionali, sia negli Stati Uniti, tra cui ad esempio quelle dei *Centers of Diseases Control and Prevention* (CDC) (24), dell'*Advisory Committee on Immunization Practices* (ACIP) (4), dell'*HIV Medicine*

Tabella 1. Raccomandazioni delle principali società scientifiche per le vaccinazioni in soggetti adulti con infezione da HIV, con vaccini inattivati (adattato da Crum-Cianflone et al. 19).

VACCINI INATTIVATI 1. Indicazione, 2. Tempistica e modalità di somministrazione				
Vaccino	Europa²⁶	Stati Uniti^{3,4,24,25}	Regno Unito²	Italia²⁷
Influenza	<ol style="list-style-type: none"> 1. Tutti 2. Annuale 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Tutti 2. Annuale 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Tutti 2. Annuale 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Tutti 2. Annuale
Pneumococco	<ol style="list-style-type: none"> 1. Tutti 2. Una dose di PCV 13 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Tutti 2. Una dose di PCV13 seguita da una dose di PPV23 dopo almeno 8 settimane. Ripetere una dose di PPV23 5 anni dopo; se già vaccinato con PPV23, somministrare PCV13 a distanza di almeno un anno, seguito da una dose di PPV23 dopo almeno 5 anni 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Tutti PPV23 raccomandato in soggetti con ulteriori fattori di rischio che permangono nel tempo (es. asplenia), sulla base delle raccomandazioni previste dai programmi nazionali 2. Una dose di PCV-13. PPV23 somministrato almeno 3 mesi dopo PCV13 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Tutti 2. Almeno una dose di PCV13 seguita da una dose di PPV23 dopo almeno 8 settimane; se già vaccinato in precedenza con PPV23, somministrare PCV13 a distanza di un anno. Considerare una dose di PPV23 dopo almeno 5 anni dalla precedente dose di PPV23
Epatite B (HBV)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Tutti i soggetti non immuni 2. Nei soggetti <i>non-responders</i> (anti-HBs<10 mIU/ml dopo il ciclo primario): 4 dosi a 0,1,6,12 mesi. (dose da 40 mcg) Non vengono fornite ulteriori specifiche 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Tutti i soggetti non immuni 2. Ciclo primario a 3 dosi: 0,1,6 mesi. (20 mcg) o 4 dosi: 0,1,2,6 mesi (40 mcg) 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Tutti i soggetti non immuni. 2. Ciclo primario a 4 dosi (40 mcg): 0,1,2,6 mesi. Nei soggetti con CD4>500 cells/mm³ considerare ciclo ultrarapido in 3 settimane. (3 dosi standard a 20mcg) Raccomandata la somministrazione di richiami se il titolo anticorpale scende al di sotto di 10 IU/L 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Tutti i soggetti non immuni 2. Schema a tre o quattro dosi. Misurare il titolo anticorpale a 4-8 settimane dal termine del ciclo basale e successivamente ogni 1-2 anni.

(CONTINUA)

VACCINI INATTIVATI 1. Indicazione, 2. Tempistica e modalità di somministrazione

<p>Difterite, tetano, pertosse (Dtp)</p>	<p>Nessuna raccomandazione</p>	<p>1. Tutti</p> <p>2. Dose Td <i>booster</i> ogni 10 anni. La vaccinazione con Tdap è raccomandata in caso di:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Gravidanza (27-39 settimane): una dose di Tdap a ogni gravidanza - Contatto stretto previsto con bambino < 12 mesi: 1 dose di Tdap 	<p>1. Tutti</p> <p>2. Td <i>booster</i> ogni 10 anni, ogni 5 anni nei soggetti con età >50 anni. Fattori di rischio per pertosse:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Gravidanza (28 - 32 settimane): una dose di Tdap/IPV - In caso di epidemia 	<p>1. Stesse indicazioni della popolazione adulta HIV negativa</p> <p>2. Tdap <i>booster</i> ogni 10 anni. Vaccinazione con Tdap nelle gravide (28° settimana)</p>
<p>Epatite A (HAV)</p>	<p>1. Soggetti non immuni con condizioni di rischio:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Viaggi in aree endemiche - MSM - Uso di sostanze per via iniettiva - Infezioni da HBV e/o HCV <p>2. Due dosi. Nessuna indicazione per dosi <i>booster</i></p>	<p>1. Soggetti non immuni con condizioni di rischio:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Malattia epatica cronica - Infezioni da HBV e/o HCV - Uso di sostanze per via iniettiva e non - MSM - Rischio occupazionale - Viaggi in aree endemiche <p>2. Due dosi. Controllo anticorpi IgG a 1 mese dal ciclo primario. Nei soggetti no-responders: booster se conta CD4>200 cells/mm³</p>	<p>1. Soggetti non immuni con condizioni di rischio:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Conviventi e partner di persone infette - Viaggi in aree endemiche - MSM - Uso di sostanze per via iniettiva e non - Rischio di epidemia - Rischio occupazionale - Emofilia - Lungodegenti e personale di assistenza <p>2. Soggetti con conta CD4>350 cells/mm³: due dosi a 0 e 6 mesi. Soggetti con conta CD4<350 cells/mm³: tre dosi a 0,1,6 mesi. Dose booster ogni 10 anni se permangono condizioni di rischio</p>	<p>1. Soggetti non immuni con condizioni di rischio:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Viaggi in aree endemiche - MSM - Uso di sostanze per via iniettiva - Epatopatie croniche - Emofilie - Infezioni da HBV e/o HCV <p>2. Due dosi. Rivaccinare i <i>no-responders</i>. Considerare l'uso del vaccino combinato per HBV e HAV</p>
<p>Papillomavirus (HPV)</p>	<p>Nessuna raccomandazione</p>	<p>1. Tutti i soggetti maschi e femmine di età compresa tra 9 e 26 anni.</p> <p>2. Tre dosi a 0, 1-2, 6 mesi con 4-HPV o 9-HPV</p>	<p>1. Tutti i soggetti:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Maschi di età compresa tra 9 e 26 anni - MSM di età<40 anni - Femmine di età<40 anni - Storia di lesioni da HPV di alto grado <p>2. Tre dosi a 0, 1-2, 6 mesi preferibilmente con 9-HPV</p>	<p>1. Tutti i soggetti a partire dai 9 anni di età secondo le indicazioni delle schede tecniche.</p> <p>2. Tre dosi con 4-HPV o 9-HPV</p>

(CONTINUA)

VACCINI INATTIVATI 1. Indicazione, 2. Tempistica e modalità di somministrazione				
Meningococco ACWY (MenACWY)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Vaccinazione secondo le raccomandazioni valide per la popolazione generale 2. Due dosi a distanza di 1-2 mesi. Dose <i>booster</i> ogni 5 anni 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Tutti 2. Due dosi a distanza di almeno mesi. Dose <i>booster</i> ogni 5 anni 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Tutti i soggetti con i seguenti fattori di rischio: <ul style="list-style-type: none"> - Età <25 anni e non precedentemente vaccinati, con anamnesi vaccinale incerta o che abbiano ricevuto l'ultima dose di vaccino MenC a età <10 anni (Men ACWY e MenB) - Asplenia o deficit del complemento - Viaggi in aree endemiche - Esposizione durante un'epidemia 2. Due dosi a distanza di 2 mesi. <i>booster</i> ogni 5 anni se permangono condizioni di rischio 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Tutti i soggetti con i seguenti fattori di rischio: <ul style="list-style-type: none"> - Asplenia o deficit splenico - Deficit di fattori del complemento - Trattamento con Eculizumab - MSM - Viaggi in aree endemiche - Rischio professionale - Età compresa tra 18 e 25 anni 2. Due dosi a distanza di 8-12 settimane
Meningococco B (MenB)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Vaccinazione secondo le raccomandazioni valide per la popolazione generale 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Nessuna raccomandazione specifica per persone senza ulteriori fattori di rischio 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Tutti i soggetti con i seguenti fattori di rischio: <ul style="list-style-type: none"> - Età <25 anni non precedentemente vaccinati, con anamnesi vaccinale incerta o che abbiano ricevuto ultima dose di vaccino MenC a età <10 anni - Asplenia o deficit del complemento - Esposizione durante un'epidemia 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Tutti i soggetti con i seguenti fattori di rischio: <ul style="list-style-type: none"> - Asplenia o deficit splenico - Deficit di fattori del complemento - Trattamento con Eculizumab - MSM - Viaggi in aree endemiche - Rischio professionale - Età compresa tra 18 e 25 anni 2. Due dosi a distanza di almeno un mese. Non previste dosi <i>booster</i>

Association of the Infectious Diseases Society of America (25) e dell'Infectious Diseases Society of America (IDSA) (3), sia in Europa del Paediatric European Network for Treatment of AIDS (PENTA) (17), dell'European AIDS Clinical Society (EACS) (26) e della British HIV Association (BHIVA) (2), indicano le vaccinazioni prioritarie nei soggetti con infezione da HIV, specificando operativamente do-

saggio, numero di dosi, tempistiche e modalità di somministrazione.

Suddivise per nazionalità di provenienza, sono riportate le raccomandazioni delle principali società scientifiche nazionali (27) ed internazionali (2,3,4,24-26) per vaccini inattivati (Tabella 1), vivi e attenuati (Tabella 2) per la popolazione adulta con infezione da HIV (19).

VACCINI VIVI ATTENUATI 1. Indicazione, 2. Tempistica e modalità di somministrazione				
Vaccino	Europa ²⁶	Stati Uniti ^{3,4,24,25}	Regno Unito ²	Italia ²⁷
Varicella (VZV)	<p>1. Tutti i soggetti VZV sieronegativi e con conta dei CD4 > 200 cells/mm³</p>	<p>1. Tutti i soggetti VZV sieronegativi e con conta dei CD4 > 200 cells/mm³</p> <p>2. Due dosi a distanza di 3 mesi</p>	<p>1. Tutti i soggetti VZV sieronegativi e con conta dei CD4 > 200 cells/mm³ e preferibilmente in ART</p> <p>2. Due dosi a distanza di 3 mesi. Controllo titolo anticorpale a 4-6 settimane dalla seconda dose Post-esposizione: se sieronegativo e conta dei CD4 > 200 cells/mm³: una dose entro 3-5 giorni dall'esposizione e seconda dose a 3 mesi</p>	<p>1. Tutti i soggetti VZV sieronegativi e con conta dei CD4 > 200 cells/mm³ e preferibilmente > 400 cells/mm³</p> <p>2. Due dosi a distanza di almeno 6-8 settimane</p>
Morbillo -parotite -rosolia (MPR)	<p>1. Controindicato in caso di conta dei CD4 < 200 cells/mm³ e/o AIDS</p>	<p>1. Solo soggetti con conta dei CD4 > 200 cells/mm³ da almeno 6 mesi</p> <p>2. Due dosi a distanza di almeno 28 giorni</p>	<p>1. Tutti i soggetti sieronegativi e con conta dei CD4 > 200 cells/mm³ e clinicamente stabili</p> <p>2. Due dosi a distanza di almeno un mese In caso di esposizione a morbillo e con conta dei CD4 > 200 cells/mm³ in soggetti sieronegativi preferibilmente in terapia ART o soppressione virale: una dose entro 3 giorni da esposizione. Donne in età fertile sieronegative per rosolia e con conta dei CD4 > 200 cells/mm³ e non in gravidanza: una dose seguita da controllo titolo anticorpale dopo 4 settimane, o 2 dosi a distanza di almeno un mese</p>	<p>1. Tutti i soggetti sieronegativi stabili clinicamente e con conta dei CD4 > 200 cells/mm³</p> <p>2. Due dosi a distanza di almeno un mese</p>
Herpes Zoster (HZ)	Nessuna raccomandazione	<p>1. Tutti i soggetti con conta dei CD4 > 200 cellule/mm³, sieropositivi per VZV e di età > 60 anni.</p> <p>2. Una dose</p>	<p>1. Tutti i soggetti con conta dei CD4 > 200 cells/mm³, di età > 70 anni, sieropositivi per VZV, preferibilmente in terapia ART</p> <p>2. Una dose</p>	Nessuna raccomandazione

Tabella 2. Raccomandazioni delle principali società scientifiche per le vaccinazioni in soggetti adulti con infezione da HIV, con vaccini vivi ed attenuati. (adattato da Crum-Cianflone et al. 19).

Il Ligurian Vaccination in HIV Program: un percorso dedicato e condiviso

La Regione Liguria, sempre attenta al controllo delle malattie prevenibili mediante immunizzazione ed in linea con gli obiettivi del Piano Nazionale in Prevenzione Vaccinale (PNPV) 2017-19, che prevedono, fra gli altri, la garanzia dell'offerta attiva e gratuita delle vaccinazioni nei soggetti a rischio e la promozione di iniziative atte a implementare le vaccinazioni nei gruppi difficili da raggiungere (28), ha predisposto un calendario vaccinale rivolto alla popolazione con infezione da HIV, ad integrazione del Piano Regionale in Prevenzione Vaccinale (PRPV) (29) (Delibera di Giunta Regionale n.1314 del 30/11/2015) (30).

L'offerta è in larga parte sovrapponibile a quella prevista per la popolazione generale. Le principali differenze riguardano la vaccinazione anti-meningococcica sia con preparato quadrivalente coniugato (Men ACWY), che si preferisce al monovalente C, sia contro il Meningococco di gruppo B, nei bambini e negli adulti. È inoltre previsto l'ampliamento dell'offerta attiva e gratuita della vaccinazione contro il Papillomavirus (HPV) con formulazione quadrivalente, inserendo la gratuità a tutte le età (compatibilmente con la scheda tecnica), oltre alle coorti già previste dal PRPV. Non sono disponibili dati in donne di età superiore ai 45 anni ed in uomini di età superiore ai 26 anni. Tuttavia la vaccinazione può essere presa in considerazione anche nei maschi fino ai 45 anni (31). Tali indicazioni dovranno adeguarsi alla recente disponibilità del preparato nove-valente. Nella *Tabella 3* si riportano le indicazioni in soggetti con infezione da HIV per l'infanzia e per l'adolescenza (0-17 anni) e nella *Tabella 4* per gli adulti e per gli anziani.

La predisposizione di un apposito calendario e l'offerta in gratuità sono indispensabili per l'implementazione delle attività vaccinali, ma non sufficienti per migliorare la *compliance* in queste persone che, ancora oggi per la paura di essere stigmatizzate, evitano di rivolgersi ai servizi vaccinali e di dichiarare la propria condizione. Questa è una delle problematiche che rende tale popolazione tanto difficile da raggiungere. È pertanto necessario che l'approccio vaccinale sia coordinato e multidisciplinare, che i servizi lavorino in maniera coerente tra di loro e in sinergia con altre professionalità.

Il *Ligurian Vaccination in HIV Program* (LIV in HIV) è un'iniziativa su base regionale per la ricerca attiva, l'individuazione ed il raggiungimento dei soggetti suscettibili per le malattie prevenibili mediante vaccinazione. È stato creato un percorso assistenziale condiviso, che ha coinvolto gli operatori dei centri vaccinali, dei centri di riferimento per la diagnosi e cura di questi pazienti, dei pediatri di libera scelta e dei medici di medicina generale, nell'ambito di una collaborazione strutturata a livello regionale.

La presentazione del progetto è avvenuta in tre edizioni, separatamente nelle tre macro-aree liguri del Centro, Levante e Ponente (Genova, La Spezia e Savona) per favorire, mediante la contestualizzazione territoriale e comunque secondo un unico percorso di condivisione regionale, l'attivazione di canali di comunicazione ed incontri sistematici tra le figure professionali coinvolte nella *retention in care* del paziente e gli operatori dei servizi vaccinali.

Per il monitoraggio dell'andamento del programma, è fondamentale dare una dimensione alla popolazione *target* (così difficile da identificare nell'ambito di quella generale), ed è anche necessario conoscere la proporzione delle persone attivamente invitate alla vaccinazione e la proporzione di coloro che la rifiutano, avere una stima dei soggetti suscettibili, calcolare le coperture vaccinali ed essere in grado di riscontrare eventuali fallimenti vaccinali.

La piattaforma web *Ligurian HIV Network*, sviluppata nel 2013 su un modello di architettura *software* orientata ai servizi (*service-oriented-architecture-SOA*), permette la gestione informatizzata dei pazienti che partecipano a studi multicentrici, tramite registrazione degli aggiornamenti sul loro stadio clinico ed acquisizione degli esami di laboratorio. Questo tipo di architettura prevede l'alimentazione dei dati sia automaticamente, da parte dei sistemi informatici di alcuni ospedali (ad esempio, referti di indagini di laboratorio effettuate) sia in maniera manuale, direttamente da parte degli operatori che accedono al sistema (32).

Le informazioni dai vari centri vengono convogliate in un unico archivio condiviso. L'interfaccia del sistema si articola in una parte pubblica, con contenuti divulgativi sul progetto, ed una parte privata, attraverso la quale gli operatori possono direttamente consultare la cartella clinica del paziente,

Vaccino	Nascita	3° mese (61° giorno)	3° mese (76° giorno)	4° mese (106° giorno)	5° mese (121° giorno)	6° mese (151° giorno)	12° mese	13° mese	15° mese	16° mese - 4 anni	5-6 anni	11-17 anni
DTPa		DTPa			DTPa		DTPa				DTPa	dTpa
IPV		IPV			IPV		IPV				IPV	IPV
HBV	HBV ¹	HBV			HBV		HBV					
Hib		Hib			Hib		Hib					
Pneumococco		PCV13			PCV13		PCV13				PCV13/PPV23	
Men B			Men B	Men B		Men B			Men B			
Men ACWY							Men ACWY (coniugato) ⁴					Men ACWY (coniugato) ⁵
MPR							MPR ²				MPR ² +Var ⁶ o MPRV _{2,6}	MPR ² +Var ^{6,7} o MPRV _{2,6,7}
Varicella								Var ⁶				
HPV												HPV 4 ⁸
HAV							HAV-2 dosi (0, 6-12 mesi)					
Influenza						Influenza vaccinazione annuale (a partire dai 6 mesi di vita) ⁹						

Tabella 3. Calendario vaccinale ligure per l'infanzia e per l'adolescenza, in soggetti con infezione da HIV (0-17 anni).

- ¹ In bimbi nati da madre HBsAg positive: somministrazione entro le prime 12-24 ore di vita, contemporaneamente alle immunoglobuline specifiche anti epatite B, la prima dose di vaccino anti-HBV; il ciclo andrà completato con una seconda dose a distanza di 4 settimane dalla prima, con una terza dose dopo il compimento della ottava settimana e con la quarta dose in un periodo compreso tra l'undicesimo ed il dodicesimo mese di vita.
- ² La vaccinazione antimorbillo-rosolia-parotite è raccomandata per bambini con infezione da HIV asintomatica o lievemente sintomatica, ma è controindicata per persone con severa immunodepressione da HIV o da qualsiasi altro disordine immunodepressivo.
- ³ In riferimento ai focolai epidemici in corso, si ritiene opportuno, oltre al recupero dei soggetti suscettibili in questa fascia di età (catch up) anche una ricerca attiva ed immunizzazione dei soggetti conviventi/contatto, non vaccinati (mop up).
- ⁴ Si raccomanda l'utilizzo del prodotto indicato per questa fascia di età.
- ⁵ Dose singola in offerta attiva e gratuita alla coorte 14-15 anni, compresi i soggetti vaccinati nell'infanzia quando raggiungeranno tale età. Rimane la possibilità di somministrare il vaccino monovalente coniugato antimeningococco C per coloro che non volessero aderire all'offerta del quadrivalente.
- ⁶ La vaccinazione anti-varicella è raccomandata per bambini con infezione da HIV asintomatica o lievemente sintomatica, ma è controindicata per persone con severa immunodepressione da HIV o da qualsiasi altro disordine immunodepressivo.
- ⁷ Due dosi di vaccino MPRV per i soggetti mai vaccinati in precedenza. Per i soggetti vaccinati con 2 dosi di MPR, somministrare 2 dosi di vaccino anti-varicella, a distanza di un mese l'una dall'altra. Per i soggetti che hanno già contratto la varicella, somministrare 2 dosi di vaccino MPR. Per i soggetti che hanno ricevuto 1 dose di vaccino MPR e 1 dose di vaccino anti-varicella, somministrare 1 dose di MPRV. Per i soggetti che hanno ricevuto 2 dosi di vaccino MPR e 1 dose di vaccino anti-varicella, somministrare 1 dose di vaccino anti-varicella.
- ⁸ L'offerta riguarda tutti i bambini con infezione da HIV, maschi e femmine, nel dodicesimo anno di vita secondo RCP del vaccino in uso.
- ⁹ 2 dosi ripetute a distanza di almeno 4 settimane per bambini che vengono vaccinati per la prima volta, in formulazione pediatrica o mezza dose adulti (0,25 ml) fino a 36 mesi, a dose intera (0,5 ml) dopo i tre anni di vita.

Legenda:

- DTPa:** vaccino antidiftto-tetanico-pertossico acellulare
dTpa: vaccino antidiftto-tetanico-pertossico acellulare per adolescenti ed adulti
IPV: vaccino antipolio inattivato
HBV: vaccino anti epatite B
Hib: vaccino contro le infezioni invasive da Haemophilus influenzae tipo b
MPR: vaccino antimorbillo-parotite-rosolia
PCV13: vaccino antipneumococcico coniugato 13-valente
Men C: vaccino antimeningococco C coniugato
Men ACWY: vaccino antimeningococco A, C, W135, Y coniugato
Men B: meningococco B
HPV: vaccino antipapilloma virus
HAV: vaccino anti epatite A

	Offerta attiva e gratuita
	Raccomandato in presenza di fattori di rischio (clinico, epidemiologico, viaggiatori internazionali, stile di vita o altro)
	Recupero dei soggetti suscettibili in questa fascia di età (catch up)

Vaccino	CD4 <200/mm ³	CD4 >200/mm ³
DTpa	1 dose booster dT(pa) ogni 10 anni ^{1,2}	
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, 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	

Tabella 4. Calendario vaccinale ligure per gli adulti e per gli anziani, in soggetti con infezione da HIV

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 antidiftorio-tetanico-pertossico 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

	Offerta attiva e gratuita
	Vaccinazione controindicata
	Raccomandato in presenza di fattori di rischio (clinico, epidemiologico, viaggiatori internazionali, stile di vita o altro)

	N=432	%
Genere		
Maschile	292	67,6
Femminile	140	32,4
Nazionalità		
Italiana	354	81,9
Straniera	78	18,1
Età		
0-9	2	0,5
10-19	3	0,7
20-29	23	5,5
30-39	45	10,8
40-49	103	24,8
50-59	169	40,7
60-69	59	14,2
70-79	10	2,4
>80	1	0,2

Tabella 5. Pazienti con infezione da HIV presi in carico dal centro vaccinale.

inserire nuovi pazienti, effettuare statistiche. Ciascun soggetto inserito è identificato da un codice che ne garantisce l'anonimato.

Nell'ambito del LIV in HIV, è stato avviato il processo di collegamento automatico tra la piattaforma già esistente, i singoli sistemi demografici ospedalieri e le anagrafi vaccinali informatizzate, con l'obiettivo di individuare i soggetti suscettibili, calcolare il numero di dosi somministrate e conoscere il denominatore per le coperture vaccinali (33).

Inoltre, grazie alla capacità del sistema di ricevere dati di laboratorio, è possibile, per ciascun paziente, visualizzare i risultati delle indagini sierologiche effettuate, utili sia per lo *screening* prevaccinale (*catch-up* dei non vaccinati) sia per valutare la risposta alla vaccinazione e l'eventuale pianificazione di dosi di richiamo.

L'esperienza dell'area metropolitana genovese

Come esempio di contestualizzazione territoriale del LIV in HIV, secondo un percorso multidisciplinare integrato, viene di seguito riportata l'esperienza maturata presso l'ambulatorio di Prevenzione delle Malattie Trasmissibili, Vaccinazioni e

Sperimentazioni Cliniche dell'U.O. Igiene dell'Ospedale Policlinico San Martino- IST e gli ambulatori di Clinica di Malattie Infettive dell'Ospedale Policlinico San Martino- IST e dell'E.O. Ospedali Galliera, centri di riferimento per l'area metropolitana genovese.

Durante le visite routinarie di *follow-up* presso l'ambulatorio di Malattie Infettive, i soggetti suscettibili vengono individuati ed incoraggiati a raggiungere il centro vaccinale per lo *screening* sierologico e le vaccinazioni del caso. Per favorire l'adesione alla vaccinazione, l'ambulatorio vaccinale ha parallelamente svolto anche attività de-localizzata presso l'ambulatorio di Malattie Infettive dell'E.O. Ospedali Galliera, avviando una collaborazione che ha portato il servizio direttamente al paziente, presso il centro di diagnosi e cura, al quale afferisce per la gestione clinica e terapeutica.

Presso il centro vaccinale viene effettuata la valutazione dello stato sierologico e vaccinale accedendo alla piattaforma web. Ai pazienti vengono proposte le vaccinazioni raccomandate sulla base del calendario della Regione Liguria, con la possibilità di garantire la gratuità dell'offerta. Sulla base dell'indicazione del medico specialista di riferimento e delle caratteristiche individuali (co-morbosità, comportamenti a rischio) vengono scelte le vaccinazioni prioritarie e organizzati gli appuntamenti per le sedute vaccinali, tracciando pertanto un percorso individualizzato. L'integrazione con gli altri specialisti è facilitata dalla registrazione delle vaccinazioni eseguite sul portale web *Ligurian HIV Network*, attraverso l'interfaccia dedicata alle sedute vaccinali.

Da gennaio 2014 a luglio 2017, sono stati presi in carico dal centro vaccinale 432 pazienti con infezione da HIV: di questi, 374 (86,6%) provengono dalla Clinica di Malattie infettive dell'Ospedale Policlinico San Martino-IST, 58 (13,4%) dell'E.O. Ospedali Galliera. La *Tabella 5* riporta le caratteristiche della popolazione in studio.

Dall'1/01/2014 all'11/07/2017 sono stati registrati 1547 accessi da riferirsi a pazienti con infezione da HIV, su un totale di 12.800.

L'incremento di questi, a partire dall'attivazione del nuovo percorso assistenziale (ottobre 2015), è risultato statisticamente significativo ($p < 0,05$), passando dal 5,2% (191/3677) nel periodo gennaio 2014-ottobre 2015, al 14,86% (1356/9123)

Vaccino	Dosi	
	N	%
dT	1	0,06
dTpa	48	3,11
dTpaIPV	12	0,77
Flu	322	20,87
HAV	68	4,41
HBV	216	14,00
HBV+HAV	101	6,55
HIB	82	5,31
HPV4	49	3,17
MenACWY	148	9,59
MenB	158	10,24
MenC	1	0,06
MPR	8	0,52
PCV13	241	15,62
PPV23	79	5,12
VZV	9	0,58
Totale	1543	100

Tabella 6. Dosi somministrate in pazienti con infezione da HIV, stratificate per tipologia di vaccino (periodo 2014-2017).

Legenda:

dT: difterite-tetano; **dTpa:** difterite,tetano,pertosse; **dTpaIPV:** difterite,tetano,pertosse,polio; **Flu:** influenza; **HAV:** epatite A; **HBV:** epatite B; **HBV+HAV:** combinato epatite A ed epatite b; **HIB:** hemophilus di tipo B; **HPV:** papilloma virus quadrivalente; **MenACWY:** meningococco coniugato tetravalente; **MenB:** meningococco gruppo B; **MenC:** meningococco gruppo C; **MPR:** morbillo,parotite,rosolia; **PCV13:** pneumococco coniugato 13-valente; **PPV23:** pneumococco polisaccaridico 23-valente; **VZV:** varicella.

nel periodo novembre 2015-luglio 2017 (dato non mostrato).

Nella *Tabella 6* è indicata la distribuzione dei preparati vaccinali e il numero di dosi per preparato. La *Figura 1* descrive gli accessi giornalieri dei soli pazienti con infezione da HIV. I picchi sono attribuibili a giornate dedicate principalmente alla vaccinazione antinfluenzale stagionale (stagione 2015-2016 e 2016-2017).

La *Figura 2* indica il numero di pazienti che hanno ricevuto almeno una vaccinazione nel corso dell'anno. Si sottolinea come ogni anno ci sia stato un incremento di quasi il 50% dell'utenza suddetta; questo dato sembra confermarsi anche nei primi sei mesi del 2017.

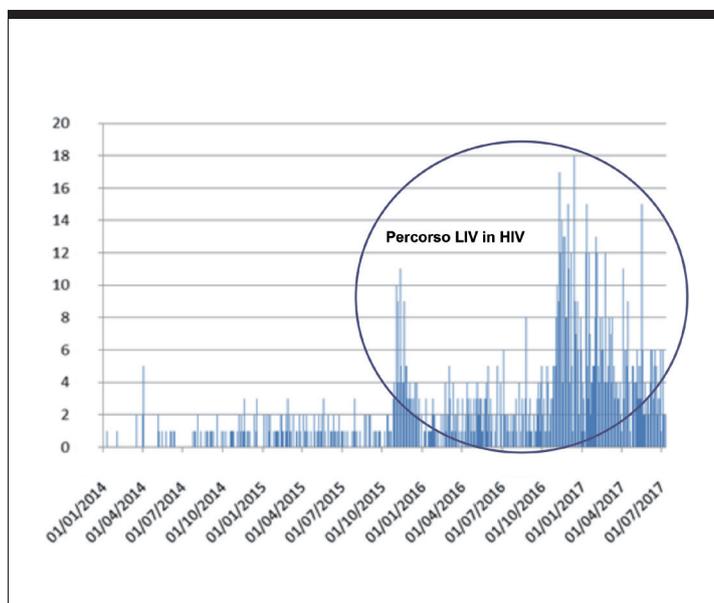


Figura 1. Accessi giornalieri all'ambulatorio vaccinale dei pazienti con infezione da HIV (periodo 2014-2017).

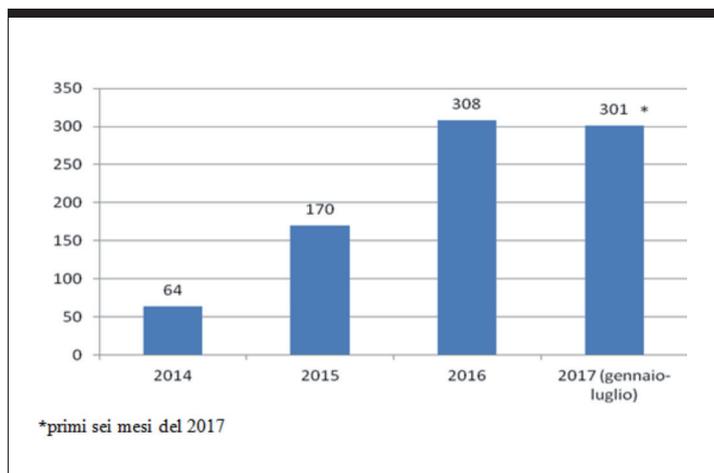


Figura 2. Pazienti con infezione da HIV che hanno effettuato almeno una vaccinazione nel corso dell'anno, presso l'ambulatorio UO Igiene (periodo 2014-2017).

Conclusioni

Il percorso di vaccinazione introdotto dal programma LIV in HIV rappresenta la prima esperienza nella nostra regione di attivazione di strategie selettive per l'implementazione e la promozione delle vaccinazioni nei soggetti con infezione da HIV. Gli strumenti che hanno permesso di avviare questo programma sono stati l'offerta attiva e gratuita delle vaccinazioni e la gestione informatizzata della

popolazione *target*, consentendo una reale integrazione tra i dati clinici, vaccinali e di laboratorio. La peculiarità inoltre di potersi avvalere di un servizio vaccinale, ad accesso libero, presente all'interno della stessa struttura ospedaliera, che favorisca paziente e medico nell'organizzazione delle sedute vaccinali, contestualmente ai *follow-up* infettivologici, ha sicuramente facilitato l'adesione dei pazienti. Altre modalità di raggiungimento dei pazienti, attraverso un "ambulatorio vaccinale mobile" per raggiungerli di-

rettamente negli ambulatori dei centri di riferimento per la cura e la terapia, sono strategie utili, ma più difficili da realizzare dal punto di vista organizzativo e in contesti con scarse risorse. Il percorso dedicato e integrato di immunizzazione del paziente con infezione da HIV in Liguria rappresenta una nuova sfida per la tutela della salute di questo peculiare gruppo a rischio, per il quale la gestione della cronicità necessita di percorsi definiti e ampiamente condivisi con tutti gli specialisti coinvolti. ■

BIBLIOGRAFIA

1. Crum-Cianflone NF, Grandits G, Echols S, et al. *Trends and Causes of Hospitalizations Among HIV-Infected Persons During the Late HAART Era: What Is The Impact of CD4 Counts and HAART Use?* JAIDS. 2010; 54: 248-57.
2. *British HIV Association Guidelines on the use of Vaccines in HIV-positive adults 2015*. <http://www.bhiva.org/documents/Guidelines/Vaccination/2015-Vaccination-Guidelines.pdf>
3. Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, et al. *2013 IDSA Clinical Practice Guideline for Vaccination of the Immunocompromised Host*. Clin Infect Dis 2014; 58: e44-100.
4. Kim DK, Riley LE, Harriman KH, Hunter P, Bridges CB. *Advisory Committee on Immunization Practices Recommended Immunization Schedule for Adults Aged 19 Years or Older - United States, 2017*. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2017; 66: 136-8.
5. Tedaldi EM, Baker RK, Moorman AC, et al. *HIV Outpatient Study (HOPS) Hepatitis A and B vaccination practices for ambulatory patients infected with HIV*. Clin Infect Dis. 2004; 38: 1478-84.
6. 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.
7. Zinna S, Bamford A, Cunnington A, et al. *Immunization status of children with HIV: failure to protect a vulnerable population*. HIV Med 2011; 12: 447-8.
8. Pandolfi E, Carloni E, Marino MG, et al. *Immunization coverage and timeliness of vaccination in Italian children with chronic diseases*. Vaccine 2012; 30: 5172-8.
9. Barre-Sinoussi F, Ross AL, Delfraissy JF. *Past, present and future: 30 years of HIV research*. Nat Rev Microbiol 2013; 11: 877-83.
10. Dalgleish AG, Beverley PC, Clapham PR, Crawford DH, Greaves MF, Weiss RA. *The CD4 (T4) antigen is an essential component of the receptor for the AIDS retrovirus*. Nature 1984; 312: 763-7.
11. Nicolini LA, Giacobbe DR, Di Biagio A, Viscoli C. *Insights on common vaccinations in HIV-infection: efficacy and safety*. J Prev Med Hyg 2015; 56: E28-E32.
12. Overton ET. *An overview of vaccinations in HIV*. Curr HIV/AIDS Rep 2007; 4:105-13.
13. Veiga AP, Casseb J, Duarte AJ. *Humoral response to hepatitis B vaccination and its relationship with T CD45RA+ (naïve) and CD45RO+ (memory) subsets in HIV-1-infected subjects*. Vaccine 2006; 24: 7124-8.
14. Kourkounti S, Papaizos V, Leuow K, Kordosis T, Antoniou C. *Hepatitis A vaccination and immunological parameters in HIV-infected patients*. Viral Immunol 2013; 26: 357-63.
15. Parmigiani A, Alcaide ML, Freguja R, et al. *Impaired antibody response to influenza vaccine in HIV-infected and uninfected aging women is associated with immune activation and inflammation*. PLoS One 2013; 8: e79816.
16. Fuller JD, Craven DE, Steger KA, Cox N, Heeren TC, Chernoff D. *Influenza vaccination of human immunodeficiency virus (HIV)-infected adults: impact on plasma levels of HIV type 1 RNA and determinants of antibody response*. Clin Infect Dis 1999; 28: 541-7.
17. Menson EN, Mellado MJ, Bamford A, et al. *Paediatric European Network for Treatment of AIDS (PENTA) Vaccines Group; PENTA Steering Committee; Children's HIV Association (CHIVA). Guidance on vaccination of HIV-infected children in Europe*. HIV Med 2012; 13: 333-6.
18. Kernéis S, Launay O, Turbelin C, Batteux F, Hanslik T, Boëlle PY. *Long-term immune responses to vaccination in HIV-infected patients: a systematic review and meta-analysis*. Clin Infect Dis. 2014; 58: 1130-9.
19. Crum-Cianflone NF, Sullivan E. *Vaccinations for the HIV-Infected Adult: A Review of the Current Recommendations, Part I-II*. Infect Dis Ther 2017; ahead of print; doi: 10.1007/s40121-017-0166-x
20. Geretti AM, Doyle T. *Immunization for HIV-positive individuals*. Curr Opin Infect Dis 2010; 23: 32-8.
21. Crane HM, Dhanireddy S, Kim HN, et al. *Optimal timing of routine vaccination in HIV-infected persons*. Curr HIV/AIDS Rep 2009; 6: 93-9.
22. Crum-Cianflone NF, Wallace MR. *Vaccination in HIV-infected adults*. AIDS Patient Care STDS 2014; 28: 397-410.

- 23.** Sullivan PS, Hanson DL, Dworkin MS, Jones JL, Ward JW; *Adult and Adolescent Spectrum of HIV Disease Investigators*. Effect of influenza vaccination on disease progression among HIV-infected persons. *AIDS* 2000;14: 2781–5.
- 24.** Panel on Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents. *Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America*. https://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adult_OI.pdf. Ultimo accesso in data 31 Agosto 2017
- 25.** Aberg JA, Gallant JE, Ghanem KG, Emmanuel P, Zingman BS, Horberg MA. *Primary care guidelines for the management of persons infected with HIV: 2013 update by the HIV medicine association of the Infectious Diseases Society of America*. *Clin Infect Dis* 2014; 58: e1–34.
- 26.** *European AIDS Clinical Society (EACS) guidelines for the treatment of HIV. Version 8.2. January 2017*. Link: <http://www.eacsociety.org/guidelines/eacs-guidelines/eacs-guidelines.html>. (ultimo accesso in data 31 agosto 2017)
- 27.** *Linee Guida italiane sull'utilizzo dei farmaci antiretrovirali e sulla gestione diagnostico-clinica delle persone con infezione da HIV-1, edizione 22 novembre 2016*. Available at: http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2545_allegato.pdf. (ultimo accesso in data 31 agosto 2017)
- 28.** Conferenza Stato-Regioni il 19 gennaio 2017. *Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale 2017-2019 (PNPV)*. *Gazzetta Ufficiale del 18 febbraio 2017*. Available at: http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2571_allegato.pdf (ultimo accesso in data 31 agosto 2017)
- 29.** *Deliberazione della Giunta Regionale n. 1701 del 22/12/2014 (oggetto: Piano Regionale Prevenzione Vaccinale, aggiornamento anno 2015)*. Available at: http://www.burl.it/ArchivioFile/B_202815032000.pdf. (ultimo accesso in data 31 agosto 2017)
- 30.** *Deliberazione della Giunta Regionale 30.11.2015 N. 1314. Integrazione del Piano Regionale Prevenzione Vaccinale con il calendario vaccinale per i soggetti con infezione da HIV. Regione Liguria*. Available at: http://www.burl.it/ArchivioFile/B_217415512000.pdf (ultimo accesso in data 31 agosto 2017)
- 31.** Giuliano AR, Isaacs-Soriano K, Torres BN, Abrahamsen M, Ingles DJ, Sirak BA, Quiterio M, Lazcano-Ponce E. *Immunogenicity and safety of Gardasil among mid-adult aged men (27-45 years)--The MAM Study*. *Vaccine* 2015; 33: 5640-6.
- 32.** Fraccaro P, Dentone C, Fenoglio D, Giacomini M. *Multicentre clinical trials' data management: a hybrid solution to exploit the strengths of electronic data capture and electronic health records systems*. *Informatics Heal Soc Care* 2013; 38: 313–29.
- 33.** Giannini B, Gazzarata R, Sticchi L, Giacomini M. *A SOA-Based Solution to Monitor Vaccination Coverage Among HIV-Infected Patients in Liguria*. *Stud Health Technol Inform* 2016; 228: 327-31.

Norme editoriali

Gli articoli inviati a JHA devono conformarsi alle indicazioni dell'International Committee of Medical Journal Editors Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing and Publication of Scholarly Work in Medical Journals (ICMJE Recommendations 2013).

I lavori vanno inviati a:
redazione@jhamagazine.net

Tutti i lavori inviati a JHA devono avere:

- Dichiarazione sul conflitto di interessi
- Accordo per il trasferimento del **copyright**.

Tali documenti sono scaricabili sul sito web di JHA –
www.jhamagazine.net

Gli autori sono invitati a seguire le linee guida indicate per ciascun tipo di studio: meta-analisi di RCT (PRISMA), meta-analisi di studi osservazionali (MOOSE), studio di accuratezza diagnostica (STARD), studio osservazionale (STROBE), studi economici (CHEERS), clinical trial (CONSORT) e case reports (CARE) Vengono considerati per la pubblicazione:

- **Revisioni sistematiche e meta-analisi** - Systematic reviews and meta-analyses
- **Ricerche originali** - Original Research
- **Minority reports:** *articoli originali o commenti relativi a evidenze scientifiche non ancora consolidate*
- **Appropriatezza** - Appropriateness papers: articoli, anche sotto forma di revisioni sistematiche, che abbiano a tema la appropriatezza clinica, sia negli aspetti diagnostici che terapeutici.
- **Reports da congressi** - Conference Reports
- **Casi clinici** - Clinical cases
- **Lettere all'editore** - Letters to Editor

I lavori saranno disponibili Open access senza richiesta di pagamento da parte dell'autore.

Linee guida per la stesura dei manoscritti

I lavori devono essere scritti in italiano; l'articolo deve essere preceduto da una sintesi, presentata

sia in italiano (**Riassunto**) che in inglese (**Abstract**).

Stile e formato:

- formato **DOC, DOCX o RTF**
- utilizzare un font e una dimensione standard, con doppia spaziatura, senza colonne multiple
- utilizzare fino a 3 livelli di sottosezioni, assicurandosi che i livelli siano indicati chiaramente
- numerare le pagine
- non usare note a piè di pagina
- le abbreviazioni e sigle devono essere definite al primo uso
- nomenclatura: SI per le unità di misura; per i farmaci, è preferibile usare il nome non commerciale; geni, mutazioni, genotipi, alleli: utilizzare il nome raccomandato consultando il database appropriato (es. HUGO per i geni umani)

Organizzazione dei manoscritti

- **Pagina del titolo:** titolo in italiano e in inglese; include nome, cognome e affiliazione di tutti gli autori. Indirizzo e-mail, postale e numeri di telefono dell'autore corrispondente. Potenziali conflitti di interesse. **Keywords:** 3-8 parole chiave in inglese.
- **Riassunto:** come indicato nella sezione "Lunghezza degli articoli"
- **Abstract:** in inglese, con le stesse indicazioni e contenuti del Riassunto per quanto riguarda la lunghezza
- **Introduzione:** inquadramento dell'argomento trattato e obiettivo del lavoro
Materiale e metodi: strumenti e metodi utilizzati, eventuale sezione statistica
- **Risultati:** riepilogo dei risultati dello studio, evitando di ripetere i dati forniti nelle tabelle
- **Discussione:** contestualizzazione dei risultati nel quadro di quanto già noto; conclusioni principali frutto del lavoro descritto
- **Ringraziamenti:** organizzazioni, istituzioni e persone che hanno fornito supporto

- **Finanziamenti:** eventuali finanziamenti che hanno permesso lo svolgimento del lavoro devono essere riportati
- **Bibliografia:** i lavori citati nella bibliografia devono essere numerati (tra parentesi tonde) nell'ordine in cui compaiono nel testo; per dettagli, vedi Bibliografia
- **Tabelle** (*identificate con numeri arabi, in ordine di citazione nel testo*): preferibilmente in word o in excel
- **Figure** (*identificate con numeri arabi, in ordine di citazione nel testo*): preferibilmente in formato TIF o JPG (ad alta risoluzione di almeno 300 DPI)

Lunghezza degli articoli

Revisioni sistematiche e meta-analisi, Ricerche originali, lavori sull'appropriatezza:

- Riassunto: 250 parole; testo: 2500 parole; massimo 30 voci bibliografiche; massimo 5 tra tabelle e figure.

Minority report, Report da congressi

- Riassunto: 175 parole; testo: 1000 parole; massimo 10 voci bibliografiche; 1 tabella o figura.

Casi clinici

- Riassunto: 175 parole; testo: 1000 parole; 2 tra tabelle e figure.

Editoriale:

- Testo: 750 parole; massimo 10 voci bibliografiche

Lettere all'Editore:

- Testo: 750 parole; massimo 10 voci bibliografiche; 1 tabella o figura.

Bibliografia

Articoli standard:

- fino a sei autori, riportare tutti i nomi, da sette in poi riportare i primi tre, seguiti da "et al."
- titolo originale. Se in lingua diversa dall'inglese, riportare la traduzione in inglese.
- nome della rivista, abbreviata come da Pubmed, anno, volume e pagine

Es. Yombi JC, Pozniak A, Boffito M, et al. **Antiretrovirals and the kidney in current clinical practice: renal pharmacokinetics, alterations of renal function and renal toxicity.** AIDS 2014; 28: 621–632.

Es. Cocohoba J, Dong BJ. **Raltegravir: the first HIV integrase inhibitor.** Clin Ther 2008; 30:1747–65.

Libri e monografie:

- autore/i, oppure curatore, o organizzazione; titolo, editore, anno

Es. Yarchoan R. **Cancers in people with HIV and AIDS.** Springer New York, 2014.

Conference paper:

- come gli articoli standard

Risorse online:

- come indicato sopra per i diversi casi, indicando l'indirizzo e la data di ultima consultazione

Es. EpiCentro. **Infezione da HIV e AIDS. Aspetti epidemiologici in Italia.** [HIV Infection and AIDS. Epidemiology in Italy] (ultimo accesso 29/10/2015).



HIV

is:

**GOING BEYOND
UNDETECTABLE**

Is virological suppression the only
measure of treatment success?

Go beyond undetectable by talking to your
patients about their long-term health.