



La vaccinazione nei pazienti fragili: esperienza del Dipartimento di Malattie Infettive dell'Ospedale Sacco

Maria Vittoria COSSU

I DIVISIONE MALATTIE INFETTIVE- ASST FBF SACCO



Introduzione

- Le vaccinazioni rappresentano un'importante strategia preventiva per categorie di pazienti ad alto rischio infettivo a causa di patologie croniche sottostanti, inclusi quelli con infezione da HIV.
- La Regione Lombardia (RL), recependo i contenuti del Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale 2017-2019 considera le vaccinazioni uno strumento di prevenzione non solo nella prima infanzia ma anche del paziente cronico e fragile (mal infettive, medicina interna, cardiologia, pneumologia, chirurgie e i centri MTS)
- La RL ha incluso l'offerta vaccinale nel percorso di presa in carico della cronicità dal 2017 e ha indicato che l'offerta vaccinale sia gestita dalle ASST lasciando alle ATS il ruolo di *governance*.

Introduzione

- La pratica vaccinale nei soggetti HIV-positivi non si discosta in linea generale da quella della popolazione generale.
- I dati in letteratura sull' efficacia ed effetti collaterali dell'utilizzo di vaccini nei pazienti HIV + sono pochi.
- Per quanto riguarda la sicurezza, i dati disponibili evidenziano complessivamente il buon profilo dei vaccini non replicanti (inattivati, coniugati e a sub-unità).
- In passato alcuni studi hanno evidenziato aumenti transitori della carica virale e una modesta riduzione della conta dei linfociti CD4 a seguito dell'immunostimolazione con vaccini, senza determinare delle conseguenze negative sul paziente proprio per la transitorietà del fenomeno
- Una considerazione a parte va riservata invece all'utilizzo di vaccini vivi nel paziente HIV+ con conta CD4<200 sia per la risposta vaccinale che lo sviluppo di malattia

Dati epidemiologici

- **Difterite:** eradicata in Italia dal 1996, ma 2 casi segnalati in Lombardia nel 2011 e nel 2014 (con un ceppo non tossigeno).
- **Tetano:** 11 casi in media all'anno in RL, 66% donne e 87% over 60 anni. Il tasso grezzo in RL è di 0,11 ogni 100.000 abitanti, mentre quello italiano è di 0,06/100.000 abitanti, superiore rispetto a quelli riscontrati nei diversi paesi europei
- **Pertosse:** negli ultimi 10 anni in RL si sono registrati 85 casi/anno. Soprattutto negli ultimi anni si è assistito ad un incremento di circa il 30% dei casi. Tasso di incidenza medio è del 0.8/100.000. Situazione stabile in Italia negli ultimi 10 anni (0.04/100.000) a differenza del contesto europeo dove si sono verificate numerose epidemie spt nel nord Europa (11.5/100.000) e nei paesi latini (15.4/100.000)
- **Poliomelite:** eradicata dal 1982. Nel mondo nel 2016 sono stati registrati 37 casi. Paesi endemici sono Afghanistan, Niger e Pakistan. Considerata a rischio l'Ucraina

Dati epidemiologici

- **Haemophilus influenzae B:** i casi di malattia invasiva sono in aumento (tutti i ceppi). Si è passati da un tasso di incidenza di 0,066 nel 2010 a 0,629 nel 2016, con una media di 26 casi all'anno (0-4 anni e >60 anni)
- **Morbillo:** i livelli di copertura in RL nel 2016 risultano superiori alla media nazionale (93% vs 87%). Ci sono stati 6 picchi epidemici in RL dal 2000. Simili picchi anche nel resto dell'Italia e in Europa
- **Parotite:** 372 casi riportati negli ultimi 10 anni in RL. Le fasce più colpite 0-4 aa e 5-9 anni
- **Varicella-zoster:** 22000 casi in media all'anno in RL con incidenza di 224/100.000 nella fascia di età 0-4 anni (62%)
- **Rosolia:** in media 20 casi all'anno in RL con il coinvolgimento di <5 donne in età fertile l'anno. 94% circa di copertura vaccinale in RL vs 87% in Italia

Dati epidemiologici

- **Meningococco:** tasso di 0,3/100.000 negli ultimi 5 anni.

La vaccinazione è iniziata nel 2005 con riduzione della malattia soprattutto nelle fasce di età <15-19 anni. Dei 63 casi nel biennio 2014-2015 sono disponibili le sierotipizzazioni in 50 casi: 36% B, 40% C, 4% W, 20% Y. I casi 0-4 aa sono tutti non C, nessuno dei pz era vaccinato

- **Pneumococco:** iniziata la vaccinazione in età 0-4 anni a partire dal 2005. Incremento della malattia invasiva da pneumococco negli ultimi anni. Nel 2016, 563 casi in RL con un tasso di 5.5/100.000. Maschi e over 60 anni le persone maggiormente interessate. L'aumento soprattutto per le sepsi (+38%), polmoniti (+56%) e meningiti (+17%). I sierotipi più frequentemente isolati: 3 (10%) 8 (14%) 12 (18%) 22 (7%) 19 (6%)

- **Epatite A:** 2 picchi epidemici nel 2009 (3.5/100.000) e nel 2013 (4.1/100.000) legati all'utilizzo di alimenti (frutti di bosco). Ulteriore picco epidemico nel 2017 nei MSM come nel resto dell'Europa con un tasso di incidenza del 15.2/100.000 con un picco nella fascia di età 25-34 anni

Cosa dicono le linee guida

Raccomandazioni relative alle vaccinazioni nelle persone adulte che vivono con infezione da HIV

Vaccino	BHIVA 2015	SIMIT 2017	CDC 2018
Influenza	Tutti	Tutti	Tutti
Pneumococco			
- PVC13	Tutti	Tutti	Tutti
- PPV23	Fattori di rischio	Tutti	Tutti
Meningococco			
- MenACWY	Età/ fattori di rischio	Tutti	Tutti
- MenB	Età/ fattori di rischio	Tutti	Età/ fattori di rischio
HPV	Età/ sesso (M<27; F/MSM<40; lesioni da HPV)	Età (M<27; F<46)	Età (M/F<27)
Epatite B	Tutti i non immuni	Tutti i non immuni	Tutti i non immuni
Epatite A	Tutti i non immuni con fattori di rischio	Tutti i non immuni con fattori di rischio	Tutti i non immuni con fattori di rischio
MPR	Tutti i non immuni, CD4>200	Tutti i non immuni, CD4>200	Tutti i non immuni, CD4>200
Varicella	Tutti i non immuni, CD4>200	Tutti i non immuni, CD4>200	Tutti i non immuni, CD4>200
Herpes zoster	IgG+, età, CD4>200	?	Età, CD4>200



Ambulatorio vaccinale Sacco

- 
- Dal 1/9/2018 apertura dell'ambulatorio dipartimentale di malattie infettive
 - obiettivi:
 - a) favorire l'accesso alle vaccinazioni delle persone HIV+ seguite presso il centro
 - b) fornire alle stesse una certificazione completa dello stato vaccinale
 - c) valutare l'efficacia ed eventuali eventi avversi delle vaccinazioni in questa specifica popolazione.



Ambulatorio vaccinale Sacco: organizzazione PRE-COVID

- Il servizio è attivo 3 giorni/settimana ed è gestito da un team medico-infermieristico del DMI (lun-mar-gio pomeriggio)
- L'offerta include: vaccino anti-pneumococcico 13 e 23 valente, anti-epatite A e B, anti-papillomavirus, anti-meningococco B e ACWY, anti-Haemophilus, anti-difterica/antitetanica, anti-difterica/tetanica/pertosse (pz <50aa) anti-morbillo/parotite/rosolia e anti-varicella. I vaccini vengono forniti direttamente dalla AST.
- I medici ambulatoriali fissano gli appuntamenti secondo il programma vaccinale discusso e concordato con i propri pazienti utilizzando un'agenda elettronica centralizzata creata *ad hoc*. Gli stessi consegnano ai pazienti una scheda di accompagnamento con l'elenco dei vaccini raccomandati, stato immunitario, data e orario dell'appuntamento, che devono consegnare al servizio.
- Il medico vaccinatore verifica lo stato di salute del paziente, acquisisce il consenso informato e registra l'avvenuta vaccinazione nel programma informatico regionale rilasciando il certificato al paziente.



La vaccinazione per Sars-COV2 nei pazienti HIV - GLI STUDI CLINICI

- Gli studi dei vaccini autorizzati in Europa hanno inizialmente limitato il reclutamento solo a partecipanti senza patologie particolari.
- Nella fase tre, invece, **tutte le aziende che producono i vaccini in uso, hanno arruolato anche persone con HIV**. Si è trattato di **campioni piuttosto ridotti** che non hanno permesso di evidenziare risultati specifici.
 - Lo studio Pfizer **ha reclutato circa 300 persone con HIV su un totale di 38mila**.
 - Lo studio Moderna ha reclutato **176 persone con HIV su un totale di 30mila**.
 - La sperimentazione del vaccino statunitense Janssen di Johnson & Johnson **ha coinvolto 44mila persone di cui 1218 con Hiv, ossia il 2,8% di tutti i partecipanti. Si tratta dunque dello studio che più ha coinvolto le PLWHV**. Nemmeno in questo caso sono stati rilasciati dati specifici ma **non sono emerse criticità**.

La vaccinazione per Sars-COV2 nei pazienti HIV

- **Sociodemographic, clinical, and immunological factors associated with SARS-CoV-2 diagnosis and severe COVID-19 outcomes in people living with HIV: a retrospective cohort study – Nomah DK, et al - Lancet HIV 2021 Oct 13; S2352-3018(21)00240-X.**
 - 13 142 HIV
 - 749 (5.7%) hanno avuto una diagnosi di Sars-Cov2
 - 103 (13.8%) ospedalizzate
 - 7(0.9%) ricoverate presso IC
 - 13 (1.7%) decedute
- Kaplan-Meier : differenze nella severità dell'outcome in base alla conta dei CD4 e carica rilevabile ($p=0.039$) ma nessuna differenza nei pazienti con VL NR($p=0.15$).
- Le persone che vivono con l'HIV con viremia rilevabile, comorbidità croniche e alcune sottopopolazioni potrebbero essere a maggior rischio di esiti gravi da COVID-19. Questi gruppi dovrebbero avere la priorità nella gestione clinica e nei programmi di vaccinazione SARS-CoV-2.

Le indicazioni delle agenzie internazionali e degli enti regolatori -1

- **FDA:** non include l'HIV tra l'elenco delle condizioni per cui si sconsiglia il vaccino. Include però l'immunodepressione e l'assunzione di farmaci che agiscono sul sistema immunitario **tra le condizioni di cui è opportuno informare il medico che prescrive il vaccino.**
- **CDC, Il Centro USA per il Controllo delle malattie infettive,** dedica un capitolo delle sue indicazioni proprio alle persone con malattie autoimmuni e con HIV e scrive:
 - *Persone con infezione da HIV sono state incluse negli studi clinici sul vaccino mRNA COVID-19, sebbene i dati rimangano limitati. Gli individui immunocompromessi possono ricevere la vaccinazione COVID-19 se non hanno controindicazioni alla vaccinazione .*



Le indicazioni delle agenzie internazionali e degli enti regolatori -2

- **EMA:** sono disponibili dati limitati sulle persone immunocompromesse – si legge all'ottavo punto- sebbene possano non rispondere altrettanto bene al vaccino, non ci sono particolari problemi di sicurezza. **Le persone con depressione immunitaria possono essere vaccinate poiché potrebbero essere a maggior rischio di contrarre il COVID-19»**
- **AIFA:** I dati relativi all'uso nelle persone immunocompromesse sono in **numero limitato**. Sebbene queste persone possano non rispondere altrettanto bene al vaccino, non vi sono particolari problemi di sicurezza. **Le persone immunocompromesse possono essere vaccinate in quanto potrebbero essere ad alto rischio di COVID-19.**

MARZO 2021

➤ NOTA REGIONE LOMBARDIA 13 MARZO 2021: **Soggetti estremamente vulnerabili – vaccinazione anti SARS-COV-2/COVID-1**

➤ ESTRATTO ALLEGATO 1

Trapianto di organo solido e di cellule staminali emopoietiche	pazienti in lista d'attesa o trapiantati di organo solido *; pazienti in attesa o sottoposti a trapianto (sia autologo che allogenico) di cellule staminali emopoietiche (CSE) dopo i 3 mesi e fino ad un anno, quando viene generalmente sospesa la terapia immunosoppressiva*; pazienti trapiantati di CSE anche dopo il primo anno, nel caso che abbiano sviluppato una malattia del trapianto contro l'ospite cronica, in terapia immunosoppressiva*;
Grave obesità	Pazienti con BMI maggiore di 35.
HIV	Pazienti con diagnosi di AIDS o <200 CD4.



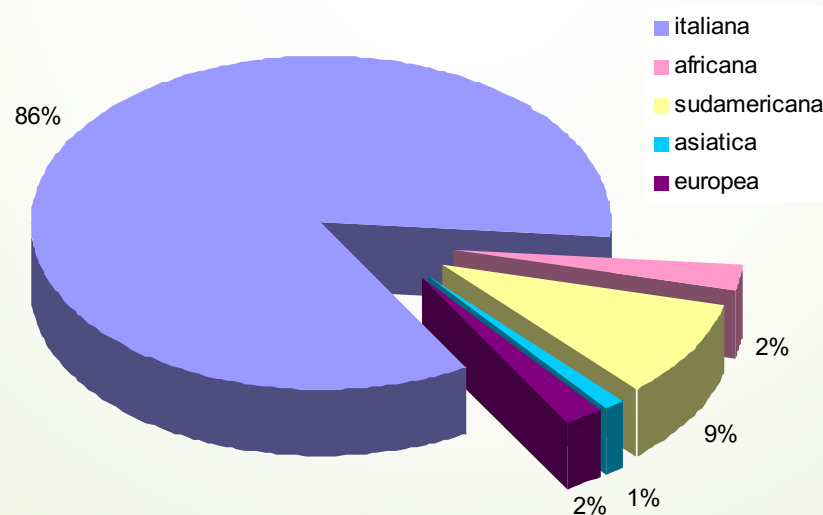
Ambulatorio vaccinale Organizzazione ERA COVID

Sacco:

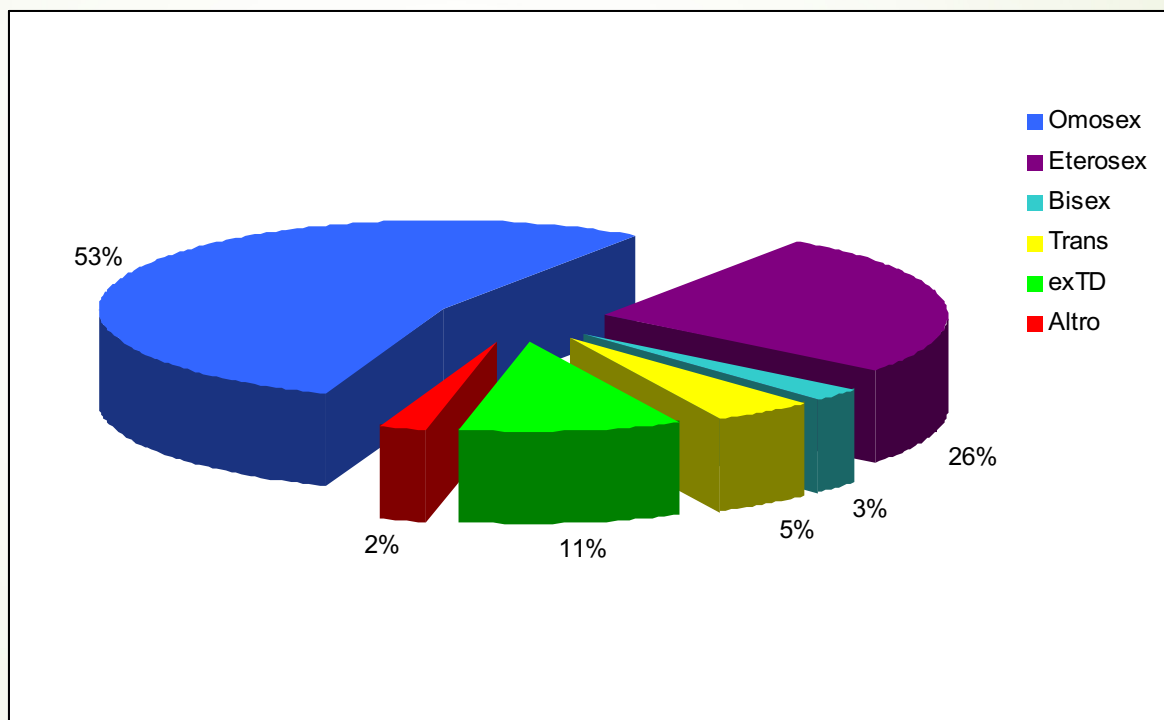
- Inizio Pilota: Marzo - Aprile 2021 sono stati vaccinati circa 500 pazienti HIV (con pregresso AIDS o $CD4 < 200$)
- Il servizio è stato ampliato dal 19 aprile 2021 per tutti i pazienti HIV positivi e cirrotici in carico presso la nostra struttura
- Attivo 7 giorni su 7 fino a giugno 2021
 - Dalle 14 alle 20 lun-ven
 - Dalle 8 alle 13 sab-dom
- Sono state istituite circa 168 sedute vaccinali (al fine di coprire i 4000 pz in carico)
- Coinvolti tutti i medici del dipartimento a rotazione

Risultati

- Al 14/10/2021 sono stati vaccinati 3892 pazienti. Solo circa 100 dei nostri pazienti non si è sottoposto alla vaccinazione
- Le persone vaccinate sono state 2936 M e 956 F, con età mediana di 47.2 ± 11.7 anni (range, 21-85) e prevalentemente (86%) di nazionalità italiana



Dati epidemiologici





Tipologie e nr somministrazioni

- Comirnaty: 2004 pazienti
- Moderna: 1888 pazienti
- 109 pazienti hanno effettuato solo 1 dose (pregresso COVID 19) – documentato da tampone positivo



Eventi avversi



- Le vaccinazioni sono state ben tollerate dalla maggior parte dei pz, in linea con il recente rapporto ALFA
- 40 pazienti (1.5%) hanno presentato e riferito eventi avversi alla vaccinazione:
 - 2 lipotimia post-iniezione
 - 15 reazioni importanti in sede di inoculo trattate localmente con arnica e applicazione di ghiaccio
 - 23 casi febbre, astenia cefalea intensa



SETTEMBRE 2021: CIRCOLARE MINISTERIALE

- Dose Addizionale vaccino COVID per immunocompromessi

- L'indicazione ministeriale di proporre attivamente una dose addizionale per soggetti in condizioni di immunodepressione clinicamente rilevante nasce dall'osservazione di una riduzione della risposta immunitaria alla vaccinazione che espone tali soggetti a rischio di malattia nonostante il ciclo completo vaccinale.
- Si specifica che la “dose addizionale” si considera a completamento del ciclo nei seguenti casi
 - Ciclo vaccinale completo: 2 dosi di vaccino Covid con schedula a 2 dosi oppure 1 dose di vaccino con vaccino Janssen
 - Pregresso COVID (con evidenza del tampone positivo) + 1 dose di vaccino entro 1 anno
 - 1 dose di vaccino + infezione COVID insorta oltre il 14° giorno dalla dose ricevuta
- Per tali motivi è corretto parlare di “dose addizionale” e non di “3° dose”.
- Tale dose deve essere effettuata dopo almeno 28 giorni dalla seconda dose



DOSE ADDIZIONALE

- 90 pazienti afferenti al nostro Dipartimento a partire dal 20 settembre hanno ricevuto la dose addizionale
- Tutte le dosi addizionali sono state effettuate utilizzando il vaccino Comirnaty
- Nessuno dei pazienti vaccinati ci ha riferito ad oggi eventi avversi



E la dose BOOSTER?

- Dose da effettuare a 6-12 mesi dal termine del ciclo vaccinale
- Ad oggi, secondo l'ultima circolare del Ministero, i pazienti HIV non rientrano nei soggetti fragili e non devono effettuare la dose booster con carattere prioritario



GRAZIE PER L'ATTENZIONE