



TOOLBOX

LE VACCINAZIONI DEGLI ADULTI FRAGILI PER ATOLOGIA

FOCUS SUL
PAZIENTE DIABETICO





A cura di

MASSIMILIANO CAPRIO*
STEFANIA GORINI**

*Dipartimento di Scienze Umane e Promozione della Qualità della Vita - Università San Raffaele, Roma

**Laboratorio di Endocrinologia Cardiovascolare - IRCCS San Raffaele, Roma



Nel **mondo** il diabete mellito rappresenta un importante problema di sanità pubblica. Secondo l'*International Diabetes Federation* (IDF), nel 2021 i soggetti affetti da diabete erano 536,6 milioni nella fascia di età tra 20 e 79 anni (il 9,2% degli adulti), con l'aggiunta di 1,2 milioni di bambini e adolescenti con diabete di tipo 1 (0-19 anni). Inoltre, secondo l'OMS, nel 2019 il diabete mellito ha rappresentato la nona causa di morte nel mondo.

I dati ISTAT 2020 per **l'Italia** rilevano una prevalenza del diabete pari al 5,9%, corrispondente a oltre 3,5 milioni di persone, in costante aumento. La prevalenza incrementa al crescere dell'età fino a raggiungere il 21% tra le persone con oltre 75 anni.



DIABETE MELLITO

EPIDEMIOLOGIA E CONSEGUENZE SOCIO-SANITARIE

- Il risvolto di maggiore rilevanza del diabete mellito è principalmente rappresentato dalle **complicanze croniche** a esso legate, responsabili di elevati costi sul piano sociale, sanitario ed economico.
- In questo contesto di elevato impatto epidemiologico e clinico-sanitario si inserisce l'evidenza di un'**aumentata suscettibilità alle infezioni** nel paziente con diabete^{1,2}.

(1) Amos AF et al. *The rising global burden of diabetes and its complications: estimates and projections to the year 2010*. Diabet Med. 1997;14 Suppl 5:1-85.

(2) Carey IM et al. *Risk of Infection in Type 1 and Type 2 Diabetes Compared With the General Population: A Matched Cohort Study*. Diabetes Care. 2018 Mar;41(3):513-21.



DIABETE MELLITO

EPIDEMIOLOGIA E CONSEGUENZE SOCIO-SANITARIE

Nel paziente con diabete si evidenziano:

- Aumentato rischio di infezioni e **maggior severità e/o frequenza di complicanze** ad esse correlate², con un rischio di ospedalizzazione ben 4 volte superiore rispetto alla popolazione generale³.
- **Aumentata mortalità** correlata a infezioni, che risulta circa 2 volte superiore rispetto alla popolazione generale⁴.

(2) Carey IM et al. *Risk of Infection in Type 1 and Type 2 Diabetes Compared With the General Population: A Matched Cohort Study*. Diabetes Care. 2018 Mar;41(3):513-21.

(3) Harding JL et al. *Trends in Rates of Infections Requiring Hospitalization Among Adults With Versus Without Diabetes in the U.S., 2000-2015*. Diabetes Care. 2020 Jan;43(1):106-16.

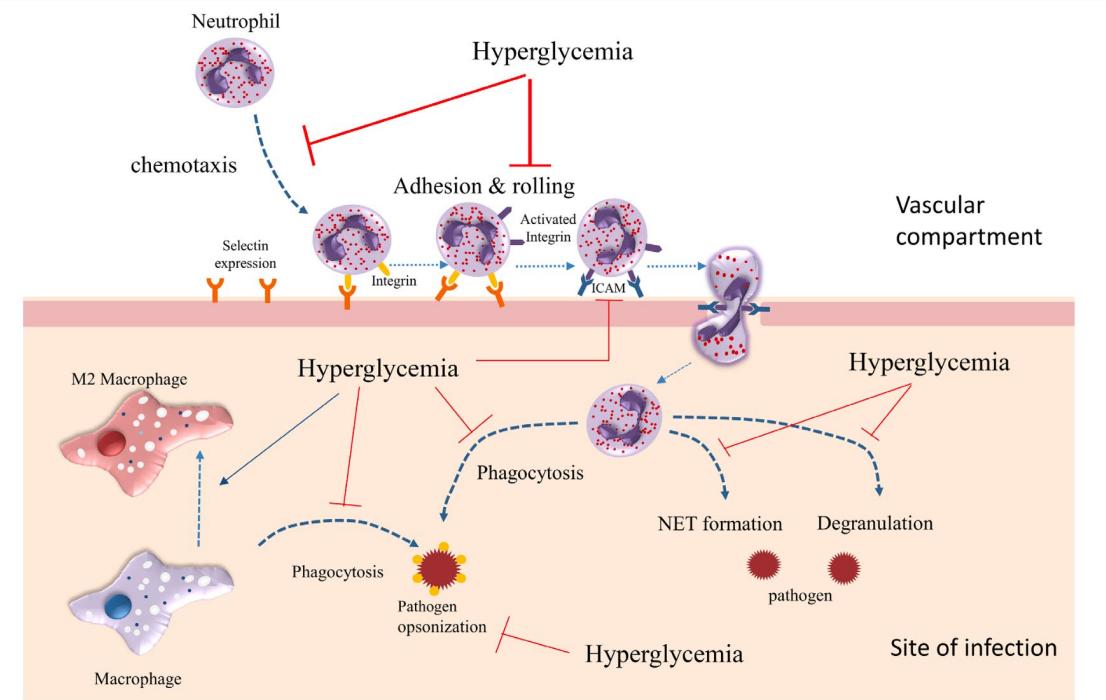
(4) Pearson-Stuttard J et al. *Diabetes and infection: assessing the association with glycaemic control in population-based studies*. Lancet Diabetes Endocrinol. 2016 Feb;4(2):148-58.



DIABETE MELLITO ASSETTO IMMUNOLOGICO NEL PAZIENTE DIABETICO

Nel paziente diabetico la **carenza di insulina e l'iperglycemia cronica** determinano rilevanti anomalie nel funzionamento del sistema immunitario sia innato che acquisito⁵⁻⁷, quali ad esempio:

- una **ridotta secrezione di citochine proinfiammatorie (IL-1 β , IL-6, IL-10)**;
- un **deficit della funzione dei neutrofili** in termini di riduzione della capacità chemiotattica e fagocitica e un maggiore grado di apoptosi.



Berbudi A et al. Curr Diabetes Rev. 2020;16:442-9 (mod.)

(5) Tessaro FHG et al. Insulin influences LPS-Induced TNF- α and IL-6 release through distinct pathways in mouse macrophages from different compartments. Cell Physiol Biochem 2017; 42(5): 2093-104.

(6) Tanaka T et al. IL-6 in inflammation, immunity, and disease. Cold Spring Harb Perspect Biol 2014; 6(10):016295.

(7) Spindler MP et al. Acute hyperglycemia impairs IL-6 expression in humans. Immun Inflamm Dis 2016; 4(1):91-7.



DIABETE MELLITO ASSETTO IMMUNOLOGICO DEL PAZIENTE DIABETICO

- **Alterazioni nella risposta umorale e cellulo-mediata (linfociti T).**
- **Deficit del sistema preposto all'eliminazione delle specie reattive dell'ossigeno (ROS).**

Impatto sul sistema immune	Studi	Possibile meccanismo
Soppressione della produzione di citochine	Soggetti sani	- Inibizione della proliferazione delle cellule mononucleate attraverso l'induzione della produzione cellulare di TGF- β ; Soppressione mediata dal TGF- β della produzione di IL-2, IL-6 e IL-10 da parte dei PBMC - Ridotta espressione di IL-6 nei monociti intermedi CD14+ e CD16+; ridotta produzione di IL-17A con compromissione della risposta immune - Compromissione della produzione di IFN1
	Soggetti sani e diabetici	- Bassa produzione di IL-12 e IFN γ correlata con carenza di glutazione
Disfunzione dei neutrofili	Soggetti diabetici	- Ridotta produzione di ROS nei neutrofili a causa dell'aumento della resistina
	Soggetti sani	- Produzione compromessa di O ₂ ⁻ correlata alla inibizione della produzione di G6PD - Alterata degranulazione e coagulazione dei neutrofili Disfunzione dei neutrofili nella fagocitosi di <i>S. aureus</i> dovuta ai cambiamenti strutturali di C3b
	Soggetti sani e diabetici	- Formazione alterata e ritardata di neutrofili NET
Disfunzione dei macrofagi e dei monociti	Soggetti sani e diabetici	- Minore espressione dei recettori Fc gamma sui monociti
Disfunzione delle cellule NK	Soggetti diabetici	- Suscettibilità alle infezioni ed a tumori maligni dovuta a difetti nei recettori di attivazione delle cellule NK NKG2D e NKP46

Legenda: TGF- β = fattore di crescita trasformante beta; PBMC = cellule mononucleate periferiche; IL = interleuchina; ROS = specie reattive dell'ossigeno; G6PD = glucosio-6-fosfato deidrogenasi



DIABETE MELLITO

AGGIORNAMENTO DEL PIANO VACCINALE

- La pandemia COVID-19 ha riportato all'attenzione delle autorità della Sanità Pubblica la condizione di **particolare vulnerabilità della popolazione diabetica** nei confronti delle patologie infettive, legittimando ulteriormente l'inclusione dei pazienti diabetici tra le **categorie a rischio**.
- È emersa la necessità di **implementare idonee strategie vaccinali**, attraverso campagne che devono integrare diverse figure sanitarie di riferimento.
- Si è reso necessario un **aggiornamento delle evidenze**, che tenga conto dell'**eterogeneità della popolazione diabetica** (tipo 1, tipo 2, età, sesso, comorbidità, complicanze croniche associate alla patologia)⁸.

**Il Piano Nazionale di Prevenzione Vaccinale (PNPV) 2023-2025
individua i seguenti obiettivi:**

- mantenere lo stato *polio free*
- raggiungere e mantenere l'eliminazione di morbillo e rosolia
- rafforzare la prevenzione del cancro della cervice uterina e delle altre malattie HPV correlate
- raggiungere e mantenere le coperture vaccinali target rafforzando *governance*, reti e percorsi di prevenzione vaccinale
- promuovere interventi vaccinali nei gruppi di popolazione ad alto rischio per patologia, favorendo un approccio centrato sulle esigenze del cittadino/paziente
- ridurre le diseguaglianze e prevedere azioni per i gruppi di popolazione difficilmente raggiungibili e/o con bassa copertura vaccinale
- completare l'informatizzazione delle anagrafi vaccinali regionali e mettere a regime l'anagrafe vaccinale nazionale
- migliorare la sorveglianza delle malattie prevenibili da vaccino
- rafforzare la comunicazione in campo vaccinale
- promuovere nei professionisti sanitari la cultura delle vaccinazioni e la formazione in vaccinologia.

- Il nuovo PNPV e il relativo **calendario nazionale vaccinale** (G.U. Serie Generale, n. 194 del 21 agosto 2023) hanno lo scopo di armonizzare le strategie vaccinali messe in atto per garantire alla popolazione i **pieni benefici derivanti dalla vaccinazione**, come strumento di protezione sia individuale che collettiva.
- Il nuovo calendario, oltre alle vaccinazioni proposte attivamente e gratuitamente per **fascia d'età**, indica quelle raccomandate a particolari **categorie a rischio** (per **condizione clinica**, esposizione professionale, eventi occasionali, vulnerabilità sociali ed economiche) «che le espongono ad un aumentato rischio di contrarre malattie infettive invasive e sviluppare in tal caso complicanze gravi»⁹.



PNPV 2023-2025

AGGIORNAMENTO PIANO VACCINALE

	2 mesi	3 mesi	4 mesi	5 mesi	6 mesi	10 mesi	12 mesi	13/14 mesi	5 anni	6 anni	11 anni	12-18 anni	19-59 anni	50-64 anni	60 anni	65 anni	66 anni e più
Esavente: Difterite, Tetano, Pertosse, Poliomielite, Epatite B, Haemophilus influenzae di tipo b (DTaP-IPV-HBV-Hib)																	
Rotavirus (RV)		1															
Pneumococco coniugato (PCV)														2			
Meningococco B (MenB)	3																
Morbo, Parotite, Rosolia, Varicella (MMRV o MMR+V)						4											
Meningococco ACWY (MenACWY)						5											
Difterite, Tetano, Pertosse, Poliomielite (DTaP-IPV/dTaP-IPV)								6			7						
Papillomavirus (HPV)										8				9			
Difterite, Tetano, Pertosse adulto (dTaP)														10			
Influenza (FLU)															11		
Herpes Zoster (HZV)															12		
■ Vaccinazione raccomandata per età																	

Nota Bene: i mesi e gli anni di vita si intendono compiuti. Esempi: la prima dose DTaP-IPV-HBV-Hib può essere offerta a partire da 2 mesi compiuti, ovvero a partire dal 61° giorno di vita; la dose di richiamo DTaP-IPV-HBV-Hib a 10 mesi, ovvero a partire dal 301° giorno di vita, ecc.

¹RV: Ciclo vaccinale a 2 o 3 dosi in base al vaccino utilizzato, a partire dalla 6^a settimana di vita e da completarsi entro le 24 o 32 settimane di vita a seconda del prodotto utilizzato.

² PCV: Offrire la vaccinazione prioritariamente ai soggetti a rischio e alla coorte dei 65enni. L'offerta va eventualmente integrata con schedula sequenziale (PCV+PPSV) in funzione della tipologia di vaccino PCV utilizzato.

³ MenB: la vaccinazione può essere iniziata non prima dei 2 mesi d'età. La schedula indicata prevede comunque la seconda dose a non meno di due mesi dalla prima e la dose di richiamo ad almeno 6 mesi di distanza dalla serie primaria.

⁴ Prima dose a 12 mesi compiuti. I bambini che hanno ricevuto una dose di vaccino MMR prima del loro primo anno, devono ricevere altre 2 dosi (una dose a 12-15 mesi di età e un'altra dose separata da almeno 28 giorni).

⁵ MenACWY: ad almeno 12 mesi compiuti.

⁶ È possibile utilizzare dai 4 anni anche la formulazione tipo adulto (dTaP), a condizione che i genitori siano adeguatamente informati dell'importanza dei richiami all'adolescenza e che siano garantite elevate coperture accinali in età adolescenziale.

⁷ Utilizzare la formulazione per adulto dTpa.

⁸ HPV: 2 o 3 dosi in base all'età. La vaccinazione di recupero (catch up), è raccomandata per le donne almeno fino a 26 anni compiuti anche utilizzando l'occasione opportuna della chiamata al primo screening per la prevenzione dei tumori del collo dell'utero, e per gli uomini almeno fino a 18 anni compresi, qualora non siano stati precedentemente vaccinati o non abbiano completato il ciclo vaccinale.

⁹ dTpa: 1 dose ogni 10 anni.

^{10,11} FLU: si vedano le raccomandazioni fornite annualmente con circolare del Ministero della Salute.

¹² HZVV: il vaccino a virus vivo attenuato ZVL è somministrato in singola dose; il vaccino ricombinante adiuvato (RZV) è somministrato in due dosi a distanza di due mesi, e non più di sei (da 1 a 2 mesi nei soggetti che sono o che potrebbero diventare immunodeficienti o immunodepressi a causa di malattia o terapia). Offrire la vaccinazione prioritariamente ai soggetti a rischio a partire dai 18 anni di età e ogni anno alla coorte dei 65enni.

«Per quanto riguarda i **vaccini anti-SARS-CoV-2, anti-Mpox (vaiolo delle scimmie)** e la **vaccinazione antinfluenzale** si rimanda rispettivamente alle specifiche indicazioni del Ministero della Salute e alla circolare annuale contenente le raccomandazioni per la prevenzione e controllo dell'influenza».

COVID-19



EPATITE B



INFLUENZA



MENINGOCOCCO



MORBILLO
PAROTITE
ROSOLIA
VARICELLA



PNEUMOCOCCO



HERPES ZOSTER



HAEMOPHILUS
INFLUENZAE
TIPO B



DIFTERITE
TETANO
PERTOSSE



COVID-19



COVID-19

L'INFEZIONE

- Il COVID-19 è una **malattia respiratoria acuta a possibile evoluzione fatale**, causata da un nuovo coronavirus SARS-CoV-2.
- L'infezione da SARS-CoV-2 può causare uno **spettro di sintomi** che vanno dai **disturbi lievi**, tipici delle normali infezioni respiratorie stagionali, a **infezioni più gravi**, come le polmoniti, fino al **decesso**.
- I **fattori di rischio** per i quadri clinici gravi di COVID-19 comprendono: età avanzata, immunocompromissione, comorbidità (ad esempio, diabete, obesità, malnutrizione, malattia renale cronica).
- Il COVID-19 dall'inizio della pandemia alla fine di giugno 2023 conta nel mondo **767.518.723 casi** confermati e **6.947.192 morti**.

- Sono attualmente disponibili, nell'ambito della campagna di vaccinazione anti SARS-CoV-2, **due formulazioni bivalenti di vaccini a mRNA** (original/omicron BA.1 e original/BA.4-5).
- È stato inoltre approvato l'uso di un **vaccino adiuvato** contenente la proteina S ricombinante del ceppo originale SARS-CoV-2 e l'adiuvante Matrix-M.
- In considerazione dell'attuale situazione epidemiologica e dell'elevato livello di immunità già presente nei confronti di ceppi ancestrali, OMS (Organizzazione Mondiale della Sanità), EMA (Agenzia Europea per i Medicinali) ed ECDC (Centro Europeo per la Prevenzione e il controllo delle Malattie) raccomandano un **vaccino monovalente** adattato alla linea JN.1, per la stagione autunnale 2024.

- Le indicazioni alla vaccinazione per SARS-CoV-2 prevedono la somministrazione della **1^a dose di vaccino** a mRNA + una **2^a dose a distanza di 28 giorni (ciclo primario)**.
- Una **3^a dose** è raccomandata **dopo 4 mesi** (120 giorni) per tutti i soggetti **al di sopra dei 12 anni** (5 gennaio 2022).
- La **4^a dose (secondo booster)** è raccomandata **dopo 4 mesi** (120 giorni) dalla prima dose booster per i soggetti **di età superiore a 60 anni, a 12 anni con elevata fragilità** (per patologie preesistenti), per gli **ospiti di residenze per anziani, gli operatori sanitari e le donne in gravidanza**.
- Indicazioni generali per la campagna vaccinale di ottobre 2024 prevedono l'uso di **vaccini monovalenti aggiornati sulla base dei ceppi circolanti**.

INDICAZIONI DEL PNPV NEL PAZIENTE DIABETICO

- I **soggetti diabetici** hanno maggiori probabilità di manifestare **sintomi gravi** e complicazioni in caso di infezione da SARS-CoV-2¹⁰.
- In soggetti diabetici si sono riscontrati **tassi di ricovero ospedaliero**, di **polmonite grave** e di **mortalità più elevati** rispetto alla popolazione generale¹¹.
- **Esiti peggiori** sono correlati a **livelli glicemici più alti**. Per pazienti con diabete non adeguatamente compensato si rilevano forme più gravi di COVID-19 e ospedalizzazioni più prolungate¹².
- Sulla base delle precedenti evidenze, durante la recente pandemia da COVID-19 i **pazienti diabetici** sono stati inseriti **tra le categorie di pazienti maggiormente a rischio** con **indicazione prioritaria per la somministrazione del vaccino anti SARS-CoV-2**.
- È opportuno che il paziente diabetico riceva il **ciclo completo di vaccino anti SARS-CoV-2** raccomandato; i **soggetti diabetici**, già a partire dall'età di **12 anni**, devono ricevere i **booster previsti per la popolazione in condizione di estrema vulnerabilità**⁸.

(10) CDC. Centers for Disease Control and Prevention. Diabetes and COVID-19.

(11) Lima-Martínez MM et al. *COVID-19 and diabetes: A bidirectional relationship*. Clin Investig Arterioscler. 2021 May-Jun;33(3):151-57.

(12) Bajpeyi S et al. *Unmanaged Diabetes and Elevated Blood Glucose Are Poor Prognostic Factors in the Severity and Recovery Time in Predominantly Hispanic Hospitalized COVID-19 Patients*. Front Endocrinol (Lausanne). 2022 Jul 8;13:861385.

(8) Documento congiunto Siti/AMD/SID: *Raccomandazioni per la profilassi vaccinale nei soggetti affetti da DM1 e DM2*; 2022.

EPATITE B

- L'epatite B (HBV) è una malattia virale che **si trasmette tramite il sangue o durante i rapporti sessuali non protetti** con una persona infetta.
- L'incubazione del virus varia da 45 a 180 giorni, con una media di **120 giorni**.
- Nella maggior parte dei casi, l'infezione è **asintomatica** oppure il paziente può presentare **sintomi aspecifici** come astenia, febbre molto alta, ittero, nausea.
- Nei Paesi occidentali, in circa il **10%** dei casi si va incontro a **epatite cronica**. La probabilità di cronicizzazione è inversamente proporzionale all'età in cui è avvenuto il contagio, raggiungendo il 90% nei neonati nati da madre infetta (HBsAg positivi).
- L'epatite cronica HBV-correlata può portare a complicanze quali **cirrosi, insufficienza epatica ed epatocarcinoma**.



EPATITE B

VACCINAZIONI DISPONIBILI

- Il vaccino anti-HBV contiene l'antigene di superficie del virus dell'epatite B (HBsAg), prodotto nel lievito *Saccharomyces cerevisiae* mediante tecnologia del **DNA ricombinante**.
- Per i pazienti affetti da **insufficienza renale** (inclusi i pazienti in pre-emodialisi e in emodialisi) è disponibile un vaccino adiuvato.

INDICAZIONI DEL PNpv PER L'IMMUNIZZAZIONE

La vaccinazione per età contro HBV è prevista **nel primo anno di vita** con la **formulazione esavalente**, è obbligatoria dal 1991 per tutti i neonati dal primo anno di vita e per tutti gli adolescenti al compimento del 12° anno di età (per i nati prima del '91 poiché non vaccinati alla nascita).

Si raccomanda inoltre la **vaccinazione di tutti gli adulti non precedentemente vaccinati** e appartenenti a **categorie a rischio** per l'infezione da epatite B, in particolare:

- **Diabetici**
- Emodializzati e uremici cronici di cui si prevede l'ingresso in dialisi
- Pazienti politrasfusi ed emofiliaci
- Soggetti affetti da epatopatia cronica, in particolare se correlata ad infezione da HCV
- Soggetti affetti da lesioni eczematose croniche o psoriasiche della cute delle mani
- Soggetti con infezione da HIV
- Soggetti istituzionalizzati in centri per persone con disabilità fisiche e mentali
- Tossicodipendenti (uso di sostanze per via endovenosa)
- Soggetti candidati a trapianto di organo solido
- Conviventi e contatti di soggetti HBsAg positivi, indipendentemente dall'età.

INDICAZIONI DA SITI/AMD/SID PER PAZIENTI DIABETICI

- Uno studio di metanalisi ha evidenziato una notevole **eterogeneità** dei risultati in merito a un **possibile aumento di rischio di epatite B cronica nei pazienti con diabete**¹³, mentre un più recente studio di coorte condotto su un'ampia casistica ha riportato una chiara **associazione tra riscontro sierologico di HBV e prevalenza del diabete**¹⁴.
- Alcuni studi hanno suggerito che i **pazienti diabetici** possano avere una **minore** probabilità di ottenere una **risposta anticorpale** protettiva in seguito alla vaccinazione contro l'epatite B, oppure una **risposta anticorpale quantitativamente inferiore rispetto ai soggetti sani**¹⁵.
- **È opportuno somministrare la vaccinazione anti-epatite B a tutti i soggetti diabetici non precedentemente immunizzati e prevedere lo screening periodico del titolo anticorpale e programmare la somministrazione di richiami vaccinali ai soggetti con decremento del titolo**⁸.

(13) Cai C et al. Association between hepatitis B virus infection and diabetes mellitus: A meta-analysis. *Exp Ther Med.* 2015 Aug;10(2):693-98.

(14) Hong YS et al. Hepatitis B and C virus infection and diabetes mellitus: A cohort study. *Sci Rep.* 2017 Jul 4;7(1):4606.

(15) Kohl T et al. Evidence-Based Practice Summary Hepatitis B Vaccination in Adults with Diabetes Mellitus. Office of Clinical Integration and Evidence-Based Practice. February 2018.

(8) Documento congiunto Siti/AMD/SID: *Raccomandazioni per la profilassi vaccinale nei soggetti affetti da DM1 e DM2*; 2022.

INFLUENZA

- L'influenzale stagionale è un'**infezione virale** che determina una sintomatologia respiratoria e febbre con un varietà di **quadri clinici da lievi a gravi**, con possibili complicanze a volte mortali (polmonite, miocardite, encefalite, sindrome di Guillain-Barré).
- Sono considerati a **maggior rischio** di sviluppare un'infezione grave o complicazioni secondarie: **gli adulti di età superiore a 65 anni**, le **donne in gravidanza**, i **bambini**, i **soggetti con malattie cardiache, renali e polmonari croniche**, con **diabete mellito** e con **neoplasia**.



INFLUENZA

VACCINAZIONI DISPONIBILI

- I **vaccini antinflenzali** sono costituiti da **virus inattivati** (Inactivated Influenza Vaccines, IIV) e sono **quadrivalenti** (2 ceppi di virus influenzale A e 2 B). Sono somministrati per **via iniettiva intramuscolare**.
- La preparazione dell'antigene influenzale varia tra i vaccini, che possono contenere **virus influenzale a virione frazionato** o **prodotti influenzali a subunità**. Alcuni vaccini anti-inflenzali a subunità inattivati e adiuvati sono indicati per gli anziani e per i soggetti immunodeficitari, al fine di stimolare la risposta immunitaria. È disponibile anche la formulazione con aumento della dose di antigene.
- Nel 2011 è stato approvato un **vaccino influenzale vivo attenuato** (LAIV) **quadrivalente per uso intra-nasale** per bambini e adolescenti (2-17 anni di età).
- La maggior parte dei vaccini antinflenzali, sia inattivati che vivi attenuati, si basa sulla produzione di **virus/antigeni influenzali su uova di gallina feconde**; questo ne limita la somministrazione a soggetti allergici all'uovo. Alcuni produttori hanno quindi sviluppato vaccini antinflenzali **a base cellulare** che possono essere somministrati a individui gravemente allergici all'uovo.



INFLUENZA

INDICAZIONI DEL PNPV PER L'IMMUNIZZAZIONE

Il PNPV 2023-2025 prevede la **vaccinazione anti-influenzale per età** come da scheda tecnica e secondo le raccomandazioni fornite annualmente dal Ministero della Salute:

- La vaccinazione antinfluenzale è **raccomandata a partire dal compimento del sesto mese di vita**, con prodotto **quadrivalente inattivato (QIV)**.
- A partire **dai 2 anni di età** è preferibile utilizzare il vaccino **quadrivalente prodotto su colture cellulari (VIQcc)**, mentre non è generalmente indicato il vaccino vivo attenuato nasale (LAIV).
- I soggetti di **età pari o superiore a 18 anni** possono ricevere anche il **vaccino quadrivalente a DNA ricombinante (VIQr)**.
- Per gli **over 65enni**, infine, è indicata la somministrazione del **vaccino inattivato quadrivalente adiuvato (VIQa)** o del **vaccino quadrivalente ad alto dosaggio (VIQhd)**.

La vaccinazione anti-influenzale **riduce il rischio di malattia nel 28-78% dei casi pediatrici e del 40-60% nella popolazione adulta**, con una protezione in genere maggiore verso il virus influenzale B.

La vaccinazione è inoltre raccomandata a persone ad alto rischio di complicanze o ricoveri correlati all'influenza:

- Donne che all'inizio della stagione epidemica si trovano in qualsiasi trimestre della gravidanza e nel periodo "post-partum"
- Soggetti dai 6 mesi ai 65 anni di età affetti da patologie che aumentano il rischio di complicanze da influenza:

- *Malattie croniche a carico dell'apparato respiratorio (inclusa l'asma grave, la displasia broncopolmonare, la fibrosi cistica e la broncopatia cronico ostruttiva-BPCO);*
- *Malattie dell'apparato cardio-circolatorio, comprese le cardiopatie congenite e acquisite;*
- **Diabete mellito** e altre malattie metaboliche (inclusi gli obesi con indice di massa corporea $BMI >30$);
- *Insufficienza renale/surrenale cronica;*
- *Malattie degli organi emopoietici ed emoglobinopatie;*
- *Tumori e in corso di trattamento chemioterapico;*

- *Malattie congenite o acquisite che comportino carente produzione di anticorpi, immunosoppressione indotta da farmaci o da HIV;*
- *Malattie infiammatorie croniche e sindromi da malassorbimento intestinali;*
- *Patologie per le quali sono programmati importanti interventi chirurgici;*
- *Patologie associate a un aumentato rischio di aspirazione delle secrezioni respiratorie (ad es. malattie neuromuscolari);*
- *Epatopatie croniche.*
- Bambini e adolescenti in trattamento a lungo termine con acido acetilsalicilico, a rischio di sindrome di Reye in caso di infezione influenzale.
- Individui di qualunque età ricoverati presso strutture per lungodegenti.
- Familiari e contatti (adulti e bambini) di soggetti ad alto rischio di complicanze.



INFLUENZA

INCIDENZA DELL'INFEZIONE NEI PAZIENTI DIABETICI

- Evidenze scientifiche documentano **aumentate suscettibilità e severità dell'influenza** nel soggetto con diabete¹⁶.
- Il paziente diabetico affetto da influenza presenta un **aumentato rischio di infarto miocardico, ricovero in terapia intensiva, ospedalizzazione e mortalità** per tutte le cause^{17,18}.
- La vaccinazione antinfluenzale risultata ugualmente efficace a comprovarle misure (farmacologiche e non) di **prevenzione cardiovascolare** nel ridurre il rischio di infarto miocardico¹⁹.
- Evidenze sperimentali suggeriscono che, **nel paziente diabetico**, la vaccinazione stagionale anti-influenzale **si associa a una riduzione del 50% della mortalità per tutte le cause**, insieme a una **riduzione pari all'11% del rischio di ospedalizzazione per influenza/polmonite, ictus, scompenso cardiaco**^{20,21}.

(16) Goeijenbier M et. al. *Benefits of flu vaccination for persons with diabetes mellitus: A review*. Vaccine 35 (2017) 5095–01.

(17) Mertz D et al. *Populations at risk for severe or complicated influenza illness: systematic review and meta-analysis*. BMJ 2013;347:5061.

(18) Kwong J et al. *Acute Myocardial Infarction after Laboratory-Confirmed Influenza Infection*. N Engl J Med 378;4. January 2018.

(19) Mac Intyre CR et al. *Influenza vaccine as a coronary intervention for prevention of myocardial infarction*. Heart 2016;102:1953–56.

(20) Bechini A et al. *Impact of Influenza Vaccination on All-Cause Mortality and Hospitalization for Pneumonia in Adults and the Elderly with Diabetes: A Meta-Analysis of Observational Studies*. Vaccines (Basel). 2020 May 30;8(2):263.

(21) Vamos E et al. *Effectiveness of the influenza vaccine in preventing admission to hospital and death in people with type 2 diabetes*. CMAJ, October 4, 2016, 188(14).



INFLUENZA

INCIDENZA DELL'INFEZIONE NEI PAZIENTI DIABETICI

Tuttavia uno studio osservazionale italiano ha riportato, in un campione di popolazione dell'**Italia del Nord, valori subottimali (53%) di copertura vaccinale antinfluenzale nei soggetti diabetici: la copertura era maggiore in quelli di età più avanzata, che facevano uso di insulina, metformina e altre terapie ipoglicemizzanti**, ma rimaneva subottimale la percentuale di vaccinati nei soggetti con età inferiore a 65 anni, che si assestava intorno al 25%²². I dati del sistema di sorveglianza Passi stimano che **nel 2020 solo il 30% di pazienti diabetici tra 18 e 64 anni ha ricevuto la vaccinazione antinfluenzale**²³.

Molti pazienti diabetici verosimilmente ricevono la vaccinazione in quanto ultra-sessantacinquenni nell'ambito delle campagne rivolte alla popolazione anziana, indipendentemente dal diabete, ma **una parte importante della popolazione diabetica under 65 non viene vaccinata contro l'influenza**⁸.

(22) Valent F et al. Glycaemic control, antidiabetic medications and influenza vaccination coverage among patients with diabetes in Udine, Italy. Fam Med Community Health. 2019 Sep 6;7(3):e000198.

(23) Epicentro, Istituto Superiore di Sanità. Sorveglianza Passi.

(8) Documento congiunto Siti/AMD/SID: Raccomandazioni per la profilassi vaccinale nei soggetti affetti da DM1 e DM2; 2022.



INFLUENZA

INDICAZIONI DA SITI/AMD/SID PER PAZIENTI DIABETICI

- Si raccomanda la **vaccinazione antinfluenzale con frequenza annuale in tutti i soggetti diabetici⁸**.
- Secondo quanto riportato dalla Circolare del Ministero della Salute del 06/07/2022 (n. 31738), i soggetti diabetici sono inseriti tra le **“persone ad alto rischio di complicanze o ricoveri correlati all'influenza”**, a cui offrire gratuitamente e attivamente la vaccinazione antinfluenzale stagionale.
- È opportuno che il paziente diabetico si vaccini ogni anno, nel **periodo compreso tra ottobre e dicembre**.

MENINGOCOCCO

- La **malattia meningococcica** è una patologia **rara ma potenzialmente molto grave**.
- La **malattia meningococcica invasiva** è **imprevedibile** e colpisce individui precedentemente sani.
- È **difficile da diagnosticare** precocemente e progredisce rapidamente.
- È potenzialmente **fatale** con **conseguenze severe nel 20% di chi sopravvive**.



MENINGOCOCCO

VACCINAZIONI DISPONIBILI

- Vaccino **coniugato con tosseide difterico contro Men C**
- Vaccino **coniugato con tosseide difterico o tetanico contro Men A, C, W-135 e Y**
- Vaccino antimeningococcico **di gruppo B (Men B-FHbp)***
- Vaccino antimeningococcico **di gruppo B (Men B-4C)****

* Proteina legante il fattore H.

** Proteina di fusione ricombinante NHBA, proteina ricombinante NadA, proteina di fusione ricombinante FHbp, vescicole della membrana esterna (OMV).



INDICAZIONI DEL PNPV PER L'IMMUNIZZAZIONE

I soggetti affetti da determinate patologie sono esposti a **un incrementato rischio di infezione meningococcica**. Pertanto, si raccomanda **l'immunizzazione con vaccino anti-meningococcico coniugato** nei soggetti affetti dalle seguenti **condizioni patologiche**:

- **Diabete mellito di tipo 1**
- Deficienza dei toll-like receptors di tipo 4
- Emoglobinopatie quali talassemia e anemia falciforme
- Epatopatie croniche gravi
- Immunodepressione congenita o acquisita (in particolare in caso di trapianto d'organo, terapia antineoplastica o terapia sistemica corticosteroidea ad alte dosi)
- Insufficienza renale/surrenalica cronica
- Perdite di liquido cerebrospinale da traumi o intervento
- Asplenia funzionale o anatomica
- Difetti congeniti e acquisiti del complemento (C3, C5-9, properdina, Fattore D e Fattore H)
- Infezione da HIV
- Portatori di impianto cocleare
- Soggetti conviventi con soggetti affetti dalle patologie sopraelencate

Nei **soggetti a rischio** la **vaccinazione con Men ACWY** può iniziare **a 2 mesi di vita con ciclo vaccinale a tre dosi**, di cui l'**ultima**, comunque, **dopo il compimento dell'anno di vita**. Raccomandato il **richiamo dopo 5 anni se persiste la condizione di aumentato rischio**.



MENINGOCOCCO

INDICAZIONI DA SITI/AMD/SID PER PAZIENTI DIABETICI

- Nel **PNPV** e negli **Standard Italiani AMD-SID** per la Cura del Diabete Mellito la vaccinazione anti-meningococcica è **raccomandata soltanto per i pazienti con diabete tipo 1**.
- La **Società Italiana di Malattie Infettive e Tropicali (SIMIT)** a **novembre 2021** ha raccomandato le vaccinazioni anti-meningococciche (quadrivalente coniugato ACYW e anti-men B) per **tutti i pazienti diabetici di tipo 1 e di tipo 2²⁴**.
- Le attuali evidenze suggeriscono un **aumento del rischio di meningiti meningococciche nei pazienti diabetici**, con **aumento della mortalità** rispetto alla popolazione non diabetica²⁵⁻²⁷.
- Un recente studio prospettico di coorte olandese ha confermato che **i diabetici hanno un rischio 2 volte superiore di contrarre una meningite batterica** rispetto ai soggetti non diabetici e tale rischio triplica se si considerano i pazienti diabetici con età compresa tra 17 e 40 anni. Tra i diabetici risultano **più frequenti le complicanze cardiache e respiratorie con maggior ricorso alla ventilazione meccanica e maggior tasso di mortalità²⁸**.

(24) Andreoni M et al. *Recommendations of the Italian society for infectious and tropical diseases (SIMIT) for adult vaccinations*. Hum Vaccin Immunother. 2021 Nov 2;17(11):4265-82.

(25) Huang CR et al *Community-acquired spontaneous bacterial meningitis in adult diabetic patients: an analysis of clinical characteristics and prognostic factors*. Infection. 2002 Dec;30(6):346-50.

(26) Petrovici CG et al. *Bacterial meningitis during sepsis in diabetic patient*. Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi. 2013 Oct-Dec;117(4):901-7.

(27) Schut ES et al. *Hyperglycemia in bacterial meningitis: a prospective cohort study*. BMC Infect Dis. 2009 May 8;9:57.

(28) vanVeen KE et al. *Bacterial meningitis in diabetes patients: a population-based prospective study*. Sci Rep. 2016 Nov 15;6:36996.



MENINGOCOCCO

INDICAZIONI DA SITI/AMD/SID PER PAZIENTI DIABETICI

- È opportuno che il soggetto diabetico riceva la vaccinazione anti-meningococcica B e la vaccinazione anti-meningococcica quadrivalente ACYW con prodotto coniugato⁸.
- I due vaccini anti-meningococco B attualmente disponibili in commercio (quadricomponente e bicomponente basato su FHBp) sono da ritenersi equivalenti dal punto di vista dell'efficacia e della sicurezza²⁹⁻³¹.
- Considerando che la protezione nei confronti delle malattie batteriche invasive è fortemente condizionata dalla presenza di anticorpi opsonizzanti circolanti, sarebbe opportuno valutare la necessità di booster periodici delle vaccinazioni anti-meningococciche ogni 2-5 anni^{32,33}.

(8). Documento congiunto Siti/AMD/SID: *Raccomandazioni per la profilassi vaccinale nei soggetti affetti da DM1 e DM2*; 2022.

(29) Shirley M et al. MenB-Hbp Meningococcal GroupB Vaccine: A Review in Active Immunization in Individuals Aged \geq 10 Years. *Drugs*. 2018 Feb;78(2):257-68.

(30) Azzari C et al. A new meningococcal B vaccine for adolescents and adults: characteristics and methods of use. *J Prev Med Hyg*. 2018 Dec 15;59(4):257-60.

(31) Packnett E et al. Meningococcal-group B (MenB) vaccine series completion and adherence to dosing schedule in the United States: A retrospective analysis by vaccine and payer type. *Vaccine*. 2019 Sep 16;37(39):5899-08.

(32) CDC Centers for Disease Control and Prevention. *Vaccines and Preventable Diseases. Meningococcal Vaccine Recommendations*.

(33) Mbaey SA et al. *Meningococcal Vaccination: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices, United States, 2020*. *MMWR Recomm Rep*. 2020 Sep 25;69(9):1-41.

MORBILLO
PAROTITE
ROSOLIA
VARICELLA

- Il **morbillo** è una malattia infettiva causata da un virus del genere *Morbillivirus* (famiglia dei *Paramyxoviridae*).
- Le **complicanze** più comuni sono: **otite media** (7-9%), **polmonite** (1-6%), **diarrea** (8%), **encefalite post-infettiva** (1 caso su 1.000-2.000) e **panencefalite sclerosante subacuta** (SSPE), che colpisce 1 caso su 100.000.
- Le complicanze si riscontrano più spesso nei neonati, nei bambini malnutriti e nelle persone immunocompromesse.

- La **parotite** è un'infezione causata da un *Paramyxovirus* che nella sua forma classica provoca parotite acuta e meno frequentemente orchite, meningite e polmonite.
- Le complicanze includono **sordità neurosensoriale**, **oligospermia**, **ipofertilità** (raramente) e occasionalmente **morte per encefalite**.
- L'uomo è l'unico ospite noto del virus.
- La **diffusione** avviene da persona a persona **per via aerea o tramite droplets**.

- La **rosolia** è una malattia infettiva acuta esantematica, causata da un virus a RNA del genere *Rubivirus*, della famiglia dei *Togaviridae*. Si manifesta con un'**eruzione cutanea** simile a quella del morbillo o della scarlattina, malattie da cui può essere clinicamente indistinguibile.
- Le **conseguenze più gravi** si verificano quando viene acquisita durante i **primi 3 mesi di gravidanza** perché può portare ad aborto spontaneo, morte intrauterina del feto o gravi anomalie congenite.

- L'infezione primaria da virus varicella-zoster (VZV) provoca la **varicella, malattia esantematica caratterizzata da febbre e lesioni cutanee vescicolari**.
- L'infezione primaria da VZV nell'**adulto**, e ancora più nel **paziente immunocompromesso**, può **complicarsi** con il coinvolgimento di molteplici apparati (polmonite ed epatite) con possibile *outcome* sfavorevole.
- Il virus ha come sede di latenza i **gangli dei nervi sensoriali** e comunemente si riattiva come **herpes zoster** (HZ) o **"fuoco di Sant'Antonio"** negli **anziani**, secondariamente al calo dell'immunità T-specifica.



MORBILLO PAROTITE ROSOLIA VARICELLA

VACCINAZIONI DISPONIBILI

- Il vaccino è disponibile nella formulazione combinata contro il **morbillo**, la **parotite** e la **rosolia (MPR)** e appartiene ai **vaccini vivi attenuati**.
- Per la prevenzione della **varicella** è disponibile il **vaccino vivo attenuato** (ceppo virale Oka). Una dose contiene 0,65 ml e si somministra per via sottocutanea.
- È inoltre disponibile una formulazione combinata dei due vaccini sopra descritti (**MPRV**).



MORBILLO PAROTITE ROSOLIA VARICELLA

INDICAZIONI DEL PNPV PER L'IMMUNIZZAZIONE

- È raccomandata una **prima dose** intorno al **12° mese di vita**, con un **richiamo** verso i **5-6 anni**. Fino al 6°-9° mese, il neonato può essere protetto dagli anticorpi che provengono dalla madre se questa è immunizzata.
- La prima dose di quadrivalente MPRV, oppure il vaccino trivalente MPR e il monovalente contro la varicella, è raccomandata a 12 mesi di vita, in cosomministrazione con il vaccino Men ACWY. La seconda dose di quadrivalente MPRV, oppure del vaccino trivalente MPR e monovalente varicella, è raccomandata al compimento dei 5 anni.
- Come per tutti i vaccini vivi attenuati, la vaccinazione è **controindicata** negli individui con **deficit immunitario** o sotto **terapia immunosoppressiva** e nelle **donne gravide**. Invece, è **raccomandato nelle persone con infezione da HIV** e con conta dei linfociti CD4+ > 200/mL.



MORBILLO PAROTITE ROSOLIA VARICELLA

INDICAZIONI DEL PNPV PER L'IMMUNIZZAZIONE

In assenza di accettabili evidenze di immunizzazione verso anche una sola delle quattro patologie incluse nel vaccino, **si raccomanda la vaccinazione, anche in età adulta, dei soggetti affetti dalle seguenti condizioni patologiche:**

- alcolismo cronico
- asplenia anatomica o funzionale e candidati alla splenectomia
- deficienza dei fattori terminali del complemento
- **diabete mellito**
- immunodepressione con conta dei linfociti T CD4 $\geq 200/\text{mL}$
- infezioni da HIV con conta dei linfociti T CD4 $\geq 200/\text{mL}$
- insufficienza renale/surrenalica cronica
- malattie epatiche croniche gravi
- malattie polmonari croniche
- soggetti conviventi con soggetti affetti dalle patologie sopraelencate
- soggetti riceventi fattori della coagulazione concentrati



MORBILLO PAROTITE ROSOLIA VARICELLA

INCIDENZA DELL'INFEZIONE NELLA POPOLAZIONE

- Il morbillo e la varicella sono malattie infettive a decorso solitamente benigno quando riguardano soggetti di età pediatrica o adolescenziale; **la frequenza di complicanze aumenta con l'aumentare dell'età**.
- Una vasta epidemia di morbillo ha colpito l'Europa negli ultimi anni con 44.074 casi segnalati all'ECDC nel triennio 2016-2019. Il 35% dei casi segnalati riguardava adulti di età pari o superiori a 20 anni. A causa di coperture vaccinali non adeguate e un ampio bacino di individui suscettibili, **l'infezione da morbillo rappresenta, ancora oggi, una delle principali preoccupazioni per la salute pubblica³⁴**.
- **La circolazione diffusa di questo patogeno si associa infatti a un alto rischio di complicazioni, soprattutto tra neonati ed adulti³⁴.**



MORBILLO PAROTITE ROSOLIA VARICELLA

INDICAZIONI DA SITI/AMD/SID PER PAZIENTI DIABETICI

- Gli **studi di sieroprevalenza** per il morbillo, la parotite e la rosolia, suggeriscono che esiste, soprattutto tra i **giovani adulti**, una percentuale relativamente alta di individui **privi di immunità**^{35,36}. Analoghe evidenze sono disponibili per la varicella, anche se in questo caso il fenomeno risulta essere quantitativamente più limitato.
- Risulta pertanto importante la **verifica dello stato immunitario dei soggetti diabetici** nei confronti di morbillo, parotite, rosolia e varicella. La condizione di soggetto immunizzato è attestata da una storia documentata di un ciclo vaccinale completo (2 dosi), oppure dall'esecuzione di test per la ricerca di IgG anti-morbillo, parotite, rosolia e varicella. Il ricordo di aver già contratto la malattia non dovrebbe essere ritenuto, di norma, prova di immunità, con l'eccezione della varicella.
- **In caso di suscettibilità per una o più di queste malattie, nel paziente diabetico è raccomandata la somministrazione del ciclo completo di vaccinazione anti-MPR o anti-varicella (due dosi a distanza di 4 settimane l'una dall'altra)**⁸.

(35) Coppeta L *et al.* Seroprevalence for vaccine-preventable diseases among Italian healthcare workers. *Hum Vaccin Immunother.* 2021 May 4;17(5):1342-46.

(36) Bianchi FP *et al.* Immunity to rubella: an Italian retrospective cohort study. *BMC Public Health.* 2019 Nov 8;19(1):1490.

(8) Documento congiunto Siti/AMD/SID: *Raccomandazioni per la profilassi vaccinale nei soggetti affetti da DM1 e DM2*; 2022.

PNEUMOCOCCO

- Lo **pneumococco** (*Streptococcus pneumoniae*) è un **agente patogeno responsabile di malattie di diversa gravità**. I quadri clinici più frequenti sono le otiti, le polmoniti, le sepsi e le meningiti.
- Le fasce di età più colpite sono i **bambini al di sotto dei 5 anni** e i **soggetti anziani con più di 65 anni**.
- *S. pneumoniae* può determinare l'**infezione pneumococcica invasiva** (IPD) (sepsi, meningite, polmonite) che è gravata da elevata mortalità negli **ultrasessantenni** e nei **pazienti diabetici**, in particolare nel soggetto con deficit della funzione dei linfociti B.



PNEUMOCOCCO

VACCINAZIONI DISPONIBILI

- In Italia è disponibile dal 2000 un **vaccino polisaccaridico 23-valente** (PPSV23), la cui dose contiene 25 mcg di antigeni polisaccaridici dei 23 sierotipi pneumococcici.
- Il vaccino 23-valente è indicato per l'**immunizzazione nei soggetti di età pari o superiore a 2 anni**, non è efficace nella prevenzione dell'otite acuta, della sinusite e delle comuni infezioni del tratto respiratorio superiore.



PNEUMOCOCCO

VACCINAZIONI DISPONIBILI

Sono disponibili, inoltre, vaccini coniugati a spettro antigenico allargato, i più recenti sono:

- **vaccino coniugato 15-valente** (PCV15) che contiene circa 2,0 µg di polisaccaride pneumococcico per sierotipo (tranne 6B a 4,0 µg) coniugato con CRM197 e formulato con 125 µg per dose. È autorizzato per l'immunizzazione attiva da 6 settimane a 18 anni di età e negli adulti dai 18 anni;
- **vaccino coniugato 20-valente** (PCV20), una formulazione sterile in sospensione liquida contenente i saccaridi dei sierotipi pneumococcici singolarmente coniugati a CRM197. Il vaccino è formulato per contenere 2,2 µg di ciascun saccaride (fatta eccezione per 4,4 µg di 6B), per ogni dose da 0,5 ml. È autorizzato per l'immunizzazione attiva a partire dai 18 anni.

Secondo le raccomandazioni dei CDC di Atlanta, se si utilizza il PCV15, questo deve essere seguito da una dose di PPSV23 (1 anno dopo nella popolazione generale e a distanza di almeno 8 settimane negli adulti con condizioni di immunocompromissione). Se si utilizza il PCV20, non è indicata una dose di PPSV23³⁷.



PNEUMOCOCCO

INDICAZIONI DEL PNPV PER L'IMMUNIZZAZIONE

- Il PNPV 2023-25 sottolinea di **offrire prioritariamente la vaccinazione ai soggetti a rischio e alla coorte dei 65enni**. L'offerta va eventualmente integrata con schedula sequenziale (PCV+PPSV) in funzione della tipologia di vaccino PCV utilizzato.
- La presenza di **patologie predisponenti** può indurre un **aumentato rischio di infezione pneumococcica severa e delle sue complicanze**. Di conseguenza la vaccinazione antipneumococcica è consigliata a tutti coloro che presentano le seguenti patologie o condizioni predisponenti:
 - alcolismo cronico;
 - asplenia anatomica o funzionale e candidati alla splenectomia;
 - cardio/pneumo/epatopatie croniche;
 - diabete mellito**
 - emoglobinopatie quali anemia falciforme e talassemia;
 - epatopatie croniche, inclusa la cirrosi epatica e le epatopatie croniche evolutive da alcol;
 - immunodeficienze congenite o acquisite;
 - infezione da HIV;
 - insufficienza renale/surrenalica cronica, sindrome nefrosica;
 - malattie polmonari croniche;
 - neoplasie diffuse;
 - patologie onco-ematologiche (leucemie, linfomi e mieloma multiplo);
 - patologie richiedenti un trattamento immunosoppressivo a lungo termine;
 - portatori di impianto cocleare;
 - soggetti con perdite liquorali da traumi o intervento;
 - trapianto d'organo o di midollo;
 - difetti congeniti e acquisiti del complemento.

Il numero di dosi come da scheda tecnica è stabilito a seconda dell'età e in funzione della patologia o condizione. Per i bambini di **età superiore ai 2 anni e per gli adulti**, la schedula sequenziale PCV/PPSV23 prevede una **prima dose di PCV seguita ad almeno 8 settimane di distanza da una dose di PPSV23**.



PNEUMOCOCCO

INCIDENZA DELL'INFEZIONE NEI PAZIENTI DIABETICI

- Il paziente diabetico presenta un **rischio aumentato di sviluppare polmonite pneumococcica e forme invasive di infezione³⁸**, con **tassi più elevati di ospedalizzazione in caso di infezione pneumococcica** (si stima che il 25% dei ricoveri complessivi per polmonite acquisita in comunità riguardino pazienti con diabete tipo 2)³⁹. Si è ipotizzato che l'aumentata suscettibilità del soggetto diabetico nei confronti della polmonite pneumococcica e della patologia pneumococcica invasiva sia la **conseguenza degli effetti deleteri dell'iperglycemia cronica sulla funzione immunitaria e/o polmonare³⁸**.
- Uno studio osservazionale retrospettivo ha analizzato l'incidenza e gli *outcomes* dei ricoveri per CAP (polmonite acquisita in comunità), ed è stato rilevato che **i pazienti diabetici con CAP hanno solitamente età più avanzata e maggiore frequenza di co-morbidità** (malattie cardiovascolari, insufficienza renale, abitudine tabagica ecc.) rispetto ai non diabetici; **tuttavia** emerge anche che **il 14% dei soggetti diabetici con polmonite acquisita in comunità ha meno di 60 anni**^{8,40}.

(38) Torres A *et al.* Which individuals are at increased risk of pneumococcal disease and why? Impact of COPD, asthma, smoking, diabetes, and/or chronic heart disease on community-acquired pneumonia and invasive pneumococcal disease. Thorax. 2015 Oct;70(10):984-9.

(39) López-de-Andrés A *et al.* Hospitalisation with community-acquired pneumonia among patients with type 2 diabetes: an observational population-based study in Spain from 2004 to 2013. BMJ Open. 2017 Jan 5;7(1):e013097.

(40) Arias Fernández L *et al.* Differences between diabetic and non-diabetic patients with community-acquired pneumonia in primary care in Spain. BMC Infect Dis. 2019 Nov 15;19(1):973.

(8) Documento congiunto Siti/AMD/SID: Raccomandazioni per la profilassi vaccinale nei soggetti affetti da DM1 e DM2; 2022.



PNEUMOCOCCO

EFFICACIA DEL VACCINO NEI PAZIENTI DIABETICI

- La **vaccinazione anti-pneumococcica nei soggetti diabetici è risultata efficace** come emerso da due analisi *post-hoc* dello studio randomizzato controllato CAPiTA (*Community Acquired Pneumonia immunization Trial in Adults*): **PCV13** ha dimostrato **efficacia persistente nei 4 anni di follow-up** nella riduzione di episodi di polmonite acquisita in comunità nei soggetti di età superiore a 65 anni con patologie croniche, incluso il diabete⁴¹, e proprio nei pazienti con diabete, questo vaccino ha mostrato un'efficacia superiore rispetto ai non diabetici di pari età⁴².
- L'**efficacia** della vaccinazione anti-pneumococcica **nei soggetti diabetici** è stata dimostrata mediante analisi retrospettiva di coorte nei pazienti diabetici con più di 65 anni **anche per il vaccino PPV23**⁴³, caratterizzato da più ampia copertura antigenica.
- Durante la pandemia da COVID-19, l'infezione pneumococcica ha acquisito ulteriore rilievo, essendo lo ***S. pneumoniae*** il più frequente agente coinfectante rilevato: metà dei casi di mortalità correlata al COVID-19 presentava positività anche per questo agente, con un **tasso di letalità nei pazienti over 65 anni pari al 23%**^{8,44}.

(41) Suaya JA *et al.* Post hoc analysis of the efficacy of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine against vaccine-type community-acquired pneumonia in at-risk older adults. *Vaccine*. 2018 Mar 7;36(11):1477-83.

(42) Huijts SM *et al.* Post-hoc analysis of a randomized controlled trial: Diabetes mellitus modifies the efficacy of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in elderly. *Vaccine*. 2017 Aug 3;35(34):4444-49.

(43) Kuo CS *et al.* Effectiveness of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine on diabetic elderly. *Medicine (Baltimore)*. 2016 Jun;95(26):4064.

(44) Im H *et al.* Promising Expectations for Pneumococcal Vaccination during COVID-19. *Vaccines (Basel)*. 2021 Dec 20;9(12):1507.

(8) Documento congiunto Siti/AMD/SID: *Raccomandazioni per la profilassi vaccinale nei soggetti affetti da DM1 e DM2*; 2022.

HERPES ZOSTER



HERPES ZOSTER

L'INFEZIONE

- L'infezione primaria da virus varicella-zoster (VZV) provoca la **varicella, infezione esantematica caratterizzata da febbre e lesioni cutanee vescicolari**.
- L'infezione primaria da VZV nell'**adulto**, e ancora più **nel paziente immunocompromesso**, può **complicarsi** con il coinvolgimento di molteplici apparati (polmonite ed epatite) con possibile *outcome* sfavorevole.
- Il virus ha come sede di latenza i **gangli dei nervi sensoriali** e comunemente si riattiva come **herpes zoster** (HZ) o **"fuoco di Sant'Antonio"** negli **anziani**, secondariamente al calo dell'immunità T-specifica.



HERPES ZOSTER

VACCINAZIONI DISPONIBILI

Per la prevenzione dell'**herpes zoster**, è disponibile:

- il **vaccino ricombinante adiuvato**, composto da una glicoproteina E del virus varicella zoster. Sono previste **2 dosi a distanza di due mesi** una dall'altra. È indicato nei soggetti di **età superiore ai 50 anni e nei soggetti al di sopra di 18 anni immunocompromessi**.
- Il vaccino ricombinante adiuvato è stato registrato per la prevenzione dell'herpeszoster e della nevralgia post-erpetica in adulti di età pari o superiore a 50 anni e per gli over 18 anni ad aumentato rischio di infezione da HZ.

INDICAZIONI DEL PNPV PER L'IMMUNIZZAZIONE

- RZV due dosi (0, 2-6 mesi). Nei soggetti che sono o che potrebbero diventare immunodeficienti o immunodepressi e che trarrebbero beneficio da una schedula accelerata, la seconda dose di RZV può essere somministrata da 1 a 2 mesi dopo la dose iniziale.
- Si raccomanda la vaccinazione contro **herpes zoster** prioritariamente ai **soggetti a rischio a partire dai 18 anni di età e ogni anno nei pazienti al di sopra dei 65 anni di età**.

La vaccinazione viene inoltre raccomandata per soggetti a rischio per condizioni patologiche quali:

- **diabete mellito;**
- patologia cardiovascolare previa valutazione del rischio;
- BPCO e asma bronchiale.

È raccomandata per le ulteriori seguenti condizioni, purché venga utilizzato il vaccino ricombinante adiuvato (RZV):

- immunodeficienza congenita/acquisita o soggetti destinati a terapia immunosoppressiva;
- insufficienza renale cronica e in soggetto in dialisi;
- soggetti con recidive o con forme particolarmente gravi di herpes zoster.

INCIDENZA DELL'INFEZIONE NEI PAZIENTI DIABETICI

- Diversi studi hanno dimostrato come **l'incidenza di infezioni da HZ e di nevralgia post-erpetica fosse significativamente aumentata negli individui con diabete** rispetto ai soggetti euglicemici⁴⁶⁻⁴⁸.
- Nel paziente con diabete, oltre ad essere aumentato il rischio di insorgenza di nevralgia post-erpetica, vi è anche una **maggior severità e persistenza di tale sindrome algica** rispetto ai soggetti normali, con importante impatto sulla qualità di vita del paziente⁴⁸.
- È stato dimostrato come non solo il **diabete tipo 2, ma anche il diabete tipo 1** rappresenti un fattore di rischio per l'infezione da HZ. Nell'ambito dei soggetti con diabete, è stato inoltre evidenziato come l'infezione erpetica risulti **più frequente nelle donne e negli individui di età più avanzata, così come nei pazienti con complicanze micro- e/o macro- vascolari**, e come l'infezione da HZ **possa peggiorare significativamente il controllo glicemico**⁴⁸.

(46) Suaya JA et al. Incidence of Herpes Zoster and Persistent Post-Zoster Pain in Adults With or Without Diabetes in the United States. Open Forum Infectious Diseases 2014 Aug 2; 1(2).

(47) Kawai K et al. Risk Factors for Herpes Zoster: a Systematic Review and Meta-analysis. Mayo Clin Proc. 2017. Dec 92(12):1806-21.

(48) Papagianni M et al. Herpes Zoster and Diabetes Mellitus: A Review. Diabetes Ther. 2018 Apr;9(2):545-50.

- L'elevata percentuale di insorgenza di infezione da HZ nel soggetto diabetico, oltre a un **peggiramento significativo nella qualità della vita** del paziente, si associa anche a un **importante onere sul piano economico** in termini di un maggior consumo di risorse da parte dello Stato. Questo risultato è correlato a una **più alta frequenza di visite ambulatoriali, utilizzo di farmaci antivirali, ospedalizzazioni, giornate di lavoro perse**⁴⁸.
- La prevenzione degli episodi di infezione da HZ e della nevralgia post-erpetica si basa sull'esecuzione della vaccinazione anti-HZ. Nonostante l'elevato impatto clinico, sociale ed economico dell'infezione erpetica nei soggetti diabetici, nel 2018 i **livelli di copertura vaccinale anti-HZ nei diversi Paesi risultavano ancora relativamente bassi nei soggetti eleggibili**, inclusi i pazienti con diabete mellito⁴⁸.

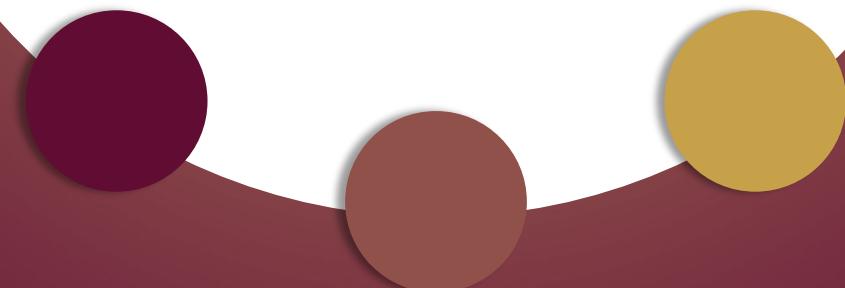
Il **vaccino ricombinante adiuvato** consente di anticipare la copertura vaccinale nei soggetti diabetici, **già a partire dall'età giovane adulta**. I dati preregistrativi di efficacia del vaccino ricombinante adiuvato sono superiori a quelli del vaccino vivo attenuato (95% negli over 65 anni vs 60% nei confronti degli episodi di infezione da HZ) e consentono di dare **un'indicazione di uso preferenziale di questo vaccino in tutti i pazienti con diabete mellito**.

Il vaccino ricombinante adiuvato può essere somministrato **a partire dai 18 anni, utilizzando una schedula a due dosi (0-2 mesi)**. La seconda dose può essere somministrata tra 2 e 6 mesi dopo la prima dose. Per i soggetti che sono o che potrebbero diventare immunodeficienti o immunodepressi e che trarrebbero beneficio da un programma di vaccinazione più breve, la seconda dose può essere somministrata da 1 a 2 mesi dopo la dose iniziale. Inoltre **si raccomanda di valutare la rivaccinazione nei soggetti già vaccinati con vaccino vivo attenuato, purché siano trascorse almeno 8 settimane**^{49,8}.

(49) CDC Centers for Disease Control and Prevention. *Clinical Considerations for Use of Recombinant Zoster Vaccine in Immunocompromised Adults Aged ≥ 19 Years*. Disponibile on line su: <https://www.cdc.gov/shingles/vaccination/immunocompromised-adults.html>,

(8) Documento congiunto Siti/AMD/SID: *Raccomandazioni per la profilassi vaccinale nei soggetti affetti da DM1 e DM2*; 2022.

***HAEMOPHILUS*
INFLUENZAE
TIPO B**





● ● ● HAEMOPHILUS INFLUENZAE TIPO B

L'INFEZIONE

- ***Haemophilus influenzae* tipo B (Hib)** è un patogeno che causa **infezioni batteriche invasive** sia nei bambini sia negli adulti, con la più alta incidenza tra i bambini più piccoli (due terzi dei casi si verificano in soggetti di età inferiore ai 2 anni e il **picco di incidenza è a 10-12 mesi**).
- È causa di polmonite, setticemia, meningite, epiglottite, artrite settica, cellulite, otite media e pericardite, nonché infezioni invasive meno comuni come endocardite, osteomielite e peritonite.



HAEMOPHILUS INFLUENZAE TIPO B

VACCINAZIONI DISPONIBILI

- **Vaccino inattivato e coniugato** con carrier proteici (ad esempio, tosseide tetanico, tosseide difterico, proteina di membrana esterna del meningococco).
- **Efficacia protettiva > 95%.**
- **Diminuzione della colonizzazione nasofaringea.**



HAEMOPHILUS INFLUENZAE TIPO B

INDICAZIONI DEL PNPV PER L'IMMUNIZZAZIONE

- La vaccinazione per età contro Hib è prevista **nel primo anno di vita** con la **formulazione esavalente** ed è offerta attivamente a tutti i nuovi nati. Inoltre, i soggetti con alcune **forme di immunosoppressione** presentano un particolare rischio di contrarre una forma di infezione invasiva da Hib.

La vaccinazione anti-Hib è inoltre raccomandata in soggetti a rischio per le seguenti condizioni patologiche:

- anemia a cellule falciformi;
- asplenia di carattere anatomico o funzionale e candidati alla splenectomia;
- deficit del complemento;
- immunodeficienze congenite o acquisite quali deficit anticorpale in particolare in caso di deficit della sottoclasse IgG2 o soggetti HIV positivi, immunodeficienze congenite o acquisite;
- portatori di impianto cocleare;
- soggetti riceventi trapianto di midollo o in attesa di trapianto di organo solido;
- soggetti sottoposti a chemioterapia o radioterapia per il trattamento di neoplasie maligne.



HAEMOPHILUS INFLUENZAE TIPO B

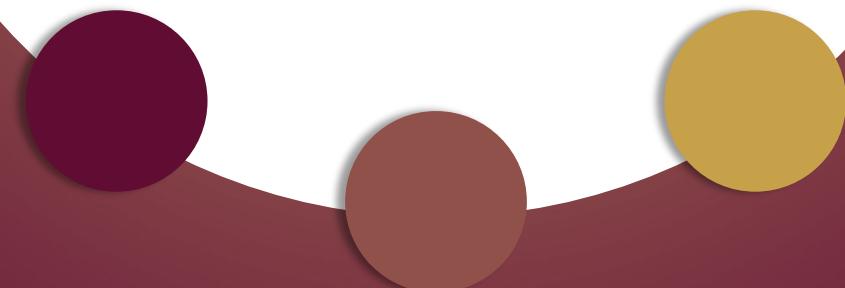
INDICAZIONI DA SITI/AMD/SID PER PAZIENTI DIABETICI

- Le evidenze scientifiche suggeriscono un **aumento del rischio di malattie invasive da *Haemophilus influenzae* tipo B** nei pazienti diabetici, con un relativo **aumento dei tassi di mortalità** rispetto alla popolazione non diabetica⁵⁰.
- **L'inclusione dei pazienti diabetici come soggetti a rischio con indicazione di vaccinazione contro Hib, anche se non riportato espressamente nel PNPV, è da considerarsi implicita⁸.**

(50) Huang CR et al. Community-acquired spontaneous bacterial meningitis in adult diabetic patients: an analysis of clinical characteristics and prognostic factors. *Infection*. 2002 Dec;30(6):346-50.

(8) Documento congiunto Siti/AMD/SID: *Raccomandazioni per la profilassi vaccinale nei soggetti affetti da DM1 e DM2*; 2022.

**DIFTERITE
TETANO
PERTOSSE**





DIFTERITE L'INFEZIONE

- La **difterite** è una malattia infettiva acuta provocata dal batterio ***Corynebacterium diphtheriae***, che colonizza l'organismo e rilascia una **tossina** che può danneggiare, o addirittura distruggere, organi e tessuti.
- Gli organi coinvolti variano a seconda del ceppo batterico: il più diffuso colpisce **la gola, il naso e talvolta le tonsille**, mentre un altro tipo, presente soprattutto nelle zone tropicali, provoca **ulcere della pelle**. Generalmente, la malattia ha un **decorso benigno**, ma in alcuni casi **possono insorgere complicanze gravi a livello cardiaco**: aritmie, con rischio di arresto cardiaco, miocardite, insufficienza cardiaca progressiva.
- Per quanto possa colpire a qualsiasi età, la difterite **riguarda essenzialmente i bambini non vaccinati**. Nei Paesi con clima temperato, si diffonde durante i mesi invernali e si trasmette per **contatto diretto con una persona infetta** o, più raramente, con **oggetti contaminati da secrezioni delle lesioni di un paziente**.



TETANO

L'INFEZIONE

- Il **tetano** è una malattia infettiva acuta non contagiosa causata dal batterio Gram-positivo anaerobio ***Clostridium tetani*** che è presente in natura sia in forma vegetativa, sia sotto forma di spore. Il germe in forma vegetativa produce una **tossina (tetanospasmina) neurotossica estremamente potente** (la dose letale è di circa 7 milionesimi di milligrammo) che causa i sintomi clinici della malattia.
- Il batterio non invade i tessuti ma **la tossina raggiunge**, attraverso il sangue e il sistema linfatico, **il sistema nervoso centrale**, interferendo con il rilascio di neurotrasmettitori che regolano la muscolatura, **causando contrazioni e spasmi diffusi** che di solito **iniziano dal capo**, e progrediscono poi verso il tronco e gli arti. Un sintomo iniziale è rappresentato dal **trisma** (contrattura massetere) che conferisce al volto un aspetto caratteristico (**riso sardonico**), seguito da **rigidità del collo, difficoltà di deglutizione, rigidità dei muscoli addominali, oltre a febbre, sudorazione e tachicardia**.
- Il *C. tetani* si trova nell'intestino umano e animale (bovini, equini, ovini) e viene eliminato con le feci. Le **spore** sopravvivono nell'ambiente esterno per anni e **contaminano la polvere e la terra**. **Penetrano** nell'organismo umano **attraverso ferite** dove, specialmente in **tessuti necrotici**, **si possono trasformare nelle forme vegetative** che producono la tossina.



PERTOSSE

L'INFEZIONE

- La **pertosse** è una malattia infettiva di origine batterica molto contagiosa, causata dal batterio ***Bordetella pertussis*** e viene annoverata fra le **malattie infantili**, colpendo prevalentemente bambini sotto i 5 anni.
- *B. pertussis* causa **infezioni alle vie respiratorie** che possono essere da asintomatiche a estremamente gravi, specialmente nel neonato, poiché, contrariamente ad altre malattie infettive, la pertosse può colpire anche i neonati di madre immune. La pertosse si caratterizza per una tosse persistente (per più di tre settimane). L'esordio si manifesta con una tosse lieve, accompagnata da qualche linea di febbre e copiose secrezioni nasali (fase catarrale, durata 1-2 settimane). La tosse poi diventa parossistica associata a difficoltà respiratorie (fase convulsiva o parossistica, durata più di 2 mesi in assenza di trattamento). A causa dei parossismi si registrano anche casi di apnea, cianosi e vomito. **Nei bambini fino all'anno di età** le complicanze più gravi sono costituite da sovrainfezioni batteriche, che determinano **otiti, polmonite, bronchiti o affezioni neurologiche** (crisi convulsive, encefaliti). **Nel neonato e nei bambini al di sotto di 1 anno**, la pertosse **può essere addirittura mortale**.

- La trasmissione avviene **solo fra esseri umani**. A differenza delle altre malattie infantili, **l'immunità conferita da una prima infezione non è definitiva, ma declina col tempo**.
- Il periodo di incubazione è di circa 10 giorni. **La pertosse è altamente contagiosa**, soprattutto nel periodo iniziale, prima dell'insorgenza della tosse parossistica. Il **contagio avviene per via aerea**, principalmente attraverso goccioline di saliva diffuse durante la tosse.



DIFTERITE TETANO PERTOSSE VACCINAZIONI DISPONIBILI

Per la prevenzione di **difterite-tetano-pertosse**, sono disponibili due diverse formulazioni di **vaccino trivalente acellulare**, contenenti le **componenti antigeniche** relative ai tre organismi patogeni (tossine inattivate o tossoidi, prodotte dai batteri della difterite e del tetano e componenti proteiche del batterio della pertosse).

- Formulazione **pediatrica (DTPa)** che si somministra **fino ai 6 anni**.
- Formulazione per **adulti (dTpa)** che si somministra **dopo il compimento dei 7 anni**, nella quale le componenti inattivate per la difterite e la pertosse sono presenti in forma ridotta.



DIFTERITE TETANO PERTOSSE INDICAZIONI DEL PNPV PER L'IMMUNIZZAZIONE

Il **ciclo primario completo di vaccinazione per bambini** prevede la somministrazione di **4 dosi nei primi mesi di vita** (2, 4, 6 e 15-18) e **1 richiamo prima dell'inizio della scuola** (4-6 anni). La 5^a dose non è necessaria se la 4^a dose è stata somministrata \geq 4 anni e almeno 6 mesi dopo la terza dose.

Il **ciclo primario completo di vaccinazione per adulti** prevede l'esecuzione di **3 dosi totali**, di cui le prime 2 da somministrarsi a distanza di almeno 1 mese l'una dall'altra, e la 3^a 6-12 mesi dopo la 2^a.

I **richiami vaccinali vanno effettuati con cadenza decennale per tutta la vita; nel caso in cui non si conosca lo stato vaccinale del soggetto** o non sia possibile reperire un'adeguata documentazione, si procede vaccinando con un **ciclo completo di 3 dosi**, come se il soggetto non fosse mai stato vaccinato in precedenza. In caso di esecuzione incompleta del ciclo vaccinale, questo viene completato con la dose mancante e con i regolari richiami vaccinali decennali.



DIFTERITE TETANO PERTOSSE

INDICAZIONI DA SITI/AMD/SID PER PAZIENTI DIABETICI

Tra le vaccinazioni raccomandate dal PNPV nel soggetto adulto è inclusa anche quella anti-dTpa con richiamo decennale che deve essere offerta in maniera attiva.

Sebbene i **soggetti diabetici** non vengano specificamente indicati come destinatari della vaccinazione tra gli individui adulti (di età 19-64 anni) per i quali è opportuna la somministrazione periodica (ogni 10 anni) della vaccinazione anti-dTpa (diversamente dai Centers for Disease Control and Prevention statunitense, che li annovera tra i destinatari di tale vaccino), **la loro inclusione in tale categoria è da considerarsi implicita** in considerazione dell'aumentata suscettibilità dei pazienti diabetici a sviluppare patologie infettive severe/complicate^{48,51}; infatti il diabete, con il **23,9%** dei casi, è una delle condizioni sottostanti alle infezioni di *B. pertussis* che causano **pertosse grave, che richiede ricovero ospedaliero**^{52,53}.

(48) Papagianni M et al. *Herpes Zoster and Diabetes Mellitus: A Review*. Diabetes Ther. 2018 Apr;9(2):545-50.

(51) Goeijenbier M et. al. *Benefits of flu vaccination for persons with diabetes mellitus: A review*. Vaccine 35 (2017) 5095–01.

(52) CDC. *Diabetes Type 1 and Type 2 and Adult Vaccination*. Disponibile on line su <https://www.cdc.gov/vaccines/adults/rec-vac/health-conditions/diabetes.html>

(53) Mbayei SA et al. *Severe Pertussis Infections in the United States, 2011-2015*. Clin Infect Dis. 2019 Jul 2;69(2):218-26.



DIFTERITE TETANO PERTOSSE INDICAZIONI DA SITI/AMD/SID PER PAZIENTI DIABETICI

Il vaccino anti-dTpa è inoltre indicato in **gravidanza** possibilmente tra la **27^a e la 33^a settimana**, e il booster deve essere ripetuto ad ogni gravidanza, anche in caso di gravidanze temporalmente ravvicinate; la condizione di diabete gravidico non controindica la vaccinazione.

Pertanto, **si raccomanda di indirizzare il soggetto diabetico, anche se già immunizzato, alla somministrazione di una dose di vaccino anti-dTpa ogni 10 anni, e ad ogni gravidanza, come previsto per la popolazione generale.**

In particolare per il **soggetto diabetico** è opportuno applicare strategie *ad hoc* di **vaccinazione** che devono comprendere anche **attività di «mop-up» (ricerca attiva/recupero) delle vaccinazioni previste per la popolazione generale, procedendo alla somministrazione delle dosi di vaccino necessarie per l'immunizzazione⁸.**

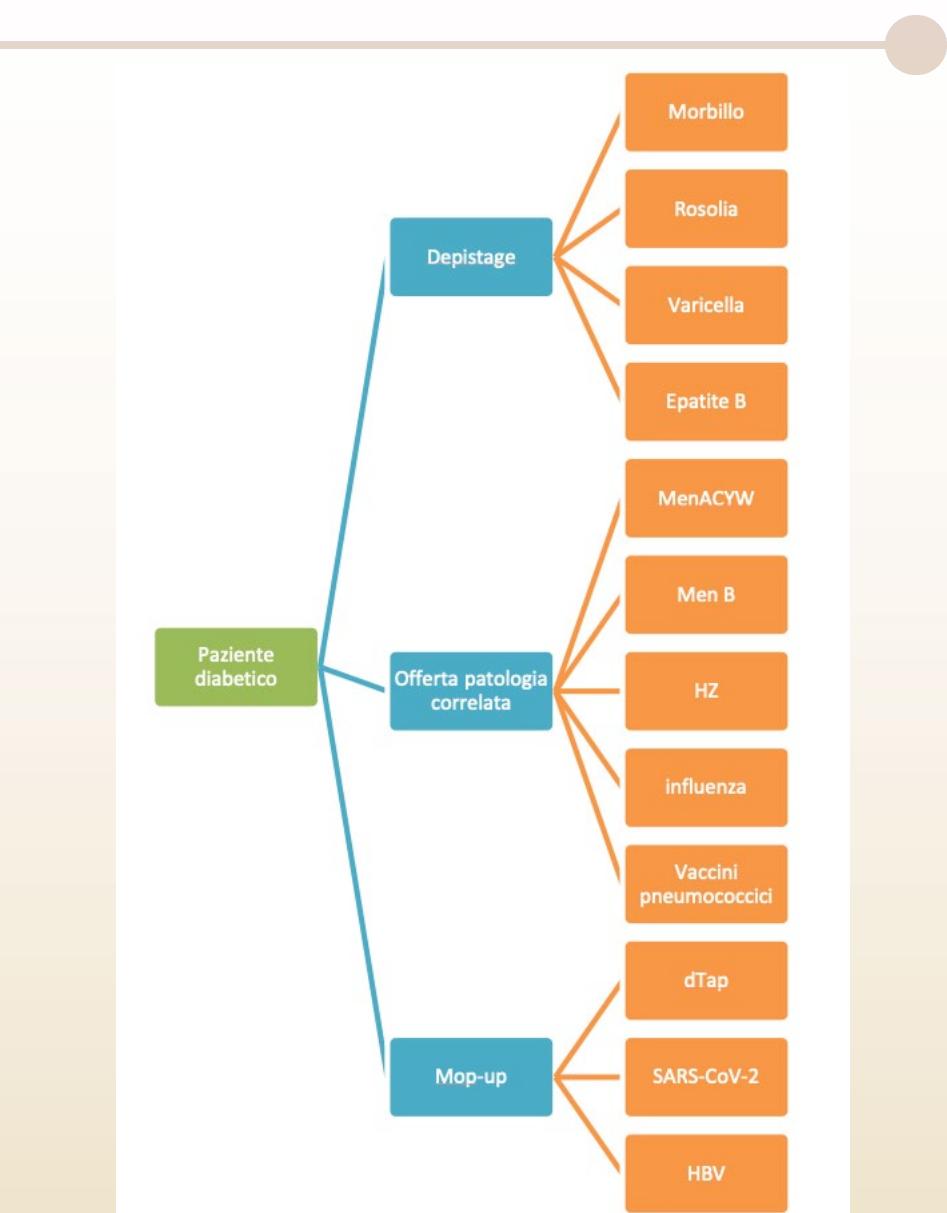
●●● STRATEGIA VACCINALE PER PAZIENTI DIABETICI

INDICAZIONI DA SITI/AMD/SID

Nella programmazione delle attività di vaccinazione dei soggetti diabetici è opportuno distinguere tre strategie:

- 1. Depistage** (valutazione della storia vaccinale e immunologica ed eventuale intervento di immunizzazione): ad esempio, MPR, Varicella, HBV*
- 2. Mop-up** (vaccinazioni che il diabetico dovrebbe eseguire comunque, in comune con la popolazione generale e che potrebbe essere occasione di controllare): ad esempio, dTpa, HBV*, SARS-CoV-2
- 3. Offerta vaccinale patologia-correlata**: ad esempio, influenza, PCV13, PPSV23, HZ, Men ACYW, Men B, HiB

*in base all'età.



Carocci  editore