

# **Consensus Statement Intersocietaria**

## **Vaccinazioni Raccomandate Nel Paziente Diabetico Adulto**

Associazione Medici Diabetologi (AMD) [Dr. Di Bartolo Paolo e Dr. Mannino Domenico, per conto del Direttivo AMD]

Federazione Italiana Medici Medicina Generale (FIMMG) [Dr.ssa Alti Elisabetta, per conto del Direttivo FIMMG]

Società Italiana di Diabetologia (SID) [Prof. Purrello Francesco e Prof. Sesti Giorgio, per conto del Direttivo SID]

Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie (SIMG) [Dr. Sessa Aurelio, per conto del Direttivo SIMG]

Società Italiana di Igiene, Medicina Preventiva e Sanità Pubblica (SIItI) [Dr. Francia Fausto e Prof. Icardi Giancarlo, per conto del Direttivo SIItI]

### **Sommario:**

1. Introduzione
2. Suscettibilità alle infezioni del paziente con diabete mellito
3. Impatto dell'influenza e benefici della vaccinazione nel soggetto diabetico
4. Infezioni da pneumococco e valore della vaccinazione nell'individuo con diabete
5. Herpes Zoster nel paziente diabetico: impatto clinico e ruolo della vaccinazione
6. Vaccinazione anti-meningococcica e anti-difterite-tetano-pertosse nel soggetto con diabete
7. Bibliografia
8. Raccomandazioni intersocietarie per la vaccinazione nel paziente diabetico adulto

## 1. Introduzione:

Il diabete mellito rappresenta un'importante problematica di sanità pubblica a livello mondiale, come testimoniato dal numero di casi di malattia più che raddoppiato negli ultimi 20 anni. <sup>1</sup>

Infatti, come riportato dall'*International Diabetes Federation (IDF)*, nel 2015 erano 415 milioni le persone con una diagnosi di diabete, numero tuttavia destinato ad aumentare ulteriormente entro il 2040, quando le proiezioni indicano in ben 642 milioni i soggetti che saranno affetti da diabete a livello globale. <sup>1</sup>

Il *burden* del diabete mellito è principalmente correlato alle complicanze croniche della patologia, responsabili di elevati costi sul piano sociale, sanitario ed economico. <sup>2</sup>

## 2. Suscettibilità alle infezioni del paziente con diabete mellito

In un contesto di elevato impatto epidemiologico e clinico-sanitario associato alla patologia diabetica, si inserisce l'evidenza di un'aumentata suscettibilità dei pazienti diabetici nei confronti delle infezioni. <sup>3-5</sup>

E' infatti, generalmente accettato che il diabete mellito si associ ad un'aumentata incidenza di alcune infezioni, o ad una maggiore severità e/o frequenza di complicanze correlate a tali patologie. <sup>4</sup>

Tale evidenza è stata confermata da alcuni lavori della letteratura che hanno mostrato come i pazienti diabetici presentino un significativo incremento del rischio relativo (RR) di ospedalizzazione (RR: 2,17 [p < 0,0001]) o di decesso (RR: 1,92 [p < 0,0001]) per patologia infettiva rispetto ai soggetti euglicemici. <sup>6</sup>

La presenza del diabete aumentata la suscettibilità, e peggiora il decorso, di un'ampia gamma di patologie infettive, comprese quelle a carico dell'apparato respiratorio come polmonite e influenza. <sup>4</sup>

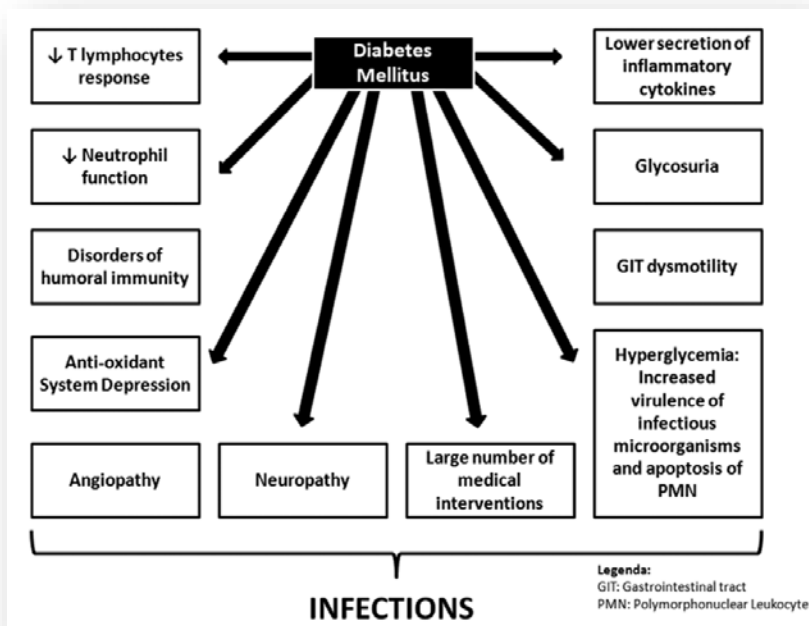
Infatti studi condotti in soggetti diabetici hanno documentato un rischio relativo di ospedalizzazione/visita medica o di mortalità correlate a polmonite, rispettivamente, di 1,48 (p < 0,0001) e di 1,4-1,9. <sup>4,6</sup>

Si ritiene che molteplici meccanismi siano implicati nell'aumentata suscettibilità del paziente diabetico alle infezioni, secondari all'iperglicemia cronica (figura 1). <sup>3</sup>

Questi comprendono un deficit della funzione neutrofila (riduzione della chemiotassi e dell'attività fagocitica), un'aumentata apoptosi dei neutrofili, un ridotto rilascio di citochine infiammatorie, disordini della risposta umorale e di quella mediata da linfociti T, una depressione del sistema anti-ossidante. <sup>3,5</sup>

L'esistenza di difetti a carico della funzione polmonare, secondari ad alterazioni strutturali e funzionali del polmone, associate al diabete, rappresenta un ulteriore meccanismo ritenuto responsabile dell'aumentata suscettibilità dei soggetti diabetici nei confronti delle infezioni. <sup>3,4</sup>

Anche il diabete di per sé contribuisce - in maniera diretta e/o indiretta - a rendere il paziente diabetico a maggior rischio di insorgenza di infezioni e di decorso più severo delle stesse, attraverso, da un lato, le complicanze croniche - di natura angiopatica e neuropatica - e dall'altro, l'iperglicemia cronica che si associa ad una maggiore virulenza degli agenti infettivi, e ad un incremento dell'apoptosi neutrofila. <sup>3</sup>



**Figura 1:** Fisiopatologia delle infezioni associate al diabete mellito <sup>3</sup>

**Punti chiave:**

- ✓ Il soggetto diabetico presenta un'umentata suscettibilità nei confronti delle infezioni <sup>3-5</sup>
- ✓ Il diabete si associa a un decorso più severo di diverse patologie infettive, con un aumentato rischio di ospedalizzazione e decesso rispetto ai soggetti euglicemici <sup>4,6</sup>
- ✓ Molteplici meccanismi, secondari all'iperglicemia cronica, sono implicati nella più alta frequenza e severità delle infezioni nel paziente diabetico <sup>3</sup>

**3. Impatto dell'influenza e benefici della vaccinazione nel soggetto diabetico**

L'influenza rientra, a pieno titolo, nel ventaglio di patologie infettive verso cui il paziente diabetico risulta maggiormente suscettibile in termini sia di incidenza che di severità di decorso clinico. <sup>3,4</sup>

A riguardo, uno studio pubblicato nel 2014 da Lau et al. ha evidenziato come soggetti diabetici in età lavorativa presentassero, rispetto agli individui euglicemici, un rischio aumentato del 6% di ospedalizzazioni per tutte le cause associate all'influenza. <sup>7</sup>

Oltre ai meccanismi sopra riportati, all'aumentata suscettibilità e severità del decorso clinico dell'influenza nel soggetto diabetico, concorrono anche fattori quali l'obesità, le comorbosità e le oscillazioni glicemiche. <sup>4</sup>

Diversi lavori disponibili in letteratura hanno evidenziato un elevato *burden* dell'influenza nel paziente diabetico come, ad es., uno studio canadese, pubblicato nel 2010 su *Diabetes Care*, che ha mostrato come la presenza di diabete (tipo 1 o tipo 2) fosse associato a un incremento di tre volte del rischio di ospedalizzazione e di quattro volte di ricovero in terapia intensiva. <sup>8</sup>

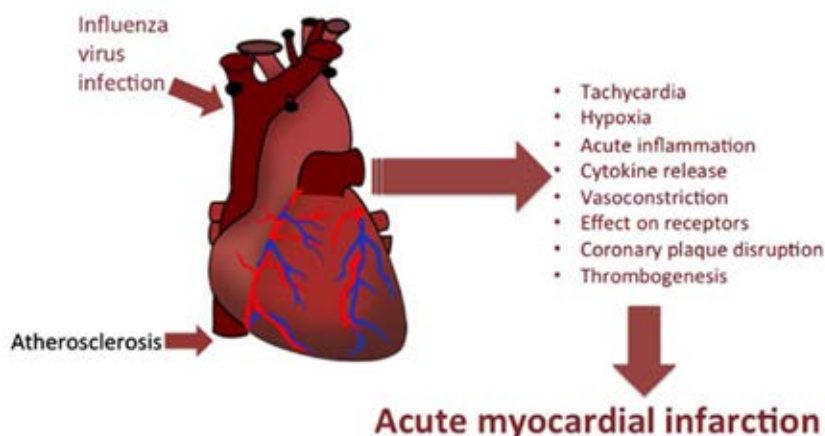
In accordo con quanto riportato dallo studio canadese sopra descritto, una revisione sistematica e meta-analisi della letteratura, pubblicata da Mertz et al., ha mostrato come, nelle persone con evidenza clinica di

patologia influenzale, il diabete si associasse ad un rischio aumentato di quattro volte di ospedalizzazioni per tutte le cause e a un rischio raddoppiato di mortalità per tutte le cause.<sup>9</sup>

L'aumentata morbilità e mortalità correlate all'influenza nel soggetto diabetico possono, almeno in parte, essere ascritte anche agli effetti negativi della sindrome influenzale a carico del sistema cardiovascolare.

Infatti, uno studio di recente pubblicato su *NEJM* - che ha coinvolto una popolazione di soggetti ad aumentato rischio cardiovascolare - ha documentato come in tali individui, metà dei quali affetti da diabete, l'influenza confermata con esami di laboratorio fosse associata ad un rischio sei volte maggiore di ospedalizzazione per infarto miocardico acuto nei primi sette giorni dalla diagnosi dell'infezione.<sup>10</sup>

E' stato infatti ipotizzato che l'influenza contribuisca a precipitare un evento cardiovascolare attraverso differenti meccanismi, in grado di esacerbare un quadro aterosclerotico, tra i quali il rilascio di citochine durante il processo infiammatorio acuto - con attivazione di uno stato pro-trombotico - , il danneggiamento della placca aterosclerotica, l'insorgenza di ipossia, tachicardia, vasocostrizione (secondaria all'iperattività del sistema nervoso simpatico), unitamente ad un effetto lesivo diretto del virus influenzale a livello miocardico (figura 2).<sup>11</sup>



**Figura 2:** Meccanismi attraverso cui l'influenza può causare un infarto miocardico acuto<sup>11</sup>

Evidenze a favore di importanti benefici della vaccinazione antinfluenzale in pazienti affetti da diabete sono disponibili in letteratura, e derivano da diversi studi (nove, complessivamente, di cui due di tipo caso-controllo e sette di natura retrospettiva) condotti in tali individui.<sup>1</sup>

A riguardo, uno studio caso-controllo, condotto nel Regno Unito, ha mostrato come la vaccinazione antinfluenzale era associata ad una riduzione del 79% del rischio di ospedalizzazione per polmonite, bronchite, influenza, chetoacidosi diabetica e diabete senza complicanze durante due stagioni influenzali.<sup>12</sup>

Uno studio retrospettivo, pubblicato di recente da Vamos et al., che ha incluso circa 125.000 pazienti con diabete di tipo 2, ha documentato - in un periodo valutato di sette stagioni influenzali - come la vaccinazione antinfluenzale fosse associata ad una significativa riduzione del rischio di ospedalizzazione per ictus (del 30%) (RR: 0,70; intervallo di confidenza [IC]: 0,53-0,91), scompenso cardiaco (del 22%) (RR: 0,78; IC: 0,65-0,92), polmonite o influenza (del 15%) (RR: 0,85; IC: 0,74-0,99), e mortalità per tutte le cause (24%) (RR:0,76; IC: 0,65-0,83).<sup>13</sup>

Miglioramento degli *outcome* cardiovascolari nel soggetto diabetico che ha ricevuto la vaccinazione antinfluenzale che è da ascrivere alla prevenzione dello sviluppo di influenza, e pertanto alla mancata

attivazione di quei meccanismi deleteri (sopra descritti) - diretti e indiretti - associati alla sindrome influenzale.

A tal riguardo, infatti la letteratura riporta una rilevante efficacia - di entità simile a quella di comprovate e consolidate misure di prevenzione cardiovascolare (terapia con statine e/o con antipertensivi, cessazione del fumo di sigaretta) - della vaccinazione antinfluenzale nella prevenzione di eventi cardiovascolari nel paziente diabetico (tabella 1).<sup>11</sup>

Intervento coronarico	Prevenzione	Efficacia/effectiveness intervento contro l'infarto miocardico acuto (%)
Cessazione fumo sigaretta	Secondaria	32-43
Statine	Secondaria	19-30
Farmaci antipertensivi	Secondaria	17-25
Vaccino antinfluenzale	Secondaria	15-45

**Tabella 1:** Efficacia di comprovate misure cardiovascolari e del vaccino antinfluenzale nella prevenzione dell'infarto miocardico (tratta da referenza 11)

Evidenze sui benefici della vaccinazione antinfluenzale sono disponibili in letteratura anche nei soggetti diabetici anziani, come documentato da uno studio retrospettivo di coorte che ha evidenziato come il gruppo di ultra-65enni (n=4.454) vaccinato nei confronti dell'influenza abbia presentato, rispetto alla coorte di pari età (n=4.571) non sottoposta a tale vaccinazione, una più bassa incidenza di episodi influenzali, polmonitici e di insufficienza respiratoria.<sup>14</sup>

La vaccinazione antinfluenzale si è inoltre associata a un rischio significativamente minore di ospedalizzazione (del 12%) (RR: 0,88; IC: 0,81-0,96), di ricovero in terapia intensiva (del 70%) (RR: 0,30; IC: 0,19-0,47) e, infine, di decesso (del 56%) (RR: 0,44; IC: 0,36-0,54); vaccinazione che si è inoltre dimostrata costo-efficace, accompagnandosi a minori costi di ospedalizzazione nella coorte anziana vaccinata.<sup>14</sup>

A supporto dell'efficacia della vaccinazione antinfluenzale nei pazienti affetti da diabete vi è l'evidenza in letteratura della conservata capacità di tali individui di ottenere un'efficace risposta anticorpale, simile a quella dei soggetti euglicemici, in seguito alla somministrazione del vaccino antinfluenzale.<sup>1,15</sup>

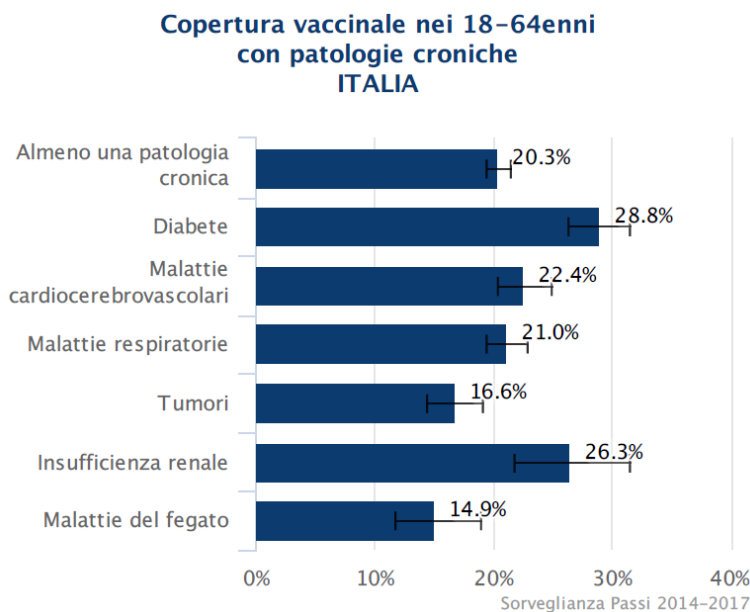
In considerazione dell'aumentato rischio di complicanze correlate all'influenza, la vaccinazione antinfluenzale viene raccomandata in tutti i soggetti diabetici (di tipo 1 o tipo 2) a partire dai 6 mesi di età, da organismi sia internazionali che nazionali come il Ministero della Salute e le società scientifiche in ambito diabetologico AMD e SID.<sup>16-19</sup>

In Italia, la Circolare Ministeriale 2018 e il Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale (PNPV) 2017-19 prevedono un'offerta attiva e gratuita della vaccinazione antinfluenzale per il paziente diabetico, in quanto appartenente alla categoria di soggetti a rischio, fissando obiettivi - minimo e ottimale - di copertura vaccinale al 75% e al 95%, rispettivamente.<sup>17,18</sup>

Nonostante l'aumentato rischio di forme complicate/severe di influenza, e i documentati benefici clinici della vaccinazione antinfluenzale, in Italia gli attuali livelli di copertura vaccinale nei soggetti diabetici risultano distanti dai target fissati a livello ministeriale in tali individui.<sup>17,18,20</sup>

Infatti, secondo gli ultimi dati del sistema di sorveglianza PASSI, relativi al periodo 2014-2017, l'attuale livello di copertura vaccinale antinfluenzale si attesta al 28% nel soggetto diabetico di età tra 18 e 64 anni (figura 3)

(eleggibile quindi alla vaccinazione contro l'influenza in virtù, esclusivamente, della presenza di diabete come condizione di rischio).<sup>20</sup>



**Figura 3:** Coperture vaccinali in Italia in soggetti adulti 18-64 anni con malattie croniche (Sorveglianza PASSI 2014-2017)<sup>20</sup>

Di contro, negli individui ultra-65enni (nei quali la raccomandazione alla vaccinazione contro l'influenza è legata all'età avanzata), i livelli di copertura vaccinale antinfluenzale si attestano al 52% (dato relativo alla stagione 2016-2017), non essendo tuttavia disponibile, ad oggi, una stratificazione per patologie croniche come il diabete.<sup>18,19</sup>

La stagione influenzale 2017-2018 ha confermato l'elevato *burden* dell'influenza nei pazienti con diabete (e in generale con malattie croniche), come documentato in Italia dai dati dell'Istituto Superiore di Sanità che hanno mostrato come l'84% dei casi complicati/gravi di influenza (che hanno necessitato di ricovero in terapia intensiva) si sono verificati in soggetti affetti da almeno una patologia cronica come diabete, malattie cardiovascolari o respiratorie.<sup>21</sup>

Lavori pubblicati di recente hanno evidenziato come nel soggetto diabetico il ridotto *uptake* della vaccinazione antinfluenzale sia da correlare ad alcuni fattori, tra cui il non considerarsi a maggior rischio di complicanze associate all'influenza, il timore di effetti collaterali legati al vaccino, la scarsa conoscenza/consapevolezza dei benefici della vaccinazione antinfluenzale.<sup>22</sup>

Di contro, l'età avanzata, un regolare contatto con lo specialista diabetologo, un maggior numero di visite dal Medico di Medicina Generale (MMG), un più alto numero di precedenti vaccinazioni antinfluenzali, una pregressa vaccinazione anti-pneumococcica, la presenza di comorbidità (es. patologie respiratorie croniche), un diabete di più lunga durata, rappresentano i principali fattori associati a una maggiore probabilità di accesso alla vaccinazione antinfluenzale nel soggetto diabetico.<sup>22,23</sup>

La presenza tra i fattori sopra elencati del contatto con il diabetologo e l'MMG, evidenzia la centralità del ruolo svolto sia dallo specialista che dall'MMG nel collaborare a fornire un adeguato *counseling* vaccinale e a raccomandare in maniera efficace la vaccinazione antinfluenzale al paziente diabetico.<sup>22,23</sup>

In Italia, la ricerca del Censis, pubblicata lo scorso anno, inerente le conoscenze, gli atteggiamenti e i comportamenti degli italiani ultra-50enni sull'influenza e la propensione alla vaccinazione antinfluenzale, ha

mostrato come, sebbene sia l'influenza che la vaccinazione siano ampiamente conosciute dalla popolazione, persista un importante *gap* di conoscenza nei confronti dell'aumentato rischio di decesso per le complicanze correlate all'influenza, aspetto noto infatti solo al 43% degli italiani *over 50*.<sup>24</sup>

L'indagine del Censis ha evidenziato come l'MMG svolga un ruolo centrale nei confronti della scelta dell'individuo di aderire alla vaccinazione antinfluenzale, al fine di prevenire la sindrome influenzale e le sue complicanze, come si evince dal fatto che il 63% del campione valutato abbia ricevuto informazioni sulla vaccinazione antinfluenzale dall'MMG, e che l'85% dei soggetti vaccinati contro l'influenza, nella stagione 2016-2017, siano stati vaccinati presso l'ambulatorio dell'MMG.<sup>24</sup>

#### **Punti chiave:**

- ✓ **Aumentata suscettibilità e severità dell'influenza nel soggetto con diabete**<sup>3,4</sup>
- ✓ **Il paziente diabetico affetto da influenza presenta un aumentato rischio di infarto miocardico, ricoveri in terapia intensiva, ospedalizzazione e mortalità per tutte le cause**<sup>8-10</sup>
- ✓ **La vaccinazione antinfluenzale si associa a un significativo miglioramento degli *outcome* nel soggetto diabetico, riducendo il rischio di ospedalizzazione per ictus, scompenso cardiaco, influenza/polmonite e la mortalità per tutte le cause**<sup>13</sup>
- ✓ **Vaccinazione antinfluenzale risultata parimenti efficace a comprovate misure (farmacologiche e non) di prevenzione cardiovascolare nel ridurre il rischio di infarto miocardico**<sup>11</sup>
- ✓ **Coperture vaccinali nel soggetto diabetico tra 18 e 64 anni risultano inferiori al 30%, nonostante l'antinfluenzale venga offerta gratuitamente e sia raccomandata da Ministero della Salute e società scientifiche**<sup>17-20</sup>
- ✓ **Indagine Censis 2017 e letteratura hanno evidenziato ruolo centrale del *counseling* di MMG e diabetologi nel favorire l'accesso alla vaccinazione antinfluenzale del soggetto diabetico**<sup>22-24</sup>

#### **4. Infezioni da pneumococco e valore della vaccinazione nell'individuo con diabete**

Studi condotti nel soggetto affetto da diabete hanno documentato come vi sia un'aumentata suscettibilità a sviluppare anche polmonite pneumococcica e patologia pneumococcica invasiva, responsabili di aumentati tassi di mortalità ed elevati costi sanitari.<sup>25,26</sup>

A riguardo, evidenze disponibili in letteratura indicano come la presenza di diabete si associ a un rischio aumentato fino a 1,4 di polmonite pneumococcica e da 1,4 a 4,6 di malattia invasiva da pneumococco.<sup>25</sup>

E' stato inoltre descritto come il rischio di ospedalizzazione correlata a polmonite nel soggetto diabetico risulti più alto in presenza di fattori tra i quali diabete di lunga durata, inadeguato controllo glicemico.<sup>25</sup>

Un recente studio, spagnolo, osservazionale retrospettivo - basato su oltre 900.000 ricoveri per polmonite comunitaria (CAP - *community acquired pneumonia*), valutati in un arco di 10 anni - ha mostrato un'aumentata incidenza di ospedalizzazioni durante l'intero periodo valutato nei soggetti con diabete rispetto agli individui euglicemici.<sup>27</sup>

E' stato ipotizzato come l'aumentata suscettibilità del soggetto diabetico nei confronti della polmonite pneumococcica e della patologia pneumococcica invasiva sia la conseguenza degli effetti deleteri dell'iperglicemia sulla funzione immunitaria e/o polmonare.<sup>25</sup>

Patologia pneumococcica che si caratterizza anche per un importante impatto in termini economici, con costi diretti totali di circa 3,7 miliardi di dollari all'anno stimati in soggetti adulti statunitensi di età > 50 anni.<sup>17</sup>

A riguardo, l'*European Respiratory Society* stima che i costi economici della polmonite nei 51 paesi della regione europea dell'OMS siano superiori ai 10 miliardi di euro, con i costi legati alla gestione ospedaliera valutabili intorno a 6 miliardi di euro all'anno.<sup>17</sup>

In considerazione dell'elevato *burden* - clinico ed economico - della polmonite pneumococcica (e della patologia pneumococcica invasiva) nel paziente con diabete, la vaccinazione anti-pneumococcica ricopre un ruolo cruciale nella prevenzione dell'infezione e delle complicanze e costi ad essa correlati.

Importanti evidenze a favore dell'efficacia della vaccinazione anti-pneumococcica nei soggetti affetti da diabete sono emerse da due *post-hoc* analisi di uno studio olandese - denominato *CAPiTA* (*Community-Acquired Pneumonia immunization Trial in Adults*) - randomizzato, controllato (*versus* placebo), e che ha coinvolto circa 85.000 individui ultra-65enni (dei quali circa la metà affetti da malattie croniche, tra cui il diabete).<sup>26,28</sup>

Una *post-hoc* analisi dello studio *CAPiTA*, pubblicata da Suaya et al., ha documentato un'efficacia del vaccino anti-pneumococcico coniugato 13-valente (PCV13) statisticamente superiore, e prolungata nel tempo (circa 4 anni di follow-up), rispetto a placebo, nella prevenzione sia di un primo che di tutti gli episodi di polmonite pneumococcica in soggetti con patologie croniche tra cui il diabete.<sup>26</sup>

Un'ulteriore *post-hoc* analisi dello stesso *trial*, pubblicata da Huijts et al., ha invece evidenziato come la presenza di diabete si associasse ad un'efficacia vaccinale significativamente maggiore nei pazienti anziani affetti da tale patologia rispetto agli individui euglicemici di pari età.<sup>28</sup>

L'efficacia della vaccinazione anti-pneumococcica in soggetti con diabete è stata documentata anche da uno studio retrospettivo di coorte, condotto in circa 67.000 pazienti diabetici ultra-65enni, che - utilizzando dati, relativi al periodo 2000-2009, tratti dal *Taiwanese National Health Insurance Research Database*, - ha mostrato un minor rischio (inferiore del 14%) di infezione pneumococcica invasiva nel gruppo che aveva ricevuto il vaccino anti-pneumococcico 23-valente (PPV23) rispetto alla coorte non vaccinata con PPV23.<sup>29</sup> La vaccinazione anti-pneumococcica si era anche associata ad un minor rischio di ospedalizzazione e insufficienza respiratoria, più breve durata di degenza ospedaliera e costi inferiori nei soggetti vaccinati con PPV23 rispetto a quelli non esposti al vaccino.<sup>29</sup> Tale studio aveva inoltre evidenziato dei maggiori benefici sul piano clinico e farmaco-economico nei pazienti diabetici ultra-65enni che avevano ricevuto sia la vaccinazione anti-pneumococcica che quella antinfluenzale.<sup>29</sup>

Studi che hanno confrontato pazienti diabetici e individui con normale omeostasi glicemica in termini di risposta immunitaria alla vaccinazione anti-pneumococcica, hanno documentato risposte anticorpali (titoli) di entità simile tra i due gruppi.<sup>30-32</sup>

Anche sul piano della *safety*, non sono emerse significative differenze di incidenza e intensità delle reazioni avverse tra soggetti diabetici e individui euglicemici esposti al vaccino anti-pneumococcico.<sup>30</sup>

La vaccinazione anti-pneumococcica è attualmente raccomandata nel soggetto affetto da diabete mellito (di tipo 1 o di tipo 2), sia dal PNPV 2017-19 che dai nuovi Standard Italiani AMD-SID per la Cura del Diabete Mellito 2018.<sup>17,19</sup>

A riguardo, viene raccomandata di eseguire, almeno una volta nella vita, la vaccinazione anti-pneumococcica nei soggetti adulti con diabete, con una singola rivaccinazione per gli individui di età > 64 anni che abbiano già effettuato una prima vaccinazione anti-pneumococcica oltre 5 anni prima.<sup>17,19</sup>

Come riportato nell'attuale PNPV, la vaccinazione anti-pneumococcica può essere offerta contestualmente all'anti-influenzale, ma può essere anche somministrata in maniera indipendente, e in qualsiasi stagione dell'anno, anche perché mentre l'anti-influenzale deve essere ripetuta ogni stagione, l'anti-pneumococcica viene somministrata secondo le attuali indicazioni in dose singola una sola volta nel corso della vita.<sup>17</sup>



Nonostante l'aumentata suscettibilità dei soggetti affetti da patologie croniche come il diabete a sviluppare la polmonite pneumococcica e la malattia pneumococcica invasiva, e i documentati benefici della vaccinazione anti-pneumococcica in tali individui, in Italia le attuali coperture vaccinali risultano ancora al di sotto del target del 75% fissato dal PNPV 2017-19.<sup>17,33</sup>

Sebbene, infatti, i dati di copertura vaccinale anti-pneumococcica non vengano raccolti di routine, nei soggetti anziani le coperture sono relativamente basse e comprese tra 0,7% e 50%, nelle diverse regioni.<sup>33</sup>

In tal senso, tra gli obiettivi dell'attuale PNPV vi è, per il triennio 2017-19, l'obiettivo di incremento graduale e progressivo di copertura vaccinale anti-pneumococcica, fino a raggiungere, nel 2019, quota 75%.<sup>17</sup>

A riguardo, alcuni studi hanno evidenziato come, se da un lato la raccomandazione ad opera degli MMG nei confronti della vaccinazione anti-pneumococcica risultava essere un significativo fattore predittivo di accesso a tale vaccinazione in soggetti con diabete, dall'altro, la ridotta consapevolezza/conoscenza delle raccomandazioni alla vaccinazione anti-pneumococcica nei pazienti diabetici, la presenza di timori (sia dei pazienti che degli operatori sanitari) di possibili eventi avversi determinati dalla vaccinazione rappresentavano, invece, importanti fattori in grado di ridurre l'*uptake* della vaccinazione anti-pneumococcica in tale categoria a rischio.<sup>34,35</sup>

#### **Punti chiave:**

- ✓ **Il paziente diabetico presenta un aumentato rischio di polmonite pneumococcica e infezione pneumococcica invasiva**<sup>25</sup>
- ✓ **Il diabete è associato a un'aumentata incidenza di ospedalizzazioni secondarie a polmonite pneumococcica**<sup>25</sup>
- ✓ **La vaccinazione anti-pneumococcica è raccomandata sia dal Ministero della Salute che dalle società scientifiche**<sup>17,19</sup>
- ✓ **Nel soggetto diabetico la vaccinazione anti-pneumococcica è associata a riduzione del rischio di polmonite, ricoveri, insufficienza respiratoria e a minore durata di degenza ospedaliera**<sup>26,29</sup>
- ✓ **Nonostante i benefici della vaccinazione anti-pneumococcica, le attuali coperture in Italia sono al di sotto del target ministeriale del 75%**<sup>17,33</sup>
- ✓ **La raccomandazione ad opera dell'MMG è un fattore favorente l'accesso del soggetto diabetico alla vaccinazione contro lo pneumococco, mentre i timori di paziente e/o clinico verso la *safety* vaccinale rappresentano una barriera**<sup>34,35</sup>

## **5. Herpes Zoster nel paziente diabetico: impatto clinico e ruolo della vaccinazione**

Tra le vaccinazioni previste dal PNPV 2017-19 nel soggetto diabetico è compresa anche quella nei confronti dell'herpes zoster (HZ).<sup>17</sup>

Infatti, oltre alla corte degli ultra-65enni, la vaccinazione anti-HZ è raccomandata, e offerta in maniera gratuita, anche ai soggetti con patologie croniche, tra cui il diabete mellito.<sup>17</sup>

Diversi studi, di recente pubblicazione, hanno indicato come il diabete rappresenti un importante fattore di rischio per lo sviluppo sia di HZ che della sua temibile complicanza, la nevralgia post-erpetica.<sup>5</sup>

A riguardo, uno studio statunitense, pubblicato lo scorso anno, ha infatti documentato, attraverso l'esecuzione di una meta-analisi basata su 62 *trial*, come i soggetti diabetici (in particolare quelli affetti da diabete tipo 2) presentassero un rischio aumentato del 30% di sviluppare infezione da HZ.<sup>36</sup>

Un altro studio, osservazionale retrospettivo, condotto sempre da un gruppo statunitense, ha mostrato come l'incidenza di HZ e di nevralgia post-erpetica fosse significativamente aumentata, del 78% e del 50%, rispettivamente, negli individui con diabete rispetto ai soggetti euglicemici.<sup>37</sup>

In accordo con i dati sopra riportati, lo studio retrospettivo di coorte, pubblicato da Weitzman et al. - che ha utilizzato un ampio *database* israeliano - ha mostrato come l'infezione da HZ e la nevralgia post-erpetica si associavano a vari fattori/condizioni di rischio tra cui il diabete mellito.<sup>38</sup>

Inoltre, si stima come ogni anno, negli USA, ben il 13% di tutti i casi di infezione da HZ si verifichi nei soggetti con diabete, la cui presenza è stato documentato essere associata ad una maggiore severità clinica dell'infezione da HZ.<sup>5,37</sup>

Studi in letteratura, che hanno valutato il legame tra diabete e infezione da HZ, hanno mostrato come non solo il diabete tipo 2 (DMT2), ma anche il diabete tipo 1 (DMT1) rappresenti un fattore di rischio per l'infezione da HZ.<sup>5</sup>

Nell'ambito dei soggetti con diabete, è stato altresì 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 macrovascolari.<sup>5</sup>

Nel soggetto con diabete, come descritto sopra, oltre ad essere aumentato il rischio di insorgenza di nevralgia post-erpetica, vi è anche una maggiore severità e persistenza di tale sindrome algica rispetto agli individui con normale metabolismo glucidico, con importante impatto sulla qualità di vita del paziente.<sup>5</sup>

A riguardo, è stato altresì documentato come nel soggetto con diabete l'HZ risulti associato ad una peggiore qualità di vita rispetto all'individuo euglicemico.<sup>5</sup>

L'insorgenza di infezione da HZ nel paziente diabetico si associa ad un importante *burden* anche sul piano economico, come documentato da diversi studi che hanno evidenziato un maggior consumo di risorse sanitarie secondario a una più alta frequenza di visite ambulatoriali, utilizzo di farmaci antivirali, ospedalizzazioni, giornate di lavoro perse.<sup>5</sup>

E' stato inoltre dimostrato come l'infezione da HZ possa peggiorare significativamente il controllo glicemico nel paziente affetto da diabete mellito.<sup>5</sup>

La prevenzione degli episodi di infezione da HZ e della nevralgia post-erpetica si fonda sull'esecuzione della vaccinazione anti-HZ, ad oggi, basata sulla disponibilità di un vaccino vivo attenuato, attualmente in commercio, al quale si aggiungerà in futuro in Italia un nuovo vaccino ricombinante adiuvato, di recente approvato anche a livello europeo, e già attualmente impiegato negli USA negli individui eleggibili, tra i quali quelli affetti da diabete.<sup>5</sup>

Nonostante l'elevato *burden* - clinico, sociale ed economico - dell'infezione erpetica nei soggetti diabetici, gli attuali livelli di copertura vaccinale anti-HZ nei diversi paesi risultano bassi nei soggetti eleggibili, inclusi i pazienti con diabete mellito.<sup>5</sup>

In Italia la vaccinazione anti-HZ risulta attualmente raccomandata nel soggetto con diabete da diversi documenti come il PNPV 2017-19 e gli Standard Italiani AMD-SID per la Cura del Diabete Mellito 2018.<sup>17,19</sup>

PNPV 2017-19 che riporta come la vaccinazione anti-HZ sia raccomandata, e offerta attivamente, oltre alla coorte dei soggetti ultra-65enni, anche ai soggetti di età > 50 anni affetti da condizioni di rischio tra cui, appunto, il diabete mellito.<sup>17</sup>

In merito alla vaccinazione anti-HZ, l'attuale PNPV ha fissato, per il triennio 2017-19, l'obiettivo di un graduale e progressivo aumento dei livelli di copertura a livello nazionale, fino a raggiungere quota 50% nel 2019.<sup>17</sup>

#### **Punti chiave:**

- ✓ Il diabete rappresenta un importante fattore di rischio di infezione da HZ e di nevralgia post-erpetica<sup>5</sup>
- ✓ La patologia diabetica si associa a un decorso clinico più severo di infezione da HZ<sup>5</sup>
- ✓ Il paziente con diabete presenta una maggiore persistenza e severità clinica della nevralgia post-erpetica rispetto al soggetto euglicemico<sup>5</sup>
- ✓ L'infezione da HZ determina un peggioramento del controllo glicemico e della qualità di vita, ed è responsabile di aumentati costi sanitari nel soggetto diabetico<sup>5</sup>
- ✓ La vaccinazione anti-HZ è raccomandata da Ministero della Salute e società scientifiche, e offerta gratuitamente, anche negli individui ultra-50enni affetti da diabete, con l'obiettivo di aumento progressivo delle coperture vaccinali nel triennio 2017-19<sup>17,19</sup>

#### **6. Vaccinazione anti-meningococcica e anti-difterite-tetano-pertosse nel soggetto con diabete**

Nel panel di vaccinazioni raccomandate dall'attuale PNPV per il soggetto con diabete è presente anche la *vaccinazione anti-meningococcica* (nella fattispecie in presenza di DMT1), per la quale il PNPV 2017-19 riporta come i soggetti affetti da determinate patologie sono esposti ad un incrementato rischio di infezione meningococcica invasiva. Pertanto, si raccomanda l'immunizzazione con vaccino anti-meningococco coniugato nei soggetti affetti da condizioni patologiche tra cui, appunto, il diabete di tipo 1.<sup>17</sup>

Tale raccomandazione vaccinale è stata inserita, per la prima volta, - rappresentando pertanto una delle principali novità del capitolo vaccinazioni - anche nei nuovi Standard Italiani AMD-SID per la Cura del Diabete Mellito 2018 che, infatti, raccomandano l'esecuzione della vaccinazione anti-meningococcica in tutti i pazienti con DMT1.<sup>19</sup>

Tra le vaccinazioni raccomandate dal PNPV 2017-19 nel soggetto adulto è inclusa anche quella verso *difterite-tetano-pertosse (dTp)*, con richiamo decennale, e con dosaggio per adulto, che deve essere offerta in maniera attiva.<sup>17</sup>

Sebbene l'attuale PNPV non menzioni i soggetti diabetici tra gli individui adulti (di età 19-64 anni) per i quali è opportuna la somministrazione periodica (ogni 10 anni) della vaccinazione anti-dTp, diversamente dal CDC (*Centers for Disease Control and Prevention*) statunitense che fa, invece, specificamente riferimento a tali pazienti come destinatari di tale vaccinazione, risulta tuttavia implicito come gli individui con diabete rientrino, a pieno titolo, tra i soggetti per i quali è raccomandata (dal PNPV 2017-19) la vaccinazione anti-dTp, in considerazione dell'aumentata suscettibilità dei pazienti diabetici a sviluppare patologie infettive severe/complicate.<sup>3-5,16-17</sup>

#### **7. Bibliografia**

1. Dos Santos G. et al. Immunogenicity, safety, and effectiveness of seasonal influenza vaccination in patients with diabetes mellitus: A systematic review. *Hum Vaccin Immunother.* 2018.
2. Amos AF. et al. The rising global burden of diabetes and its complications: estimates and projections to the year 2010. *Diabet Med.* 1997.
3. Casqueiro J. et. al. Infections in patients with diabetes mellitus: A review of pathogenesis. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism / 2012 / Vol 16 / Supplement 1.*

4. Goeijenbier M. et al. Benefits of flu vaccination for persons with diabetes mellitus: A review. *Vaccine* 35 (2017) 5095–5101.
5. Papagianni M. et al. Herpes Zoster and Diabetes Mellitus: A Review. *Diabetes Ther* (2018) 9:545–550.
6. Shah BR. et al. Quantifying the Risk of Infectious Diseases for People With Diabetes. *Diabetes Care* 26:510–513, 2003.
7. Lau D. et al. Working-age adults with diabetes experience greater susceptibility to seasonal influenza: a population-based cohort study. *Diabetologia* (2014) 57:690–698.
8. Allard R. et al. Diabetes and the Severity of Pandemic Influenza A (H1N1) Infection. *Diabetes Care* 33:1491–1493, 2010.
9. Mertz D. et al. Populations at risk for severe or complicated influenza illness: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2013;347:f5061.
10. Kwong JC. et al. Acute Myocardial Infarction after Laboratory-Confirmed Influenza Infection. *N Engl J Med* 378;4. January 2018.
11. MacIntyre CR. et al. Influenza vaccine as a coronary intervention for prevention of myocardial infarction. *Heart* 2016;102:1953–1956.
12. Colquhoun AJ. et al. Effectiveness of influenza vaccine in reducing hospital admissions in people with diabetes. *Epidemiol. Infect.* (1997), 119, 335±341.
13. Vamos EP. 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).
14. Kuan Wang I. et al. Effectiveness of influenza vaccination in elderly diabetic patients: A retrospective cohort study. *Vaccine* 31 (2013) 718– 724.
15. Sheridan PA. et al. The antibody response to influenza vaccination is not impaired in type 2 diabetics. *Vaccine*. 2015 June 26; 33(29): 3306–3313.
16. Centers for Disease Control and prevention (CDC). Seasonal Influenza (Flu). <https://www.cdc.gov/flu/diabetes/index.htm>
17. Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale (PNPV) 2017-19. 18-2-2017.
18. Ministero della Salute. Direzione Generale della Prevenzione Sanitaria. Prevenzione e controllo dell'influenza: raccomandazioni per la stagione 2018-2019. 30 maggio 2018.
19. AMD e SID: Standard Italiani per la Cura del Diabete Mellito 2018.
20. Sistema Sorveglianza PASSI. Coperture vaccinali antinfluenzale malati cronici adulti (18-64 anni). [www.epicentro.iss.it/passi/dati/VaccinazioneAntinfluenzale.asp](http://www.epicentro.iss.it/passi/dati/VaccinazioneAntinfluenzale.asp)
21. Istituto Superiore di Sanità. Monitoraggio dell'andamento delle forme gravi e complicate di influenza confermata (2017-18). [http://www.epicentro.iss.it/problemi/influenza/FluNews/FluNews\\_2018-17.pdf](http://www.epicentro.iss.it/problemi/influenza/FluNews/FluNews_2018-17.pdf)
22. Jiménez-García R. et al. Influenza vaccination in people with type 2 diabetes, coverage, predictors of uptake, and perceptions. Result of the MADIABETES cohort a 7 years follow up study. *Vaccine* 35 (2017) 101–108.
23. Verger P. et al. Characteristics of patients and physicians correlated with regular influenza vaccination in patients treated for type 2 diabetes: a follow-up study from 2008 to 2011 in southeastern France. *Clin Microbiol Infect* 2015; 21: 930.e1–930.e9.
24. Indagine Censis 2017: la vaccinazione antinfluenzale nel nuovo assetto demografico.
25. 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;0:1–6.
26. 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.
27. Lopez-de-Andres 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;7:e013097.
28. 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* 35 (2017) 4444–4449.
29. Sheng Kuo C. et al. Effectiveness of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine on diabetic elderly. *Medicine* (2016) 95:26.
30. Beam TR. et al. Antibody response to polyvalent polysaccharide vaccine in diabetics. *JAMA*. 1980 Dec 12;244(23):2621-4.
31. Friedman EA. et al. Intact antibody response to pneumococcal capsular polysaccharide in uremia and diabetes. . *JAMA*. 1980 Nov 21;244(20):2310-1.
32. Geerlings SE. et al, Immune dysfunction in patients with diabetes mellitus (DM). *FEMS Immunology and Medical Microbiology* 26 (1999) 259^265.

33. Blasi F. et al. VACCINAZIONE ANTIPNEUMOCOCCICA NEGLI ADULTI: RACCOMANDAZIONI DELLA SOCIETÀ ITALIANA DI MEDICINA RESPIRATORIA (SIMeR) E DELLA SOCIETÀ ITALIANA DI IGIENE, MEDICINA PREVENTIVA E SANITÀ PUBBLICA (SItI). *Epidemiol Prev* 2014; 38(6) Suppl 2: 1-158.
34. Clancy U. et al. Prevalence and predictors of influenza and pneumococcal vaccine uptake in patients with diabetes. *Ir Med J.* 2012 Oct; 105(9):298-300.
35. Alvarez CE. et al. Survey of vaccination practices in patients with diabetes: A report examining patient and provider perceptions and barriers. *Journal of Clinical & Translational Endocrinology* 9 (2017) 15–17.
36. Kawai K. et al. Risk Factors for Herpes Zoster: a Systematic Review and Meta-analysis. *Mayo Clin Proc.* 2017. Dec 92(12):1806-1821.
37. 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).
38. Weitzman D. et al. A population based study of the epidemiology of Herpes Zoster and its complications. *Journal of Infection* (2013) 67, 463e469.

## 8. Raccomandazioni intersocietarie per la vaccinazione nel paziente diabetico adulto

Promuovere attivamente le vaccinazioni inserite nel calendario vaccinale nazionale approvato dal Ministero della Salute rientra negli obblighi deontologici di ogni Medico. \*

Queste raccomandazioni prevedono:

- La sistematica offerta della vaccinazione antinfluenzale al paziente diabetico da parte del Medico di Medicina Generale, congiuntamente, anche in occasione dell'annuale campagna di vaccinazione antinfluenzale, laddove possibile e disponibile, se ultrasessantacinquenne, all'offerta della vaccinazione anti-pneumococcica.
- Il sistematico *counseling* ad opera del Medico di Medicina Generale nei confronti del paziente diabetico relativamente alla vaccinazione antinfluenzale e anti-pneumococcica, unitamente, in ogni occasione, al controllo della copertura antitetanica, con informazioni e consigli sulla vaccinazione anti-Herpes Zoster. Inoltre, verifica nel soggetto (adulto) con diabete mellito tipo 1 della copertura vaccinale anti-meningococcica.
- La sistematica valutazione, da parte del Diabetologo, in sede di anamnesi, e segnalazione in cartella, dello stato vaccinale del paziente diabetico in merito alle seguenti vaccinazioni:
  - antinfluenzale;
  - anti-pneumococcica;
  - anti-difterite-tetano-pertosse (dTp);
  - anti-Herpes Zoster;
  - anti-meningococcica (diabete mellito tipo 1).
- Il sistematico *counseling* vaccinale ed inserimento, da parte del Diabetologo, nella documentazione fornita al paziente, al termine della visita diabetologica o alla dimissione ospedaliera (e segnalazione in cartella clinica), se il paziente risulta idoneo, della raccomandazione ad eseguire le seguenti vaccinazioni presso il Medico di Medicina Generale o il Servizio vaccinale di riferimento:
  - anti-influenzale;
  - anti-pneumococcica;
  - anti-dTp;
  - anti-Herpes Zoster;
  - anti-meningococcica (diabete mellito di tipo 1)

- La partecipazione periodica del Diabetologo a momenti/incontri formativi, organizzati dalle Società Scientifiche, inerenti la tematica delle vaccinazioni nel paziente diabetico adulto, al fine di incrementare consapevolezza e conoscenza del Diabetologo in tale ambito.

\*Circolare Ministero della Salute. 9 marzo 2017. Aspetti operativi per la piena e uniforme implementazione del nuovo PNPV 2017-2019 e del relativo Calendario Vaccinale