

## **Raccomandazioni in merito alle persone con infezione da HIV in corso di pandemia influenzale da H1N1 2009**

Con una nota del 6/5/2009, basata su informazioni preliminari provenienti dagli USA, l'Organizzazione Mondiale della Sanità ha incluso le persone con infezione da HIV tra i gruppi a più elevato rischio di ospedalizzazione in corso di infezione con il nuovo virus pandemico A H1N1 e ha raccomandato specifiche azioni su questa popolazione in corso di pandemia.

Con una nota del 5/6/2009 i CDC hanno raccomandato il tempestivo trattamento empirico nelle persone con infezione da HIV con zanamivir o oseltamivir in seguito a comparsa di sintomi influenzali e la chemiopprofilassi per le persone HIV positive che risultino essere state a stretto contatto di casi probabili o confermati di influenza A (H1N1) 2009. La chemiopprofilassi è da considerare, secondo i CDC, anche, in caso di contatto con caso sospetto. Tali indicazioni sono state confermate dai CDC il 27/09/2009 con la pubblicazione della versione aggiornata delle raccomandazioni sull'uso degli antivirali per il trattamento e la prevenzione dell'influenza per la stagione 2009-2010.

L'infezione da HIV è inoltre stata inclusa tra le condizioni associate a più alto rischio di complicazioni in corso di influenza, per i portatori delle quali di età compresa tra i 25 e i 64 anni è raccomandata la vaccinazione con 2009 H1N1 (CDC *Advisory Committee on Immunization practices* - ACIP 29/07/09).

L'influenza è una causa frequente di malattia respiratoria in adulti con infezione da HIV-1<sup>1</sup>. Casi di infezione prolungata o grave sono stati segnalati in letteratura, in particolare prima della introduzione della HAART<sup>2-7</sup>. Due studi attuati in era pre-HAART, riportano un più alto tasso di ospedalizzazione e mortalità per influenza, mentre un terzo studio ne descrive una riduzione in tempi successivi all'introduzione di HAART<sup>8</sup>.

La persistenza di un eccesso di ospedalizzazione per complicanze dell'influenza rispetto alla popolazione generale ha comunque indotto i CDC a raccomandare la vaccinazione antinfluenzale stagionale per le persone con infezione da HIV<sup>9</sup>.

La sicurezza della vaccinazione antinfluenzale nei pazienti HIV positivi è stata oggetto di dibattito scientifico, suscitato da dati in merito al possibile incremento della replicazione di HIV come conseguenza nell'attivazione dei linfociti CD4+ indotta dalla vaccinazione<sup>10-18</sup>. Tale incremento non è stato peraltro confermato in altro studio<sup>19-26</sup>.

Non sono ad oggi disponibili dati da osservazioni prospettive che informino sugli effetti a lungo termine della vaccinazione antinfluenzale sulla progressione dell'infezione da HIV. Uno studio retrospettivo non ha evidenziato modificazioni significative delle conte dei CD4 e del rischio di progressione o morte per AIDS in otto anni di osservazione, mentre nello stesso studio l'aumento post vaccinale della viremia plasmatica è risultato transitorio, con ritorno ai livelli pre vaccinazione nell'ambito di settimane<sup>27</sup>.

La compromissione immunitaria indotta da HIV ha sollevato interrogativi in merito all'efficienza delle vaccinazioni ed all'azione immunogena delle stesse nelle persone con infezione da HIV. Una ridotta risposta anticorpale alla vaccinazione antinfluenzale è stata

evidenziata da numerosi Autori ( rassegna in Kunisaki e Janoff) <sup>28</sup>. In particolare, una ridotta risposta è stata osservata nei pazienti con bassi livelli di linfociti CD4+ <sup>20,29-31</sup>, anche se non tutti gli studi la confermano <sup>23,24,32</sup>. Due studi più recenti sosterebbero una relazione tra risposta anticorpale e livelli di HIV-RNA piuttosto che con la conta dei CD4+ <sup>33,34</sup>.

Una metanalisi (Anema et al. <sup>35</sup>) che ha considerato i tre soli studi valutabili, ha evidenziato nei vaccinati una riduzione relativa del rischio di sviluppare sintomi respiratori simil-influenzali pari al 66%. L'unico studio a doppio cieco randomizzato controllato disponibile ha evidenziato una riduzione assoluta del rischio di sintomi respiratori del 20%, con una protezione del 100% nei confronti dell'infezione da virus influenzale confermata in laboratorio <sup>21</sup>.

In base a quanto premesso, si ritiene di proporre le seguenti raccomandazioni:

- Alle persone con infezione da HIV deve essere offerta la vaccinazione con virus pandemico H1N1 2009 (non appena disponibile) e la vaccinazione contro i ceppi 'stagionali', secondo i tempi e i modi correntemente definiti, indipendentemente da conta di CD4+ e viremia.
- Per le persone con CD4+ <200 cell/ $\mu$ L e per le persone con viremia non controllata, indipendentemente dalla conta dei CD4+, va considerata l'opportunità di una valutazione ambulatoriale e di CD4+ e viremia dopo un mese dalla vaccinazione
- Per garantire la massima copertura vaccinale e agevolare l'accesso alla vaccinazione alle persone sieropositive per HIV si raccomanda che il vaccino possa essere somministrato presso le Divisioni di Malattie Infettive. Ove per motivi organizzativi venga altrimenti disposto, si raccomanda che presso le Divisioni di Malattie Infettive vengano comunque allocate aliquote significative di vaccino da riservare ai pazienti di recente diagnosi e a coloro che per fondati motivi non intendano avvalersi dei presidi assistenziali al di fuori della Divisione di Malattie Infettive di riferimento. È possibile che i centri a cui afferisce un numero elevato di pazienti necessitino di supporti organizzativi per consentire in tempi brevi l'accesso al vaccino ai propri assistiti.
- Le persone con infezione da HIV debbono essere tempestivamente trattate con inibitori della neuroamidasi in caso di infezione confermata, probabile o sospetta da H1N1 2009.
- La chemioprolifassi negli HIV positivi può essere considerata ove essi siano stati a contatto stretto con casi accertati o probabili di infezione da H1N1 2009. Nei soggetti con basse conte di CD4+ e/o importanti comorbidità la profilassi può essere considerata anche in caso di contatti con casi sospetti. La chemioprolifassi può essere inoltre considerata in persone HIV positive che abbiano avuto stretti contatti con casi accertati o probabili entro i primi 15 giorni successivi alla vaccinazione contro H1N1 2009.

- Si ritiene opportuno suggerire l'allestimento di un sintetico opuscolo informativo rivolto alle persone HIV positive, contenente le informazioni essenziali sulla pandemia e sulla prevenzione dell'infezione da H1N1 2009.
- È suggerita l'opportunità di uno studio sentinella per la determinazione longitudinale della risposta anticorpale al vaccino antinfluenzale e per il monitoraggio degli effetti collaterali eventuali da vaccinazione nelle persone con HIV.

## Bibliografia

1. Klein, MB Lu, Y; Del Balso, L; Cote, S; Boivin, G. Influenza virus infection is a primary cause of febrile respiratory illness in HIV infected adults, despite vaccination. *Clin. Infect Dis* 2007; 45: 234-40
2. Cohen ,JP, Macauley C. Susceptibility to influenza A in HIV-positive patients. *JAMA* 1989; 261-245
3. Thurn ,JR, Henry K. Influenza A pneumonitis in a patient infected with the human immunodeficiency virus (HIV). *Chest* 1989; 95: 807-10
4. Safrin, S. Rush, JD; Mills, J Influenza in patients with human immunodeficiency virus infection. *Chest* 1990 ; 98: 33-37
5. Radwan, HM Cheeseman, SH; Lai, KK; Ellison, IR, Influenza in human immunodeficiency virus-infected patients during the 1997-1998 influenza season. *Clin Infect. Dis* 2000: 31 ; 604-06
6. Neuzil, KM ; Reed, GW; Mitchel, EF; Griffin, MR,. Influenza-associated morbidity and mortality in young and middle-aged women *JAMA* 1999; 281: 901-07
7. Lin, JC; Nichol, KL. Excess mortality due to pneumonia or influenza during influenza seasons among persons with acquired immunodeficiency syndrome. *Arch Intern Med* 2001 ; 161:.441-446
8. Neuzil, KM ; Coffey, CS; Mitchel, EF; Griffin, MR, Cardiopulmonary hospitalizations during influenza season in adults and adolescents with advanced HIV infection *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003; 34: 304-307
9. Fiore, AE ; Shay, DK; Haber, P, Prevention and control of influenza: recommendations of the advisory committee on immunization practices (ACIP), 2007 *MMWR Recomm Rep* 2007; 56: 1-54
10. Ho, DD, "HIV-1 viraemia and influenza" *Lancet* ; 339: 1549
11. Staprans, SI; Hamilton, BL; Follansbee, SE, "Activation of virus replication after vaccination of HIV-1-infected individuals" *J Exp Med* 1995:182: 1727-1737
12. O'Brien, WA; Grovit-Ferbas, K; Namazi, A, "Human immunodeficiency virus-type 1 replication can be increased in peripheral blood of seropositive patients after influenza vaccination" *Blood* 1995; 86:1082-1089
13. Rosok, B; Voltersvik, P; Bjerkes, R; Axelsson, M; Haaheim, LR; Asjo, B, "Dynamics of HIV-1 replication following influenza vaccination of HIV+ individuals" *Clin Exp Immunol* 1996; 104: 203-207
14. Tasker, SA; O'Brien, WA; Treanor, JJ, "Effects of influenza vaccination in HIV-infected adults: a double-blind, placebo-controlled trial" *Vaccine* 1998; 16: 1039-1042
15. Gunthard, HF; Wong, JK; Spina, CA, "Effect of influenza vaccination on viral replication and immune response in persons infected with human

- immunodeficiency virus receiving potent antiretroviral therapy" *J Infect Dis* 2000; 181: 522-531
16. Kolber, MA; Gabr, AH; De La Rosa, A, "Genotypic analysis of plasma HIV-1 RNA after influenza vaccination of patients with previously undetectable viral loads" *AIDS* 2002; 16: 537-542
  17. Fuller, JD; Craven, DE; Steger, KA; Cox, N; Heeren, TC; Chernoff, D, "Influenza vaccination of human immunodeficiency virus (HIV)-infected adults: Impact on plasma levels of HIV type 1 RNA and determinants of antibody response" *Clin Infect Dis* 1999; 28: 541-547
  18. Banic, S; Koren, S; Tomazic, J, "Influenza vaccination of human immunodeficiency virus 1-infected patients receiving antiretroviral therapy" *Acta Virol* 2001; 45: 39-44
  19. Glesby, MJ; Hoover, DR; Farzadegan, H; Margolick, JB; Saah, AJ, "The effect of influenza vaccination on human immunodeficiency virus type 1 load: a randomized, double-blind, placebo-controlled study" *J Infect Dis* 1996; 174:1332-1336
  20. Fowke, KR; D'Amico, R; Chernoff, DN, "Immunologic and virologic evaluation after influenza vaccination of HIV-1-infected patients" *AIDS* 1997; 11: 1013-1021
  21. Tasker, SA; Treanor, JJ; Paxton, WB; Wallace, MR, "Efficacy of influenza vaccination in HIV-infected persons: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial" *Ann Intern Med* 1999; 133: 430-433
  22. Sullivan, KM; Dykewicz, CA; Longworth, DL, "Preventing opportunistic infections after hematopoietic stem cell transplantation: The Centers for Disease Control and Prevention, Infectious Diseases Society of America, and American Society for Blood and Marrow Transplantation practice guidelines and beyond" *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2001: 392-421
  23. Amendola, A; Boschini, A; Colzani, D, "Influenza vaccination of HIV-1-positive and HIV-1-negative former intravenous drug users" *J Med Virol* 2001; 65: 644-648
  24. Zanetti, AR; Amendola, A; Besana, S; Boschini, A; Tanzi, E, "Safety and immunogenicity of influenza vaccination in individuals infected with HIV" *Vaccine* 2002; 20: B29-B32
  25. Iorio, AM; Francisci, D; Camilloni, B, "Antibody responses and HIV-1 viral load in HIV-1-seropositive subjects immunised with either the MF59-adjuvanted influenza vaccine or a conventional non-adjuvanted subunit vaccine during highly active antiretroviral therapy" *Vaccine* 2003; 21: 3629-3637
  26. Durando, P; Fenoglio, D; Boschini, A, "Safety and immunogenicity of two influenza virus subunit vaccines, with or without MF59 adjuvant, administered to human immunodeficiency virus type 1-seropositive and seronegative adults" *Clin Vaccine Immunol* 2008; 15: 253-259
  27. Sullivan, PS; Hanson, DL; Dworkin, MS; Jones, JL; Ward, JW, "Effect of influenza vaccination on disease progression among HIV-infected persons" *AIDS* 2000; 14: 2781-2785
  28. Kunisaki KM, Janoff EN. Influenza in immunosuppressed populations: a review of infection frequency, morbidity, mortality, and vaccine responses. *Lancet Infect Dis*. 2009 Aug;9(8):493-504
  29. Nelson, KE; Clements, ML; Miotti, P; Cohn, S; Polk, BF, "The influence of human immunodeficiency virus (HIV) infection on antibody responses to influenza vaccines" *Ann Intern Med* 1988; 109: 383-388

30. Kroon, FP; Rimmelzwaan, GF; Roos, MT, "Restored humoral immune response to influenza vaccination in HIV-infected adults treated with highly active antiretroviral therapy" *AIDS* 1998; 12: F217-F223
31. Iorio, AM; Alatri, A; Francisci, D, "Immunogenicity of influenza vaccine (1993-94 winter season) in HIV-seropositive and -seronegative ex-intravenous drug users" *Vaccine* 1997; 15: 97-102
32. Brydak, LB; Hryniewicz, HJ; Machala, M; Horban, A, "Humoral response to influenza vaccination in HIV-infected patients" *Clin Drug Invest* 1999; 17: 441-449
33. Evison, J; Farese, S; Seitz, M; Uehlinger, D; Furrer, H; Mühlemann, K, "Randomized, double-blind comparative trial of subunit and virosomal influenza vaccines for immunocompromised patients" *Clin Infect Dis* 2009; 48: 1402-1412
34. Yamanaka, H; Teruya, K; Tanaka, M, "Efficacy and immunologic responses to influenza vaccine in HIV-1-infected patients" *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005; 39: 167-173
35. Anema, A; Mills, E; Montaner, J; Brownstein, JS; Cooper, C, "Efficacy of influenza vaccination in HIV-positive patients: a systematic review and meta-analysis" *HIV Med* 2008; 9: 57-61