



CENTRO NAZIONALE DI EPIDEMIOLOGIA,
SORVEGLIANZA E PROMOZIONE DELLA SALUTE
VIALE REGINA ELENA, 299 - 00161 ROMA
TEL. 0649904011/12 - FAX 0649904110

**Dati e evidenze disponibili per l'utilizzo dei vaccini anti-pneumococcici nei soggetti
a rischio di qualsiasi età e per l'eventuale ampliamento dell'offerta ai soggetti
anziani**

A cura del Gruppo di Lavoro del CNESPS

Dicembre 2013

Sommario

Glossario.....	4
Gruppo di lavoro del CNESPS	5
Il documento in sintesi.....	6
1. Finalità del documento.....	9
1.1 Il gruppo di lavoro.....	9
1.2 Gli obiettivi del documento	9
1.3 La struttura del documento.....	9
2 I vaccini anti-pneumococcici in Italia.....	11
2.1 Caratteristiche e disponibilità dei vaccini in commercio in Italia.....	11
2.2 Le indicazioni terapeutiche dei vaccini anti-pneumococcici	12
2.3 Le raccomandazioni del Piano nazionale di Prevenzione Vaccinale 2012-2014	13
2.4 L'andamento delle vendite dei vaccini anti-pneumococcici in Italia.....	13
2.5 La copertura vaccinale in Italia	14
2.6 Sintesi	15
3. Efficacia e sicurezza dei vaccini anti-pneumococcici in soggetti a rischio e anziani	17
3.1 Il vaccino 23-valente: le principali conoscenze disponibili.	17
3.2 Il vaccino 13-valente: le principali conoscenze disponibili.....	19
3.3 La co-somministrazione dei vaccini anti-pneumococcici con altri vaccini	20
3.4 Le segnalazioni di reazioni avverse da vaccinazione anti-pneumococcico	22
3.5 Sintesi	23
4. Epidemiologia delle infezioni da <i>Streptococco pneumoniae</i>	24
4.1 Quadro di riferimento generale	24
4.2 Epidemiologia delle infezioni pneumococciche invasive in Italia.....	24
4.3 Polmoniti pneumococciche in Italia	35
4.4 Immunità di gregge nella popolazione adulta.....	37
4.5 Sintesi	38
5. Le raccomandazioni per la vaccinazione adottate in diversi Paesi.....	39
5.1 La vaccinazione dei gruppi a rischio	39
5.2 La vaccinazione dell'anziano senza fattori di rischio.....	49
5.3 Sintesi	50
6. Bibliografia.....	51
Appendice A - Dichiarazione di conflitto di interesse	57

Appendice B - Schede tecniche dei vaccini	59
Appendice C - Metodologia utilizzata	60
C.1 La ricerca bibliografica.....	60
C.2 Le fonti dati consultate.....	65
Appendice D - Tabella aggiuntiva.....	66

Glossario

AIC	Autorizzazione all'Immissione in Commercio
AIFA	Agenzia Italiana del Farmaco
ATC	Classificazione Anatomica Terapeutica Chimica delle specialità medicinali
CAP	Polmonite acquisita in comunità
GMT	Media geometrica del titolo anticorpale
HR	Hazard Ratio
IC95%	Intervallo di confidenza al 95%
IQR	<i>Range</i> interquartile
MIB	Sorveglianza italiana malattie batteriche invasive
MIP	Malattia invasiva da pneumococco
OMA	Otite media Acuta
OPA	Attività opsonofagocitica
OR	Odds Ratio
PCV7	Vaccino anti-pneumococcico coniugato 7 valente
PCV10	Vaccino anti-pneumococcico coniugato 10 valente
PCV13	Vaccino anti-pneumococcico coniugato 13 valente
PNPV	Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale
PPV23	Vaccino anti-pneumococcico polisaccaridico 23 valente
RCP	Riassunto delle caratteristiche del prodotto
RCT	Trial clinico randomizzato
RS	Revisione sistematica
SDO	Scheda di Dimissione Ospedaliera
TIV	Vaccino inattivato trivalente per l'influenza

Gruppo di lavoro del CNESPS

Antonino Bella - Reparto di Epidemiologia delle Malattie Infettive
Fortunato D'Ancona - Reparto di Epidemiologia delle Malattie Infettive
Franca D'Angelo – Reparto di Epidemiologia Clinica e Linee-guida
Silvia Declich - Reparto di Epidemiologia delle Malattie Infettive
Massimo Fabiani - Reparto di Epidemiologia delle Malattie Infettive
Cristina Giambi - Reparto di Epidemiologia delle Malattie Infettive
Eleonora Lacorte - Reparto di Epidemiologia Clinica e Linee-guida
Marina Maggini - Reparto di Farmacoepidemiologia
Roberto Raschetti - Reparto di Farmacoepidemiologia
Caterina Rizzo - Reparto di Epidemiologia delle Malattie Infettive
Maria Cristina Rota - Reparto di Epidemiologia delle Malattie Infettive

Si ringraziano Eva C. Appelgren e Stefania Luzi per il supporto segretariale durante la stesura del documento.

Il documento in sintesi

Su richiesta del Coordinamento Inter-regionale della Prevenzione, il Ministero della Salute ha incaricato il Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute (CNESPS) dell'Istituto Superiore di Sanità di condurre un'istruttoria tecnico-scientifica necessaria all'assunzione di decisioni condivise e basate sulle evidenze, in merito alla strategia di offerta della vaccinazione anti-pneumococcica nei soggetti a rischio previsti dal Piano Nazionale di Prevenzione Vaccinale 2012-2014 e per l'eventuale ampliamento dell'offerta ai soggetti anziani.

Attualmente sono disponibili in commercio in Italia 3 vaccini, uno polisaccaridico e due coniugati. Il vaccino polisaccaridico 23 valente (PPV23) è indicato, come riportato nella scheda tecnica, nella prevenzione dell'immunizzazione attiva contro le malattie sostenute dai sierotipi pneumococcici presenti nel vaccino, ma non è efficace nella prevenzione dell'otite media acuta, della sinusite e delle altre comuni infezioni del tratto superiore delle vie respiratorie. Tale vaccino non è somministrabile al di sotto dei 2 anni di età.

Il vaccino coniugato 10 valente (PCV10) è indicato per l'immunizzazione attiva contro la patologia invasiva e l'otite media acuta causata dai sierotipi contenuti nel vaccino in neonati e bambini da 6 settimane ai 5 anni d'età.

Il vaccino coniugato 13 valente (PCV13) è indicato per l'immunizzazione attiva per la prevenzione di patologia invasiva, polmonite e otite media acuta, causate dai sierotipi contenuti nel vaccino in neonati, bambini e adolescenti di età compresa tra 6 settimane e 17 anni e per la prevenzione di patologia invasiva in adulti di età ≥ 18 anni e anziani.

Negli ultimi anni, il PCV13 ha assunto un ruolo sempre maggiore sostituendo il vaccino coniugato 7 valente (PCV7), non più commercializzato dal 2011, e assorbendo anche parte del consumo del vaccino polisaccaridico 23-valente, che è passato da una quota di mercato di circa il 21% nel 2008 al 7,9% nel 2012.

Dall'introduzione in commercio in Italia, questi vaccini sono stati offerti con modalità diverse nelle diverse regioni, e a partire dal 2009/2010 tutte le regioni offrono il vaccino coniugato a tutti i nuovi nati, tuttavia i dati di copertura vaccinale per pneumococco nei bambini non vengono raccolti routinariamente. Un'indagine *ad hoc* condotta dal CNESPS-ISS, in accordo con il Ministero della Salute e con le Regioni/PP.AA., ha fornito i dati di copertura dei bambini a 24 mesi di età nel 2011 in 14 regioni. La variabilità delle coperture vaccinali registrate tra le regioni è notevole, con valori compresi tra il 44,7% e il 98,5%. Anche le coperture vaccinali con il vaccino PPV23 negli adulti e nei gruppi a rischio non vengono routinariamente raccolte. I dati ottenuti da studi locali o regionali evidenziano che le coperture nelle persone ≥ 65 anni sono piuttosto basse, con valori compresi, nel periodo 2004-2008, da un minimo di 0,7% (Marche, 2004) ad un massimo del 50% (Friuli Venezia Giulia, valore medio del periodo 2004-2008).

Per valutare l'efficacia e sicurezza dei vaccini anti-pneumococcici in soggetti a rischio e anziani è stata effettuata una ricerca sistematica della letteratura. Le principali e più aggiornate conoscenze scientifiche disponibili sul PPV23 derivano essenzialmente da una revisione Cochrane pubblicata nel 2013. La meta-analisi degli studi che hanno valutato l'efficacia del vaccino polisaccaridico 23-valente, ha confermato l'efficacia del vaccino nel prevenire le malattie invasive da pneumococco negli adulti sani, mentre i risultati non sono conclusivi per quanto riguarda le persone con patologie croniche. Gli autori concludono che non vi sono evidenze per un uso routinario del PPV23 nel prevenire le polmoniti o nel ridurre la mortalità per tutte le cause negli adulti.

Per il vaccino coniugato 13 valente negli anziani, sono disponibili soltanto studi di immunogenicità e non di efficacia su *end-point* forti. Per quanto riguarda l'immunogenicità, il PCV13 ha mostrato una risposta significativamente più alta rispetto al PPV23, ad eccezione che per i sierotipi 3, 5, 14, 19F, nelle persone non precedentemente vaccinate di età 60-64 anni. Negli ultrasessantenni, precedentemente vaccinati con PPV23, è stata riscontrata una risposta significativamente più alta del PCV13 rispetto al PPV23 per 10 dei 12 sierotipi in comune, per 2 sierotipi (3 e 14) questo non è stato osservato. Non sono disponibili, a oggi, dati a sostegno di una efficacia del PCV13 nella prevenzione delle malattie invasive da pneumococco, delle polmoniti o dei decessi negli adulti con età maggiore o uguale a 50 anni. Per questi esiti si attendono i

risultati di un trial clinico in corso in Olanda (CAPITA) che coinvolge oltre 85.000 persone ultrasessantacinquenni.

Per quanto riguarda la sicurezza, il PPV23 può essere considerato sicuro in termini sia di reazioni avverse immediate sia a lunga latenza. Il PCV13 è considerato sicuro con un profilo di rischio simile a quello del PPV23, mancano, tuttavia, dati su possibili reazioni avverse a lunga latenza nella popolazione adulta.

Per quanto riguarda l'efficacia della co-somministrazione dei vaccini anti-pneumococcici con altri vaccini, la maggior parte degli studi evidenzia benefici clinici in seguito alla co-somministrazione del vaccino PPV23 e del vaccino antinfluenzale, rispetto alla somministrazione di un singolo vaccino. Tuttavia, gli *outcome* considerati (mortalità per tutte le cause, per polmoniti non specificate e per malattie vascolari, riduzione delle ospedalizzazioni per influenza e per polmoniti non specificate) e gli OR/HR stimati variano nei diversi studi, probabilmente anche a causa di distorsioni legate ai disegni degli studi.

La co-somministrazione di PCV13 con il vaccino antinfluenzale provoca una ridotta risposta immunitaria per alcuni sierotipi (1, 4, 5, 7F, 9V, 19F), tuttavia, la rilevanza clinica di questi risultati non è stata ancora valutata; la co-somministrazione non influisce, invece, sulla risposta anticorpale al vaccino antinfluenzale. Gli studi concludono che, quando possibile, è preferibile somministrare i due vaccini separatamente.

I dati relativi alle malattie invasive da pneumococco indicano frequenze poco elevate in Italia, con circa 750 casi segnalati annualmente negli ultimi 5 anni. Le fasce di età più colpite sono quelle 0-4 anni e ≥ 65 anni.

La progressiva introduzione della vaccinazione del bambino nel primo anno di vita in tutte le Regioni e Province Autonome italiane a partire dal 2009-2010 e l'incremento della copertura vaccinale negli ultimi anni hanno portato ad una riduzione dell'incidenza delle malattie invasive da pneumococco, stimata in 7 Regioni/PP.AA., nella fascia di età 0-4 anni, dal 7,1/100.000 nel 2008 al 3,8/100.000 nel 2012. Nella fascia di età ≥ 65 anni l'incidenza complessiva delle malattie invasive da pneumococco appare invece in aumento (da 5,3/100.000 nel 2008 a 7,6/100.000 nel 2012). Quest'ultimo dato potrebbe essere spiegato con una crescente attenzione alle sepsi dell'adulto, che rappresentano la patologia più frequente in questa fascia di età, a seguito della loro inclusione nel sistema di sorveglianza a partire dal 2007 e al ricorso a metodi diagnostici più sensibili. Tuttavia, stratificando per fascia d'età i casi per sierotipo (incluso o meno nel vaccino PCV13), si nota una diminuzione della quota di casi dovuti a sierotipi contenuti nel vaccino PCV13 negli anziani che potrebbe essere attribuita a una minore circolazione di sierotipi vaccinali, e quindi a un effetto di immunità di gregge, così come riportato da altri Paesi. E' in aumento, invece, la quota di casi dovuta a sierotipi non presenti nel vaccino PCV13; questo dato sottolinea l'importanza di una identificazione tempestiva di eventuali situazioni di *replacement* di sierotipi.

Nel periodo 2001-2010 sono stati osservati ogni anno circa 500 ricoveri per sepsi e 400 per meningiti da pneumococco, con un trend di ricoveri in aumento per gli ultrasessantaquattrenni e in diminuzione nella fascia di età 0-4 anni. Inoltre ogni anno, in totale, si osservano circa 2 decessi per sepsi e 30 per meningite.

Per quanto riguarda l'andamento delle polmoniti pneumococciche nel decennio 2001-2010, l'analisi delle schede di dimissione ospedaliera evidenzia un incremento dei tassi di ospedalizzazione nel tempo con valori più elevati nei maschi rispetto alle femmine ed un picco nel 2009, in entrambi i sessi, in concomitanza con la pandemia influenzale da A/H1N1v. Il tasso medio di ospedalizzazione dell'intero periodo è pari a 6,5/100.000: 9,8 per 100.000 nei bambini di età compresa fra 0-14 anni e 16,5 per 100.000 nelle persone di età ≥ 65 anni. Queste due fasce di età rappresentano i gruppi di popolazione con i tassi di ospedalizzazione più elevati e insieme contribuiscono al 72% di tutti i ricoveri per polmonite pneumococcica.

Sono state esaminate le raccomandazioni per la vaccinazione anti-pneumococcica di 4 paesi europei (Francia, Germania, Regno Unito e Spagna) e 4 paesi extraeuropei (USA, Canada, Australia e Nuova Zelanda). In linea generale, 3 paesi europei (Francia, Germania e Regno Unito) raccomandano l'uso del PPV23 e non hanno esteso l'uso del PCV13 ai soggetti a rischio al di sopra dei 5 anni di età. Al contrario, i paesi extraeuropei e la Spagna raccomandano la schedula sequenziale PCV13+PPV23 (a distanza di almeno 8 settimane) con particolare attenzione ai soggetti immunodepressi e/o con asplenia/iposplenia e ai soggetti immunocompetenti con fistole liquorali e portatori di impianti cocleari. Relativamente ai soggetti immunocompetenti con patologie croniche, la maggior parte dei paesi considerati raccomanda soltanto

l'uso del vaccino PPV23. Infine, in tutti i paesi in cui la vaccinazione degli anziani senza fattori di rischio è raccomandata, il vaccino di scelta è il PPV23 valente.

L'Organizzazione Mondiale della Sanità in un *Position Paper* del 2012, data l'immunità di gregge indotta negli adulti in seguito alla somministrazione del vaccino coniugato nei bambini, documentata da vari studi, considera prioritario il raggiungimento e il mantenimento di coperture elevate con questo vaccino nei bambini e non raccomanda, al momento, la vaccinazione degli adulti.

In conclusione, nell'anziano sano il vaccino PPV23 è efficace nella prevenzione delle MIP che hanno un'incidenza limitata e non è efficace nella prevenzione delle polmoniti che rappresentano la patologia più frequente nell'anziano, mentre per il vaccino PCV13 le evidenze della sua efficacia clinica non sono ancora disponibili in questa fascia di età. Appare quindi opportuno aspettare i risultati di un trial clinico in corso (lo studio CAPITA) prima di modificare la attuale strategia vaccinale.

Per quanto riguarda i gruppi a rischio di qualunque età sarebbe importante una loro riclassificazione, come è stato fatto in alcuni Paesi, in "a rischio" (immunocompetenti con patologie croniche) e "ad alto rischio" (ad es. immunodepressi/asplenic). Nella consapevolezza delle scarse evidenze di efficacia di questi vaccini nei soggetti a rischio, le raccomandazioni per la vaccinazione sono variabili: alcuni Paesi suggeriscono una schedula sequenziale PCV13 + PPV23, sebbene i vantaggi dell'uso combinato non siano ancora ben definiti; altri, in particolare 3 paesi europei (Francia, Germania e Regno Unito), raccomandano solo l'uso del PPV23.

Date le evidenze disponibili sull'immunità di gregge indotta negli adulti in seguito alla somministrazione del vaccino coniugato nei bambini, si considera prioritario il raggiungimento e il mantenimento di coperture elevate nei bambini.

Infine, per valutare l'efficacia delle strategie di vaccinazione e il loro impatto sulla circolazione dei sierotipi di *Streptococcus pneumoniae* è necessario rafforzare la sorveglianza delle malattie invasive, aumentare la proporzione di casi con tipizzazione dei ceppi e avviare un monitoraggio routinario delle coperture vaccinali.

1. Finalità del documento

Il Piano Nazionale di Prevenzione Vaccinale (PNPV) 2012-2014 (1) include la vaccinazione anti-pneumococcica nel calendario per la fascia pediatrica e per i soggetti a rischio.

Tuttavia il documento non contiene indicazioni operative per l'uso del vaccino nei gruppi a rischio identificati, né discute dell'opportunità di avvalersi della vaccinazione anti-pneumococcica per l'adulto sano.

Il PNPV 2012-2014, al paragrafo "Criteri e percorsi per l'introduzione di ulteriori nuove vaccinazioni tra le strategie di prevenzione", riporta le linee guida dell'OMS e identifica il percorso decisionale utile per l'introduzione di nuove vaccinazioni tra le strategie di prevenzione.

Il documento prevede infatti la necessità di disgiungere la disamina tecnico-scientifica dal momento decisionale, per cui ritiene opportuno affidare la fase istruttoria a un organo tecnico-scientifico che operi secondo modalità condivise a priori. La fase istruttoria ha quindi lo scopo di identificare, reperire e valutare tutte le informazioni tecniche e scientifiche necessarie per la fase decisionale.

Su richiesta del Coordinamento Inter-regionale di Prevenzione, il Ministero della Salute ha incaricato il Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute (CNESPS) dell'Istituto Superiore di Sanità di condurre un'istruttoria tecnico-scientifica, necessaria all'assunzione di decisioni condivise e basate sulle evidenze, in merito alla strategia di offerta della vaccinazione anti-pneumococcica nei soggetti a rischio previsti dal PNPV e per l'eventuale ampliamento dell'offerta ai soggetti anziani.

Tale richiesta è stata formulata allo scopo di condividere i dati disponibili utili a formulare indicazioni, anche per raggiungere l'obiettivo generale del PNPV 2012-2014, sottoscritto da tutte le Regioni e PP.AA., di "armonizzazione delle strategie vaccinali in atto nel nostro Paese, al fine di garantire equità nella prevenzione delle malattie suscettibili di vaccinazione superando i ritardi e le insufficienze presenti e assicurando parità di accesso alle prestazioni vaccinali da parte di tutti i cittadini".

1.1 Il gruppo di lavoro

Per assolvere il mandato, nel CNESPS è stato costituito un gruppo di lavoro multidisciplinare costituito da 11 ricercatori con esperienza nell'ambito delle malattie prevenibili da vaccino, della farmacoepidemiologia e della ricerca bibliografica. Ogni membro del gruppo ha sottoscritto una dichiarazione di conflitto di interesse (Appendice A).

1.2 Gli obiettivi del documento

1. Analizzare le evidenze scientifiche relative all'efficacia, sicurezza e possibile impatto sui principali quadri clinici della vaccinazione anti-pneumococcica dei soggetti anziani.
2. Presentare le raccomandazioni attualmente in atto in alcuni paesi europei ed extraeuropei per la vaccinazione anti-pneumococcica dei soggetti a rischio appartenenti alle categorie identificate nel Piano di Prevenzione Vaccinale 2012-2014.
3. Valutare la possibilità di co-somministrazione dei vaccini PCV13 e PPV23 con altri vaccini.

1.3 La struttura del documento

Per il raggiungimento degli obiettivi sopra elencati, il gruppo di lavoro ha predisposto un documento strutturato nei seguenti capitoli:

- Il documento in sintesi

Il documento si apre con una sintesi delle principali evidenze disponibili sui vaccini anti-pneumococchi.

- I vaccini anti-pneumococchi in Italia

Il capitolo descrive le caratteristiche, la disponibilità e i volumi di vendita dei vari vaccini anti-pneumococchi che sono stati resi disponibili negli anni in Italia, a partire dalla loro prima immissione in commercio. Vengono inoltre riportate le indicazioni terapeutiche dei vaccini attualmente in commercio e i dati disponibili di copertura vaccinale.

- Efficacia e sicurezza dei vaccini anti-pneumococchi in soggetti a rischio e anziani

Il capitolo riporta le principali evidenze di efficacia dei vaccini nella prevenzione delle infezioni da pneumococco nei soggetti adulti e/o anziani sani e con fattori di rischio. Riporta inoltre le principali evidenze relative al loro profilo di sicurezza e ai dati disponibili di co-somministrazione con altri vaccini.

- Epidemiologia delle infezioni da *Streptococcus pneumoniae*

Il capitolo analizza l'impatto delle infezioni da *Streptococcus Pneumoniae* in Italia in termini di incidenza di malattie invasive e distribuzione dei sierotipi vaccinali e non vaccinali; incidenza delle polmoniti non batteriemiche; frequenza di ricovero in ospedale e decesso per malattie invasive e polmoniti. Vengono inoltre riportati i principali studi, condotti in Paesi europei ed extra europei, che hanno valutato l'effetto dell'introduzione della vaccinazione con PCV7 o PCV13 nei nuovi nati sull'incidenza di malattie pneumococciche anche nella popolazione generale.

- Descrizione delle raccomandazioni vaccinali adottate in diversi Paesi

L'ultimo capitolo mette a confronto le principali indicazioni operative raccomandate in alcuni paesi europei ed extraeuropei per la vaccinazione dei gruppi a rischio e dei soggetti anziani senza fattori di rischio.

Il presente documento potrà essere aggiornato qualora dovessero essere disponibili nuove evidenze scientifiche.

2 I vaccini anti-pneumococcici in Italia

2.1 Caratteristiche e disponibilità dei vaccini in commercio in Italia

Esistono due tipi di vaccino anti-pneumococcico, polisaccaridico e glicoconiugato, con caratteristiche e indicazioni differenti (2-4). Entrambi sono basati sull'induzione di risposta immune nei confronti dei polisaccaridi che costituiscono la capsula batterica, il principale fattore di virulenza del batterio, e che sono differenti tra i diversi sierotipi di pneumococco. Esistono circa 90 sierotipi diversi di pneumococco. Ogni vaccino sviluppato è caratterizzato dal numero di antigeni polisaccaridici che lo compongono e quindi dal numero di sierotipi che ci si aspetta di poter prevenire (Tabella 1).

Il **vaccino polisaccaridico** 23-valente è stato licenziato e commercializzato in Italia a partire dal 2000, autorizzato per i bambini sopra i 2 anni di età. Questo vaccino ha un'ampia copertura di sierotipi, includendo polisaccaridi di 23 sierotipi di pneumococco.

Il vaccino polisaccaridico induce una risposta immunitaria indipendente dalle cellule T, con conseguente assenza di produzione di cellule B della memoria. Pertanto esso non è in grado di indurre una memoria immunitaria, il titolo anticorpale diminuisce nel tempo e non si osserva una risposta anamnesticca dopo rivaccinazione. Inoltre il vaccino polisaccaridico presenta il fenomeno dell'iporesponsività, cioè lo sviluppo di una risposta immunitaria con titolo anticorpale ridotto dopo dosi successive di vaccino polisaccaridico (per tale motivo si raccomanda di non superare un totale di 2-3 vaccinazioni nell'arco della vita).

Nei **vaccini glicoconiugati** i polisaccaridi capsulari sono legati chimicamente (coniugati) ad una proteina carrier altamente immunogena. I vaccini coniugati inducono una risposta T-dipendente e la produzione di cellule B della memoria, con conseguente sviluppo di memoria immunologica. Appartengono a questo gruppo i vaccini coniugati 7-valente, 10-valente e 13-valente, che proteggono per un numero limitato di sierotipi, che sono quelli più frequentemente coinvolti nei casi malattia invasiva.

Il primo vaccino coniugato reso disponibile sul mercato è stato il PCV7, contro 7 sierotipi di pneumococco (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F) e commercializzato in Italia a partire dal 2002, ma attualmente non più in commercio. Il vaccino PCV10, che contiene i polisaccaridi dei sierotipi 1, 5 e 7F oltre a quelli contenuti nel PCV7, è stato autorizzato all'immissione in commercio nel 2009. Tuttavia, il vaccino PCV10, ancora disponibile sul mercato, è stato poco utilizzato perché quasi contemporaneamente (aprile 2010) è stato licenziato il vaccino 13-valente. Il PCV13 include anche i tipi capsulari 3, 6A e 19A. Inizialmente, i vaccini coniugati erano autorizzati per i bambini fino a 5 anni di età; nel 2102 l'indicazione è stata estesa a fasce di età più grandi (per maggiori dettagli consultare il paragrafo 2.2).

In Tabella 1 sono riportati i sierotipi di *Streptococcus pneumoniae* inclusi nei vaccini attualmente disponibili sul mercato.

Tabella 1: Sierotipi di *Streptococcus pneumoniae* inclusi nei vaccini anti-pneumococcici

Vaccino	Sierotipi contenuti nei vaccini anti-pneumococcici																								
	4	9V	6B	14	18C	19F	23F	1	5	7F	3	6A	19A	2	8	9N	10A	11A	12F	15B	17F	20	22F	33F	
PCV-7	■	■	■	■	■	■	■																		
PCV-10	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■															
PCV-13	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■												
PPV-23	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

2.2 Le indicazioni terapeutiche dei vaccini anti-pneumococcici

Le indicazioni terapeutiche sono quelle riportate nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) che è inserito nell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio (AIC) e vengono stabilite dall'Autorità regolatoria (in Italia AIFA). Gli RCP possono essere modificati nel tempo con delle variazioni autorizzate basate su ulteriore documentazione rispetto alla prima valutazione. Oltre alle indicazioni d'uso, nell'RCP sono riportati i principali risultati o gli studi su cui si basano le indicazioni.

Per i vaccini anti-pneumococcici le valutazioni di efficacia clinica per la registrazione sono condizionate dalla necessità di valutare l'efficacia verso ogni singolo componente polisaccaridico del vaccino (efficacia sierotipo-specifica) e dalla tipologia dei soggetti inclusi nelle sperimentazioni (in genere soggetti sani). Quando i vaccini PCV10 e PCV13 sono stati licenziati per la prima volta, i risultati degli studi sull'*efficacy o effectiveness* di tali vaccini contro le malattie invasive da pneumococco (MIP), otite media (OMA) o polmonite nei bambini non erano ancora disponibili.

Poiché studi di non inferiorità per confrontare questi vaccini con il PCV7 sulla base di *end-point* clinici avrebbero richiesto una numerosità campionaria molto elevata e, di conseguenza, costi proibitivi, sono stati effettuati trial clinici di non inferiorità utilizzando *end-point* sierologici.

Questi trial hanno dimostrato profili di immunogenicità dei vaccini PCV10 e PCV13 simili al PCV7 per la maggior parte dei sierotipi comuni, e un profilo di immunogenicità favorevole anche per i sierotipi addizionali del PCV10 e PCV13.

L'OMS ha definito dei criteri sierologici di non inferiorità da utilizzare per l'analisi primaria. I criteri includono: 1. la percentuale di soggetti con IgG sierotipo-specifiche $\geq 0,35\mu\text{g/ml}$ usando un test di riferimento OMS e 2. la media geometrica dei rapporti tra le concentrazioni delle IgG sierotipo specifiche. Inoltre, nell'analisi secondaria, l'OMS raccomanda, nel confronto dei titoli opsonofagocitici dei sierotipi comuni al nuovo vaccino e a quello già disponibile, di considerare la media geometrica dei rapporti dei titoli anticorpali sierotipo-specifici piuttosto che il valore soglia del titolo funzionale precedentemente considerato ($\geq 1:8$) (5).

Successivamente a tale documento di consenso molte indicazioni d'uso sono basate su studi di immunogenicità (ossia studi in cui è stata valutata la risposta anticorpale e non la protezione clinica).

Il **vaccino PPV23** ha ricevuto la prima autorizzazione (AIC) il 3 maggio 2000, successivamente rinnovata il 3 Maggio 2010. Secondo quanto riportato nell'ultima revisione dell'RCP (Appendice B1), avvenuta nell'aprile 2013, il vaccino è indicato per:

- l'immunizzazione attiva contro le malattie sostenute dai sierotipi pneumococcici presenti nel vaccino, nei soggetti di età pari o superiore a 2 anni, ad elevato rischio di patologia e mortalità da infezione pneumococcica.

Nell'RCP è riportato anche che la sicurezza e l'efficacia del vaccino non è stata stabilita nei bambini di età inferiore ai 2 anni, nei quali la risposta anticorpale può essere insufficiente. La vaccinazione primaria consiste di una singola dose. La rivaccinazione in un intervallo inferiore ai 3 anni non è raccomandata perché aumenta il rischio di reazioni avverse, mentre è generalmente ben tollerata quando viene effettuata ad intervalli di tre anni, o più lunghi, tra una dose e l'altra. E' stato osservato un modesto incremento della percentuale di reazioni locali, che si sono risolte spontaneamente, rispetto a quanto osservato dopo la vaccinazione primaria. La rivaccinazione è raccomandata negli individui ad elevato rischio di grave infezione pneumococcica ai quali è stato somministrato il vaccino da più di 5 anni o nei quali è noto che i livelli anticorpali pneumococcici diminuiscono rapidamente.

Il **vaccino PCV10** è un vaccino pneumococcico polisaccaridico coniugato adsorbito su alluminio fosfato. Il vaccino è stato autorizzato all'immissione in commercio con procedura centralizzata il 30 marzo 2009 e l'indicazione d'uso, secondo quanto riportato nel testo dell'RCP (Appendice B2), rivisto il 15 gennaio 2013 è:

- Immunizzazione attiva contro la patologia invasiva e l'otite media acuta causata da *Streptococcus pneumoniae* in neonati e bambini da 6 settimane ai 5 anni d'età.

Il **vaccino PCV13** è un vaccino in cui i polisaccaridi sono coniugati alla proteina vettore CRM197 ed adsorbiti su fosfato di alluminio. Il vaccino è stato autorizzato all'immissione in commercio con procedura centralizzata il 9 dicembre 2009 e l'indicazione d'uso, secondo quanto riportato nel testo dell'RCP (Appendice B3), rivisto il 19 settembre 2013 è:

- Immunizzazione attiva per la prevenzione di patologia invasiva, polmonite e otite media acuta, causate da *Streptococcus pneumoniae* in neonati, bambini e adolescenti di età compresa tra 6 settimane e 17 anni.
- Immunizzazione attiva per la prevenzione di patologia invasiva, causata da *Streptococcus pneumoniae* in adulti di età \geq di 18 anni e anziani
- Immunizzazione degli individui affetti da condizioni concomitanti che li predispongono a malattia pneumococcica (quali quelli affetti da anemia a cellule falciformi o infezione da HIV), compresi quelli precedentemente vaccinati con una o più dosi di vaccino pneumococcico polisaccaridico 23-valente.

Il vaccino è stato autorizzato per tutti i nuovi nati, da 6 settimane e fino a 5 anni di età fino a settembre 2011, quando l'indicazione d'uso è stata estesa anche alla popolazione adulta di età uguale o superiore ai 50 anni; a febbraio 2013 è stata estesa anche ai soggetti di età compresa tra 6 e 17 anni e a maggio 2013 è stata ulteriormente estesa ai soggetti di età compresa tra 18 e 50 anni. Il PCV13 non è al momento autorizzato per la prevenzione delle polmoniti non batteriemiche nei soggetti al di sopra dei 17 anni.

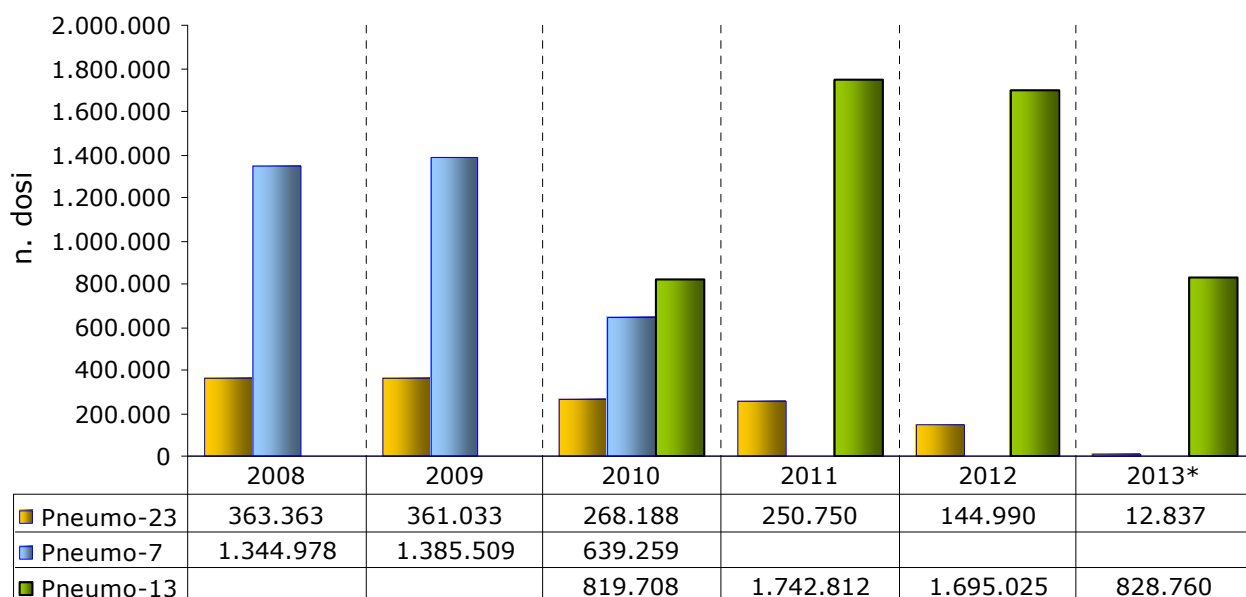
2.3 Le raccomandazioni del Piano nazionale di Prevenzione Vaccinale 2012-2014

Il Piano Nazionale di Prevenzione Vaccinale (PNPV) 2012-2014, (1) approvato prima che l'indicazione per il vaccino PCV13 fosse estesa ai soggetti di età superiore ai 5 anni, prevede l'offerta gratuita del vaccino PCV a tutti i nuovi nati con la somministrazione di tre dosi nel primo anno di vita (3-5-11 mesi, schema 2+1) e l'offerta di una dose ai soggetti di qualsiasi età a rischio di contrarre la malattia per la presenza di patologie o condizioni predisponenti. Il PNPV si limita a riportare che il vaccino PPV23 è sconsigliato al di sotto dei 2 anni di età per la sua scarsa capacità immunizzante in tale fascia d'età e che il vaccino PCV13 non è indicato al di sopra dei 5 anni di età.

2.4 L'andamento delle vendite dei vaccini anti-pneumococci in Italia

Nella Figura 1 è riportata la frequenza di vendita, espressa in numero di dosi, del vaccino anti-pneumococcico (ATC: J07AL) in Italia. I dati si riferiscono all'acquisto da parte delle strutture pubbliche (farmacie ospedaliere, strutture sanitarie pubbliche, aziende sanitarie, ecc.) relativamente al periodo 2008 - I semestre 2013 utilizzando i dati desumibili dalla "Tracciabilità del Farmaco" (Ministero della salute - DM 15.7.2004). Per quanto riguarda il PCV10, negli anni 2009-2010 sono state vendute circa 1000 dosi di vaccino, il dato non è rappresentato nella Figura 1.

Figura 1: Vendita dei vaccini anti-pneumococcici in Italia. 2008-2013



* I semestre 2013

Complessivamente, fino alla metà del 2013, sono state distribuite quasi 10 milioni di dosi di vaccini anti-pneumococcici.

Dai dati mostrati nella figura, si evidenzia come negli ultimi anni il PCV13 abbia assunto un ruolo sempre maggiore sostituendo per intero il PCV7 e assorbendo anche parte del consumo del PPV23, che è passato da una quota di mercato di circa il 21% nel 2008 al 7,9% nel 2012.

Il livello di dettaglio del flusso di tracciabilità non consente di conoscere i consumi per fasce di età e non è quindi possibile distinguere il consumo nei bambini rispetto a quello nell'età adulta/anziana.

2.5 La copertura vaccinale in Italia

A partire dalla immissione in commercio del primo vaccino anti-pneumococcico per l'infanzia (PCV7), avvenuta nel 2002, in Italia la vaccinazione anti-pneumococcica è stata offerta con modalità diverse dalle diverse regioni. E' solo a partire dal 2009-2010 che il vaccino viene offerto gratuitamente e, molto spesso con chiamata attiva, dalla maggior parte delle regioni, a tutti i nuovi nati e nel 2012 è stato inserito nel Piano Nazionale di Prevenzione Vaccinale 2012-2014 con l'obiettivo del raggiungimento e mantenimento nei nuovi nati di coperture vaccinali $\geq 95\%$.

Il Ministero della Salute non effettua, tuttavia, la raccolta routinaria dei dati di copertura vaccinale per pneumococco. Per questo motivo, il CNESPS-ISS, in accordo con il Ministero della Salute e con le Regioni/PP.AA., ha effettuato un'indagine *ad hoc* nel corso del 2013 per valutare la copertura vaccinale a 24 mesi di età.

In Tabella 2 vengono riportati i dati di copertura per le Regioni/PP.AA. che hanno partecipato all'indagine. I dati disponibili non sono disaggregati per tipo di vaccino somministrato, ma è noto che fino al 2009 è stato usato esclusivamente il vaccino PCV7, mentre dal 2010 si è assistito alla progressiva sostituzione con il vaccino PCV13. Non è quindi nota la proporzione di popolazione protetta da 7 sierotipi e quella protetta da 13 sierotipi. La tabella evidenzia la grande variabilità delle coperture vaccinali registrate nel 2011 tra le Regioni/PPAA., con valori compresi tra il 44,7% e il 98,5%.

Tabella 2: Copertura vaccinale a 24 mesi per vaccino anti-pneumococcico coniugato in alcune Regioni/PP.AA. per anno di rilevazione (coorti di nascita 2005-2009)

	2007	2008	2009	2010	2011
Basilicata	92,7	92,7	96,3	97,3	98,5
Calabria	57,1	68,1	75,3	81,4	86,9
Emilia Romagna	43,3	n.d	94,3	94,6	94,1
Friuli Venezia Giulia	n.d	n.d	n.d	n.d	74,9
Lombardia	35,9	46,9	58,5	66,1	71,7
Marche	24,2	35,5	45,5	59,7	65,8
P.A. Bolzano	14,3	23,6	40,2	72,6	75,5
Piemonte	10,8	19,3	27,8	29,1	44,7
Puglia	75,7	80,4	85,4	86,3	82,8
Sicilia	83,9	88,7	90,7	93,6	94,3
Toscana	n.d	n.d	n.d	88,2	93,5
Trento	37,7	69,5	85,1	84,0	84,6
Valle d'Aosta	n.d	n.d	85,4	89,7	90,4
Veneto	83,7	86,1	87,5	88,3	78,2

Anche le coperture vaccinali con il vaccino PPV23 negli adulti e nei gruppi a rischio non vengono routinariamente raccolte. I dati, ottenuti da studi locali o regionali, evidenziano che le coperture sono piuttosto basse.

Da una indagine condotta dall'osservatorio Epidemiologico della regione Puglia nel 2010 (6) con l'obiettivo di rilevare le strategie e le coperture vaccinali per il PPV23, emerge che solo in 7 regioni sono disponibili dati di copertura per i soggetti ultrasessantatrenni e nessuna regione stima le coperture nei soggetti a rischio per patologia. Le coperture riportate per il periodo 2004-2008 oscillano da un minimo di 0.7% (Marche, 2004) a un massimo del 50% (Friuli Venezia Giulia, valore medio del periodo 2004-2008).

Uno studio condotto nella regione Puglia per stimare la copertura vaccinale per il PPV23 nel periodo dal 2000 al 2004, riporta che negli individui di età ≥ 65 anni la copertura complessiva era pari al 26,3% e che nel periodo 2005-2007, i tassi di copertura vaccinale annuale non eccedevano l'8%. La copertura in soggetti con patologie croniche era approssimativamente del 23% (7).

In Friuli Venezia Giulia il vaccino PPV23 viene offerto attivamente a soggetti di età ≥ 65 anni, nonché ai soggetti ad alto rischio, in occasione della vaccinazione annuale contro l'influenza. Le coperture vaccinali raggiunte complessivamente nei soggetti ultrasessantacinquenni residenti in Friuli Venezia Giulia nella campagna vaccinale 2010-2011 è stato del 49,4% con una grande variabilità tra le Aziende Sanitarie (*range* 21,7%-65,8%) (8).

2.6 Sintesi

Attualmente sono disponibili in commercio in Italia 3 vaccini, uno polisaccaridico e due coniugati. Il vaccino polisaccaridico è indicato nella prevenzione dell'immunizzazione attiva contro le malattie sostenute dai sierotipi pneumococcici presenti nel vaccino, ma non è efficace nella prevenzione dell'otite media acuta, della sinusite e delle altre comuni infezioni del tratto superiore delle vie respiratorie. Tale vaccino non è somministrabile al di sotto dei 2 anni di età, perché la risposta anticorpale può essere insufficiente.

Il vaccino coniugato PCV10 è indicato per l'immunizzazione attiva contro la patologia invasiva e l'otite media acuta causata dai sierotipi contenuti nel vaccino in neonati e bambini da 6 settimane ai 5 anni d'età. Il PCV13 è indicato per l'immunizzazione attiva per la prevenzione di patologia invasiva, polmonite e otite

media acuta, causate dai sierotipi contenuti nel vaccino in neonati, bambini e adolescenti di età compresa tra 6 settimane e 17 anni e per la prevenzione di patologia invasiva in adulti di età \geq di 18 anni e anziani. Nelle indicazioni tra i soggetti di età \geq di 18 anni e anziani non è inclusa la prevenzione della polmonite.

Negli ultimi anni il vaccino PCV13 ha assunto un ruolo sempre maggiore sostituendo il PCV7 e assorbendo anche parte del consumo del PPV23, che è passato da una quota di mercato di circa il 21% nel 2008 al 7,9% nel 2012.

A partire dal 2009-2010 tutte le regioni offrono il vaccino coniugato a tutti i nuovi nati. Un'indagine *ad hoc* condotta nel 2013 ha fornito i dati di copertura del 2011 per PCV nei bambini a 2 anni età in 14 regioni mostrando una notevole variabilità con valori compresi tra il 44,7% e il 98,5%.

Anche le coperture vaccinali con il vaccino PPV23 negli adulti e nei gruppi a rischio non vengono routinariamente raccolte. I dati ottenuti da studi locali o regionali, evidenziano che le coperture negli ultrasessantatrenni sono piuttosto basse, con valori compresi, nel periodo 2004-2008, da un minimo di 0,7% (Marche, 2004) ad un massimo del 50% (Friuli, valore medio del periodo 2004-2008).

3. Efficacia e sicurezza dei vaccini anti-pneumococcici in soggetti a rischio e anziani

Sono state condotte revisioni sistematiche (RS) della letteratura secondo la metodologia descritta in appendice C1.

3.1 Il vaccino 23-valente: le principali conoscenze disponibili.

Sono stati reperiti 7 studi relativi al vaccino PPV23: una revisione sistematica (RS) Cochrane (9) e quattro studi osservazionali (10-13) pubblicati successivamente alla data (giugno 2012) di inclusione degli studi nella revisione Cochrane. È stato, inoltre, reperito un trial (14) che ha studiato il problema della sicurezza e una RS (15) sull'efficacia del vaccino in persone HIV positive.

È stata reperita, inoltre, una RS Cochrane (16) sull'efficacia di entrambi i vaccini anti-pneumococcici (PPV23 e PCV13) in bambini e adulti con fibrosi cistica. La RS non ha identificato nessun trial e la conclusione degli Autori è che siano necessari studi condotti con metodologia epidemiologica rigorosa.

Efficacia

Le principali e più aggiornate conoscenze scientifiche disponibili su questo vaccino derivano essenzialmente dalla Revisione Cochrane pubblicata nel 2013 (9).

Gli obiettivi della revisione sono stati quelli di valutare “*efficacy and effectiveness*” del vaccino polisaccaridico nel prevenire la malattia pneumococcica o il decesso negli adulti. La revisione non ha analizzato l'aspetto della sicurezza ed ha incluso sia studi clinici randomizzati (RCT) sia studi osservazionali (di coorte e caso-controllo) analizzati separatamente. Gli studi considerati nella revisione avevano incluso individui di entrambi i sessi di età ≥ 16 anni. I dati, per quanto riguarda gli RCT, sono stati analizzati in funzione di tre diversi gruppi di popolazione: adulti sani in Paesi a basso reddito, adulti sani in Paesi ad alto reddito, adulti con patologie croniche in Paesi ad alto reddito. I dati derivanti dagli studi osservazionali sono stati analizzati in funzione di due gruppi di popolazione: soggetti adulti immuno-competenti e soggetti anziani (≥ 55 anni) immuno-competenti.

Complessivamente sono stati inclusi nella Revisione 18 RCT e 7 studi osservazionali (2 coorte e 5 caso-controllo) condotti nel periodo 1966-giugno 2012.

La meta-analisi del complesso degli RCT ha stimato l'efficacia, in termini di riduzione di OR di incidenza di malattie invasive da pneumococco (MIP) e polmoniti, tra i vaccinati rispetto ai non vaccinati, statisticamente significativa per:

Malattie Invasive da Pneumococco	OR=0,26 (IC95% 0,14-0,45)
adulti sani nei Paesi ad alto reddito	OR=0,20 (IC95% 0,10-0,39)
adulti sani nei Paesi a basso reddito	OR=0,14 (IC95% 0,03-0,61)
da un sierotipo presente nel vaccino	OR=0,18 (IC95% 0,10-0,31)
Polmoniti	OR=0,72 (IC95% 0,56-0,93)
nei Paesi a basso reddito	OR=0,54 (IC95% 0,43-0,67)
confermate clinicamente e radiologicamente	OR=0,26 (IC95% 0,15-0,46)
confermate clinic. e radiol. da un sierotipo presente nel vaccino	OR=0,13 (IC95% 0,05-0,38)

Nel complesso di tutti gli RCT, quindi, la vaccinazione in soggetti sani riduce del 74% l'incidenza di MIP e del 28% quella di polmoniti.

Negli adulti sani dei Paesi ad alto reddito non è stato osservato, invece, un effetto protettivo relativamente alle polmoniti (OR=0,71; IC95% 0,45-1,12).

Nella meta-analisi degli studi osservazionali si conferma l'efficacia del vaccino (OR=0,48; IC95% 0,37-0,61) per le MIP (di ogni tipo e per quelle relative ad un sierotipo presente nel vaccino) sia negli adulti sia nel sottogruppo degli anziani immuno-competenti.

Per quanto riguarda l'efficacia in adulti con patologie croniche la meta-analisi non mostra un ruolo protettivo del vaccino, in particolare per le persone dei Paesi ad alto reddito:

MIP adulti con patologie croniche nei Paesi ad alto reddito OR=1,56 (IC95% 0,35-6,94)

Polmoniti adulti con patologie croniche nei Paesi ad alto reddito OR=0,93 (IC95% 0,73-1,19)

Mortalità adulti con patologie croniche nei Paesi ad alto reddito OR=1,13 (IC95% 0,90-1,43)

Nella revisione è stata condotta una analisi di sensibilità includendo gli RCT di più alta qualità metodologica (studi a basso rischio di distorsione). Da questa è emerso che solo 4 studi (17-20) potevano essere considerati a basso rischio di distorsione. Dalla meta-analisi di questi 4 studi risulta mantenuta l'efficacia nei riguardi delle MIP (OR=0,15; IC95% 0,05-0,43) mentre si perde la significatività nei riguardi delle polmoniti (OR=0,82 IC95% 0,59-1,14) con un alto grado di eterogeneità tra gli studi. La mortalità per tutte le cause rimane non significativa (OR=0,93; IC95% 0,77-1,13) come nella meta-analisi relativa a tutti gli studi.

Le conclusioni della revisione, sulla base di questi risultati confermano il ruolo del PPV23 nel prevenire le MIP negli adulti sani mentre indica che non vi sono evidenze per un uso routinario del vaccino nel prevenire le polmoniti o nel ridurre la mortalità per tutte le cause negli adulti.

Due studi osservazionali, pubblicati successivamente alla data di inclusione degli studi nella revisione Cochrane, hanno valutato l'efficacia del PPV23 nel prevenire MIP e polmoniti negli uomini adulti vaccinati all'età di 65 anni e oltre (11) e nel prevenire le polmoniti in soggetti adulti (≥50 anni) con patologie polmonari croniche (12). Entrambi gli studi non hanno fornito risultati conclusivi.

La RS di Pedersen (15) ha valutato l'efficacia della vaccinazione con PPV23, in adulti con infezione da HIV, nella prevenzione delle malattie da pneumococco, delle polmoniti e delle malattie invasive da pneumococco (MIP). Gli Autori concludono che al momento, per questa popolazione, non è confermata la riduzione del rischio.

Altri due studi osservazionali (10;13) hanno valutato l'efficacia della co-somministrazione del vaccino TIV e PPV23. Questi studi vengono discussi nel paragrafo 3.3.

Sicurezza

Il trial di Musher (14) ha studiato oltre 1000 soggetti di età ≥50 anni, in 4 bracci definiti sulla base di due fasce di età e di una precedente vaccinazione o meno con PPV23. La frequenza di eventi avversi di tipo sistemico è stata simile in tutti i gruppi (circa il 35%) tranne che per il gruppo più anziano (≥65 anni) vaccinato per la prima volta per il quale la frequenza è stata del 22%. La tipologia più comune di questi eventi è stata stanchezza, dolori muscolari e brividi. Analogamente, per quanto riguarda le reazioni locali, la frequenza è stata di circa il 75% in tutti i gruppi, ma più bassa (53%) per il gruppo più anziano non precedentemente vaccinato. Non sono stati osservati decessi nel periodo di follow-up di 14 giorni successivi alla vaccinazione.

Un altro trial (21) è indicato all'interno della revisione Cochrane, che non aveva tra i suoi obiettivi quello di valutare la sicurezza del PPV23, come una fonte aggiornata su questo aspetto. Lo studio di Cook è un RCT, di limitate dimensioni, finalizzato a confrontare due vie di somministrazione del vaccino polisaccaridico 23-valente (intramuscolo e sottocutanea) che ha studiato immunogenicità e reattogenicità in 254 soggetti adulti ≥55 anni. Il 6,3% dei soggetti in studio, di entrambi i bracci, ha riportato una qualsiasi reazione avversa di tipo sistemico (febbre, dolori muscolari, stanchezza, nausea, vomito, ...). L'incidenza di reazioni avverse di tipo locale (arrossamenti nel sito di iniezione, gonfiore,...) è stata del 7,1% nel braccio con via di somministrazione intramuscolare, e del 18,9% nel gruppo con somministrazione sottocutanea.

Ulteriori dati relativi alla sicurezza del PPV sono desumibili dagli studi, analizzati di seguito, sul vaccino PCV13. In questi RCT, infatti, i soggetti trattati con PPV23 sono utilizzati come gruppo di controllo rispetto ai soggetti trattati con PCV13. Secondo l'OMS (5), il PPV23 può essere considerato sicuro in termini sia di reazioni avverse immediate, sia a lunga latenza.

3.2 Il vaccino 13-valente: le principali conoscenze disponibili

Per il vaccino PCV non sono disponibili revisioni sistematiche relativamente alla sua efficacia e sicurezza negli adulti, a causa della sua più recente introduzione nel mercato e delle recenti estensioni d'uso negli adulti, nelle fasce di età più avanzate e nelle persone affette da anemia falciforme o infezione da HIV.

Attraverso la strategia di ricerca, sono stati identificati 2 RCT pubblicati molto recentemente sulla rivista *Vaccine* (22;23), che hanno studiato l'immunogenicità del vaccino in diverse popolazioni, e due RCT (24;25) che hanno studiato l'immunogenicità del vaccino 13-valente somministrato in concomitanza con la vaccinazione antinfluenzale. Questi ultimi 2 RCT vengono discussi nel paragrafo successivo.

Le riflessioni che seguono si basano sull'analisi dei due RCT (22;23), i cui risultati sono stati alla base della procedura accelerata di estensione delle indicazioni per il PCV13 e che sono documentate all'interno della scheda tecnica del prodotto. Queste pubblicazioni si riferiscono rispettivamente agli studi clinici registrati in *Clinicaltrials.gov* come: NCT00427895 e NCT00546572.

Immunogenicità

Tutti gli studi hanno avuto come obiettivo un *end-point* surrogato (la titolazione dell'anti-pneumococcal opsonophagocytic activity-OPA) nel confronto tra PCV13 e PPV23. È opportuno sottolineare, come riportato nella scheda tecnica, che un livello di titolazione dell'OPA che sia correlabile con l'efficacia contro la malattia pneumococcica invasiva e la polmonite nell'adulto non è mai stato stabilito. Ciò significa che al momento non vi sono dati da sperimentazioni cliniche negli adulti che dimostrino una diminuzione di MIP o di polmoniti dopo vaccinazione con PCV13. Per questi esiti di efficacia clinica si attendono i risultati di un trial clinico (CAPITA) in corso che coinvolge oltre 85.000 persone ultrasessantacinquenni (26).

Lo studio a) (22) ha confrontato l'immunogenicità di PCV13 e PPV23 in 831 soggetti non precedentemente vaccinati di età 60-64 anni. A questi due bracci è stato aggiunto un gruppo addizionale di 403 adulti di età 50-59 anni trattati senza una procedura di randomizzazione (*open-label*). I risultati per 8 sierotipi dei 12 in comune hanno mostrato una risposta del PCV13 significativamente più alta rispetto al PPV23. Per 4 sierotipi (3,5, 14, 19F) questo non è stato osservato.

Lo studio b) (23) ha confrontato l'immunogenicità di PCV13 e PPV23 in 936 soggetti precedentemente (almeno 5 anni prima) vaccinati con PPV23 ultrasessantenni e immuno-competenti. Per 10 sierotipi dei 12 in comune è stata riscontrata una risposta significativamente più alta del PCV13 rispetto al PPV23. Per 2 sierotipi (3 e 14) questo non è stato osservato. Un'ulteriore dose di PCV13 è stata proposta a entrambi i gruppi un anno dopo. Questo ha permesso di confrontare l'immunogenicità di una schedula PCV13/PCV13 (somministrazione di 2 dosi di PCV13 a distanza di un anno) verso PPV23/PCV13 (somministrazione di una dose di PCV13 a distanza di un anno da una dose di PPV23) in 745 soggetti (372 vs 373). La risposta immune (misurata in OPA GMTs) a 1 dose di PCV13 risultava significativamente più alta nei soggetti che un anno prima avevano ricevuto PCV13 rispetto ai soggetti che avevano ricevuto PPV23, per 12 dei 13 sierotipi contenuti nel coniugato. Occorre tenere in considerazione che si trattava di individui ultrasessantenni che avevano ricevuto una prima dose di PPV23 almeno 5 anni prima delle due schedule valutate. Sulla base di questi risultati, gli autori concludono che, per una risposta anticorpale ottimale, in soggetti adulti precedentemente vaccinati con PPV23 è preferibile somministrare una dose di PCV13 piuttosto che un'ulteriore dose di PPV23.

Un ulteriore studio (non reperito tramite la RS ma pubblicato insieme ai precedenti nello stesso numero della rivista *Vaccine*) è stato condotto da Jackson come estensione dello studio a) (27). Lo studio ha previsto, per i soggetti di età 60-64 anni precedentemente vaccinati con PCV13, di essere randomizzati a ricevere PCV13 o PPV23, mentre i soggetti che nello studio a) avevano ricevuto il vaccino PPV23 sono stati

sottoposti ad una nuova dose di PPV23. Il gruppo di soggetti di età 50-59 anni trattati *open-label* nello studio a) con PCV13 hanno ricevuto in questo nuovo studio un'altra dose di PCV13. L'obiettivo dello studio era valutare la risposta immunogenica ad una seconda dose di PCV13 o di PPV23 e valutare l'influenza della iniziale immunizzazione sulla risposta ad una successiva vaccinazione negli adulti (60-64 anni) preimmunizzati con PCV13. Gli autori concludono che la vaccinazione iniziale con PCV13 conferisce una risposta immunitaria superiore rispetto a quella ottenuta con una prima somministrazione di PPV23. Una delle principali limitazioni dello studio risiede, tuttavia, nel fatto che dei 1234 soggetti inclusi nello studio a) ne sono stati arruolati in questo solo il 50,1% (619 soggetti). Inoltre per 403 soggetti lo studio prevedeva una valutazione senza procedura di randomizzazione (*open-label*). Questa modalità lascia dubbi sulla validità dei risultati ottenuti. Le caratteristiche di base descritte sommariamente nel lavoro non consentono di escludere eventuali distorsioni di selezione.

Occorre, peraltro, sottolineare come in termini di qualità della documentazione i tre studi pubblicati non corrispondano pienamente ai criteri usualmente adottati in base alla linee guida CONSORT (28).

È opportuno ricordare, inoltre, che è stato recentemente pubblicato un rapporto italiano di valutazione HTA (29) che non è stato rintracciato attraverso la revisione della letteratura perché la rivista non è indicizzata. Nel documento una parte è dedicata alla discussione del profilo di efficacia e sicurezza del PCV13. Il capitolo, scritto dall'azienda produttrice, si è basato sugli studi di immunogenicità contenuti nel dossier registrativo che comprendevano tre studi clinici. Questi studi, successivamente pubblicati, sono quelli discussi sopra. Le conclusioni degli autori in sintesi sono: "questi dati immunologici supportano la possibilità che PCV13 determini una risposta anticorpale OPA globale superiore rispetto a quella indotta da PPV sia in adulti mai trattati con vaccino pneumococcico che in adulti precedentemente immunizzati con PPV." Per quanto riguarda l'efficacia del PCV13 nei confronti delle infezioni invasive e delle polmoniti acquisite in comunità (CAP) gli autori ricordano che è in corso lo studio clinico CAPITA, i cui risultati non sono ancora disponibili.

Sicurezza

Il profilo di tollerabilità del PCV13 può essere definito soprattutto sulla base dell'analisi di sicurezza condotta nell'ambito dello studio a) (22) su soggetti di età 60-64 anni non precedentemente vaccinati. La frequenza di una qualsiasi reazione, sia di tipo locale sia di tipo sistemico, è stata di oltre l'80% nel braccio trattato con PCV13 (prevalentemente dolori locali nel sito di iniezione, affaticamento, dolori muscolari, mal di testa) con un profilo sostanzialmente sovrapponibile a quello osservato per il braccio PPV23. L'incidenza di altri eventi avversi (non meglio definiti) è stata del 17,0% per il PCV13 e del 16,7% per il PPV23. Lo studio riporta anche un decesso non giudicato correlato al vaccino in studio.

Lo studio b) (23) ha analizzato soggetti ultrasessantenni precedentemente vaccinati con il PPV23 e randomizzati a ricevere una nuova vaccinazione con PCV13 o PPV23. Nel gruppo rivaccinato con PCV13 la frequenza di una qualsiasi reazione locale era del 56,5% e quella di un qualsiasi evento sistemico era pari al 60,3%. Nel gruppo rivaccinato con PPV23 i valori erano rispettivamente 64,1% e 68,2%.

3.3 La co-somministrazione dei vaccini anti-pneumococcici con altri vaccini

Il vaccino PPV23

Il vaccino PPV23, come riportato nell'RCP, non deve essere somministrato contemporaneamente al vaccino anti herpes zoster ZOSTAVAX poiché in uno studio clinico sull'uso concomitante è stata dimostrata la riduzione dell'immunogenicità di Zostavax.

Sempre l'RCP riporta che il vaccino PPV23 può essere somministrato insieme con il vaccino antinfluenzale.

Poiché l'influenza predispone allo sviluppo di polmoniti batteriche secondarie causate da *Streptococcus pneumoniae*, numerosi studi osservazionali hanno suggerito che la vaccinazione anti-pneumococcica somministrata con la vaccinazione antinfluenzale possa ridurre l'incidenza di polmoniti da pneumococco

durante le stagioni influenzali. Tuttavia, pochi RCT hanno affrontato l'effetto combinato della somministrazione simultanea dei due vaccini negli anziani.

Per valutare tale effetto è stata condotta una revisione sistematica della letteratura secondo la metodologia descritta in appendice C1. Dei 6 studi selezionati, 2 erano revisioni non sistematiche della letteratura, 1 studio caso controllo, 2 studi di coorte prospettici e 1 RCT, incluso anche in una delle due revisioni non sistematiche.

Una delle revisioni non sistematiche della letteratura ha analizzato 9 studi condotti tra il 1988 ed il novembre 2010 (30), di questi 7 erano studi di coorte, dei quali 4 condotti in soggetti anziani, due condotti in soggetti anziani con condizioni di rischio e 1 in soggetti HIV positivi. Gli altri due erano RCT. In 8 studi dei 9 analizzati sono emersi benefici clinici (ad es. riduzione delle ospedalizzazioni per influenza, polmonite e MIP e del rischio di decesso) che tuttavia risultavano essere significativi solo in 5 studi.

L'altra revisione non sistematica (31) conclude che per gli adulti anziani esistono pochi RCT in cui viene analizzato l'effetto combinato della somministrazione simultanea dei due vaccini negli anziani. La revisione cita due studi: il primo uno studio di coorte (32), analizzato anche nella revisione precedentemente descritta (30), che riporta una riduzione del 29% (IC95%: 25-35) nell'incidenza dell'ospedalizzazione per polmonite non specificata e del 35% (IC95%: 22-46) della mortalità per polmonite non specificata. Il secondo studio è un RCT condotto in Giappone su una popolazione di anziani di età ≥ 65 anni (33) che mostra una significativa riduzione dei costi sanitari diretti per polmonite per i soggetti di età ≥ 75 anni vaccinati con il vaccino antinfluenzale ad un anno di distanza dalla vaccinazione con PPV23.

Uno studio di coorte (13) ha valutato l'efficacia della doppia vaccinazione con PPV23 e vaccino inattivato trivalente (TIV) contro l'influenza rispetto alla sola vaccinazione con TIV. La doppia vaccinazione ha ridotto significativamente la mortalità per tutte le cause (HR=0,54 IC95% 0,35-0,84) la mortalità per polmoniti (HR=0,60 IC95% 0,35-0,99) e la mortalità per malattie vascolari (HR=0,24 IC95% 0,09-0,64).

In un studio caso controllo, condotto su adulti con età ≥ 18 anni (10), viene riportata una efficacia del solo vaccino PPV23 nel prevenire le ospedalizzazioni per influenza pari al 41% (IC95%: 8-62) in tutti i pazienti e al 43% (IC95%: 2-78) in quelli di età ≥ 65 anni. La co-somministrazione del vaccino PPV23 con il vaccino antinfluenzale aumenta l'efficacia all'81% (IC95% 65-90) in tutti i pazienti e al 76% (IC95% 46-90) in quelli di età ≥ 65 anni.

Uno studio di coorte prospettico condotto in Cina (34) dal dicembre 2007 a marzo 2009, in pazienti di età ≥ 65 anni con patologie croniche, ha confrontato 4 gruppi di soggetti (un gruppo vaccinato con PPV23 e vaccino antinfluenzale, uno solo con PPV23, uno solo con vaccino antinfluenzale ed un altro non vaccinato). Dal confronto è emerso che la somministrazione simultanea del PPV23 e vaccino antinfluenzale è efficace nel proteggere le persone anziane con malattie croniche da polmoniti (HR=0,57 IC95% 0,51-0,64), da complicanze cerebro-vascolari (HR =0,67 IC95% 0,54-0,83) e cardio-vascolari (HR=0,52 IC95% 0,38-0,71) e nel ridurre le ospedalizzazioni nei reparti di terapia intensiva (HR=0,45 IC95% 0,22-0,94) e la mortalità (HR=0,65 IC95% 0,55-0,77). Tuttavia, lo studio presenta limiti legati alla composizione del gruppo di non vaccinati che includeva soggetti con condizioni di salute diverse da quello dei vaccinati.

Il vaccino PCV13

Il vaccino PCV13, come riportato nella scheda tecnica (RCP), è indicato nei neonati e bambini di età compresa tra 6 settimane e 5 anni e può essere somministrato contemporaneamente ad uno qualsiasi dei seguenti vaccini antigenici, sia come vaccini monovalenti o in combinazione: difterite, tetano, pertosse acellulare o a cellule intere, *Haemophilus influenzae* tipo b, antipolio inattivato, epatite B, meningococco sierogruppo C, morbillo, parotite, rosolia, varicella e vaccino anti rotavirus.

Per i soggetti di età compresa tra 6 e 49 anni al momento non sono disponibili dati relativi all'uso concomitante del PCV13 con altri vaccini.

In soggetti con età uguale o superiore a 50 anni è stata valutata la possibilità di co-somministrazione del PCV13 con vaccino inattivato trivalente (TIV) per l'influenza. L'RCP riporta che in due studi, condotti in

adulti di età compresa tra i 50 e i 59 anni e ≥ 65 anni, è stato dimostrato che PCV13 può essere somministrato in concomitanza con il TIV. La risposta a tutti e tre gli antigeni del vaccino antinfluenzale era paragonabile se questo veniva somministrato da solo o in concomitanza con PCV13, mentre la risposta immunitaria a PCV13 risultava inferiore in caso di co-somministrazione con il TIV.

Due trial clinici randomizzati (RCT) condotti uno negli USA ed uno in Europa fra il 2007 ed il 2008 (25;35); (24) confermano quanto riportato nell'RCP. In particolare, entrambi gli studi utilizzano sia il test ELISA che il test di valutazione dell'attività opsonofagocitica (OPA).

Nell'RCT americano (24) (NCT00521586), utilizzando l'ELISA, i soggetti appartenenti al gruppo 1 (PCV13+TIV e Placebo ad 1 mese di distanza) presentavano una media geometrica del titolo anticorpale delle IgG (GMT) più bassa rispetto al gruppo 2 (placebo+TIV ePCV13 ad 1 mese di distanza) per tutti i 13 sierotipi contenuti nel vaccino. Tuttavia, in entrambi i gruppi i criteri di non-inferiorità (la dimostrazione che la percentuale di soggetti con risposta immune alla vaccinazione non sia inferiore di più del 10% rispetto alla percentuale di soggetti che rispondono al vaccino di riferimento) erano rispettati. Utilizzando invece il test OPA, si osservava che in 5 sierotipi (1, 5, 7F, 9V, 19F) non veniva rispettato il criterio di non-inferiorità.

Nell'RCT europeo (NCT00492557), utilizzando l'ELISA (25), i soggetti appartenenti al gruppo 1 (PCV13+TIV e Placebo ad 1 mese di distanza) presentavano una GMT-IgG più bassa rispetto al gruppo 2 (placebo+TIV e PCV13 ad 1 mese di distanza) per tutti i 13 sierotipi contenuti nel vaccino. In particolare, per 1 sierotipo (19F) non venivano rispettati i criteri di non-inferiorità (0,49; appena sotto il livello di non-inferiorità $>0,5$). Utilizzando invece il test OPA (35), si osservava che in 3 sierotipi (4, 7F, 9V) non veniva rispettato il criterio di non-inferiorità.

Entrambi gli studi evidenziano che la co-somministrazione provoca una ridotta risposta immunitaria per alcuni dei sierotipi contenuti nel PCV13, tuttavia la rilevanza clinica di questi risultati non viene valutata. In entrambi gli studi, invece, la co-somministrazione non influisce sulla risposta anticorpale al vaccino antinfluenzale. Gli studi concludono che laddove le condizioni mediche e personali lo consentano è preferibile somministrare i due vaccini separatamente. Tuttavia, va considerato che la co-somministrazione può certamente garantire una migliore accettabilità nella popolazione e facilitare gli aspetti organizzativi della vaccinazione.

La co-somministrazione di vaccini anti-pneumococcici (PCV7, PCV10 e PCV13) e vaccino anti-meningococco quadrivalente coniugato (MENVEO) è stata valutata da 4 recenti studi pubblicati in letteratura (36-39). In tutti gli studi viene dimostrata l'immunogenicità e la sicurezza della co-somministrazione del MENVEO con le 3 diverse formulazioni del vaccino anti-pneumococcico. La co-somministrazione dei due vaccini non influisce sulla risposta immune al vaccino anti-pneumococcico.

3.4 Le segnalazioni di reazioni avverse da vaccinazione anti-pneumococcico

I dati riportati sono tratti dal Rapporto sulla sorveglianza postmarketing dei vaccini in Italia - Anno 2012 (www.agenziafarmaco.gov.it/it) e si riferiscono soltanto al vaccino anti-pneumococcico 23-valente. Il Rapporto non contiene informazioni sul 13-valente data la sua estensione d'uso agli adulti negli ultimi mesi del 2012.

Le segnalazioni relative alla vaccinazione contro lo pneumococco con vaccino PPV23 nella popolazione adulta ed anziana sono state 38, di cui 2 casi gravi (5,3%) ed uno ad esito fatale. Inoltre, nella metà dei casi i pazienti avevano un'età uguale o superiore a 65 anni. L'84% delle reazioni segnalate afferiscono alle patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione e oltre il 26% alle patologie della cute e del tessuto sottocutaneo. Il progressivo aumento del numero di edemi estesi, osservato in precedenza, ed in particolare in occasione della rivaccinazione ha subito un decremento nel corso del 2012 dovuto, probabilmente, alla riduzione dell'esposizione (dimezzamento delle dosi vendute nel 2012 rispetto al 2011) e all'introduzione dell'indicazione alla somministrazione di vaccino PCV13 nelle persone con età ≥ 50 anni.

3.5 Sintesi

La meta-analisi Cochrane, degli studi che hanno valutato l'efficacia del vaccino polisaccaridico 23-valente, ha confermato l'efficacia del vaccino nel prevenire le malattie invasive da pneumococco negli adulti sani, mentre i risultati non sono conclusivi per quanto riguarda le persone con patologie croniche. Gli autori concludono che non vi sono evidenze per un uso routinario del PPV23 nel prevenire le polmoniti o nel ridurre la mortalità per tutte le cause negli adulti.

Per il vaccino coniugato 13-valente negli anziani, sono disponibili soltanto studi di immunogenicità e non di efficacia su *end-point* forti. Per quanto riguarda l'immunogenicità, il PCV13 ha mostrato una risposta significativamente più alta rispetto al PPV23, ad eccezione che per i sierotipi 3, 5, 14, 19F, nelle persone non precedentemente vaccinate di età 60-64 anni. Negli ultrasessantenni, precedentemente vaccinati con PPV23, è stata riscontrata una risposta significativamente più alta del PCV13 rispetto al PPV23 per 10 sierotipi dei 12 in comune, per 2 sierotipi (3 e 14) questo non è stato osservato. Non sono disponibili, a oggi, dati a sostegno di una efficacia del vaccino nella prevenzione delle malattie invasive da pneumococco, delle polmoniti o dei decessi negli adulti con età maggiore o uguale a 50 anni. Per questi esiti di efficacia clinica si attendono i risultati di un trial clinico in corso in Olanda (CAPITA) che coinvolge oltre 85.000 persone ultrasessantacinquenni (26).

Secondo l'OMS (5), il PPV23 può essere considerato sicuro in termini sia di reazioni avverse immediate, sia a lunga latenza. Il PCV13 è considerato sicuro con un profilo di rischio simile a quello del PPV23, mancano, tuttavia, dati su possibili reazioni avverse a lunga latenza nelle popolazioni adulte.

Per quanto riguarda l'efficacia della vaccinazione simultanea con PPV23 e vaccino antinfluenzale (TIV), la maggior parte degli studi presentati evidenzia benefici clinici in seguito alla co-somministrazione dei due vaccini. Tuttavia, gli *outcome* considerati (mortalità per tutte le cause, per polmoniti non specificate e per malattie vascolari, una riduzione delle ospedalizzazioni per influenza e per polmoniti non specificate) e gli OR/HR stimati variano nei diversi studi, probabilmente anche a causa di distorsioni legate al disegno dello studio.

La co-somministrazione di PCV13 con vaccini per l'influenza provoca una ridotta risposta immunitaria per alcuni dei sierotipi contenuti nel PCV13 (1, 4, 5, 7F, 9V, 19F) tuttavia la rilevanza clinica di questi risultati non è stata ancora valutata; la co-somministrazione non influisce, invece, sulla risposta anticorpale al vaccino antinfluenzale. Gli studi concludono che, quando possibile, è preferibile somministrare i due vaccini separatamente.

L'immunogenicità e la sicurezza della co-somministrazione del vaccino anti-meningococco quadrivalente coniugato con le 3 diverse formulazioni del vaccino anti-pneumococcico è stata dimostrata da alcuni studi recentemente pubblicati.

4. Epidemiologia delle infezioni da *Streptococcus pneumoniae*

4.1 Quadro di riferimento generale

Streptococcus pneumoniae è un batterio responsabile di un grande numero di casi di malattia soprattutto nei bambini e negli anziani. Il microrganismo colonizza le prime vie respiratorie, specialmente nella prima infanzia (40), e questa colonizzazione può causare diversi quadri clinici, tra i quali i principali sono:

- Infezioni invasive (MIP)
- Polmoniti e altre infezioni delle basse vie respiratorie
- Infezioni delle vie aeree superiori (otite media, sinusite, ecc)

In epoca prevaccinale, prima che l'utilizzo su larga scala dei vaccini coniugati nei bambini modificasse l'epidemiologia della malattia, si stimava che lo pneumococco fosse responsabile del 4-12% delle infezioni batteriemiche che si verificavano in pazienti ospedalizzati. L'incidenza annuale di MIP variava dal 35,8 per 100.000 in Gran Bretagna nei bambini di età compresa fra 6 ed 11 mesi al 235,0 per 100.000 negli Stati Uniti (41). Queste variazioni sono abbastanza sorprendenti considerando che si trattava di paesi con livello socio-economico ed accesso ai servizi sanitari comparabili. La differenza era infatti probabilmente legata a differenze nell'utilizzo della emocoltura a scopo diagnostico, che in Europa veniva utilizzata solo per i casi ospedalizzati più gravi mentre negli Stati Uniti veniva effettuata anche per i pazienti non ospedalizzati e con quadri clinici meno severi (febbrili di n.d.d.) (41). In seguito all'introduzione della vaccinazione antipneumococcica nei bambini, l'epidemiologia delle MIP si è modificata, anche se gli studi disponibili mostrano risultati spesso contrastanti. Infatti, una recente revisione della letteratura (42), che include 10 studi, mette in evidenza una generale riduzione dell'incidenza delle MIP del 26%, anche se due studi, inclusi nella stessa revisione, mostrano un incremento non significativo delle MIP. Un ulteriore studio condotto in Europa (43) descrive un incremento significativo delle MIP soprattutto negli anziani.

Anche per le polmoniti e altre infezioni delle basse vie respiratorie in Europa e Nord America, sempre in epoca prevaccinale, le stime dell'incidenza variavano ampiamente tra 30 e 100 per 100.000 adulti per anno, a seconda della popolazione studiata e dei test diagnostici utilizzati (44). Nonostante la difficoltà di diagnosi eziologica di polmonite, molti studi evidenziavano che lo pneumococco era la causa più frequente di polmoniti acquisite in comunità (CAP) che richiedono il ricovero ospedaliero negli adulti (41). Studi più recenti condotti sulle CAP riportano dati contrastanti: alcuni (45;46) evidenziano un aumento delle ospedalizzazioni per CAP di circa il 30% nell'ultimo decennio, mentre uno studio condotto negli USA (47) riporta una evidente riduzione dell'incidenza delle CAP negli adulti dopo l'introduzione del vaccino PCV7.

Nonostante l'epidemiologia delle infezioni da pneumococco si stia modificando in seguito all'introduzione della vaccinazione nei nuovi nati, l'impatto della malattia nella popolazione rimane elevato.

4.2 Epidemiologia delle infezioni pneumococciche invasive in Italia

In Italia, nel 1994 è stato istituito un sistema di sorveglianza delle meningiti da tutti gli agenti batterici e delle sepsi da *Neisseria meningitidis* (Sistema di Sorveglianza MIB). Dal 2007 vengono raccolti, oltre ai casi di meningite da tutti gli agenti batterici, anche le sepsi e altri quadri invasivi da *Streptococcus pneumoniae* e *Haemophilus influenzae* (48). Per descrivere l'epidemiologia delle malattie invasive da *Streptococcus pneumoniae* è stato utilizzato l'archivio della sorveglianza nazionale aggiornato in tempo reale. Sono stati utilizzati i dati del periodo 2008-2012 tralasciando il 2007, considerato anno di transizione per l'attivazione del nuovo sistema di sorveglianza, e il 2013, con dati non ancora definitivi.

Il sistema di sorveglianza dal 2008 al 2012, ha rilevato 3804 casi di malattia di cui 2411 sepsi e 1387 meningiti e 6 casi di altre forme di infezione invasiva da *Streptococcus pneumoniae* (Tabella 3). Il quadro

sepsi/batteriemia è il più frequente anche se con distribuzione diversa tra i gruppi di età, anche considerando che i quadri clinici misti (sepsi/batteriemia e meningite) sono stati classificati come meningite.

Tabella 3: Numero di casi di MIP per quadro clinico, fascia di età e anno. Italia, 2008-2012 Fonte: Sistema di sorveglianza MIB

Anno	Fascia di età					n.d.	Totale
	0-4	5-14	15-39	40-64	65+		
2008							
Meningite	34	19	30	88	128	-	299
Sepsi	63	17	26	84	197	-	387
Altro quadro invasivo	1	-	-	-	2	-	3
<i>Totale 2008</i>	<i>98</i>	<i>36</i>	<i>56</i>	<i>172</i>	<i>327</i>	-	<i>689</i>
2009							
Meningite	36	11	27	92	93	-	259
Sepsi	50	14	42	132	257	2	497
Altro quadro invasivo	-	-	-	-	-	-	-
<i>Totale 2009</i>	<i>86</i>	<i>25</i>	<i>69</i>	<i>224</i>	<i>350</i>	<i>2</i>	<i>756</i>
2010							
Meningite	29	9	27	121	122	-	308
Sepsi	56	19	38	134	292	2	541
Altro quadro invasivo	-	-	-	-	-	-	-
<i>Totale 2010</i>	<i>85</i>	<i>28</i>	<i>65</i>	<i>255</i>	<i>414</i>	<i>2</i>	<i>849</i>
2011							
Meningite	24	8	31	81	121	-	265
Sepsi	40	12	34	99	275	1	461
Altro quadro invasivo	-	-	-	-	-	-	-
<i>Totale 2011</i>	<i>64</i>	<i>20</i>	<i>65</i>	<i>180</i>	<i>396</i>	<i>1</i>	<i>726</i>
2012							
Meningite	19	13	24	89	111	-	256
Sepsi	33	15	30	110	337	-	525
Altro quadro invasivo	1	-	-	2	-	-	3
<i>Totale 2012</i>	<i>53</i>	<i>28</i>	<i>54</i>	<i>201</i>	<i>448</i>	-	<i>784</i>
Totale							
Meningite	142	60	139	471	575	-	1387
Sepsi	242	77	170	559	1358	5	2411
Altro quadro invasivo	2	-	-	2	2	-	6
Totale	386	137	309	1032	1935	5	3804

In Tabella 4 è riportato il numero di casi e l'incidenza di malattie invasive da pneumococco per Regione/PP.AA. nel 2012.

Tabella 4: Numero di casi di MIP e incidenza per 100.000 nel 2012 per Regione/PP.AA. Fonte: Sistema di sorveglianza MIB

Regione/PP.AA.	Numero di casi di MIP	Incidenza per 100.000
Abruzzo	4	0,31
Basilicata	0	0,00
Calabria	0	0,00
Campania	4	0,07
Emilia-Romagna	89	2,05
Friuli Venezia Giulia	14	1,15
Lazio	15	0,27
Liguria	14	0,89
Lombardia	297	3,06
Marche	5	0,32
Molise	0	0,00
P.A. Bolzano	14	2,77
P.A. Trento	44	8,38
Piemonte	167	3,83
Puglia	5	0,12
Sardegna	2	0,12
Sicilia	6	0,12
Toscana	21	0,57
Umbria	1	0,11
Valle d'Aosta	1	0,79
Veneto	81	1,67
TOTALE	784	1,32

Poiché le coperture vaccinali per pneumococco, l'attitudine alla diagnosi eziologica, il grado di sottotifica e la sensibilità dei metodi di laboratorio utilizzati sul territorio nazionale non sono omogenei, l'incidenza delle malattie invasive presenta notevoli differenze da regione a regione. Inoltre, poiché una certa quota di MIP dovute a infezioni da sierotipi non vaccinali è comunque attesa in ogni regione, incidenze molto basse supportano l'ipotesi di una sottotifica o sottodiagnosi in alcune di esse.

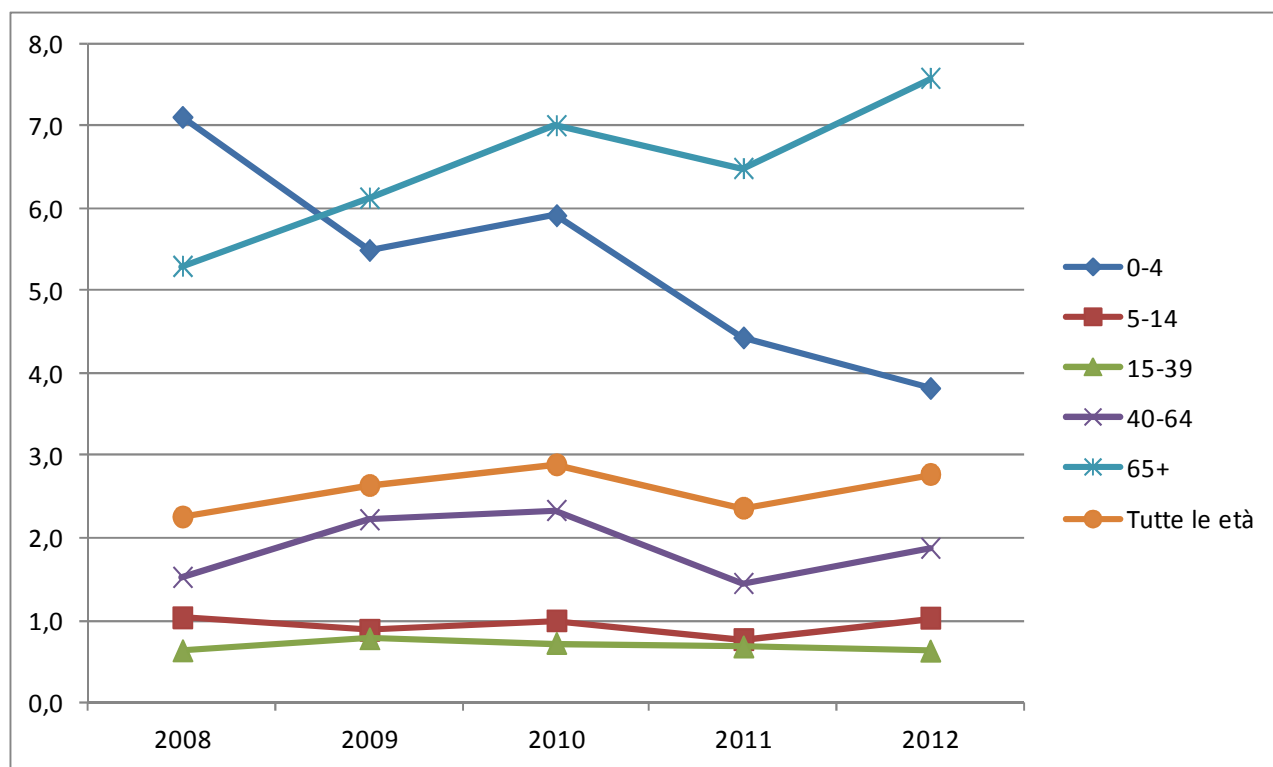
Di conseguenza, per valutare in modo più accurato l'andamento nel tempo delle MIP, sono state considerate solo le regioni che nel 2012 presentavano un'incidenza superiore a 1 caso per 100.000 (Emilia Romagna, Friuli Venezia Giulia, Lombardia, P.A. Bolzano, P.A. Trento, Piemonte, Veneto). Le coperture vaccinali per PCV in queste regioni sono riportate nel § 2.5 (Tabella 2). La copertura media a 24 mesi per PCV al 2011 in questo gruppo di regioni è stata pari a 72,9%.

La Tabella 5 e la Figura 2 riportano l'incidenza di MIP per fascia d'età e anno in questo gruppo di regioni.

Tabella 5: Incidenza di MIP per 100.000 per fascia di età e anno in una selezione di Regioni/PP.AA. (Emilia Romagna, Friuli Venezia Giulia, Lombardia, P.A. Bolzano, P.A. Trento, Piemonte, Veneto 2008-2012). Fonte: Sistema di sorveglianza MIB

Fascia di età	2008	2009	2010	2011	2012	Differenza 2008 - 2012	p-value
0-4	7,1	5,5	5,9	4,4	3,8	-46,3%	0,001
5-14	1,0	0,9	1,0	0,8	1,0	-0,4%	0,894
15-39	0,6	0,8	0,7	0,7	0,6	-0,8%	0,949
40-64	1,5	2,2	2,3	1,4	1,9	23,2%	0,077
65+	5,3	6,1	7,0	6,5	7,6	43,1%	< 0,001
Totale	2,3	2,6	2,9	2,4	2,8	22,8%	< 0,001

Figura 2: Incidenza di MIP per 100.000 per fascia di età e anno in una selezione di Regioni/PP.AA. (Emilia Romagna, Friuli Venezia Giulia, Lombardia, P.A. Bolzano, P.A. Trento, Piemonte, Veneto). Fonte:- Sistema di sorveglianza MIB



I dati del sistema di sorveglianza confermano che i valori più elevati di incidenza di MIP si riscontrano nella fascia ≥ 65 anni e nella fascia pediatrica. Confrontando il 2008 con il 2012 si osserva una riduzione significativa ($p=0,001$) dell'incidenza nella fascia 0-4 anni e un incremento significativo nella fascia di età ≥ 65 anni ($p<0,001$) (Tabella 5).

La riduzione nella fascia di età 0-4 anni è verosimilmente dovuta all'aumento progressivo della copertura vaccinale nei nuovi nati. L'incremento del numero totale dei casi nella fascia di età ≥ 65 anni potrebbe essere attribuito a una crescente attenzione alle sepsi dell'adulto, che rappresentano la patologia più frequente in questa fascia di età, a seguito della loro inclusione nel sistema di sorveglianza a partire dal 2007 e alla disponibilità di metodi diagnostici più sensibili. Tuttavia, come verrà discusso nel paragrafo seguente, un'analisi dei sierotipi identificati evidenzia che in questa fascia di età si è verificata una diminuzione dei sierotipi contenuti nel vaccino PCV13. Questi dati, che devono comunque essere confermati con periodi di osservazione più lunghi, fanno ipotizzare un effetto di immunità di gregge dovuto all'incremento delle coperture vaccinali con PCV13 nei bambini, mentre l'aumento dei sierotipi non contenuti nel vaccino potrebbe essere un primo segnale di *replacement*.

Distribuzione dei sierotipi vaccinali e non vaccinali in Italia

La disponibilità dell'informazione sulla tipizzazione dei ceppi di *Streptococcus pneumoniae* isolati è migliorata negli anni, passando dal 26,7% dei casi totali segnalati nel 2008 al 56,5% nel 2012, con una percentuale del 34,5% nell'intero periodo (1310 casi tipizzati su 3804 casi diagnosticati) (Tabella 6). I ceppi isolati sono stati tipizzati o presso il Laboratorio di riferimento per le MIB dell'ISS o presso i laboratori periferici che hanno trasmesso l'informazione all'ISS.

Tabella 6: Proporzione di casi con informazione di tipizzazione per fascia di età nel periodo 2008-2012

Anno	Fascia di età					Totale
	0-4	5-14	15-39	40-64	65+	
2008	56,7	47,2	21,4	15,7	22,2	26,7
2009	60,5	24,0	27,5	23,7	23,4	28,1
2010	58,8	50,0	32,3	26,3	30,0	32,6
2011	48,4	50,0	18,5	26,1	24,7	27,3
2012	76,9	71,4	51,9	55,3	54,2	56,5
Totale	59,4	48,9	29,8	29,5	32,0	34,5

La Tabella 7 riporta la distribuzione percentuale dei sierotipi isolati da casi di infezione invasiva in tutte le fasce d'età, dal 2008 al 2012, ordinata in base alla distribuzione nel 2012 (in appendice D viene riportata la distribuzione limitatamente ai casi isolati in bambini 0-4 anni). Tra i sierotipi più rappresentati ci sono i sierotipi 3 e 19A, entrambi inclusi sia nel vaccino PCV13 sia nel PPV23, e i sierotipi 7F e 1 inclusi anche nel PCV10. Questi quattro sierotipi, non inclusi nel vaccino PCV7, mostrano complessivamente una tendenza alla diminuzione a partire dal 2010, anno in cui nel mercato è stato introdotto il PCV13. Si evidenzia invece un aumento della percentuale di alcuni sierotipi presenti solo nel PPV23 come il 22F, il 12F, l'8 e il 20 e anche un lieve aumento per altri sierotipi non presenti in alcun vaccino (23B, 10A, 6C). Tuttavia, il numero limitato di casi tipizzati rende difficile un'analisi temporale accurata.

Tabella 7: Distribuzione percentuale per sierotipo e per anno dei ceppi di *Streptococcus pneumoniae* isolati da MIP e loro inclusioni nei vaccini. Fonte: Sistema di sorveglianza MIB

Sierotipo	%					Vaccino			
	2008 N=183	2009 N=212	2010 N=276	2011 N=198	2012 N=441	PCV7	PCV10	PCV13	PPV23
3	6,6	10,8	14,5	10,1	11,8				
19°	14,8	11,8	9,4	11,1	9,5				
7F	12,0	9,4	12,7	7,1	8,8				
1	7,1	9,4	15,2	12,6	6,6				
22F	4,4	5,7	3,3	7,1	5,7				
12F	2,7	3,8	3,3	4,5	5,4				
14	1,6	0,9	1,1	1,5	4,8				
8	6,0	7,1	4,7	3,0	4,5				
20	0,5	3,8	2,5	4,0	4,1				
23F	0,0	0,5	4,0	1,0	4,1				
11A	6,0	3,3	1,4	1,5	2,3				
23B	2,2	2,8	0,7	1,0	2,0				
6A	0,5	1,9	1,8	2,0	2,0				
19F	3,3	4,7	2,5	1,0	2,0				
10A	4,4	2,8	2,9	3,0	2,0				
6C	0,5	2,4	1,8	3,0	1,8				
4	0,0	0,5	1,1	3,5	1,8				
9V	1,6	1,4	2,9	3,0	1,8				
23A	4,4	3,3	1,4	2,5	1,6				
15A	1,6	1,4	2,2	1,5	1,4				
18C	4,9	0,9	0,7	2,0	1,4				
9N	3,3	0,5	1,1	0,5	1,4				
6B	1,1	0,5	1,1	0,5	1,1				
31	1,1	1,4	2,5	1,5	0,9				
12B	0,0	0,0	0,0	0,0	0,9				
24F	1,1	0,0	0,0	0,5	0,9				
15B	1,1	0,9	0,4	1,5	0,9				
7A	1,6	2,8	0,4	1,0	0,7				
16A	0,0	0,0	0,0	0,0	0,7				
35F	0,0	0,0	0,0	0,0	0,7				
24A	0,0	0,0	0,7	1,5	0,7				
15F	0,0	0,0	0,0	0,0	0,5				
10B	0,0	0,0	0,0	0,5	0,5				
15C	0,0	0,0	0,0	0,0	0,5				
33F	1,1	1,4	0,7	0,5	0,5				
2	1,1	0,0	0,4	0,5	0,5				
18A	0,5	0,0	0,0	0,0	0,5				
36	0,5	1,9	0,7	1,5	0,5				
19B	0,0	0,0	0,0	0,0	0,2				
38	0,0	0,0	0,0	0,0	0,2				
29	0,5	0,5	0,0	1,0	0,2				
19C	0,5	0,0	0,0	0,5	0,2				
25F	0,0	0,0	0,0	0,0	0,2				
22A	0,0	0,0	0,0	0,0	0,2				
35B	0,0	0,0	0,0	0,0	0,2				
13	0,0	0,0	0,0	0,0	0,2				
34	0,0	0,0	0,0	0,0	0,2				
18F	0,5	0,5	0,0	0,0	0,2				
40	0,5	0,0	0,0	0,0	0,2				
21	0,0	0,0	0,0	0,5	0,0				
18B	0,0	0,0	0,4	0,5	0,0				
33A	0,0	0,0	0,4	0,0	0,0				
5	0,0	0,0	0,0	0,5	0,0				
Tipizzazione incompleta*	2,7	3,8	3,3	4,6	5,4				

*Per tipizzazione incompleta si intende una caratterizzazione parziale che non identifica con precisione uno dei 92 sierotipi di *Streptococcus pneumoniae*

In Tabella 8 è riportata la percentuale di casi prevenibili da PCV13 dal 2008 al 2012 per fascia di età. I dati mettono in evidenza che la quota teoricamente prevenibile con PCV13 nel 2012 è maggiore nella fascia d'età 5-14 anni rispetto a quella 0-4 anni (75,0% vs 55,0%) e decresce nelle successive fasce d'età, fino al 51,9% nella fascia ≥ 65 anni. Se si confrontano i dati del 2008 e del 2012 è evidente una diminuzione della quota di casi prevenibili nella fascia 0-4 anni e dai 65 anni in poi. Questa diminuzione è verosimilmente un effetto dell'aumento della copertura vaccinale con PCV7 e PCV13 nei bambini che ha portato alla riduzione della circolazione dei sierotipi contenuti in questi vaccini.

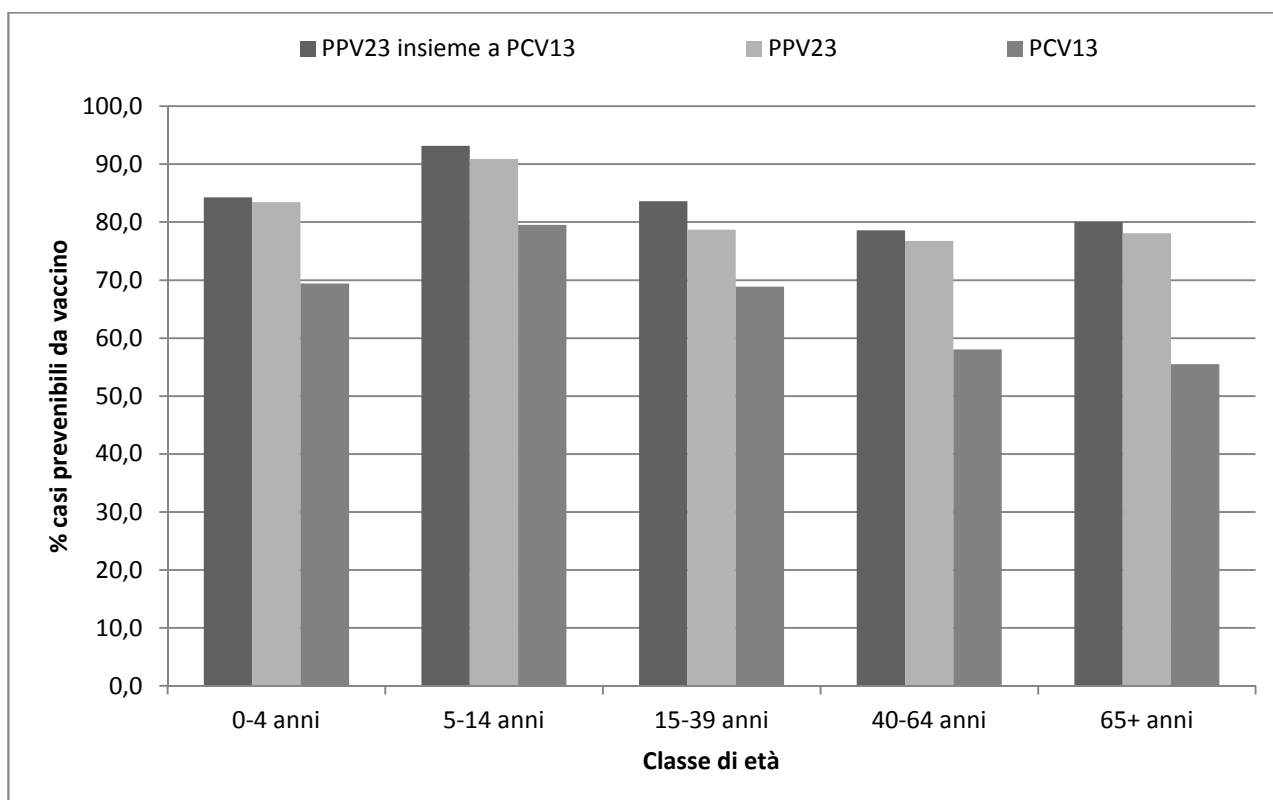
Va ricordato comunque che le differenze regionali di copertura vaccinale combinate con la diversa attitudine di alcune regioni a inviare gli isolati per la sierotipizzazione, o i risultati di questa al Laboratorio di Riferimento Nazionale, potrebbero avere influenzato la rappresentatività di questi dati.

Tabella 8: Percentuale e IC 95% di casi dovuti ai sierotipi contenuti nel vaccino PCV13 per fascia di età, nel periodo 2008-2012.

Anno	% (IC95%)					
	0-4 anni	5-14 anni	15-39 anni	40-64 anni	65+ anni	Totale
2008	76,4 (68,9 - 83,8)	64,7 (48,0 - 81,4)	58,3 (33,4 - 83,3)	63,0 (46,2 - 79,7)	72,2 (63,1 - 81,4)	70,5 (64,8 - 76,2)
2009	75,0 (67,6 - 82,4)	83,3 (56,8 - 109,9)	52,6 (33,4 - 71,9)	64,2 (52,8 - 75,5)	65,9 (56,9 - 74,8)	67,0 (61,6 - 72,4)
2010	82,0 (75,1 - 88,9)	85,7 (72,5 - 98,9)	81,0 (67,0 - 94,9)	70,1 (60,7 - 79,6)	66,9 (60,0 - 73,9)	72,5 (68,1 - 76,8)
2011	67,7 (55,8 - 79,7)	80,0 (62,0 - 98,0)	58,3 (32,9 - 83,7)	61,7 (49,7 - 73,7)	50,0 (41,4 - 58,6)	57,6 (51,7 - 63,4)
2012	55,0 (47,5 - 62,5)	75,0 (64,7 - 85,3)	64,3 (51,9 - 76,7)	49,1 (42,8 - 55,4)	51,9 (47,6 - 56,1)	53,3 (50,2 - 56,4)

Dalla distribuzione dei sierotipi in Tabella 7 si nota che sono stati isolati sierotipi presenti solo nel PPV23 (2, 8, 9N, 10A, 11A, 12F, 15B, 17F, 20, 22F, 33F) e che quindi l'uso del vaccino 23 valente, almeno teoricamente, fornirebbe una protezione aggiuntiva di casi prevenibili quantificabile tra il 13%-25% a seconda del gruppo di età (Figura 3).

Figura 3: Quota teorica prevenibile di casi di malattia invasiva da pneumococco per fascia di età, nel triennio 2010-2012.



I ricoveri ospedalieri

Per la stima del numero e dell'incidenza delle ospedalizzazioni in Italia, sono stati utilizzati i dati delle Schede di Dimissione Ospedaliera (SDO) dal 2001 al 2010. Nell'analisi, in particolare, sono stati considerati solo i ricoveri ordinari e tutte le diagnosi, principale e secondarie. I codici ICD9-CM utilizzati sono riportati in Appendice C2.

Nel periodo 2001-2010 sono stati osservati 9.244 ricoveri ordinari di cui 4.781 (51,7%) per sepsi, 4.463 (48,3%) per meningiti da pneumococco. Eliminando i ricoveri ripetuti (pari al 3,8%) si ottengono 8.463 primi ricoveri ordinari la cui distribuzione per anno e diagnosi è riportata in Tabella 9.

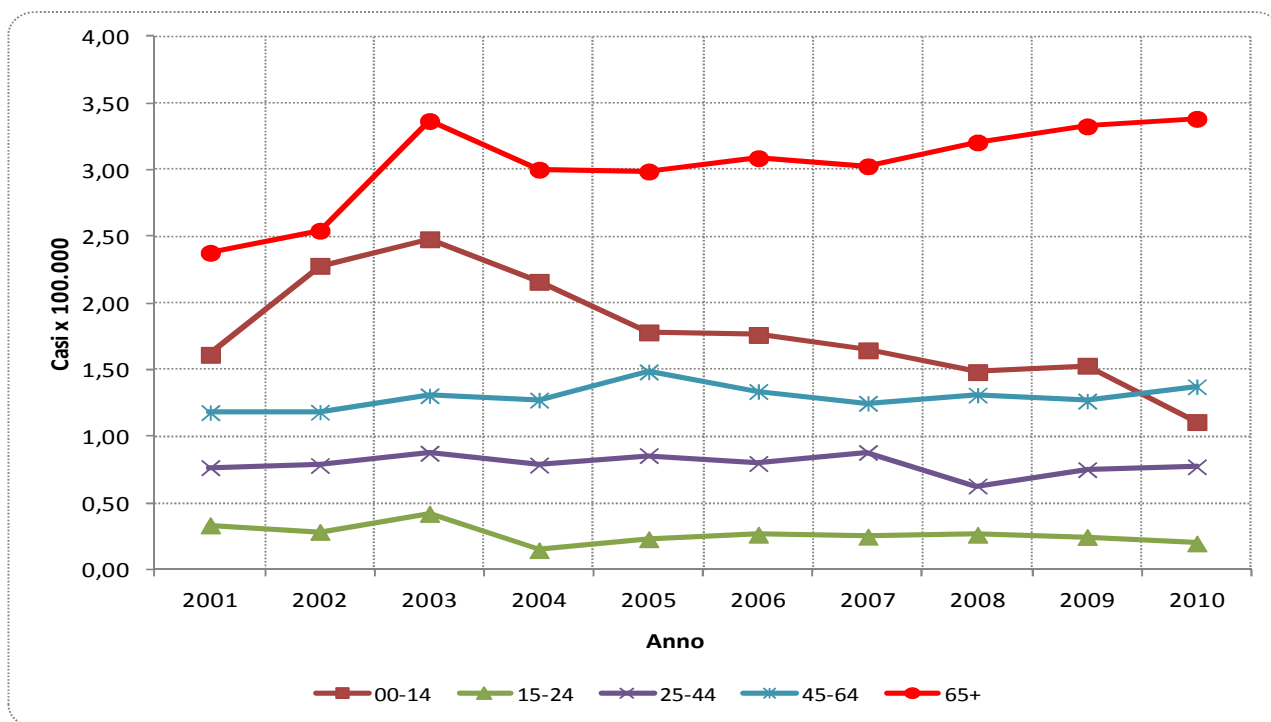
Tabella 9: Distribuzione dei ricoveri ordinari per sepsi/meningiti da pneumococco (primo ricovero). Italia 2001 - 2010

Anno	Sepsi	Meningiti	Totale
2001	351	364	715
2002	387	396	783
2003	511	427	938
2004	449	397	846
2005	500	374	874
2006	475	387	862
2007	466	389	855
2008	499	338	837
2009	530	348	878
2010	513	362	875
Totale	4.681	3.782	8.463

La frequenza di ricoveri per sepsi, nel periodo considerato, è più alta negli uomini che nelle donne (57% vs 43%) mentre la differenza tra i sessi nei ricoveri per meningiti è minore (52% vs 48%).

Analizzando l'andamento dei ricoveri per sepsi/meningiti per anno e fascia di età (Figura 4) si osserva un trend crescente nella fascia di età ≥ 65 anni mentre l'incidenza nella fascia di età pediatrica decresce a partire dal 2003; nelle altre fasce di età l'andamento si mantiene pressoché costante nel tempo.

Figura 4. Tasso di ospedalizzazione per 100.000 abitanti per sepsi/meningiti da pneumococco per anno e fascia di età. Italia 2001-2010



La durata mediana del ricovero risulta pari a 12 giorni (IQR = 13 giorni) per sepsi e a 15 giorni (IQR = 16 giorni) per le meningiti. Come atteso la durata mediana del ricovero cresce all'aumentare dell'età.

In Tabella 10 è riportato il numero di ricoveri per sepsi/meningiti da pneumococco per Regione/PP.AA. ed età.

Tabella 10: Distribuzione dei ricoveri per sepsi/meningiti da pneumococco per Regione/PP.AA. ed età. Italia 2001 - 2010

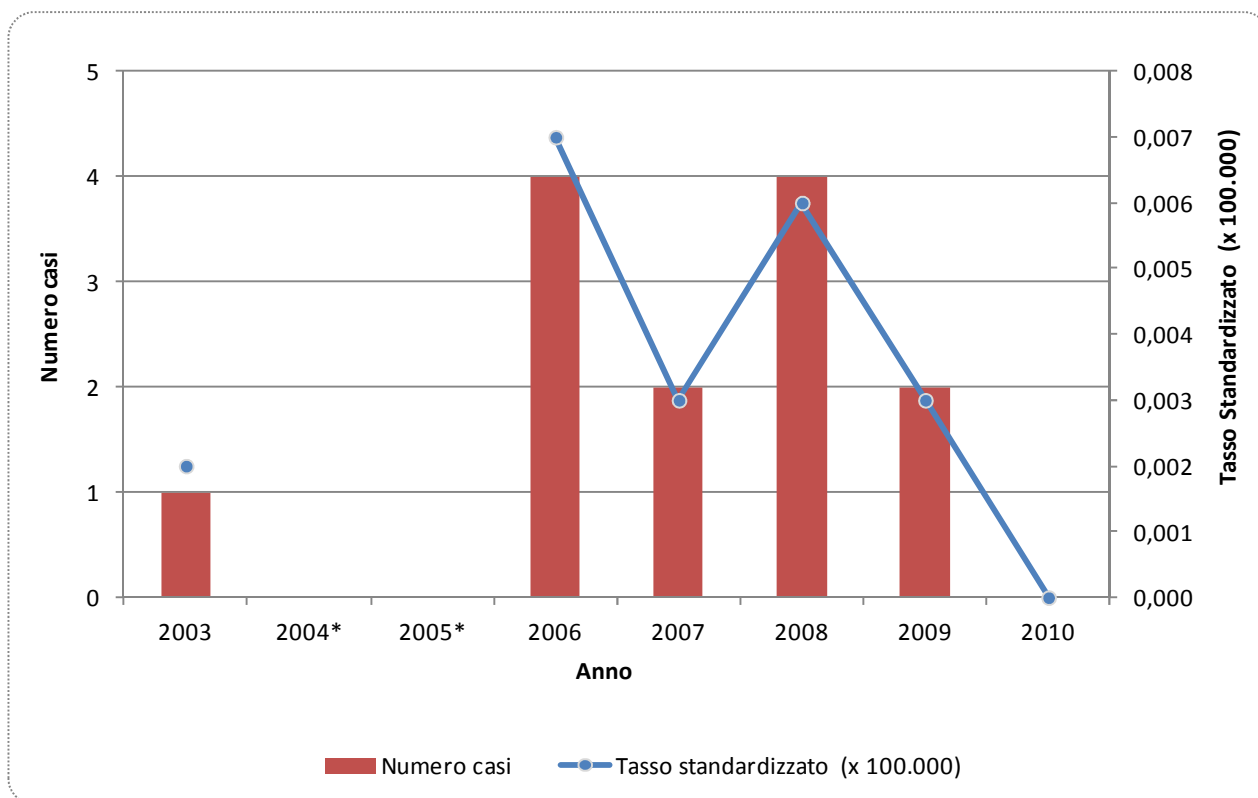
Regione/PP.AA.	0-14	15-24	25-44	45-64	65+	Totale
Piemonte	121	15	135	203	428	902
Val D'Aosta	4	0	4	5	11	24
Lombardia	408	37	389	496	915	2245
P.A. di Bolzano	35	1	17	28	66	147
P. A. di Trento	42	3	14	48	81	188
Veneto	179	10	151	222	405	967
Friuli V.G.	29	4	25	56	115	229
Liguria	50	10	55	80	137	332
Emilia Romagna	80	14	149	173	390	806
Toscana	81	8	114	142	321	666
Umbria	11	4	30	42	59	146
Marche	46	1	14	31	69	161
Lazio	114	16	126	157	196	609
Abruzzo	15	2	14	24	36	91
Molise	6	0	2	2	5	15
Campania	120	15	62	104	81	382
Puglia	42	7	25	43	47	164
Basilicata	11	3	10	8	11	43
Calabria	13	5	15	21	20	74
Sicilia	39	7	29	31	43	149
Sardegna	29	1	22	29	42	123
Totale	1475	163	1402	1945	3478	8463

La mortalità

Per la stima della mortalità per diagnosi in Italia, è stata utilizzata la Banca Dati della Mortalità disponibile presso l'Ufficio di Statistica dell'Istituto Superiore di Sanità. Maggiori dettagli sulla metodologia sono riportati in Appendice C2.

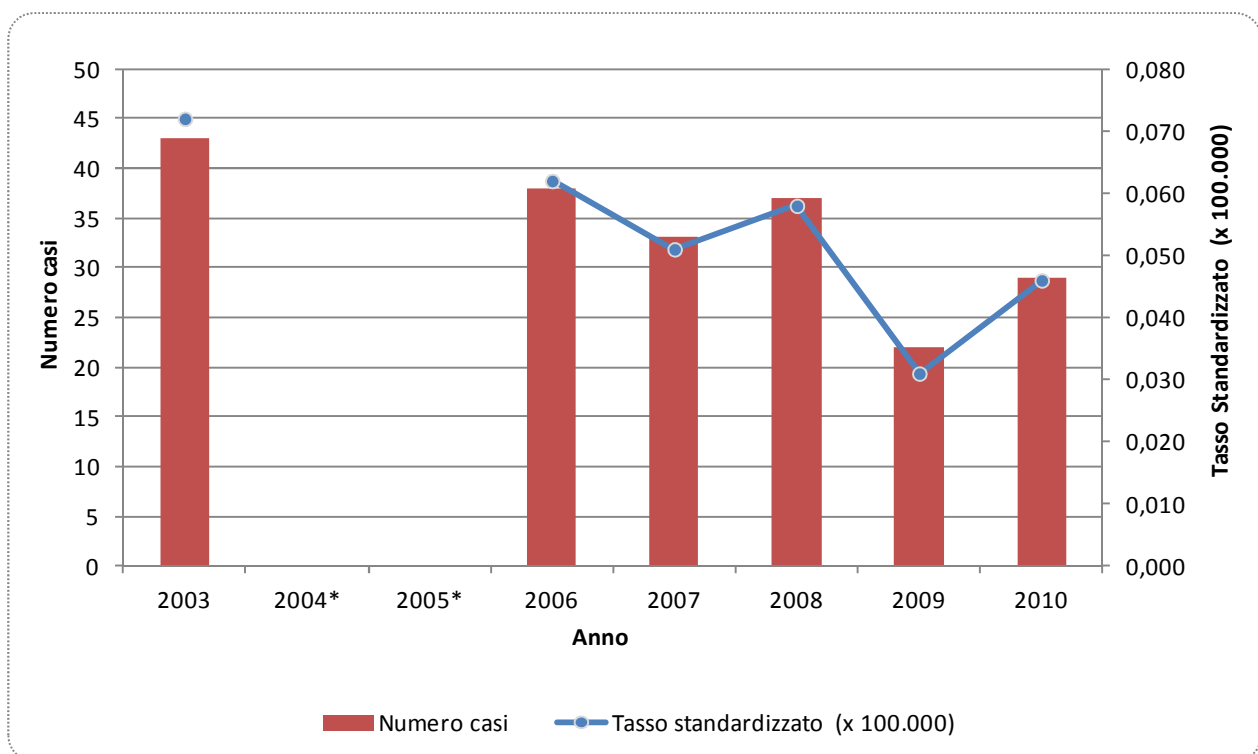
Complessivamente, nel periodo 2003-2010 sono stati riportati 215 decessi per sepsi/meningiti da pneumococco. In Figura 5 e in Figura 6 sono riportati il numero di decessi e il tasso di mortalità standardizzato per anno rispettivamente per sepsi e per meningite. Sono stati osservati circa 2 decessi l'anno per sepsi e 30 decessi l'anno per meningite. La maggioranza dei decessi si verifica nelle persone di età ≥ 65 anni.

Figura 5: Distribuzione dei decessi e tasso di mortalità standardizzata per sepsi per anno. Italia 2003-2010



*dati non disponibili

Figura 6: Distribuzione dei decessi e tasso di mortalità standardizzato per meningite per anno. Italia 2003-2010



*dati non disponibili

4.3 Polmoniti pneumococciche in Italia

Per i casi di polmonite non batteriemia da pneumococco non esistono dati routinari in Italia, perché la diagnosi eziologica richiede esami invasivi che non sempre vengono effettuati.

E' stata quindi condotta una revisione della letteratura secondo la metodologia descritta in appendice C1 che ha permesso di identificare 3 revisioni non sistematiche (49); (50); (51) che riportavano informazioni utili per il presente lavoro. Dalla consultazione della bibliografia di questi 3 articoli è stato possibile identificare un'altra revisione non sistematica della letteratura che trattava dell'impatto clinico ed economico sulle polmoniti acquisite in comunità negli adulti in Europa (52), attraverso la quale sono stati identificati altri due studi. Uno multicentrico condotto in Italia per stimare l'etiologia delle polmoniti comunitarie negli ultrasessantacinquenni (53) e l'altro che stimava l'impatto delle polmoniti in una realtà regionale (54). Complessivamente, quindi, sono stati analizzati 6 articoli.

Nessuno degli studi permette di definire con chiarezza l'incidenza delle polmoniti da pneumococco nelle diverse fasce di età.

Lo studio condotto in Italia, nella regione Lazio (54), riporta informazioni circa l'incidenza di tutte le polmoniti che hanno richiesto l'ospedalizzazione dal 1997 al 1999. Tale studio stima in 0,8/1000 e 4,8/1000 l'incidenza rispettivamente per le fasce di età <65 e ≥65 anni e 1,6/1000 l'incidenza totale sottolineando come solo per il 20% delle polmoniti venga effettuata una diagnosi eziologica.

Welte et al (52) riporta che in Italia, nei soggetti di età >18 anni, nel 67,3% delle polmoniti non viene identificato l'agente patogeno. Laddove l'agente patogeno è identificato, *Streptococcus pneumoniae* risulta responsabile mediamente dell'11,9% delle polmoniti acquisite in comunità (52), dato ulteriormente confermato da Sanguinetti (53) che riporta un valore pari al 13,3%.

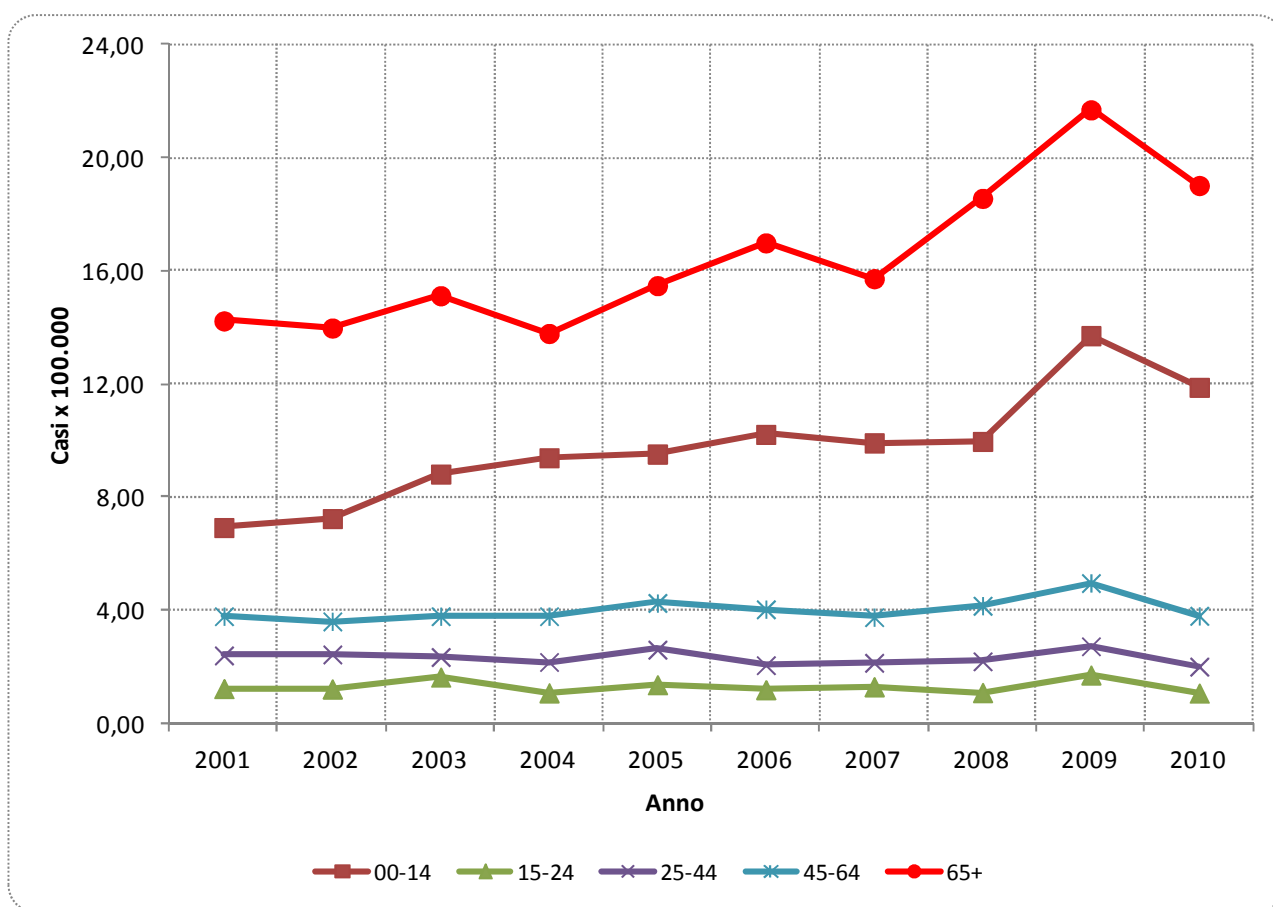
L'epidemiologia delle polmoniti da *Streptococcus pneumoniae* in Italia si evince difficilmente dai dati di letteratura disponibili; inoltre, l'incidenza della malattia è spesso sottostimata perché le polmoniti non sempre richiedono ospedalizzazione, la diagnosi è su base clinica più che eziologica e spesso viene utilizzata una terapia antibiotica empirica già a domicilio del paziente (55). Tuttavia, le uniche fonti di dati disponibili per le polmoniti da *Streptococcus pneumoniae* sono rappresentate dai dati di ricovero ospedaliero (Schede di Dimissione Ospedaliera -SDO) e dai dati di mortalità. Sono state quindi selezionate le SDO dal 2001 al 2010 che riportavano in qualsiasi diagnosi di dimissione il codice ICD9-CM 481.0 "polmonite pneumococcica" ed è stato calcolato il tasso di ospedalizzazione per 100.000 per anno e fascia di età.

Le SDO per polmonite pneumococcica rappresentano l'1,8% (38.000/2.000.000) del totale dei ricoveri per tutte le polmoniti (ICD9-CM 480-486) nel periodo 2001-2010.

L'andamento nel decennio 2001-2010 del tasso di ospedalizzazione per polmonite pneumococcica mostra un incremento dei tassi in tutte le fasce d'età con valori più elevati nei maschi rispetto alle femmine ed un picco nel 2009, in entrambi i sessi, in concomitanza con la pandemia influenzale da A/H1N1v. Il tasso medio dell'intero periodo è pari a 6,5 per 100.000 (7,8 nei maschi e 5,3 nelle femmine).

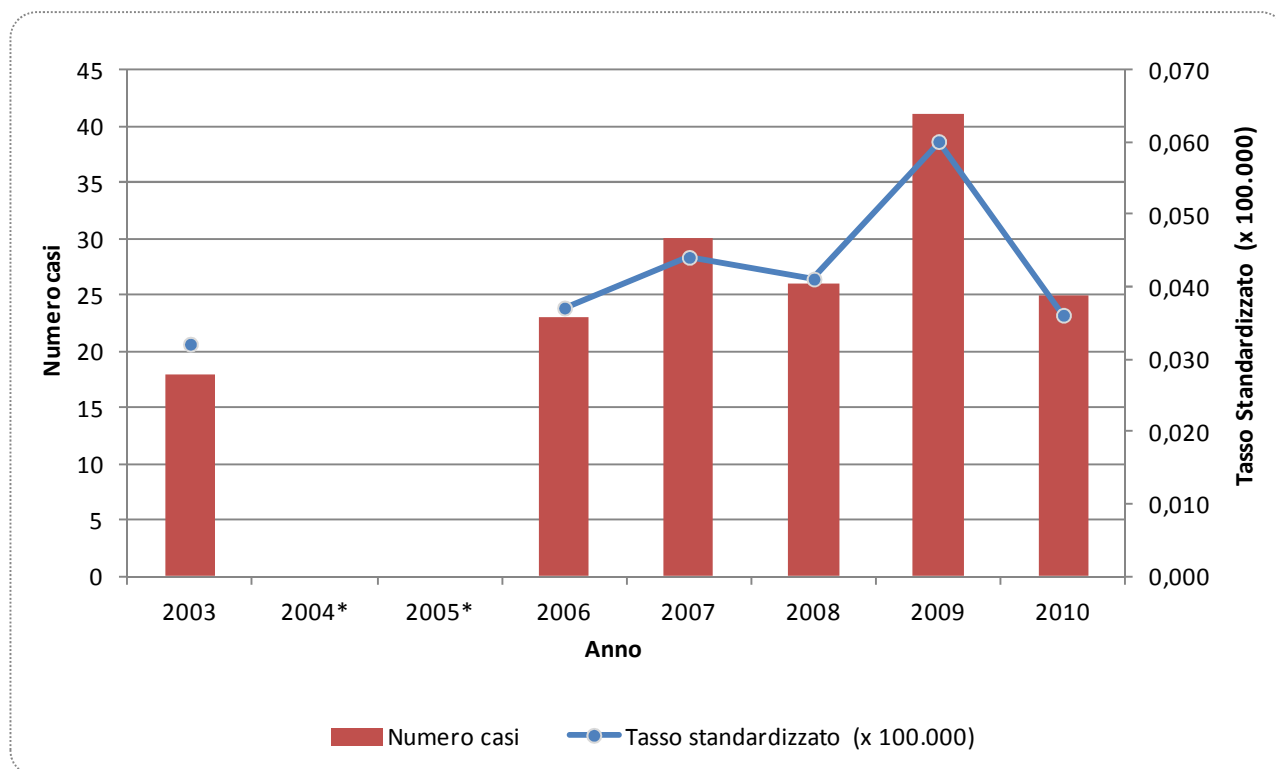
Il tasso medio di ospedalizzazione nei bambini di età compresa fra 0-14 anni è pari a 9,8 per 100.000 e nei soggetti di età ≥65 anni è pari a 16,5 per 100.000 (Figura 7). Queste due fasce di età rappresentano i gruppi di popolazione con i tassi di ospedalizzazione maggiori e insieme contribuiscono al 72% di tutti i ricoveri per polmonite pneumococcica.

Figura 7: Tasso di ospedalizzazione per polmonite pneumococcica per fascia di età, Italia 2001-2010 (Fonte: SDO).



In Figura 8 è riportato il numero di decessi per polmonite e il tasso di mortalità standardizzato per anno. In Italia, dal 2003 al 2010 (i dati di mortalità per il 2004 e il 2005 non sono disponibili), si osservano circa 25 decessi l'anno per polmonite pneumococcica, con un picco nel 2009 dovuto, verosimilmente, alla pandemia influenzale. La maggioranza dei decessi per polmonite pneumococcica si verifica nei soggetti di età ≥ 65 anni.

Figura 8. Distribuzione dei decessi e tasso di mortalità standardizzata per polmonite per anno. Italia 2003-2010



*dati non disponibili

4.4 Immunità di gregge nella popolazione adulta

Come evidenziato nei paragrafi precedenti, la diminuzione dei casi di MIP in Italia è evidente nella fascia di età 0-4 anni, ma in alcuni Paesi sono stati osservati effetti anche nelle fasce di età più avanzate (56), (57), (58). Infatti, si ipotizza che il raggiungimento di alte coperture vaccinali riduca il numero di bambini portatori dei sierotipi vaccinali che causano più frequentemente malattia (40), riducendo di conseguenza anche la trasmissione di questi sierotipi ad altri soggetti e determinando un fenomeno di immunità di gregge (*herd immunity*). Inoltre diversi studi osservazionali, quasi tutti sul vaccino coniugato 7-valente, hanno mostrato questo effetto sia sulle MIP (56;59), che su altre forme cliniche (polmonite e otite media acuta) causate da pneumococchi appartenenti ai sierotipi vaccinali (60;61) (47).

Lo studio di popolazione pubblicato da Miller (56), che ha confrontato i periodi 2000-2006 e 2009-2010 in Gran Bretagna, riporta una diminuzione dell'81% dei casi di MIP prevenibili con vaccinazione nella fascia di età ≥ 65 anni. Tuttavia, considerando nel complesso le forme di MIP causate da sierotipi vaccinali e non vaccinali, la riduzione nella stessa fascia di età è risultata del 19%. Questi valori, riferiti all'impatto della vaccinazione con PCV7, sono influenzati dal fenomeno di *replacement*, che nel tempo ha ridotto la quota di MIP prevenibili da vaccino.

In Canada, è stata descritta una diminuzione dell'incidenza delle infezioni invasive dovute a sierotipi presenti nel vaccino PCV7 pari all'89% nel gruppo di età ≥ 65 , considerando il periodo tra il 2001 e il 2011 (57). Tuttavia un altro studio canadese, oltre al decremento delle MIP prevenibili con PCV7, ha evidenziato un aumento significativo dell'incidenza delle MIP da sierotipo non incluso nel vaccino PCV7 nel periodo 2008-2010 nel gruppo di età ≥ 65 anni, alcuni anni dopo l'introduzione della vaccinazione universale con PCV7 nei nuovi nati (58).

4.5 Sintesi

Le malattie invasive da pneumococco sono un quadro clinico relativamente poco frequente in Italia, con circa 750 casi segnalati annualmente negli ultimi cinque anni. Le fasce di età più colpite sono quelle 0-4 anni e ≥ 65 anni con un'incidenza nel 2012 di 3,8/100.000 e 7,6/100.000 rispettivamente, in un gruppo di regioni selezionate.

La progressiva introduzione della vaccinazione del bambino nel primo anno di vita in tutte le regioni italiane a partire dal 2009-2010 ha portato ad un incremento della copertura vaccinale negli ultimi 4 anni, con un visibile impatto sull'incidenza delle MIP nella fascia di età 0-4 anni (da 7,1/100.000 nel 2008 a 3,8/100.000 nel 2012). Nella fascia di età ≥ 65 anni l'incidenza complessiva delle MIP appare invece in aumento (da 5,3/100.00 nel 2008 a 7,6/100.000 nel 2012), e questo dato potrebbe essere attribuito all'inclusione delle sepsi nel sistema di sorveglianza a partire dal 2007; tuttavia, stratificando i casi per sierotipo si nota una diminuzione della quota di casi prevenibili con vaccinazione in questa fascia d'età. Questa diminuzione potrebbe essere attribuita a una minore circolazione di sierotipi vaccinali, e quindi a un effetto di immunità di gregge così come riportato da altri paesi, mentre l'aumento dell'incidenza dovuta a sierotipi non vaccinali merita attenzione per identificare eventuali situazioni di *replacement* di sierotipi.

Nel periodo 2001-2010 sono stati osservati ogni anno circa 500 ricoveri per sepsi e 400 per meningiti, con un trend di ricoveri in aumento per le persone ≥ 65 anni e in diminuzione nella fascia di età 0-4 anni. Inoltre ogni anno si osservano circa 2 decessi per sepsi e 30 per meningite.

Per quanto riguarda invece l'andamento delle polmoniti pneumococciche nel decennio 2001-2010 l'analisi delle schede di dimissione ospedaliera evidenzia un incremento dei tassi di ospedalizzazione nel tempo con valori più elevati nei maschi rispetto alle femmine ed un picco nel 2009, in entrambi i sessi, in concomitanza con la pandemia influenzale da A/H1N1v. Il tasso medio di ospedalizzazione dell'intero periodo è pari a 6,5/100.000: 9,8 per 100.000 nei bambini di età compresa fra 0-14 anni e è 16,5 per 100.000 nelle persone di età ≥ 65 anni. Queste due fasce di età rappresentano i gruppi di popolazione con i tassi di ospedalizzazione più elevati e insieme contribuiscono al 72% di tutti i ricoveri per polmonite pneumococcica.

5. Le raccomandazioni per la vaccinazione adottate in diversi Paesi

Per la stesura del presente capitolo è stata effettuata una selezione tra le seguenti tipologie di documenti:

- Linee guida governative
- Linee guida di società scientifiche
- Position paper* dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS)
- Trattati sulle vaccinazioni

La ricerca ha fornito documenti, prevalentemente in lingua inglese, esaustivi sulle schedule vaccinali e sulle raccomandazioni per la vaccinazione dei gruppi a rischio per 4 Paesi europei (Francia, Germania, Spagna e Regno Unito) e 4 paesi extraeuropei (Stati Uniti, Canada, Australia e Nuova Zelanda), che vengono sintetizzati e riportati nel presente capitolo.

5.1 La vaccinazione dei gruppi a rischio

In Italia il Piano Nazionale per la Prevenzione Vaccinale 2012-2014 raccomanda la vaccinazione anti-pneumococcica dei seguenti gruppi a rischio:

- cardiopatie croniche
- malattie polmonari croniche
- cirrosi epatica, epatopatie croniche evolutive da alcolismo
- diabete mellito, in particolare se in difficile compenso
- fistole liquorali
- anemia falciforme e talassemia
- immunodeficienze congenite o acquisite
- asplenia anatomica o funzionale
- leucemie, linfomi, mieloma multiplo
- neoplasie diffuse
- trapianto d'organo o di midollo
- immunosoppressione iatrogena clinicamente significativa
- insufficienza renale cronica, sindrome nefrosica
- HIV positivi
- portatori di impianto cocleare.

Nelle indicazioni del Ministero della Salute (disponibili all'indirizzo: http://www.simi.iss.it/files2/indicazioni_prevenar_20100527.pdf) in merito alla somministrazione di PCV13 in età pediatrica, anche la nascita pre-termine (prima di 28 settimane) rappresenta una condizione di rischio.

In alcuni Paesi le indicazioni vaccinali sono state prodotte distinguendo le condizioni di "rischio" e "alto rischio". I soggetti appartenenti alle due categorie sono riportati in Tabella 11.

Tabella 11: Soggetti ad alto rischio e a rischio di MIP

	Soggetti ad alto rischio di MIP	Soggetti a rischio di MIP
Soggetti immunocompetenti	<ul style="list-style-type: none"> • fistole liquorali • portatori di impianto cocleare 	<ul style="list-style-type: none"> • cardiopatie croniche • malattie polmonari croniche • cirrosi epatica, epatopatie croniche evolutive da alcoolismo • diabete mellito
Soggetti immunodepressi	<ul style="list-style-type: none"> • asplenia congenita/acquisita • anemia falciforme, talassemia e altre emoglobinopatie • immunodeficienze congenite o acquisite • leucemie, linfomi, mieloma multiplo • neoplasie diffuse • trapianto d'organo o di midollo • immunosoppressione iatrogena clinicamente significativa • insufficienza renale cronica, sindrome nefrosica • HIV positivi 	

Un confronto con le categorie a rischio identificate in altri Paesi europei ed extraeuropei evidenzia che queste sono approssimativamente sovrapponibili tra i paesi e comparabili alle categorie indicate nel PNPV 2012-2014. Alcuni paesi includono ulteriori condizioni di rischio, tra cui: fumatori, senz'altro, tossicodipendenti, residenti in strutture per lungodegenti, precedente episodio di MIP, sindrome di Down.

L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) nel *Position Paper* sui vaccini anti-pneumococcici (5) oltre alla vaccinazione universale con 3 dosi di PCV nel primo anno di vita, da effettuare con una schedula adattata all'epidemiologia e alle esigenze locali, raccomanda la vaccinazione con PCV dei bambini non vaccinati o parzialmente vaccinati che hanno avuto una MIP; dei bambini HIV-positivi e prematuri che hanno ricevuto 3 dosi primarie di PCV nel primo anno di vita (una dose di richiamo con PCV); e il catch up con 2 dosi di PCV dei bambini non vaccinati di 12-24 mesi e dei bambini di 2-5 anni ad alto rischio per infezione pneumococcica. Tuttavia, il documento non elenca in modo dettagliato quali siano le condizioni di "alto rischio".

Il quadro per Paese

La Tabella 12 include le raccomandazioni per la somministrazione dei vaccini anti-pneumococcici attualmente vigenti in alcuni Paesi europei (Regno Unito - UK, Francia - FR, Spagna - ES, Germania - DE) ed extraeuropei (Stati Uniti - USA, Australia - AU, Canada - CAN, Nuova Zelanda - NZ). È da sottolineare che l'Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) statunitense ha recentemente aggiornato le schedule vaccinali per bambini e adulti e che le nuove raccomandazioni saranno pubblicate a breve.

La Tabella 12 mostra le schedule vaccinali e tipi di vaccini adottati in bambini sani e in soggetti a rischio per fascia di età e riporta i documenti consultati.

Tutti i paesi raccomandano un intervallo di almeno 2 mesi tra due dosi di PCV13 e, relativamente alla schedula sequenziale PCV13 + PPV23, i paesi concordano nel somministrare il PPV23 almeno 2 mesi dopo l'ultima dose di vaccino coniugato. Nel caso in cui il PPV23 sia stato somministrato prima del vaccino coniugato, la maggior parte delle indicazioni suggerisce un intervallo di almeno 12 mesi tra il PPV23 e il PCV.

In linea generale, nei bambini a rischio con età ≤5 anni, tutti i paesi per cui sono state valutate le indicazioni prevedono l'uso del vaccino coniugato seguito dal vaccino polisaccaridico. Invece nei soggetti a rischio oltre i 5 anni, i Paesi europei considerati, tranne la Spagna, raccomandano solo l'uso del vaccino polisaccaridico; mentre i Paesi extraeuropei considerati prevedono l'uso della schedula combinata PCV13 + PPV23.

Tabella 12: Indicazioni relative alla vaccinazione anti-pneumococcica nei soggetti a rischio in alcuni Paesi europei e extraeuropei

Paese (data ultima revisione)	Vaccinazione routinaria	Nuovi nati a rischio	Bambini a rischio 2-5 anni		Soggetti a rischio oltre 5 anni	Rivaccinazione
			Vaccinati	Mai/parzialmente vaccinati		
UK (luglio 2013) (62), (63)	PCV13 a 2-4-12 mesi	PCV13 a 2-4-12 mesi	1 dose di PPV23 Dose supplementare di PCV13 se sviluppano asplenia e immunodepressione dopo il ciclo primario	PCV13 1 dose + PPV23 1 dose Da 12 mesi a 5 anni con asplenia/immunosoppressione : 2 dosi PCV13 + 1 dose 23PPV dopo i 2 anni	PPV23 1 dose	
Francia (aprile 2013) (64)	PCV13 a 2-4-11 mesi	PCV13 a 2-3-4-11 mesi	1 dose di PPV23	PCV13 2 dosi + PPV23 1 dose	PPV23 1 dose	
Spagna (luglio 2013) (65;66)	PCV13 2-4-6-12/15 mesi	PCV13 2-4-6-12/15 mesi	1 dose di PPV23	PCV13 2 dosi + PPV23 1 dose	PCV13 1 dose In caso di asplenia, insufficienza renale cronica e sindrome nefrosica, immunodepressi, fistole liquorali, portatori di impianto cocleare, malattie croniche : 1 dose di PCV13 + 1 dose di PPV23	Rivaccinazione dopo 5 anni con 1 dose di PPV23 in caso di asplenia e immunodepressione
Germania (luglio 2012) (67)	PCV13 a 2-3-4-11/14 mesi	PCV13 a 2-3-4-11/14 mesi	1 dose di PPV23	PCV13 1 dose + PPV23 1 dose	PPV23 1 dose	Rivaccinazione con 1 o 2 dosi di PPV23 3-5 anni* in caso di immunodeficienza congenita o acquisita e malattia cronica renale/sindrome nefrosica
USA (giugno 2013) (68-70)	PCV13 2-4-6-12/15 mesi	PCV13 2-4-6-12/15 mesi	1 dose di PPV23	1 dose di PCV13 in bambini che hanno ricevuto 3 dosi di PCV 2 dosi di PCV13 in bambini che hanno ricevuto <3 dosi + PPV23 1 dose	PPV23 1 dose In caso di asplenia, insufficienza renale cronica/sindrome nefrosica, Immunodepressione, fistole liquorali, impianti cocleari : 1 dose PCV13 + 1 dose PPV23	Rivaccinazione dopo 5 anni con 1 dose di PPV23 in caso di asplenia e immunodepressione Rivaccinazione con 1 dose di PPV23 a 65 anni nei soggetti che hanno già ricevuto 1 o 2 dosi (a non meno di 5 anni dalla precedente) No ulteriori dosi nei soggetti vaccinati a 65 anni o dopo

Canada (agosto 2013) (71)	PCV13: 2-4-6-12/15 mesi (oppure 2-4-12 mesi)	PCV13: 2-4-6-12/15 mesi	1 dose di PPV23	1 dose di PCV13 + PPV23 1 dose	6-17 anni: PCV13 1 dose + PPV23 1 dose >18 anni: 1 dose di 23PPV oppure 1 dose di PCV13 + 1 dose di PPV23 Comunque il PPV23 rimane il vaccino di scelta	Rivaccinazione con 1 dose di PPV23 dopo 3-5 anni* in aspleni, immunodepressi, pazienti con insufficienza renale cronica/sindrome nefrosica, cirrotici
Australia (aprile 2013) (72)	PCV13: 2-4-6 mesi	PCV13: 2-4-6-12 mesi**	Dose supplementare di PCV13 (se vaccinati con schedula a 3 dosi) + 1 dose di PPV23 a 4-5 anni	2 dosi di PCV13 + 1 dose di PPV23 a 4-5 anni.	PPV23 1 dose In caso di asplenia, insufficienza renale cronica e sindrome nefrosica, immunodepressione, fistole liquorali, portatori di impianto cocleare, shunt intracranici: 1 dose di PCV13 + 1 dose di PPV23 >15 anni residenti in zone ad alta incidenza: 1 dose di 23PPV a 15 anni e 1 dose a 50 anni	Due rivaccinazioni con PPV23 a distanza di almeno 5 anni
Nuova Zelanda (giugno 2011) (73;74)	PCV10***: 6 sett - 3-5-15 mesi	PCV13: 6 settimane-3-5-15 mesi	1 dose di PPV23 1 dose di PCV13 se vaccinati con un ciclo primario di PCV10	PCV13 2 dosi + PPV23 1 dose	pre/post-splenectomia o asplenia funzionale: 5-16 anni: 1 dose di PCV13 + 1 dose di PPV23 >16 anni: 1 dose di PPV23 (alcune autorità raccomandano PCV13 otto settimane prima di PPV23) >16 anni con altre condizioni di rischio: 1 dose di PPV23****	1 rivaccinazione con PPV23 dopo 3-5 anni* e 1 a 65 anni di età

*Rivaccinazione a 3-5 anni: a 3 anni se la prima dose è stata somministrata a ≤ 10 anni e a 5 anni se la prima dose dopo i 10 anni

** Le condizioni di rischio includono la residenza in zone ad alta incidenza

***In Nuova Zelanda la vaccinazione routinaria dei bambini sani viene effettuata con PCV10

****In questa categoria il vaccino viene raccomandato ma non è offerto gratuitamente

Nella Tabella 13 è riportata una sintesi delle raccomandazioni per la vaccinazione dei soggetti a rischio nei vari Paesi europei ed extraeuropei considerati.

Tabella 13: Sintesi delle raccomandazioni relative alla vaccinazione pneumococcica nei soggetti a rischio in alcuni Paesi europei e extraeuropei

Gruppi	Schedula vaccinale	Paesi
Nuovi nati a rischio	3 dosi PCV13	UK
	4 dosi PCV13	DE, FR, USA, CAN, AU, NZ, ES
Bambini a 2-5 anni già vaccinati con PCV	1 dose PPV23	DE, FR, USA, CAN, ES
	1 dose PPV23 + 1 dose supplementare di PCV13 in casi particolari*	UK, AU, NZ
Bambini a 2-5 anni mai/parzialmente vaccinati con PCV	1 dose PCV13 + 1 dose PPV23	DE, CAN
	2 dosi PCV13 + 1 dose PPV23	FR, AU, NZ, ES
	1 o 2 dosi PCV13* + 1 dose PPV23	UK, USA
Soggetti a rischio 5+	1 dose di PPV23	DE, FR, UK
	PCV13 + PPV23	CAN, ES USA, AU in soggetti ad alto rischio NZ in caso di pre/post splenectomia
Rivaccinazione	1 dose PPV23 dopo 3-5 anni per un massimo di 2-3 dosi	USA, AU DE, CAN, NZ in soggetti ad alto rischio

*Per i dettagli vedi Tabella 12

Il quadro per gruppo a rischio

In Tabella 14 sono riportate le indicazioni delle autorità sanitarie e/o società scientifiche e/o *panel* di esperti adottate in alcuni Paesi europei ed extra-europei per alcuni specifici gruppi a rischio. Nei paragrafi successivi per ogni categoria di rischio vengono riportate in dettaglio le indicazioni adottate nei Paesi considerati.

Tabella 14: Tavola sinottica delle principali raccomandazioni per categoria di rischio

Soggetti con asplenia funzionale/anatomica	Nei soggetti a rischio > 5 anni, i paesi extraeuropei e la Spagna prevedono la vaccinazione con PCV+PPV23; mentre i rimanenti paesi europei soltanto l'uso del PPV23. Tutti i paesi raccomandano di somministrare la vaccinazione almeno 2 settimane prima dell'intervento. In caso di splenectomia d'urgenza, la vaccinazione deve essere effettuata almeno 2 settimane dopo l'intervento.
Immunosoppressione iatrogena	Nei soggetti a rischio > 5 anni, i paesi extraeuropei e la Spagna prevedono la vaccinazione con PCV+PPV23; mentre FR, UK e DE soltanto l'uso del PPV23. Tutti i paesi raccomandano di somministrare la vaccinazione almeno 2 settimane prima dell'inizio del trattamento immunosoppressivo. Se non è possibile vaccinare prima dell'avvio del trattamento, la vaccinazione deve essere effettuata almeno 3 mesi dopo il completamento della terapia per ottimizzare la risposta al vaccino. Nel caso di trattamento con alte dosi di corticosteroidi è sufficiente attendere 1 mese dopo il completamento della terapia, secondo le linee guida canadesi e la guida italiana alle controindicazioni alle vaccinazioni.

Riceventi di trapianto di midollo	Le indicazioni di 4 paesi (AU, CAN, USA e ES) depongono per la somministrazione combinata di 3 dosi di PCV13, seguite da 1dose di PPV23, a distanza di 3-12 mesi dal trapianto. Gli USA raccomandano la somministrazione di una quarta dose in caso di reazione del trapianto contro l'ospite (GVHD). E' prevista la rivaccinazione con 1 dose di PPV23 dopo 5 anni, fino a un massimo di 3 dosi di PPV23 nella vita.
Trapianto d'organo solido	Le indicazioni di 3 paesi (AU, CAN e USA) depongono per la somministrazione combinata di PCV13 e PPV23 e raccomandano di somministrare la vaccinazione prima del trapianto. Se non è possibile vaccinare prima del trapianto, la vaccinazione deve essere effettuata 3-6 mesi dopo. E' prevista una rivaccinazione con PPV23 a distanza di 5 anni, fino ad un massimo di 3 dosi di PPV.
Soggetti HIV positivi	Le indicazioni di 5 paesi (AU, CAN, NZ, USA, ES) raccomandano la somministrazione di 1 dose di PCV13 seguita da 1 dose di PPV23 dopo almeno 8 settimane (nei soggetti non precedentemente vaccinati con il coniugato), con una rivaccinazione a 5 anni. La risposta immunitaria è migliore se il vaccino è somministrato nei pazienti con CD4+ ≥ 200 cell/μL.
Fistole neurologiche, impianto cocleare	Quattro paesi raccomandano la vaccinazione soltanto con PPV23. Quattro paesi raccomandano la somministrazione di PCV13 e PPV23.
Soggetti a rischio immunocompetenti con patologie croniche	La maggior parte dei paesi esaminati raccomandano soltanto l'uso del PPV23, da effettuarsi al momento della diagnosi. La Spagna raccomanda la vaccinazione con PCV13.

Soggetti con asplenia funzionale/anatomica

Una funzionalità splenica assente o ridotta può essere determinata dall'assenza congenita della milza, da asportazione chirurgica o da condizioni mediche che compromettano la funzionalità della milza (es. anemia falciforme, talassemia). Tutti questi pazienti, indipendentemente dall'età, sono ad aumentato rischio di batteriemia fulminante, associata con un elevato tasso di mortalità. Il rischio è maggiore nei primi 2 anni dopo la splenectomia, ma rimane più elevato anche successivamente rispetto alla popolazione generale.

In Gran Bretagna (62) viene raccomandato di vaccinare i bambini asplenicici sotto i 5 anni, già vaccinati contro lo pneumococco secondo la schedula vaccinale routinaria, con un'ulteriore dose di PCV13 e una dose di PPV23v dopo i due anni; per i soggetti oltre i 5 anni di età è raccomandata solo 1 dose di PPV23. Il vaccino pneumococcico dovrebbe essere somministrato 4-6 settimane prima della splenectomia; se non è possibile almeno 2 settimane prima. Nel caso in cui non fosse possibile vaccinare prima dell'intervento, la splenectomia non deve comunque essere ritardata e la vaccinazione deve essere effettuata almeno 2 settimane dopo l'operazione, per una migliore risposta immune al vaccino.

In Francia (64) si raccomanda di vaccinare i bambini asplenicici fino a 5 anni di età con 4 dosi di PCV13 nel primo anno di vita (anziché tre dosi come previsto nei bambini sani) oppure 2 dosi di PCV13 dopo i due anni di età; si raccomanda inoltre di somministrare 1 dose di PPV23 dopo almeno 8 settimane dal vaccino coniugato. Nei soggetti con oltre 5 anni, il vaccino raccomandato è il PPV23, somministrato almeno 2 settimane prima della splenectomia e, in caso di splenectomia d'urgenza, almeno 2 settimane dopo l'operazione.

In Spagna (65;66) si raccomanda l'uso di vaccino coniugato PCV13 seguito dal PPV23 dopo almeno 8 settimane sia nei bambini che negli adulti. E' prevista una seconda e ultima rivaccinazione con PPV23 a distanza di almeno 5 anni dalla precedente.

Le raccomandazioni statunitensi (68-70) prevedono l'uso di vaccino coniugato PCV13 seguito dal PPV23 dopo almeno 8 settimane sia nei bambini che negli adulti. E' prevista almeno una rivaccinazione con PPV23 a distanza di almeno 5 anni dalla precedente. Si raccomanda di effettuare la vaccinazione almeno 2 settimane prima della splenectomia.

Le raccomandazioni canadesi (71) prevedono l'uso di vaccino coniugato, seguito da PPV23 dopo almeno 8 settimane e una sola rivaccinazione con PPV23 dopo 3-5 anni (in base all'età in cui è stata somministrata la

prima dose di PPV23). Si raccomanda di effettuare la vaccinazione almeno 2 settimane prima della splenectomia e, in caso di splenectomia d'urgenza, di attendere 2 settimane almeno dopo l'operazione.

Anche in Australia (72) è previsto l'uso di vaccino coniugato, seguito da PPV23 dopo almeno 8 settimane; la rivaccinazione con 1 dose di PPV23 è prevista dopo 5 anni, fino a un massimo di 3 dosi di PPV23 nella vita.

In Nuova Zelanda (73;74), dove viene routinariamente utilizzato il PCV10, nei soggetti con asplenia con meno di 16 anni viene raccomandato e offerto l'uso del PCV13 anziché 10, seguito da 1 dose di PPV23 dopo almeno 8 settimane. Nei bambini oltre i 2 anni non vaccinati sono previste due dosi di PCV13 (a distanza di 8 settimane), anziché una dose come richiesto dalla schedula routinaria in bambini non a rischio; ai soggetti vaccinati con un ciclo primario con PCV10 nel primo anno di vita viene offerta una dose di PCV13. Per i soggetti sopra i 16 anni il vaccino di elezione è il PPV23, ma alcuni esperti raccomandano anche una dose di PCV13 da somministrare almeno 8 settimane prima del PPV23. In caso di splenectomia, si raccomanda di effettuare la vaccinazione almeno 2 settimane prima dell'intervento. Una rivaccinazione con PPV23 è prevista dopo 3-5 anni e un'altra a 65 anni per un totale di 3 dosi di PPV23.

Un recente studio (75) condotto su un gruppo di individui asplenicici senza altri disordini immunologici ha evidenziato che la splenectomia non altera la concentrazione ematica delle IgG anti-pneumococco, ma riduce il numero di cellule B della memoria specifiche per il pneumococco, sia IgM che IgG. Il numero di cellule B era basso in soggetti splenectomizzati che avevano ricevuto il vaccino PPV o prima o dopo la splenectomia, mentre in alcuni bambini che avevano ricevuto il vaccino PCV13 dopo la splenectomia, il numero di cellule B della memoria (IgG) specifiche per pneumococco era simile a quello dei bambini eusplenicici, suggerendo che il vaccino coniugato somministrato dopo la splenectomia è in grado di ristabilire il pool di cellule B (IgG) della memoria. Gli autori concludono che i dati evidenziano il ruolo cruciale della milza nella risposta immune alle infezioni causate da batteri capsulati e suggeriscono che i vaccini glicoconiugati siano i più adatti a generare l'immunità IgG mediata in questi pazienti.

Soggetti immunodepressi

La condizione di immunodepressione può essere primaria (immunodeficienza congenita) o secondaria (leucemie, linfomi, mieloma multiplo; neoplasie diffuse; trapianto d'organo o di midollo; immunosoppressione iatrogena clinicamente significativa; immunodeficienza acquisita; insufficienza renale cronica, sindrome nefrosica). I soggetti affetti da una o più di queste condizioni, sono a maggior rischio di malattia invasiva da pneumococco rispetto alla popolazione generale, pertanto sono candidati alla vaccinazione anti-pneumococcica. La somministrazione di vaccini inattivati in persone immunodepresse non comporta problemi di sicurezza; tuttavia l'entità e la durata della risposta anticorpale sono spesso ridotte. Per tale motivo, si ritiene sia importante effettuare questa vaccinazione il prima possibile dopo la diagnosi delle condizioni sopra citate.

Immunosoppressione iatrogena

La terapia immunosoppressiva (es. uso prolungato di corticosteroidi/radioterapia/chemioterapia/anticorpi monoclonali, terapia con altri immunosoppressori) è usata in molte neoplasie, trapianti di organo e alcune condizioni croniche e infiammatorie (es. malattie infiammatorie intestinali, psoriasi, lupus eritematoso sistemico). Tali terapie hanno un impatto maggiore sull'immunità cellulo-mediata, sebbene anche la risposta anticorpale cellule T-dipendente possa essere compromessa. La somministrazione dei vaccini inattivati è sicura prima, durante e dopo la terapia; idealmente, però, per avere una risposta ottimale andrebbero somministrati prima dell'inizio della terapia.

Le linee guida europee della European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO) (76) raccomandano di vaccinare il paziente al momento della diagnosi o, comunque, almeno 2 settimane prima dell'inizio della terapia con inibitori del tumor necrosis factor (TNF) (tali linee guida si riferiscono al PPV23 e sono state redatte nel 2009 quando l'uso del PCV non era ancora stato esteso agli adulti).

La guida italiana alle controindicazioni alle vaccinazioni (77) riporta un generale accordo sul fatto di attendere 3 mesi per la somministrazione di una vaccinazione dopo una terapia con farmaci immunosoppressori. Riguardo gli antagonisti del TNF e gli anticorpi anti-linfociti B, poiché l'intervallo

necessario per la ricostituzione della risposta immune dipende dal farmaco utilizzato, dalla dose e dalla malattia sottostante gli autori ritengono non sia possibile emettere una raccomandazione univoca relativa all'intervallo da osservare dopo la cessazione del trattamento e suggeriscono la possibilità di utilizzare test in vitro della funzione immunitaria per prendere una decisione. In caso di utilizzo di corticosteroidi ad alte dosi (più di 2 mg/kg/die di prednisone o suo equivalente o una dose di 20 mg/die o più se il peso è >10 kg) per via sistemica a giorni alterni o tutti i giorni per oltre 14 giorni, la guida raccomanda di posticipare la somministrazione della vaccinazione a un mese dopo la sospensione del trattamento in modo da ottenere una risposta migliore.

Le indicazioni inglesi (62) depongono per la vaccinazione dei soggetti in terapia immunosoppressiva con 1 dose di PPV23v. Il vaccino pneumococcico dovrebbe essere somministrato 4-6 settimane prima dell'inizio del trattamento; se non è possibile almeno 2 settimane prima dell'inizio. Se non è possibile vaccinare prima dell'avvio del trattamento, la terapia non deve comunque essere ritardata. In tal caso la vaccinazione deve essere effettuata almeno 3 mesi dopo il completamento della terapia per ottimizzare la risposta al vaccino.

Le raccomandazioni spagnole (65;66) prevedono l'uso di vaccino PCV13v, seguito da PPV23v dopo almeno 8 settimane e una singola rivaccinazione con PPV23v dopo 5 anni. Si raccomanda di effettuare la vaccinazione almeno 10-14 giorni prima dell'inizio della terapia (preferibilmente 4-6 settimane) o 3 mesi dopo il trattamento.

Le raccomandazioni statunitensi (68-70) prevedono l'uso di vaccino coniugato, seguito da PPV23 dopo almeno 8 settimane e una singola rivaccinazione con PPV23 dopo 5 anni. Si raccomanda di effettuare la vaccinazione almeno 2 settimane prima dell'inizio della terapia.

In Nuova Zelanda (73;74) viene raccomandato l'uso del PCV13 seguito da 1 dose di PPV23 (a distanza di 8 settimane), nei soggetti fino a 16 anni. Una dose di PPV23 è raccomandata nei soggetti sopra i 16 anni. La vaccinazione è offerta gratuitamente fino a 5 anni, ma a carico dell'utente oltre i 5 anni. E' prevista una rivaccinazione con PPV23 dopo 3-5 anni (in base all'età) e una dose a 65 anni. La vaccinazione deve essere effettuata almeno 2 settimane prima dell'inizio del trattamento. Se il paziente è vaccinato durante la terapia, deve essere vaccinato almeno 3 mesi dopo il completamento della stessa.

In Australia (72) , ai pazienti pediatrici e adulti in chemioterapia è raccomandata la somministrazione di una dose di PVC13, se non ricevuto in precedenza, seguita da una dose di PPV23, se in buone condizioni fisiche 6 mesi dopo la fine del trattamento chemioterapico. Due rivaccinazioni con PPV23 a distanza di almeno 5 anni sono raccomandate.

Secondo le raccomandazioni canadesi (71) , il vaccino anti-pneumococcico dovrebbe essere somministrato 2 settimane prima dell'inizio della terapia; se non è possibile, dovrebbe trascorrere un periodo di almeno 3 mesi dal completamento della terapia, ad eccezione di terapie sistemiche con alte dosi di corticosteroidi per cui un periodo di 4 settimane è considerato sufficiente. Se la terapia non può essere interrotta, la vaccinazione deve essere proposta nel periodo con minore immunosoppressione. Una rivaccinazione con 1 dose di PPV23 è raccomandata dopo 3-5 anni dalla precedente.

Riceventi di trapianto di midollo

L'immunità verso le malattie prevenibili da vaccino è parzialmente o totalmente persa dopo il trapianto, sia autologo che eterologo, di cellule staminali emopoietiche (*Hematopoietic stem cell transplantation, HSCT*). La depressione del sistema immunitario è dovuta a una combinazione di fattori: chemioterapia pre-trapianto, terapia immunosoppressiva post-trapianto e reazione cronica immunologica del trapianto contro l'ospite (graft-versus-host disease, GVHD), che è associata con iposplenìa funzionale. Non è chiaro se i riceventi del trapianto acquisiscano l'immunità del donatore, pertanto tutti i trapiantati dovrebbero essere considerati per un programma di re-immunizzazione. La risposta immune ai vaccini è in genere scarsa nei primi 6 mesi dopo il trapianto.

Le linee guida per la prevenzione delle complicanze infettive nei soggetti sottoposti a trapianto di cellule emopoietiche elaborate nel 2009 dalla Società Americana di Ematologia e Trapianto di midollo (78) riportano che il vaccino PPV23 somministrato nel primo anno dopo il trapianto elicitava una risposta immune

inadeguata. Le raccomandazioni sopra riportate si basavano su quattro trial clinici che hanno evidenziato una migliore risposta immune con il vaccino PCV7 (vaccino disponibile all'epoca della conduzione degli studi) che, quindi, era considerato il vaccino di scelta, da associare ad una quarta dose di vaccino 23-valente, dopo 3 dosi di PCV7, per allargare lo spettro della risposta immune. Per aumentare la risposta immune in pazienti affetti da reazione cronica immunologica del trapianto contro l'ospite, che hanno minori probabilità di rispondere al vaccino PPV23, le linee guida raccomandano una quarta dose di PCV.

Tali linee guida riportano che l'intervallo di tempo che deve trascorrere dopo il trapianto prima di iniziare la vaccinazione è ancora controversa. Un trial clinico non ha evidenziato differenze in 2 gruppi in cui la vaccinazione era iniziata rispettivamente tre mesi e nove mesi dopo il trapianto. Quindi è preferibile una vaccinazione precoce che garantisce una protezione precoce, anche se va sottolineato che una vaccinazione precoce con PPV23 non è efficace come una vaccinazione più tardiva e che dare una risposta anticorpale di minore durata. Quindi, se la vaccinazione viene iniziata precocemente, è importante determinare il titolo anticorpale e, se basso, rivaccinare il soggetto.

Le indicazioni statunitensi prevedono nei soggetti immunodepressi una o due rivaccinazioni con PPV23 ad almeno 5 anni dalla dose precedente.

In Australia (72) si raccomanda la somministrazione di 3 dosi di PCV13 da effettuarsi 6 mesi dopo il trapianto, indipendentemente dalla precedente storia vaccinale, seguite da una dose di PPV23. La schedula proposta è: 3 dosi di PCV13 a 6-8-12 mesi dopo il trapianto e 1 dose di PPV23 1 anno dopo il PCV13. La rivaccinazione con 1 dose di PPV23 è prevista dopo 5 anni, fino a un massimo di 3 dosi di PPV23 nella vita.

In Francia (64) è raccomandato l'uso di PCV13 fino a 5 anni di età (con 2 dosi di PCV13 dopo i due anni di età), seguito da PPV23 dopo almeno 8 settimane dal coniugato. Nei soggetti con oltre 5 anni, il vaccino raccomandato è il PPV23. Si raccomanda di effettuare la vaccinazione 3-6 mesi dopo il trapianto di midollo.

In Spagna (65;66) si raccomanda la somministrazione di 3 dosi di PCV13 da effettuarsi a partire da 3 mesi dopo il trapianto, con un intervallo minimo tra le dosi di 1 mese, seguite da una dose di PPV23 a 12 mesi di distanza dall'ultima dose di PCV13.

Le raccomandazioni canadesi (71) prevedono, indipendentemente dall'età, la somministrazione di 3 dosi di PCV13 a 4 settimane di distanza l'una dall'altra, seguite da 1 dose di PPV23 a distanza di 6 mesi (da non somministrare sotto i 2 anni di età). Poiché la risposta immunitaria non è ottimale in questi pazienti, alcuni esperti raccomandano la rivaccinazione con 1 dose di PPV23 a un anno di distanza dalla precedente dose.

Trapianto d'organo solido

Nel trapianto d'organo, per evitare il rigetto sono richieste dosi variabili di immunosoppressori che compromettono la risposta immunitaria ai vaccini. Quando possibile i candidati al trapianto d'organo dovrebbero essere vaccinati prima del trapianto. I vaccini inattivati possono essere somministrati con sicurezza dopo il trapianto, ma nei primi mesi dopo il trapianto la risposta immune non è ottimale perciò è opportuno aspettare prima dell'immunizzazione.

In Francia (64) è raccomandato l'uso di PCV13 fino a 5 anni di età (con 2 dosi di PCV13 dopo i due anni di età), seguito da PPV23 dopo almeno 8 settimane dal coniugato. Nei soggetti con oltre 5 anni, il vaccino raccomandato è il PPV23. Si raccomanda di effettuare la vaccinazione 6 mesi dopo il trapianto d'organo solido.

Per i soggetti ad alto rischio, tra cui il trapianto d'organo e di midollo, le raccomandazioni ACIP statunitensi [MMWR, indicano la somministrazione di 1 dose di PCV13 seguita da 1 dose di PPV23 dopo almeno 8 settimane (nei soggetti non precedentemente vaccinati con il coniugato), con una rivaccinazione a 5 anni.

Le linee guida americane [Centers for Disease Control and Prevention, 2013] (69;70) per la vaccinazione nei trapianti di organo solido dell' American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeon (79) raccomandano di effettuare la vaccinazione prima del trapianto, il prima possibile nel corso della malattia cronica diagnosticata; qualora non fosse possibile concludere la vaccinazione prima del trapianto, gli esperti raccomandano di aspettare 3-6 mesi e utilizzano l'uso di test sierologici da effettuare

almeno 4 settimane dopo il vaccino. Nei bambini tra 2-5 anni l'uso combinato di PCV13 e PPV23 a distanza di almeno 8 settimane è suggerito. Relativamente agli adulti, il documento riporta la schedula combinata PCV13+PPV23 raccomandata dall'ACIP e suggerisce di monitorare annualmente i titoli anticorpali contro lo pneumococco, che potrebbero diminuire dopo il trapianto.

Anche in Australia (72) è previsto l'uso di PCV13, seguito da 1 dose di PPV23 dopo almeno 8 settimane; la rivaccinazione con 1 dose di PPV23 è prevista dopo 5 anni, fino a un massimo di 3 dosi di PPV23 nella vita. Nel trapianto di organo solido, il paziente dovrebbe essere immunizzato prima del trapianto; se non è possibile si raccomanda di aspettare almeno 6 mesi.

In Canada (71) viene raccomandata la vaccinazione anti-pneumococcica con PPV23, eventualmente preceduto da PCV13 almeno 8 settimane prima, da programmare almeno 2 settimane prima del trapianto. Se non è possibile tale pianificazione, la vaccinazione va effettuata non prima di 3-6 mesi dal trapianto. E' prevista la rivaccinazione con 1 dose di PPV23 3-5 anni dopo la precedente dose di PPV23 (3 anni se il soggetto è stato vaccinato prima dei 10 anni di età; 5 anni se è stato vaccinato da gli 11 anni di età).

In Nuova Zelanda (73;74) viene raccomandato l'uso del PCV13 seguito da 1 dose di PPV23 (a distanza di 8 settimane), nei soggetti fino a 16 anni. Una dose di PPV23 è raccomandata nei soggetti sopra i 16 anni. La vaccinazione è offerta gratuitamente fino a 5 anni, ma a carico dell'utente oltre i 5 anni. E' prevista una rivaccinazione con PPV23 dopo 3-5 anni (in base all'età) e una dose a 65 anni. La vaccinazione deve essere effettuata almeno 2 settimane prima del trapianto d'organo.

Soggetti HIV positivi

La risposta immunitaria alla vaccinazione nei soggetti HIV-positivi varia in base all'età, al grado di immunodepressione (conta dei CD4+) e all'eventuale terapia antiretrovirale (se l'infezione è ben controllata con carica virale bassa o non rilevata e buona conta linfocitaria CD4+ la risposta vaccinale è soddisfacente). Le raccomandazioni americane ACIP (68) per i soggetti immunocompromessi, tra cui i soggetti HIV positivi, indicano la somministrazione di 1 dose di PCV13 seguita da 1 dose di PPV23 dopo almeno 8 settimane (nei soggetti non precedentemente vaccinati con il coniugato), con una rivaccinazione a 5 anni. Le linee guida americane specifiche per adolescenti e adulti HIV positivi (70) aggiornate a Maggio 2013 raccomandano la vaccinazione a tutti i soggetti HIV positivi indipendentemente dalla conta dei CD4+.

In Tabella 15 sono riportate le categorie immunologiche per fascia di età definite in base alla conta di T linfociti CD4+ e alla percentuale dei linfociti totali.

Tabella 15: Categorie immunologiche (per età) definite per conta di T linfociti CD4+ e % dei linfociti totali.

Definizione immunologica	Età					
	< 12 mesi		1-5 anni		≥6 anni	
	CD4 per µL	%	CD4 per µL	%	CD4 per µL	%
Nessuna evidenza di soppressione	≥1500	≥25	≥1000	≥25	≥500	≥25
Evidenza di moderata soppressione	750-1499	15-24	500-999	15-24	200-499	15-24
Evidenza di grave soppressione	<750	< 15	<500	<15	<200	<15

Tratta da: Australian Government. Department of Health and Ageing. The Australian Immunization Handbook. 10th Edition 2013 - Part 3 Vaccination For Special Risk Groups

Le raccomandazioni inglesi (62) indicano la somministrazione di vaccino anti-pneumococcico con PPV23 nei soggetti HIV positivi indipendentemente dalla conta dei CD4. Poiché questi soggetti potrebbero avere una risposta immunitaria non ottimale, viene raccomandata anche una dose di PCV13.

Si raccomanda che la vaccinazione (o rivaccinazione) dei soggetti HIV-positivi venga effettuata prima che i pazienti diventino immunodepressi.

In Spagna (65;66) la raccomandazione in questa categoria è di vaccinare con schedula sequenziale PCV13 + PPV23; possibilmente con una conta dei CD4 ≥ 200 cell/ μ L.

Anche in Australia (72) la raccomandazione in questa categoria è di vaccinare con schedula sequenziale PCV13 + PPV23; due rivaccinazioni con PPV23 sono previste.

In Francia (64), nei soggetti oltre 5 anni, è prevista la vaccinazione dei soggetti HIV-positivi con 1 dose di vaccino polisaccaridico. Per i pazienti in terapia antiretrovirale, la raccomandazione è di verificare l'abbassamento della carica virale prima di vaccinare per ottenere una migliore immunogenicità.

In Nuova Zelanda (73;74) al momento si raccomanda la vaccinazione con PPV23 nei soggetti dopo 5 anni con condizioni di rischio (ad eccezione dei soggetti splenectomizzati o in attesa di splenectomia per cui si raccomanda l'uso sequenziale di vaccino coniugato e polisaccaridico). Tuttavia alcuni specialisti raccomandano l'uso della schedula sequenziale con PCV13 e PPV23 anche nei soggetti HIV-positivi.

Secondo le raccomandazioni canadesi (71), il vaccino di elezione negli adulti a rischio resta il PPV23, ma anche l'opzione della schedula sequenziale PCV13 + PPV23 è considerata. La Guida Canadese per l'immunizzazione riporta che non c'è alcuna controindicazione all'uso dei vaccini anti-pneumococcici nei soggetti HIV positivi, indipendentemente dallo stadio della malattia, ma raccomanda di vaccinare questa categoria il prima possibile per sfruttare una migliore immunogenicità del vaccino. La rivaccinazione con 1 dose di PPV23 dopo 3-5 anni è prevista.

Soggetti a rischio immunocompetenti con patologie croniche

Nell'adulto, la malattia pneumococcica invasiva, è sempre una malattia clinicamente importante, molto spesso severa e gravata da importante letalità; inoltre alcune patologie croniche costituiscono un'ulteriore condizione di rischio.

Nei soggetti a rischio immunocompetenti affetti da patologie croniche, tutti i paesi esaminati raccomandano la vaccinazione con PPV23, eccetto la Spagna che raccomanda la vaccinazione con PCV13.

In Nuova Zelanda, la vaccinazione con PPV23 è raccomandata ma non offerta gratuitamente.

In Canada il vaccino PPV23 rappresenta la prima scelta, ma alcuni esperti suggeriscono di farlo precedere da una dose di PCV13.

Soggetti immunocompetenti con fistole liquorali e impianti cocleari

Le raccomandazioni americane e australiane e spagnole indicano la somministrazione di PCV13 seguita da una dose di vaccino PPV23 a distanza di 8 settimane in queste categorie di pazienti.

Gli altri paesi europei considerati (FR, UK e DE) raccomandano la vaccinazione soltanto con PPV23. Anche la Nuova Zelanda raccomanda, ma non offre gratuitamente, la vaccinazione con PPV23.

In Canada il vaccino PPV23 rappresenta la prima scelta, ma alcuni esperti suggeriscono di farlo precedere da una dose di PCV13.

5.2 La vaccinazione dell'anziano senza fattori di rischio

L'Organizzazione Mondiale della Sanità nel *Position Paper* del 2012 (5) raccomanda l'inclusione a livello mondiale della vaccinazione anti-pneumococcica con PCV nel calendario vaccinale dell'infanzia, con schedule vaccinali da adattare all'epidemiologia e alle esigenze locali.

Relativamente all'uso routinario del PCV13 negli adulti con oltre 50 anni, invece sostiene che sono necessari ulteriori dati per valutarne l'impatto su larga scala e che data l'immunità di gregge indotta negli adulti in seguito alla sua somministrazione nei bambini, documentata da vari studi, l'introduzione e il mantenimento di alte coperture con PCV nei bambini rimane la priorità.

Aggiunge inoltre che relativamente all'uso del PPV23, in paesi con risorse limitate, dove prevalgono altre priorità di sanità pubblica, le evidenze non supportano la vaccinazione routinaria con PPV23 degli anziani e

dei soggetti ad alto rischio, inclusi gli adulti HIV-positivi. Nei paesi che non offrono il PPV23 ai soggetti ad alto rischio, i dati non sono sufficienti per raccomandare l'introduzione di questo vaccino per ridurre la morbosità e la mortalità associate all'influenza.

La Tabella 16 include le raccomandazioni per la vaccinazione dei soggetti anziani senza fattori di rischio attualmente vigenti in alcuni Paesi europei ed extraeuropei.

Tabella 16: Indicazioni relative alla vaccinazione anti-pneumococcica in alcuni Paesi europei e extraeuropei in soggetti anziani senza fattori di rischio

Paese (data ultima revisione)	Anziani senza fattori di rischio
UK (luglio 2013)	1 dose di PPV23 ≥ 65 anni
Francia (aprile 2013)	Non previsto nel piano nazionale vaccinale
Spagna (luglio 2013)	1 dose di PPV23 ≥ 60 anni
Germania (luglio 2012)	1 dose di PPV23 ≥ 60 anni
USA (giugno 2013)	1 dose di PPV23 ≥ 65 anni
Canada (agosto 2013)	1 dose di PPV23 ≥ 65 anni
Australia (aprile 2013)	1 dose di PPV23 ≥ 65 anni Se residenti in aree ad alta incidenza: 1 dose di PPV23 ≥ 50 anni con 1 rivaccinazione dopo 5 anni
Nuova Zelanda (giugno 2011)	1 dose di PPV23 ≥ 65 anni

5.3 Sintesi

Sono state esaminate le raccomandazioni per la vaccinazione pneumococcica di 4 paesi europei (Francia, Germania, Regno Unito e Spagna) e 4 paesi extraeuropei (USA, Canada, Australia e Nuova Zelanda). In linea generale, 3 paesi europei (Francia, Germania e Regno Unito) non hanno esteso l'uso del PCV13 ai soggetti a rischio al di sopra dei 5 anni di età e raccomandano in questa categoria l'uso del PPV23. Al contrario, la maggior parte dei paesi extraeuropei e la Spagna raccomandano la schedula sequenziale PCV13+PPV23 (a distanza di almeno 8 settimane) con particolare attenzione ai soggetti immunodepressi e/o con asplenia/iposplenia e ai soggetti immunocompetenti con fistole liquorali e portatori di impianti cocleari. Relativamente ai soggetti immunocompetenti con patologie croniche, la maggior parte dei paesi considerati raccomanda soltanto l'uso del vaccino polisaccaridico. Infine, in tutti i paesi in cui la vaccinazione degli anziani senza fattori di rischio è raccomandata, il vaccino di scelta è il PPV23.

6. Bibliografia

- (1) Ministero della Salute. Intesa tra il Governo, le Regioni e le Province autonome di Trento e Bolzano sul documento recante "Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale (PNPV) 2012-2014". Ministero della Salute 2013 [Ultimo accesso 2013 Oct 29]; URL: http://www.statoregioni.it/Documenti/DOC_035260_54%20csr%20punto%204.pdf
- (2) Frenck RW, Jr., Yeh S. The development of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and its possible use in adults. *Expert Opin Biol Ther* 2012 Jan;12(1):63-77.
- (3) Borrow R, Heath PT, Siegrist CA. Use of pneumococcal polysaccharide vaccine in children: what is the evidence? *Curr Opin Infect Dis* 2012 Jun;25(3):292-303.
- (4) Mitchell R, Truck J, Pollard AJ. Use of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in children and adolescents aged 6 - 17 years. *Expert Opin Biol Ther* 2013 Oct;13(10):1451-65.
- (5) World Health Organization. Pneumococcal vaccines. WHO position paper - 2012. *WHO Weekly Epidemiological Record* 2012 Apr 6;14(87):129-44.
- (6) Università degli studi di Bari. Trimestrale dell'Osservatorio Epidemiologico Regionale. Osservatorio Epidemiologico della Regione Puglia 2010;12(1-4).
- (7) Martinelli D, Tafuri S, Caputi G, Fortunato F, Reggio P, Germinario C, et al. Eight years of active proposal of pneumococcal 23-valent polysaccharide vaccine: survey on coverage rate among elderly and chronic patients. *Am J Infect Control* 2010 May;38(4):e8-e15.
- (8) Gallo T. Coperture vaccinali in Friuli Venezia Giulia. 2010. Regione Friuli Venezia Giulia.
- (9) Moberley S, Holden J, Tatham DP, Andrews RM. Vaccines for preventing pneumococcal infection in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2013 Jan 31;1:CD000422. doi: 10.1002/14651858.CD000422.pub3.:CD000422.
- (10) Dominguez A, Castilla J, Godoy P, Delgado-Rodriguez M, Saez M, Soldevila N, et al. Effectiveness of vaccination with 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in preventing hospitalization with laboratory confirmed influenza during the 2009-2010 and 2010-2011 seasons. *Hum Vaccin Immunother* 2013 Apr 1;9(4):865-73.
- (11) Hechter RC, Chao C, Jacobsen SJ, Slezak JM, Quinn VP, Van Den Eeden SK, et al. Clinical effectiveness of pneumococcal polysaccharide vaccine in men: California Men's Health Study. *Vaccine* 2012 Aug 17;30(38):5625-30.
- (12) Vila-Corcoles A, Ochoa-Gondar O, Rodriguez-Blanco T, Gutierrez-Perez A, Vila-Rovira A. Clinical effectiveness of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine against pneumonia in patients with chronic pulmonary diseases: a matched case-control study. *Hum Vaccin Immunother* 2012 May;8(5):639-44.
- (13) Chan TC, Hung IF, Luk JK, Shea YF, Chan FH, Woo PC, et al. Prevention of mortality and pneumonia among nursing home older adults by dual pneumococcal and seasonal influenza vaccination during a pandemic caused by novel pandemic influenza A (H1N1). *J Am Med Dir Assoc* 2012 Oct;13(8):698-703.
- (14) Musher DM, Manof SB, Liss C, McFetridge RD, Marchese RD, Bushnell B, et al. Safety and antibody response, including antibody persistence for 5 years, after primary vaccination or revaccination with pneumococcal polysaccharide vaccine in middle-aged and older adults. *J Infect Dis* 2010 Feb 15;201(4):516-24.
- (15) Pedersen RH, Lohse N, Ostergaard L, Sogaard OS. The effectiveness of pneumococcal polysaccharide vaccination in HIV-infected adults: a systematic review. *HIV Med* 2011 Jul;12(6):323-33.

- (16) Burgess L, Southern KW. Pneumococcal vaccines for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2012 Sep 12;9:CD008865. doi: 10.1002/14651858.CD008865.pub2.:CD008865.
- (17) Austrian R. The assessment of pneumococcal vaccine. *National Institute of Allergy and Infectious Diseases* 1980;184-94.
- (18) Maruyama T, Taguchi O, Niederman MS, Morser J, Kobayashi H, Kobayashi T, et al. Efficacy of 23-valent pneumococcal vaccine in preventing pneumonia and improving survival in nursing home residents: double blind, randomised and placebo controlled trial. *BMJ* 2010 Mar 8;340:c1004. doi: 10.1136/bmj.c1004.:c1004.
- (19) Ortqvist A. Randomised trial of 23-valent pneumococcal capsular polysaccharide vaccine in prevention of pneumonia in middle-aged and elderly people. *Lancet* 1998;351:399-403.
- (20) Riley ID. Immunization with polyvalent pneumococcal vaccine. Reduction of adult respiratory mortality in a New Guinea Highlands community. *Lancet* 1977;1(8026):1338-41.
- (21) Barry C, Krause VL, Cook HM, Menzies RI. Invasive pneumococcal disease in Australia 2007 and 2008. *Commun Dis Intell Q Rep* 2012 Jun 30;36(2):E151-E165.
- (22) Jackson LA, Gurtman A, van CM, Jansen KU, Jayawardene D, Devlin C, et al. Immunogenicity and safety of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine compared to a 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in pneumococcal vaccine-naïve adults. *Vaccine* 2013 Aug 2;31(35):3577-84.
- (23) Jackson LA, Gurtman A, Rice K, Pauksens K, Greenberg RN, Jones TR, et al. Immunogenicity and safety of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in adults 70 years of age and older previously vaccinated with 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine. *Vaccine* 2013 Aug 2;31(35):3585-93.
- (24) Frenc RW, Jr., Gurtman A, Rubino J, Smith W, van CM, Jayawardene D, et al. Randomized, controlled trial of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine administered concomitantly with an influenza vaccine in healthy adults. *Clin Vaccine Immunol* 2012 Aug;19(8):1296-303.
- (25) Schwarz TF, Flamaing J, Rumke HC, Penzes J, Juergens C, Wenz A, et al. A randomized, double-blind trial to evaluate immunogenicity and safety of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine given concomitantly with trivalent influenza vaccine in adults aged ≥ 65 years. *Vaccine* 2011 Jul 18;29(32):5195-202.
- (26) Hak E, Grobbee DE, Sanders EA, Verheij TJ, Bolkenbaas M, Huijts SM, et al. Rationale and design of CAPITA: a RCT of 13-valent conjugated pneumococcal vaccine efficacy among older adults. *Neth J Med* 2008 Oct;66(9):378-83.
- (27) Jackson LA, Gurtman A, van CM, Frenc RW, Treanor J, Jansen KU, et al. Influence of initial vaccination with 13-valent pneumococcal conjugate vaccine or 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine on anti-pneumococcal responses following subsequent pneumococcal vaccination in adults 50 years and older. *Vaccine* 2013 Aug 2;31(35):3594-602.
- (28) Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 Statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMC Med* 2010;8:18.
- (29) di Pietro M.L. Il vaccino pneumococcico 13-valente per la prevenzione delle infezioni da *S. pneumoniae* in età adulta: una valutazione di HTA. *Quaderni dell'Italian Journal of Public Health* 2013;2(4):1-112.
- (30) Gilchrist SA, Nanni A, Levine O. Benefits and effectiveness of administering pneumococcal polysaccharide vaccine with seasonal influenza vaccine: an approach for policymakers. *Am J Public Health* 2012 Apr;102(4):596-605.
- (31) Assaad U, El-Masri I, Porhomayon J, El-Solh AA. Pneumonia immunization in older adults: review of vaccine effectiveness and strategies. *Clin Interv Aging* 2012;7:453-61.

- (32) Christenson B, Hedlund J, Lundbergh P, Ortqvist A. Additive preventive effect of influenza and pneumococcal vaccines in elderly persons. *Eur Respir J* 2004 Mar;23(3):363-8.
- (33) Kawakami K, Ohkusa Y, Kuroki R, Tanaka T, Koyama K, Harada Y, et al. Effectiveness of pneumococcal polysaccharide vaccine against pneumonia and cost analysis for the elderly who receive seasonal influenza vaccine in Japan. *Vaccine* 2010 Oct 8;28(43):7063-9.
- (34) Hung IF, Leung AY, Chu DW, Leung D, Cheung T, Chan CK, et al. Prevention of acute myocardial infarction and stroke among elderly persons by dual pneumococcal and influenza vaccination: a prospective cohort study. *Clin Infect Dis* 2010 Nov 1;51(9):1007-16.
- (35) Schwarz TF, Schmoele-Thoma B. Assessment of functional antibacterial opsonophagocytic antibodies elicited by 13-valent pneumococcal conjugate vaccine administered concomitantly with trivalent influenza vaccine in a randomized clinical trial in adults aged ≥ 65 years. *Vaccine* 2013 Jan 2;31(2):291-4.
- (36) Wroe PC, Lee GM, Finkelstein JA, Pelton SI, Hanage WP, Lipsitch M, et al. Pneumococcal carriage and antibiotic resistance in young children before 13-valent conjugate vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 2012 Mar;31(3):249-54.
- (37) Pina LM, Bassily E, Machmer A, Hou V, Reinhardt A. Safety and immunogenicity of a quadrivalent meningococcal polysaccharide diphtheria toxoid conjugate vaccine in infants and toddlers: three multicenter phase III studies. *Pediatr Infect Dis J* 2012 Nov;31(11):1173-83.
- (38) Ruiz-Palacios GM, Huang LM, Lin TY, Hernandez L, Guerrero ML, Villalobos AL, et al. Immunogenicity and safety of a booster dose of the 10-valent pneumococcal Haemophilus influenzae protein D conjugate vaccine coadministered with the tetravalent meningococcal serogroups A, C, W-135 and Y tetanus toxoid conjugate vaccine in toddlers: a randomized trial. *Pediatr Infect Dis J* 2013 Jan;32(1):62-71.
- (39) Findlow H, Borrow R. Immunogenicity and safety of a meningococcal serogroup A, C, Y and W glycoconjugate vaccine, ACWY-TT. *Adv Ther* 2013 May;30(5):431-58.
- (40) Camilli R, Daprai L, Cavrini F, Lombardo D, D'Ambrosio F, Del GM, et al. Pneumococcal carriage in young children one year after introduction of the 13-valent conjugate vaccine in Italy. *PLoS One* 2013;8(10):e76309.
- (41) Plotkin S, Orenstein W, Offit P. *Vaccines*. 5th Edition ed. W B Saunders Co; 5 Har/Psc; 2008.
- (42) Myint TT, Madhava H, Balmer P, Christopoulou D, Attal S, Menegas D, et al. The impact of 7-valent pneumococcal conjugate vaccine on invasive pneumococcal disease: a literature review. *Adv Ther* 2013 Feb;30(2):127-51.
- (43) Burgos J, Falco V, Borrego A, Sorde R, Larrosa MN, Martinez X, et al. Impact of the emergence of non-vaccine pneumococcal serotypes on the clinical presentation and outcome of adults with invasive pneumococcal pneumonia. *Clin Microbiol Infect* 2013 Apr;19(4):385-91.
- (44) Heymann D.L. *Control of communicable diseases manual*. 19th edition ed. Washington DC: Amer Public Health Assn; 2008.
- (45) Froes F, Diniz A, Mesquita M, Serrado M, Nunes B. Hospital admissions of adults with community-acquired pneumonia in Portugal between 2000 and 2009. *Eur Respir J* 2013 May;41(5):1141-6.
- (46) Trotter CL, Stuart JM, George R, Miller E. Increasing hospital admissions for pneumonia, England. *Emerg Infect Dis* 2008 May;14(5):727-33.
- (47) Griffin MR, Zhu Y, Moore MR, Whitney CG, Grijalva CG. U.S. hospitalizations for pneumonia after a decade of pneumococcal vaccination. *N Engl J Med* 2013 Jul 11;369(2):155-63.

- (48) Istituto Superiore di Sanità. Dati di sorveglianza delle malattie batteriche invasive aggiornati al 10 aprile 2013. ISS 2013 [Ultimo accesso 2013 Nov 18]; URL: http://www.simi.iss.it/files/Report_MBI.pdf
- (49) Don M, Canciani M, Korppi M. Community-acquired pneumonia in children: what's old? What's new? *Acta Paediatr* 2010 Nov;99(11):1602-8.
- (50) Blasi F, Mantero M, Santus P, Tarsia P. Understanding the burden of pneumococcal disease in adults. *Clin Microbiol Infect* 2012 Oct;18 Suppl 5:7-14. doi: 10.1111/j.1469-0691.2012.03937.x. Epub@2012 Aug 6.:7-14.
- (51) Prato R, Tafuri S, Fortunato F, Martinelli D. Why it is still important that countries know the burden of pneumococcal disease. *Hum Vaccin* 2010 Nov;6(11):918-21.
- (52) Welte T, Torres A, Nathwani D. Clinical and economic burden of community-acquired pneumonia among adults in Europe. *Thorax* 2012 Jan;67(1):71-9.
- (53) Sanguinetti CM, De BF, Miragliotta G. Bacterial agents of lower respiratory tract infections (LRTIs), beta-lactamase production, and resistance to antibiotics in elderly people. DEDALO Study Group. *Int J Antimicrob Agents* 2000 Dec;16(4):467-71.
- (54) Giorgi RP, Agabiti N, Faustini A, Ancona C, Tancioni V, Forastiere F, et al. The burden of hospitalised pneumonia in Lazio, Italy, 1997-1999. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004 May;8(5):528-36.
- (55) D'Ancona F, Salmaso S, Barale A, Boccia D, Lopalco PL, Rizzo C, et al. Incidence of vaccine preventable pneumococcal invasive infections and blood culture practices in Italy. *Vaccine* 2005 Mar 31;23(19):2494-500.
- (56) Miller E, Andrews NJ, Waight PA, Slack MP, George RC. Herd immunity and serotype replacement 4 years after seven-valent pneumococcal conjugate vaccination in England and Wales: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis* 2011 Oct;11(10):760-8.
- (57) Rudnick W, Liu Z, Shigayeva A, Low DE, Green K, Plevneshi A, et al. Pneumococcal vaccination programs and the burden of invasive pneumococcal disease in Ontario, Canada, 1995-2011. *Vaccine* 2013 Oct 4;(13):10.
- (58) Lim GH, Wormsbecker AE, McGeer A, Pillai DR, Gubbay JB, Rudnick W, et al. Have changing pneumococcal vaccination programmes impacted disease in Ontario? *Vaccine* 2013 May 31;31(24):2680-5.
- (59) Feikin DR, Kagucia EW, Loo JD, Link-Gelles R, Puhon MA, Cherian T, et al. Serotype-specific changes in invasive pneumococcal disease after pneumococcal conjugate vaccine introduction: a pooled analysis of multiple surveillance sites. *PLoS Med* 2013 Sep;10(9):e1001517.
- (60) Grijalva CG, Poehling KA, Nuorti JP, Zhu Y, Martin SW, Edwards KM, et al. National impact of universal childhood immunization with pneumococcal conjugate vaccine on outpatient medical care visits in the United States. *Pediatrics* 2006 Sep;118(3):865-73.
- (61) Jackson LA, Janoff EN. Pneumococcal vaccination of elderly adults: new paradigms for protection. *Clin Infect Dis* 2008 Nov 15;47(10):1328-38.
- (62) Health Protection Agency (UK). Vaccination Schedule. Health Protection Agency (UK) 2013 August [Ultimo accesso 2013 Nov 15]; URL: <http://www.hpa.org.uk/web/HPAweb&Page&HPAwebAutoListDate/Page/1204031508623>
- (63) Joint Committee on Vaccination and Immunisation. JCVI statement on the wider use of pneumococcal conjugate vaccines in the UK. UK Government 2013 July [Ultimo accesso 2013 Nov 15]; URL: https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/224765/JCVI_statement_on_pneumococcal_vaccination_for_clinical_risk_groups_Final.pdf

- (64) Institut de veille sanitaire. Calendrier des vaccinations et les recommandations vaccinales 2013. Bulletin épidémiologique hebdomadaire 2013 April 19 URL: http://www.invs.sante.fr/content/download/62968/248437/version/6/file/BEH_14_15_2013.pdf
- (65) Bernaola IE. [Immunization schedule of the Spanish Association of Pediatrics: recommendations 2008]. An Pediatr (Barc) 2008 Jan;68(1):63-9.
- (66) Picazo JJ. Consenso sobre la Vacunación Anti-neumocócica en el Adulto con Patología de Base. Rev Esp Quimioter 2013;26(3):232-52.
- (67) Standing Committee on Vaccination. Recommendations of the Standing Committee on Vaccination (STIKO) at the Robert Koch Institute / Effective: July 2012. Epidemiologisches Bulletin 2012 Jul 30;30:283-302.
- (68) Centers for Disease Control and Prevention. Use of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine and 23-Valent Pneumococcal Polysaccharide Vaccine Among Children Aged 6–18 Years with Immunocompromising Conditions: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Morbidity and Mortality Weekly Report 2013 Jun 28;62(25):513-28.
- (69) Centers for Disease Control and Prevention. Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) Recommended Immunization Schedules for Persons Aged 0 Through 18 Years and Adults Aged 19 Years and Older - United States, 2013. Morbidity and Mortality Weekly Report 2013 Feb 1;62(Suppl.):1-19.
- (70) Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents. Department of Health and Human Services - AIDS info 2013 February 12 [Ultimo accesso 2013 Nov 15]; URL: <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adultandadolescentgl.pdf>
- (71) Public Health Agency of Canada. Canadian Immunization Guide. Public Health Agency of Canada 2012 November 30 [Ultimo accesso 2013 Nov 15]; URL: <http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/cig-gci/p04-pneu-eng.php#boost>
- (72) Australian Technical Advisory Group on Immunisation. The Australian Immunization Handbook. Australian Government Department of Health and Ageing 2013 [Ultimo accesso 2013 Nov 15];(10th Edition 2013) URL: immunise.health.gov.au/internet/immunise/publishing.nsf/Content/Handbook10-home
- (73) Ministry of Health. Immunization Handbook 2011. Ministry of Health 2013 May 2 [Ultimo accesso 2013 Nov 15]; URL: <http://www.health.govt.nz/publication/immunisation-handbook-2011>
- (74) Ministry of Health. New Zealand Immunisation Schedule. Ministry of Health 2013 [Ultimo accesso 2013 Nov 15]; URL: <http://www.health.govt.nz/our-work/preventative-health-wellness/immunisation/new-zealand-immunisation-schedule>
- (75) Rosado MM, Gesualdo F, Marcellini V, Di SA, Corazza GR, Smacchia MP, et al. Preserved antibody levels and loss of memory B cells against pneumococcus and tetanus after splenectomy: Tailoring better vaccination strategies. Eur J Immunol 2013 Oct;43(10):2659-70.
- (76) Rahier JF. European evidence-based Consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease. Journal of Crohn's and Colitis 2009 Jun;3(2):47-91.
- (77) Gallo G. Guida alle controindicazioni alle vaccinazioni. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2009. Rapporti ISTISAN. Report No.: 09/13.
- (78) Tomblyn M. Guidelines for Preventing Infectious Complications among Hematopoietic Cell Transplantation Recipients: A Global Perspective. Biol Blood Marrow Transplant 2009 Oct;15(10):1143-238.

- (79) Danziger-Isakov L. Vaccination in Solid Organ Transplantation. American Journal of Transplantation 2013;13(s4):311-7.
- (80) NICE. NHS Evidence. NHS-NICE 2013 [Ultimo accesso 13 A.D. Dec 21]; URL: www.evidence.nhs.uk
- (81) Centers for Disease Control and Prevention. Vaccines & Immunization. CDC 2013 [Ultimo accesso 2013 Nov 15]; URL: <http://www.cdc.gov/vaccines/default.htm>
- (82) JCVI. Joint Committee on Vaccination and Immunisation. UK Government 2013 [Ultimo accesso 2013 Nov 15]; URL: <https://www.gov.uk/government/policy-advisory-groups/joint-committee-on-vaccination-and-immunisation>

Appendice A - Dichiarazione di conflitto di interesse

I modelli firmati sono disponibili su richiesta.



Centro Nazionale di epidemiologia, sorveglianza e promozione della salute

VIALE REGINA ELENA, 299 - 00161 ROMA
TEL. 0649904011/12 - FAX 0649904110

Dichiarazione pubblica sul conflitto di interessi

Attività istruttoria in merito all'introduzione di nuove vaccinazioni e all'ampliamento dell'offerta corrente

Nome e cognome

Qualifica

Ente di appartenenza

1- Impiego nell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni, sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura (specificare il nome dell'azienda, il proprio ruolo e le attività svolte):

Partecipazione al processo decisionale all'interno di una ditta farmaceutica (per es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva)

.....
.....

Appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica

.....
.....

Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (per es. tirocinio)

.....
.....

2 - Incarichi di consulenza e di altro genere commissionati, direttamente o indirettamente, dall'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni, sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura (specificare il nome dell'azienda e le attività svolte):

Lavoro di consulenza

.....
.....

Relazioni/presentazioni scientifiche a congressi/incarichi di docenza

.....
.....

Assistenza e sostegno ricevuti dall'industria comprendente o meno benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti (ad es. borse di studio o di ricerca; fellowship; sponsorizzazioni per congressi, etc.)

.....
.....

3 - Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica (es. possesso di azioni):

Nome dell'industria

4 - Altri interessi o fatti che si ritiene debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del proprio nucleo familiare, coniuge, compagno/a, figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato (non è necessario menzionare il nome di tali persone).

.....
.....
.....

5 - Altri interessi finanziari relativi all'attività di questo gruppo di lavoro (per es. benefici contrattuali di categoria derivanti dall'esito di questa istruttoria, responsabilità di una struttura, o di un progetto che ha ricevuto finanziamenti, o altri benefici, dal committente negli ultimi dodici mesi)

.....
.....
.....

6 - Altri interessi non finanziari relativi all'attività di questo gruppo di lavoro (per es. partecipazione a gruppi di lavoro istituzionali, appartenenza a organizzazioni professionali o gruppi di pressione interessati all'argomento trattato)

.....
.....
.....

Il/La sottoscritto/a dichiara di non detenere altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati; dichiara, inoltre, che non ci sono altri motivi per cui si possa ritenere che le opinioni espresse siano state condizionate, e dichiara di impegnarsi a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

Data

Firma

Il modello è stato elaborato secondo il "Modello di dichiarazione pubblica sul conflitto di interessi dello sperimentatore" Supplemento ordinario alla Gazzetta Ufficiale del 3-3-2008 - Serie generale n. 53, e secondo i modelli adottati dal NICE
<http://www.nice.org.uk/media/134/39/CodePractice2AdvisoryBodyQuickGuide.pdf>

Appendice B - Schede tecniche dei vaccini

B1 RCP di Pneumovax (PPV23). Ultimo aggiornamento Aprile 2013, disponibile all'indirizzo:

<http://www.simi.iss.it/files2/pneumovax201304.pdf>

B2 RCP di Synflorix (PCV10). Ultimo aggiornamento Gennaio 2013, disponibile all'indirizzo:

<http://www.simi.iss.it/files2/Synflorix20130115.pdf>

B3 RCP di Prevenar 13 (PCV13). Ultimo aggiornamento Settembre 2013, disponibile all'indirizzo:

<http://www.simi.iss.it/files2/prevenar20130913.pdf>

Appendice C - Metodologia utilizzata

C.1 La ricerca bibliografica

Le fonti utilizzate

Per la stesura del presente rapporto sono state utilizzate informazioni derivabili dalla letteratura scientifica (studi primari e secondari) e da documenti ufficiali nazionali e internazionali (linee guida, letteratura grigia, circolari e decreti).

Una prima ricerca della documentazione ufficiale internazionale è stata effettuata utilizzando il servizio NHS Evidence. Il servizio è fornito dal National Institute for Health and Care Excellence (NICE) tramite il portale NICE Evidence Services, ovvero un servizio che fornisce accesso ad evidenze scientifiche e documentazione elaborata da autorità governative o istituzioni internazionali. Il portale consente la consultazione simultanea di più di 100 database specializzati in temi di salute pubblica, inclusi Cochrane Library, British National Formulary, National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) e Royal Colleges. Le informazioni rese disponibili includono linee guida e raccomandazioni cliniche e di salute pubblica, policy governative, health technology assessment, revisioni sistematiche, studi clinici e letteratura grigia. (80)

Un'ulteriore ricerca di documentazione ufficiale è stata eseguita sulla sezione "Vaccines & Immunization" (81) del sito web dei Centers for Disease Control and Prevention (CDC).

Tramite la ricerca eseguita su NHS Evidence è stato reperito lo statement redatto dal Joint Committee on Vaccination and Immunisation (JCVI) (63) (b) riguardante l'uso dei vaccini anti-pneumococco. Il JCVI è una commissione indipendente di esperti istituita dallo United Kingdom Department of Health nel 1963 per fornire consulenza al Ministero della salute inglese riguardo malattie trasmissibili, prevenibili e potenzialmente prevenibili tramite immunizzazione. Il JCVI produce raccomandazioni per il governo inglese riguardo le schedule vaccinali e la sicurezza dei vaccini. (82) (a)

Per la ricerca di studi primari e secondari sono state interrogate le banche dati PubMed Library.

Le strategie di ricerca

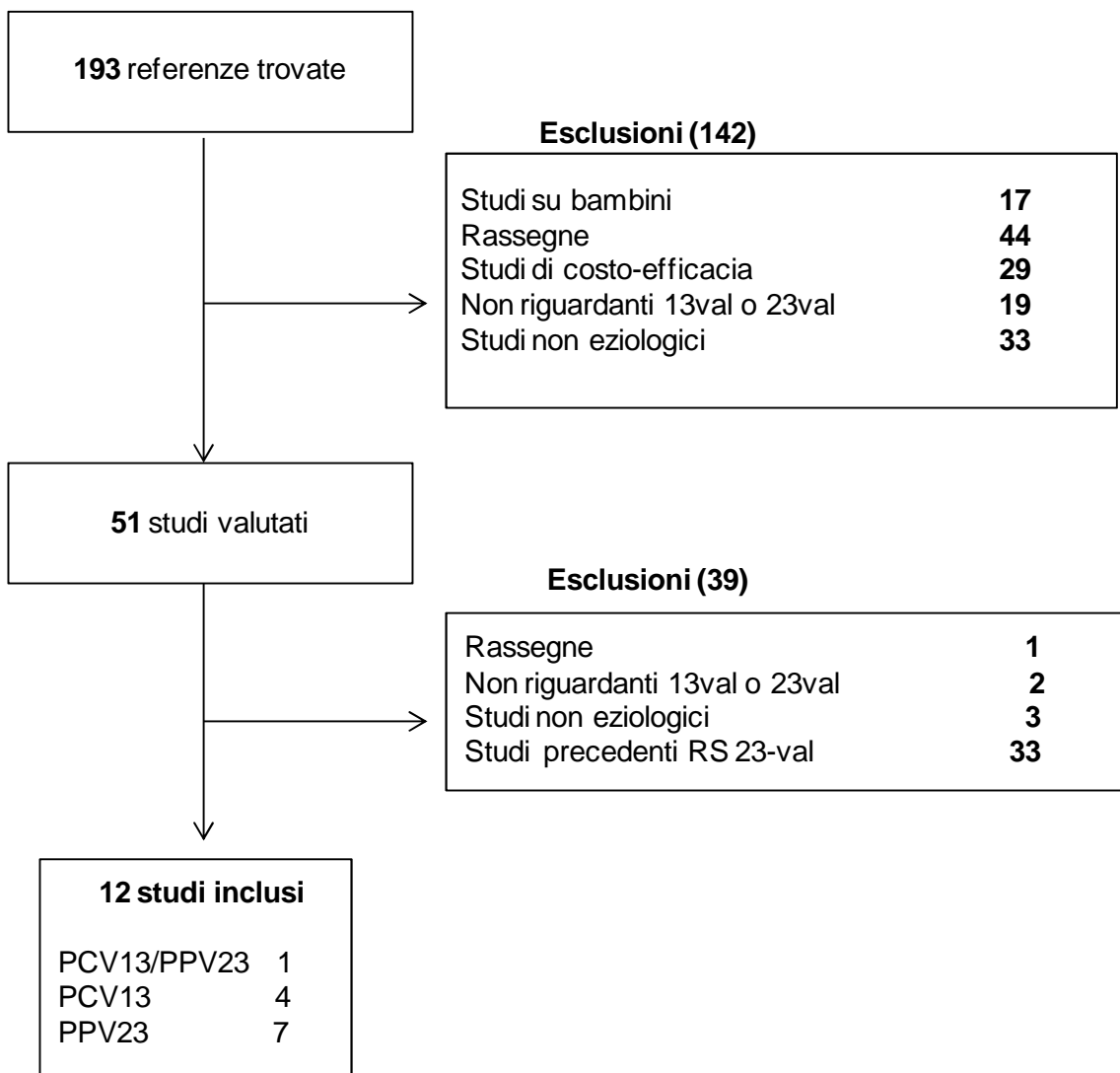
Efficacia e sicurezza dei vaccini anti-pneumococcici in soggetti a rischio e anziani

La ricerca sistematica della letteratura è stata effettuata consultando la banca dati elettronica PubMed. La ricerca è stata limitata al periodo novembre 2008-novembre 2013 e agli articoli di lingua inglese. La stringa di ricerca utilizzata è stata la seguente:

(pneumococc*) AND (vaccine* OR vaccination* OR immunization*) AND (23-valent OR 23valent OR "23 valent" OR polysaccharid* OR 13valent OR 13-valent OR "13 valent" OR conjugate*) AND (adults) AND (effectiveness OR efficacy OR immunogenicity OR safety) AND ("last 5 years"[PDat]) AND (English[lang])

Gli studi reperiti sono stati considerati seguendo la seguente gerarchia: 1) la revisione sistematica di RCT o studi osservazionali più aggiornati (in presenza di revisione sistematica non recente, oltre ai dati contenuti in questa ultima, sono stati inclusi gli eventuali RCT o studi osservazionali pubblicati successivamente); 2) singoli RCT o studi osservazionali in assenza di revisioni sistematiche.

In figura è descritto il processo di selezione delle referenze trovate.



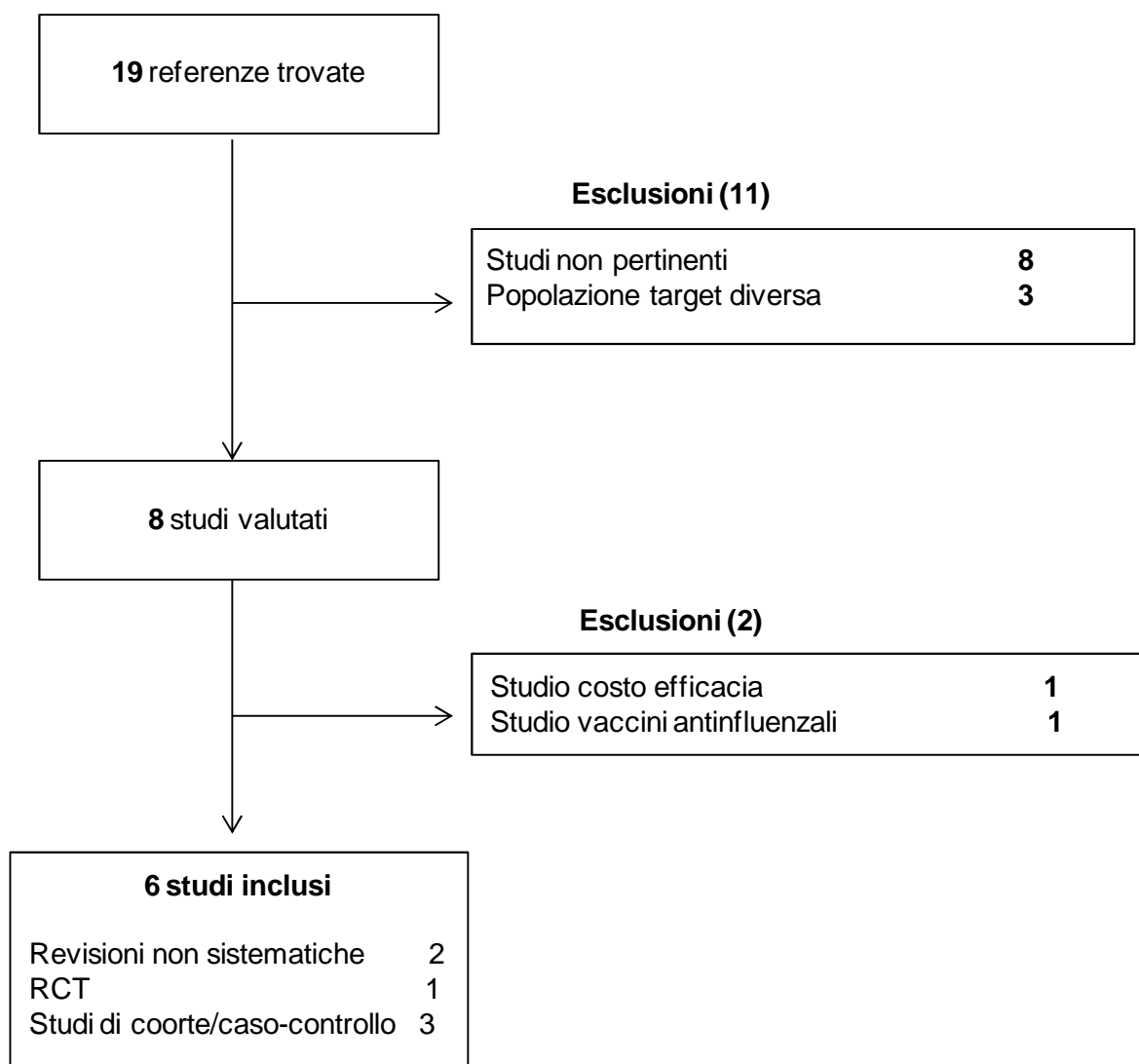
Co-somministrazione del PPV23 e del vaccino antinfluenzale

Per la letteratura relativa all'efficacia della co-somministrazione dei vaccini anti-pneumococcici e del vaccino antinfluenzale, si è proceduto a una revisione sistematica della letteratura, consultando la banca dati elettronica PubMed, per il periodo novembre 2008- 25 settembre 2013. La stringa di ricerca utilizzata è stata la seguente:

(pneumococc*) AND (vaccine* OR vaccination* OR immunization*) AND (influenza) AND (23-valent OR 23valent OR "23 valent" OR polysaccharid *) AND (adults) AND (effectiveness OR efficacy OR immunogenicity OR safety) AND ("last 5 years"[PDat]) AND (English[lang])

La ricerca ha permesso di identificare 19 referenze, 11 delle quali sono state escluse. Degli 8 studi valutati, 1 era uno studio di costo efficacia mentre 1 era una revisione sistematica dei vaccini antinfluenzali. I 6 studi rimasti sono stati valutati.

In figura è descritto il processo di selezione delle referenze trovate.



Co-somministrazione del vaccino PCV13 con altri vaccini

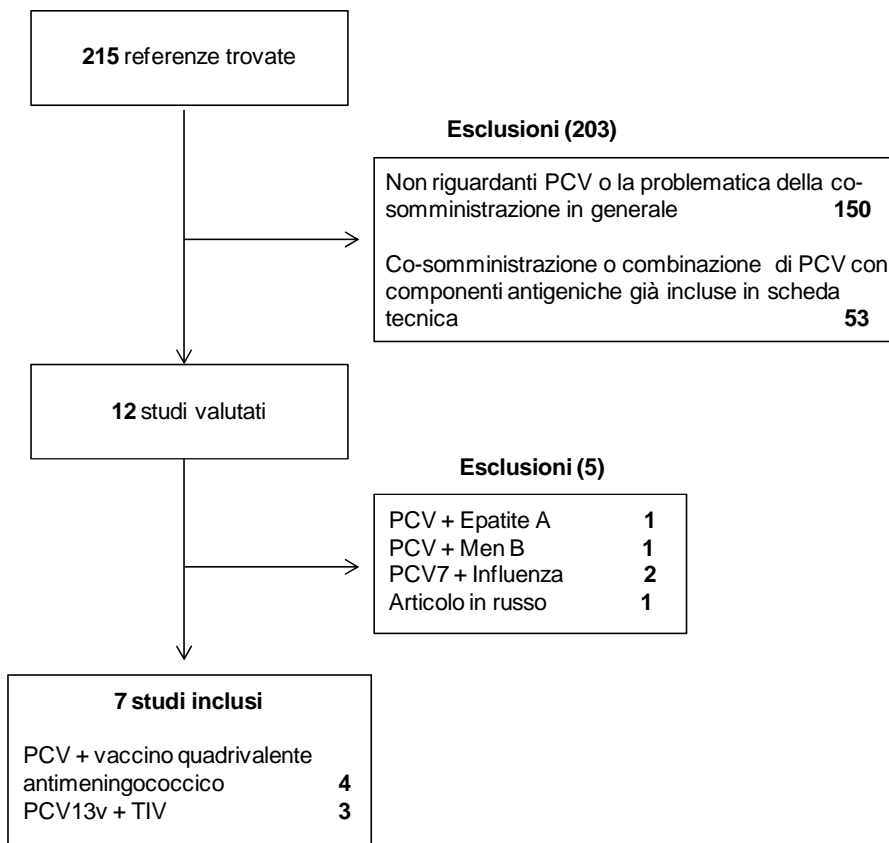
La ricerca sistematica della letteratura è stata effettuata consultando la banca dati elettronica PubMed. Per quanto riguarda la letteratura relativa alla co-somministrazione dei vaccini anti-pneumococcici coniugati con altri vaccini, è stata eseguita una ricerca utilizzando la seguente stringa, senza alcun tipo di limite:

(pneumococc*) AND (vaccine* OR vaccination* OR immunization*) AND conjugate* AND (coadministration* OR co-administration* OR concomitant* OR simultaneous* OR concurrent*)

La ricerca ha permesso di selezionare 215 referenze, 12 delle quali sono state valutate. Non sono stati considerati 53 articoli relativi alla somministrazione concomitante di vaccini pneumococcici coniugati con le componenti antigeniche, la cui possibilità di co-somministrazione è già riportata nella scheda tecnica di PCV13v, sia come vaccini monovalenti o in combinazione (difterite, tetano, pertosse acellulare o a cellule intere, *Haemophilus influenzae* tipo b, antipolio inattivato, epatite B, meningococco sierogruppo C, morbillo, parotite, rosolia, varicella e vaccino rotavirus).

Delle 12 referenze valutate, due studi su somministrazione di vaccini pneumococcici coniugati con vaccino per l'epatite A e vaccino per il meningococco B, rispettivamente, non sono stati considerati sufficienti per supportare un'eventuale co-somministrazione in quanto esperienze isolate. Un articolo in lingua russa è stato escluso. Relativamente alla co-somministrazione con i vaccini contro l'influenza, la scheda tecnica del PCV13 riporta la possibilità di co-somministrazione con vaccino inattivato trivalente (TIV) per l'influenza, sebbene sia stata rilevata una riduzione della risposta immunitaria al PCV13. Al fine di approfondire tale aspetto, sono stati valutati gli studi relativi alla co-somministrazione di PCV13 e vaccino antinfluenzale, escludendo però gli studi relativi a vaccini coniugati anti-pneumococco non più in commercio. In conclusione, sono stati inclusi 7 articoli: 4 relativi alla co-somministrazione di vaccini pneumococcici coniugati e vaccino quadrivalente contro il meningococco e 3 relativi alla co-somministrazione di PCV13 e TIV.

In figura è descritto il processo di selezione delle referenze reperite.



Polmoniti pneumococciche

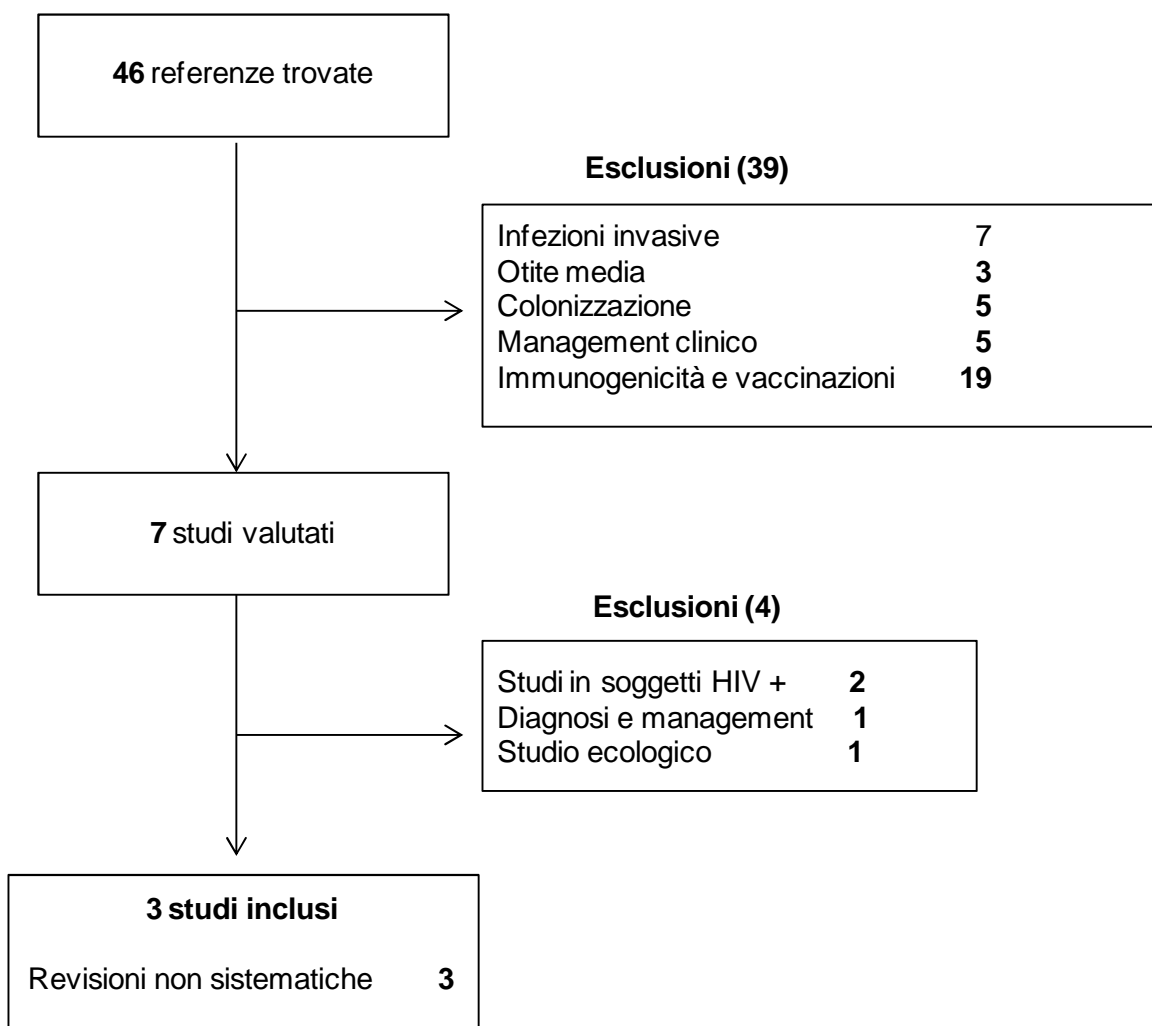
Per la letteratura relativa alle polmoniti pneumococciche, si è proceduto ad una revisione sistematica della letteratura, consultando la banca dati elettronica PubMed, utilizzando la seguente stringa:

(pneumococc* AND pneumonia* AND (italy OR italian*) AND (incidence OR prevalence OR epidemiolog*) AND ("last 5 years"[PDat])

e applicando il limite temporale dal novembre 2008 al 25 settembre 2013.

La ricerca ha consentito di reperire 46 studi, dei quali 39 sono stati esclusi in quanto non pertinenti. Dei 7 studi valutati, 2 erano studi in popolazioni selezionate (HIV positivi), 1 era uno studio di tipo clinico sul trattamento delle polmoniti, e l'ultimo era uno studio ecologico che valutava l'efficacia del vaccino nel ridurre le ospedalizzazioni per polmonite pneumococcica e otiti medie.

In figura è descritto il processo di selezione delle referenze reperite.



C.2 Le fonti dati consultate

Sorveglianza malattie batteriche invasive (MIB)

Per descrivere l'epidemiologia delle malattie invasive da *Streptococcus pneumoniae* è stato utilizzato l'archivio della sorveglianza nazionale aggiornato in tempo reale (http://www.simi.iss.it/files/Report_MBI.pdf). Per avere dati consistenti sono stati utilizzati i dati del periodo 2008-2012, tralasciando il 2007 considerato anno di transizione per l'attivazione del nuovo sistema di sorveglianza e il 2013 con dati non ancora definitivi.

Coperture vaccinali

Le coperture vaccinali per pneumococco non sono raccolte sistematicamente dal Ministero della Salute. I dati sono stati richiesti nel 2013 alle regioni, nell'ambito dell'attività di sorveglianza delle malattie batteriche invasive, al fine di valutare l'impatto della vaccinazione sull'andamento delle MIP.

Popolazione di riferimento

Per il calcolo delle incidenze, la fonte dei dati per i denominatori è l'ISTAT, disponibile sul sito <http://demo.istat.it/>

Archivio SDO

E' stata utilizzata la banca dati nazionale delle SDO. La SDO è stata istituita dal D.M. 28/12/1991 come strumento ordinario per la raccolta delle informazioni relative ad ogni paziente dimesso da tutti gli istituti di ricovero pubblici e privati, in tutto il territorio nazionale. Il D.M. 26/07/1993 istituisce il flusso informativo, e il D.M. n.° 380/2000 aggiorna la disciplina del flusso informativo delle SDO. Le informazioni presenti nelle SDO sono sia di tipo amministrativo che sanitario e vengono raccolte con l'obiettivo di conoscere gli aspetti statistici ed epidemiologici dei ricoveri. Le diagnosi di dimissione, principale e secondarie, vengono codificate secondo la Classificazione Internazionale delle Malattie, 9a revisione, Modificazione Clinica (International Classification of Diseases 9th revision, Clinical Modification, ICD9-CM). Il flusso SDO ha una copertura pressoché totale (98% nel 2006) dei ricoveri effettuati in tutte le strutture pubbliche e private accreditate nell'intero territorio nazionale

Per la stima dell'incidenza delle ospedalizzazioni in Italia, sono stati utilizzati i dati delle Schede di Dimissione Ospedaliera (SDO) dal 2001 al 2010. Nell'analisi, in particolare, sono stati considerati solo i ricoveri ordinari e tutte le diagnosi, principale e secondarie.

Le diagnosi considerate sono: "Sepsi da Pneumococco" (ICD9 CM: 038.2), "Polmoniti da Pneumococco" (ICD9 CM: 481) e "Meningiti da Pneumococco" (ICD9 CM: 320.1). Nei risultati vengono riportati sia i ricoveri totali che quelli ottenuti escludendo i ricoveri ripetuti in base al codice identificativo di ogni soggetto. La variabile giorni di degenza è stata sintetizzata con la media e il *range* interquartile (IQR) sia per diagnosi che per classe di età. Per il calcolo del tasso di incidenza è stata utilizzata la popolazione ISTAT al primo gennaio di ogni anno del periodo considerato. Le analisi statistiche sono state effettuate con i software SAS 9.2 e STATA 11.2.

Archivio Mortalità

Per la stima della mortalità per diagnosi in Italia, è stata utilizzata la Banca Dati della Mortalità disponibile presso l'Ufficio di Statistica dell'Istituto Superiore di Sanità. Poiché la mortalità è stata classificata fino al 2002 con i codici ICD9-CM e dal 2003 fino al 2010 con la codifica ICD10, per uniformità di codifica sono stati utilizzati solo gli anni dal 2003 al 2010. Inoltre in Italia, per gli anni 2004 e 2005, il dato di mortalità non è disponibile. Le diagnosi considerate sono: "Sepsi da Pneumococco" (ICD10: A40.3), "Polmoniti da Pneumococco" (ICD10: J13) e "Meningiti da Pneumococco" (ICD10: G00.1). E' stato calcolato il tasso standardizzato per età e sesso utilizzando la popolazione ISTAT di ogni singolo anno per il calcolo del tasso grezzo e utilizzando la popolazione censuaria del 2001 come popolazione standard.

Appendice D - Tabella aggiuntiva

Distribuzione percentuale per sierotipo e per anno dei ceppi di *Streptococcus pneumoniae* isolati da MIP nella fascia di età 0-4 anni.

Fonte: Sistema di sorveglianza MIB

Sierotipo	%					Vaccino		
	2008 (n.=55)	2009 (n.= 52)	2010 (n.= 50)	2011 (n.= 31)	2012 (n.= 40)	PCV7	PCV10	PCV13
3	0.0	3.8	12.0	0.0	12.5			
14	12.7	11.5	8.0	3.2	10.0			
10A	0.0	3.8	0.0	6.4	7.5			
7F	9.0	9.6	16.0	6.4	7.5			
19A	20.0	21.1	8.0	22.5	7.5			
19F	7.2	3.8	2.0	3.2	5.0			
9N	0.0	0.0	0.0	0.0	5.0			
23B	1.8	0.0	2.0	0.0	5.0			
1	9.0	11.5	20.0	22.5	5.0			
23F	9.0	3.8	0.0	3.2	2.5			
11A	0.0	0.0	0.0	0.0	2.5			
6B	1.8	1.9	4.0	0.0	2.5			
12F	0.0	1.9	2.0	0.0	2.5			
23A	1.8	0.0	0.0	0.0	2.5			
15A	1.8	0.0	0.0	3.2	2.5			
33F	1.8	0.0	0.0	0.0	2.5			
18C	1.8	0.0	4.0	3.2	2.5			
29	1.8	0.0	0.0	0.0	2.5			
22F	3.6	1.9	4.0	9.6	2.5			
40	0.0	0.0	0.0	3.2	0.0			
6A	3.6	3.8	2.0	0.0	0.0			
15B	0.0	1.9	0.0	0.0	0.0			
38	1.8	0.0	0.0	0.0	0.0			
5	0.0	0.0	2.0	0.0	0.0			
4	1.8	1.9	0.0	0.0	0.0			
8	0.0	1.9	0.0	0.0	0.0			
24F	3.6	1.9	2.0	0.0	0.0			
9V	0.0	1.9	4.0	3.2	0.0			
15C	1.8	1.9	2.0	3.2	0.0			
18A	0.0	1.9	0.0	3.2	0.0			
Tipiz.incompleta	3.6	7.6	6.0	3.2	10.0			

*Per tipizzazione incompleta si intende una caratterizzazione parziale che non identifica con precisione uno dei 92 sierotipi di *Streptococcus pneumoniae*.