

# La vaccinazione anti-pneumococcica sequenziale nell'adulto

Elisabetta Franco<sup>1</sup>, Gian Loreto D'Alò<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Dipartimento di Biomedicina e Prevenzione, <sup>2</sup> Scuola di Specializzazione in Igiene e Medicina Preventiva, Università di Roma "Tor Vergata"

## Sequential antipneumococcal immunization in the elderly

**Summary.** Pneumococcal disease is a frequent cause of hospitalization and death in the elderly. In this age group, the impact of pneumonia is epidemiologically higher than that of pneumococcal invasive disease in terms of morbidity and mortality. Vaccination plays a pre-eminent role in pneumococcal disease prevention. Both conjugated 13-valent (PCV13) and polysaccharide 23-valent (PPSV23) vaccines have proven to be safe and effective in clinical trials and post-marketing surveillance. The Italian National Immunization Plan 2017-2019 recommends administering sequentially PCV13 and PPSV23 to subjects over the age of 65, in this order. The American guidelines, published by the Advisory Committee on Immunization Practices, recommend an interval of more than 1 year between the two vaccines.

## La malattia da pneumococco

I principali agenti causali di polmoniti nell'anziano sono rappresentati dai batteri. Nel 30-70% dei casi di polmonite comunitaria (CAP) si rende necessaria l'ospedalizzazione del paziente. Una recente revisione di 33 studi sulla CAP ha riconosciuto come principale agente causale *Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*) (12-85%), seguito da *Haemophilus influenzae* (*H. influenzae*) (1-16%) e da altri bacilli gram negativi (1-29%)<sup>1</sup>; il tasso di incidenza e di gravità delle polmoniti aumenta con l'età, con una letalità che è < 3% nei bambini, ma raggiunge il 10-30% negli adulti<sup>2</sup>.

Oltre alla polmonite, complicata da batteriemia in circa il 20% dei casi, *S. pneumoniae* è causa di meningiti, batteriemia in bambini e adulti, endocarditi, artrite settica e otite media acuta nei bambini. La malattia pneumococcica invasiva (*Invasive Pneumococcal Disease*, IPD) è definita come l'isolamento di *S. pneumoniae* da un sito normalmente sterile (sangue, liquido cefalo rachidiano, liquido delle sierose), colpisce più frequentemente bambini sotto i due anni di età, adulti di età ≥ 65 anni e soggetti con sistema immunitario compromesso. Si stima che ogni anno circa 1,6 milioni di soggetti nel mondo, di cui 1 milione di età < 5 anni, muoiano a causa di IPD<sup>2</sup>.

*S. pneumoniae* è un batterio gram positivo, dotato di una capsula polisaccaridica, che

colonizza le vie aeree superiori. La capsula polisaccaridica è il principale fattore di virulenza, ed è indispensabile per impedire la fagocitosi del batterio. La sua produzione varia in base alla nicchia che il batterio occupa. Per colonizzare i seni nasali *S. pneumoniae* diminuisce la produzione, e di conseguenza lo spessore, della capsula, per facilitare l'esposizione dei recettori di superficie (adesine), che aiutano la colonizzazione. Invece, quando lascia il naso-faringe per invadere i lobi polmonari e il sangue, si ha la massima produzione della capsula polisaccaridica, essenziale per mascherare gli antigeni di superficie e diminuire la deposizione del complemento, proteggendo il batterio dalla fagocitosi<sup>3</sup>.

La capsula polisaccaridica è una struttura molto eterogenea: ne sono stati infatti individuati più di 94 differenti sierotipi. La capsula è altamente immunogena e gli anticorpi prodotti contro di essa conferiscono protezione nei confronti dei sierotipi omologhi<sup>3</sup>.

Globalmente circa 20 sierotipi causano più dell'80% delle IPD in tutti i gruppi di età, mentre 13 sierotipi sono la causa di più del 75% delle IPD nei bambini. I sierotipi dominanti nella popolazione generale sono: 14, 4, 1, 6A, 6B, 3, 8, 7F, 23F, 18C, 19F e 9V. Nei bambini piccoli il numero di sierotipi prevalenti è più limitato: 6, 14, 18, 19 e 23F. La distribuzione dei sierotipi è differente nelle varie aree geografiche del pianeta,

ad esempio i sierotipi 1 e 5 sono molto frequenti nei paesi in via di sviluppo, mentre sono rari in Europa<sup>2</sup>.

Oltre ai polisaccaridi, la proteina di superficie A (PspA) presente sulla parete batterica è uno degli antigeni di superficie più abbondanti nello pneumococco, ed è espressa da tutti i sierotipi di *S. pneumoniae*. PspA lega gli zuccheri espressi sulla superficie cellulare dell'epitelio respiratorio, favorendo la colonizzazione. È un antigene determinante per stimolare il sistema immunitario durante l'infezione. Questo lo rende un ottimo candidato per lo sviluppo di un nuovo vaccino<sup>4</sup>.

## Patogenesi

Il rinofaringe è il maggior reservoir per *S. pneumoniae*: da lì il batterio può diffondere alle vie aeree inferiori. Dal 30 al 50% dei bambini sotto i 6 anni di età sono portatori di *S. pneumoniae* nel rinofaringe, il che li rende i principali vettori del batterio<sup>2</sup>.

La colonizzazione del rinofaringe s'instaura con l'inalazione del microrganismo. L'aderenza del batterio alle cellule dell'epitelio respiratorio è mediata dalle adesine (PspA) espresse sulla parete batterica. Soggetti adulti senza malattie broncopolmonari o compromissione del sistema immunitario sono a basso rischio di colonizzazione, grazie alla clearance effettuata dalle cellule ciliate e alla rapida produzione di anticor-

pi; al contrario, in soggetti con alterazioni della clearance mucociliare come: fumatori, soggetti con pneumopatie cronico ostruttive, asma o semplicemente soggetti che hanno appena contratto l'influenza, la colonizzazione e la successiva invasione di *S. pneumoniae* è molto più probabile. Anche la splenectomia e condizioni associate ad una ridotta produzione di IgG, come il mieloma multiplo, linfomi o la sindrome da immunodeficienza acquisita (AIDS) predispongono alle infezioni da *S. pneumoniae*<sup>5</sup>.

## Polmonite pneumococcica nell'adulto e nell'anziano

Nell'adulto e nell'anziano la più frequente manifestazione di infezione streptococcica è la polmonite.

### Clinica

L'esordio di una polmonite inizia classicamente con una sintomatologia a carico delle vie aeree superiori (mal di gola e rinorrea), seguita da uno stato di malessere, febbre, dolore toracico, dispnea, tosse con o senza la produzione di espettorato; in un 20% dei pazienti ci possono essere sintomi gastrointestinali come diarrea nausea e vomito. Tuttavia, in pazienti molto anziani che presentano comorbidità, come insufficienza renale, pneumopatie, malattie cardiache, malattie neurodegenerative, possono non manifestarsi i sintomi classici, e gli unici segni di infezione possono essere stato confusionale, tachipnea, episodi sincopali. Inoltre spesso il paziente si mostra apiretico<sup>6</sup>.

### Gestione e trattamento

Stabilita la diagnosi preliminare di polmonite, la decisione più importante del clinico è quella di determinare se il paziente necessita il ricovero ospedaliero o se può essere trattato in modo sicuro in regime ambulatoriale. Sono state sviluppate varie scale per valutare la gravità della malattia, come l'indice di severità polmonite (P.S.I.) e la CURB che valuta confusione mentale (C), azotemia (U), funzionalità respiratoria (R), pressione sanguigna (B). Tuttavia, in presenza di anziani over 80, instabilità cardiovascolare, compromissione respiratoria, decadimento delle funzioni cognitive, alterazioni elettrolitiche, il paziente deve essere ricoverato.

Nei pazienti ospedalizzati vanno valutate tutte le comorbidità (insufficienza cardiaca e renale, diabete, ipertensione ecc.), va fornita un'adeguata ossigenazione, somministrazione di fluidi e controllo del volume del mito tutti i giorni. La terapia antibiotica empirica va effettuata dopo la raccolta dei campioni per l'esame colturale. In assenza di allergie farmacologiche la terapia di prima scelta si basa sull'utilizzo di un fluorochinolone per via parenterale, in caso di intolleranza al farmaco si opta per una cefalosporina di III generazione (ceftriaxone), più un macrolide. La durata della terapia antibiotica è in funzione della gravità della malattia, generalmente varia da 7 a 10 giorni. In regime ambulatoriale il paziente viene trattato con macrolidi (azitromicina o claritromicina), oppure una tetraciclina (doxiciclina). Esami di controllo sono la radiografia del torace ed esami del sangue<sup>7</sup>.

### Prevenzione

Le vaccinazioni contro l'influenza e contro lo *S. pneumoniae* sono tuttora gli approcci più efficaci nella prevenzione delle polmoniti batteriche. È stato dimostrato che l'accoppiamento dei due vaccini riduce significativamente l'ospedalizzazione e la letalità della polmonite da *S. pneumoniae* nei pazienti in residenze sanitarie assistenziali<sup>8</sup>.

## La vaccinazione anti-pneumococcica

Esistono due tipologie di vaccino anti-pneumococcico: vaccino polisaccaridico e vaccino glicoconiugato, con caratteristiche e indicazioni differenti. Entrambi sono basati sull'induzione di risposta immune nei confronti dei polisaccaridi, che costituiscono la capsula batterica, il principale fattore di virulenza, che sono differenti tra i diversi sierotipi di pneumococco. Ogni vaccino sviluppato è caratterizzato dal numero di antigeni polisaccaridici che lo compongono e quindi dal numero di sierotipi contro i quali ci si aspetta che sia attivo.

Il primo vaccino anti-pneumococcico, approvato negli USA dalla *Food and Drug Administration* nel 1977, conteneva antigeni capsulari di 14 sierotipi. Nel 1983, esso è stato sostituito da un vaccino con le stesse caratteristiche di formulazione, ma contenente polisaccaridi capsulari purificati, ottenuti

da 23 sierotipi di *S. pneumoniae*. Il vaccino polisaccaridico 23-valente (PPSV23), indicato a partire dai 2 anni di età, è stato autorizzato e commercializzato in Italia dal 2000. Questo vaccino ha un'ampia copertura sierotipica, 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. La risposta immunitaria permane per 5/10 anni dopo la vaccinazione<sup>5</sup>. La natura della risposta immunitaria indotta rende ragione del fatto che il vaccino polisaccaridico abbia indicazione solo per soggetti con età > 24 mesi, età in cui il sistema immunitario ha raggiunto un grado di maturità tale da garantire un'efficace risposta T-indipendente. Inoltre, nel caso in cui le dosi vengano somministrate in maniera troppo ravvicinata, il vaccino polisaccaridico presenta il fenomeno dell'iporesponsività, cioè lo sviluppo di una risposta immunitaria con titolo anticorpale ridotto dopo una successiva somministrazione (per tale motivo si raccomanda di non superare un totale di 2-3 vaccinazioni nell'arco della vita); tale fenomeno comunque non ha luogo nel caso intercorrano almeno 5 anni dalla prima dose<sup>9</sup>.

Nei vaccini glicoconiugati i polisaccaridi capsulari sono legati chimicamente (coniugati) a 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 (PCV) 7-valente, 10-valente e 13-valente, che proteggono per un numero più limitato di sierotipi, che sono più frequentemente coinvolti nei casi di malattia invasiva. Il primo vaccino coniugato reso disponibile sul mercato è stato il PCV7, attivo contro 7 sierotipi di pneumococco (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F) e commercializzato in Italia a partire dal 2002, ma attualmente non più utilizzato. 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 autorizzato 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; dal 2012 l'indicazione è stata gradualmente estesa a tutte le fasce di età<sup>9</sup>.

Nel marzo 2014 sono stati pubblicati i risultati dello studio sul vaccino coniugato PCV13 *Community-Acquired Pneumonia Immunization Trial in Adults* (CAPITA), trial a doppio cieco, randomizzato e controllato con placebo effettuato su 84,496 soggetti adulti immunocompetenti con più di 65 anni. Lo studio ha evidenziato che nei soggetti vaccinati con PCV13 l'incidenza della polmonite acquisita in comunità è ridotta del 38%, mentre la riduzione è stata del 76% per la malattia pneumococcica invasiva, dimostrando l'efficacia del nuovo vaccino coniugato nell'anziano<sup>10</sup>.

## L'importanza della vaccinazione anti-pneumococcica

Nel complesso, l'efficacia del PPSV23 nel ridurre le malattie invasive da pneumococco (IPD) nell'adulto, sia in termini di efficacia negli studi clinici, che di efficacia sul campo, è stata confermata da numerosi studi, tra cui la revisione Cochrane del 2013. La stessa revisione non ha trovato dati univoci sull'efficacia nei confronti delle CAP. Tuttavia, metanalisi e studi osservazionali più recenti mostrerebbero buoni risultati sia di efficacia che di efficacia sul campo anche nei confronti della prevenzione delle CAP nell'anziano; ad esempio nello studio CAPAMIS, un ampio studio osservazionale che coinvolgeva più di 27.000 individui, è stato osservato un ridotto rischio di CAP pneumococcica (rischio relativo [RR] = 0,49; IC 95% = 0,29-0,84)

nei pazienti ai quali era stato somministrato PPSV23 nei 5 anni precedenti<sup>11</sup>.

L'efficacia nei confronti della prevenzione delle CAP sarebbe poi verificata in particolare modo se si considerano i trial clinici, nei quali il tempo di osservazione è più breve (~2,5 anni), mentre l'efficacia del vaccino sarebbe inferiore negli studi osservazionali che prendono in considerazione follow-up più lunghi (~ 5 anni), il che farebbe pensare a una diminuzione dell'immunità nel tempo<sup>9 11 12</sup>.

Il trial CAPITA, effettuato su oltre 80.000 soggetti, ha dimostrato per il PCV13 un'efficacia a breve e medio termine del 45,6% (IC 95% = 21,8-62,5%) sulla prevenzione delle polmoniti pneumococciche provocate dai sierogruppi presenti nel vaccino, il 45% (IC 95% = 14,2-65,3%) sulla prevenzione delle polmoniti non batteriemiche provocate dai sierogruppi vaccinali e il 75% (IC 95% = 41,4-90,8%) sulla prevenzione delle malattie invasive pneumococciche provocate dai sierogruppi vaccinali<sup>10</sup>.

L'introduzione dell'immunizzazione di routine con il vaccino pneumococcico coniugato (PCV7 o PCV10 inizialmente, più di recente PCV13) ha profondamente cambiato l'epidemiologia dell'IPD in molti paesi, inclusi quelli europei, con una riduzione dell'incidenza di IPD sostenuta dai tipi vaccinali inclusi nel vaccino coniugato per i bambini<sup>10</sup>. La riduzione è stata osservata sia nei bambini vaccinati che nei bambini non vaccinati e negli adulti (protezione indiretta o *herd protection*). Alcune recenti pubblicazioni illustrano come, nella fascia di età oltre i 65 anni, la progressiva riduzione delle ospedalizzazioni per IPD sostenute da sierotipi contenuti nel vaccino PCV7 sia associata all'incremento dei tassi di copertura vaccinale in età pediatrica<sup>13</sup>.

Per contro, tale riduzione è stata controbalanciata da un aumento dell'incidenza di IPD associata ai sierotipi non contenuti nel vaccino coniugato<sup>14</sup>. In considerazione del

possibile verificarsi del fenomeno di sostituzione sierotipica, è stato valutato l'impatto ecologico in alcuni Paesi europei dell'introduzione della vaccinazione anti-pneumococcica con il vaccino PCV nei bambini: nello studio si stima che negli adulti probabilmente si assisterà sia a una progressiva riduzione dei casi correlati ai 13 sierotipi contenuti nel vaccino coniugato, sia a un aumento dell'incidenza dei casi di IPD correlati ad altri sierotipi<sup>15</sup>. Questo porta a considerare che la rilevanza di un vaccino come il PPSV23, efficace nei confronti di un maggior numero di sierotipi, sarà mantenuta nonostante l'introduzione della vaccinazione con PCV13.

La vaccinazione anti-pneumococcica assume inoltre importanza come intervento volto al contrasto delle antibiotico-resistenze, giacché scongiurare un caso di malattia pneumococcica polmonare permette di evitare l'inizio di una terapia antibiotica. A tal proposito è interessante notare come diversi sierogruppi vaccinali di pneumococco siano considerati, a fronte di rilevazioni epidemiologiche, antibiotico-resistenti (Tab. I)<sup>9 16 17</sup>.

Contestualmente, è importante ricordare che l'Organizzazione Mondiale della Sanità spinge affinché si preferisca l'utilizzo delle forme di prevenzione delle malattie infettive alla cura delle stesse come una delle metodiche più efficaci per il controllo delle resistenze agli antibiotici, prevenzione che vede come capofila le vaccinazioni<sup>18</sup>.

## Sicurezza della vaccinazione anti-pneumococcica

Il profilo di sicurezza di entrambi i vaccini anti-pneumococcici è buono, secondo quanto attestato da numerosi trial clinici e dalla sorveglianza post-commercializzazione<sup>19</sup>.

Secondo quanto riportato dal Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale (PNPV) 2017-2019, la vaccinazione con PPSV23

### TABELLA I.

Vaccini PPSV23 e PCV13 a confronto per sierotipi di *S. pneumoniae* contenuti.

|        |   |   |   |   |   |    |    |    |    |    |     |     |     |    |     |     |     |     |     |    |     |     |     |
|--------|---|---|---|---|---|----|----|----|----|----|-----|-----|-----|----|-----|-----|-----|-----|-----|----|-----|-----|-----|
| PPSV23 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6B | 7F | 8  | 9N | 9V | 10A | 11A | 12F | 14 | 16B | 17F | 18C | 19A | 19F | 20 | 22F | 23F | 33F |
| PCV13  | 1 |   | 3 | 4 | 5 | 6A | 6B | 7F |    | 9V |     |     |     | 14 |     |     | 18C | 19A | 19F |    |     | 23F |     |

Caselle arancioni: sierogruppi di pneumococco antibiotico-resistenti.

indurrebbe una febbre > 39°C in meno dell'1% dei casi, rappresentando quindi un evento avverso (EA) poco comune, mentre sarebbe causa di reazione nel sito di iniezione nel 50% circa dei casi (EA molto comune). In modo simile il PCV13 indurrebbe febbre >39°C in meno dell'1% dei casi, mentre porterebbe a una reazione nel sito di iniezione nel 10% delle vaccinazioni. Altri EA possibili sono: confusione, perdita di appetito, mal di testa <sup>19</sup>.

### La vaccinazione anti-pneumococcica in Italia come prevista dal PNPV 2017-2019

Il PNPV 2017-2019 prevede che la vaccinazione sequenziale con PCV13 e PPSV23 sia offerta attivamente alla coorte di soggetti di 65 anni di età, ponendo come obiettivi il raggiungimento di tassi di copertura pari al 40% per il 2017, al 55% per il 2018 e al 75% per il 2019. Nel PNPV, inoltre, si individua come possibile destinatario della vaccinazione anche la coorte di settantenni, laddove le condizioni epidemiologiche o di contesto ne indichino l'esecuzione, e affidano alle Regioni l'iniziativa di attuare questa possibilità.

Sempre il PNPV sottolinea l'importanza della corretta sequenzialità nella somministrazione dei vaccini: somministrare il vaccino polisaccaridico prima del vaccino coniugato potrebbe, infatti, comportare una risposta immunitaria non ottimale. Tuttavia non vengono indicate le tempistiche di somministrazione, e cioè dopo quanto tempo dalla vaccinazione con il coniugato può essere somministrato il polisaccaridico; inoltre non vengono fornite indicazioni su come agire nel caso di anziani già sottoposti a vaccinazione anti-pneumococcica col vaccino polisaccaridico negli anni precedenti. Un'indicazione del piano è quella di effettuare la vaccinazione anti-pneumococcica in concomitanza con quella anti-influenzale, facendo però presente che questo legame non è indissolubile, anche in considerazione del fatto che il vaccino anti-pneumococcico può essere somministrato in qualsiasi stagione dell'anno.

Infine, il Piano ricorda che secondo le attuali indicazioni il vaccino va somministrato in dose singola una sola volta nella vita, senza

prospettare cambiamenti nelle linee guida a tal riguardo per quanto concerne la vaccinazione con il PPSV23.

### La vaccinazione anti-pneumococcica in Europa

Analizzando le schedule vaccinali europee, si può notare come solo in 5 Paesi, tra cui l'Italia, è raccomandata la vaccinazione sequenziale con PCV e PPSV23. Di questi, in un Paese (Repubblica Ceca) non è specificata la tipologia di PCV, mentre nei rimanenti (Finlandia, Grecia, Lussemburgo) è previsto nello specifico il PCV13.

Tra l'altro, in 3 di questi Paesi (Finlandia, Lussemburgo, Repubblica Ceca), la vaccinazione è a carico dell'utente; pertanto, solo la Grecia condivide con l'Italia la presenza di una schedula vaccinale che preveda la vaccinazione sequenziale con PCV13 e PPSV23 gratuita.

Analizzando la situazione dei Paesi rimanenti, in 4 di questi (Austria, Belgio, Malta, Polonia) si raccomanda la vaccinazione con il solo vaccino coniugato, ma solo in 2 (Austria e Belgio) si specifica che deve trattarsi del PCV13. La vaccinazione in questo caso è gratuita solo in Belgio e a Malta. In Slovacchia la vaccinazione con PCV13 è prevista solo per gli ultrasessantenni a rischio.

La vaccinazione con il solo PPSV23 è raccomandata in 10 Paesi (Cipro, Danimarca, Germania, Ungheria, Islanda, Irlanda, Norvegia, Slovenia, Spagna, Regno Unito). Tra questi, è gratuita in Cipro, Germania, Irlanda, Slovenia, Spagna, Regno Unito.

In Svezia la vaccinazione anti-pneumococcica con PPSV13 è raccomandata, ma non gratuita, per i soli anziani a rischio.

In 10 Paesi (Bulgaria, Croazia, Estonia, Francia, Lettonia, Liechtenstein, Lituania, Olanda, Portogallo, Romania) non è prevista alcuna vaccinazione anti-pneumococcica per gli anziani, siano essi appartenenti a gruppi a rischio o non <sup>20</sup> (Tab. II).

### Le raccomandazioni dell'ACIP (USA)

Sul sito dei *Centers for Diseases Control* (CDC) relativo alla vaccinazione anti-pneumococcica <sup>21</sup> si possono ritrovare 3 documenti di nostro interesse che riportano le

linee guida per la vaccinazione nell'adulto/anziano: uno, del 2014 (*Use of PCV-13 and PPSV-23 vaccine among adults aged 65 and older: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices, ACIP*), riguardante la vaccinazione dell'anziano, uno, risalente al 2015 (*Intervals between PCV13 and PPSV23 vaccines: recommendations of the ACIP*), che affronta il problema della distanza temporale necessaria tra le due vaccinazioni, quella col coniugato e quella col polisaccaridico, mentre un terzo documento, risalente al 2010 (*Use of PCV13 and PPSV23 Vaccine for Adults with Immunocompromising Conditions*), mostra le evidenze sull'efficacia e la sicurezza della vaccinazione nei soggetti immunocompromessi.

Nel primo documento, l'ACIP ha formulato le linee guida che prevedono la vaccinazione sequenziale utilizzando il seguente schema di somministrazione:

- soggetti con età ≥ 65 anni mai vaccinati: somministrare PCV13 seguito da PPSV23 dopo 6-12 mesi;
- soggetti vaccinati con PPSV23 con età ≥ 65 anni: somministrare PCV13 un anno dopo;
- soggetti vaccinati con PPSV23 prima dei 65 anni: al compimento dei 65 anni somministrazione di PCV13, dopo 6-12 mesi dose richiamo con PPSV23 (tra le 2 somministrazioni di PPSV23 devono passare almeno 5 anni).

Nel secondo documento, pubblicato l'anno seguente, è stato riconsiderato l'intervallo tra la somministrazione del PCV13 e del PPSV23, che è stato fissato ad almeno un anno, sia perché ci sarebbero evidenze di una maggiore immunogenicità della vaccinazione se effettuata con questo intervallo, sia per un'augmentata accettazione, sia perché in questo modo si equivarrebbe all'intervallo di somministrazione in chi ha effettuato prima la vaccinazione con PPSV23. Inoltre nel documento si afferma che, nel caso di somministrazione del PPSV23 con un intervallo minore di un anno, non è necessario ripetere la vaccinazione.

I dati sui soggetti immunocompromessi (terzo documento), invece, hanno portato l'ACIP a raccomandare analogamente alla popolazione generale la vaccinazione sequenziale PCV13 + PPSV23; l'intervallo

**TABELLA II.**

*Schedule vaccinali anti-pneumococciche nell'anziano in Europa (da European Centre for Disease Prevention and Control , 2017, mod.)<sup>20</sup>.*

|                 | Anni         |        |    |                |    |       |
|-----------------|--------------|--------|----|----------------|----|-------|
|                 | 50           | 60     | 64 | 65             | 85 | ≥ 86  |
| Austria         | PCV13        |        |    |                |    |       |
| Belgio          | PCV13        |        |    |                |    | PCV13 |
| Bulgaria        |              |        |    |                |    |       |
| Croazia         |              |        |    |                |    |       |
| Cipro           | PPSV23       |        |    | PPSV23         |    |       |
| Danimarca       |              |        |    | PPSV23         |    |       |
| Estonia         |              |        |    |                |    |       |
| Finlandia       |              |        |    | PCV13 + PPSV23 |    |       |
| Francia         |              |        |    |                |    |       |
| Germania        |              | PPSV23 |    |                |    |       |
| Grecia          | PCV13+PPSV23 |        |    | PCV13 + PPSV23 |    |       |
| Islanda         |              | PPSV23 |    |                |    |       |
| Irlanda         |              |        |    | PPSV23         |    |       |
| Lettonia        |              |        |    |                |    |       |
| Liechtenstein   |              |        |    |                |    |       |
| Lituania        |              |        |    |                |    |       |
| Lussemburgo     |              | PPSV23 |    | PCV13 + PPSV23 |    |       |
| Malta           |              |        |    | PCV            |    |       |
| Norvegia        |              |        |    | PPSV23         |    |       |
| Paesi Bassi     |              |        |    |                |    |       |
| Polonia         | PCV          |        |    |                |    |       |
| Portogallo      |              |        |    |                |    |       |
| Regno Unito     |              |        |    | PPSV23         |    |       |
| Repubblica Ceca | Pnc          |        |    | Pnc            |    |       |
| Romania         |              |        |    |                |    |       |
| Slovacchia      |              | PCV    |    |                |    |       |
| Slovenia        |              |        |    | PPSV23         |    |       |
| Spagna          |              |        |    | PPSV23         |    |       |
| Svezia          |              |        |    | PPSV23         |    |       |
| Ungheria        | PPSV23       |        |    |                |    |       |

tra le due però, visto il rapporto rischio/beneficio favorevole e la necessità di immunizzare il paziente il quanto prima possibile, è in questo caso ridotto ad alme-

no 8 settimane. La raccomandazione va estesa a pazienti con asplenia funzionale o anatomica, portatori di impianti cocleari e con perdite di fluido cefalo-rachidiano.

### Le ultime evidenze

Per verificare la presenza di nuovi articoli rilevanti non presi in considerazione per la stesura delle linee guida attualmente

## TABELLA III.

Descrizione e risultati dei RCT trovati attraverso la ricerca bibliografica (da Bonten et al., 2015; Greenberg et al., 2014; Song et al., 2017; Migita et al., 2015; Song et al., 2015, mod.)<sup>10 22-25</sup>.

| Publicazione principale riferita al RCT           | Interventi (n)  | Follow-up     | Setting  | Età (SD)   | Genere (%maschi)                                     | Principali risultati di immunogenicità/efficacia e di sicurezza  |
|---|---|---------------|--|--|--|--|
| Bonten et al., 2015 (studio CAPiTA) <sup>10</sup> | 1. Controllo (42256)<br>2. PCV13 (42240)  | 5 anni        | Pazienti non ricoverati                              | 1. 72,8 (5,7)<br>2. 72,8 (5,6)   | 1. 56,3%<br>2. 55,5%                                 | Efficacia del 45,6% su prevenzione CAP e 75,0% su IDP causate dai ceppi contenuti nel vaccino. No EA severi  |
| Greenberg et al., 2014 <sup>22</sup>              | 1. PCV13 + PCV13 (160)<br>2. PCV13 + PPSV23 (267)<br>3. PPSV23 + PCV13 (223)  | 1 anno        | Pazienti ambulatoriali                               | 1. 62,6 (1,4)<br>2. 62,6 (1,3)<br>3. 62,7 (1,4)  | 1. 1,38%<br>2. 2,43%<br>3. 3,45%                     | OI per il gruppo PCV13 + PPSV23 non inferiori per i 12 sierotipi comuni, significativamente più elevati per 6 dei 12 sierotipi comuni rispetto a gruppo PPSV23 e significativamente più elevati per 11 sierotipi comuni rispetto a PPSV23 seguito da PCV13. No EA severi |
| Song et al., 2015 <sup>23</sup>                   | 1. MF59 allV3 (56)<br>2. MF59 allV3 + PPSV23, stesso braccio e stessa sede (52)<br>3. MF59 allV3 + PPSV23, braccio diverso (55)<br>4. PPSV23 (53)   | 1 mese        | Pazienti ambulatoriali                               | 1. 71,0 (4,2)<br>2. 71,6 (4,6)<br>3. 71,0 (4,1)<br>4. 71,9 (4,5)                                       | 1. 23%<br>2. 16%<br>3. 17%<br>4. 19%                 | OI aumentato notevolmente dopo la vaccinazione PPSV23, indipendentemente dal vaccino l'influenzale concomitante. Reazioni locali maggiori nella somministrazione nello stesso braccio. No EA severi  |
| Migita et al., 2015 <sup>24</sup>                 | 1. PPSV23 (35)<br>2. PPSV23 in pazienti in terapia con tacrolimus (29)<br>3. PPSV23 in pazienti in terapia con metotrexate (55)<br>4. PPSV23 in pazienti in terapia con tacrolimus e metotrexate (14)<br>5. PPSV23 in pazienti in terapia con abatacept (21)<br>6. PPSV23 in pazienti in terapia con golimumab e metotrexate (24) | 4-6 settimane | Pazienti ambulatoriali affetti da artrite reumatoide | 1. 70,5(10.8)<br>2. 69,2 (9.8)<br>3. 63,8 (11.5)<br>4. 61,0 (11.6)<br>5. 59,8 (12.0)<br>6. 62,6 (11.1) | 1. 12%<br>2. 9%<br>3. 11%<br>4. 1%<br>5. 4%<br>6. 2% | Risposta anticorpale simile al controllo per i soggetti in terapia con il solo tacrolimus, diminuzione della risposta anticorpale per i gruppi rimanenti. OI conservato in tutti i gruppi. No EA severi  |
| Song et al., 2017 <sup>25</sup>                   | 1. MF59 allV3 + PCV13 (373)<br>2. PCV 13 (394)<br>3. MF59 allV3 (382)   | 4 settimane   | Pazienti ambulatoriali                               | 1. 65,4 (NR)<br>2. 65,2 (NR)<br>3. 65,9 (NR)   | 1. 34,3%<br>2. 29,4%<br>3. 29,6%                     | OI sovrapponibili sia per vaccino antinfluenzale sia per PCV 13. No EA severi  |

EA: eventi avversi; NR: non riportato; OI: indice di opsonizzazione (*Opsonization Index*).

in vigore, abbiamo effettuato una ricerca bibliografica su Medline attraverso PubMed, utilizzando la stringa: (pneumococc\* OR streptococcus pneumoniae) AND (vaccin\* OR vaccinat\* OR immuniz\* OR immunis\*) e applicando i filtri "Clinical

Trial" e "Publication dates: 01/01/2014 to 31/12/2017".

La ricerca, effettuata il 20/09/2017, ha fornito 154 risultati. Dopo l'applicazione di specifici criteri di inclusione ed esclusione sono stati considerati 10 studi relativi a 5

Trial Clinici Randomizzati (RCT) sull'immunogenicità, l'efficacia o la costo/efficacia della vaccinazione anti-pneumococcica. Di questi studi, 4 analizzano i dati forniti dallo studio CAPiTA, 3 articoli espongono i risultati di uno studio sull'utilizzo del vac-

cino PPSV23 in soggetti che effettuano trattamento immunosoppressivo per il trattamento dell'artrite reumatoide, uno l'associazione del vaccino anti influenzale con il PPSV23, uno l'associazione del vaccino anti-influenzale con il PCV13 e uno analizza l'immunogenicità della vaccinazione sequenziale. La descrizione dei RCT è riportata in Tabella III<sup>10 22-25</sup>.

## Esperienze regionali in Italia

Secondo i dati a nostra disposizione, prima dell'entrata in vigore del nuovo PNPV 2017-2019 solo in tre Regioni italiane (Lombardia, Sicilia, Veneto) era prevista la vaccinazione sequenziale con PCV13 e PPSV23 nell'ultra-sessantacinquenne. Tuttavia l'intervallo tra le due dosi o non era indicato o era di almeno 8 settimane, comunque diverso da quello previsto dalle linee guida ACIP. In molte altre Regioni invece la vaccinazione sequenziale era prevista per gli individui a rischio.

## Come implementare le indicazioni riportate nel PNPV 2017-2019

Le raccomandazioni del PNPV 2017-2019 sulla vaccinazione anti-pneumococcica sono sostanzialmente sovrapponibili a quelle ACIP e prevedono la somministrazione sequenziale dei vaccini PCV13 e PPSV23, in questo ordine.

Le differenze tra il documento italiano e quelli statunitensi riguardano la parte operativa: il PNPV infatti non riporta indicazioni sull'intervallo consigliato tra le due vaccinazioni, su come comportarsi con pazienti che siano già stati vaccinati con PPSV23, ma non PCV13, e sulle modalità di vaccinazione negli anziani immunocompromessi o che effettuano terapie immunosoppressive. Nonostante il PNPV 2017-2019 fosse all'avanguardia in Europa nel raccomandare la vaccinazione sequenziale nell'anziano, il Decreto-Legge del 7 giugno 2017, n. 73, che ha istituito l'obbligo di vaccinazioni nell'infanzia (convertito in legge con modifiche, L. 31 luglio 2017, n. 119, in G.U. 05/08/2017, n. 182), probabilmente non ha contribuito a mettere in primo piano l'importanza della vaccinazione anti-pneumococcica, escludendola tra le vaccinazioni dell'obbligo nel bambino.

Considerando la necessità per gli operatori sul territorio di disporre di linee-guida specifiche e operative, e il loro peso fondamentale nel promuovere e attuare la vaccinazione stessa, sarebbe utile implementare le raccomandazioni contenute nel Piano, possibilmente nel contesto della sua traduzione nei vari Piani regionali; d'altro canto una diversa interpretazione delle raccomandazioni da parte dei Piani regionali porterebbe a riaffermare la difformità nell'offerta della vaccinazione anti-pneumococcica presente prima della pubblicazione del Decreto.

In mancanza di fonti bibliografiche fornite nel Piano nella sezione relativa alla vaccinazione anti-pneumococcica nell'anziano, bisogna supporre che le fonti conoscitive siano comuni a quelle presentate dall'ACIP, e che la decisione finale sulla modalità di offerta della vaccinazione anti-pneumococcica si possa far risalire ai documenti forniti dallo stesso organo. Negli ultimi anni non ci sono state evidenze discordanti con quanto già descritto e analizzato dall'ACIP fino al momento della pubblicazione dei documenti disponibili (2014-2015); i trial pubblicati sembrano anzi confermare sia l'efficacia della schedula proposta sia la validità dell'abbinamento della vaccinazione anti-pneumococcica con quella anti-influenzale. Pertanto, giudichiamo utile a livello di implementazione riportare quelle che sono le raccomandazioni dell'ACIP, riassumendo i tre documenti presentati in precedenza nei seguenti punti chiave:

- soggetti con età  $\geq 65$  anni non vaccinati in precedenza: somministrare PCV13 seguito da PPSV23 dopo almeno 12 mesi;
- soggetti vaccinati con PPSV23 con età  $\geq 65$  anni: somministrare PCV13 un anno dopo;
- soggetti vaccinati con PPSV23 prima dei 65 anni: al compimento dei 65 anni somministrare di PCV13, dopo almeno 12 mesi dose richiamo con PPSV23 (tra le 2 somministrazioni di PPSV23 devono passare almeno 5 anni);
- soggetti con età  $\geq 65$  anni in condizioni di immunocompromissione, asplenic, portatori di impianti cocleari o con perdite di fluido cefalo-rachidiano: somministrazione di PCV13 e, dopo almeno 8 settimane, di PPSV23.

Queste le raccomandazioni principali; si

## Messaggi chiave

1. *Streptococcus pneumoniae* è il principale agente eziologico di polmonite comunitaria nel soggetto anziano, malattia a volte letale e che spesso comporta ospedalizzazione.
2. La vaccinazione anti-pneumococcica, insieme a quella anti-influenzale, rappresenta l'intervento più efficace per la prevenzione dei polmoniti nel soggetto anziano.
3. Il PNPV 2017-2019 raccomanda la vaccinazione anti-pneumococcica sequenziale con PCV13 + PPSV23.
4. Nel soggetto anziano immunocompetente non vaccinato in precedenza la schedula prevede la somministrazione di PCV13 seguito, dopo almeno 12 mesi, dal PPSV23.
5. Le raccomandazioni italiane, all'avanguardia in Europa, sono in linea con quelle ACIP, ma necessitano di implementazioni operative.
6. Si attendono dati definitivi sull'efficacia sul campo della schedula vaccinale proposta e sulla necessità di eventuali modifiche della stessa.

attende ora il parere dell'ACIP, che nel 2018 dovrebbe pubblicare linee-guida che tengano conto dei dati aggiornati di efficacia sul campo della vaccinazione sequenziale così proposta. Ci si aspetta inoltre che venga fornita una risposta definitiva anche riguardo al quesito sulla necessità di una seconda somministrazione di PPSV23 a distanza di almeno 5 anni, ipotesi che per il momento è stata esclusa dall'ACIP stesso.

## Bibliografia

- 1 Torres A, Blasi F, Peetermans WE, et al. *The aetiology and antibiotic management of community-acquired pneumonia in adults in Europe: a literature review*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2014;33:1065-79.
- 2 Lynch JP 3rd, Zhanell GG. *Streptococcus pneumoniae: epidemiology and risk factors*,

- evolution of antimicrobial resistance, and impact of vaccines. *Curr Opin Pulm Med* 2010;16:217-25.
- 3 Zheng Y, Zhang X, Wang X, et al. *ComE, an essential response regulator, negatively regulates the expression of the capsular polysaccharide locus and attenuates the bacterial virulence in Streptococcus pneumoniae*. *Front Microbiol* 2017;8:277.
  - 4 Khan N, Jan AT. *Towards identifying protective B-Cell epitopes: the PspA story*. *Front Microbiol* 2017;8:742.
  - 5 Musher DM, Manoff SB, McFetridge RD, et al. *Antibody persistence ten years after first and second doses of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine, and immunogenicity and safety of second and third doses in older adults*. *Hum Vaccin* 2011;7:919-28.
  - 6 Kim GL, Seon SH, Rhee DK. *Pneumonia and Streptococcus pneumoniae vaccine*. *Arch Pharm Res* 2017 Jul 22 doi: 10.1007/s12272-017-0933-y [Epub ahead of print].
  - 7 Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, et al.; Infectious Diseases Society of America, American Thoracic Society. *Infectious diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults*. *Clin Infect Dis* 2007;44 (Suppl 2):S27-72.
  - 8 Pop-Vicas A, Rahman M, Gozalo PL, et al. *Estimating the effect of influenza vaccination on nursing home residents' morbidity and mortality*. *J Am Geriatr Soc* 2015;63:1798-804.
  - 9 Istituto Superiore Sanità - Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute. *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*. Dicembre 2013. <http://www.epicentro.iss.it/temi/vaccinazioni/pdf/Dati%20e%20evidenze%20vaccini%20antipneumococcici.pdf> (ultimo accesso 14/09/2017).
  - 10 Bonten MJ, Huijts SM, Bolkenbaas M, et al. *Polysaccharide conjugate vaccine against pneumococcal pneumonia in adults*. *N Engl J Med* 2015;372:1114-25.
  - 11 Ochoa-Gondar O, Vila-Corcoles A, Rodriguez-Blanco T, et al. *Effectiveness of the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine against community-acquired pneumonia in the general population aged  $\geq$  60 years: 3 years of follow-up in the CAPAMIS study*. *Clin Infect Dis* 2014;58:909-17.
  - 12 Falkenhorst G, Remschmidt C, Harder T, et al. *Effectiveness of the 23-Valent Pneumococcal Polysaccharide Vaccine (PPV23) against pneumococcal disease in the elderly: systematic review and meta-analysis*. *PLoS One* 2017;12:e0169368.
  - 13 Griffin MR, Zhu Y, Moore MR, et al. *U.S. hospitalizations for pneumonia after a decade of pneumococcal vaccination*. *N Engl J Med* 2013;369:155-63.
  - 14 Rozenbaum MH, van Hoek AJ, Fleming D, et al. *Vaccination of risk groups in England using the 13 valent pneumococcal conjugate vaccine: economic analysis*. *BMJ* 2012;345:e6879.
  - 15 Grabenstein JD, Weber DJ. *Pneumococcal serotype diversity among adults in various countries, influenced by pediatric pneumococcal vaccination uptake*. *Clin Infect Dis* 2014;58:854-64.
  - 16 Istituto Superiore di Sanità. *Dati di sorveglianza delle malattie batteriche invasive aggiornati al 3 aprile 2017*. [www.iss.it/binario/mabi/cont/Report\\_MBI\\_20170403\\_finale.pdf](http://www.iss.it/binario/mabi/cont/Report_MBI_20170403_finale.pdf) (ultimo accesso: 09/10/2017).
  - 17 Lynch JP 3rd, Zhanel GG. *Streptococcus pneumoniae: does antimicrobial resistance matter?* *Semin Respir Crit Care Med* 2009;30:210-38.
  - 18 World Health Organization. *Global action Plan on Antimicrobial Resistance*. 2015. [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/193736/1/9789241509763\\_eng.pdf?ua=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/193736/1/9789241509763_eng.pdf?ua=1) (ultimo accesso: 02/08/2017).
  - 19 Centers for Disease Control and Prevention. *Pneumococcal vaccine safety*. [www.cdc.gov/vaccinesafety/vaccines/pneumococcal-vaccine.html](http://www.cdc.gov/vaccinesafety/vaccines/pneumococcal-vaccine.html) (ultimo accesso: 06/10/2017).
  - 20 European Centre for Disease Prevention and Control. *Vaccine schedule*. <http://vaccine-schedule.ecdc.europa.eu/Pages/Scheduler.aspx> (ultimo accesso: 09/10/2017).
  - 21 Centers for Disease Control and Prevention. *Pneumococcal ACIP vaccine recommendations*. [www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/vacc-specific/pneumo.html](http://www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/vacc-specific/pneumo.html). <https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/vacc-specific/pneumo.html> (ultimo accesso: 06/10/2017).
  - 22 Greenberg RN, Gurtman A, Frenck RW, et al. *Sequential administration of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in pneumococcal vaccine-naïve adults 60-64 years of age*. *Vaccine* 2014;32:2364-74.
  - 23 Song JY, Cheong HJ, Hyun HJ, et al. *Immunogenicity and safety of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and an MF59-adjuvanted influenza vaccine after concomitant vaccination in 60-year-old adults*. *Vaccine* 2017;35:313-20.
  - 24 Migita K, Akeda Y, Akazawa M, et al. *Pneumococcal polysaccharide vaccination in rheumatoid arthritis patients receiving tacrolimus*. *Arthritis Res Ther* 2015;17:149.
  - 25 Song JY, Cheong HJ, Tsai TF, et al. *Immunogenicity and safety of concomitant MF59-adjuvanted influenza vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine administration in older adults*. *Vaccine* 2015;33:4647-52.