

# Nuove opportunità per la prevenzione vaccinale delle malattie da *Streptococcus pneumoniae* nell'adulto e nell'anziano

Silvio Tafuri

Dipartimento di Scienze Biomediche e Oncologia Umana, Università degli Studi di Bari "Aldo Moro"

## La malattia da pneumococco

Lo pneumococco è un batterio frequentemente ospite delle vie aeree superiori nell'uomo; in relazione a particolari condizioni dell'ospite (deficit di immunità mucosale ecc.) o alla virulenza dei sierotipi, il batterio può determinare in alcuni casi quadri di infezione d'organo o disseminata anche gravi. La malattia pneumococcica può presentarsi sia come invasiva – IPD – (batteriemia, polmonite batteriemia, meningite, endocardite, peritonite, artrite settica, appendicite, salpingite, infezione dei tessuti molli), che come non-invasiva (sinusite, otite media, polmonite non batteriemia) <sup>1</sup>.

Le infezioni pneumococciche presentano un importante carico di malattia, in quanto si stima che siano responsabili di circa 1,6 milioni di decesso/anno nel mondo <sup>2-4</sup>. In Europa i dati disponibili indicano *Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*) come causa principale di polmonite acquisita in comunità nell'adulto (CAP) (30-50% dei casi ospedalizzati) e di meningite <sup>5</sup>. Il *burden* della malattia da pneumococco risulta essere particolarmente rilevante in bambini con età inferiore a 2 anni, in adulti con età superiore a 65 anni <sup>3</sup>, in soggetti con malattie croniche <sup>1-3</sup> e in pazienti con deficit immunitari, come ad esempio asplenia (anatomica o chirurgica), trapianto d'organo o pazienti neoplastici sottoposti a chemioterapia <sup>6,7</sup>.

## Epidemiologia

Dal 1994, in Italia l'Istituto Superiore di Sanità (ISS) cura un sistema di sorveglianza delle malattie batteriche invasive (MIB), che include anche la sorveglianza delle malattie

invasive da *S. pneumoniae* <sup>8</sup>. In Italia, nel 2017 sono stati segnalati 1425 casi d'infezione da pneumococco, mentre nel 2016 erano 1531 e nel 2015 1259. L'incidenza più elevata si osserva negli anziani (6 x 100.000, anno 2017) e nei bambini sotto i 4 anni di età (5,35 x 100.000). Le malattie batteriche invasive da pneumococco sono responsabili di 500 ricoveri per sepsi e di circa 400 ospedalizzazioni per meningite all'anno, con esiti fatali in circa un caso su 250 per le sepsi e un caso su 13 per le meningiti <sup>8</sup>.

Confrontando la serie storica dei dati epidemiologici, si osserva una riduzione significativa dell'incidenza nella fascia 0-4 anni e un incremento significativo nella fascia di età ≥ 65 anni che, almeno in parte, deve essere attribuito all'aumento della sensibilità del sistema di sorveglianza <sup>9</sup>. Infatti, negli ultimi anni sono state attivate diverse reti a sostegno della diagnostica delle malattie batteriche invasive, che hanno determinato un'aumentata capacità di diagnosi di quadri clinici che prima spesso restavano senza diagnosi eziologica.

Inoltre, analizzando l'andamento dei ricoveri per sepsi/meningiti, corretti per anno e per fascia di età, si osserva un trend crescente nella fascia di età ≥ 65 anni, mentre l'incidenza nella fascia di età pediatrica decresce a partire dal 2003 e si mantiene costante nelle altre fasce di età. Il dato di riduzione nei soggetti di età pediatrica è sicuramente da mettere in relazione all'offerta attiva e gratuita, divenuta universale a partire dal 2010, della vaccinazione anti-pneumococcica a tutti i nuovi nati <sup>9</sup>.

Nel periodo 2015-2017 le presentazioni cliniche più frequenti sono state la sepsi/

batteriemia non associata ad altro quadro clinico (tra il 31% e il 38% dei casi) e la polmonite associata a sepsi/batteriemia (tra il 31% e il 36% dei casi), seguite dalla meningite, associata o meno a sepsi/batteriemia (tra il 28% e il 31% dei casi).

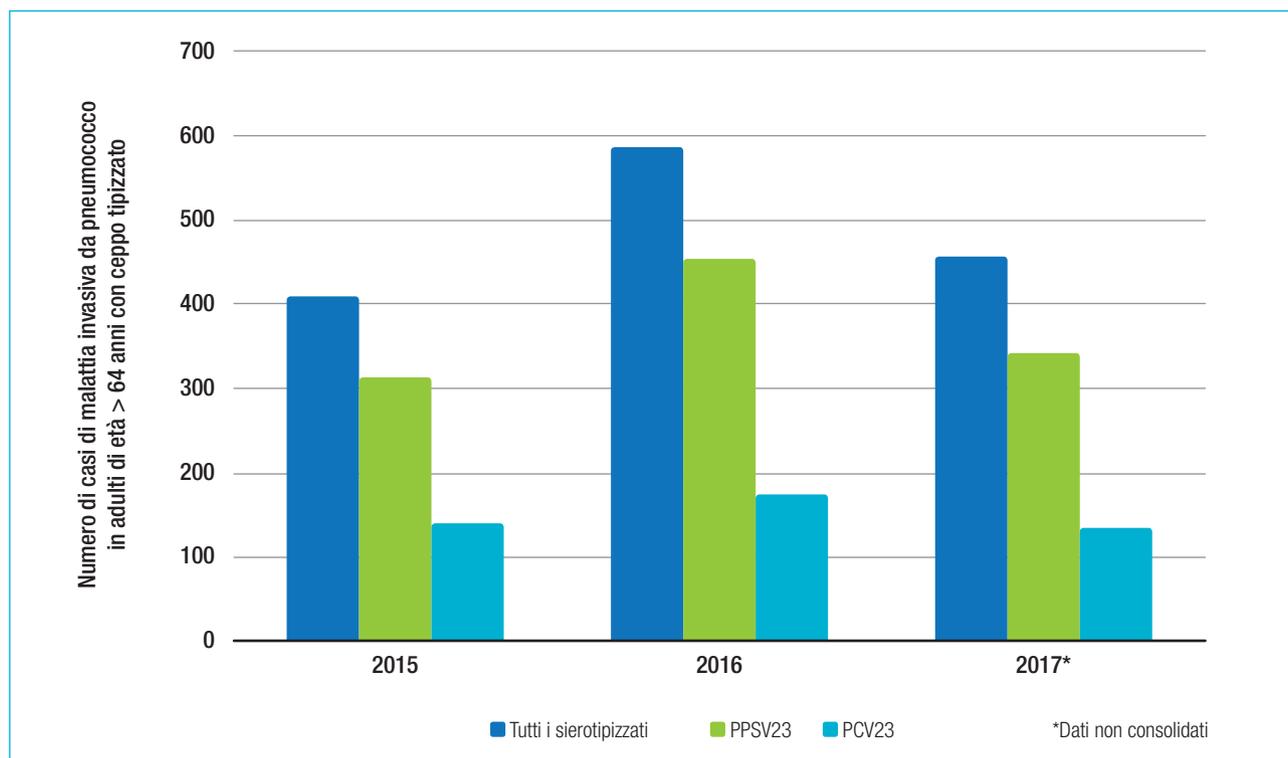
L'ISS raccomanda, in tutti i casi di malattia pneumococcica accertata con tecniche tradizionali o molecolari, il ricorso alla tipizzazione al fine di stabilire l'esatta quota di casi prevenibili con la vaccinazione e rilevare l'eventuale aumento di sierotipi non presenti nei vaccini attualmente utilizzati (fenomeno del "rimpiazzo dei sierotipi" o *replacement*). Complessivamente nel 2016, così come nel 2015, i sierotipi 8, 3, 12F e il 22F sono i più rappresentati tra i ceppi tipizzati. Di questi tre sierotipi solo il 3 è presente nella composizione del vaccino 13-valente, mentre tutti sono contenuti nella formulazione 23-valente. I dati del 2017 sembrano confermare questa distribuzione.

Analizzando i sierotipi isolati da individui con età maggiore di 64 anni, si nota come i sierotipi 8, 3, 12F, e 22F siano quelli maggiormente rappresentati. Tra i sierotipi vaccinali, oltre al sierotipo 3, i sierotipi 14 e 19A, sono quelli che si mantengono costanti nel corso degli anni (Fig. 1).

Dai dati presentati nell'ultimo report dall'ISS, è evidente che una parte importante del carico di malattia pneumococcica sia a oggi sostenuta da sierotipi diversi da quelli presenti nel vaccino anti-pneumococcico 13 valente, estensivamente utilizzato in età pediatrica e che pertanto risulta necessario affiancare a questo presidio il vaccino anti-pneumococcico 23 valente, disponibile in Italia da diversi anni, ma mai utilizzato estensivamente nell'immunizzazione dell'adulto.

**FIGURA 1.**

Numero di casi, con ceppo tipizzato, di malattia invasiva da pneumococco in adulti di età > 64 anni (totali e per sierotipi coperti dalla vaccinazione 23 valente e 13 valente) notificati nel periodo 2015-2017\* in Italia (da: ISS, 2017, mod.)<sup>10</sup>.



### Strategie vaccinali, Herd protection e Serotype replacement

Da circa 30 anni è disponibile in Italia un vaccino anti-pneumococcico 23 valente saccaridico, utilizzato in maniera molto variabile dalle singole Regioni italiane, in assenza di una strategia nazionale definita. Le coperture vaccinali raggiunte sono state storicamente esigue e questo ha impedito una valutazione di impatto della vaccinazione nella popolazione adulta<sup>11</sup>.

Dal 2000, sono disponibili vaccini anti-pneumococcici coniugati, raccomandati per i soggetti in età pediatrica. In particolare, in Italia tali vaccini sono stati per la prima volta indicati nel Piano Nazionale Vaccini 2005/07 per i soggetti a rischio, mentre dal 2010 è stata prevista l'offerta attiva e gratuita a tutti i nuovi nati. Il primo prodotto coniugato disponibile è stato un vaccino contenente 7 sierotipi, mentre dal 2013 è disponibile in Europa un vaccino 13-valente<sup>12</sup>. In Italia così come in altri Paesi che hanno optato per l'offerta universale, l'introduzione dell'immunizzazione di routine

con il vaccino pneumococcico coniugato ha profondamente cambiato l'epidemiologia delle IPD, con una riduzione dell'incidenza di malattia pneumococcica sostenuta dai tipi vaccinali inclusi nel vaccino coniugato<sup>13</sup>. Il carico residuale di IPD risulta associato ai sierotipi non contenuti nel vaccino coniugato (sostituzione dei sierotipi o *serotype replacement*)<sup>14-15</sup>.

Dopo l'introduzione dei vaccini coniugati, si è assistito in alcuni paesi a una riduzione dell'incidenza di IPD sostenute dai sierotipi presenti nei vaccini coniugati, sia nei bambini vaccinati che nei bambini non vaccinati e negli adulti (protezione indiretta o *herd protection*), legata alla riduzione del fenomeno del *carriage* indotta dalla vaccinazione estensiva.

Alcuni dati illustrano come, nella fascia di età oltre i 65 anni, la progressiva riduzione delle ospedalizzazioni per malattie invasive sostenute da sierotipi contenuti nel vaccino PCV7 sia associata all'incremento dei tassi di copertura vaccinale in età pediatrica<sup>16-17</sup>. Probabilmente, in relazione alla ridotta circolazione dei sierotipi vaccinali, si assisterà

nei prossimi anni a una progressiva riduzione dei casi correlati ai 13 sierotipi contenuti nel vaccino coniugato negli adulti; tuttavia, non si può escludere un aumento dell'incidenza dei casi di IPD correlati ad altri sierotipi.

La disponibilità di un secondo presidio vaccinale, ad ampio spettro sierotipico, acquisirà maggior rilevanza per la profilassi delle malattie pneumococciche in soggetti adulti e anziani<sup>18-21</sup>.

### Strategia vaccinale: la schedula sequenziale (PCV + PPV)

Sono a oggi disponibili per l'immunizzazione dell'adulto due vaccini anti-pneumococcici: un vaccino coniugato 13 valente e un vaccino polisaccaridico 23 valente. I due prodotti hanno caratteristiche differenti ma possono e devono essere ritenuti complementari per il perseguimento degli obiettivi di sanità pubblica, di riduzione del carico di malattia pneumococcica e di protezione delle categorie a rischio.

Alla luce dei dati riportati è evidente il razionale clinico ed epidemiologico che ha portato le autorità sanitarie di alcuni Paesi (tra cui anche l'Italia) ad adottare una schedula vaccinale cosiddetta "sequenziale" per la prevenzione nell'adulto a rischio e nell'adulto/anziano, delle patologie da pneumococco. In particolare, nel soggetto a rischio tale raccomandazione deve essere ritenuta molto forte, in considerazione della necessità di utilizzare tutte le occasioni di protezione disponibili per soggetti a rischio molto aumentato di complicanze o decesso in caso di malattia pneumococcica.

La vaccinazione sequenziale è pratica medica effettuata in numerosi Paesi al mondo. Dal punto di vista delle strategie vaccinali, si possono configurare diversi scenari, tuttavia per suscitare un'ottimale risposta immunitaria è importante rispettare un corretto *timing* nella somministrazione dei vaccini, così come raccomandato dall'ACIP in USA<sup>22</sup>:

- soggetti eleggibili e *naive* devono una prima dose di vaccino PCV13 seguita a distanza di 1 anno (o almeno 8 set-

timane per soggetti a rischio/immuno-compromessi) da una dose di vaccino PPV23<sup>23</sup>;

- soggetti eleggibili ma già vaccinati con il vaccino PPV23 devono ricevere, a distanza di almeno 1 anno dal vaccino polisaccaridico, una dose di vaccino PCV13. A distanza di 5 anni dalla precedente vaccinazione con PPV23 potranno ricevere un'ulteriore dose di vaccino polisaccaridico<sup>23</sup>;
- soggetti eleggibili ma già vaccinati con il vaccino PCV13 riceveranno a distanza di almeno 1 anno (o almeno 8 settimane se a maggior rischio) una dose di vaccino PPV23.

### Le raccomandazioni del Piano Nazionale per la Prevenzione Vaccinale 2017-2019

Il calendario per la vita contenuto nel Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale (PNPV) 2017-2019 (Figura 2 e Box 1) prevede

che le vaccinazioni anti-pneumococciche secondo la strategia sequenziale siano offerte attivamente ai soggetti di 65 anni di età<sup>24</sup>, 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<sup>25</sup>. Inoltre, i vaccini devono essere offerti attivamente e gratuitamente ai soggetti a rischio per particolari condizioni (asplenic, portatori di fistole liquorali, trapiantati d'organo, soggetti affetti da deficit del complemento ecc.).

Nel PNPV, inoltre, s'individua come possibile destinatario della vaccinazione anche la coorte di settantenni, laddove condizioni epidemiologiche o di contesto ne indichino l'esecuzione. Sempre il PNPV, infine, sottolinea l'importanza della corretta sequenzialità nella somministrazione dei vaccini: somministrare prima il vaccino coniugato e successivamente, a distanza di 1 anno somministrare il vaccino polisaccaridico 23-valente.

FIGURA 2.

Calendario per la vita contenuto nel Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale 2017-2019 (in evidenza la vaccinazione anti-pneumococcica sequenziale).

PIANO NAZIONALE PREVENZIONE VACCINALE 2017-2019 <sup>1</sup>																
Il nuovo calendario vaccinale nazionale 2017-2019 prevede l'offerta ATTIVA e GRATUITA di tutte le vaccinazioni alla popolazione ed è uno strumento di riferimento condiviso che ha l'obiettivo di ridurre le disegualianze di accesso nel nostro Paese e garantire lo stato di salute della popolazione.																
VACCINO	0-30gg	3° mese	4° mese	5° mese	6° mese	7° mese	11° mese	13° mese	15° mese	→	6° anno	12-18* anno	19-49 anni	50-64 anni	> 64 anni	Soggetti a rischio
DTPa**		DTPa		DTPa			DTPa				DTPa***					(1)
IPV		IPV		IPV			IPV				IPV	dTpaIPV	1 dose dTpa*** ogni 10 anni			
Epatite B	EpB EpB*	Ep B		Ep B			Ep B									(2)
Hib		Hib		Hib			Hib									(3)
Pneumococco		PCV		PCV			PCV								PCV+PPSV	(4)
MPRV								MPRV			MPRV					(6)
MPR								oppure MPR+V			oppure MPR+V					(5)
Varicella																(6)
Meningococco C								Men C†				Men ACWY coniugato				(7)
Meningococco B*^		Men B	Men B		Men B			Men B								
HPV												HPV*: 2 o 3 dosi (in funzione di età e vaccino)				(8)
Influenza															1 dose all'anno	(9)
Herpes Zoster															1 dose#	(10)
Rotavirus		Rotavirus## (2 o 3 dosi a seconda del tipo di vaccino)														
Epatite A																(11)

Co-somministrare nella stessa seduta  
 Somministrare in seduta separata  
 Vaccini per categorie a rischio

**BOX 1.** Il PNPV per i soggetti > 65 anni di età raccomanda:

- "... è inoltre necessario offrire attivamente la vaccinazione con vaccino pneumococcico coniugato, seguita da una dose di vaccino polisaccaridico ...;
- la coorte, cui la vaccinazione deve essere offerta attivamente, è rappresentata dai soggetti di 65 anni di età;
- le Regioni che, per situazioni epidemiologiche e di contesto volessero offrire la vaccinazione a due coorti d'età, dovrebbero prediligere i 65enni e i 70enni;
- la vaccinazione pneumococcica può essere offerta simultaneamente alla vaccinazione antinfluenzale (che rappresenta in tale caso un'occasione opportuna), ma può pure essere somministrata indipendentemente e in qualsiasi stagione dell'anno, anche perché mentre l'antinfluenzale deve essere ripetuta ogni stagione, l'anti-pneumococcica viene somministrata secondo le attuali indicazioni in dose singola una sola volta nella vita".

**Bibliografia**

- Bennett J, Dolin R, Blaser MJ. *Principles and practice of infectious diseases*. Science Direct, 8th Ed. 2015.
- WHO. *Pneumococcus vaccines position paper 2008*.
- Lynch JP, Zhanell GG. *Streptococcus pneumoniae: epidemiology, risk factors, and strategies for prevention*. Semin Respir Crit Care Med 2009;30:189-209.
- WHO. *Immunization, vaccine and biologicals. Data and statistics*. www.who.int/immunization\_monitoring/burden/estimates\_burden/en/index.html.
- Feldman C, Anderson R. *Epidemiology, virulence factors and management of the pneumococcus*. F1000Res 2016;5:2320.
- Jackson LA, Janoff EN. *Pneumococcal vaccination of elderly adults: new paradigms for protection*. Clin Infect Dis 2008;47:1328-38.
- ACIP. *Prevention of pneumococcal disease: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)*. MMWR 1997;46;1-24.
- Istituto Superiore di Sanità (ISS). *La sorveglianza nazionale delle malattie invasive da meningococco, pneumococco ed emofilo e delle meningiti batteriche in Italia*. www.iss.it/mabi.
- Gruppo di Lavoro del CNESPS-ISS. *Dati ed evidenze disponibili per l'utilizzo dei vaccini anti-pneumococci nei soggetti a rischio di qualsiasi età e per l'eventuale ampliamento dell'offerta ai soggetti anziani*, dicembre 2013. www.epicentro.iss.it/temi/vaccinazioni/IstruttoriePneumoMeningo.asp.
- Dipartimento Malattie Infettive, Istituto Superiore di Sanità (ISS). *Sorveglianza delle malattie batteriche invasive in Italia*. Rapporto "Interim" 2017, pp. 26. <http://old.iss.it/binari/mabi/cont/InterimReport2017.pdf>.
- Martinelli D, Tafuri S, Caputi G, 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;38:e8-e15.
- Martinelli D, Pedalino B, Cappelli MG, et al.; Apulian Group for the surveillance of pediatric IPD. *Towards the 13-valent pneumococcal conjugate universal vaccination: effectiveness in the transition era between PCV7 and PCV13 in Italy, 2010-2013*. Hum Vaccin Immunother 2014;10:33-9.
- Bonten MJ, Huijts SM, Bolkenbaas M, et al. *Polysaccharide conjugate vaccine against pneumococcal pneumonia in adults*. N Engl J Med 2015;372:1114-25.
- Fedson DS, Guppy MJ. *Pneumococcal vaccination of older adults: conjugate or polysaccharide?* Hum Vaccin Immunother 2013;9:1382-4.
- Rozenbaum MH, van Hoek AJ, Fleming D, et al. *Vaccination of risk groups in England using the 13 valent pneumococcal conjugate vaccine: economic analysis*. Br Med J 2012;345:e6879.
- Pillishvili T, Lexau C, Farley MM, et al.; Active Bacterial Core Surveillance/Emerging Infections Program Network. *Sustained reductions in invasive pneumococcal disease in the era of conjugate vaccine*. J Infect Dis 2010;201:32-41.
- Griffin MR, Grijalva CG. *Hospitalizations after a decade of pneumococcal vaccination*. N Engl J Med 2013;369:1662-3.
- Michel JP. *Updated vaccine guidelines for aging and aged citizens of Europe*. Expert Rev Vaccines 2010;9:7-10.
- Harboe ZB, Benfield TL, Valentiner-Branth P, et al. *Temporal Trends in Invasive Pneumococcal Disease and Pneumococcal Serotypes over 7 Decades*. Clin Infect Dis 2010;50:329-37.
- WHO. *Pneumococcal vaccines WHO position paper 2012*. Wkly Epidemiol Rec 2012;14:129-44.
- Hanage WP. *Serotype-specific problems associated with pneumococcal conjugate vaccination*. Future Microbiol 2010;3:23-30.
- Kobayashi M, Bennett NM, Gierke R, et al. *Intervals between PCV13 and PPSV23 vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)*. MMWR 2015;64:944-7.
- CDC. *Notifiable diseases and mortality tables*. MMWR 2017;65.
- Ministero della Salute. *Piano Nazionale della Prevenzione Vaccinale 2017-19*. www.salute.gov.it/imgs/C\_17\_pubblicazioni\_2571\_allegato.pdf.
- Ministero della Salute, Circolare n. 7903 del 9 marzo 2017. *Aspetti normative e piena a uniforme implementazione del Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale 2017/19 e del relativo Calendario Vaccinale*. www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf?anno=2017&codLeg=58583&parte=1%20&serie=null.