



La programmazione vaccinale antipneumococcica nel setting della Medicina Generale: nuovi sviluppi e prospettive

Formazione a distanza per
Medici di Medicina Generale



Capitolo 6

Vaccinazione anti-Pneumococco

Paolo Castiglia
Professore ordinario di Igiene
Struttura di Igiene e Medicina Preventiva AOU di Sassari
Dipartimento di Scienze Biomediche
Università degli Studi di Sassari



VACCINAZIONE ANTI-PNEUMOCOCCO

ROAD MAP

6.1 Epidemiologia della Malattia Pneumococcica

6.2 Caratteristiche del Vaccino

6.3 Selezione e valutazione iniziale del paziente

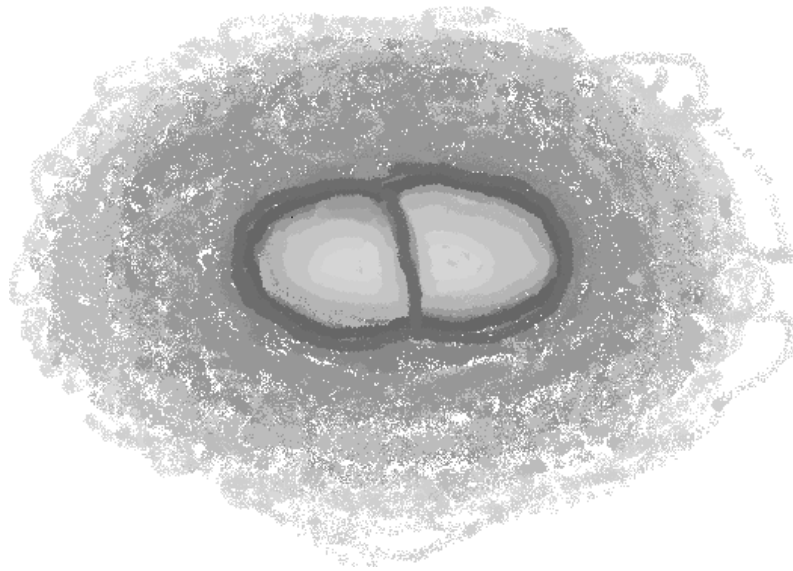
6.4 Controindicazioni assolute e relative della vaccinazione

6.5 Il counselling

6.6 Tempistica e modalità di somministrazione

6.7 Eventi avversi a breve e lungo termine

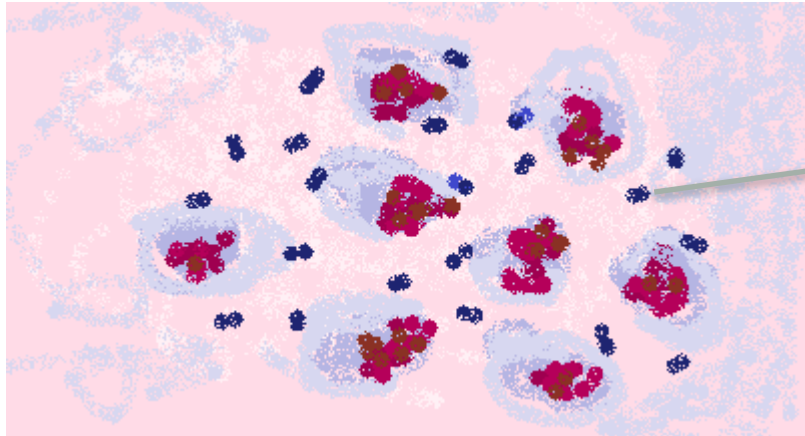
Streptococcus pneumoniae



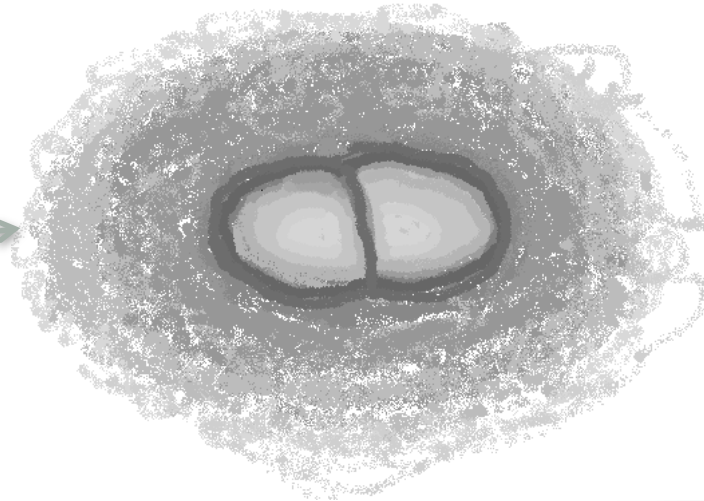
—
100 nm

- *S. pneumoniae* (SP) è un diplococco gram+ che si ritrova nel rinofaringe del 5-10% degli adulti e fino al 60% nei bambini piccoli
- Può causare infezioni localizzate ed invasive
- SP è protetto da una capsula polisacaridica che ne definisce il sierogruppo/sierotipo
- Si conoscono al momento 94 sierotipi
- La prevalenza dei diversi sierotipi varia geograficamente e per età
- Gli anticorpi rivolti contro la capsula polisaccaridica sono protettivi

Streptococcus pneumoniae



Forme patogene capsulate



Diplococco Gram positivo

Capsula:

- di natura polisaccaridica
- principale fattore di virulenza
- grande variabilità antigenica

94 sierotipi,
48 sierogruppi

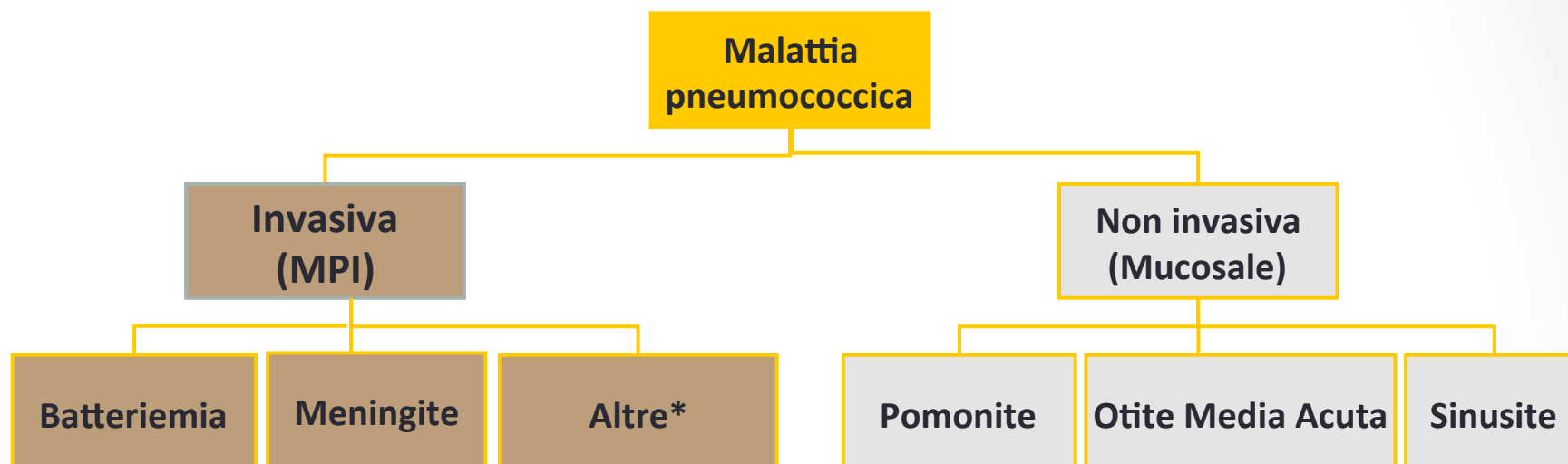
La Capsula è il principale fattore di virulenza. La perdita della capsula in forme acapsulate è indicativo dell'adattamento all'ospite (commensali). In questo caso il batterio non risulta patogeno e non viene attaccato dall'ospite, la cui difesa è essenzialmente rivolta verso i polisaccaridi della capsula. Le caratteristiche immunologiche della capsula consentono di classificare gli pneumococchi in sierotipi

Fisiopatologia della malattia pneumococcica



Gli pneumococchi colonizzano precocemente (primi mesi di vita) il rinofaringe. La prevalenza di portatori cresce con l'aumentare dei contatti interpersonali (fratellini, amici, asili) fino a valori del 70-80% nei bambini della scuola materna e primaria. Mediamente la prevalenza oscilla tra il 20 ed il 60%. La prevalenza di portatori decresce poi in età adulta per diventare minima in età avanzata. Pertanto il serbatoio nella popolazione è rappresentato dai bambini piccoli. Dall'orofaringe gli pneumococchi possono giungere per contiguità a diversi livelli delle vie aeree superiori, dove possono causare infezioni localizzate. Gli pneumococchi possono pervenire per contiguità anche alle vie aeree inferiori dove possono causare polmoniti. Il passaggio da un equilibrio nell'attività colonizzante ad un'azione patogena nell'infezione dipende sia dalla virulenza del ceppo coinvolto nella colonizzazione sia dalle caratteristiche dell'ospite (immunocompromissione per immaturità, senescenza o per patologia). Peraltro, in talune condizioni, immunocompromissione anche temporanea, gli pneumococchi possono provocare infezioni invasive, superando le barriere mucose e portandosi in siti normalmente sterili (meningiti, batteriemia, sepsi, empiemi, ecc.)

Classificazione della Malattia Pneumococcica



- Le patologie Pneumococciche possono essere sommariamente raggruppate in due principali categorie: **Invasive** e **non Invasive**, queste ultime denominate anche mucosali¹
- La Polmonite quando accompagnata da batteriemia è considerata invasiva²

Il carico di malattia pneumococcica varia per età, condizioni immunologiche dell'ospite ed area geografica. In generale si distingue il carico di malattia non invasiva, preponderante in età pediatrica, dal carico di malattia invasiva, proporzionalmente maggiormente frequente in età avanzata

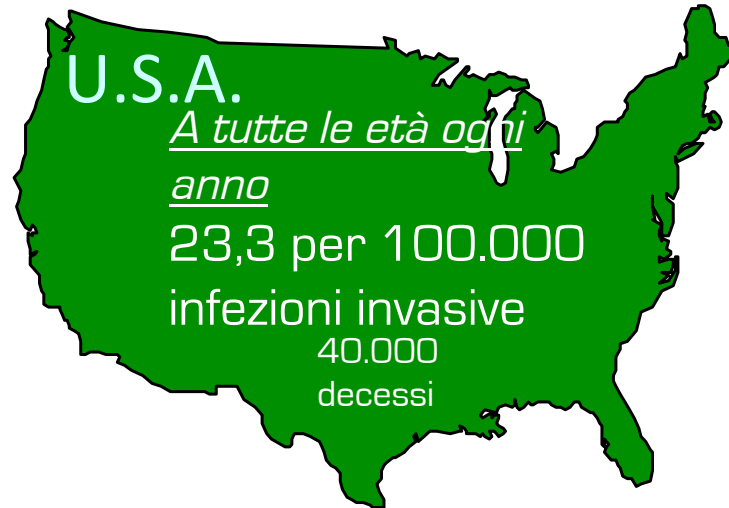
*Endocardite, Peritonite, Artrite settica, Appendicite, Salpingite, infezioni dei tessuti molli

1. WHO. Acute Respiratory Infections (Update September 2009) - http://www.who.int/vaccine_research/diseases/ari/en/print.html. Accessed February 8, 2010.

2. CDC. Epidemiology and prevention of vaccine-preventable diseases. 11th ed. 2009;217–230.

Diffusione delle malattie pneumococciche prima dell' avvento del vaccino coniugato

In età pediatrica



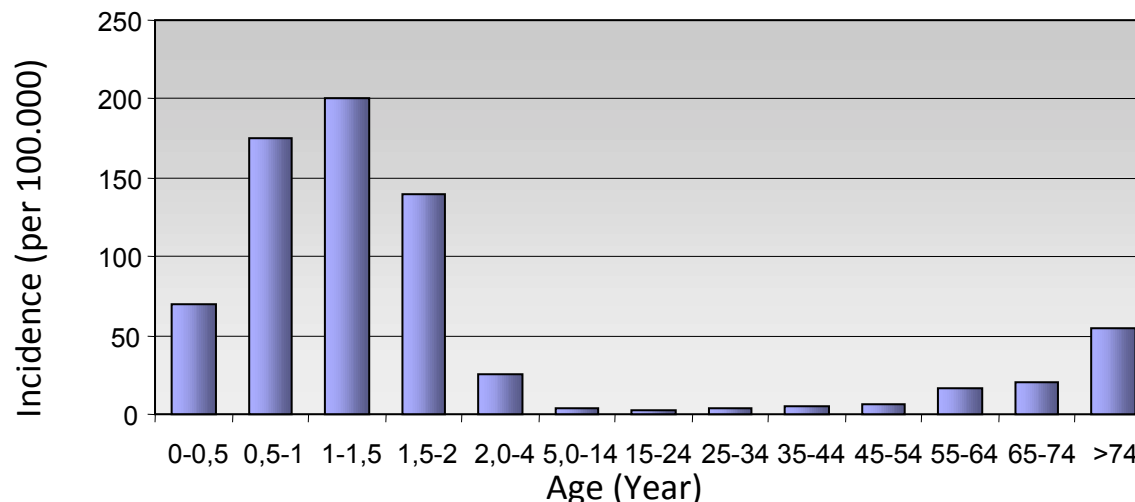
Incidenza infezioni invasive

165 per 100.000 < 1aa

203 per 100.000 < 2aa

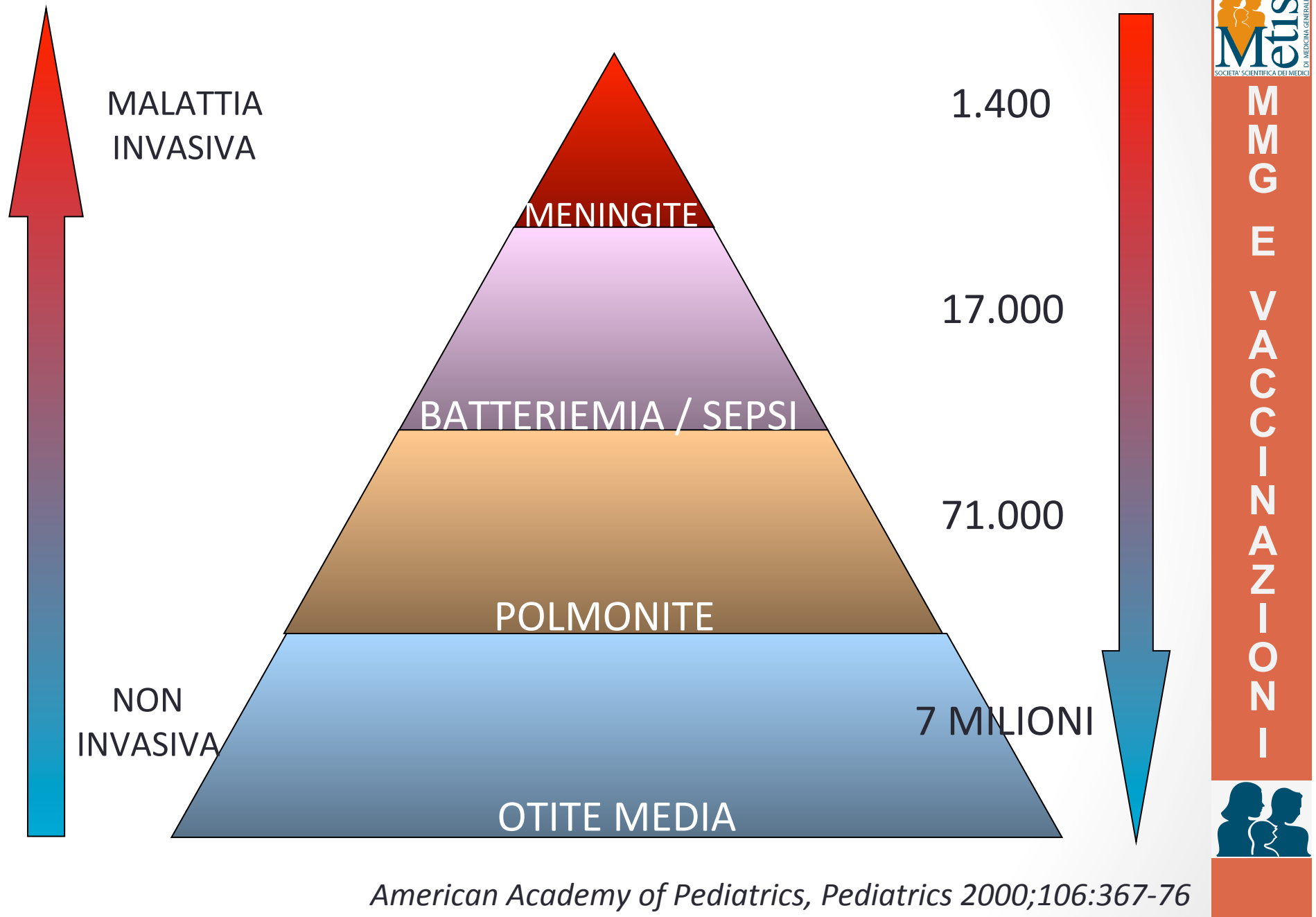
6.000 decessi

2,2 per 100.000



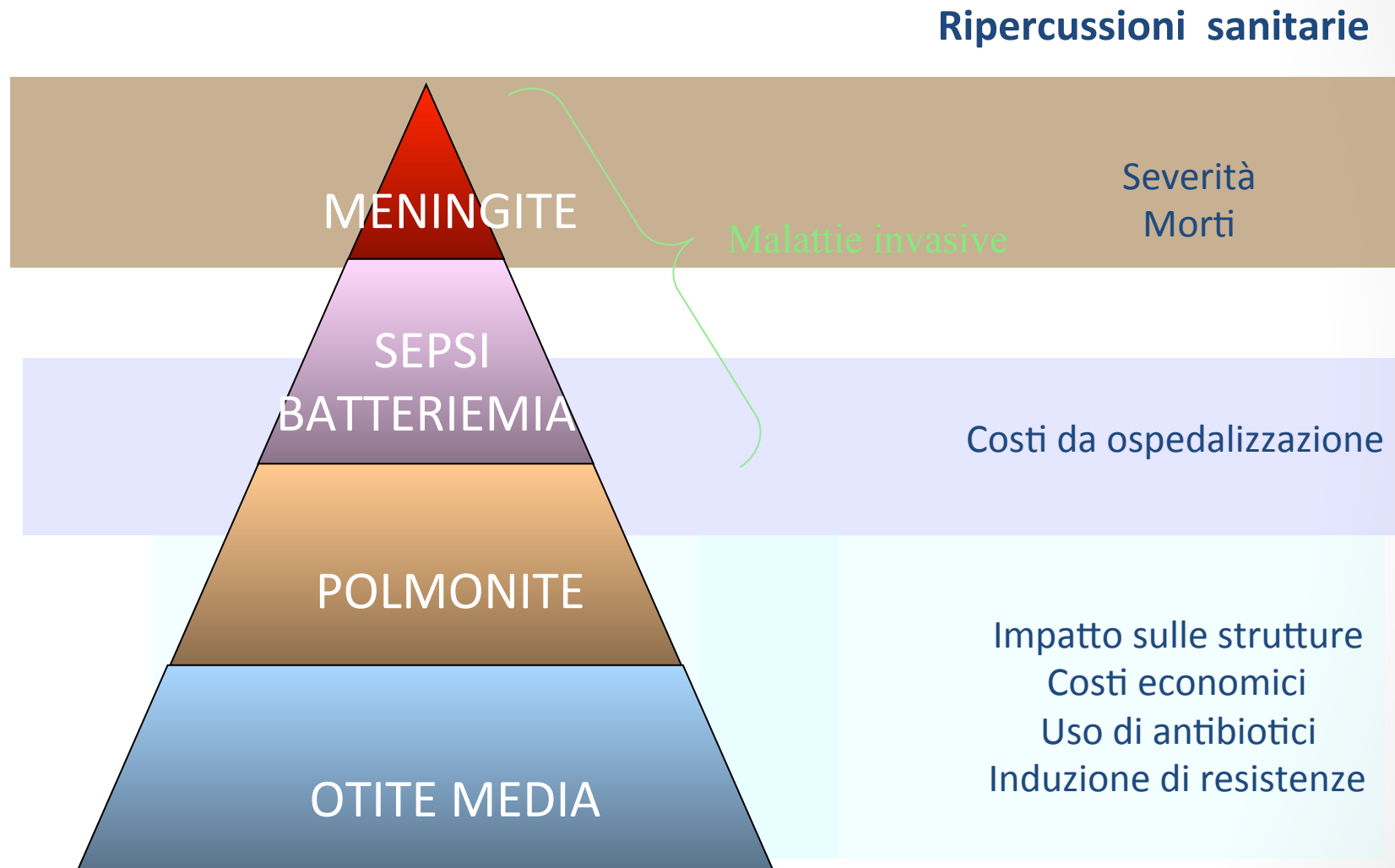
Zangwill KM 1996; 174:752-3

U.S.A. : ETÀ PEDIATRICA



A titolo esemplificativo, nella diapositiva precedente vengono indicati i dati relativi al carico di malattia descritto negli USA in età pediatrica prima dell'introduzione della vaccinazione pneumococcica dell'infanzia con vaccino polisaccaridico coniugato. Come si può notare il carico di malattia non invasivo era enorme, in particolare per quanto riguarda l'Otite Media Acuta, principale causa di richiesta di visita medica pediatrica durante la stagione invernale. Con frequenza decrescente le altre patologie fino a quelle invasive come la meningite. Vengono riportati i dati americani e non quelli locali in quanto in quel Paese i protocolli diagnostici prevedono un maggior ricorso ad accertamenti che ne aumentano la sensibilità diagnostica (emocoltura, siringotomia, RX torace, ecc). Successivamente all'introduzione ed alla diffusione in età pediatrica del vaccino coniugato si è assistito ad un calo drammatico dei casi in età pediatrica.

Il carico di malattia da *S. pneumoniae* ha dirette ripercussioni sanitarie

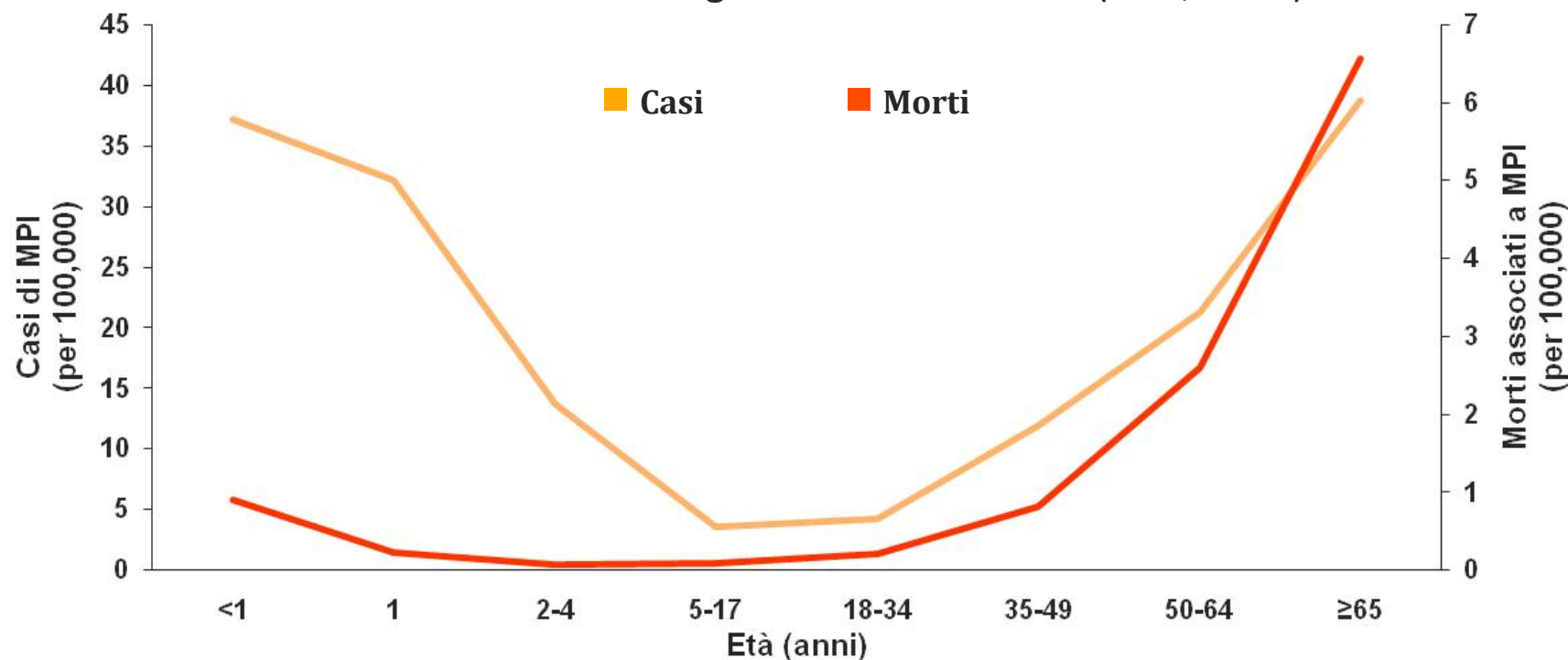


Adapted from Melegaro et al. *J Infection* 2006, 52(1):37–48. Silfverdal et al. *Vaccine* 2009; 27: 1601–1608. WHO. The global burden of disease. 2008. O'Brien et al. *Lancet* 2009;374:893–902.

L'età rappresenta il principale determinante: i più alti tassi di incidenza e mortalità sono riscontrabili alle età estreme



Incidenza delle MPI e conseguenti tassi di letalità (USA, 2009)¹



Mentre la patologia localizzata è predominante nell'età pediatrica, quella invasiva e le sue gravi sequele, fino alla morte, sono caratteristiche dell'età avanzata. Nella diapositiva vengono riportate a confronto incidenza e letalità delle infezioni invasive (MPI, equivalente italiano dell'acronimo inglese IPD) alle diverse età.

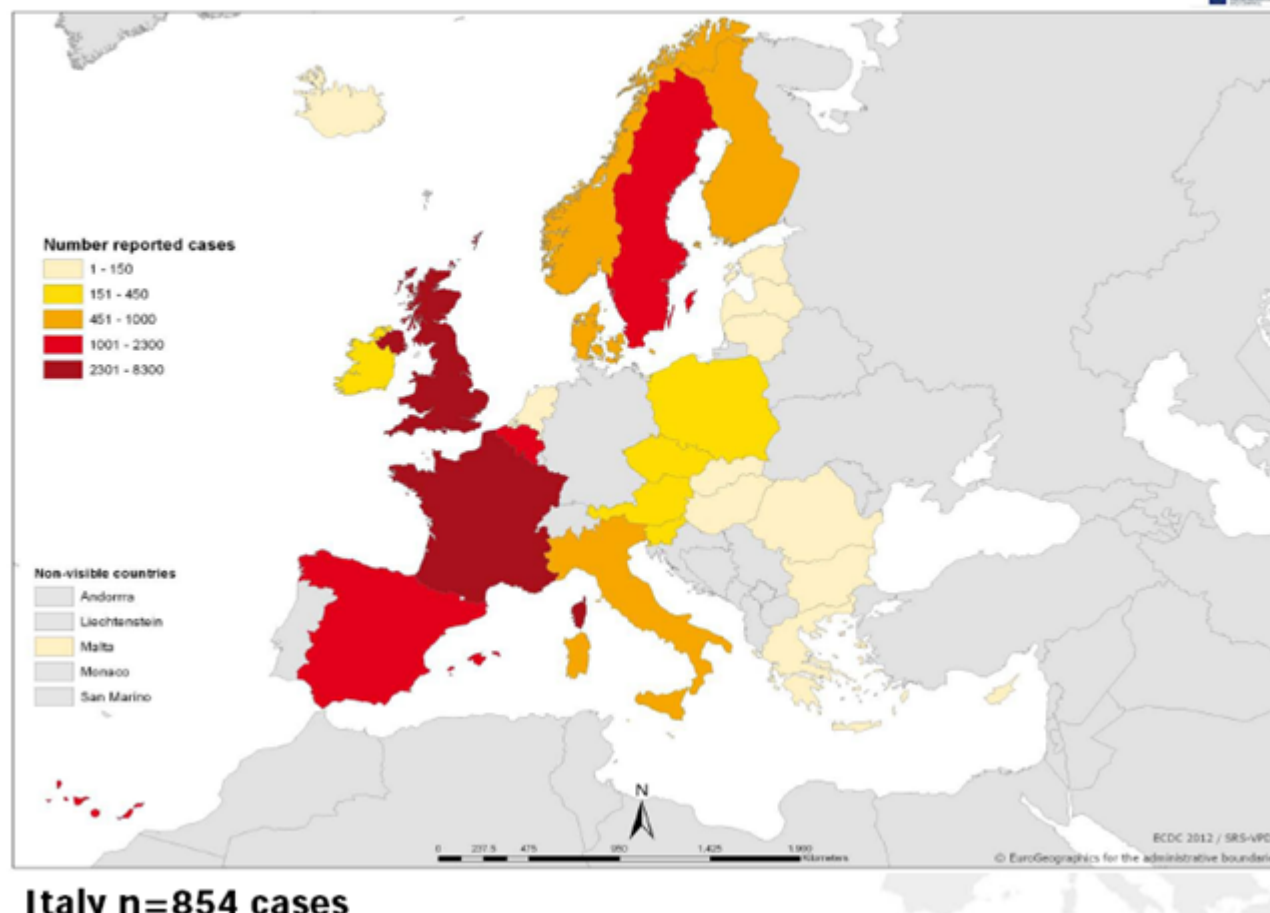
Neonati e anziani condividono un'elevata vulnerabilità alle infezioni invasive e quindi sono quelli che, per l'età (vedremo in seguito gli altri fattori di rischio) necessitano di immunizzazione specifica

1. Centers for Disease Control and Prevention. 2010. Active Bacterial Core Surveillance Report, Emerging Infections Program Network, Streptococcus pneumoniae, 2009. <http://www.cdc.gov/abcs/reports-findings/surv-reports.html> (modificata)

L'impatto delle malattie invasive pneumococciche (IPD) in Europa

4.3 per 100.000 (2009)

IPD number of cases



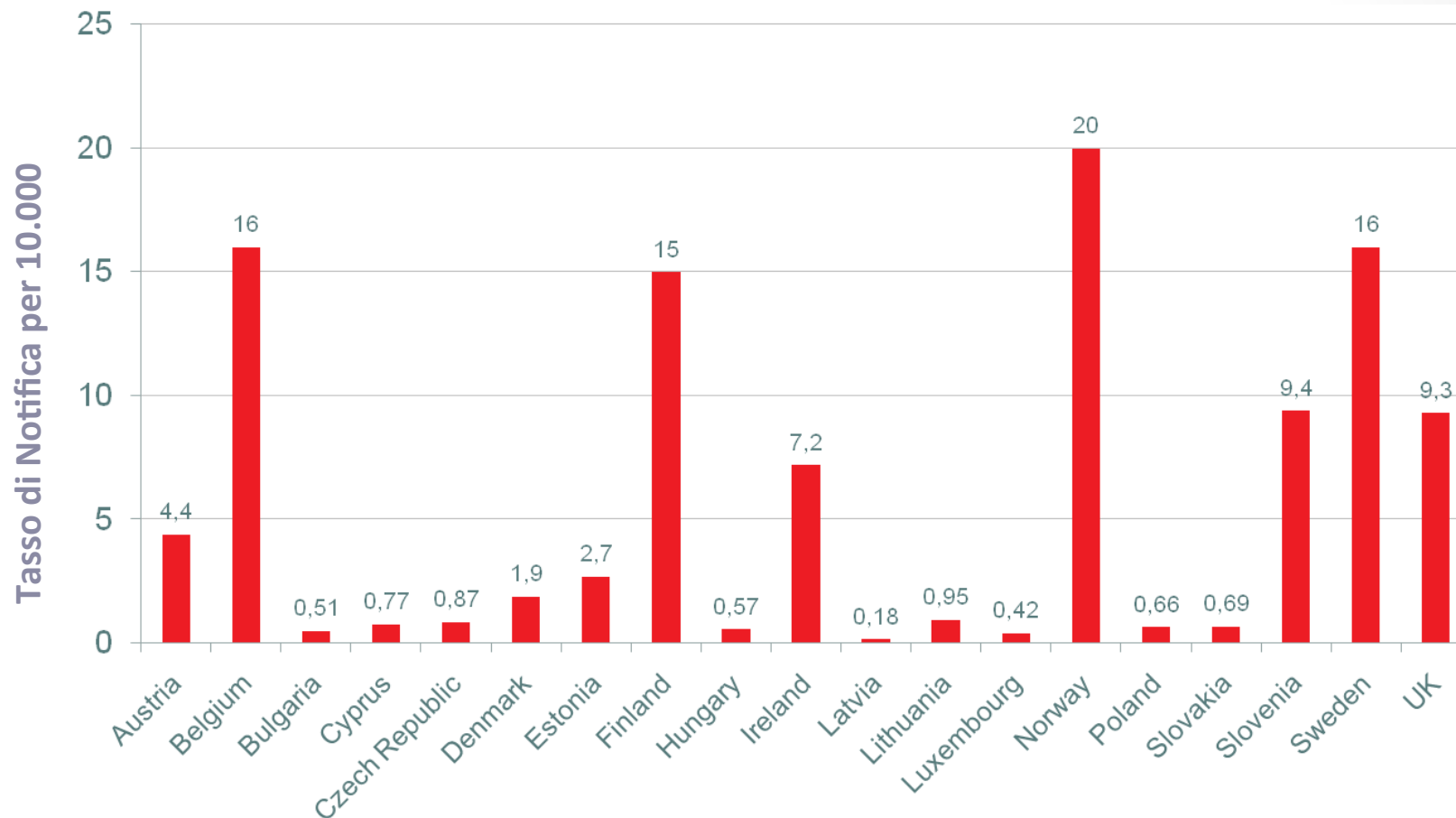
Italy n=854 cases

L'epidemiologia delle malattie pneumococciche, ed in particolare di quelle invasive, dipende dalla capacità diagnostica del servizio sanitario e varia grandemente da Paese a Paese in funzione delle caratteristiche dei sistemi di sorveglianza attivati, dell'uso degli antibiotici ed in funzione dei programmi di vaccinazione implementati. Nella diapositiva, tratta dal Sito europeo dell'ECDC viene riportata l'eterogeneità rilevata tra diversi Paesi.

In alcuni Paesi non sono attivi sistemi di sorveglianza (l'acronimo IPD significa Invasive Pneumococcal Diseases l'equivalente italiano di MPI).



MPI: Incidenza in Europa



Osservando i dati europei è possibile apprezzare una forte variabilità nei tassi di incidenza di MPI riportati dai sistemi di sorveglianza (da 0,51/100.000 a 20/100.000). Questa elevata variabilità può essere spiegata da differenze fra i Paesi per distribuzione dei diversi fattori di rischio (vedi oltre), ma in gran parte dipende dalla diversa sensibilità dei sistemi di sorveglianza stessi nel rilevare la patologia.

Da: European Centre for Disease Prevention and Control. SURVEILLANCE REPORT. Annual epidemiological report on communicable diseases, 2009 (modificato)

Sistemi di Sorveglianza Nazionali per le MPI in 30 Paesi

Punti di forza e Criticità



M
M
G
E
V
A
C
C
I
N
A
Z
I
O
N
I



- Tutti I Paesi dovrebbero essere in grado di aderire ai criteri di definizione di caso ristretto , dato che l'emocoltura e l'analisi del liquido cefalorachidiano è alla portata di tutti I Paesi analizzati.
- Il sistema di Sorveglianza delle meningiti è avviato da tempo in tutti i Paesi
- I dati di isolamento e sensibilità sono monitorati in maniera semiquantitativa nella maggior parte dei Paesi.
- I laboratori di riferimento nazionali (NRLs) sono attivati nella maggior parte dei Paesi e sono potenzialmente interconnettibili in rete
- Sussistono differenze nella propensione all'esecuzione dell'emocoltura, talora nelle definizioni di caso, nelle metodiche di laboratorio e nelle attività di sierotipizzazione.
- Solamente in 9 Paesi viene calcolata in maniera esatta la sensibilità della sorveglianza
- Solo in 11 Paesi su 15 si usa il Sistema di Sorveglianza per monitorare l'impatto dei vaccini sulle MPI

L'epidemiologia della malattia dipende infatti dalla capacità che hanno i sistemi di Sorveglianza di riportarla. Lo stato attuale dei diversi sistemi di Sorveglianza della malattia pneumococcica in Europa è riportato nella diapositiva. Sono necessari maggiori sforzi per rendere i sistemi di sorveglianza maggiormente accurati ed interconnettibili per poter stimare al meglio il burden (impatto) della patologia e gli effetti (efficacia sul campo = effectiveness) dei vaccini utilizzati.

References:

Hanquet G, Perrocheau A, Kissling E, Bruhl DL, Tarragó D, Stuart J, Stefanoff P, Heuberger S, Kriz P, Vergison A, de Greeff SC, Amato-Gauci A, Celentano LP; ECDC Country Experts for Pneumococcal Disease. Surveillance of invasive pneumococcal disease in 30 EU countries: Towards a European system? Vaccine. 2010 May 21;28(23):3920-8. Epub 2010 Apr 13.

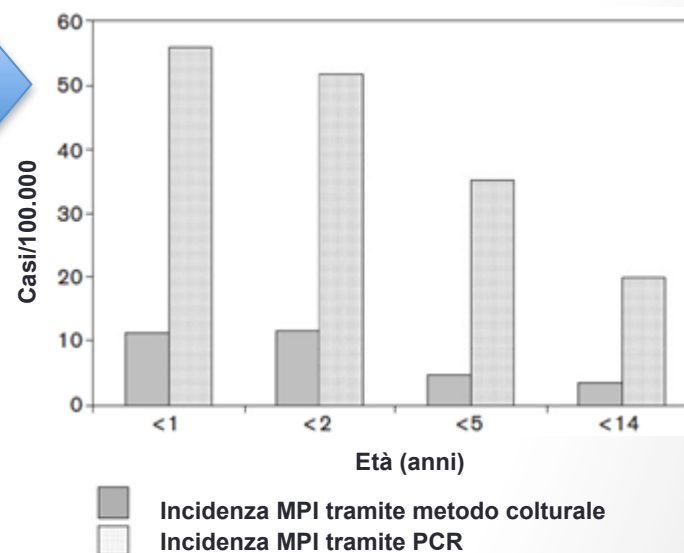
La sorveglianza delle MPI in Italia: il caso dei bambini

- Fino a pochi anni orsono, l'utilizzo dell'emocoltura nella diagnosi non era frequente.
- All'inizio degli anni 2000, il numero di MPI riportato passivamente (notifiche) dal Sistema di Sorveglianza delle meningiti era di 2,2-2,7 casi/100,000 <2anni di età¹
- Uno studio ad hoc condotto nel 2002 su bambini ospedalizzati in due differenti Regioni (Piemonte e Puglia) mostrarono una differente attitudine (6:1) nell'eseguire l'emocoltura sui casi di MPI il che portava a differenti tassi di incidenza (11,2 vs 5,7 casi/100,000)² nelle due regioni, rispettivamente
- Due studi condotti nel 2004 in altre Regioni (Sardegna e Triveneto) su pazienti non ospedalizzati eseguendo l'emocoltura a seguito di sorveglianza attiva dei pediatri ha mostrato valori di incidenza più elevati (50,4 e 58,9 casi/100,000 <5 and <3anni, rispettivamente)³⁻⁴



La biologia molecolare (PCR) ha confermato che la reale incidenza si assesterebbe attorno a 50/100.000⁵

...la chiave di tutto è l'esecuzione routinaria o meno di metodi diagnostici sensibili (emocoltura o PCR)



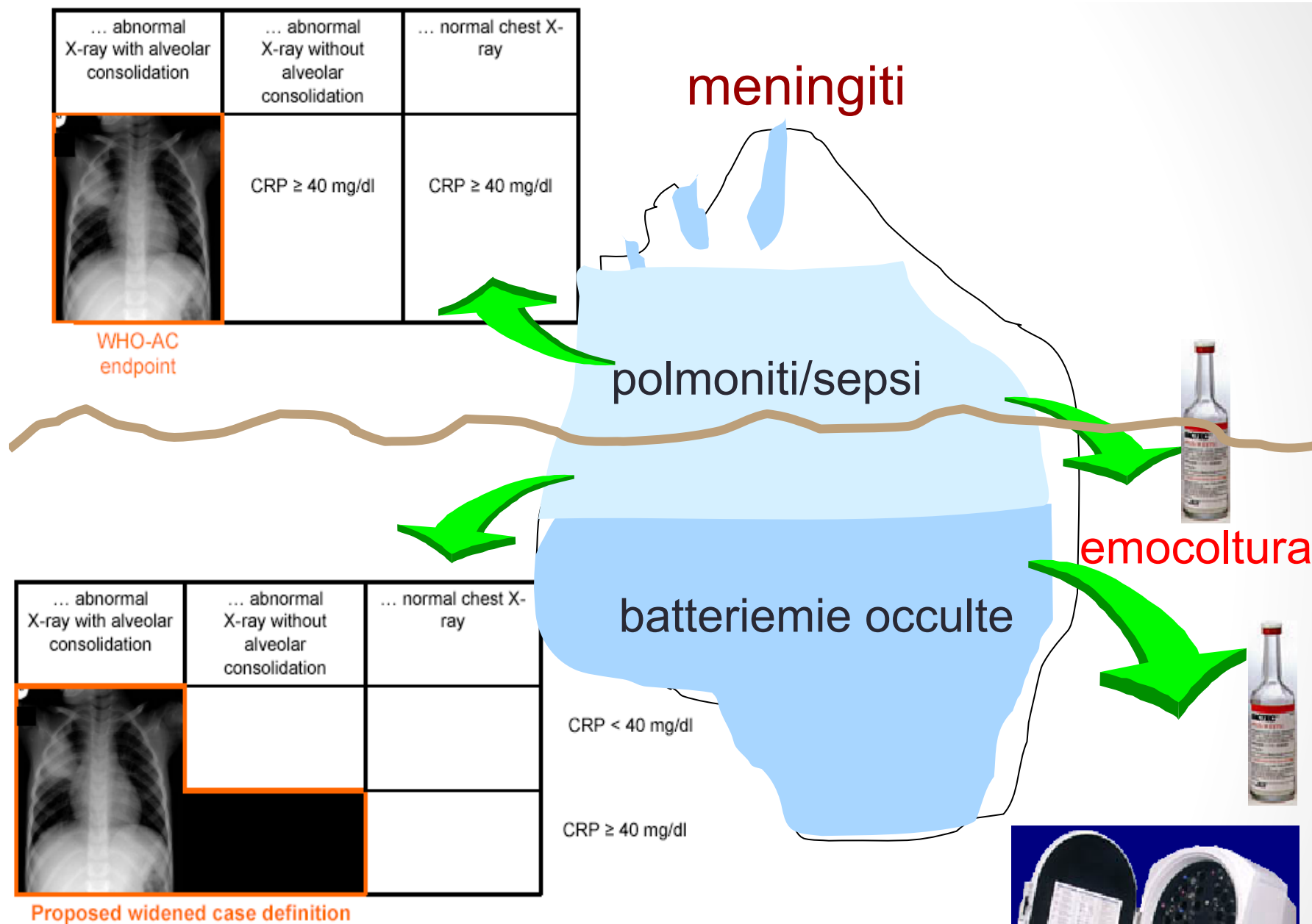
[1] <http://www.epicentro.iss.it/problemi/meningiti/epid.asp> , last access 06 feb 2011.

[2] D'ANCONA F, SALMASO S, BARALE A ET AL. Incidence of vaccine preventable pneumococcal invasive infections and blood culture practices in Italy. Vaccine 23: 2492-8, 2005.

[3] Castiglia P et al ISPPD-4, May 9-13, 2004 Helsinki, Finland; Maida A et al. Journal of Preventive Medicine and Hygiene 2005; 46(3): 118-120.

[4] Romano G et al ISPPD-4, May 9-13, 2004 Helsinki, Finland; Poli A et al. Ann Ig 2010

[5] Azzari C, Moriondo M, Indolfi G, Massai C, Beccioli L, de Martino M, Resti M. Molecular detection methods and serotyping performed directly on clinical samples improve diagnostic sensitivity and reveal increased incidence of invasive disease by Streptococcus pneumoniae in Italian children. J Med Microbiol. 2008 Oct;57(Pt 10):1205-12.



A seconda dei procedimenti diagnostici adottati, ed in particolare con l'uso dell'emocoltura, dell'RX torace e dell'utilizzo di altri test di laboratorio ad esso associati, possono emergere casi di patologia attribuibile a pneumococco che altrimenti restano sommersi.



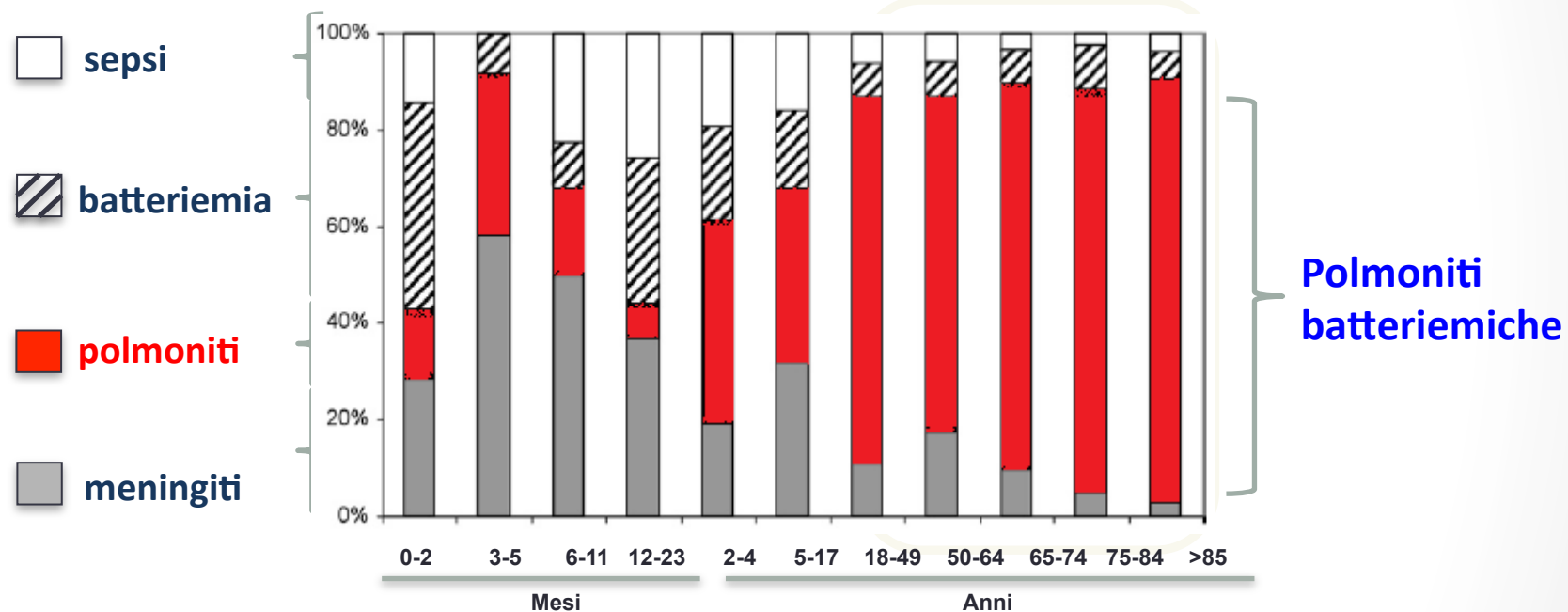
RIASSUMENDO:

L'incidenza delle MPI in bambini al di sotto dei 2 anni è di 11,5/100.000 se studiata con metodi routinari (come l'emocoltura eseguita all'accesso al pronto soccorso), ma arriva a 51,8/100.000 se valutata con metodi molecolari. La sensibilità del metodo molecolare (PCR) risulta pertanto da 5 a 10 volte superiore rispetto ai metodi tradizionali applicati in sorveglianza passiva¹. Queste stesse differenze sono state per la prima volta segnalate nello studio condotto in Sardegna con sorveglianza attiva dei pediatri².

[1] Azzari C, Moriondo M, Indolfi G, Massai C, Becciolini L, de Martino M, Resti M. Molecular detection methods and serotyping performed directly on clinical samples improve diagnostic sensitivity and reveal increased incidence of invasive disease by *Streptococcus pneumoniae* in Italian children. J Med Microbiol. 2008 Oct;57(Pt 10):1205-12.

[2] Castiglia P et al ISPPD-4, May 9-13, 2004 Helsinki, Finland; Maida A et al. Journal of Preventive Medicine and Hygiene 2005; 46(3): 118-120.

La mancata esecuzione dell'emocoltura è pertanto il principale driver per la notevole sottostima delle MPI. Questo è valido sia per il bambino che per l'adulto, nel quale la più frequente tra le Malattie pneumococciche invasive è la Polmonite (CAP)



Negli adulti, circa l'80% delle patologie pneumococciche invasive è attribuibile alle polmoniti batteriemiche

Streptococcus pneumoniae è la principale causa di CAP ad ogni età

Età	Età <65 anni (n=1298)	Età >65 anni (n=1349)	
Numero di pazienti	(n=271)	(n=268)	P-value
Numero di patogeni riscontrati			
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	42.1%	43.3%	0.85
Gram negative bacilli	3.7%	7.1%	0.17
<i>Staphylococcus aureus</i>	1.5%	2.2%	0.74
<i>Haemophilus influenzae</i>	4.8%	3.4%	0.53
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	1.1%	0%	0.26
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	14.0%	0.7%	0.0005
<i>Legionella</i> spp.	16.6%	17.5%	0.87
Respiratory syncytial virus	1.8%	3.7%	0.29
Influenza Virus A	5.9%	14.9%	0.001

Distribuzione dei principali agenti eziologici di CAP

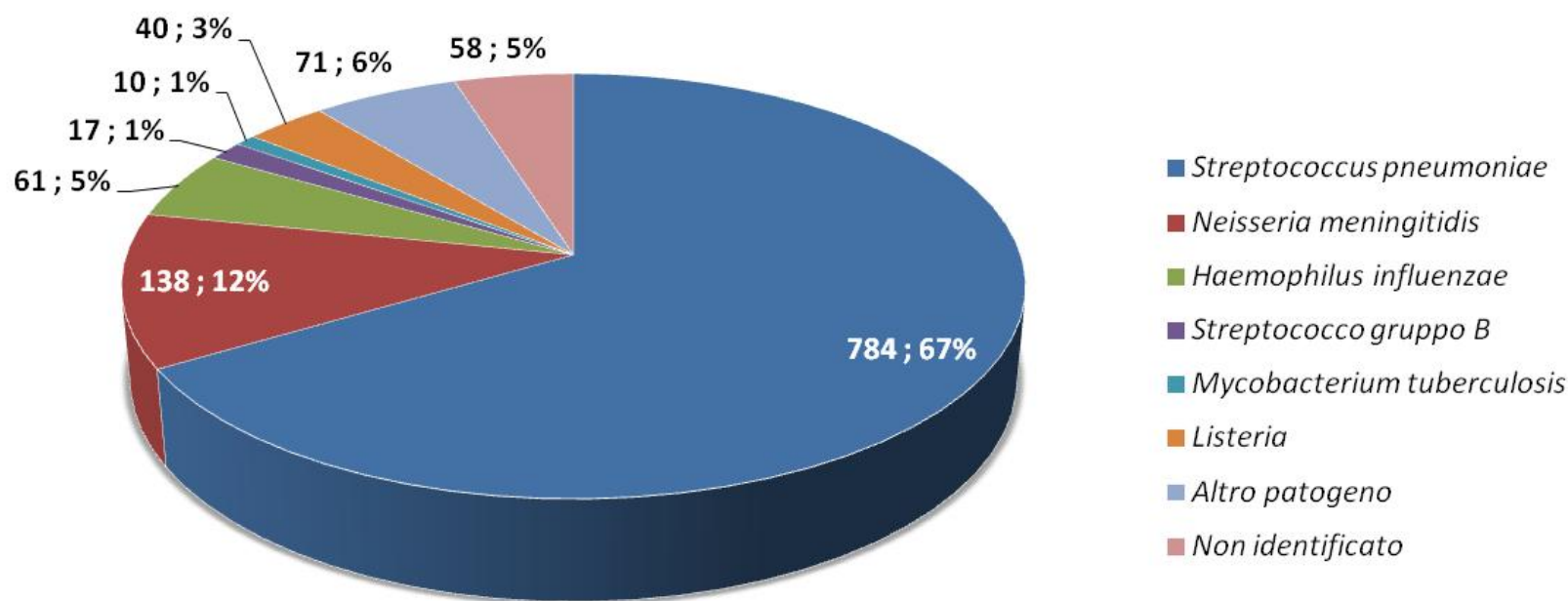
La sorveglianza delle malattie batteriche invasive in Italia



MMGE VACCINAZIONI



Malattie batteriche invasive notificate al **Ministero della Salute** nel 2012



Pertanto, se da un lato i dati di Sorveglianza sono fondamentali per comprendere l'andamento nel tempo delle malattie, dall'altro dobbiamo però per quanto detto tener conto della possibile sottostima derivante dalla non sempre tempestiva diagnosi e dal mancato ricorso, in fase precoce, all'esecuzione dell'emocoltura, di test di biologia molecolare o, in particolare per l'adulto nel quale la malattia pneumococcica è essenzialmente rappresentata dalla CAP, dell'RX torace. Nel complesso, la sorveglianza delle Malattie Batteriche Invasive in Italia ci dice che circa i 2/3 di tutto il carico di malattia è attribuibile a *S. pneumoniae*

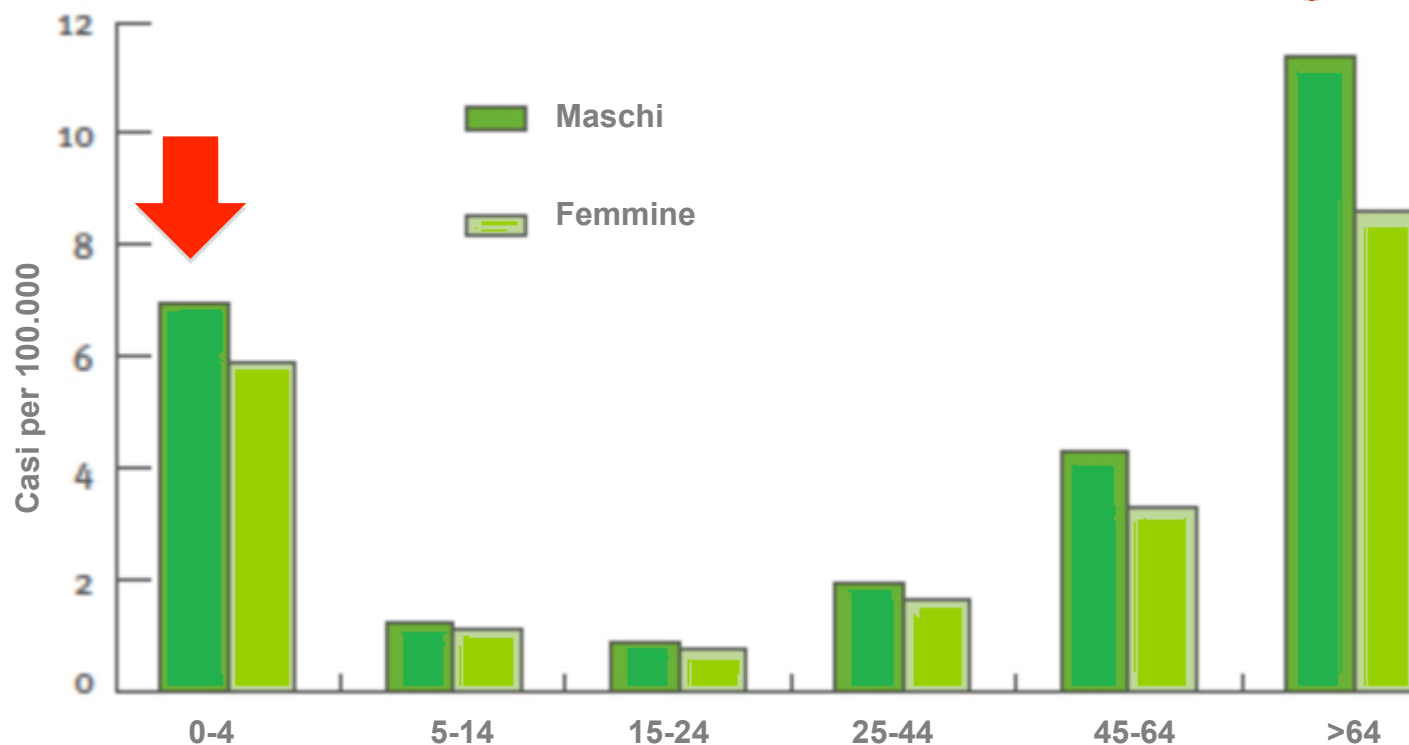
Distribuzione, per anno e per sierotipo, degli pneumococchi segnalati alla sorveglianza MIB

Sierotipo	2007	2008	2009	2010	2011	2012*	2013*
1 ^b	17	22	21	42	20	30	6
3 ^c	21	21	22	40	20	52	7
4 ^a	6	7	3	8	6	8	2
5 ^b	0	0	2	3	1	0	4
6A ^c	7	10	11	7	2	9	1
6B ^a	3	5	3	7	3	4	2
6C	0	3	3	3	6	8	0
7F ^b	17	21	23	35	14	39	4
8	3	5	8	7	8	18	5
9N	1	2	0	3	1	5	0
9V ^a	6	6	11	4	5	7	1
10A	4	3	5	5	6	8	0
11A	3	5	6	2	2	9	0
12F	4	5	5	3	3	21	0
14 ^a	33	19	18	13	6	21	4
15A	4	7	4	2	4	6	1
15B	6	7	7	1	1	3	2
18C ^a	7	4	6	3	1	6	0
19A ^c	12	33	31	26	20	42	2
19F ^a	15	7	8	8	6	9	2
20	4	0	0	11	2	18	2
22F	11	7	14	9	14	25	1
23A	4	2	5	6	3	6	0
23F ^a	10	13	8	4	3	10	0
24F	7	10	2	1	3	4	1
33F	3	3	3	1	1	2	1
Altri	50	13	21	35	38	74	12
TOTALE	258	240	250	289	199	444	60

Sierotipo	2007	2008	2009	2010	2011	2012*	2013*
1 ^b	6,6%	9,2%	8,4%	14,5%	10,1%	6,8%	10,0%
3 ^c	8,1%	8,8%	8,8%	13,8%	10,1%	11,7%	11,7%
4 ^a	2,3%	2,9%	1,2%	2,8%	3,0%	1,8%	3,3%
5 ^b	0,0%	0,0%	0,8%	1,0%	0,5%	0,0%	6,7%
6A ^c	2,7%	4,2%	4,4%	2,4%	1,0%	2,0%	1,7%
6B ^a	1,2%	2,1%	1,2%	2,4%	1,5%	0,9%	3,3%
6C	0,0%	1,3%	1,2%	1,0%	3,0%	1,8%	0,0%
7F ^b	6,6%	8,8%	9,2%	12,1%	7,0%	8,8%	6,7%
8	1,2%	2,1%	3,2%	2,4%	4,0%	4,1%	8,3%
9N	0,4%	0,8%	0,0%	1,0%	0,5%	1,1%	0,0%
9V ^a	2,3%	2,5%	4,4%	1,4%	2,5%	1,6%	1,7%
10A	1,6%	1,3%	2,0%	1,7%	3,0%	1,8%	0,0%
11A	1,2%	2,1%	2,4%	0,7%	1,0%	2,0%	0,0%
12F	1,6%	2,1%	2,0%	1,0%	1,5%	4,7%	0,0%
14 ^a	12,8%	7,9%	7,2%	4,5%	3,0%	4,7%	6,7%
15A	1,6%	2,9%	1,6%	0,7%	2,0%	1,4%	1,7%
15B	2,3%	2,9%	2,8%	0,3%	0,5%	0,7%	3,3%
18C ^a	2,7%	1,7%	2,4%	1,0%	0,5%	1,4%	0,0%
19A ^c	4,7%	13,8%	12,4%	9,0%	10,1%	9,5%	3,3%
19F ^a	5,8%	2,9%	3,2%	2,8%	3,0%	2,0%	3,3%
20	1,6%	0,0%	0,0%	3,8%	1,0%	4,1%	3,3%
22F	4,3%	2,9%	5,6%	3,1%	7,0%	5,6%	1,7%
23A	1,6%	0,8%	2,0%	2,1%	1,5%	1,4%	0,0%
23F ^a	3,9%	5,4%	3,2%	1,4%	1,5%	2,3%	0,0%
24F	2,7%	4,2%	0,8%	0,3%	1,5%	0,9%	1,7%
33F	1,2%	1,3%	1,2%	0,3%	0,5%	0,5%	1,7%
Altri	19,4%	5,4%	8,4%	12,1%	19,1%	16,7%	20,0%
TOTALE	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Dati di sorveglianza delle malattie batteriche invasive aggiornati al 10 aprile 2013 (versione 10/04/2013)
http://www.simi.iss.it/files/Report_MBI.pdf, ultimo accesso 21 ottobre 2013

L'impatto, per età e sesso, delle MPI in Europa

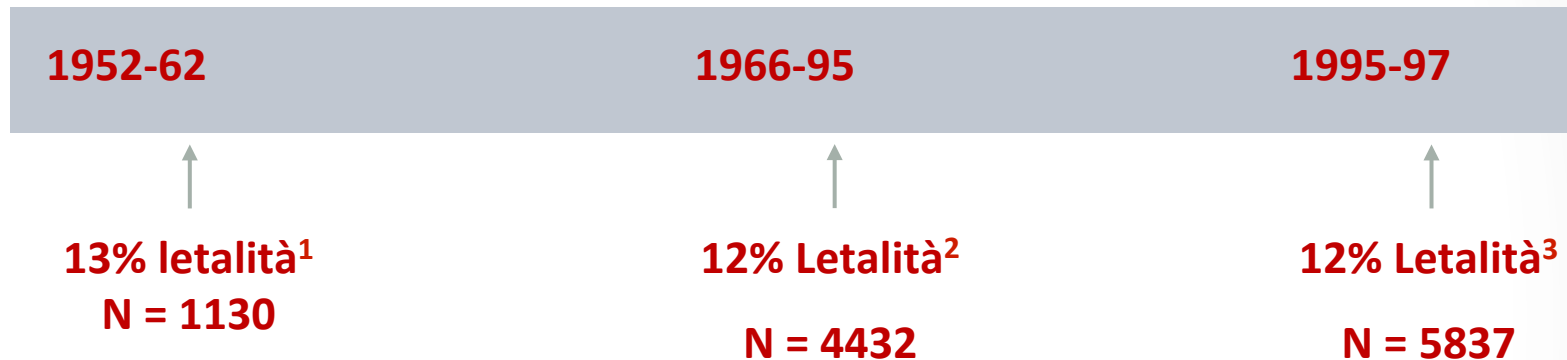


In questa diapositiva viene riportata l'incidenza delle MPI in Europa per età e sesso. Le frecce indicano le età di massima incidenza alle età estreme. A tutte le età i maschi risultano maggiormente colpiti.

Le MPI per la loro frequenza e per la loro letalità costituiscono ancora oggi un problema di Sanità pubblica.



Letalità in pazienti ospedalizzati per MPI

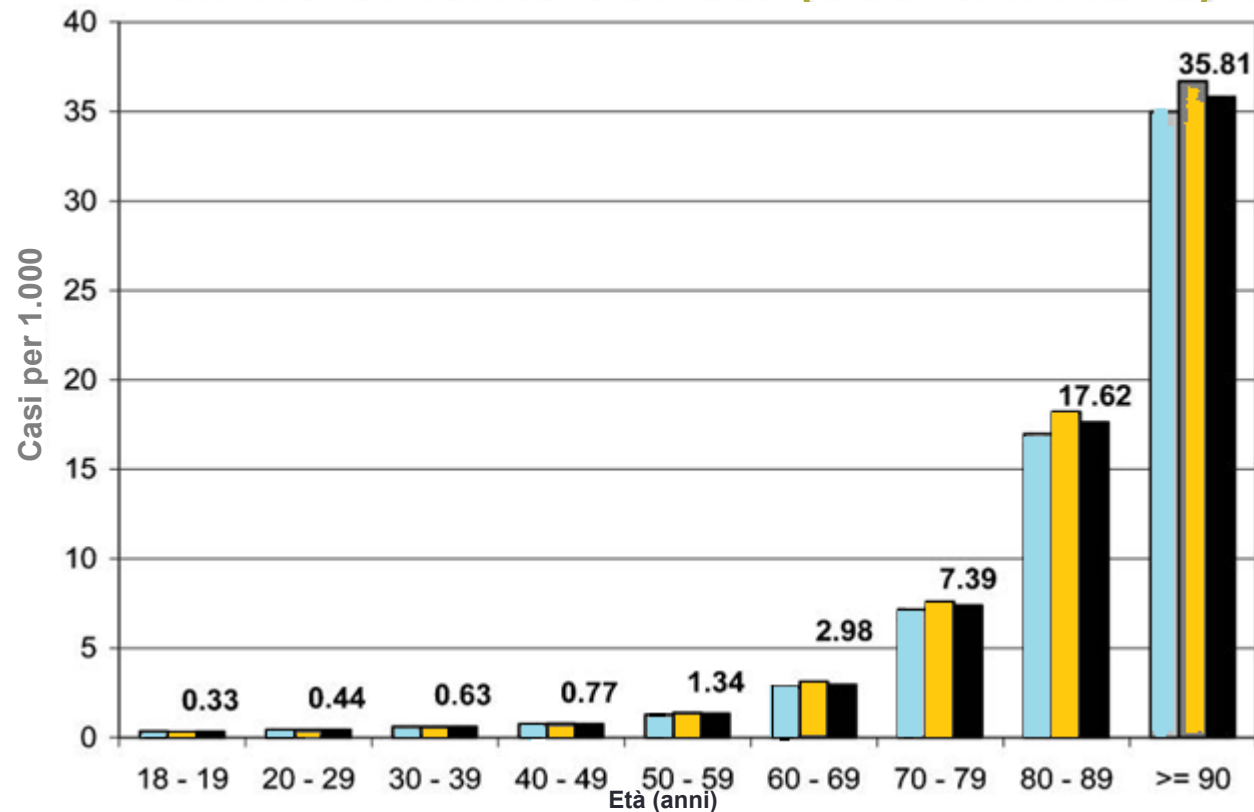


Nonostante il miglioramento nella gestione dei pazienti, della disponibilità di nuovi antibiotici, la letalità è rimasta costante nel tempo

1. Austrian R, Gold J. Pneumococcal Bacteremia With Especial Reference To Bacteremic Pneumococcal Pneumonia. *Ann Intern Med* 1964;60:759-76.
2. Fine MJ, Smith MA, Carson CA, Mutha SS, Sankey SS, Weissfeld LA, Kapoor WN. Prognosis and outcomes of patients with community-acquired pneumonia. A meta-analysis. *JAMA* 1996;275(2):134-41.
3. Feikin DR, Schuchat A, Kolczak M, Barrett NL, Harrison LH, Lefkowitz L, McGeer A, Farley MM, Vugia DJ, Lexau C, Stefonek KR, Patterson JE, Jorgensen JH. Mortality from invasive pneumococcal pneumonia in the era of antibiotic resistance, 1995-1997. *Am J Public Health* 2000;90(2):223-9.



L'incremento di ospedalizzazione per CAP si associa all'incremento dell'età (dati CAPNETZ)



Distribuzione per età ed anno di rilevazione dell'incidenza di CAP ospedalizzate per 1000 abitanti

Per spiegare la costanza della letalità in presenza del miglioramento delle possibilità assistenziali, dobbiamo tener conto di alcuni aspetti epidemiologici. Il primo è che il contributo alla mortalità, come riportato nella diapositiva 12, è principalmente attribuibile all'età avanzata. Il secondo, come illustrato in questa diapositiva è che l'incidenza delle CAP aumenta anch'esso in funzione dell'età. Pertanto sono soprattutto le CAP, più frequenti e più spesso batteriemiche in età avanzata (diapo 19) a contribuire al fenomeno. L'allungamento della vita media, infatti, ha aumentato negli ultimi anni la proporzione di soggetti in età avanzata, il che controbilancia il miglioramento delle possibilità di trattamento e fa sì che la letalità sia rimasta costante. Nelle prossime diapositive si spiegherà come con l'età aumentano le condizioni di rischio (comorbidità) che predispongono alla malattia invasiva e quindi alla letalità.

Ewig S, et al. Thorax 2009;64:1062-1069 (modificato.)



L'Età e la Co-morbosità sono importanti fattori di rischio per la Malattia Pneumococcica



Età ¹	Co-morbosità ²⁻⁴	Condizioni di vita ³⁻⁴
• bambini <2 anni • Adulti ≥65 anni	• Immunodeficienze congenite o acquisite (HIV) • Drepanocitosi o asplenia • Malattie croniche di cuore, polmone (inclusa asma), rene o fegato • Cancro • Perdita di liquido cefalorachidiano • Diabete • Alcolismo, fumo di tabacco • Trapianto d'organo o di midollo • Impianti cocleari	• Frequenza asilo nido ≥4 ore/settimana, convivenza con ≥2 bambini • Residenza in a case di cura o di riposo

1. CDC. *MMWR*. 1997;46(RR-8):1-24.

2. WHO. *Wkly Epidemiol Rec*. 2008;83:373-384.

3. CDC. *MMWR*. 2000;49(RR-9):1-35.

4. CDC. *MMWR*. 2009;57:Q1-Q4.

Milioni di persone al mondo sono a rischio per la Malattia Pneumococcica¹

Fattori di rischio	Prevalenza globale
Fumo	>1 billion ¹
Età ≥65 anni	518 million ²
Asma	300 million ³
Diabete	>220 million ⁴
COPD	210 million ⁵
Alcohol	125 million ⁶
HIV	33 million ⁷

1. WHO. Tobacco Key Facts. <http://who.int/topics/tobacco/facts/en/index/html>. Accessed December 2010.
2. US Census Bureau. Table 094. Midyear Population by Age and Sex. 2009. <http://www.census.gov/ipc/www/idb/worldpopinfo.html>. Accessed December 2010.
3. WHO. Asthma. Fact Sheet. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs307/en/index.html>. Accessed December 2010.
4. WHO. Diabetes Fact Sheet. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/en/#>. Accessed December 2010.
5. WHO. Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). Fact Sheet. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs315/en/index.html>. Accessed December 2010.
6. WHO. The Global Burden of Disease: 2004 Update. http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/GBD_report_2004update_full.pdf. Accessed December 2010.
7. WHO. World Health Statistics 2009. http://www.who.int/whosis/whostat/EN_WHS09_Full.pdf. Accessed December 2010.

Studio osservazionale multicentrico prospettico inerente alle caratteristiche cliniche e l'approccio gestionale alla polmonite di comunità nelle strutture di Pronto Soccorso (PS) in Italia. Focus sui casi ricoverati in ospedale

Prospective multicentre survey on clinical features and management approach to community-acquired pneumonia in emergency departments in Italy: focus on hospital admitted cases

Pierluigi Viale^{*1}, Sara Tedeschi¹, Fabio Tumietto¹, Rodolfo Ferrari², Chiara Azzari³, Ranieri Giuseppe Cravero⁴, Luigia Scudeller⁵ per gruppo di studio One-Thousand Pneumonias⁶

¹Dipartimento Scienze Mediche e Chirurgiche, Università di Bologna, Bologna, Italy;

²U.O. Medicina d'Urgenza e Pronto Soccorso, A.O.U. Policlinico S. Orsola-Malpighi, Bologna, Italy;

³Dipartimento di Scienze della salute della donna e bambino, Università di Firenze, Italy;

⁴S.O.C. Medicina d'Urgenza-Pronto Soccorso A.O.U. di Udine, Udine, Italy;

⁵U.O. Epidemiologia Clinica e Biometria, IRCCS Policlinico S. Matteo, Pavia, Italy;

⁶One-Thousand Pneumonias study group: Arici C., Scialfa A. (Bergamo);

Cavazza M. (Bologna); Magnani G., Tola D. (Reggio Emilia); Gesu G., Coen D. (Milan);

Mazzotta F., Mecocci L., Morlondo M. (Firenze); Tua A., Cristina G., Milano F. (Vercelli);

Carosi G., Matteelli A. (Brescia); Luzzati R., Crosato I. (Trieste); Sbrojvacca R.,

Bassetti M. (Udine)

RIASSUNTO

Background. La corretta gestione della polmonite di comunità (CAP, *Community-Acquired Pneumonia*) in Pronto Soccorso (PS) è di cardinale importanza per un corretto uso delle risorse e la realizzazione di una gestione di eccellenza. Rimangono ancora ambiti di incertezza, riguardo modalità di definizione della gravità clinica, criteri decisionali inerenti l'allocazione del paziente, diagnosi eziologica e criteri di scelta terapeutica.

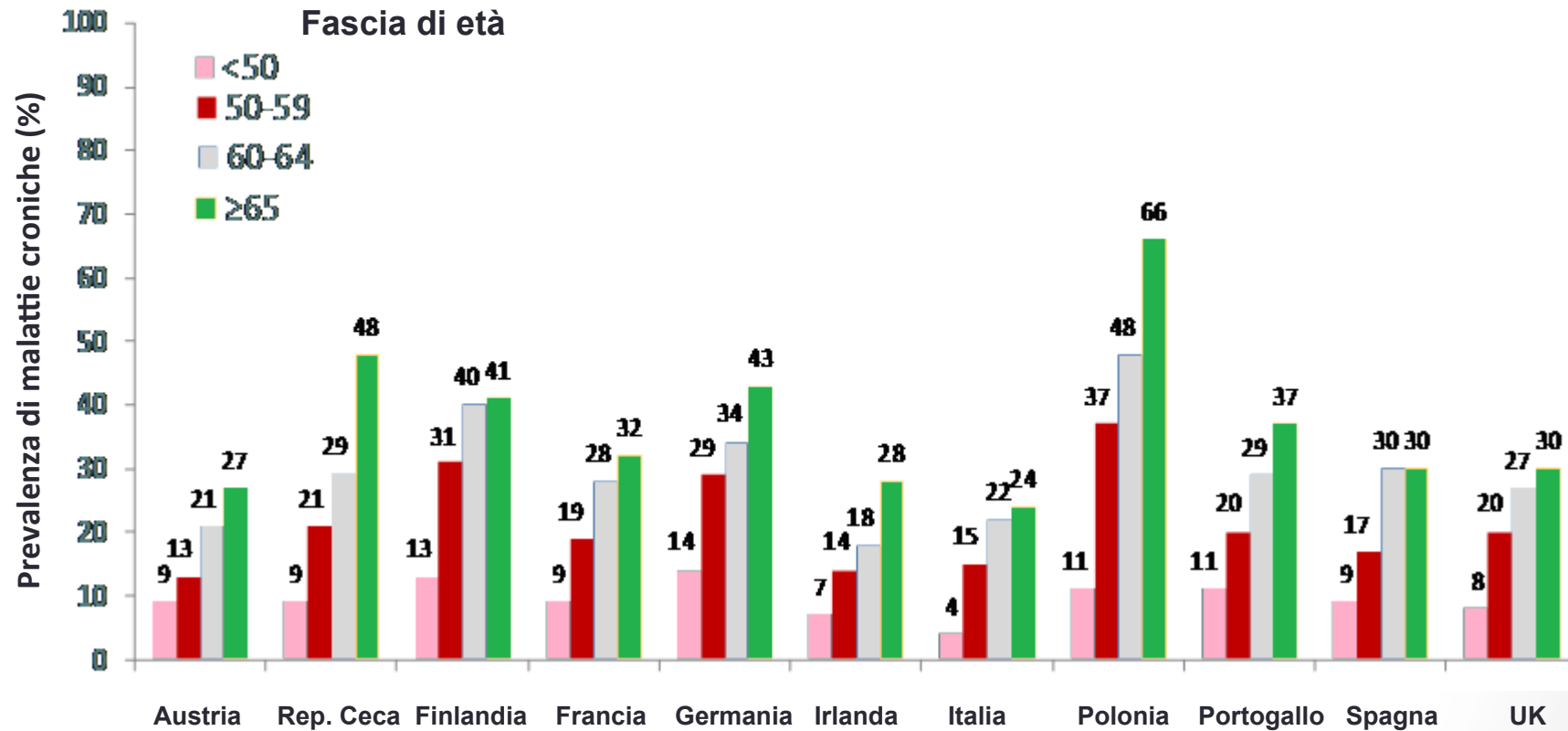
Metodi. Studio di coorte prospettico, multicentrico, della durata di 24 mesi, coinvolgente tutti i pazienti adulti con CAP, afferiti a 9 unità di PS di Ospedali Italiani. Per ogni paziente sono stati raccolti dati demografici e clinici ed effettuato *grading* di gravità mediante l'utilizzo di tre differenti *score* predittivi.

Risultati. Sono stati raccolti 1214 casi di cui 844 inerenti a pazienti ricoverati. L'età media di questi ultimi era di 64±20 anni, ma solo il 56,9% aveva un'età superiore ai 65 anni. Circa il 50% dei pazienti ricoverati presentava punteggi di *score* espressione di bassa gravità clinica, ma oltre il 70% aveva importanti comorbidità. La mortalità globale è stata pari all'8,5%. *Streptococcus pneumoniae* è risultato il patogeno prevalente, ma la resa diagnostica delle indagini microbiologiche è risultata modesta (16%). 6B e 19A i prevalenti.

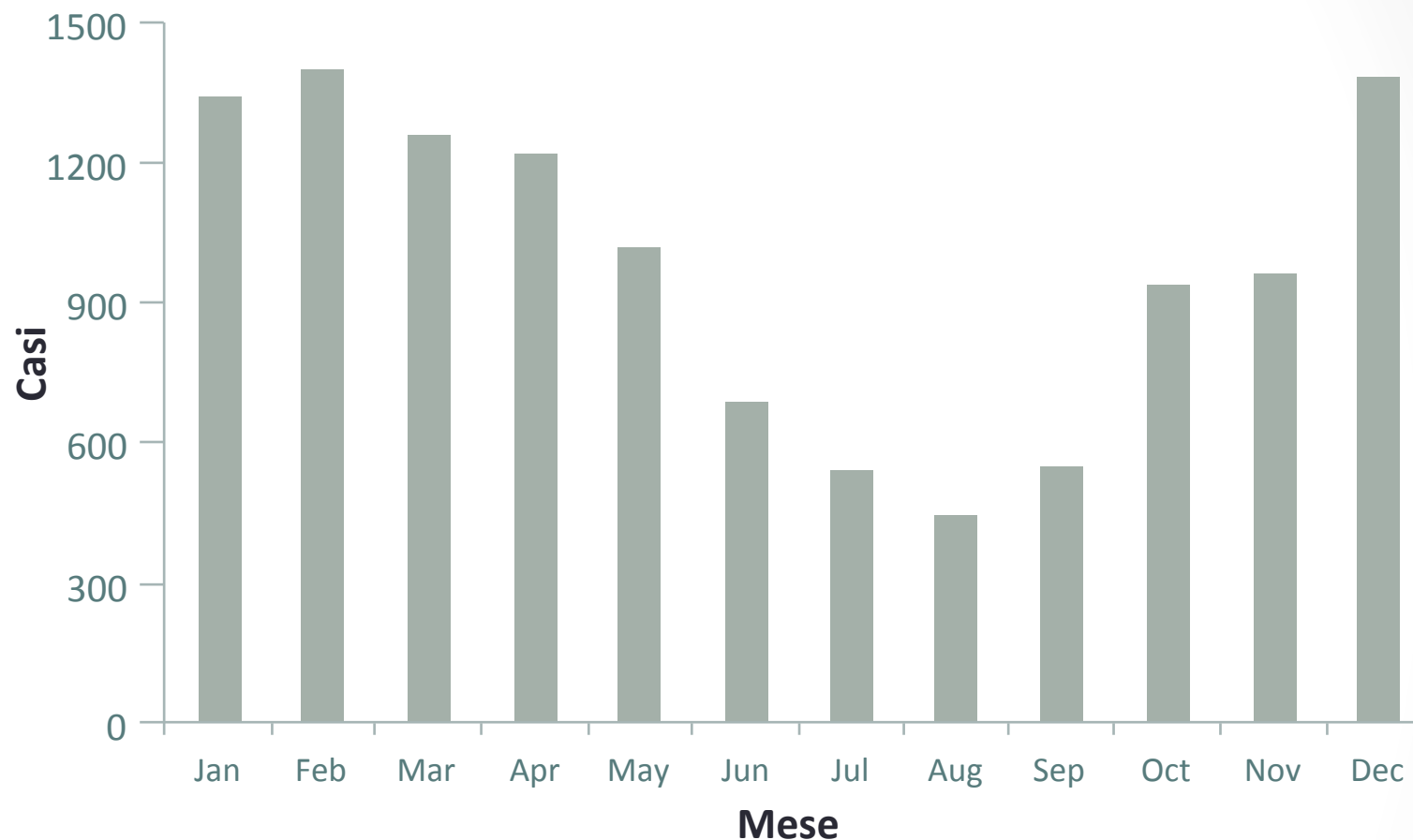
Commento. In condizioni di *real-life*, gli *score* predittivi di outcome non sono utili per decidere se ricoverare il paziente, mentre si configurano come importante strumento prognostico.

Anche recenti indagini ad hoc condotte in Italia confermano la situazione osservata a livello europeo.

La prevalenza di malattie croniche incrementa con l'età in Europa



Stagionalità dell'infezione da *S. pneumoniae* (ECDC)



La stagionalità conferma la trasmissione tipica per le malattie a diffusione aerea. In particolare è importante rilevare, per quanto attiene alla polmonite, che esiste una sinergia di infezione tra Virus influenzale e Pneumococco, questa spiega il picco di infezione in coincidenza del picco della epidemia stagionale influenzale.

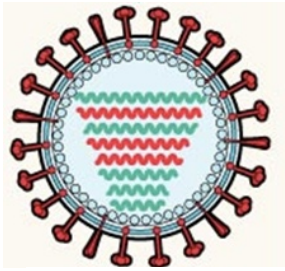
Paesi: Austria, Bulgaria, Cyprus, Czech Republic, Denmark, Estonia, Finland, Hungary, Ireland, Latvia, Lithuania, Luxembourg, Poland, Slovakia, Slovenia, Spain, Sweden, UK and Norway. Malta reported zero cases.

Da: European Centre for Disease Prevention and Control. SURVEILLANCE REPORT. Annual epidemiological report on communicable diseases, 2009 (modificato)

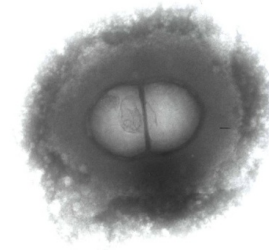


MMGE VACCINAZIONI





Influenza e Pneumococco



Vaccine 27S (2009) C9–C14



Contents lists available at ScienceDirect

Vaccine

journal homepage: www.elsevier.com/locate/vaccine



Pneumococcal pneumonia and influenza: A deadly combination

Keith P. Klugman^{a,b,*}, Yu-Wen Chien^a, Shabir A. Madhi^{b,c}

L'associazione “infezione influenzale” → “polmonite pneumococcica” è stata ben descritta ricostruendo retrospettivamente la curva pandemica della “spagnola”, avvalendosi sia del dato epidemiologico che degli originali referti e reperti anatomopatologici e microbiologici colturali

Klugman KP Vaccine 27S (2009)



MMGE VACCINAZIONI



Pulmonary Complications of Interpandemic Influenza A in Hospitalized Adults

Yoshihiko Murata, Edward E. Walsh, and Ann R. Falsey

Conclusion. In the absence of significant antigenic shifts, previous exposure to influenza, including vaccinations, may play a role in reducing the severity of influenza-associated lower respiratory tract disease.

Vi è inoltre evidenza che la co-infezione tra virus influenzale e pneumococco fornisce un significativo apporto alla morbosità ed alla mortalità anche durante i periodi di influenza stagionale interpandemici

Costi economici connessi con le infezioni da *S.pneumoniae*



MMGE
VACCINAZIONI



- I costi della infezione da *S. pneumoniae* sono, come per le altre patologie, classificabili in
- **costi diretti** (sanitari: ricoveri, farmaci, visite; e non sanitari: assistenza ai pazienti),
- **costi indiretti** (perdite di produttività dei pazienti e degli eventuali caregiver) e
- **costi intangibili** (attribuibili alle sofferenze)
- Esistono numerosi studi che valutano i costi della malattia ed altri che evidenziano la costo-efficacia degli interventi vaccinali, in particolare con vaccini coniugati in età pediatrica
- Sono ora di largo interesse quelli che stimano i costi della patologia nell'adulto, vista l'emergenza, o meglio la maggiore attenzione, che di recente si sta focalizzando sull'età adulta per la possibilità di estensione all'adulto del vaccino pneumococcico coniugato



Clinical and economic burden of pneumococcal disease in older US adults

Derek Weycker^{a,*}, David Strutton^b, John Edelsberg^a, Reiko Sato^b, Lisa A. Jackson^c

^a Policy Analysis Inc. (PAI), Brookline, MA, United States

^b Wyeth Research, Collegeville, PA, United States

^c Group Health Research Institute, Seattle, WA, United States

A B S T R A C T

We developed a model characterizing rates and costs of pneumococcal disease in the US to estimate the expected annual clinical and economic burden of this condition among older adults. Among the 91.5 million US adults aged ≥ 50 years, 29,500 cases of invasive pneumococcal disease, 502,600 cases of non-bacteremic pneumococcal pneumonia, and 25,400 pneumococcal-related deaths are estimated to occur yearly; annual direct and indirect costs are estimated to total \$3.7 billion and \$1.8 billion, respectively. Pneumococcal disease remains a substantial burden among older US adults, despite increased coverage with PPV23 and indirect benefits afforded by PCV7 vaccination of young children.

Uno studio americano mette in evidenza negli USA un preoccupante impatto della malattia pneumococcica nell'adulto, con costi diretti e indiretti stimabili in 3,7 e 1,8 miliardi di dollari all'anno, rispettivamente. Tutto questo a dispetto dell'utilizzo su larga scala del vaccino pneumococcico polisaccaridico non coniugato.



L'impatto socioeconomico della polmonite in EU è rilevante



Europe, pneumonia costs ~€10.1 billion annually
inpatient care accounting for €5.7 billion
outpatient care accounting for €0.5 billion
drugs accounting for €0.2 billion
Indirect costs of lost work days amount to €3.6 billion

In Europa, i costi della sola polmonite sono stimati in circa 10 miliardi di euro all'anno, dei quali, circa la metà sono attribuibili ai costi per i ricoveri. Ripartito sui casi di polmonite, questo porta ad una stima di circa 1500 euro per caso.

CONCLUSIONI

La malattia pneumococcica per il suo carico ed i costi conseguenti alle sue complicanze rappresenta un importante problema di Sanità pubblica.

L'Organizzazione Mondiale della Sanità ha stimato che quella pneumococcica sia la principale causa di mortalità prevenibile con una vaccinazione (un milione e seicentomila morti all'anno).

La recente disponibilità di nuovi vaccini coniugati in grado di conferire una efficace protezione rende ragione del crescente interesse verso questa patologia, per superare i limiti intrinseci della terapia antibiotica, spesso tardiva ed inefficace, e guardare invece a strategie di profilassi in grado di far risparmiare risorse e sofferenze ad una popolazione che, sempre più vecchia, vede aumentare il rischio di malattia e delle sue complicanze.



MMGE
VACCINAZIONI





VACCINAZIONE ANTI-PNEUMOCOCCO

ROAD MAP

6.1 Epidemiologia della Malattia Pneumococcica

6.2 Caratteristiche del Vaccino

6.3 Selezione e valutazione iniziale del paziente

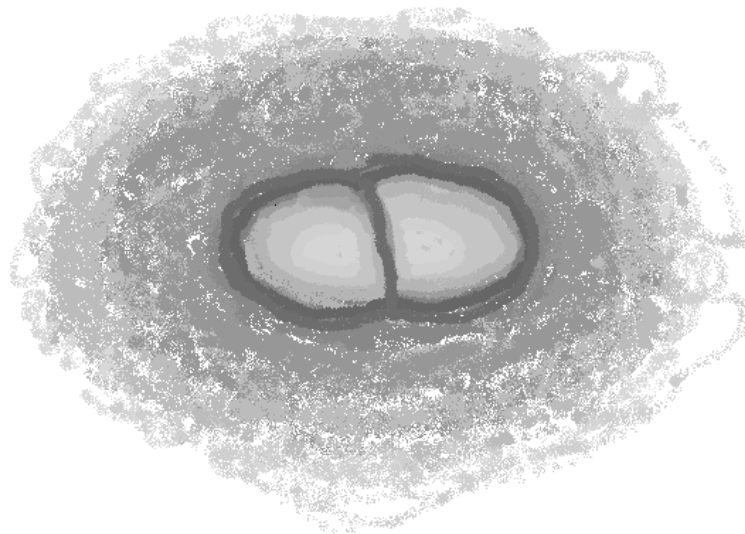
6.4 Controindicazioni assolute e relative della vaccinazione

6.5 Il counselling

6.6 Tempistica e modalità di somministrazione

6.7 Eventi avversi a breve e lungo termine

Streptococcus pneumoniae



—
100 nm

- *S. pneumoniae* (SP) è un diplococco gram+ che si ritrova nel rinofaringe del 5-10% degli adulti e fino al 60% nei bambini piccoli
- Può causare infezioni localizzate ed invasive
- SP è protetto da una capsula polisacaridica che ne definisce il sierogruppo/sierotipo
- Si conoscono al momento 94 sierotipi
- La prevalenza dei diversi sierotipi varia geograficamente e per età
- **Gli anticorpi rivolti contro la capsula polisaccaridica sono protettivi**

I polisaccaridi capsulari dello Pneumococco costituiscono un importante fattore di virulenza

- *S. pneumoniae* è un diplococco Gram-positivo capsulato che può causare severe, ed anche letali, malattie invasive come meningite, sepsi e polmonite batteriemia
- La Capsula polisaccaridica che lo circonda è responsabile di:
 - Identificazione Tipo-specifica
 - Virulenza dovuta ad alterazione della fagocitosi
- Anticorpi rivolti contro i polisaccaridi capsulari sono protettivi
- La perdita della capsula si correla ad uno stato di colonizzante non patogeno



MMGE
VACCINAZIONI



Anticorpi rivolti verso differenti sierotipi di polisaccaridi capsulari sono protettivi

- Anticorpi contro il polisaccaride capsulare sono protettivi¹
- Sono stati al momento identificati 48 gruppi e 94 diversi sierotipi di polisaccaridi capsulari di *S. pneumoniae* e tutti possono essere implicati in patologia nell'uomo¹⁻³
 - <30 sierotipi contribuiscono alla maggior parte (>90%) delle malattie invasive
 - Negli USA, a soli 7 sierotipi era stata inizialmente attribuito l'83% del carico di malattia invasiva nei bambini al di sotto dei 4 anni di età
- La distribuzione dei sierotipi varia tra Paese e Paese¹
- La Cross-protezione è stata descritta tra diversi sierotipi ma solo all'interno di uno stesso gruppo⁴

1. Pneumococcal Vaccines. The impact of conjugate vaccines. (Ed.) Siber GR, et al. ASM Press. 2008.

2. Martens P, et al. *BMC Infect Dis.* 2004;30;4(1):21.

3. Black S, et al. *Pediatr Infect Dis J.* 2000;19:187-95.

4. Robbins JB, et al. *J Infect Dis.* 1983;148:1136-59.

Sulla base del fatto che anticorpi rivolti verso la capsula sono protettivi, già dagli inizi del XX secolo si è lavorato per ottenere dei vaccini contro lo pneumococco

VACCINI DI PRIMA GENERAZIONE

- 1911-14 preparazioni di cellule intere
- 1930 sviluppo del vaccino polivalente con sierotipi attenuati
- Metà anni '30 sviluppo di vaccini polivalenti contenenti materiale capsulare parzialmente purificato
- Fine anni '40 primi studi di efficacia; entrano in commercio i vaccini polisaccaridici polivalenti
- Primi anni '50 la prima generazione di polisaccaridi pneumococcici esce dal mercato

VACCINI DI SECONDA GENERAZIONE

- **VACCINI POLISACCARIDICI POLIVALENTI**
- 1977 un vaccino 14-valente viene registrato negli USA
- 1983 il vaccino 23-valente viene registrato negli USA

Dopo i primi tentativi con approccio jenneriano con preparati a cellule intere, altamente reattogeni, si è compreso che per la protezione era sufficiente elicitare una risposta verso i polisaccaridi della capsula. Sono così nati i primi vaccini polisaccaridici. Questi vaccini però non ebbero successo in quanto non ben tollerati e scarsamente efficaci a causa della scarse possibilità di purificazione nella loro produzione. A partire dagli anni '70, grazie alle nuove tecniche di purificazione si sono ottenuti vaccini polisaccaridici di seconda generazione. In particolare il vaccino 23 valente, registrato negli USA nel 1983 e poi da noi è tuttora in uso.

Il vaccino antipneumococcico polisaccaridico 23-valente (PPV23)



Anni 1997-1998

Disponibile anche in Italia un vaccino anti-pneumococcico polisaccaridico 23-valente per l'anziano*

- Alcune Regioni avviano l'offerta della vaccinazione negli anni 2000/2001
- Viene essenzialmente affidata ai MMG con il suggerimento di cogliere l'occasione opportuna della vaccinazione influenzale stagionale
- Comincia ad essere raccomandata nelle annuali Circolari Ministeriali diramate per la “*Prevenzione e controllo dell'influenza*” a partire dalla stagione 2003-2004
- Scarsa attenzione alla necessità della rivaccinazione indicata a distanza di 5 anni dalla prima.
- Bassa adesione da parte dei candidati alla vaccinazione a causa di una debole attività di promozione

* Vedi scheda tecnica del prodotto allegata



Vaccinazione contro Influenza e Pneumococco

Copertura vaccinale in otto Paesi europei

	Influenza			PPV		
PAESE	>60%	11-59%	≤10%	>60%	11-59%	≤10%
Belgio	X					X
Francia	X					X
Germania	X				X	
Italia	X					X
Paesi Bassi	X					X
Portogallo		X				X
Spagna		X			X	
Gran Bretagna	X			X		

Si evince che, a parte il Regno Unito, le coperture degli altri Paesi per pneumococco sono state sempre insoddisfacenti. I limiti mostrati dai vaccini polisaccaridici hanno fatto sì che non ci fosse un grande feeling verso questo vaccino da parte dei medici somministratori, che pure raggiungevano i target per il vaccino antinfluenzale

Holm MV, et al. *Influenza and Other Respiratory Viruses*. 2008;1:215-221.

CIA World Factbook, 2009. <https://www.cia.gov/library/publications/the-world-factbook/>. Accesso 2009.

Lo stato della vaccinazione pneumococcica in Italia con il 23 valente



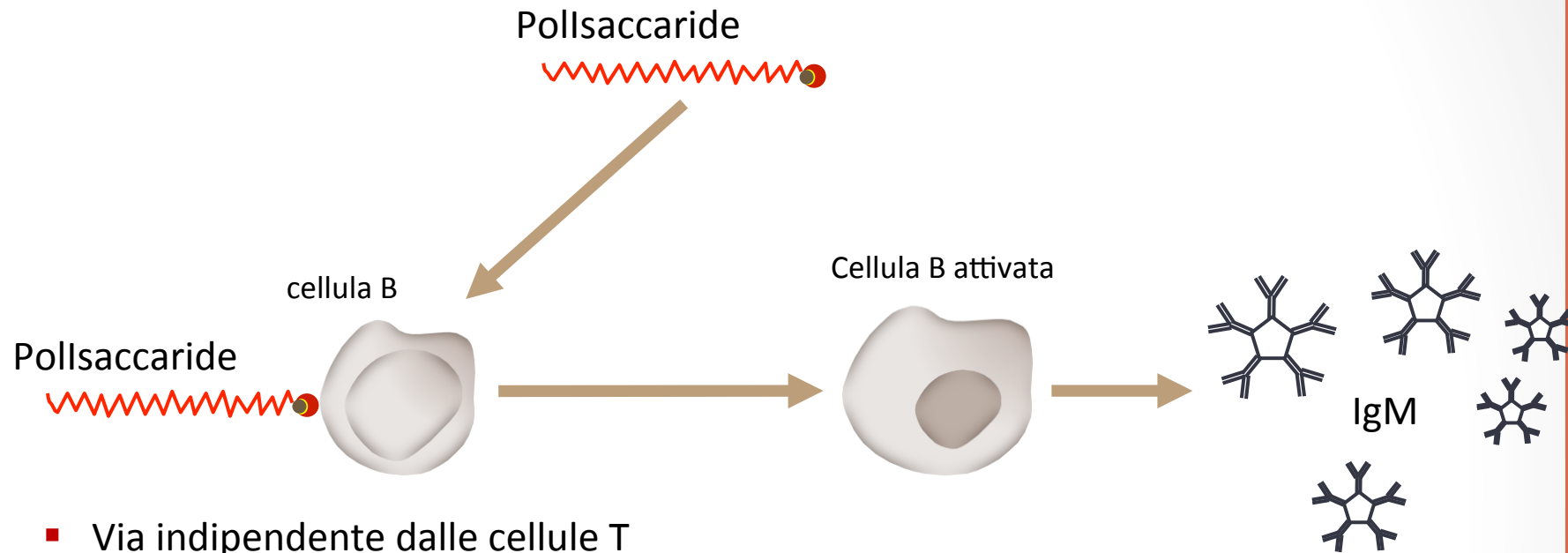
**M
M
G
E
V
A
C
C
I
N
A
Z
I
O
N
I**

REGIONE	2004	2005	2006	2007	2008
Basilicata	3,7%	11,2%	13,3%	8,2%	7,3%
Friuli Venezia Giulia			50%		
Lombardia		2,7%	1,5%	1,7%	1,5%
Marche	0,7%	0,9%	1,2%	2,1%	0,9%
Molise			3,9%	3,9%	2,7%
Puglia	3,6%	4,4%	8,5%	7,1%	
Veneto	8,0%	8,5%			
Provincia Autonoma di Trento	10,2%	12,1%	11,1%	10,1%	11,5%

In Italia, anche analizzando la situazione a livello regionale non si osservano grandi differenze in senso di elevate coperture



I vaccini Polisaccaridici attivano le cellule B ma non inducono memoria immunologica. Inefficaci nel bambino al di sotto dei 2 anni di età^{1,2}



- Via indipendente dalle cellule T
- Stimolano elettivamente le cellule B della memoria nella corticale della milza*
- Risposta con IgM debole e di breve durata
- Scarsa affinità per l'antigene, e mancato switch a IgG
- Mancanza di effetto booster alla rivaccinazione
- Limitato o nullo impatto sul trasporto (carriage) nasofaringeo

*Questo aspetto rappresenta una importante criticità, circa la reale possibilità di utilizzo negli asplenic. Studi recenti di immunologia farebbero ipotizzare che se il polisaccaridico, nonostante la sua minore immunogenicità rispetto al coniugato, può continuare ad avere un ruolo nella vaccinazione pre-splenectomia in elezione (almeno 2 settimane prima della splenectomia se non gravemente immunocompromessi), non mostrerebbe un senso vaccinare dopo la splenectomia. Infatti il pool di cellule della memoria B residue specifiche per la risposta ai polisaccaridi nel resto dell'organismo dopo splenectomia sarebbe estremamente limitato e verrebbe definitivamente bruciato dalla vaccinazione o rivaccinazione con il polisaccaridico. Il PCV13 invece, sembra in grado di ripristinare il pool di cellule della memoria in quanto induce sia alla trasformazione in plasmacellule che alla induzione di nuove cellule della memoria.

1. Pollard AJ, et al. *Nature Reviews Immunology*. 2009;9(3):213-20.

2. Overturf GD, et al. *Pediatrics*. 2000;106;367-376.



Review

Cost-effectiveness of pneumococcal polysaccharide vaccination in adults: A systematic review of conclusions and assumptions

Isla Ogilvie^a, Antoine El Khoury^{b,c}, Yadong Cui^b, Erik Dasbach^b,
John D. Grabenstein^b, Mireille Goetghebuer^{a,*}

^a BioMedCom Consultants inc., 1405 TransCanada Highway, Suite 310, Montreal, Quebec, Canada H9P 2V9

^b Merck & Co., DA 19486, USA

^c University of Arkansas for Medical Sciences, Little Rock, AR, USA

11 economic evaluations of pneumococcal polysaccharide vaccine (PPV-23) in adults. In general, all 11 studies found that vaccination with PPV-23 is a cost-effective, and in some cases a cost-saving strategy for the prevention of invasive pneumococcal disease (IPD). The systematic assessment indicated that the results of the cost-effectiveness studies of PPV-23 are influenced by the values applied to vaccine efficacy, IPD incidence and case-fatality.

BMJ

BMJ 2010;340:c1004

RESEARCH

Efficacy of 23-valent pneumococcal vaccine in preventing pneumonia and improving survival in nursing home residents: double blind, randomised and placebo controlled trial

Pertanto i vaccini polisaccaridici puri, pur non funzionando nei bambini piccoli per una immaturità immunologica specifica nei confronti di questa tipologia di antigeni (motivo per il quale i piccoli pazienti sono ad elevato rischio di malattie invasive da batteri capsulati come H.influenzae, S. pneumoniae, N. meningitidis), trovano la loro collocazione, in termini di efficacia, nella prevenzione delle MPI tra i soggetti adulti immunocompetenti, soggetti che, peraltro non sono ad elevato rischio di MPI

Maruyama T. et al.



M
M
G
E
V
A
C
C
I
N
A
Z
I
O
N
I



Efficacia di 23vPS e PCV7 in soggetti adulti HIV positivi



MMGE VACCINAZIONI



Vaccino	End Point	Efficacia vaccinale (95% CI)
Adulti HIV+ in Uganda: 23vPS vs Placebo¹ Ottobre 1995 – Giugno 1998		
23vPS (n = 1392)*	MPI da sierotipi vaccinali	–100% (–100%, 14%)
	Tutte le cause di polmonite	–89% (–100%, –12%)
Adulti HIV + in Malawi: PCV7 vs Placebo² Febbraio 2003 – Ottobre 2007		
PCV7 (n = 496) [†]	MPI da sierotipi vaccinali	74% (30%, 90%)
	Tutte le cause di polmonite	25% (–19%, 53%)

In viola le differenze significative verso il placebo.

*23vPS, n = 697, placebo, n = 695.

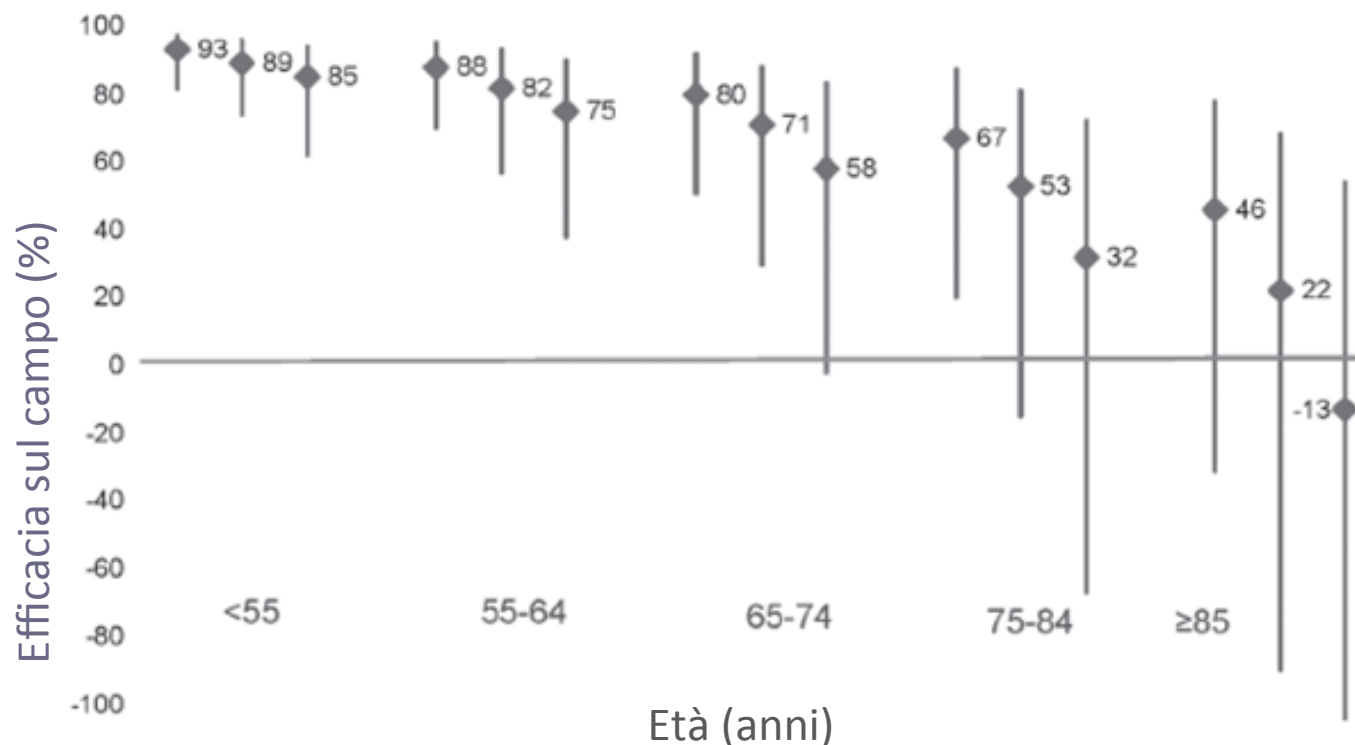
[†]PCV7, n = 248 (HIV+, n = 220); placebo, n = 248, (HIV+ n = 219).

I vaccini polisaccaridici non trovano invece indicazione nei soggetti immunodeficienti. Gli studi riportati nella diapositiva evidenziano infatti che mentre il vaccino polisaccaridico quando somministrato agli HIV+ non sortisce effetto protettivo vero le MPI dai sierotipi del vaccino, ed addirittura sembra controproducente somministrarlo nell'ottica della prevenzione delle polmoniti, il vaccino coniugato 7valente (PCV7) che fino ad allora era stato utilizzato per i bambini piccoli, quando somministrato agli adulti HIV+ ha sortito effetto protettivo per le MPI dai sierotipi vaccinali, con anche una diminuzione delle polmoniti in generale, anche se queste si erano ridotte in maniera statisticamente non significativa

1. French N et al. *Lancet*. 2000;355:2106-2111.

2. French N et al. *N Engl J Med*. 2010;362:812-822.

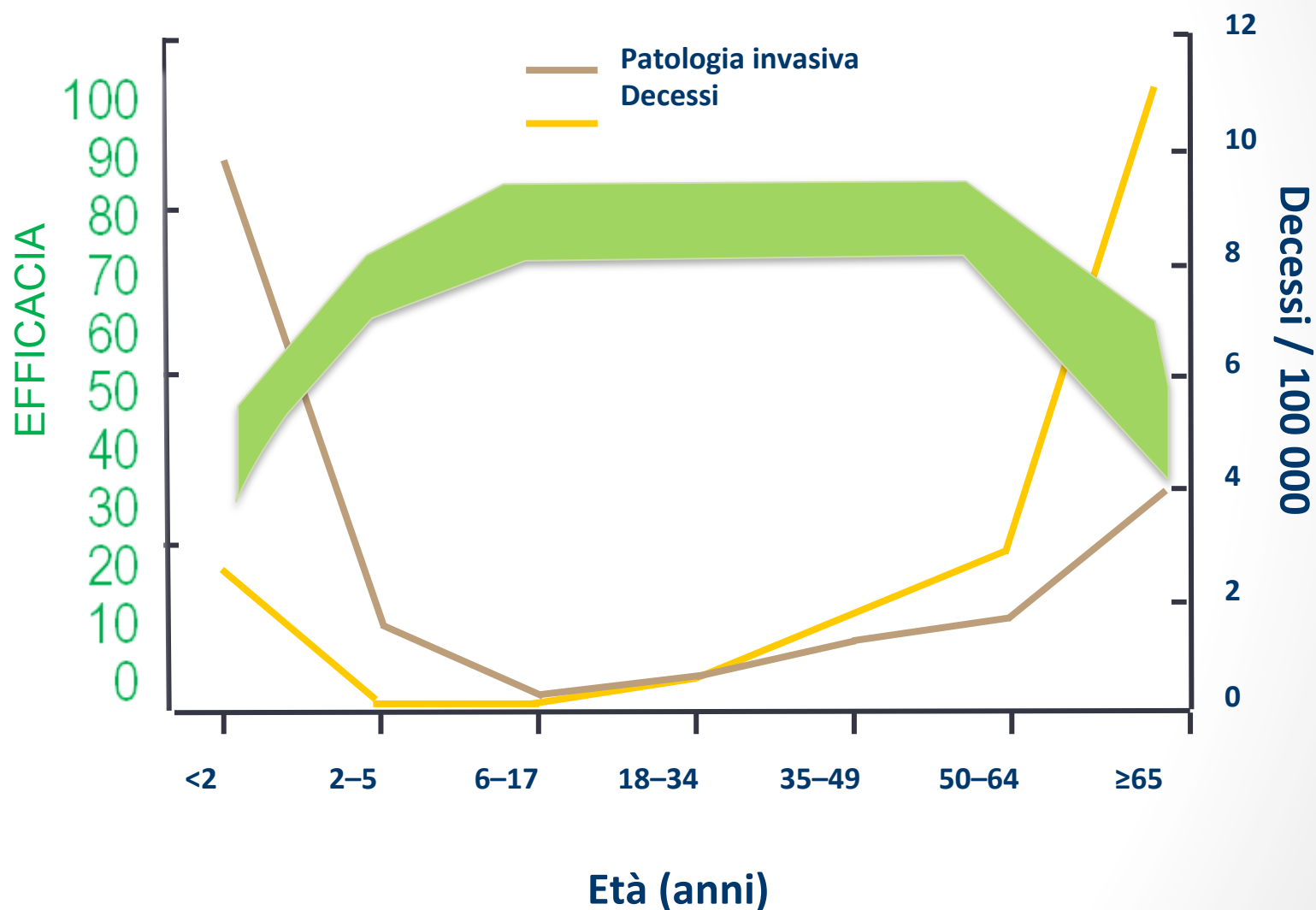
L'efficacia sul campo (effectiveness) di PPV23 appare diminuire tra gli immunocompetenti più anziani



Efficacia di PPv23 nell'adulto. Sono riportati i valori stimati (con i relativi intervalli di confidenza al 95%) per l'efficacia sul campo della vaccinazione con PPV23 alle diverse età. Per ogni fascia di età sono riportate tre stime: entro 3 anni, tra 3 e 5 anni ed oltre 5 anni dalla vaccinazione

Pertanto, anche tra i soggetti apparentemente immunocompetenti, si evince che vi è un calo notevole dell'efficacia del vaccino polisaccaridico mano a mano che ci si allontana dalla data di esecuzione della vaccinazione e, soprattutto in funzione del crescere dell'età.

In definitiva il PPV23 funziona bene sugli immunocompetenti ma alle età nelle quali vi è minore rischio di MPI





**World Health
Organization**

Organisation mondiale de la Santé

Weekly epidemiological record Relevé épidémiologique hebdomadaire

17 OCTOBER 2008, 83rd YEAR / 17 OCTOBRE 2008, 83^e ANNÉE
No. 42, 2008, 83, 373–384
<http://www.who.int/wer>

23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine

WHO position paper

Maternal immunization

Insufficient evidence of a beneficial effect precludes recommending routine PPV23 vaccination of pregnant or breastfeeding women in order to prevent pneumococcal disease in infants during the first few months of life.⁴⁷

Pneumococcal vaccines should, in general, be deferred during pregnancy, particularly during the first trimester, because their effect on the fetus has not been fully evaluated. However, no adverse consequences have been reported among newborns whose mothers were given PPV23 during pregnancy. In countries that routinely administer PCV23 to individuals with identified risk factors for pneumococcal disease (see above), women considered to be in urgent need of this vaccine may be vaccinated even during pregnancy.

WHO position on the use of PPV23

Many industrialized countries recommend PPV23 immunization of their elderly and other high-risk groups.^{26, 27} In resource-limited settings where there are many competing health priorities, the evidence does not support routine immunization of the elderly and high-risk populations with PPV23. Given the substantial effects of herd immunity in adult age groups following routine infant immunization with PCV7, a higher priority should be given to introducing and maintaining high coverage of infants with PCV7. Countries considering introducing PPV23 to elderly or other high-risk populations will need to develop strategies for reaching these target populations.

There is a need for more efficacious conjugated vaccines or other types of vaccines covering the majority of the pneumococcal serotypes that cause serious disease in older children and adults worldwide, and that frequently are also responsible for resistance to commonly used antimicrobial drugs. WHO supports the ongoing efforts to develop such products. ■

Per questo motivo l'OMS, pur riconoscendo il ruolo di PPV23 nella prevenzione delle MPI nell'immunocompetente adulto, rimarcava la necessità di sviluppare vaccini di nuova generazione coniugati, che fossero in grado di allargare la protezione oltre che ai bambini anche gli adulti immunodeficienti o con un calo della risposta immune per immunosenescenza



MMGE
VACCINAZIONI



VANTAGGI DEI VACCINI ANTI-PNEUMOCOCCICI CONIUGATI

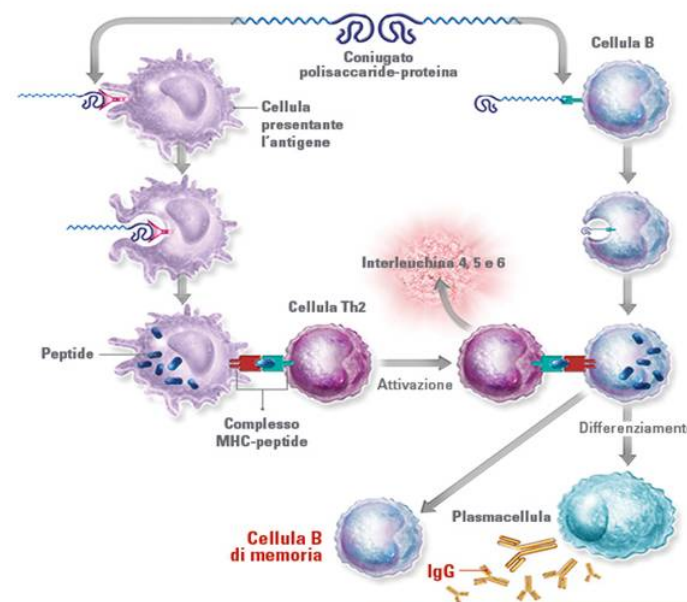
I vaccini coniugati attivano entrambe le risposte innata e adattativa del sistema immunitario di un individuo portando alla produzione di anticorpi di classe IgG a più alta affinità per l'antigene ed alla formazione di cellule della memoria garantendo una risposta secondaria. Inoltre producono anticorpi di tipo secretorio che a livello delle mucose diminuiscono la possibilità di carriage.

I vaccini coniugati sono infatti in grado di ovviare ai problemi propri di quelli polisaccaridici puri.

polisaccaridici puri

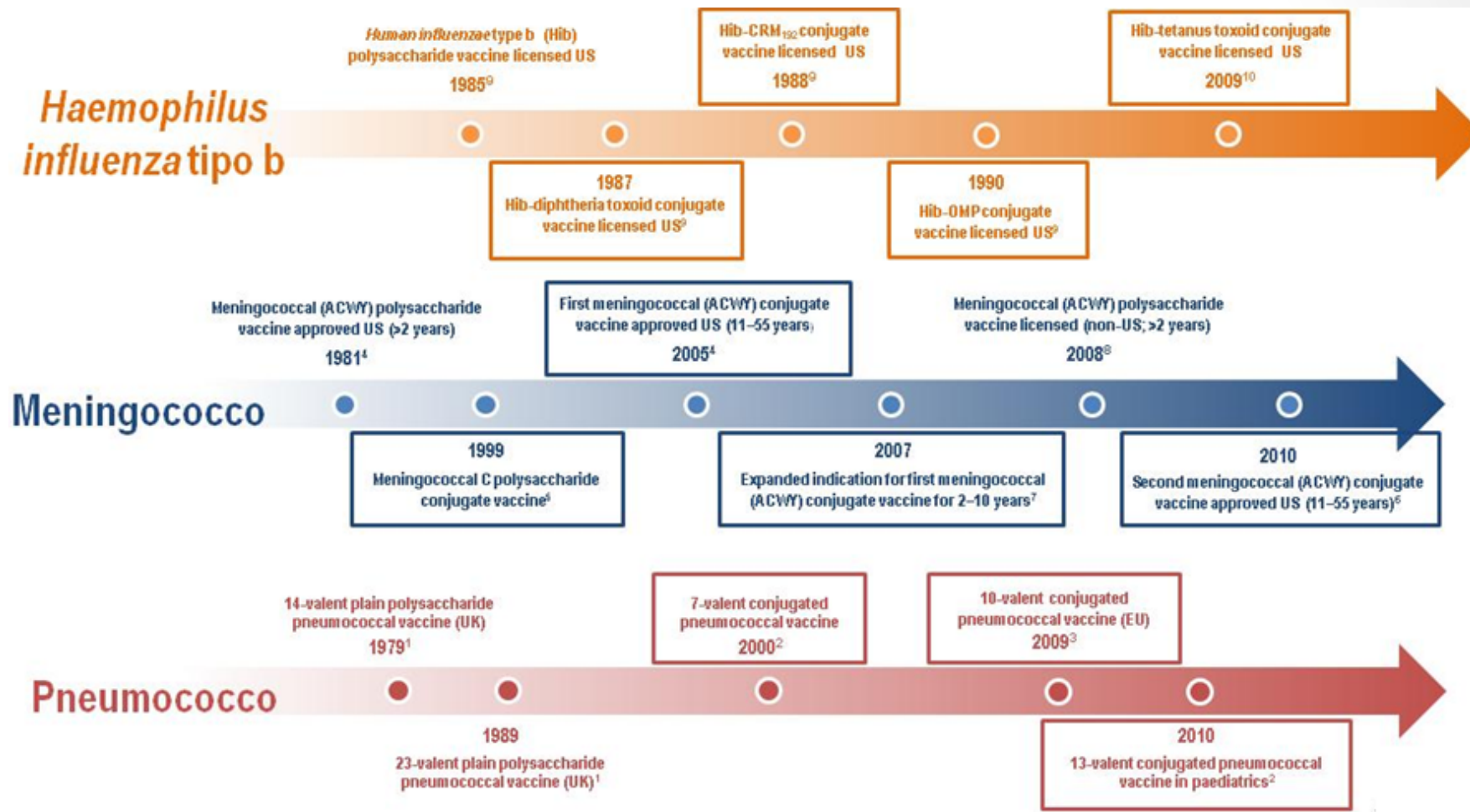


polisaccaridici coniugati



Risposta anticorpale agli antigeni coniugati alle proteine da parte del sistema immunitario ospite

Lo sviluppo dei vaccini coniugati



1. Kyaw MH, et al. *Proc R Coll Physicians Edinb* 2001;31:124-133.
2. Immunization Action Coalition (Pneumococcal). <http://www.immunize.org/catg.d/p4213.pdf>.
3. Synflorix, GlaxoSmithKline. Press release. http://www.gsk.com/media/pressreleases/2009/2009_pressrelease_10039.htm.
4. Committee on Infectious Diseases. *Pediatrics* 2005;116:496–505.
5. MENINGITEC® Product Monograph. Pfizer Inc.
6. Immunization Action Coalition (Meningococcal). <http://www.immunize.org/catg.d/p4210.pdf>.
7. FDA approval letter (Menactra®). <http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/ucm131174.htm>. Accessed January 2011.
8. ACWY Vax. Summary of Product Characteristics. GlaxoSmithKline.
9. Adams WG, et al. *JAMA* 1993;269:221–226.
10. FDA approval letter (Hiberix). <http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/ucm179531.htm>.

- Lo sviluppo del vaccino pneumococcico coniugato ha seguito l'esperienza dei quelli contro *Haemophilus influenzae* tipo B e antimeningococcico C.
- In particolare il primo vaccino pneumococcico coniugato è stato un 7 valente contenente i sierotipi che causavano la maggior parte delle MPI dei bambini negli USA (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F e 23F), autorizzato in quel paese nel 2000 e poi anche in Europa. In questo vaccino i 7 polisaccaridi erano legati alla proteina CRM 197, un mutante non tossico della tossina difterica, usato con successo sia per il vaccino anti *Haemophilus* che per l'antimeningococcico. Successivamente è stato realizzato un 10-valente, con aggiunta dei sierotipi (1, 5 e 7F) e infine un 13-valente aggiungendo anche i sierotipi 3, 6A e 19A.

ESPERIENZA CON PCV7: IMPATTO SULLE PATOLOGIE PNEUMOCOCCICHE

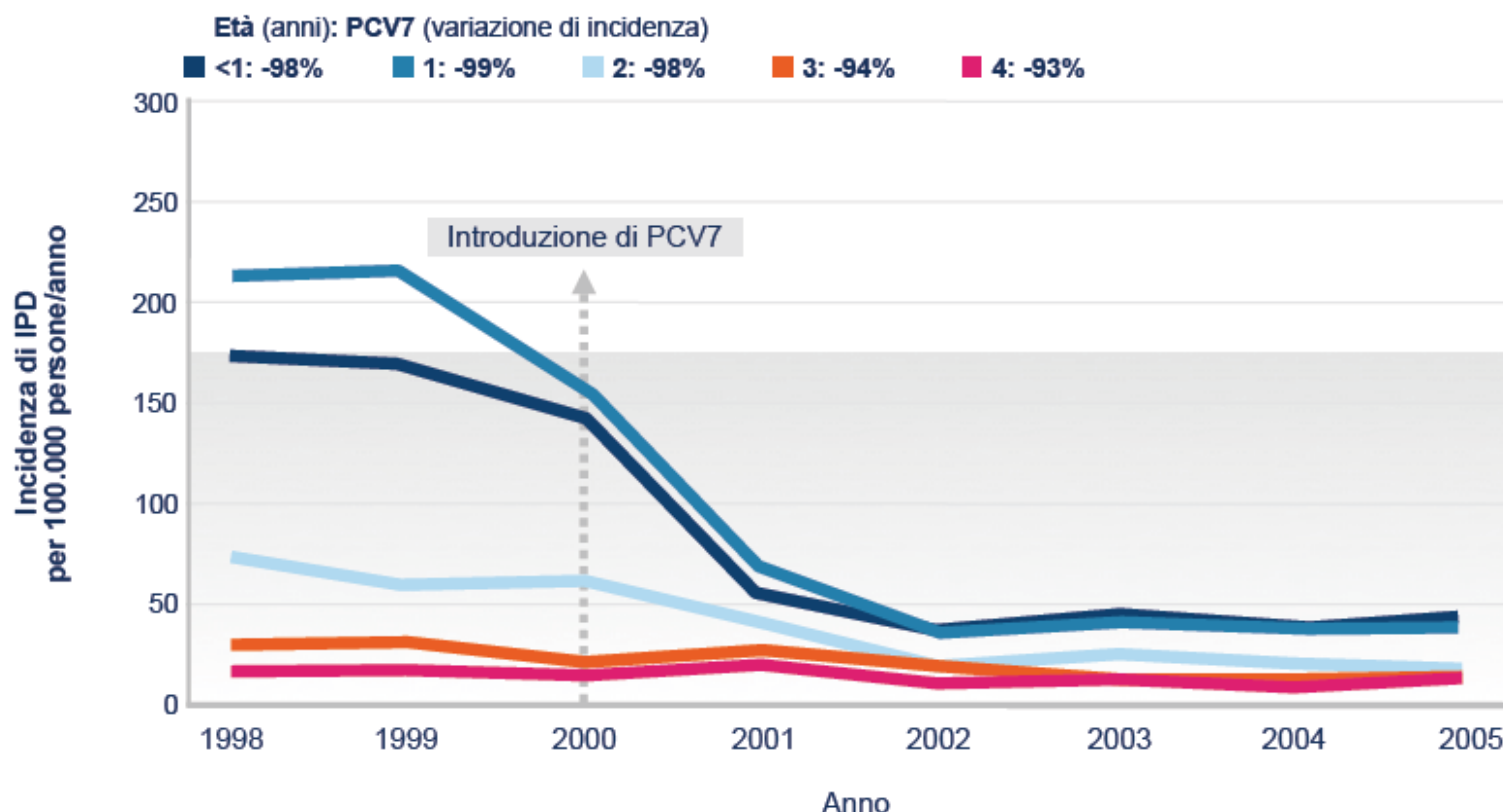


**M
M
G
E
V
A
C
C
I
N
A
Z
I
O
N
I**



Malattia invasiva da pneumococco (MIP): variazione dei tassi di incidenza in bambini <5 anni, prima (1998-1999) e dopo (2000-2005) l'introduzione di PCV7 negli Stati Uniti d'America

schedula 3+1 – bambini < 5 anni



L'incidenza complessiva di IPD da sierotipi vaccinali è risultata significativamente più bassa nel 2005 rispetto al 1998-1999 in tutti i gruppi di età analizzati. Il declino maggiore è stato osservato nei bambini di 1 anno, cioè nel gruppo di età con incidenza basale di IPD da sierotipi vaccinali più alta.

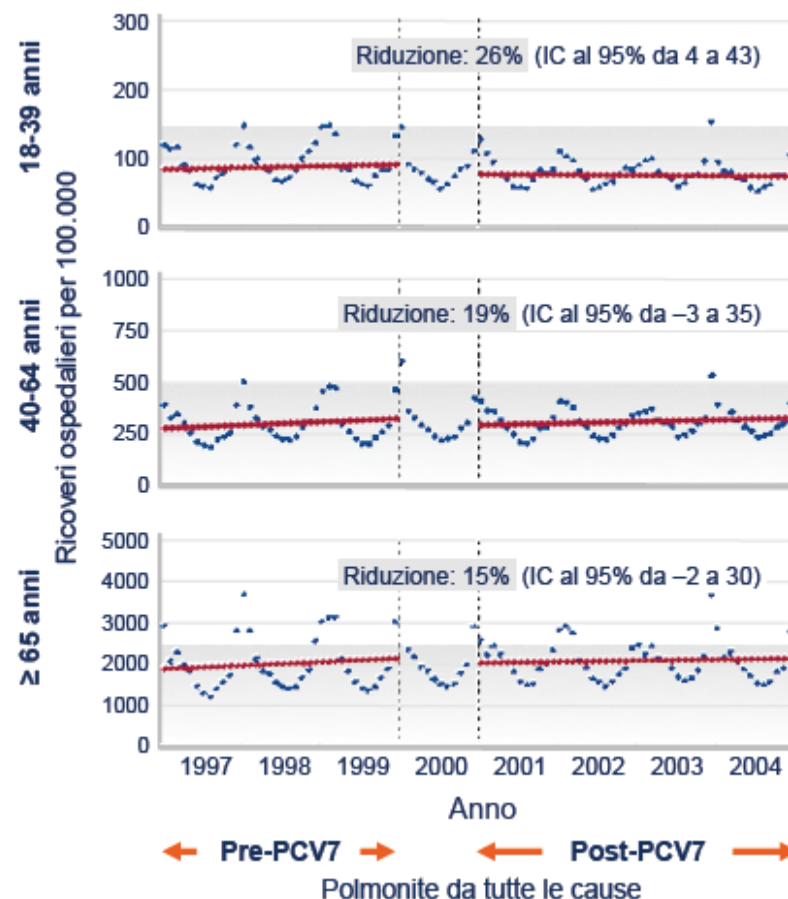
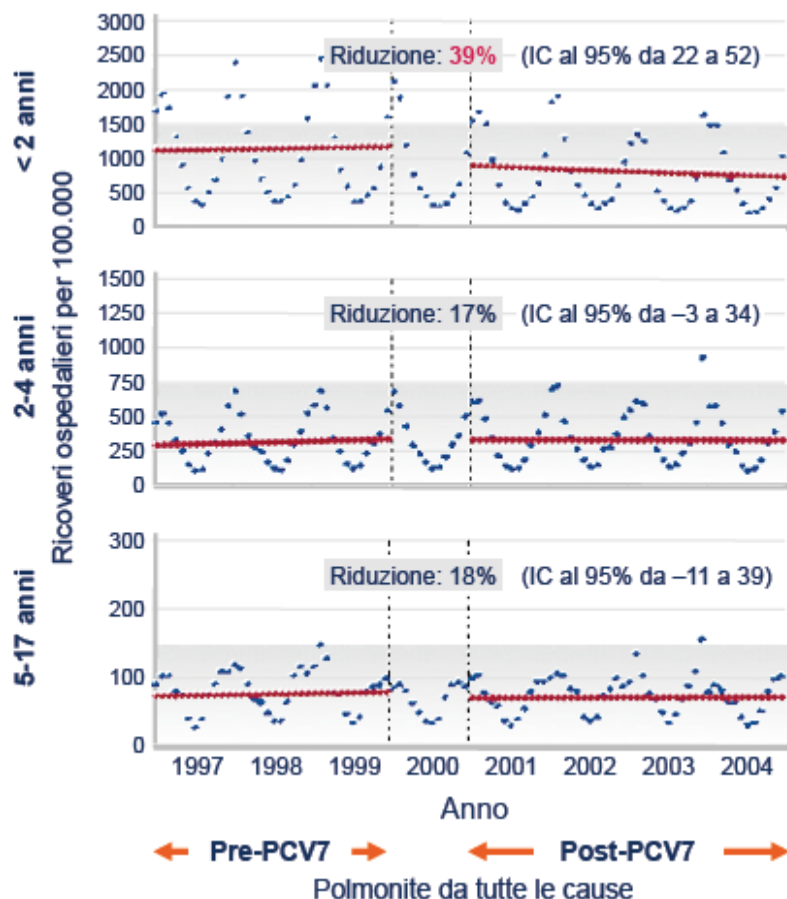
Modificata da: MMWR 2008;57(6):144-8.

Dopo l'introduzione della vaccinazione con PCV7 negli USA si è assistito ad un drammatico calo delle malattie invasive nei bambini <5 anni

Ricoveri ospedalieri mensili per CAP da tutte le cause prima (1997-1999) e dopo (2001-2004) l'introduzione di PCV7 (dati USA)



schedula 3+1 - tutte le età



Alla fine del 2004, i tassi di ricovero per **CAP da tutte le cause** sono risultati **ridotti del 39% nei bambini < 2 anni**, che costituivano la popolazione target del programma vaccinale; è stata inoltre osservata una riduzione significativa (26%) di questi tassi nella fascia di età 18-39 anni, cioè quella con maggiore percentuale di CAP pneumococciche

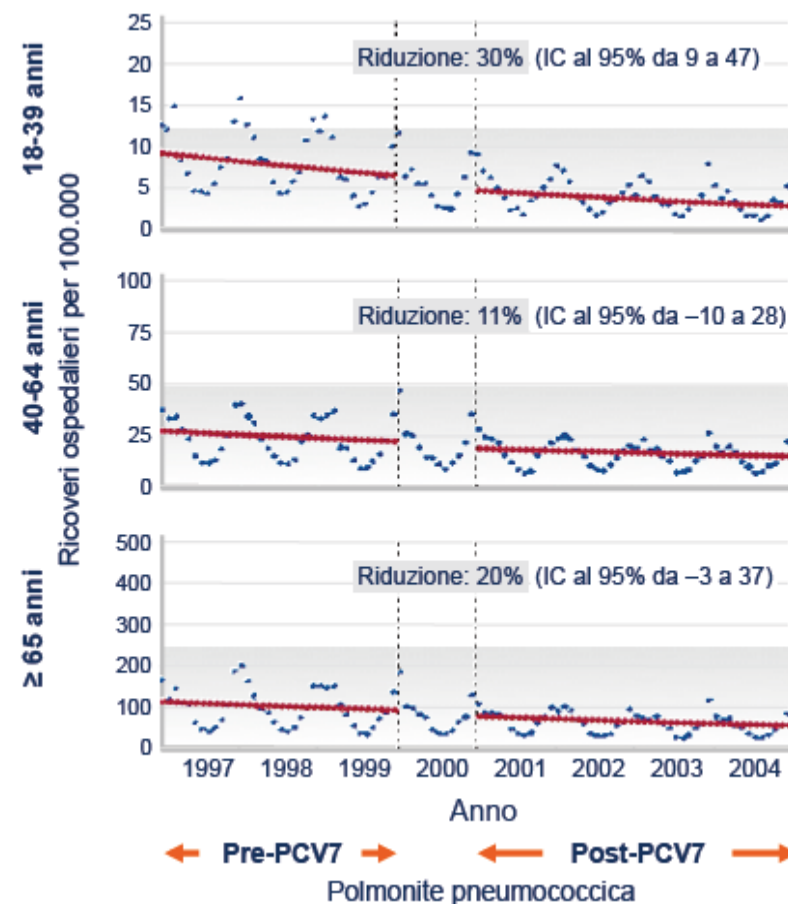
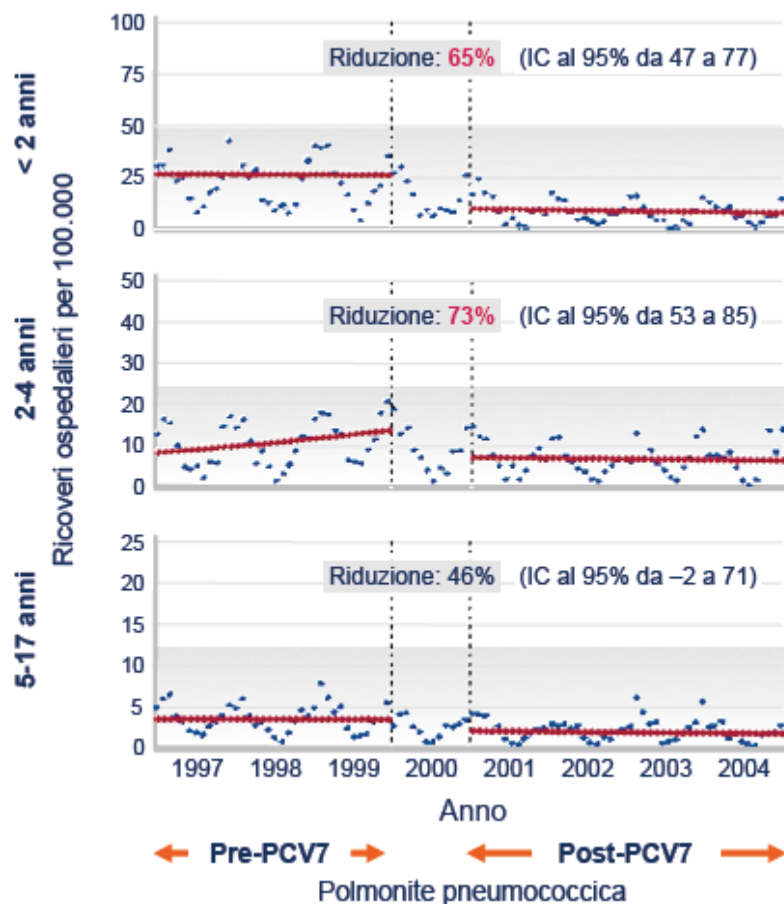
Modificata da: Grijalva CG, et al. Lancet 2007;369(9568):1179-86

Analoghi risultati sono stati osservati per le CAP negli USA...

Ricoveri ospedalieri mensili per CAP pneumococcica prima (1997-1999) e dopo (2001-2004) l'introduzione di PCV7 (dati USA)



schedula 3+1 - tutte le età



Alla fine del 2004, i tassi di ricovero per CAP pneumococcica sono risultati ridotti del 65% nei bambini < 2 anni e del 73% in quelli di 2-4 anni; è stata inoltre osservata una riduzione significativa (30%) nella fascia di età 18-39 anni, che include i genitori dei soggetti vaccinati, suggerendo un effetto di immunità di gregge da parte di PCV7

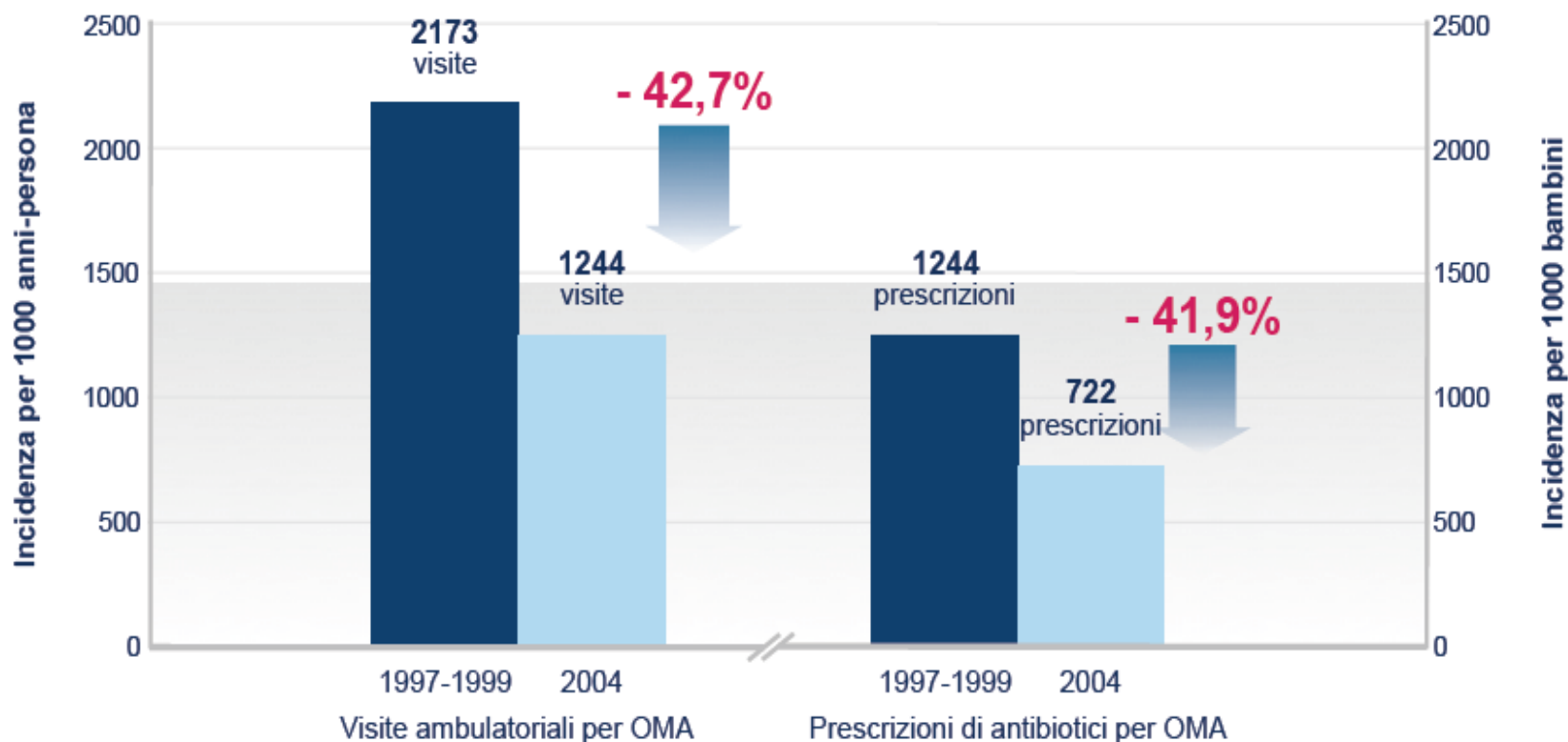
Modificata da: Grijalva CG, et al. Lancet 2007;369(9568):1179-86

...ed in particolare per le CAP di accertata origine pneumococcica.

OMA: efficacia di PCV7 nel ridurre le visite ambulatoriali e le prescrizioni di antibiotici in bambini < 2 anni (dati USA)



schedula 3+1 - bambini < 2 anni



Le visite ambulatoriali e le prescrizioni di antibiotici per OMA hanno mostrato una riduzione maggiore dell'atteso (sulla base di stime di efficacia effettuate in trial clinici prima della sua approvazione) dopo l'introduzione di PCV7 nel calendario vaccinale

Modificata da: Zhou F, et al. Pediatrics 2008;121(2):253-60.

Naturalmente si è osservata una riduzione anche delle malattie non invasive come l'otite media acuta (OMA).

EFFETTO INDIRETTO (Herd Protection)

PCV7 protegge anche i non vaccinati

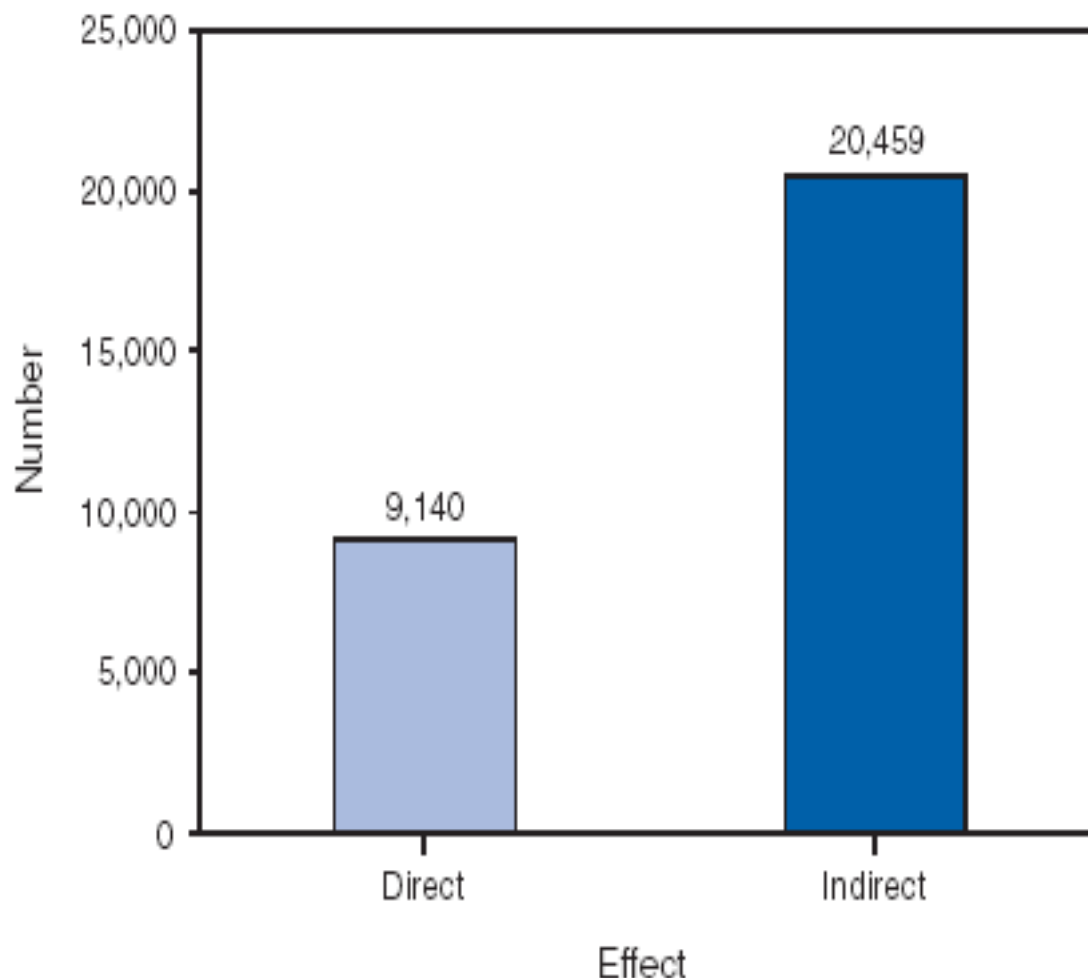
Età	MPI Tutti I sierotipi	MPI Sierotipi vaccinali
<90 giorni	↓ 40%	↓ 67%
18-49 [†]	↓ 39%	↓ 88%
50-64 [†]	↓ 14%	↓ 84%
65-79 [†]	↓ 32%	↓ 88%
80+ [†]	↓ 42%	↓ 90%

[†]2000-2006, risultati preliminari

Il vaccino PCV7 nei bambini, oltre a proteggere questi, mostra anche una riduzione della patologia invasiva nei soggetti di età più avanzata non vaccinati. Questa esternalità positiva è attribuibile alla ridotta circolazione degli pneumococchi per una riduzione del carriage dei sierotipi vaccinali da parte dei bambini vaccinati

Poehling, KA. *JAMA* 2006;295:1668-1674.
 Pilishvili T. Presented at 45th Annual IDSA;
 October 4-7, 2007; San Diego, CA.

Numero di casi di MPI da sierotipi vaccinali prevenute



Per ogni caso di MPI da sierotipo vaccinale prevenuta in un bambino vaccinato con PCV7, altri 2 casi sono stati prevenuti in soggetti non vaccinati

I risultati della effectiveness (**efficacia** sul campo) sono andati ben oltre la efficacy (efficacia clinica misurata nei trial pre commercializzazione) grazie all'effetto di protezione indiretta, o di gregge (herd protection), indotto dal vaccino coniugato.

Ulteriori vantaggi del PCV7

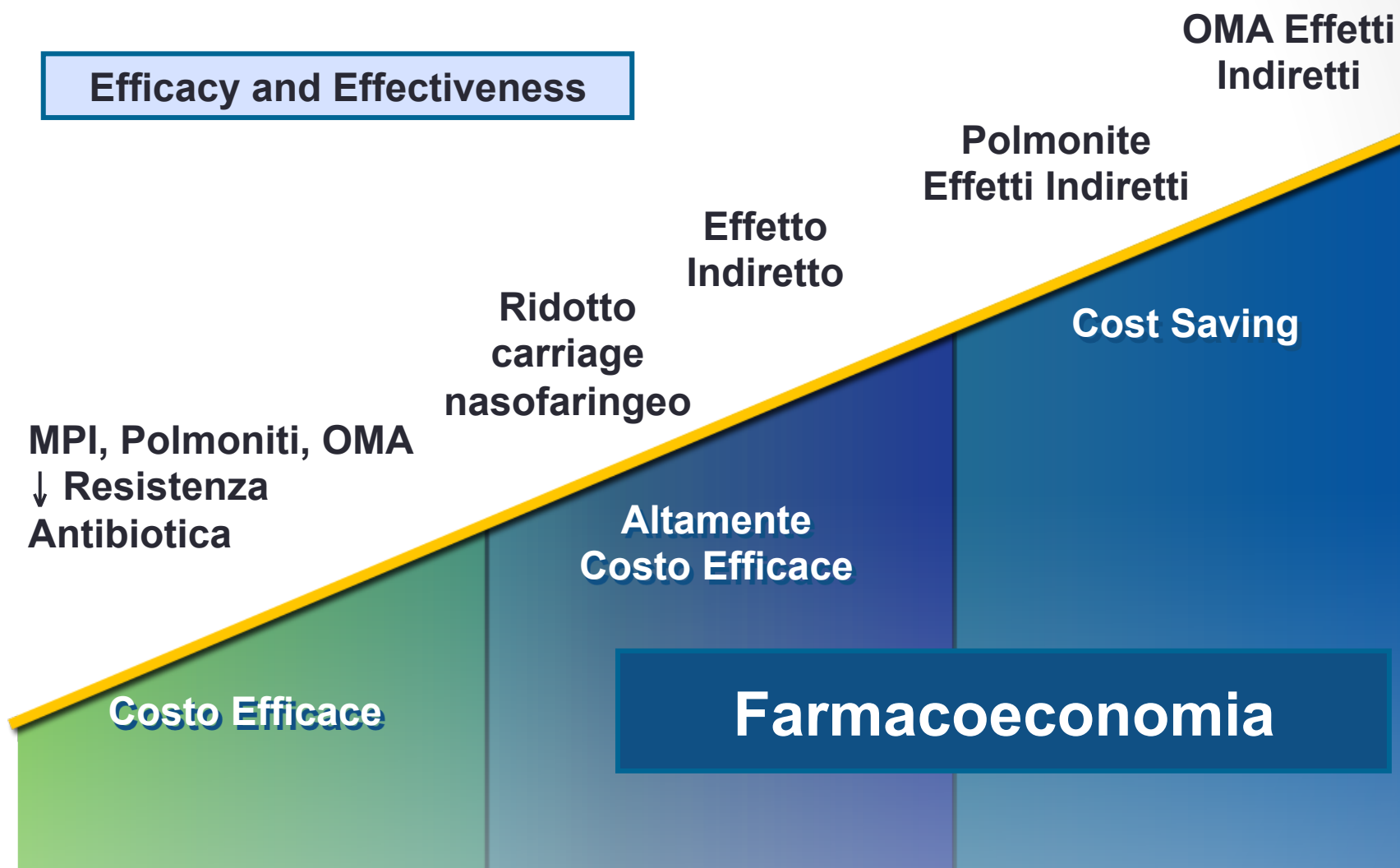
I sierotipi vaccinali protetti dal PCV7 non solo sono quelli maggiormente coinvolti nelle malattie invasive e non invasive, ma sono anche quelli caratterizzati dall'essere maggiormente portatori di geni di resistenza agli antibiotici.

Ne consegue che la loro diminuzione in seguito alla vaccinazione consente di razionalizzare l'uso degli antibiotici, con conseguente riduzione del fenomeno della resistenza in altri patogeni e riduzione dei costi sanitari.

L'efficacia del PCV7 ha importanti risvolti economici



M
M
G
E
V
A
C
C
I
N
A
Z
I
O
N
I



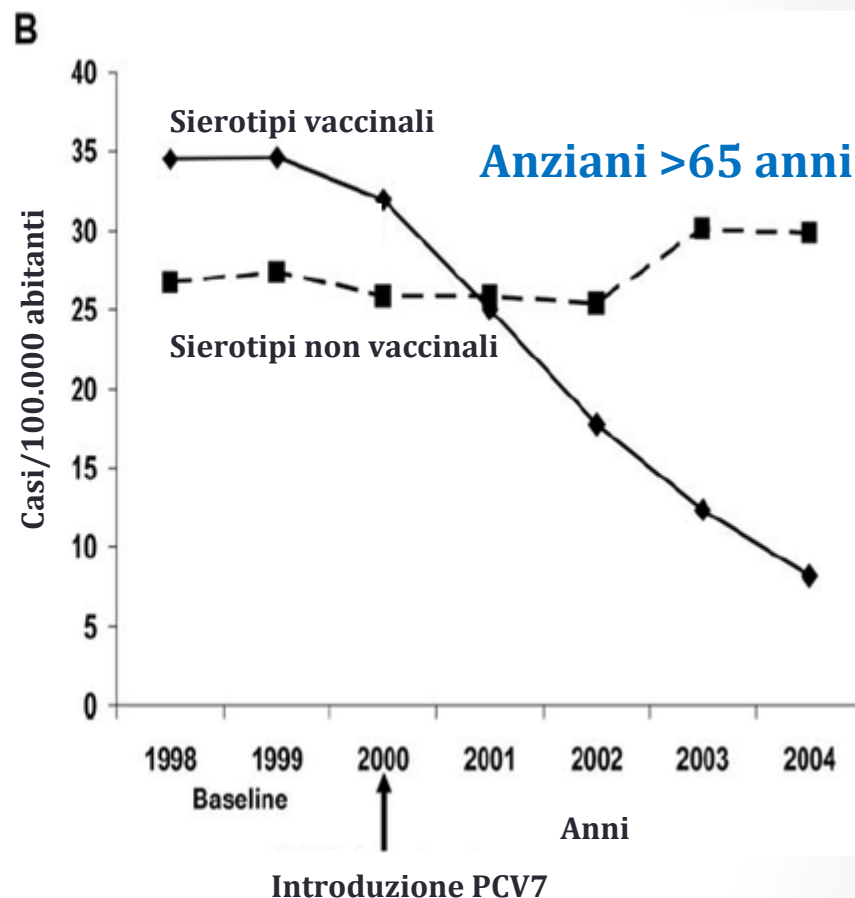
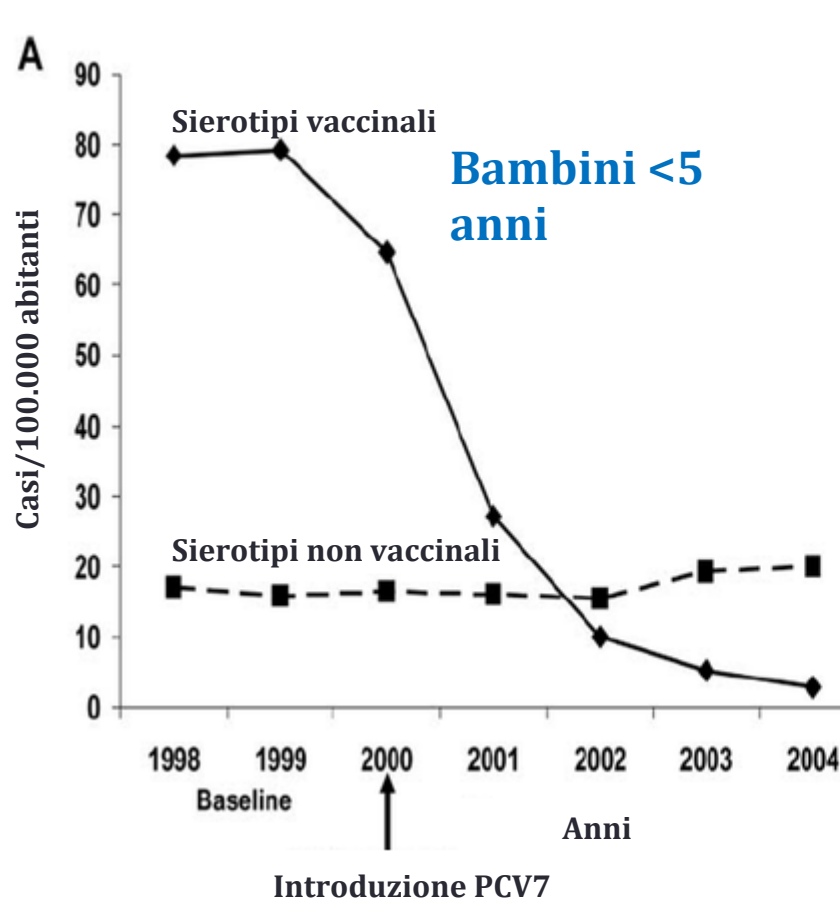
I risvolti farmaeconomici dell'efficacia vaccinale vanno da un vantaggioso risultato di costo efficacia dimostrato considerando la sola protezione diretta, fino ad essere addirittura cost-saving se si considerano i benefici indiretti.

IL ROVESCIO DELLA MEDAGLIA

ESISTE PERO' UN
OICSEVOR
DELLA MEDAGLIA



L'entità del Replacement bambini <5 anni vs anziani >65



Dopo l'introduzione del PCV7 si è osservato un parziale replacement (sostituzione) dei sierotipi circolanti. Questo replacement è stato più marcato negli adulti, ma in ogni caso non ha controbilanciato la riduzione dei casi prevenuti dal vaccino.

Changing Trends in Antimicrobial Resistance and Serotypes of *Streptococcus pneumoniae* Isolates in Asian Countries: an Asian Network for Surveillance of Resistant Pathogens (ANSORP) Study

So Hyun Kim,^a Jae-Hoon Song,^{a,b} Doo Ryeon Chung,^b Visanu Thamlikitkul,^c Yonghong Yang,^d Hui Wang,^{e,f} Min Lu,^f Thomas Man-kit So,^g Po-Ren Hsueh,^h Rohani M. Yasin,ⁱ Cella C. Carlos,^j Hung Van Pham,^k M. K. Lalitha,^l Nobuyuki Shiono,^m Jennifer Perera,ⁿ Atef M. Shibl,^o Jin Yang Baek,^a Cheol-In Kang,^b Kwan Soo Ko,^{a,p} and Kyong Ran Peck^b
on behalf of the ANSORP Study Group



MMGE VACCINAZIONI



Serotype distribution and antimicrobial susceptibilities of nasopharyngeal isolates of *Streptococcus pneumoniae* from healthy children in the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine era

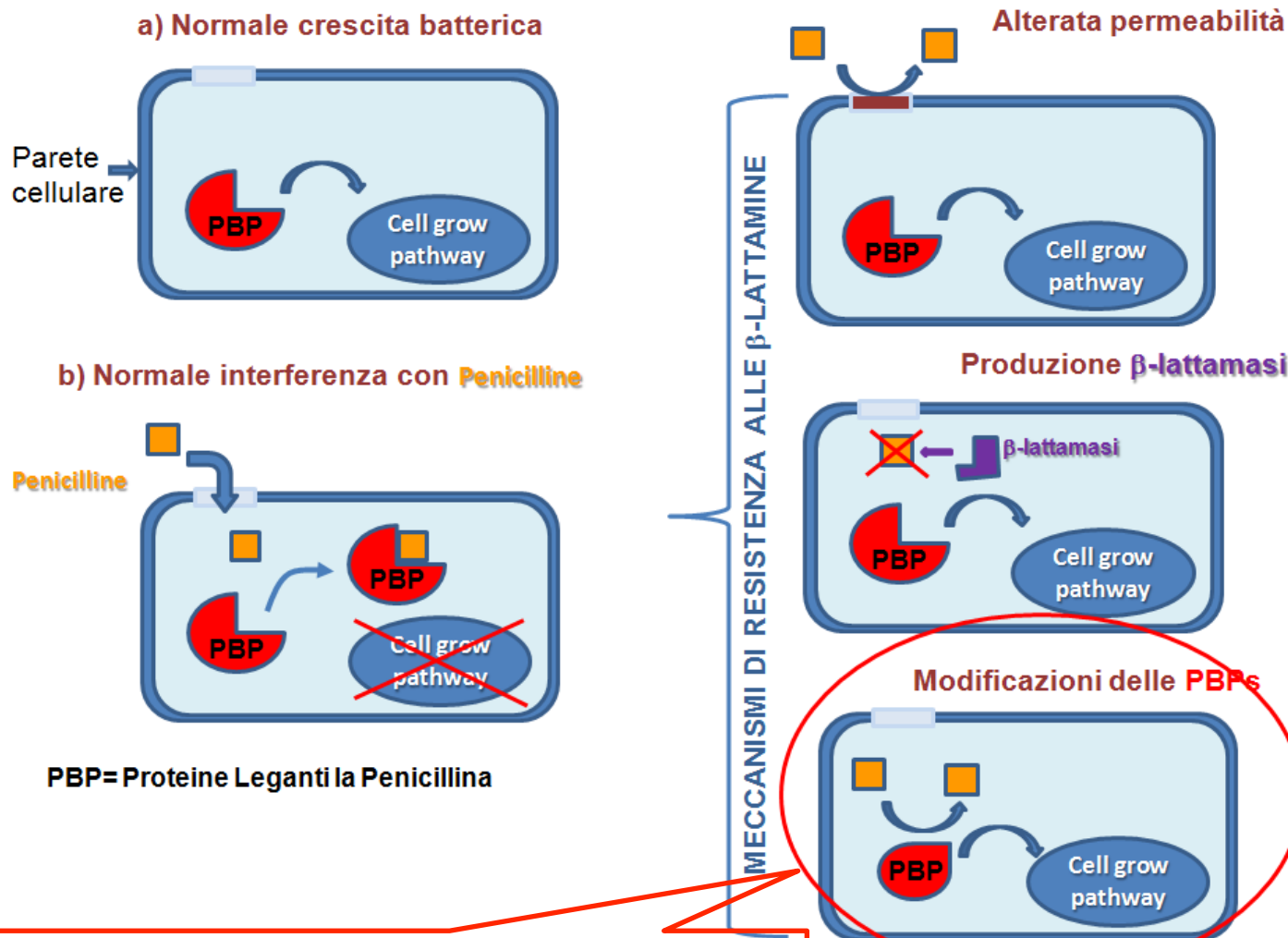
Zuccotti G, Mameli C, Daprai L, Garlaschi ML, Dilillo D, Bedogni G, Faccini M5, Gramegna M, Torresani E; PneuMi Study Group (PMSG).

Vaccine. 2014 Jan 23;32(5):527-34. doi: 10.1016/j.vaccine.2013.12.003. Epub 2013 Dec 14.



Questo replacement è stato a carico dei sierotipi 3, 6A e 19A, ma soprattutto di 19A. Un sierotipo correlato con geni di resistenza agli antibiotici, che avevano pertanto agito da fattore di selezione. Infatti studi epidemiologici evidenziano che era già in atto un'espansione clonale di questo sierotipo prima dell'introduzione della vaccinazione, la quale, peraltro ha contribuito ad alimentare il fenomeno emergente.

ESISTONO DIVERSI MECCANISMI DI RESISTENZA BATTERICA ALLE PENICILLINE



PBP= Proteine Leganti la Penicillina

Pneumococco media la resistenza attraverso diverse PBPs a bassa affinità

Chambers HF, JID 1999

Impact of Amoxicillin on Pneumococcal Colonization Compared With Other Therapies for Acute Otitis Media

Philip Toltzis, MD, Michael Dul, PhD, Mary Ann O'Riordan, MS, Hasida Toltzis, MS, and Jeffrey L. Blumer, PhD, MD

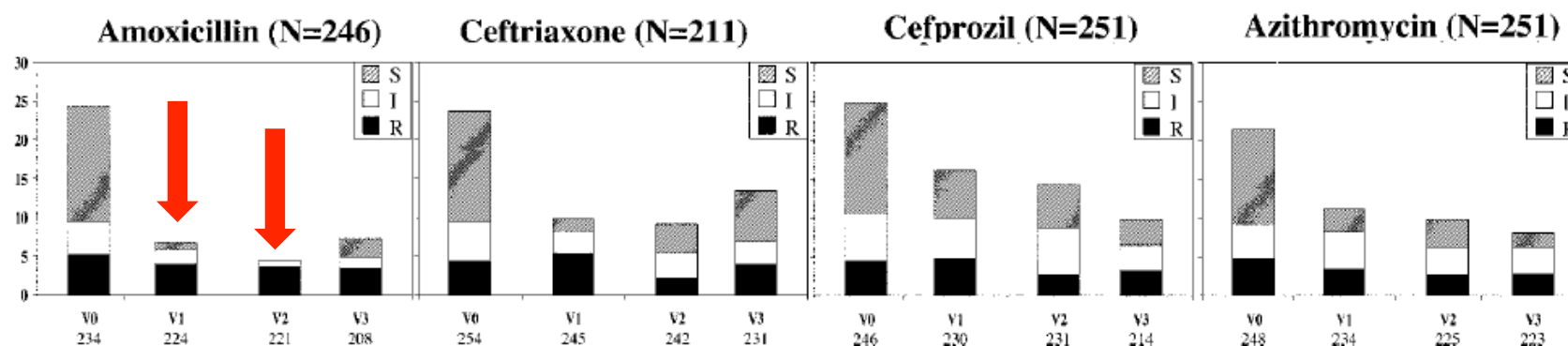


MMGE VACCINAZIONI



Conclusions:

Treatment with amoxicillin for acute otitis media resulted in a larger shift toward nonsusceptible organism colonization among those children still colonized postexposure than did treatment with 3 comparison agents. This phenomenon raises theoretical concerns that at the population level, amoxicillin produces conditions that promote the dissemination of the nonsusceptible phenotype more readily than other outpatient antibiotics. Confirmation of these results requires further study.



Questo meccanismo spiega come mai la resistenza nei confronti delle penicilline avvenga in maniera radicale portando in tempi brevissimi alla selezione di ceppi resistenti

Il vasto utilizzo di vaccini a più ampio spettro sierotipico che includano anche i sierotipi maggiormente portatori di resistenze contribuisce in due modi al controllo dell'antibioticoresistenza:

- a)direttamente, prevenendo la diffusione degli stipiti resistenti
- b)Indirettamente, in quanto i medici, in particolare in campo pediatrico, grazie al controllo vaccinale delle temibili malattie batteriche invasive (da emofilo, da meningococco e da pneumococco) sono portati con maggiore serenità a limitare l'uso degli antibiotici ai casi che effettivamente ne necessitano; si ha infatti la possibilità di allungare il tempo di osservazione clinica senza la spada di Damocle della sepsi da questi patogeni

NON E' UN CASO CHE I CDC ABBIANO COLLOCATO LA VACCINAZIONE AL PRIMO POSTO TRA LE STRATEGIE PER PREVENIRE LA RESISTENZA BATTERICA



Campaign to Prevent Antimicrobial Resistance in Healthcare Settings

12 Steps to Prevent Antimicrobial Resistance: Hospitalized Adults

- 12 Contain your contagion
- 11 Isolate the pathogen
- 10 Stop treatment when cured
- 9 Know when to say "no" to vanco
- 8 Treat infection, not colonization
- 7 Treat infection, not contamination
- 6 Use local data
- 5 Practice antimicrobial control
- 4 Access the experts
- 3 Target the pathogen
- 2 Get the catheters out
- 1 Vaccinate

Prevent Transmission

Use Antimicrobials Wisely

Diagnose and Treat Effectively

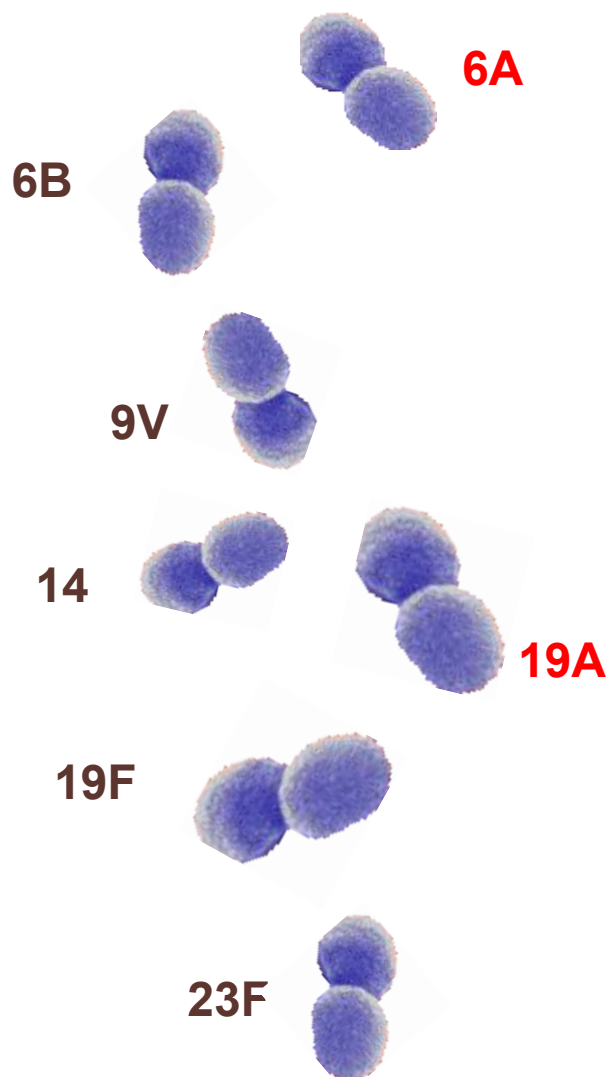
Prevent Infection



SIEROTIPI DI PNEUMOCOCCI MAGGIORMENTE ASSOCIATI ALLA RESISTENZA ALLA PENICILLINA



**SIEROTIPI
CONTENUTI
NEL PCV7
(oltre al 4 ed al
18C)**



**SIEROTIPI
AGGIUNTIVI
CONTENUTI
NEL PCV7
(oltre a 1, 3, 5, 7F)**

PCV7 vs PCV10 e PCV13: sierotipi aggiuntivi



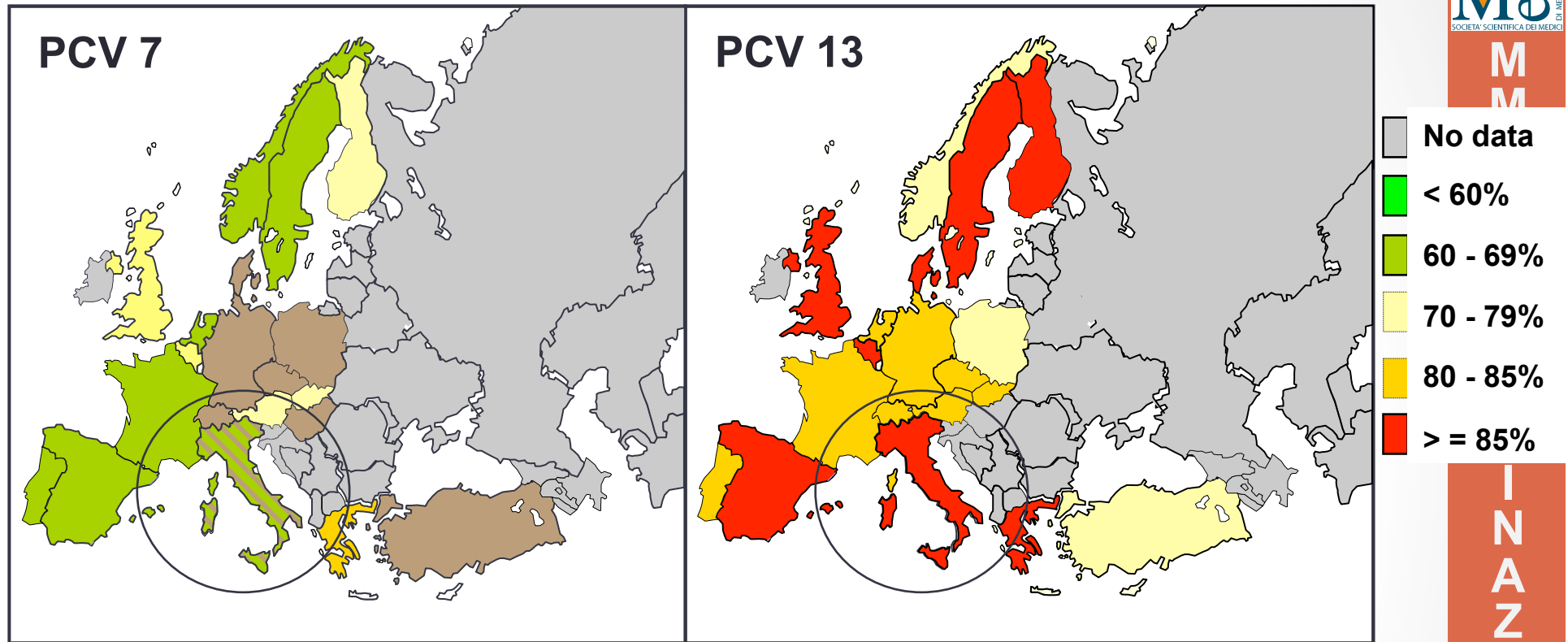
PCV7	4	6B	9V	14	18C	19F	23F								
PCV10	4	6B	9V	14	18C	19F	23F	1		5		7F			
PCV13	4	6B	9V	14	18C	19F	23F	1	3	5	6A	7F	19A		

PCV13 contiene la stessa proteina carrier del PCV7– CRM₁₉₇

Ma soprattutto contiene il 19A, sierotipo che mostrava un'espansione clonale e resistenza agli antibiotici

Copertura dei sierotipi vaccinali in Europa

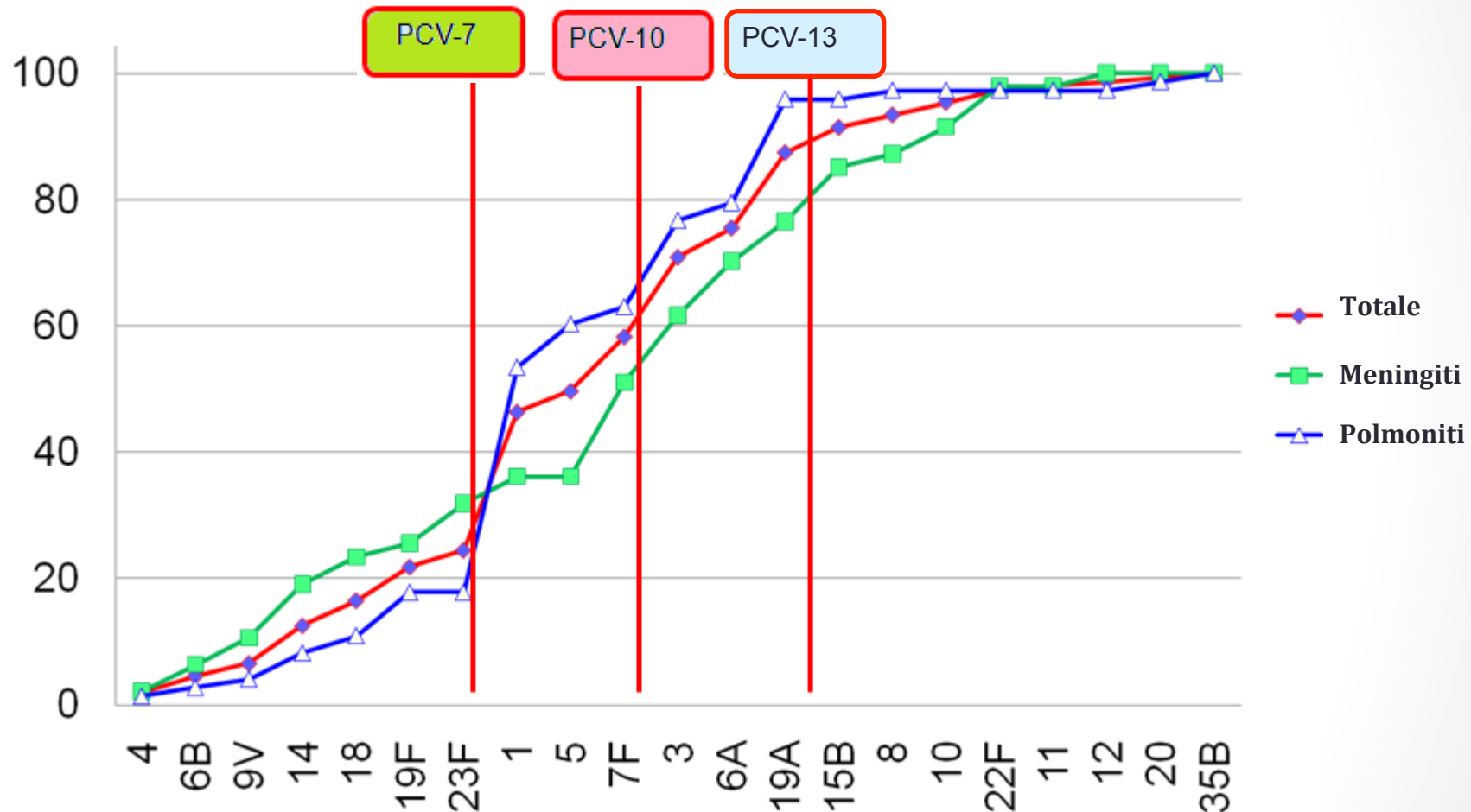
bambini < 5 anni



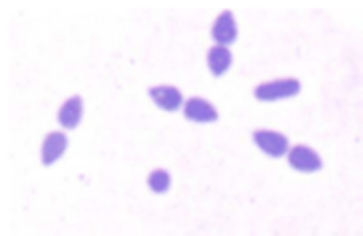
Rendi-Wagner et al. J Antimicrob Chemother 2004;53:826–31; Vergison et al. Pediatrics 2006;118:e801–9; Motlova et al. Epidemiol Infect 2009;137(4):562–9; Harboe et al. Vaccine 2008;26:3765–71; Hanage et al. Infect Immun 2005;73:431–5; Varon & Gutmann. Centre National de Référence des Pneumocoques (CNRP) Rapport d'activité 2007, epidemiology 2006. 2007; Van der Linden and RR Reinert. Effects of the National Immunization Program for Prevenar (PCV7) on IPD in children in Germany. (Personal communication) 2008; Zissis et al. Eur J Pediatr 2004;163:364–8; Meszner Z, Laszlo S. Prospective evaluation of the incidence of IPD (invasive pneumococcal disease), the serotypes and resistance of Streptococcus pneumoniae isolates in hospitalised Hungarian children <5y. Two years observational study. European Society for Paediatric Infectious Disease; Valencia, Spain; 2006; Pantosti et al Microb Drug Resist 2003;9(Suppl 1):S61–8; van der Ende A. Epidemiology of invasive pneumococcal disease in the Netherlands, June 1, 2004 to June 1, 2007. Report 2008. Dept of Medical Microbiology and the Netherlands Reference Laboratory for Bacterial Meningitis, Center for Infection and Immunity Amsterdam, Academic Medical Center Amsterdam, the Netherlands; Vestheim et al. Vaccine. 2008;26:3277; Grzesiowski et al. Infectious Diseases Society of America; San Diego, CA; 2007; Serrano et al. Clin Microbiol Infect 2004;10:652–6; Simurka P, Dluholucky S, Trupl J, Hupkova H. Invasive pneumococcal disease in children up to 5 years of age in Slovakia. Detsy Lekar 2005;2:19–23; Paragi et al. Vaccine 2003;21:4708–14; Barricarte et al. Clin Infect Dis 2007;44:1436–41; Kronenberg et al. J Clin Microbiol 2006;44:2032–8; Mühlemann K. Pneumokokkenkrankungen 2006, Bundesamt fuer Gesundheit, Bulletin 49 07. 2007; Yalcin et al. Eur J Pediatr 2006;165:654–7; Sleeman KL et al. J Infect Dis 2006;194:682–8. 0



Copertura potenziale di 3 differenti PCV sulle MPI di bambini italiani



Azzari C et al. PLoS One. 2010 Feb 19;5(2):e9282
Resti M et al. Clin Infect Dis. 2010 Nov 1;51(9):1042-9



Sierotipi

- 1
- 2
- 3
- 4
- 5
- 6A, 6B, 6C, 6D
- 7A, 7B, 7C, 7F
- 8
- 9A, 9L, 9N, 9V
- 10A, 10B, 10C, 10F
- 11A, 11B, 11C, 11D, 11E, 11F
- 12A, 12B, 12F
- 13
- 14
- 15A, 15B, 15C, 15F
- 16A, 16F
- 17A, 17F
- 18A, 18B, 18C, 18F
- 19A, 19B, 19C, 19F
- 20
- 21
- 22A, 22F
- 23A, 23B, 23F
- 24A, 24B, 24F
- 25A, 25F
- 27
- 28A, 28F
- 29
- 31
- 32A, 32F
- 33A, 33B, 33C, 33D, 33F
- 34
- 35A, 35B, 35C, 35F
- 36
- 37
- 38
- 39
- 40
- 41A, 41F
- 42
- 43
- 44
- 45
- 46
- 47A, 47F
- 48

Sierotipi ricompresi nei vaccini: **epta+deca+tredicivalente** coniugati
o 23 valente polisaccaridico

La diapositiva riporta i sierotipi di pneumococco compresi nei diversi vaccini

PCV 13: CHMP
Positive Opinion
24 settembre 2009



European Medicines Agency
Pre-Authorisation Evaluation of Medicines for Human Use

London, 24 September 2009
Doc.Ref. EMEA/CHMP/546417/2009

COMMITTEE FOR MEDICINAL PRODUCTS FOR HUMAN USE
SUMMARY OF POSITIVE OPINION*
for
PREVENAR 13

Common Name:
Pneumococcal polysaccharide conjugate vaccine (13-valent, adsorbed)

On 24 September 2009 the Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) adopted a positive opinion, ** recommending the granting of a marketing authorisation for the medicinal product Prevenar 13, 13-valent pneumococcal conjugate vaccine adsorbed intended for "Active immunisation for the prevention of invasive disease, pneumonia and acute otitis media caused by *Streptococcus pneumoniae* in infants and children from 6 weeks to 5 years of age".

Parere positivo AIFA

SERIE GENERALE

Spediz. abb. post. 45% - art. 2, comma 20/b
Legge 23-12-1996, n. 662 - Filiale di Roma

Anno 151° - Numero 100

GAZZETTA UFFICIALE

DELLA REPUBBLICA ITALIANA



PARTE PRIMA

Roma - Venerdì, 30 aprile 2010

SI PUBBLICA TUTTI I
GIORNI NON FESTIVI

DIREZIONE E REDAZIONE PRESSO IL MINISTERO DELLA GIUSTIZIA - UFFICIO PUBBLICAZIONE LEGGI E DECRETI - VIA ARENULA 70 - 00186 ROMA
AMMINISTRAZIONE PRESSO L'ISTITUTO POLIGRAFICO E ZECCA DELLO STATO - LIBRERIA DELLO STATO - PIAZZA G. VERDI 10 - 00198 ROMA - CENTRALINO 06-85081

DETERMINAZIONE 16 aprile 2010. AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO

Regime di rimborsabilità e prezzo di vendita del medicinale «Prevenar» (vaccino pneumococcico polisaccaridico coniugato 13valente, adsorbito), autorizzata con procedura centralizzata europea della Commissione europea. (Determinazione/C 369/2010).

Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana serie generale n.100 del 30 aprile 2010

Nel 2010 il PCV10 ed il PCV13 sono stati autorizzati in Italia. Tuttavia, poiché il PCV10 non conteneva il 19A , questo vaccino non ha avuto diffusione nel nostro Paese. Il PCV13 ha invece sostituito il PCV7



M
M
G
E
V
A
C
C
I
N
A
Z
I
O
N
I



Transizione da PCV7 a PCV13

Una volta autorizzato per l'infanzia (in Italia nel 2010), il vaccino 13 valente ha rimpiazzato il 7 valente. Così si è potuto ovviare all'incremento relativo dei casi da 19A e si è potuto da un lato osservare l'efficacia sul campo e dall'altro sperimentarne l'efficacia nell'adulto.

PCV7

PCV13

Bridging the gap “children”

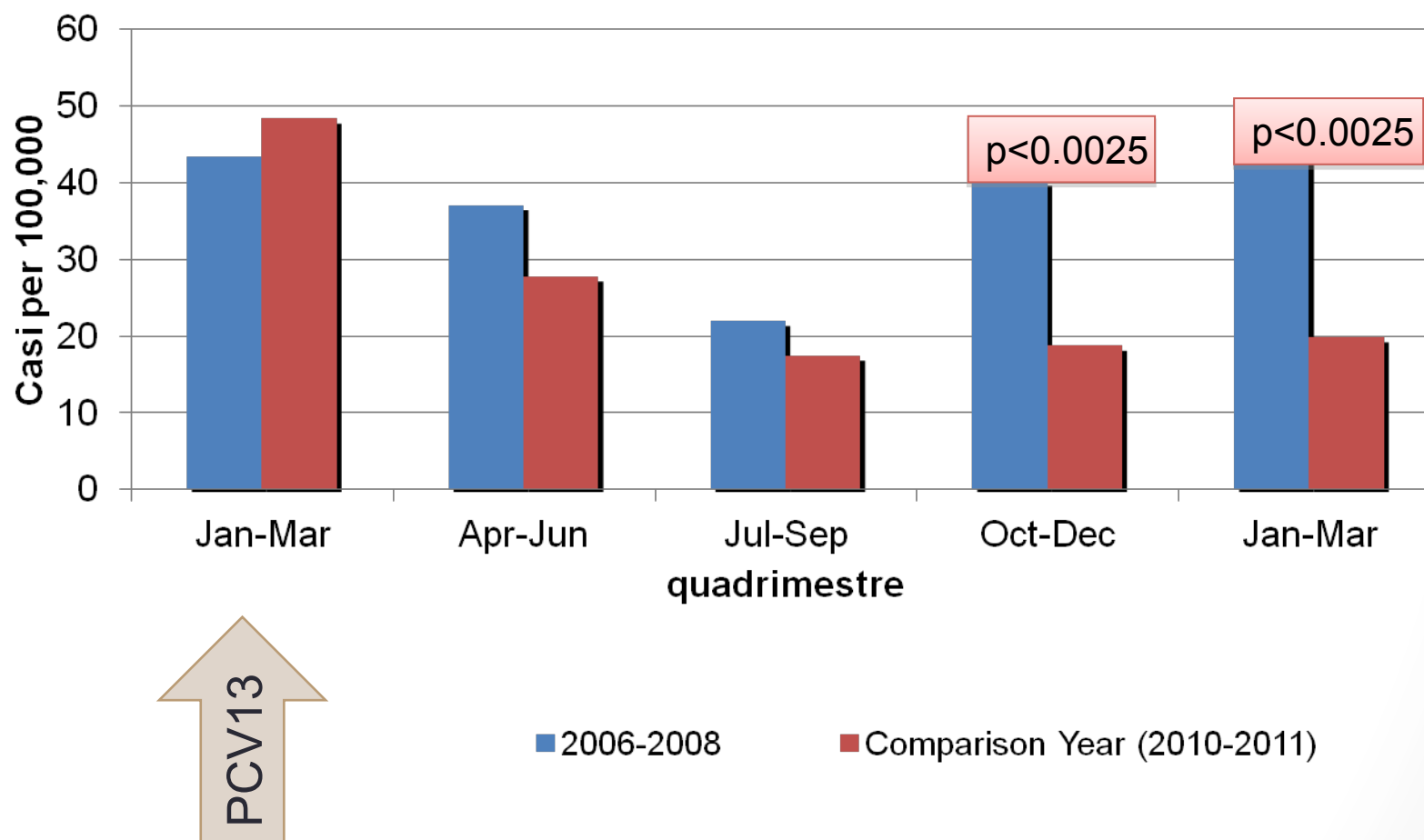


Primi dati di effectiveness del PCV13

Impatto del Vaccino PCV13 sulla MBI – USA



Incidenza di MBI (tutti i sierotipi) in bambini <2 anni, per trimestre
(ABCs, 10 siti, 2010-2011 vs 2006-2008, USA)



DA: Moore M, et al., ISPPD 2012 (MODIFICATO).

MMGE VACCINAZIONI

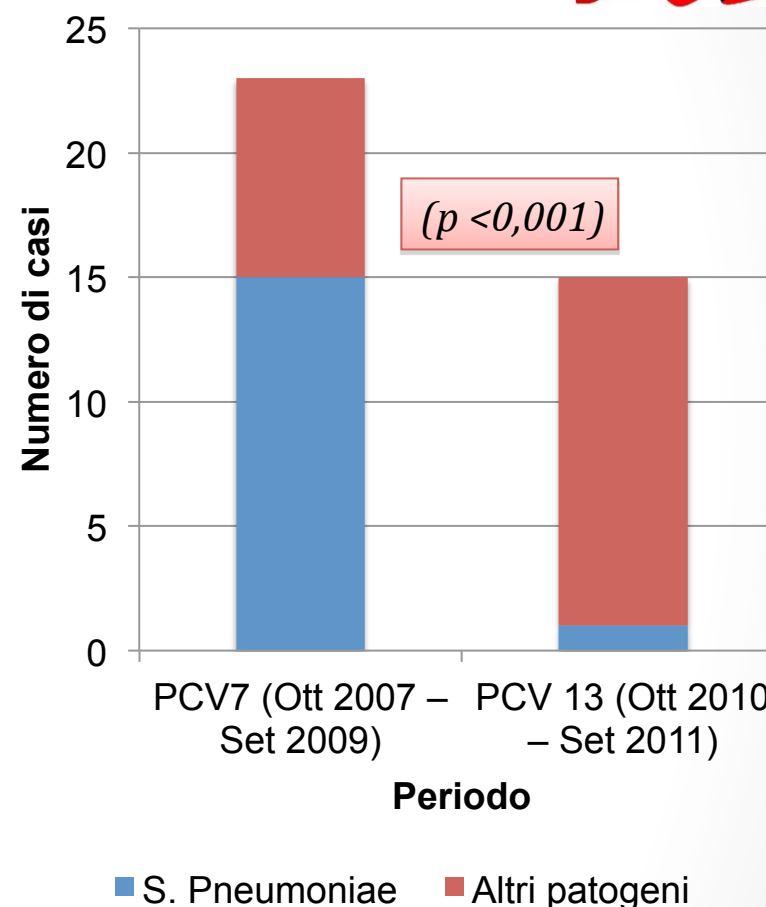


Impatto di PCV13 su OMA e carriage

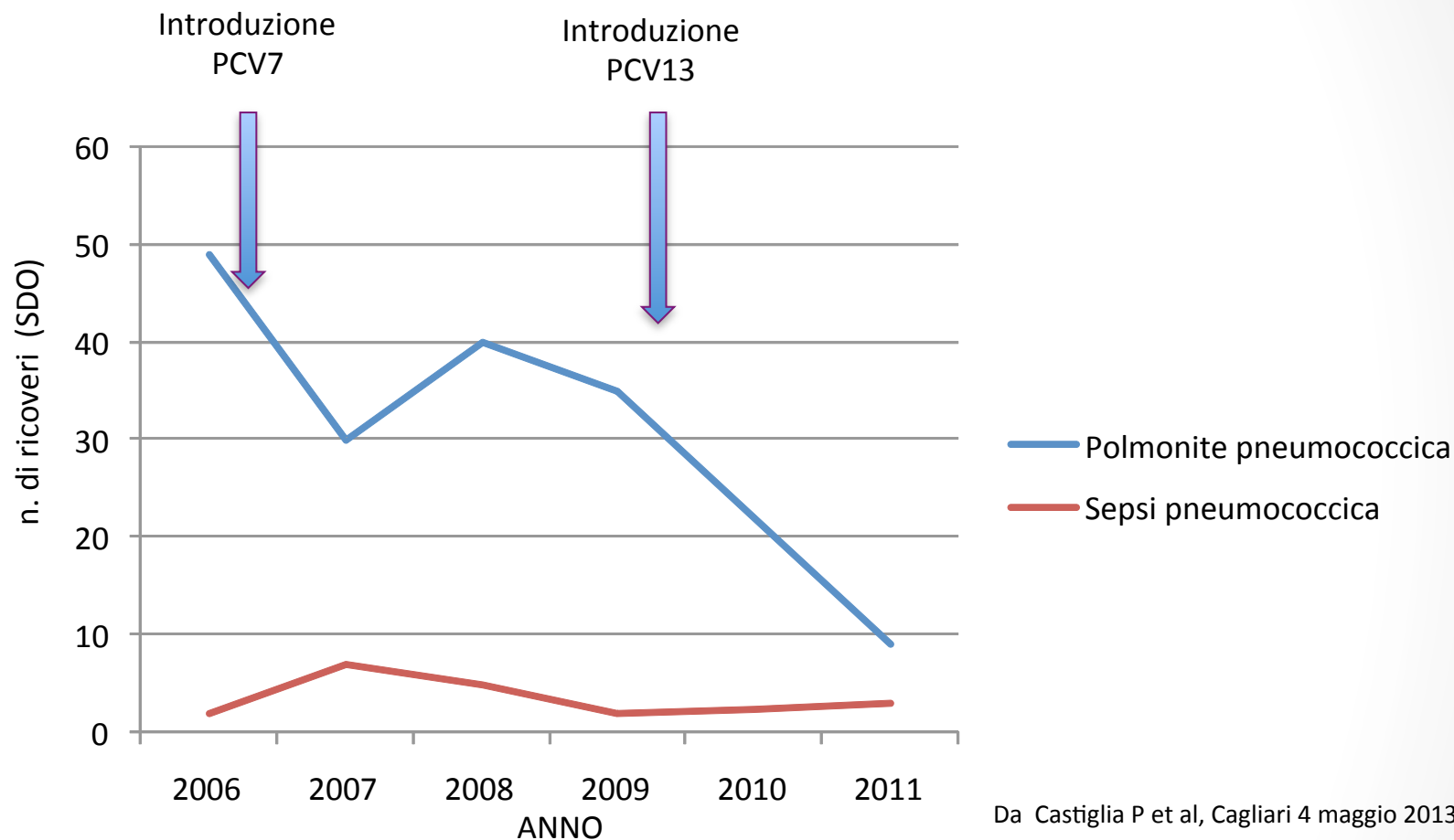
– Rochester NY (USA)



- 60 bambini ≥ 6 mesi arruolati tra Ott 2010 – Set 2011
 - **1/15** bambini vaccinati con **PCV13** che avevano sviluppato OMA $\rightarrow$ positivo (sierotipo 11)
- vs.
- 58 bambini ≥ 6 mesi arruolati tra Ott 2007 – Set 2009
 - **15/23** bambini vaccinati con **PCV7** che avevano sviluppato OMA $\rightarrow$ positivi (**7** da sierotipo **19A**)



Impatto di PCV13 su ricoveri per polmoniti pneumococciche



Cominciano ad aversi anche dei risultati di efficacia sul campo (effectiveness) per quanto attiene alle polmoniti. Nella diapositiva si osserva la riduzione di ricoveri per polmonite pneumococcica registrati in Sardegna dopo un Piano di recupero sierotipico (Eseguito come progetto del Piano di Prevenzione Vaccinale Regionale) che ha previsto la vaccinazione con PCV13 di 6 coorti di bambini in un tempo di 24 mesi con copertura superiore all'80%. La riduzione sarebbe da imputare ad una protezione indiretta della popolazione non vaccinata. Il PCV7, introdotto con coperture che al principio non raggiungevano il 50% non era riuscito a sortire l'effetto di protezione registrato invece con PCV13 ad elevate coperture su più coorti simultaneamente. Si è in attesa di uno studio sul campo effettuato in Olanda (studio CAPITA) per una efficacia diretta sull'anziano su una larga popolazione.

BASTA L'HERD PROTECTION?



Purtroppo non basta la protezione indiretta, perché continua a registrarsi un elevato carico di malattia nell'anziano sia come polmoniti che come malattie invasive (nella diapositiva un caso di sepsi pneumococcica registrata dalla Sorveglianza in Sardegna). E' necessario proteggere direttamente l'anziano.

VACCINI PNEUMOCOCCICI CONIUGATI PER L'ADULTO



M
M
G
E
V
A
C
C
I
N
A
Z
I
O
N
I



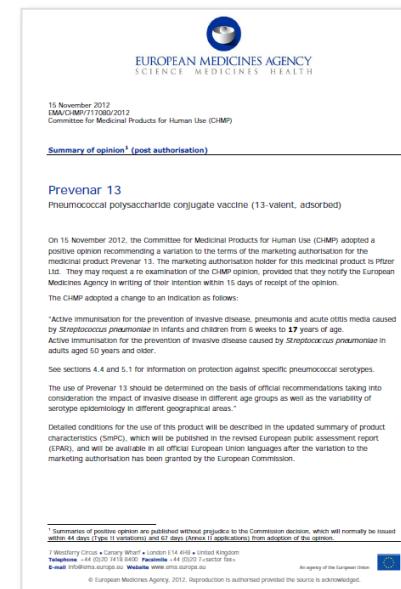


EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

Variazione di indicazione di età (>50anni) inserita in scheda tecnica
Approvazione del 24/10/2011
Notifica Ufficiale della UE del 27/10/2011

<http://EC.europa.eu>

<http://www.ema.eu>



MMGE VACCINAZIONI



Il PCV13 è stato autorizzato nell'ottobre 2012 per l'adulto >50 anni e poi, nel 2013 per i giovani fino ai 18 anni e, infine anche per l'adulto dai 18 ai 50 anni. Pertanto oggi è utilizzabile a partire dai 2 mesi di età in poi.

Calendario Vaccinale per la Vita SItI-FIMMG-FIMP 2012

Vaccino	0gg-30gg	3° mese	5° mese	7° mese	11° mese	13° mese	15° mese		6° anno	12°-18° anno	19-49 anni	50-64 anni	> 64 anni
DTPa		DTPa	DTPa		DTPa				DTPa**	dTpaIPV	1 dose dTpa*** ogni 10 anni		
IPV		IPV	IPV		IPV				IPV				
Epatite B	Ep B- EpB*	Ep B	Ep B*		EpB						3 Dosi Pre Esposizione (0, 1, 6 mesi) - 4 Dosi Post. Esposizione (0, 2, 6 settimane + booster a 1 anno) o Pre Esposizione imminente. (0,1,2,12)		
Hib		Hib	Hib		Hib								
MPRV o MPR+V						MPRV o MPR+V			MPRV o MPR+V	MPR**** o MPR+V^	2 dosi MPR**** +V (0-4/8 settimane)		
Pneumococco		PCV13	PCV13		PCV13	PCV13^^				PCV13/PPV23 (vedi note)	PCV13		
Meningococco						Men C§				MenACWYconiugato	1dose		
HPV										HPV°	3 dosi fino a età massima in scheda tecnica		
Influenza				Influenza^^							1 dose all'anno	1 dose all'anno	
Rotavirus		Rotavirus#											
Epatite A								EpA##		EpA##	2 dosi (0-6-12 mesi)		

 Vaccinazione raccomandata per l'età

 Vaccinazione raccomandata per "rischio"

 Vaccinazione indicata per l'età

L'utilizzo di PCV13 per l'adulto era stato già raccomandato in off label dal Calendario Vaccinale per la vita nel 2012. Oggi che è autorizzato viene confermata la raccomandazione ed il Board del calendario vaccinale per la vita riporta un documento con le indicazioni per la vaccinazione pneumococcica dei soggetti a rischio. Si è in attesa di un documento in questo senso da parte del Ministero.





VACCINAZIONE ANTI-PNEUMOCOCCO

ROAD MAP

6.1 Epidemiologia della Malattia Pneumococcica

6.2 Caratteristiche del Vaccino

6.3 Selezione e valutazione iniziale del paziente

6.4 Controindicazioni assolute e relative della vaccinazione

6.5 Il counselling

6.6 Tempistica e modalità di somministrazione

6.7 Eventi avversi a breve e lungo termine

Vaccino pneumococcico 23 valente

Indicazioni terapeutiche

- Il vaccino polisaccaridico 23 valente è raccomandato per l'immunizzazione attiva contro le malattie sostenute dai sierotipi pneumococcici presenti nel vaccino. Il vaccino è raccomandato nei soggetti di età pari o superiore a 2 anni, ad elevato rischio di patologia e mortalità da infezione pneumococcica. Le categorie considerate a rischio, per le quali è necessaria l'immunizzazione, devono essere identificate sulla base delle raccomandazioni nazionali.
- 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.
- Il vaccino non è efficace nella prevenzione dell'otite acuta media, della sinusite e delle altre comuni infezioni del tratto superiore delle vie respiratorie



MMGE
VACCINAZIONI



[da RCP]

Vaccino pneumococcico 13 valente coniugato (PCV13)

Indicazioni terapeutiche

- Immunizzazione attiva per la prevenzione di patologia invasiva, polmonite e otite media acuta, causate da *Streptococcus pneumoniae* in neonati, bambini e ragazzi di età compresa tra 6 settimane e 17 anni. Esso è inoltre usato per proteggere adulti ed anziani contro la malattia invasiva causata da *S. pneumoniae*.
- L'uso di Prevenar 13 Im 10 Sir 0,5 ML Im 10 Sir 0,5 ML deve essere valutato sulla base delle raccomandazioni ufficiali, tenendo in considerazione l'impatto della patologia invasiva nei differenti gruppi di età, così come la variabilità dell'epidemiologia dei sierotipi nelle diverse aree geografiche.

Vaccino pneumococcico 13 valente coniugato (PCV13)

Bambini tra 6 mesi e 5 anni

- Sulla base dei dati di sorveglianza dei Paesi europei, PCV13 può prevenire dal 73 al 100 % (a seconda del Paese) della malattia invasiva (MPI).
- L' Otite Media Acuta (OMA) nel 60-70% dei casi è di origine batterica e *S. pneumoniae* è uno dei principali batteri coinvolti.
- Si stima che PCV13 copra oltre il 90 % dei sierotipi che causano MPI antibioticoresistenti

Adolescenti tra 6 e 17 anni

- In bambini e adolescenti di questa età in genere l'incidenza di malattia pneumococcica è bassa. Tuttavia va tenuto in considerazione, in particolare per le sequele, l'elevato rischio nei soggetti di questa età con sottostanti comorbidità.

Adulti ≥18 anni e anziani

- Adulti con comorbidità sono ad elevato rischio di MPI.
- In ogni caso il rischio di MPI incrementa a partire dai 50 anni in su e la protezione potenziale di PCV13 oscilla a seconda del Paese dal 50 al 76%.
- Circa l'80% delle MPI dell'adulto sono polmoniti batteriemiche.



M
M
G
E
V
A
C
C
I
N
A
Z
I
O
N
I



[da RCP]

CALENDARIO VACCINALE

PNPV 2012-2014

Per **Calendario delle vaccinazioni** si intende la successione cronologica con cui vanno effettuate le vaccinazioni

Il Piano Nazionale di Prevenzione Vaccinale (PNPV 2012-14) è uno strumento tecnico di supporto operativo all'accordo tra Stato e Regioni in tema di diritto alla prevenzione di malattie per le quali esistono vaccini efficaci e sicuri, diritto che deve essere garantito a tutti i cittadini del Paese, indipendentemente dalla regione di residenza, ai sensi dell'articolo 32 della Costituzione

Indicazioni del Calendario vaccinale (PNPV 2012-2014): il nuovo PNPV 2012-2014 non ha considerato l'avvenuta estensione per l'età adulta del PCV13... inoltre, ha rimandato le raccomandazioni per l'antipneumococcica dell'adulto a successive circolari, che ad ottobre 2013 non sono ancora state emanate.



M
M
G
E
V
A
C
C
I
N
A
Z
I
O
N
I



Vaccinazione nei soggetti a rischio

1. Morbillo, Parotite e Rosolia
2. Varicella
3. Influenza
4. Epatite A / Epatite B
5. Antimeningococcica
6. Meningoencefalite da zecca (TBE)
- 7. Anti Pneumococcica**
8. Haemophilus influenzae tipo b

Indicazioni del Calendario vaccinale (PNPV 2012-2014). Il PNPV prevede invece la vaccinazione pneumococcica nel capitolo delle vaccinazioni nei soggetti a rischio per la quale, però, non è stata considerata l'estensione all'età adulto del PCV13

Vaccinazione nei soggetti a rischio

- cardiopatie croniche
- malattie polmonari croniche
- cirrosi epatica, epatopatie croniche evolutive da alcoolismo
- 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

Peraltro nel testo del PNPV non sono contenute indicazioni sul vaccino da utilizzare, né sui criteri di scelta su cui operare; peraltro, il testo del PNPV è stato redatto precedentemente all'estensione della indicazione del vaccino coniugato 13-valente per i soggetti adulti di oltre 50 anni.



M
M
G

E

V
A
C
C
I
N
A
Z
I
O
N
I



Vaccino	0gg-3gg	3° mese	5° mese	7° mese	11° mese	13° mese	15° mese	6° anno	12°-18° anno	19-49 anni	50-64 anni	> 64 anni
DTPa		DTPa	DTPa		DTPa			DTPa**	dTpaIPV	1 dose dTpa*** ogni 10 anni		
IPV		IPV	IPV		IPV			IPV				
Epattite B	Ep B, EpB*	Ep B	Ep B*		EpB					3 Dosi Pre Esposizione (0, 1, 6 mesi) - 4 Dosi Post- Esposizione (0, 2, 6 settimane + booster a 1 anno) o Pre Esposizione imminente (0, 1, 2, 12)		
Hib		Hib	Hib		Hib							
MPRV o MPRV+					MPRV o MPRV+			MPRV o MPRV+	MPRV*** o MPRV+**	2 dosi MPRV*** +V (0-4/6 settimane)		
Pneumococco		PCV13	PCV13		PCV13	PCV13**			PCV13/PPV23 (vedi note)		PCV13	
Meningococco					Men C§				MenACWYconjugato	1dose		
HPV									HPV*	3 dosi fino a età massima in scheda tecnica		
Influenza					Influenza**					1 dose all'anno	1 dose all'anno	
Rotavirus		Rotavirus#										
Epattite A					EpA#			EpA#		2 dosi (0-6/12 mesi)		

■ Vaccinazione raccomandata per l'età ■ Vaccinazione raccomandata per "rischio" ■ Vaccinazione indicata per l'età

Indicazioni delle Società scientifiche

La presenza nel vaccino di più recente sviluppo dei polisaccaridi coniugati di alcuni degli pneumococchi attualmente maggiormente implicati nelle patologie pediatriche (19A, 1, 3, 5, 7 etc.) permette di ottenere un'elevata efficacia verso l'85-90% circa delle forme invasive pneumococciche dell'infanzia

Il vaccino può essere **co-somministrato con l'esavalente o con qualsiasi altro vaccino, incluso il vaccino antinfluenzale trivalente**

Il vaccino viene somministrato con **3 dosi nel primo anno di vita** (al terzo mese, al quinto mese e all'11° -13° mese)

Se la vaccinazione inizia nel secondo semestre di vita, vanno eseguite ugualmente 3 dosi a distanza di sei-otto settimane l'una dall'altra; due dosi se si inizia dopo il compimento del primo anno; una dose se si inizia dopo il compimento del secondo anno e fino ai 59 mesi di età

L'offerta di **una dose di PCV13 è raccomandata** anche a bambini mai vaccinati o che abbiano in precedenza completato il ciclo di vaccinazione con PCV7.

Indicazioni delle Società Scientifiche* per i soggetti a rischio (I)



MMGE
VACCINAZIONI



Soggetti naïve per la vaccinazione pneumococcica:

somministrare una dose di PCV13, anche in co-somministrazione con la vaccinazione anti-influenzale

- nelle situazioni in cui si renda necessario somministrare anche il vaccino polisaccaridico (PPV23) con lo scopo di estendere la copertura sierotipica, l'intervallo tra il vaccino PCV13 ed il PPV23 non deve essere inferiore alle 8 settimane. Ove possibile, una maggiore distanza tra vaccino coniugato e polisaccaridico sembra garantire una risposta migliore (documentata dai dati di somministrazione sequenziale ad almeno 1 anno di distanza).*
- Il Board rammenta che a differenza di quella influenzale, la vaccinazione pneumococcica può essere destagionalizzata, infatti la malattia si manifesta anche in altri periodi dell'anno (sebbene il picco segua quello influenzale) e non è necessario il richiamo/rivaccinazione annuale come per l'influenza. Si ricorda inoltre che, al di sopra dei 18 anni, le indicazioni in scheda tecnica per entrambi i vaccini sono ad oggi limitate alle patologie invasive (mentre per il PCV13, al di sotto di tale età, includono anche polmoniti ed otite media). E' attesa a breve la conferma di efficacia teoricamente prevedibile anche contro le polmoniti acquisite in comunità (CAP). Lo studio di efficacia sul campo del PCV13 nei confronti delle CAP (Studio CAPITA) è infatti ormai terminato, ed i suoi risultati sono attualmente in fase di elaborazione. Per il vaccino PPV23 non è mai stato possibile confermare in modo definitivo l'impatto sulle CAP.*

*Queste posizioni sono state condivise dalle Società scientifiche del Board del Calendario Vaccinale per la Vita (SItI, FIMMG, FIMP, SIP). Il documento sintetico è parte integrante della FAD e deve essere scaricato dal sito <http://www.vaccinarsi.org/>

Indicazioni della delle Società Scientifiche* per i soggetti a rischio (II)

Soggetti che abbiano ricevuto in precedenza una o più dosi di PPV23:

somministrare una dose di PCV13, anche in co-somministrazione con la vaccinazione anti-influenzale, con un intervallo di tempo comunque superiore alle otto settimane, preferibilmente ad almeno 1 anno dalla precedente dose di PPV23;

nelle situazioni in cui il medico ritenga necessario somministrare anche il vaccino polisaccaridico allo scopo di estendere la copertura sierotipica, somministrare una dose di PPV23 con un intervallo di tempo comunque superiore alle otto settimane, se possibile distanziandola di almeno 1 anno.

*Queste posizioni sono state condivise dalle Società scientifiche del Board del Calendario Vaccinale per la Vita (SItI, FIMMG, FIMP, SIP). Il documento sintetico è parte integrante della FAD e deve essere scaricato dal sito <http://www.vaccinarsi.org/>

Indicazioni della Società Italiana di Igiene (SItI)

(..) Da tempo è oggetto di discussione in letteratura la limitata efficacia di PPV nella prevenzione delle patologie invasive negli *anziani e nei soggetti a maggior rischio per comorbidità (peraltro le popolazioni più vulnerabili) e l'assenza di valide evidenze di riduzione delle polmoniti non invasive (...).*

Nella tabella seguente viene riportata una rassegna di studi che sostengono questa posizione

A partire da novembre 2011 il vaccino coniugato 13-valente, già ampiamente utilizzato per l'immunizzazione dei bambini nei primi anni di vita, è stato autorizzato anche per l'uso nei soggetti con età maggiore di 50 anni. Ad oggi i dati a supporto dell'estensione dell'uso negli adulti dimostrano l'immunogenicità del vaccino coniugato in soggetti immunocompetenti e/o con comorbidità croniche (in particolare patologie cardiovascolari, patologie polmonari inclusa l'asma, disordini renali, diabete mellito, patologie epatiche incluse quelle da alcool) e adulti con fattori di rischio quali fumo e abuso di alcool. L'immunogenicità e la sicurezza di PCV13 sono state dimostrate indipendentemente dal precedente stato vaccinale con PPV.



M
M
G

E

V
A
C
C
I
N
A
Z
I
O
N
I





Gruppo clinico	Tipologia di studio condotta su PCV	Conclusioni	Riferimenti bibliografici
Immunocompromessi			
HIV	Diversi studi, in cui viene utilizzato PCV, con risultati diversi, potenzialmente influenzati da stato immunitario, etnia e schedula vaccinale	- PCV ha dimostrato efficacia nella prevenzione della patologia pneumococcica - Priming con PCV seguito da PPV23 vantaggioso - Risposta immunitaria di PCV > PPV23	French et al. N Engl J Med 2010;362:812-22. Thanee et al. Vaccine 29 (2011) 5886–5891 Lu et al, Vaccine 2012, in press
Trapianto di midollo osseo (BMT)	Pazienti e donatori di cellule emopoietiche nel trapianto allogenico e autologo (adulti e bambini)	- Risposta del PCV7 immunogena in pazienti con BMT - Priming con PCV seguito da PPV23 vantaggioso	Antin et al. Biology of Blood and Marrow Transplantation 11:213–222 (2005) Kumari et al. Clinical Infectious Diseases 2007; 45:1576–82 Pao et al. Biology of Blood and Marrow Transplantation 14:1022-1030 (2008)
Patologie Oncologiche	Pazienti con morbo di Hodgkins e leucemia linfocitica cronica	- Risposta del PCV7 immunogena in pazienti con cancro - Priming con PCV seguito da PPV23 vantaggioso - Vaccinazione prima della chemioterapia per indurre una maggiore risposta di PCV7	Sinisalo et al. Vaccine (2007) 26, 82–87 Cheng FWT, Ip M, Chu YYL, et al. Arch Dis Child (2010). doi:10.1136/2 of 3a dc.2010.198416 Adamkiewicz et al. Pediatrics 2008;121:562-569
Patologia renale cronica (CKD)	Bambini con CKD, inclusa Sindrome Nefrosica Idiopatica	- I pazienti pediatrici con disordini renali mostrano risposta immunitaria al PCV7 - Priming con PCV seguito da PPV23 vantaggioso	Liakou et al. Vaccine 29 (2011) 6834–6837
Asplenici	Asplenici adulti e pediatrici	PCV7 sicuro ed immunogenico negli asplenici	Meerveld-Eggink et al. Vaccine 29 (2011) 675–680 Musher et al. The Journal of Infectious Diseases 2005; 191:1063–7
Immuno-soppressi	Trapianto di fegato, rene, cuore e polmone	I pazienti che hanno subito trapianto di organo solido capaci di produrre una risposta immunitaria dopo PCV7	Gattringer et al. Transplant Infectious Disease ISSN 1398-2273
	Pazienti con artrite reumatoide o spondiloartrite in trattamento con metotrexate e artrite giovanile idiopatica trattata con anti-TNFs e farmaci anti-reumatici che modificano la patologia	PCV7 è sicuro ed immunogeno in pazienti con disordini autoimmuni, come l'artrite reumatoide	Farmaki et al. Vaccine 28 (2010) 5109–5113 Kapetanovic et al, Clin Rheumatol 2011; 30: 1555-61
Non immunocompromessi			
Patologia respiratoria cronica	Pazienti con BPCO	- PCV7 sicuro ed immunogeno nei pazienti con disturbi respiratori cronici - Risposta immunitaria di PCV > PPV23 - L'esperienza con PCV7 in pediatria indica che PCV13 può indurre protezione contro le patologie pneumococciche non invasive, particolarmente importante in pazienti con problemi respiratori cronici	Dransfield et al. Am J Respir Crit Care Med Vol 180. pp 499–505, 2009 Dransfield et al. Clin Infect Dis. (2012) : cis513 doi: 10.1093/cid/cis513

VACCINAZIONE ANTI-PNEUMOCOCCO

ROAD MAP

6.1 Epidemiologia della Malattia Pneumococcica

6.2 Caratteristiche del Vaccino

6.3 Selezione e valutazione iniziale del paziente

6.4 Controindicazioni assolute e relative della vaccinazione

6.5 Il counselling

6.6 Tempistica e modalità di somministrazione

6.7 Eventi avversi a breve e lungo termine

Vaccini pneumococcici

Per tutti i vaccini pneumococcici bisogna prestare attenzione ad evitare la somministrazione intravascolare

Come per qualunque altro vaccino devono essere disponibili adeguati presidi terapeutici inclusa l'adrenalina per far fronte ad eventuale evento anafilattico

La vaccinazione deve essere differita in caso di manifestazione febbrile in atto

Deve essere evitata una rivaccinazione con PPV23 in soggetti vaccinati con PPV23 da meno di cinque anni. Questa precauzione non si applica a PCV13



**M
M
G

E

V
A
C
C
I
N
A
Z
I
O
N
I**



Vaccini pneumococcici

Gravidanza

Non vi sono studi sufficienti che dimostrino sicurezza dei vaccini pneumococcici nelle donne in gravidanza. Pertanto la vaccinazione dovrebbe essere differita se non sussistono rischi tali da indurre a rivalutare il rapporto benefici rischi.

Allattamento

Non è noto se i vaccini pneumococcici vengano secreti nel latte umano. Pertanto bisogna valutare con attenzione l'opportunità di somministrare il vaccino ad una donna in allattamento.

Fertilità

Il vaccino PPV23 non è stato valutato in studi di fertilità. Per il PCV13 studi sull'animale non hanno dimostrato pericolo



MMGE
VACCINAZIONI



Soggetti asplenic

- I soggetti asplenic rappresentano una delle categorie a maggior rischio di gravi sequele in caso di infezione da batteri capsulati
- Per questi soggetti la vaccinazione è pertanto fortemente raccomandata e va calibrata sull'età e immunocompromissione
- Non vi è ad oggi unanime consenso sul protocollo da utilizzare¹⁻³
- Il principio generale da seguire è che la vaccinazione con PCV13 nel soggetto a rischio dovrebbe sempre precedere quella da PPV23 e non viceversa
- Peraltro, nel soggetto da sottoporre a splenectomia elettiva la vaccinazione con PPV23 potrebbe precedere la splenectomia (almeno 2 settimane prima) e quella da PCV13 seguire la splenectomia per ripristinare il pool di cellule della memoria che il vaccino polisaccaridico ha trasformato in plasmacellule.

1. http://www.dbh.nhs.uk/Library/Patient_Policies/PAT%20IC%202%20v.4%20-%20Asplenic%20Patients%20-%20final.pdf

2. <http://www.uptodate.com/contents/prevention-of-sepsis-in-the-asplenic-patient>

3. <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6225a3.htm#fig>

4. Rosado MM et al. Eur J Immunol. 2013 Oct;43(10):2659-70

Soggetti asplenic

- I soggetti asplenic rappresentano una delle categorie a maggior rischio di gravi sequele in caso di infezione da batteri capsulati
- Per questi soggetti la vaccinazione è pertanto fortemente raccomandata
- Non vi è ad oggi unanime consenso sul protocollo da utilizzare
- Il principio da seguire è che la vaccinazione con PCV13 debba sempre precedere quella da PPV23 e non viceversa

VACCINAZIONE ANTI-PNEUMOCOCCO

ROAD MAP

6.1 Epidemiologia della Malattia Pneumococcica

6.2 Caratteristiche del Vaccino

6.3 Selezione e valutazione iniziale del paziente

6.4 Controindicazioni assolute e relative della vaccinazione

6.5 Il counselling

6.6 Tempistica e modalità di somministrazione

6.7 Eventi avversi a breve e lungo termine

Il counselling

La prevenzione della MPI e della CAP

Informazione al soggetto (I)

- Analisi del Rischio: concetto di rischio per età e per comorbidità con stratificazione del rischio individuale del soggetto

(cfr lezione 1: fattori di rischio che predispongono alla malattia pneumococcica (*età, fumo di tabacco*). Le co-morbidità (*cardiopatie croniche; malattie polmonari croniche; cirrosi epatica, epatopatie croniche evolutive da alcoolismo; 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*)

A partire dai 50 anni di età aumenta significativamente il rischio di avere comorbidità

Il counselling

La prevenzione della MPI e della CAP

Informazione al soggetto (II)

- MPI e CAP: Cosa sono la Malattia Pneumococcica Invasiva (MPI) e la Polmonite Acquisita in Comunità (CAP) e loro implicazioni di salute e sociali

(cfr lezione 1: Definizione di malattia pneumococcica. Classificazione delle malattie pneumococciche mucosali ed invasive. Epidemiologia della malattia pneumococcica in particolare della MPI. Definizione di CAP e sua importanza clinica. Sottolineare che nell'80% dei casi dell'adulto la CAP è di fatto una forma invasiva.

Il counselling

La prevenzione della MPI e della CAP

Informazione al soggetto (III)

- La proposta vaccinale:

Il valore della vaccinazione: lo *S. pneumoniae* è un microrganismo trasportato da circa il 60% dei bambini ed in alte percentuali negli adulti in maniera asintomatica; non è pertanto possibile impedire in assoluto la trasmissione se non isolandosi. Il trattamento precoce può controllare l'evolvere di una malattia se non ci si trova in presenza di ceppi antibioticoresistenti.

Le recidive, in particolare le CAP, sono frequenti.

La vaccinazione è l'intervento più efficace nei confronti di questa malattia;

Attualmente sono disponibili due vaccini indicati per la prevenzione della MPI dell'adulto. Il PCV13 è ben tollerato e può essere somministrato indipendentemente dalla storia vaccinale del soggetto. Il PPV23 può essere indicato in una vaccinazione sequenziale dopo il PCV13 se il soggetto non era stato precedentemente vaccinato con PPV23 da meno di 5 anni.



M
M
G

E

V
A
C
C
I
N
A
Z
I
O
N
I



Il counselling

La prevenzione della MPI e della CAP

Informazione al soggetto (IV)

- Come funzionano i vaccini antipneumococici

A seguito della somministrazione del vaccino si formano anticorpi in grado di legarsi agli pneumococchi appartenenti ai sierotipi contenuti nel vaccino. I batteri legati agli anticorpi vengono quindi fagocitati e distrutti. I due vaccini disponibili sono in grado di proteggere dal 70 all'80% della malattia invasiva. Il vaccino PPV23 ha una maggiore copertura. Il PCV13 induce una migliore e più duratura risposta immune, che può, all'occorrenza, essere richiamata anche se saranno trascorsi meno di 5 anni.

I vaccini pneumococcici sono sicuri e ben tollerati alle prime dosi. Limitatamente al PPV23 bisogna evitare una rivaccinazione entro 5 anni.

Il counselling

La prevenzione della MPI e della CAP

Informazione al soggetto (V)

- Quali altre vaccinazioni sono consigliate,
(CFR Lez. 1 coinfezione influenza e pneumococco) esiste una relazione fra infezione pneumococcica ed infezione influenzale. La vaccinazione influenzale contribuisce pertanto a ridurre il rischio di CAP pneumococcica. Questo è il motivo per il quale si coglie l'opportunità di proporre la vaccinazione pneumococcica in concomitanza della campagna antinfluenzale. Infatti la vaccinazione pneumococcica potrebbe essere eseguita in qualunque altro periodo dell'anno.
Poiché le vaccinazioni consentono di mantenere un buon livello di salute e quindi di indipendenza, è importante informare che altre vaccinazioni possono essere importanti per l'adulto ed in particolare per l'anziano (antitetanica, antidifterica, anti Herpes Zoster)



M
M
G

E

V
A
C
C
I
N
A
Z
I
O
N
I



Il counselling

La prevenzione della MPI e della CAP

Informazione al soggetto (VI)

- *Materiale informativo* in sala di attesa

La disponibilità di materiale informativo di vario genere (poster, opuscoli, schede, proiezioni, ecc.) in sala d'attesa è utile per stimolare la curiosità del paziente, stimolare domande per il colloquio e dimostrare che l'informazione sull'argomento viene effettivamente fornita dal medico.

- *Materiale informativo sulla patologia e sul vaccino da consegnare al paziente*

Si tratta di una scheda o di un opuscolo sintetico che illustra in breve l'epidemiologia, la clinica e le conseguenze della malattia ed i vantaggi della vaccinazione rispetto al trattamento, argomenti trattati e discussi durante il colloquio. Tale materiale può essere consegnato al paziente dopo averlo informato durante il colloquio. Su tale materiale potranno essere annotati per il paziente gli estremi del vaccino se avrà acconsentito a vaccinarsi.

Il counselling

La prevenzione della MPI e della CAP

Informazione al soggetto (VII)

- Colloquio con il medico o con il personale sanitario

Rappresenta l'elemento fondante del rapporto medico-paziente (crf lezione counselling dott Sanna).

Durante il colloquio si integreranno e si discuteranno le informazioni, in parte già fornite al paziente col materiale informativo, per pervenire ad un consenso alla vaccinazione. Eventuali posizioni antivaccinali devono essere discusse al pari di quelle pro-vaccinazione.

- Il consenso alla vaccinazione:

- Consenso verbale: nessuna norma prevede che il consenso venga rilasciato in forma scritta ed il suo rilascio scritto, in ogni caso, non costituisce elemento di tutela medico legale per l'operatore. Per questo motivo è importante predisporre un processo informativo di base ben codificato (materiale informativo, lettera al paziente, colloquio, ecc.) per tutti i pazienti, il che presuppone la correttezza delle informazioni fornite al paziente



M
M
G
E
V
A
C
C
I
N
A
Z
I
O
N
I



Il counselling

La prevenzione della MPI e della CAP

Informazione al soggetto (VIII)

- Il dissenso alla vaccinazione:
 - parimenti all'importanza di raccogliere un consenso informato, vi è per motivi medico legali la necessità per il medico di raccogliere il dissenso informato nel caso il paziente rifiuti la vaccinazione. Infatti il medico in presenza di un presidio di profilassi efficace ha il dovere di offrire l'opportunità al paziente e reciprocamente il paziente deve manifestare la propria volontà in merito. Anche in questo caso un dissenso scritto non solleva il medico dalle proprie responsabilità future (anche se aiuta) nel caso in cui il paziente che rifiutasse la vaccinazione si ammalasse: rimane sempre l'onere di dimostrare di aver fornito una informazione corretta. Sarà pertanto necessario tenere a registro il dissenziente così come il vaccinando.
 - In questo caso è utile fornire al paziente dissenziente una brochure integrativa del materiale informativo sulla patologia e sul vaccino nella quale vengono descritte le precauzioni da adottare per evitare la malattia quando si decide di non vaccinare

Il counselling

La prevenzione della MPI e della CAP

Prima della vaccinazione (I)

- Anamnesi vaccinale.

E' opportuno che la storia clinica del paziente venga rivista nell'ottica di un'anamnesi vaccinale; non è necessario in genere visitare il paziente, misurargli la temperatura o effettuare test diagnostici di laboratorio per escludere una malattia in atto se lo si è visitato da poco, a meno che il vaccinando non appaia in buona salute o siano emersi dal colloquio che possano far presupporre che le sue condizioni di salute si siano modificate di recente. Inoltre , bisogna tener conto che non esistono test di laboratorio predittivi che possano escludere una possibile reazione avversa da vaccino.

Il counselling

La prevenzione della MPI e della CAP

Prima della vaccinazione (II)

- Controindicazioni generali alle vaccinazioni
valgono per i vaccini pneumococcici le controindicazioni generiche alle vaccinazioni, quali ad esempio disturbi della coagulazione che controindica la iniezione intramuscolare.
- Controindicazioni specifiche ai vaccini pneumococcici: reazione allergica grave (anafilassi) ad una precedente vaccinazione antipneumococcica o al tossoide difterico.
Per il PPV23, precedente vaccinazione con PPV23 da meno di cinque anni. Immunocompromissione.
- False controindicazioni:
storia clinica di malattia pneumococcica, diabete od una qualunque delle altre co-morbosità che indicano la vaccinazione nelle categorie a rischio. Co-somministrazione di altro vaccino (antinfluenzale)

Il counselling

La prevenzione della MPI e della CAP



MMGE VACCINAZIONI



Prima della vaccinazione (III)

- Indicazioni alla vaccinazione

immunizzazione attiva contro le malattie sostenute dai sierotipi pneumococcici presenti nel vaccino. Il vaccino PPV23 è indicato per la prevenzione della MPI negli immunocompetenti dai 2 anni in su. Il PCV13 è indicato per la immunizzazione attiva per la prevenzione di patologia invasiva, polmonite e otite media acuta, causate da *Streptococcus pneumoniae* in neonati, bambini e ragazzi di età compresa tra 6 settimane e 17 anni. Esso è inoltre usato per proteggere adulti ed anziani contro la malattia invasiva causata da *S. pneumoniae*. I vaccini sono raccomandati per:

cardiopatie croniche; malattie polmonari croniche; cirrosi epatica, epatopatie croniche evolutive da alcoolismo; 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

Il counselling

La prevenzione della MPI e della CAP

Gestione della vaccinazione

- Se la vaccinazione è indicata il Medico ha il dovere di offrire il vaccino o inviare il vaccinando al servizio deputato ad eseguire la vaccinazione
 - Nel caso in cui la vaccinazione sia somministrata dal medico, devono essere rispettati i requisiti minimi per una vaccinazione di qualità:
 - *Controllo del buon funzionamento del frigorifero, o rispetto della catena del freddo per approvvigionamenti giornalieri**
 - *Controllo del vaccino (confezione: integrità, scadenza, ecc. ; siringa: opalescenza, assenza precipitati, ecc.)*
 - *Rispetto norme igieniche (mani, guanti, asepsi della cute con organo-iodurati o clorexidina)*
 - *Scelta sede iniezione (deltoide, a metà fra acromion e tuberosità deltoidea dell'omero, del braccio non dominante)*
 - *Siringa a 90° rispetto alla superficie deltoidea*
 - *Se aspirando non si evidenzia sangue iniettare ad una velocità di 1 ml in 10''*

* Si evidenzia che il PCV13 è stabile a temperature di 25° C per 4 giorni

Il counselling

La prevenzione della MPI e della CAP

Dopo la vaccinazione

- Adottare le buone norme di prassi igienica per lo smaltimento in sicurezza del materiale
- Controllare la corretta compilazione della documentazione vaccinale avendo cura di annotare il sito di iniezione per evitare la cosomministrazione di altro vaccino (antinfluenzale) nella stessa sede.
- Annotare nella scheda/anagrafe vaccinale le informazioni (data di somministrazione, vaccino somministrato, lotto e relativa scadenza, indicazione per la vaccinazione
- Osservare il sito per l'insorgenza di eventuali reazioni locali.
- Istruire il vaccinato sulla sorveglianza di eventuali eventi avversi e sulle modalità di una loro rapida segnalazione

La legislazione in tema di farmacovigilanza impone ai medici e agli operatori sanitari di segnalare tutte le sospette reazioni avverse, attese ed inattese, di cui vengono a conoscenza nell'ambito della propria attività



VACCINAZIONE ANTI-PNEUMOCOCCO

ROAD MAP

6.1 Epidemiologia della Malattia Pneumococcica

6.2 Caratteristiche del Vaccino

6.3 Selezione e valutazione iniziale del paziente

6.4 Controindicazioni assolute e relative della vaccinazione

6.5 Il counselling

6.6 Tempistica e modalità di somministrazione

6.7 Eventi avversi a breve e lungo termine

Vaccino pneumococcico 23 valente (PPV23)

Il vaccino polisaccaridico 23 valente è raccomandato per l'immunizzazione attiva contro le malattie sostenute dai sierotipi pneumococcici presenti nel vaccino. Il vaccino è raccomandato nei soggetti di età pari o superiore a 2 anni, ad elevato rischio di patologia e mortalità da infezione pneumococcica. Le categorie considerate a rischio, per le quali è necessaria l'immunizzazione, devono essere identificate sulla base delle raccomandazioni nazionali.

Posologia

Somministrare una singola dose (0,5ml) per via intramuscolare o sottocutanea, preferibilmente nella regione deltoidea.



M
M
G
E
V
A
C
C
I
N
A
Z
I
O
N
I



Vaccino pneumococcico 23 valente (PPV23)

Casi particolari

Somministrare il vaccino almeno 15 gg prima di una splenectomia, una terapia immunosoppressiva o una chemioterapia e non prima di 3 settimane dalla loro sospensione.

Per quanto attiene gli splenectomizzati vi sono diverse linee guida contrastanti nelle indicazioni.

Fra breve verrà pubblicato un documento del Board del Calendario Vaccinale per la Vita che sarà diffuso ai siti delle società scientifiche aderenti e del Sito Vaccinarsi

<http://www.vaccinarsi.org/>



M
M
G

E

V
A
C
C
I
N
A
Z
I
O
N
I



Vaccino pneumococcico 23 valente (PPV23)

Rivaccinazione

Una singola dose di 0,5 ml per via intramuscolare o sottocutanea per i soggetti ad elevato rischio.

Evitare di somministrare la rivaccinazione a meno di 3 anni dalla vaccinazione.

Le reazioni alla rivaccinazione tra 3 e 5 anni dalla vaccinazione sono risultate superiori negli over 65 anni rispetto a distanze superiori ai 5 anni.

La rivaccinazione a 3 anni può essere considerata per gli asplenici*.

*vedi nota conclusiva



M
M
G

E

V
A
C
C
I
N
A
Z
I
O
N
I



Vaccino pneumococcico 23 valente (PPV23)



M
M
G

E
V
A
C
C
I
N
A
Z
I
O
N
I

Interazioni con altri prodotti o altre forme di interazione

- Il vaccino può essere co-somministrato (iniezioni separate in distretti corporei separati) con il vaccino antiinfluenzale inattivato
- Il Vaccino pneumococcico polisaccaridico 23-valente ed il vaccino Zoster non devono essere somministrati contemporaneamente, poiché in uno studio clinico sull'uso concomitante è stata dimostrata una conseguente ridotta immunogenicità della componente zoster



Vaccino pneumococcico coniugato 13 valente (PCV13)

Il PCV13 è indicato per l'immunizzazione attiva per la prevenzione di patologia invasiva, polmonite e otite media acuta, causate da *Streptococcus pneumoniae* in neonati, bambini e ragazzi di età compresa tra 6 settimane e 17 anni. Esso è inoltre usato per proteggere adulti ed anziani contro la malattia invasiva causata da *S. pneumoniae*.

Il vaccino è stato disegnato per l'infanzia e poi, visti i vantaggi alle altre età, esteso nelle sue indicazioni. Le modalità di somministrazione e le schedule delle diverse condizioni immunologiche e per età del bambino piccolo sono diverse da quelle dell'adulto e pertanto vanno accuratamente osservate da quei MMG che hanno in carico soggetti in età pediatrica (vedi*)

*http://www.ema.europa.eu/docs/it_IT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001104/WC500057247.pdf

Vaccino pneumococcico coniugato 13 valente (PCV13)

Posologia

Bambini piccoli (12-59 mesi) (vedi*)

Bambini e adolescenti di età compresa tra 5 e 17 anni

Ai bambini di età compresa tra 5 e 17 anni può essere somministrata una dose singola di PCV13 se sono stati vaccinati in precedenza con una o più dosi di PCV7. Questa dose di PCV13 deve essere somministrata almeno 8 settimane dopo la dose finale di PCV7

Adulti di età $\geq$ di 18 anni e anziani

Una dose singola. La necessità di una seconda dose di PCV13 non è stata stabilita.

Indipendentemente dallo stato della precedente vaccinazione pneumococcica, se l'uso del PPV23 è considerato appropriato, PCV13 deve essere somministrato per primo

*http://www.ema.europa.eu/docs/it_IT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001104/WC500057247.pdf

Vaccino pneumococcico coniugato 13 valente (PCV13)

Interazioni con altre prodotti o altre forme di interazione (I)

Adulti di 50 anni di età e oltre.

- PCV13 può essere somministrato in concomitanza con il vaccino stagionale trivalente dell'influenza (TIV).
- In due studi condotti in adulti di età compresa tra i 50 e i 59 anni e di 65 anni di età e oltre, è stato dimostrato che PCV13 può essere somministrato in concomitanza con il vaccino stagionale trivalente dell'influenza (TIV).
- La risposta a tutti e tre gli antigeni TIV era paragonabile se TIV veniva somministrato da solo o in concomitanza con PCV13.
- Quando PCV13 veniva somministrato in concomitanza al vaccino TIV, la risposta immunitaria a PCV13 risultava inferiore rispetto a quando PCV13 veniva somministrato da solo. Il significato clinico di ciò è sconosciuto.

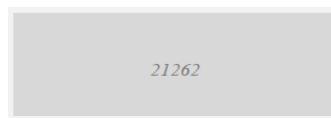
Vaccino pneumococcico coniugato 13 valente (PCV13)

Interazioni con altre prodotti o altre forme di interazione (II)

Sulla base di questa possibile interazione, ad un specifico quesito posto al Ministero da parte dei referenti vaccini di FIMP e FIMMG della Regione Lazio, veniva risposto dal Ministero circa la possibilità di questa cosomministrazione:

“.....si precisa che Prevenar 13 può essere somministrato in concomitanza con il vaccino stagionale trivalente dell'influenza (TIV)”

0021262-25/09/2013-DGPRES-COD_UO-P



Dott. Antonio Palma
Segretario Regionale FIMP Lazio

Dott.ssa Maria Corongiu
Vice Segretario Vicario FIMMG Lazio

O G G E T T O: Richiesta chiarimenti in merito alla cosomministrazione vaccinazione
antinfluenzale/Pneumococcica coniugata



M
M
G
E
V
A
C
C
I
N
A
Z
I
O
N
I



Vaccino pneumococcico coniugato 13 valente (PCV13)

Interazioni con altre prodotti o altre forme di interazione (III)

La co-somministrazione di PCV13 e del vaccino pneumococcico polisaccaridico 23-valente non è stata studiata. Negli studi clinici quando PCV13 veniva somministrato dopo 1 anno dalla somministrazione del vaccino pneumococcico polisaccaridico 23-valente la risposta immunitaria era inferiore per tutti i sierotipi se paragonata a quando PCV13 veniva somministrato a pazienti non immunizzati precedentemente con il vaccino pneumococcico polisaccaridico 23-valente. Il significato clinico di ciò è sconosciuto¹.

Studi recenti indicano che la vaccinazione sequenziale dei due vaccini pneumococcici può essere eseguita, ed è indicata anche dall'OMS e da diverse linee guida internazionali, ma in questo caso PCV13 deve precedere PPV23 e la distanza tra i due vaccini non deve essere inferiore alle 8 settimane, ma se possibile, superiore all'anno.

Peraltro, per le specifiche caratteristiche di immunogenicità, in soggetti vaccinati in precedenza con PPV23 è indicata la vaccinazione con PCV13²

1. http://www.ema.europa.eu/docs/it_IT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001104/WC500057247.pdf

2. Queste posizioni sono state condivise dalle Società scientifiche del Board del Calendario Vaccinale per la Vita (SItI, FIMMG, FIMP, SIP). Il documento sintetico è parte integrante della FAD e deve essere scaricato dal sito <http://www.vaccinarsi.org/>



VACCINAZIONE ANTI-PNEUMOCOCCO

ROAD MAP

6.1 Epidemiologia della Malattia Pneumococcica

6.2 Caratteristiche del Vaccino

6.3 Selezione e valutazione iniziale del paziente

6.4 Controindicazioni assolute e relative della vaccinazione

6.5 Il counselling

6.6 Tempistica e modalità di somministrazione

6.7 Eventi avversi a breve e lungo termine



Eventi avversi a breve e lungo termine

Vaccino pneumococcico 23 valente (PPV23)

Profilo di sicurezza

Uno studio comparativo tra soggetti di 50-64 anni vs >65anni ha evidenziato per vaccinazione e rivaccinazione tassi di reazioni avverse al sito di iniezione:

del 72,8% e 79,6% (50-64anni) e 52,9% e 79,3% (>65anni)

Le reazioni si sono manifestate in genere entro il 3 giorno e si risolvevano spontaneamente

Reazioni sistemiche (*astenia, affaticamento, mialgia, cefalea*)

del 48,8% e 47,4% (50-64anni) e 32,1% e 39,1% (>65anni), quelle correlate a vaccino rilevate dallo sperimentatore erano del 35,5% e 37,5% (50-64anni) e 21,7% e 33,1% (>65anni).

Nella maggioranza dei casi si è avuto recupero con trattamenti sintomatici

Vaccino pneumococcico coniugato 13 valente (PCV13)

Sicurezza dati pre-clinici

Dati non-clinici per Prevenar 13 non hanno rilevato alcun rischio particolare per la specie umana, secondo studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità per dose singola o ripetute, tollerabilità locale, tossicità dello sviluppo e della riproduzione.

*http://www.ema.europa.eu/docs/it_IT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001104/WC500057247.pdf



M
M
G

E

V
A
C
C
I
N
A
Z
I
O
N
I



Vaccino pneumococcico coniugato 13 valente (PCV13)

Profilo di sicurezza. Dati clinici

Adulti di età $\geq$ di 18 anni e anziani

La sicurezza del vaccino è stata valutata in 6 studi clinici che includevano 7.097 adulti di età compresa tra i 18 e 95 anni, dei quali 1916 precedentemente vaccinati con PPV23.

Nel complesso le reazioni avverse diminuiscono all'aumentare dell'età e non differiscono da quelle di altri vaccini (fatica, febbre, diminuzione dell'appetito, dolorabilità nel sito di iniezione)

Nel complesso, non sono state riscontrate differenze significative nella frequenza delle reazioni avverse quando PCV13 veniva somministrato negli adulti precedentemente vaccinati con il vaccino PPV23.

Una maggiore frequenza in alcune reazioni sistemiche è stata osservata quando PCV13 veniva cosomministrato con il vaccino trivalente inattivato dell'influenza (TIV) rispetto a quando il TIV veniva somministrato da solo (cefalea, brividi, rash, diminuzione dell'appetito, artralgia e mialgia) o il PCV13 veniva somministrato da solo (cefalea, brividi, fatica, diminuzione dell'appetito e artralgia)



M
M
G
E
V
A
C
C
I
N
A
Z
I
O
N
I



Vaccino pneumococcico coniugato 13 valente (PCV13)

Sicurezza dati post-commercializzazione

Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell' Allegato V*

E' gratuitamente disponibile *ADR FIMMG AIFA*, la App, prodotta da FIMMG e validata da AIFA, per la segnalazione di reazione avverse tramite dispositivi mobili.

*http://www.ema.europa.eu/docs/it_IT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001104/WC500057247.pdf

Sicurezza

I vaccini pneumococcici sono in genere ben tollerati.

Le reazioni sono generalmente locali, insorgono entro 3 giorni nel sito di iniezione e si risolvono spontaneamente.

Quelle generali comuni sono in genere lievi si risolvono spontaneamente o con farmaci sintomatici.

Precauzione va posta nella rivaccinazione con PPV23 in soggetti che hanno ricevuto lo stesso vaccino nei 5 anni precedenti

Conclusioni – 1

Razionale per la prevenzione vaccinale

- La MIP nell'adulto è in genere una polmonite batteriémica (80%), che si osserva con maggiore frequenza nella stagione invernale
- L'incidenza e le conseguenze sanitarie ed economiche di queste forme è tale da considerare la profilassi immunitaria dei soggetti a rischio
- Il rischio è funzione dell'età , del fumo, di specifiche condizioni (asplenia, impianti cocleari, ecc.) , della presenza di comorbidità (la cui prevalenza è correlata all'età)
- Il trattamento della MPI non sempre ha successo per il tardivo riconoscimento e la diffusione di ceppi antibioticoresistenti
- La malattia è largamente prevenibile con il vaccino

Conclusioni- 2

- La vaccinazione può essere opportunamente offerta in occasione della vaccinazione antinfluenzale stagionale
- Peraltro, poiché non richiede un richiamo, qualunque periodo dell'anno può essere occasione per vaccinare
- Storia di pregressa infezione pneumococcica non controindica, ma anzi indica la necessità di vaccinare
- In caso si ritenga opportuna una vaccinazione sequenziale, il vaccino PCV13 deve sempre essere eseguito per primo, seguito a non meno di 8 settimane, preferibilmente oltre l'anno, dal PPV23
- Poiché le conoscenze immunologiche sono in rapida evoluzione è opportuno aggiornarsi periodicamente, in particolare per quanto attiene alle indicazioni sulle categorie a rischio*

* Accesso periodico ai siti Istituzionali (Ministero, Ema, CDC) e delle società scientifiche (Calendario Vaccinale per la vita e documenti prodotti dal Board, sito Vaccinarsi)



M
M
G
E
V
A
C
C
I
N
A
Z
I
O
N
I

