

L'Assessore

Prot. n. ASS / SAS / 04/ 29465

Bologna, 9 agosto 2004

ACF/LG/PR

Ai Direttori Generali
Ai Direttori Sanitari
delle Aziende USL e
delle Aziende Ospedaliere

Al Commissario Straordinario degli
Istituti Ortopedici Rizzoli

Ai Direttori di Distretto

CIRCOLARE N. 15

Ai Direttori dei Dipartimenti:
- Sanità Pubblica
- Cure Primarie

Ai Responsabili dei Presidi Ospedalieri

della Regione Emilia-Romagna

e, p.c.

Alla Direzione Generale della Prevenzione
Sanitaria
Ministero della Salute
Via della Civiltà Romana, 7
00144 Roma

All'Istituto Superiore di Sanità
Viale Regina Elena, 299
00161 Roma

Ai Presidenti degli Ordini Provinciali dei
Medici Chirurghi e Odontoiatri

Loro Sedi

**Oggetto: Aggiornamento delle indicazioni sulla vaccinazione antipneumococcica nel bambino, nell'adulto e nell'anziano.
Trasmissione del rapporto sulle meningiti da pneumococco in Emilia-Romagna nel periodo 1996 – 2003.**

La discussione sul tema relativo alla profilassi vaccinale delle infezioni invasive da pneumococco (*Streptococcus pneumoniae*) nell'infanzia e negli adulti è oggi intensa sia in ambito scientifico sia in ambito istituzionale.

Questo Assessorato ha effettuato un attento esame delle informazioni attualmente disponibili, sia attraverso una disamina della letteratura scientifica, sia attraverso la raccolta e l'elaborazione dei dati derivanti dalla sorveglianza epidemiologica nel territorio regionale.

I documenti prodotti, allegati alla presente, sono:

- il rapporto sulle meningiti da pneumococco in Emilia-Romagna dall'1.1.1996 al 31.12.2003 (*Allegato A*).

Sono stati approfonditi con particolare cura i vari aspetti relativi ai bambini con meno di 5 anni, vista la disponibilità di un vaccino antipneumococcico coniugato efficace e sicuro somministrabile dai 2 mesi di età, per consentire la valutazione della strategia d'uso.

- un'analisi dei dati di letteratura sull'efficacia del vaccino antipneumococcico 23 valente nell'adulto e nell'anziano (*Allegato B*).

In base a tali documenti e ad un confronto con gli operatori interessati delle Aziende Sanitarie, questo Assessorato ha aggiornato le indicazioni regionali relative alla profilassi vaccinale delle infezioni invasive da pneumococco nell'infanzia e negli adulti, come di seguito indicato, pur evidenziando che a livello nazionale è in atto un aggiornamento del Piano Nazionale Vaccini, in seguito al quale tali indicazioni potrebbero essere riviste.

1) Vaccinazione antipneumococcica nell'infanzia

La strategia indicata nel gennaio 2002 dall' Assessorato alla Sanità con nota n. 02/6 del 02.01.2002 "*Indicazioni in merito alla vaccinazione antipneumococcica in età pediatrica*" e con successiva integrazione con nota n. 2062 del 20.01.2003 prevedeva l'offerta attiva e gratuita del vaccino ai bambini con malattie sottostanti che aumentano il rischio di infezione invasiva da *Streptococcus pneumoniae* e l'informazione delle famiglie di tutti i nuovi nati riguardo alla malattia, al vaccino e alle motivazioni delle scelte regionali, attraverso una scheda informativa predisposta dal Servizio Sanità Pubblica.

La letteratura scientifica ha identificato, tra i fattori di rischio per la malattia invasiva pneumococcica, la frequenza in strutture per la prima infanzia. I dati epidemiologici della nostra regione confermano questa osservazione, come riportato nell'allegato A.

L'offerta attiva e gratuita del vaccino viene ora estesa ai bambini che frequentano gli asili nido.

Tale intervento procurerà un'efficace protezione a chi si trova in questa condizione. Poiché i bambini che frequentano il nido sono solo una parte di quelli da 0 a 3 anni, l'impatto benefico di questa strategia sul numero complessivo di casi di malattia sarà contenuto. D'altra parte, si ribadisce che il rationale dell'intervento vaccinale contro la malattia pneumococcica invasiva in età pediatrica nella nostra regione è quello di ridurre drasticamente l'incidenza nei bambini esposti a rischi aggiuntivi, siano essi dovuti a fattori patologici individuali o a fattori ambientali.

A questo proposito, si sollecita una ricerca attiva dei bambini a rischio aumentato per patologia, attraverso uno stretto raccordo con i pediatri di libera scelta e i Centri Specialistici ospedalieri.

Si ribadisce che tutti i genitori dei nuovi nati devono essere informati riguardo all'esistenza del vaccino antipneumococcico coniugato e alle modalità di offerta nella nostra regione. A tale scopo potrà essere utilizzata la nuova scheda informativa predisposta dal Servizio Sanità Pubblica regionale (*Allegato C*), in attesa dell'imminente ristampa del libretto informativo regionale su tutte le vaccinazioni per l'infanzia.

Nei bambini non esposti a rischio la vaccinazione può essere effettuata a pagamento, facendo riferimento al tariffario regionale, che prevede per le vaccinazioni facoltative il pagamento a carico del cittadino della prestazione vaccinale, addizionata del costo sostenuto dall'AUSL per l'acquisto del vaccino.

Si invitano le Aziende USL ad attivarsi, individuando modalità organizzative locali anche innovative, per permettere l'effettivo accesso alle famiglie che lo desiderino alle vaccinazioni facoltative non offerte gratuitamente, tra le quali l'antipneumococco e l'antimeningococco C per i bambini privi di fattori di rischio.

Si allega una nota tecnica dettagliata sulle indicazioni per l'uso dei vaccini antipneumococcico 7 valente coniugato e 23 valente non coniugato nel bambino (*Allegato D*).

2) Vaccinazione antipneumococcica nell'adulto

Come descritto più analiticamente nel documento allegato (*Allegato B*), i dati di letteratura confermano l'efficacia del vaccino nella prevenzione della malattia invasiva pneumococcica.

Nell'adulto, a differenza che nel bambino, la malattia pneumococcica invasiva, cioè con presenza di germi nel sangue o nel liquor, è sempre una malattia clinicamente importante, molto spesso severa e gravata da importante letalità.

Le condizioni di rischio sono costituite da alcune patologie croniche - immunodepressive e non - e dall'età superiore ai 65 anni.

E' noto che l'introduzione di una nuova vaccinazione tra i programmi di immunizzazione estesi a larghe fasce di popolazione richiede necessariamente una valutazione strategica a lungo termine e spesso una gradualità dell'offerta attiva, anche in riferimento all'uso delle risorse economiche ed organizzative disponibili.

Detta valutazione è indispensabile ogni volta che si voglia realizzare una campagna preventiva efficace nel raggiungere le persone alle quali è destinata, senza limitarsi a generiche e inefficaci dichiarazioni di intenti.

Questo principio si applica anche alla vaccinazione antipneumococcica, come dimostra l'esperienza di tutti i numerosi Paesi che l'hanno raccomandata per alcune fasce di popolazione a rischio.

Vi sono alcuni dati scientifici che possono orientare nella definizione delle priorità di sanità pubblica e quindi delle strategie vaccinali realizzabili nella nostra regione.

Soprattutto, si ritiene di grande importanza il dato relativo alla frequenza di malattia invasiva pneumococcica fra le categorie a rischio: l'incidenza è infatti nettamente

maggiore (di circa 5 volte nell'importante studio scozzese del 2003) fra le persone con patologie predisponenti, che non fra gli ultrasessantacinquenni.

Inoltre, diverse esperienze documentano una maggiore efficacia della vaccinazione nelle persone affette da patologie a rischio, in particolare quelle non marcatamente immunodepressive, rispetto agli ultrasessantacinquenni.

La considerazione del grave rischio dovuto ad alcune malattie associate a immunodepressione (come ad esempio la splenectomia, la sindrome nefrosica e l'infezione da HIV) è alla base delle unanimesi indicazioni di letteratura che raccomandano la vaccinazione delle persone affette da tali patologie, nonostante la documentazione scientifica a supporto dell'efficacia della vaccinazione in queste circostanze dia risultati controversi.

Alla luce delle suddette considerazioni, l'indicazione della Regione Emilia-Romagna è di **offrire la vaccinazione antipneumococcica in modo attivo e gratuito alle persone di qualunque età affette dalle patologie che aumentano in modo importante il rischio di contrarre la malattia invasiva pneumococcica e alle persone istituzionalizzate di età superiore ai 65 anni**, come riportato nell'*Allegato E*.

I richiami sono raccomandati soltanto in alcuni casi, cioè per le persone affette da:

- asplenia chirurgica o funzionale (compresa l'anemia a cellule falciformi)
- infezione da HIV
- nefropatia cronica e/o sindrome nefrosica

La frequenza raccomandata è ogni 3 - 5 anni.

Infine, si vuole ricordare che i programmi vaccinali, come tutti i programmi di prevenzione, hanno necessità di interventi integrati e coordinati tra i professionisti del Sistema Sanitario Regionale.

Si invitano pertanto le Aziende Sanitarie in indirizzo a dare diffusione delle indicazioni qui riportate e dei documenti tecnici allegati ai pediatri di libera scelta, ai medici di medicina generale e ai medici ospedalieri interessati, al fine di agevolare una diffusa e omogenea conoscenza delle strategie preventive regionali e una corretta e uniforme informazione ai cittadini e alle famiglie.

Giovanni Bissoni

All. c.s.

**Aggiornamento sulle meningiti da pneumococco in Emilia-Romagna
dall'1.1.1996 al 31.12.2003**

Luisella Grandori, Alessia Furini, Cristina Ancarani, Anna Cappelletti, Alba Carola Finarelli
Direzione Generale Sanità e Politiche Sociali della Regione Emilia-Romagna, Servizio Sanità Pubblica

1. La situazione epidemiologica in Italia

Le infezioni invasive da pneumococco (*Streptococcus pneumoniae*) vengono monitorate in Italia e in Emilia-Romagna attraverso la "sorveglianza speciale delle meningiti batteriche", alla quale afferiscono le informazioni relative alle meningiti, talvolta accompagnate da sepsi, sostenute da questo batterio. Il flusso attuale non consente la conoscenza delle eventuali polmoniti sostenute dallo Sp e potrebbe risentire di una sottototifica per tutte le forme invasive, trattandosi di una sorveglianza passiva.

Da questo flusso informativo risulta che ogni anno in Italia vengono segnalate circa 200 infezioni invasive da Sp distribuite prevalentemente tra gli adulti e gli anziani (25- 64 e > 64 anni) e i bambini da 0 a 4 anni¹.

Istituto Superiore di Sanità (ISS) – Sorveglianza meningiti batteriche in Italia:
distribuzione dei casi per agente eziologico e per anno. 1994-2003

| | Pneumococco | Meningococco | Hi [^] | Altro ^{^^} | n.i. ^{^^^} | Totale |
|---------------|--------------|--------------|-----------------|---------------------|---------------------|--------------|
| 1994 | 108 | 164 | 86 | 113 | 141 | 612 |
| 1995 | 180 | 200 | 118 | 150 | 178 | 826 |
| 1996 | 185 | 169 | 130 | 153 | 199 | 836 |
| 1997 | 231 | 182 | 100 | 148 | 193 | 854 |
| 1998 | 259 | 155 | 96 | 154 | 178 | 842 |
| 1999 | 309 | 275 | 85 | 183 | 211 | 1063 |
| 2000* | 243 | 250 | 57 | 164 | 198 | 912 |
| 2001* | 235 | 203 | 54 | 145 | 178 | 815 |
| 2002* | 235 | 223 | 42 | 180 | 198 | 878 |
| 2003* | 209 | 207 | 23 | 88 | 122 | 649 |
| Totale | 2.194 | 2.028 | 791 | 1.478 | 1.796 | 8.287 |

* Dati non definitivi

[^] Hi = Haemophilus influenzae

^{^^} Altro = Streptococco pyogenes gruppo B, Micobatterio tubercolare, Listeria, altro

^{^^^} n.i. = agente non identificato

ISS – Sorveglianza meningiti batteriche in Italia 1994-2003 - *Streptococcus pneumoniae*

| | 0-4 | 5-9 | 10-14 | 15-24 | 25-64 | >64 | n.i. [^] | TOTALE |
|---------------|------------|-----------|-----------|-----------|------------|------------|-------------------|--------------|
| 1994v | 20 | 3 | 7 | 2 | 41 | 34 | 1 | 108 |
| 1995v | 32 | 11 | 3 | 9 | 85 | 38 | 2 | 180 |
| 1996v | 27 | 5 | 7 | 6 | 91 | 49 | 0 | 185 |
| 1997v | 41 | 9 | 2 | 14 | 97 | 68 | 0 | 231 |
| 1998v | 46 | 4 | 7 | 14 | 106 | 82 | 1 | 260 |
| 1999v | 38 | 5 | 2 | 13 | 154 | 97 | 0 | 309 |
| 2000v | 39 | 6 | 6 | 7 | 123 | 62 | 0 | 243 |
| 2001v | 45 | 4 | 5 | 6 | 106 | 65 | 3 | 234 |
| 2002*v | 48 | 9 | 3 | 8 | 99 | 64 | 4 | 235 |
| 2003*v | 39 | 6 | 4 | 7 | 82 | 71 | 0 | 209 |
| Totale | 375 | 62 | 46 | 86 | 984 | 630 | 11 | 2.194 |

* Dati non definitivi

[^] n.i. = età non identificata

I risultati di due studi coordinati dall'Istituto Superiore di Sanità (uno di sorveglianza prospettica attraverso i laboratori e uno retrospettivo attraverso l'analisi delle dimissioni ospedaliere), effettuati nelle regioni Piemonte e Puglia dal 1 aprile 2000 al 31 marzo 2001, mostrano un'incidenza delle infezioni invasive da *Sp* tra 0 e 4 anni, rispettivamente pari a 6,3 e 2,8 su 100.000. In entrambe le regioni l'incidenza più elevata è stata riscontrata da 0 a 23 mesi (rispettivamente 7,6 e 3,9). La forte differenza di incidenza tra le due regioni, pare associata ad una diversa attitudine alla diagnosi eziologica, piuttosto che ad altri fattori².

Tassi di incidenza di infezioni invasive da pneumococco in Piemonte e Puglia dall'1.4. 2000 al 31.3.2001(2)

| età | Piemonte | | | Incidenza x 100.000 | Puglia | | | Incidenza X 100.000 |
|---------------------|----------------|-----------|------------|------------------------|----------------|-----------|-----------|------------------------|
| | Numero di casi | | | | Numero di casi | | | |
| | Sangue | Liquor | totale | | sangue | liquor | totale | |
| 0-11 mesi | 0 | 2 | 2 | 2,8 | 0 | 3 | 3 | 3,5 |
| 0-23 mesi | 5 | 3 | 8 | 7,6 | 1 | 4 | 5 | 3,9 |
| 0-4 anni | 7 | 4 | 11 | 6,3 | 1 | 5 | 6 | 2,8 |
| 65 anni e più | 39 | 12 | 51 | 5,7 | 1 | 0 | 1 | 0,2 |
| Tutte le età | 101 | 34 | 135 | 3,1 | 10 | 14 | 24 | 0,6 |

I dati preliminari di ulteriori studi sulle **batteriemie occulte** da *Sp* in bambini italiani (Friuli Venezia Giulia e Sassari) di età inferiore a 3 e 5 anni, mostrano un'incidenza di infezioni invasive più elevata (circa 50 su 100.000, dati non pubblicati aggiornati al settembre 2003) di quanto rilevato attraverso gli studi e i dati correnti citati sopra. Va però tenuto presente che le batteriemie occulte di per sé non rappresentano una forma invasiva di malattia poiché si tratta di situazioni cliniche che possono avere un decorso benigno³. E' quindi difficile interpretare il significato di questi dati anche per la scarsa confrontabilità con analoghi dati europei.

I tassi di infezione invasiva (comprese le batteriemie) riscontrati negli USA in epoca pre-vaccinale, sono comunque nettamente superiori: 235 su 100.000 dai 6 agli 11 mesi, 188 su 100.000 sotto i 2 anni e 96 su 100.000 sotto i 5 anni.

La sovrapposizione dei sierotipi circolanti con i 7 contenuti nel vaccino coniugato, derivata dagli studi nazionali sopra menzionati, appare buona (77-81%).

2. La situazione epidemiologica in Emilia-Romagna

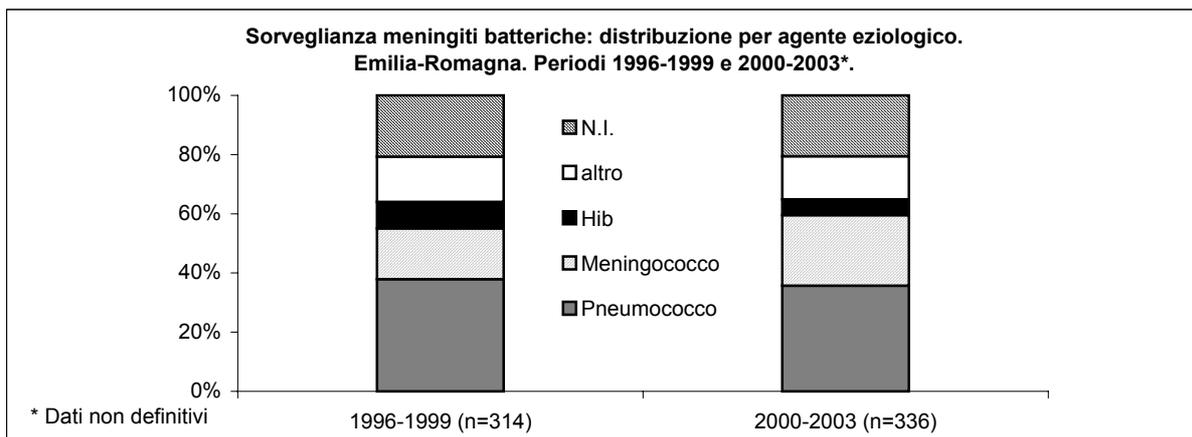
In Emilia-Romagna, attraverso il flusso di sorveglianza delle meningiti batteriche, sono state rilevate dall'1 gennaio 1996 al 31 dicembre 2003, 650 casi complessivi di meningiti batteriche; nell'80% circa dei casi è stato individuato anche l'agente eziologico. Il 37% (239 casi) delle forme tipizzate è sostenuto da *Streptococcus pneumoniae*.

Se si osserva l'andamento negli anni, si nota che le meningiti da pneumococco variano da 16 a 43 casi/anno (in media di 30 casi/anno), con una distribuzione per classi di età sovrapponibile a quella nazionale. L'incidenza complessiva della patologia sulla popolazione di tutte le età varia, a seconda degli anni, da 0,4 a 1,1 su 100.000 abitanti (incidenza media annuale nel periodo considerato pari a 0,8 su 100.000).

Sorveglianza meningiti batteriche: distribuzione dei casi per anno e agente eziologico. Emilia-Romagna. 1996-2003*

| Anno | Pneumococco | Meningococco | Hi | altro | N.I. | Totale |
|---------------|-------------|--------------|-----------|-----------|------------|------------|
| 1996 | 16 | 7 | 12 | 15 | 19 | 69 |
| 1997 | 24 | 8 | 8 | 12 | 15 | 67 |
| 1998 | 36 | 12 | 4 | 10 | 12 | 74 |
| 1999 | 43 | 27 | 4 | 11 | 19 | 104 |
| 2000 | 28 | 25 | 6 | 16 | 13 | 88 |
| 2001 | 29 | 11 | 5 | 5 | 24 | 74 |
| 2002 | 32 | 21 | 4 | 18 | 13 | 88 |
| 2003* | 31 | 23 | 3 | 10 | 19 | 86 |
| Totale | 239 | 134 | 46 | 97 | 134 | 650 |

* Dati non definitivi



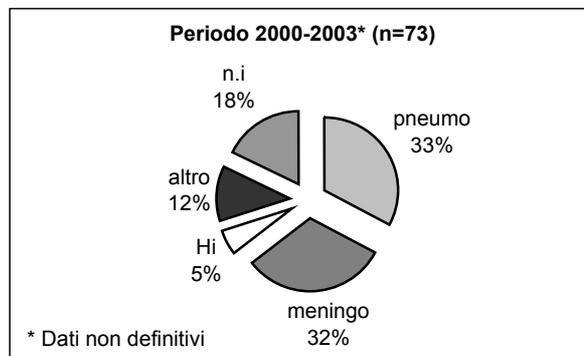
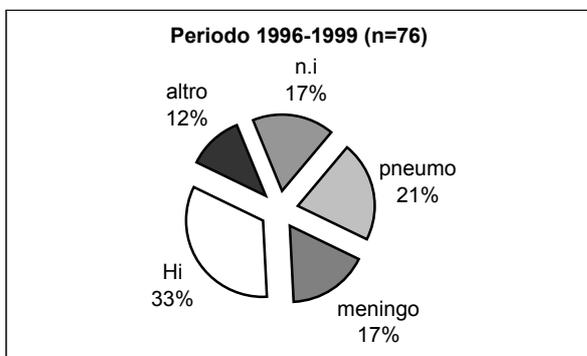
Come mostrano i dati descritti nel grafico soprastante e nella tabella precedente, considerando tutte le età, si assiste nel tempo ad una situazione pressoché invariata rispetto al contributo percentuale delle diverse forme di meningite batterica ad eccezione delle meningiti da *Haemophilus influenzae* che mostrano un'importante decremento; tale fenomeno risulta poco evidente nella rappresentazione grafica riferita a tutte le età, così come dalla distribuzione per fasce d'età di tutti i casi dal 1996 al 2003. Le meningiti da Hib sono infatti prevalentemente concentrate nei primi 4 anni di vita e quindi si diluiscono nella casistica complessiva di tutte le età, mentre i 29 casi riscontrati dal 1996 al 2003 nella fascia d'età 0-4 anni, sono riferiti in gran parte ai primi anni successivi all'introduzione della vaccinazione universale (1996 e 1997). Questo emerge dal grafico che segue in cui sono mostrati i dati relativi alla sola fascia di età 0-4 anni nei due quadrienni e che evidenzia come sia variata la percentuale (dal 33% nel periodo 1996-99 al 2000-03) in conseguenza all'introduzione della vaccinazione.

**Sorveglianza meningiti batteriche: distribuzione dei casi per classi d'età.
Emilia-Romagna. 1996-2003***

| Classe d'età | Pneumococco | Meningococco | Hi | altro | N.I. | Totale |
|---------------|-------------|--------------|-----------|-----------|------------|------------|
| 0-4 | 40 | 36 | 29 | 18 | 26 | 149 |
| 5-9 | 3 | 10 | 1 | 1 | 16 | 31 |
| 10-14 | 1 | 10 | 2 | 3 | 5 | 21 |
| 15-24 | 8 | 28 | 0 | 7 | 9 | 52 |
| 25-64 | 106 | 44 | 10 | 37 | 48 | 245 |
| >=65 | 81 | 6 | 4 | 31 | 30 | 152 |
| Totale | 239 | 134 | 46 | 97 | 134 | 650 |

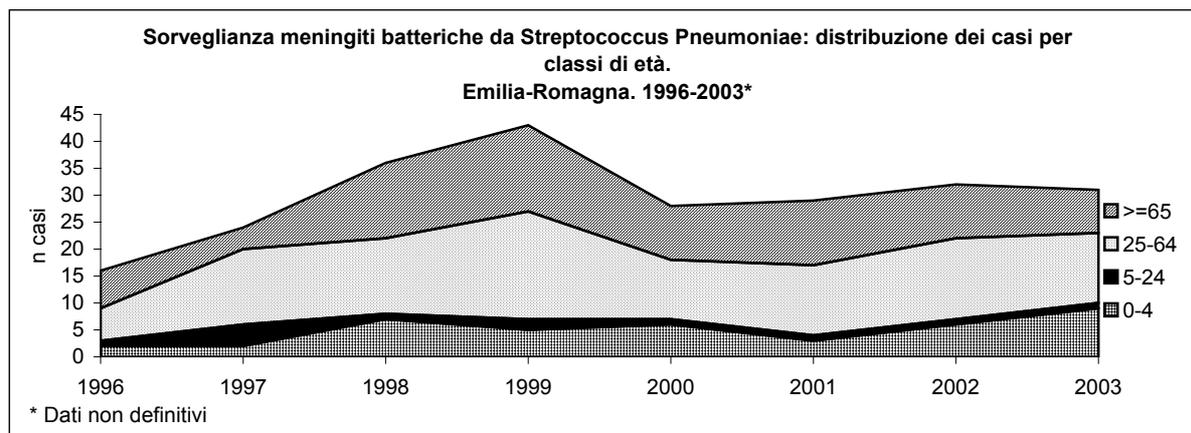
* Dati non definitivi

**Sorveglianza meningiti batteriche: distribuzione per agente eziologico nella classe di età 0-4 anni.
Emilia-Romagna. Periodi 1996-1999 e 2000-2003*.**



2.1 Le meningiti da *Streptococcus Pneumoniae*

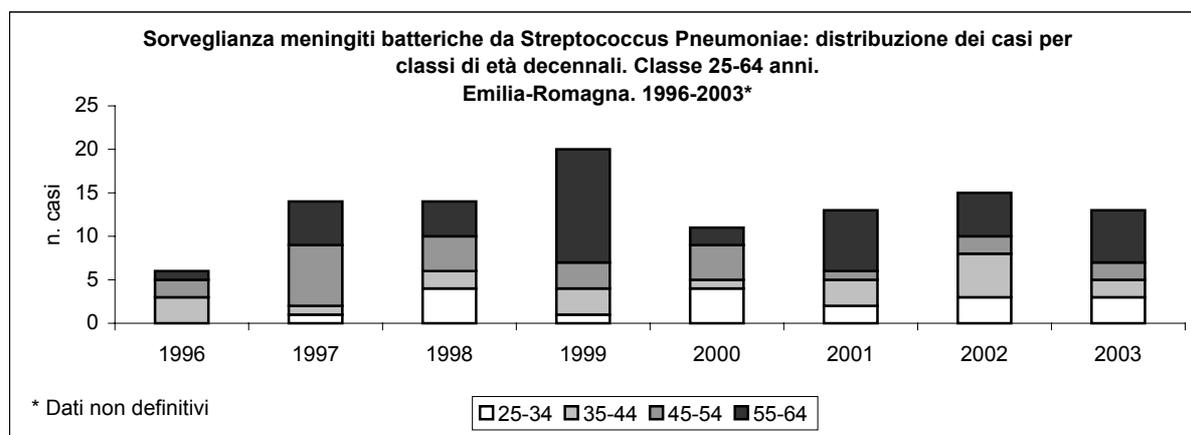
Come noto dalla letteratura e dai dati internazionali, le fasce di età più colpite da questa patologia sono quella dei bambini tra 0 e 4 anni e gli ultrasessantatenni.



Il 17% (40) dei 235 casi complessivi di meningite da *Sp* risulta a carico di bambini da **0 a 4 anni**. In questa fascia di età il numero di casi/anno varia da 2 a 9 a cui corrisponde un'incidenza annuale compresa tra 1,4 e 5,3 su 100.000 (incidenza media annuale nel periodo considerato pari a 3,3 su 100.000).

Per la classe **oltre i 65 anni** l'incidenza annuale, nel periodo considerato, risulta relativamente bassa (incidenza media annuale pari a 1,2 per 100.000, range: 0,5-1,9); ciò è spiegato dal fatto che a questa età l'infezione invasiva da pneumococco più diffusa è la polmonite che non viene monitorata attraverso il sistema di sorveglianza esistente in Italia.

Nel grafico che segue viene presentata la distribuzione per fasce decennali all'interno della classe di età **25-64 anni**, da cui si rileva una prevalenza delle due ultime classi di età.



2.2 Le meningiti da *Streptococcus Pneumoniae* nei bambini di età inferiore ai 5 anni

Si riportano in maggior dettaglio i dati relativi ai bambini di età inferiore ai 5 anni poiché, come già detto, questa età, così come le età della vita più avanzate, è gravata da una frequenza più elevata di malattia, ed anche per la recente disponibilità di un vaccino contro le infezioni invasive da pneumococco, somministrabile fin dai 2 mesi di età che si è dimostrato altamente efficace sia sul singolo (fino al 100% sulle forme sostenute dai sierotipi contenuti nel vaccino)⁴ che sulla comunità. Vengono riportati infatti valori fino al 100% di efficacia contro i 7 sierotipi contenuti nel vaccino⁴ e un riduzione del 78% delle forme sostenute dai sierotipi contenuti nel vaccino e del 50% di quelle da sierotipi correlati, dopo 2 anni di vaccinazione su larga scala negli USA⁵. Ciò rende doverosa un'attenta valutazione della strategia di utilizzo.

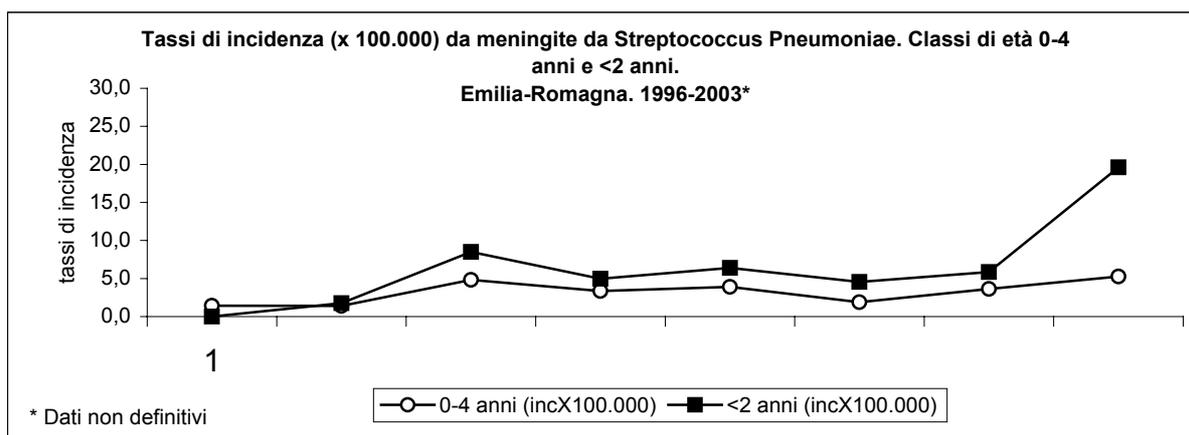
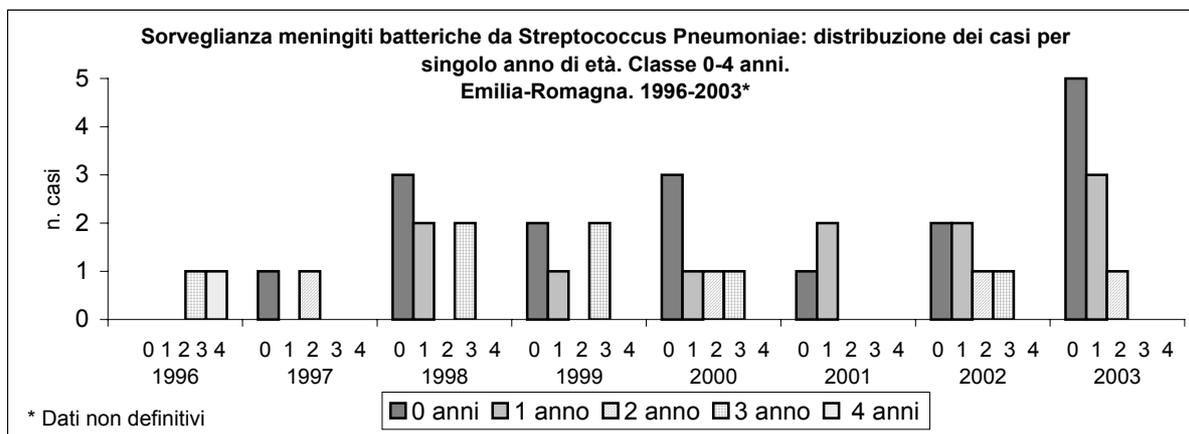
Il contemporaneo aumento di forme invasive sostenute da sierotipi non contenuti nel vaccino⁶ conferma la necessità di un'attenta sorveglianza dei sierotipi circolanti.

Dall'1.1.1996 al 31 dicembre 2003, sono stati segnalati complessivamente nei bambini di età compresa tra 0 e 4 anni 40 casi di infezioni invasive da pneumococco: 33 meningiti, 6 meningiti con sepsi, 1 sepsi.

Da un'indagine epidemiologica accurata è risultato che nessuno dei bambini aveva patologie che aumentano il rischio di infezioni invasive. In due casi (1 bambino di 3 anni e 1 di 12 mesi) si è trattato di una recidiva, rispettivamente a distanza di 1 anno½ e 4 mesi dal primo episodio. In questo ultimo caso l'esito è stato il decesso.

La maggior incidenza risulta a carico dei bambini di età inferiore ai 2 anni, come del resto riportato in letteratura. Ciò appare evidente dalle figure che seguono dove è descritto l'andamento dei casi e dell'incidenza in questa fascia di età nell'intervallo di tempo considerato.

Il numero di meningiti da *Sp* appare comunque molto contenuto anche sotto i 2 anni (da 0 a 8 casi/anno) e il relativo tasso di incidenza varia da 0,0 a 19,6 casi ogni 100.000 bambini/anno, mostrando ampie oscillazioni collegate alla scarsa numerosità dei casi.



2.1.1 La frequenza in comunità

Nella tabella che segue sono descritti i casi di meningite da pneumococco nei bambini da 0 a 4 anni, distribuiti per fasce d'età (0-11, 12-23, 24-35 mesi), anno di insorgenza e frequenza o meno in comunità. I decessi sono evidenziati in grigio. Due casi sono stati esclusi dall'analisi in quanto non era disponibile l'informazione sulla frequenza al Nido.

Distribuzione per età e frequenza di Nido o materna dei casi e dei decessi (evidenziati in grigio) per meningite da pneumococco Emilia-Romagna, 1996 - 2003*

| | frequentano nido o materna | | | | non frequentano nido o materna | | | | tot |
|---------------|----------------------------|----------|----------|----------|--------------------------------|----------|----------|----------|-----------|
| | asilo nido | | | materna | 0-11 m | 12-23 m | 24-35m | 36-59m | |
| | 0-11 m | 12-23 m | 24-35m | 36-59m | | | | | |
| 1996 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 |
| 1997 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 2 |
| 1998 | 0 | 1 | 0 | 2 | 1+ | 1 | 0 | 0 | 6 |
| 1999 | 0 | 1 | 0 | 2 | 2 | 0 | 0 | 0 | 5 |
| 2000 | 1 | 1 | 1 | 1 | 2 | 0 | 0 | 0 | 6 |
| 2001 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 3 |
| 2002 | 0 | 1 | 1 | 1 | 1+ | 1 | 0 | 0 | 6 |
| 2003* | 0 | 2 | 0 | 0 | 4 | 1 | 1 | 0 | 8 |
| totale | 2 | 7 | 3 | 8 | 13 | 4 | 1 | 0 | 38 |

* Dati non definitivi

I bambini che frequentano il nido sotto l'anno di età (0-11mesi) in Emilia-Romagna, sono una percentuale molto limitata (9%), non stupisce perciò che la maggior parte delle infezioni invasive a questa età si sia verificata tra coloro che non frequentano il nido.

Se esaminiamo invece la distribuzione dei casi nei bambini di età compresa tra 12 e 35 mesi, per i quali la frequenza al nido è pari a circa il 25% e l'incidenza complessiva è di 2,9 per 100.000 bambini/anno, si evidenzia un tasso di incidenza pari ad 8,0 per 100.000 bambini/anno per chi frequenta il nido, a fronte di un'incidenza di 1,3 in chi non frequenta il nido, con un RR pari a 6,1 (I.C. 95% 2.1-17.9), a conferma del dato di letteratura che individua la frequenza in comunità (in particolare al nido) come rischio di peso intermedio per le infezioni invasive da *Sp*^{4,7}.

I bambini a maggior rischio rimangono comunque quelli con patologie che compromettono le loro capacità di difesa (anemia falciforme, trapianti d'organo, alcune immunodeficienze congenite, ecc.) per i quali viene riportato un tasso di incidenza fino a 100 volte maggiore di quello dei bambini sani⁸. A questi si aggiungono i bambini portatori di impianto cocleare, per i quali è stata riconfermata⁹ l'indicazione alla vaccinazione antipneumococcica.

La percentuale di bambini di età compresa tra i 36 e i 59 mesi che frequenta la scuola dell'Infanzia in Emilia-Romagna raggiunge il 98-99%, pertanto non è possibile valutare differenze di rischio tra esposti o non esposti alla frequenza in comunità, poiché sono tutti ugualmente esposti.

2.1.2 La letalità

Escludendo dall'analisi l'anno 2003 (dato che non sono al momento disponibili i dati di mortalità per quell'anno), si osserva che i decessi per meningite da pneumococco sono concentrati nel 1° anno di vita. A questa età la frequenza al nido è molto bassa, come già detto, e quindi i decessi non appaiono collegati a questo fattore di rischio.

Il tasso di letalità complessivo nei bambini con meno di 3 anni (0-35 mesi), risulta pari al 27,3%, sovrapponibile a quello dei bambini con meno di 2 anni che è del 26,3%. I tassi specifici per età risultano del 36,4% nei bambini da 0 a 11 mesi, 12,5% in quelli di 12-23 mesi e 33,3% dai 24 ai 35 mesi. Si sottolinea nuovamente che trattandosi di piccoli numeri assoluti, i tassi possono subire ampie oscillazioni.

Non è stato segnalato alcun decesso dai 36 ai 59 mesi.

Riferimenti bibliografici:

- 1) ISS, *Sistema Informatizzato Malattie Infettive – Sorveglianza delle meningiti batteriche*
<http://www.simi.iss.it/dati.htm>
- 2) D'Ancona F., Boccia D. et al.: "Incidence of invasive pneumococcal disease in two Italian regions". Poster presentato al convegno di microbiologia ECCMID a Glasgow, maggio 2003.
- 3) Souto Rubio J.A., Munoz Saez M.: "La bacteriemia acuta, per se, no es una forma de enfermedad invasora". *An Pediatr* 2003; 58(5): 502-510.
- 4) CDC: "Preventing pneumococcal disease among infant and young children" MMWR 2000;RR-9
- 5) Whytney C.G., Farley M.M. et al: "Decline in invasive pneumococcal disease after introduction of protein-polysaccharide conjugate vaccine" *NEJM* 2003; 348: 1737-1746.
- 6) Kaplan S.L., Mason E.O. et al.: "Decrease of invasive pneumococcal infection in children among 8 children's Hospital in the United States after the introduction of the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine." *Pediatrics* 2004; 113: 443-449.
- 7) Takala A.K., Jero J. et al.: "Risk factor for primary invasive pneumococcal disease among children in Finland". *JAMA* 1995; 273: 859-864.
- 8) Plotkin S.A., W.A. Orenstein: "Vaccines" Forth ed. Saunders Ed. 2004.
- 9) CDC: "Pneumococcal vaccination for cochlear implant candidate recipients: updated recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practice (ACIP)". *MMWR* 2003; 52 (31): 739-740.

La vaccinazione antipneumococcica nell'adulto e nell'anziano Evidenze di letteratura e indicazioni

Pietro Ragni¹, Maria Luisa Moro²

1 Direzione Generale Sanità e Politiche Sociali della Regione Emilia-Romagna, Servizio Sanità Pubblica

2 Agenzia Sanitaria Regionale della Regione Emilia-Romagna, Area Rischio Infettivo

Impatto delle infezioni invasive pneumococciche

Streptococcus pneumoniae è causa di quadri patologici diversi per gravità e caratteristiche epidemiologiche, che vengono distinti tra malattie non invasive - comprendenti soprattutto infezioni delle vie aeree superiori e l'otite media acuta - e Malattia Invasiva Pneumococcica (**MIP**), definita dalla disseminazione batterica nel torrente circolatorio e/o nel sistema nervoso centrale. In pratica quest'ultima comprende la meningite, la batteriemia isolata, e quella associata a polmonite. Nell'adulto, il 60-87% dei casi di batteriemia pneumococcica si associa a polmonite¹⁻³.

D'altra parte, il 10-25% dei casi di polmonite pneumococcica risulta associata a batteriemia. Soltanto in questi casi la polmonite viene considerata manifestazione di MIP.

La valutazione dell'impatto della MIP costituisce oggettivamente un problema complesso, per una serie di motivi:

- non esiste un sistema di sorveglianza delle polmoniti batteriche, peraltro non solo in Italia;
- il quadro clinico è relativamente aspecifico e non vi è consuetudine di ricercare l'agente eziologico tramite emocoltura;
- la frequenza della MIP in termini assoluti è contenuta, decisamente inferiore a quella della polmonite.

I dati disponibili indicano negli USA tassi di incidenza di MIP pari a 30-35/100.000⁴⁻⁵, con un aumento nelle fasce d'età più avanzate: 80-85/100.000 dopo i 65 anni di età. Oltre il 90% degli adulti che contraggono una MIP ha almeno uno dei fattori di rischio illustrati in tabella 1, ivi compresa l'età superiore ai 65 anni. Tra i fattori favorevoli la MIP rientra anche l'istituzionalizzazione; *S. pneumoniae* è la causa più frequente delle polmonite acquisite nelle strutture per anziani⁶.

Per i paesi occidentali si stima un'incidenza di MIP inferiore, compresa fra 15 e 20/100.000 nella popolazione generale e pari a circa 50/100.000 negli anziani⁷.

In alcuni paesi sono stati condotti studi puntuali:

- Danimarca : 17-27/100.000 nella popolazione generale⁸;
- Scozia: un recente studio ha mostrato tassi per 100.000 abitanti pari a 11 nella popolazione generale, 45 nei soggetti ultrasessantacinquenni, 176-483 nelle persone con patologie croniche e 562-2031 nei soggetti fortemente immunodepressi⁹;
- Francia: circa 10 /100.000 abitanti¹⁰.

Anche uno studio scozzese ha confermato che la MIP colpisce soprattutto soggetti con fattori di rischio⁹. La letalità è stimata attorno al 20% nella popolazione generale⁹ e al 40% negli anziani^{11,12}.

Il vaccino polisaccaridico

Il vaccino contiene 23 antigeni capsulari purificati di *S. pneumoniae*, corrispondenti ai sierotipi responsabili dell'86-98% delle MIP nei paesi occidentali^{9, 13-15}.

Immunogenicità. La Vaccinazione Antipneumococcica (VA) provoca una risposta specifica (aumento di almeno 2 volte della concentrazione anticorpale sierospecifica) in almeno l'80% dei soggetti sani adulti¹⁶⁻¹⁷. L'immunogenicità è di poco inferiore nei soggetti anziani e nei soggetti affetti da patologie croniche non marcatamente immunodepressive (tab.1, punto 2), mentre è decisamente inferiore nei soggetti immunodepressi (tab.1, punto3), purtroppo gli stessi esposti al massimo rischio di MIP^{16,18,19}.

Efficacia protettiva della vaccinazione

La discussione inerente l'efficacia protettiva della VA nei soggetti anziani e ad alto rischio è stata ed è ancora oggetto di pareri controversi²⁰, legati alle difficoltà sopra richiamate a proposito della sorveglianza

delle infezioni, ed anche al fatto che sostanzialmente il vaccino contiene 23 antigeni diversi, corrispondenti ad altrettanti sierotipi.

Esaminiamo nel dettaglio gli end-point valutati nei diversi studi, distinguendo due sostanziali capitoli: da una parte la prevenzione della MIP, e dall'altra tutti gli altri obiettivi via via considerati.

A. Prevenzione della MIP (batteriemia pneumococcica)

La VA si è mostrata efficace nella riduzione del rischio di batteriemia nella popolazione immunocompetente in più studi²²⁻²⁷.

Alcuni studi hanno dimostrato l'efficacia della vaccinazione nella popolazione anziana o ad alto rischio, pur in misura inferiore a quella nella popolazione sana^{14,21}. In altre osservazioni non è stato confermato lo stesso risultato favorevole^{33,24,30}.

L'efficacia è documentata negli ultrasessantacinquenni e nelle persone affette da patologie croniche non marcatamente immunodepressive, (tab.1, punto 2). Praticamente tutti gli studi hanno dato invece esito insoddisfacente nella vaccinazione delle persone affette da malattie marcatamente immunodepressive (tab.1, punto 3).

Attualmente vi è consenso internazionale nel valutare complessivamente l'efficacia della VA nella prevenzione della MIP attorno al 50-80%^{18, 31-33}.

B. Prevenzione di altre patologie

Polmonite non specificata

L'evidenza di efficacia protettiva della VA nei confronti della polmonite non specificata è uno degli aspetti controversi. Generalmente i dati mostrano risultati negativi: in cinque studi comprendenti complessivamente quasi 8.000 anziani o pazienti ad alto rischio^{29, 34-37}, la vaccinazione è risultata non protettiva. Analogo riscontro si è avuto in un recente studio di coorte su circa 50.000 soggetti²¹.

In altri studi, al contrario, si è avuta dimostrazione di efficacia, seppur contenuta^{38, 39}.

Polmonite pneumococcica

Alcuni studi su soggetti immunocompetenti hanno mostrato efficacia nella prevenzione di questa patologia^{22, 40-41}.

Nei gruppi a rischio (anziani e pazienti con patologie croniche), invece, la vaccinazione non ha in genere mostrato vantaggi significativi^{28, 34, 42-45}.

Infezioni delle basse vie respiratorie

La VA non ha mostrato significativi vantaggi né nei gruppi a rischio né nei soggetti sani^{34,40,41,43}.

Vantaggi nei soggetti affetti da asma bronchiale

L'asma bronchiale non trattata con steroidi per via sistemica non costituisce un fattore di rischio per la MIP, mentre può esporre a infezioni non invasive. Gli studi condotti per valutare i vantaggi della vaccinazione delle persone asmatiche non hanno finora dimostrato particolari benefici⁴⁶.

Morte per polmonite

In uno studio è stata dimostrata la riduzione del rischio per gli immunocompetenti⁴¹, con un NNT calcolato in 213²³.

La maggior parte degli studi non ha evidenziato protezione per gli anziani o i soggetti ad alto rischio^{28,29,34-36,43,47}.

In un recente studio di coorte è stato però evidenziato un effetto positivo sulla riduzione della mortalità per qualunque causa nella popolazione immunocompetente²¹ (OR 0,88).

Richiami

Da quanto detto sopra per la somministrazione di una sola dose, risulta intuibile che risulta difficoltoso definire la necessità di richiami. I dati desumibili dagli studi relativi sierologici indicherebbero la necessità di richiami decennali, mentre alcuni dati clinici suggeriscono anche a distanza di 10 anni dalla prima somministrazione la persistenza della protezione⁵⁹.

I richiami sono ben tollerati. Non sono raccomandati di routine, ma soltanto nei soggetti affetti da asplenia chirurgica o funzionale o da nefropatia cronica (ogni 5 anni). I CDC degli USA raccomandano il richiamo negli anziani ultrasessantacinquenni istituzionalizzati vaccinati più di 5 anni prima e che al momento della prima somministrazione avevano meno di 65 anni⁴⁸. Nei soggetti ad altissimo rischio, quali le persone affette da sindrome nefrosica, i richiami sono raccomandati con frequenza anche maggiore¹⁴.

Effetti collaterali e controindicazioni

La VA non pone praticamente problemi di tollerabilità. Nel 30-50% dei casi compare una modesta reazione flogistica locale che scompare entro 48 ore. Sono rare reazioni generali come febbre e mialgie. Non sono segnalate reazioni comportanti danni permanenti, né mortali. Il vaccino non è stato sperimentato in gravidanza.

È generalmente sconsigliata la rivaccinazione a meno di 5 anni dalla dose precedente, anche se negli anziani istituzionalizzati, con anamnesi vaccinale ignota, i Centers for Disease Control raccomandano comunque la vaccinazione⁴⁸.

Commento

La valutazione di efficacia della vaccinazione antipneumococcica ha posto molti e rilevanti problemi metodologici, ancora oggi non completamente risolti.

1. Gli studi valutano in pratica contemporaneamente l'efficacia di 23 vaccini diversi, ciascuno efficace nei confronti di un numero di casi molto limitato (le infezioni sostenute da quello specifico sierotipo): è evidente che, essendo la numerosità dei casi di malattia numericamente più contenuta di altre patologie, risulta difficoltoso acquisire dati con significatività statistica.
2. Questo problema è ulteriormente accentuato quando la popolazione viene stratificata sia per età sia per altri fattori di rischio, proprio per l'esiguità della popolazione inclusa. Sono infatti numerosi gli studi in cui l'assenza di dimostrazione dell'efficacia protettiva della vaccinazione in sottogruppi di popolazione è legata a scarsa precisione delle stime (limiti fiduciali troppo ampi) e ad una assenza di significatività statistica, influenzata anche dalle ridotte dimensioni della popolazione in studio. Questo limite emerge chiaramente anche dalla lettura delle metanalisi sull'argomento, basate su RCTs. Le diverse metanalisi hanno fornito valutazioni non sempre sovrapponibili, anche se generalmente negative sull'efficacia della vaccinazione negli anziani e nelle persone ad alto rischio di MIP^{23,24,26,49}. Tuttavia, gli RCTs in soggetti ad alto rischio oggetto di tali revisioni avevano limiti importanti di dimensioni della popolazione in studio. Al riguardo, riportiamo integralmente il commento dello *Scottish Intercollegiate Guidelines Network*, contenuto nel documento di Linee Guida scozzesi³³, a nostro avviso approfondito e rigoroso.

Sono state pubblicate revisioni sistematiche o metanalisi di questi piccoli (e di conseguenza non validi) RCT. Il giudizio sull'efficacia negli anziani e negli altre categorie ad alto rischio differisce nelle tre diverse pubblicazioni; infatti solo una di esse conclude che il vaccino sia ugualmente efficace negli anziani, negli istituzionalizzati o nei pazienti con malattie croniche.

Tuttavia, ora è disponibile un'ampia letteratura che discute la validità delle metanalisi che raggruppano studi di dimensione inadeguata - e pertanto non validi - usando differenti misure di esito, e i vantaggi che possono avere in questo caso gli studi osservazionali. Come risultato, la conclusione più valida delle revisioni degli RCT è che essi non riescono a fornire stime dell'efficacia della vaccinazione contro la polmonite pneumococcica negli anziani, nei pazienti con patologie croniche o nei pazienti severamente immunodepressi, che pertanto rimane sconosciuta. Si può ragionevolmente assumere che l'efficacia della vaccinazione antipneumococcica in questi gruppi ad alto rischio sia inferiore di quella stimata negli studi originali (ossia negli studi in adulti immunocompetenti), e che diminuisca all'aumentare del grado dello stato di immunodepressione.

Gli studi osservazionali condotti su campioni di più ampie dimensioni hanno mostrato in modo più consistente un vantaggio della vaccinazione. Quattro studi caso controllo su cinque, uno studio di coorte prospettico ed uno studio di coorte retrospettivo hanno tutti mostrato nettamente effetti protettivi dell'uso del vaccino contro le infezioni invasive da pneumococco, con risultati chiari e inequivocabili. Inoltre, il vaccino è stato associato ad una riduzione delle ospedalizzazioni per polmonite, dei decessi e ad un risparmio diretto nell'assistenza medica di pazienti con malattie polmonari croniche. Come risultato, la posizione internazionale corrente è che il vaccino possa essere considerato efficace per il 50-80% contro le malattie invasive da pneumococco.

Due studi recenti di costo-efficacia, uno svolto in America⁵⁰, l'altro in cinque Paesi europei⁵¹, hanno suggerito che, basandosi sulla riduzione della batteriemia pneumococcica, il vaccino abbia un rapporto costo-efficacia favorevole. Il rapporto costo-efficacia della vaccinazione antipneumococcica, già favorevole per la prevenzione della sola polmonite pneumococcica batteriemicca (che costituisce la maggior parte delle malattie invasive da pneumococco), migliora ulteriormente quando si riesca a prevenire anche soltanto una piccola proporzione di casi non batteriemicci.

Sebbene alcune evidenze siano in contrasto, sembra ragionevole concludere che, almeno nei pazienti immunocompetenti, il vaccino polisaccaridico sia altamente efficace per la prevenzione della polmonite pneumococcica e della batteriemia associata. L'evidenza del beneficio in termini di prevenzione della malattia invasiva da pneumococco negli anziani e nei pazienti con patologie croniche a rischio resta convincente. L'efficacia contro la polmonite pneumococcica in questi gruppi a più alto rischio è sconosciuta perché deve ancora essere appropriatamente studiata. Ciò nonostante, la possibilità che il vaccino

polisaccaridico prevenga alcune polmoniti pneumococciche negli anziani e nei pazienti con patologie croniche a rischio è verosimile, anche se ci si attende un'efficacia inferiore in questi gruppi e ancora più bassa nei pazienti immunodepressi.

Data la necessità di prevenire questa infezione nel crescente numero di anziani e, dovendo fronteggiare la crescente antibioticoresistenza a *S. pneumoniae*, sembra ragionevole sostenere l'uso del vaccino nella popolazione ≥ 65 anni (...).

Raccomandazione di grado B*: Il vaccino dovrebbe essere somministrato a tutti i pazienti con 2 anni o più nei quali l'infezione pneumococcica potrebbe essere più comune e più grave in termini di morbilità e mortalità (ossia i pazienti con malattie polmonari croniche, patologie croniche a rischio o severamente immunodepressi). (...)

*** Sono rispettati i seguenti criteri:**

Le evidenze includono revisioni sistematiche di alta qualità di studi caso-controllo o di studi di coorte, oppure studi caso-controllo o studi di coorte di alta qualità con un rischio molto basso di confondimento e di distorsione e un'alta probabilità che la relazione sia di tipo causale. Gli studi sono direttamente applicabili alla popolazione – target.

Oppure:

Le evidenze derivano da metanalisi di alta qualità, revisioni sistematiche di RCT o RCT con un rischio di bias molto basso;

Oppure:

Le evidenze derivano da metanalisi correttamente condotte, revisioni sistematiche di RCT o RCT con un rischio di bias basso.

(tratto da: Scottish Intercollegiate Guidelines Network: Community Management of Lower Respiratory Tract Infections in Adult. A national clinical guideline⁴⁶)

Ormai non solo la citata Scozia, ma molti altri Paesi raccomandano la vaccinazione antipneumococcica ai soggetti a rischio per età e/o per patologia¹⁸. In Europa ricordiamo fra gli altri: Svezia, Norvegia, Danimarca, Finlandia, Francia⁵², Germania, Regno Unito⁵³, Belgio.

Negli U.S.A. la vaccinazione delle persone di età superiore ai 65 anni è stata valutata favorevolmente anche sotto il profilo economico, poiché consentirebbe di risparmiare risorse, in analogia con due soli altri interventi sanitari sulla popolazione della stessa fascia d'età: la vaccinazione antinfluenzale e il PAP-test per le donne^{20,54}.

Uso della VA per la prevenzione della polmonite nosocomiale

Sebbene *S. pneumoniae* non costituisca la causa principale di polmonite associata ai trattamenti sanitari, è tuttavia l'agente eziologico di gravi infezioni polmonari e di batteriemie⁵⁵. I fattori di rischio individuali sono gli stessi enunciati per la popolazione generale.

La VA rientra fra le misure raccomandate dagli U.S.A. per la prevenzione della polmonite associata ai trattamenti sanitari, che hanno anzi aggiunto la seguente considerazione: "Dato che almeno i due terzi dei pazienti con malattia pneumococcica importante sono stati ricoverati almeno una volta nei cinque anni precedenti la malattia pneumococcica, sarebbe opportuno offrire la VA direttamente negli ospedali, al momento della dimissione^{55a}".

Con la stessa enfasi i CDC hanno recentemente confermato tali indicazioni, estendendo la raccomandazione a definire politiche di intervento anche alle strutture residenziali ("long-term care facilities")⁵⁶.

Conclusioni

Come si è visto, la valutazione dell'efficacia clinica della VA presenta importanti problemi, al momento attuale non ancora risolti. Approcci diversi al problema portano a decisioni operative opposte, avallate da una parte e dall'altra da autorevoli supporti teorici, anche se, come già sottolineato, molti paesi europei sulla base delle evidenze disponibili hanno comunque deciso di raccomandare la vaccinazione antipneumococcica ai soggetti a rischio per età e/o patologia.

La discussione rimane quindi aperta, anche se, sulla base dei dati riassunti in questa nota, è possibile indicare alcuni punti condivisi.

1. nell'ambito di una campagna di vaccinazione di VA, l'obiettivo minimo del programma di vaccinazione è rappresentato dalla prevenzione della MIP⁵⁷ (e non della polmonite di per sé).

2. Le campagne di vaccinazione su larga scala possono prendere in considerazione diversi fattori di rischio, singolarmente o in associazione, riconducibili a quelli illustrati in tabella 1. Sostanzialmente sono possibili tre tipi di scelte:

- a) Offerta a tutti coloro che hanno superato una data soglia di età (65, 75 anni,...), soprattutto se istituzionalizzati
- b) Offerta a chi presenta fattori di rischio patologici (e non anagrafici)
- c) Offerta a chi presenta i fattori di rischio associati (patologia ed età superiore ad una certa soglia), e a chi è comunque affetto da patologie ad altissimo rischio (splenectomia, ecc.).

La valutazione in merito alla scelta della politica di vaccinazione è legata a diversi criteri, fra i quali il guadagno in salute atteso e le risorse disponibili.

Tabella 1. Fattori di rischio per le infezioni pneumococciche (da ⁵⁸, mod.)

- 1) Et  < 2 anni e >= 65 anni
- 2) Patologie croniche non marcatamente immunodepressive
 - * Cardiopatie (insufficienza coronarica, cardiopatia congestizia, miocardiopatie)
 - * Patologie respiratorie (BPCO, enfisema)
 - * Epatopatie
 - * Alcolismo
 - * Tabagismo
 - * Diabete mellito
 - * Fistole liquorali
 - * Impianto di protesi cocleare
- 3) Patologie associate a immunodepressione
 - * Asplenia anatomica o funzionale
 - * Anemia a cellule falciformi
 - * Immunodeficienza congenita
 - * Infezione da HIV (anche asintomatica)
 - * Leucemie, linfomi, mieloma multiplo
 - * Neoplasie diffuse
 - * Trapianto d'organo o di midollo
 - * Immunosoppressione iatrogena
 - * Insufficienza renale cronica, sindrome nefrosica

Si ringrazia la dott.ssa Cristina Ancarani per la traduzione del documento dello Scottish Intercollegiate Guidelines Network e per la preziosa collaborazione nella ricerca della documentazione

BIBLIOGRAFIA

1. Burman LA, Norrby R, Trollfors B. Invasive pneumococcal infections: incidence, predisposing factors, and prognosis. *Rev Infect Dis* 1985;7:133-42.
2. Kuikka A, Syrj nen J, Renkonen O-V, Valtonen V. Pneumococcal bacteremia during a recent decade. *J Infect* 1992;24:157-68.
3. Afessa B, Greaves WL, Frederick WR. Pneumococcal bacteremia in adults: a 14-year experience in an inner-city university hospital. *Clin Infect Dis* 1995;21:345-51.
4. Hofmann J, Cetron MS, Farley MM, et al. The prevalence of drug-resistant *Streptococcus pneumoniae* in Atlanta. *N Engl J Med* 1995;333:481-6.
5. Plouffe JF, Breiman RF, Facklam RR, Franklin County Pneumonia Study Group. Bacteremia with *Streptococcus pneumoniae* in adults-implications for therapy and prevention. *JAMA* 1996;275:194-8.
6. Fedson DS and G Scott JA. The burden of pneumococcal disease among adults in developed and developing countries: what is and is not known. *Vaccine* 1999;17:S11-8.
7. Marrie TJ, Slayter KL. Nursing home-acquired pneumonia: treatment options. *Drugs Aging* 1996;8:338-48.
8. H. Bossen Konradsen, M. Staum Kalsoft. Invasive Pneumococcal Infections in Denmark from 1995 to 1999: Epidemiology, Serotypes, and Resistance. *Clin Diagn Lab Immunol.* 2002 March; 9 (2): 358-365
9. MH Kyaw, P Christie, SC Clarke, JD Mooney, et al. Invasive Pneumococcal Disease in Scotland, 1999-2001: Use of Record Linkage to Explore Associations between Patients and Disease in Relation to Future Vaccination Policy. *Clinic Infect Dis* 2003;37 (15 November), 1283-91
10. De Benoist A, Laurent E, Goulet V. Infections invasives   *Haemophilus Influenzae*, *Listeria Monocytogenes*, *Meningococque*, *Pneumococque*, *Streptococques* groupe A et groupe B en France en 1997: Evolution 1991-1997. *BEH* 1999; 15:57-59
11. Mufson MA, Oley G, Hughey D. Pneumococcal disease in a medium-sized community in the United States. *JAMA* 1982;248:1486-9.
12. Wenger JD, Hightower AW, Facklam RR, Gaventa S, Broome CV, Bacterial Meningitis Study Group. Bacterial meningitis in the United States, 1986: report of a multistate surveillance study. *J Infect Dis* 1990;162:1316-23.
13. Robbins JB, Austrian R, Lee CJ, et al. Considerations for formulating the second-generation pneumococcal capsular polysaccharide vaccine with emphasis on the cross-reactive types within groups. *J Infect Dis* 1983;148:1136-59.
14. Butler JC, Breiman RF, Campbell JF, Lipman HB, Broome CV, Facklam RR. Pneumococcal polysaccharide vaccine efficacy: an evaluation of current recommendations. *JAMA* 1993;270:1826-31.
15. Butler JC, Breiman RF, Lipman HB, Hofmann J, Facklam RR. Serotype distribution of *Streptococcus pneumoniae* infections among preschool children in the United States, 1978-1994: Implications for development of a conjugate vaccine. *J Infect Dis* 1995;171:885-9.
16. Musher DM, Luchi MJ, Watson DA, et al. Pneumococcal polysaccharide vaccine in young adults and older bronchitics: determination of IgG responses by ELISA and the effect of adsorption of serum with non-type-specific cell wall polysaccharide. *J Infect Dis.* 1990 Apr;161(4):728-35.
17. Bardardottir E, Jonsson S, Jonsdottir I, Sigfusson A, Valdimarsson H. IgG subclass response and opsonization of *Streptococcus pneumoniae* after vaccination of healthy adults. *J Infect Dis.* 1990 Aug;162(2):482-8.
18. Fedson DS, Musher D. Pneumococcal vaccine. In: Plotkin SA, Orenstein WA, editors. *Vaccine*. 4.rth ed. Philadelphia (PA): Saunders 2004, pp. 529-588
19. Amendola A, Tanzi E, Zappa A, Colzani D, Boschini A, Musher DM, Zanetti AR. Safety and immunogenicity of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in HIV-1 infected former drug users. *Vaccine.* 2002 Nov 1;20(31-32):3720-4.
20. Fedson D. S.:A policy for the prevention of pneumococcal disease. In: Mayon-White RT, ed. *The clinical impact of pneumococcal disease and strategies for its prevention*. London: Royal Society of Medicine, 49-61 (International congress and symposium series 210),1995.
21. Jackson LA, Neuzil KM, Yu O, Benson P, et al. Effectiveness of pneumococcal polysaccharide vaccine in older adults. *N Engl J Med.* 2003 May 1;348(18):1747-55.

22. Austrian, R, Douglas, RM, Schiffman, et al.: Prevention of pneumococcal pneumonia by vaccination. *Trans Assoc Am Physician* 1976, 89:184-194.
23. RA Moore, PJ Wiffen, B A Lipsky. Are the pneumococcal polysaccharide vaccines effective? Meta-analysis of the prospective trials. *BMC Fam Pract.* 2000; 1 (1):1.
24. Cornu C, Yzebe D, Leophonte P, et al. Efficacy of pneumococcal polysaccharide vaccine in immunocompetent adults: a meta-analysis of randomized trials. *Vaccine* 2001, 14;19 (32): 4780-90.
25. P. Mangtani , F. Cutts , A. J Hall. Efficacy of polysaccharide pneumococcal vaccine in adults in more developed countries: the state of the evidence. *Lancet Infect Dis* 2003, 71-8.
26. Fine MJ et al. Efficacy of pneumococcal vaccination in adults: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Arch Int Med* 1994; 154: 2666-77.
27. Fedson DS. The clinical effectiveness of pneumococcal vaccination: a brief review. *Vaccine* 1999; 17: S85-S90.
28. Klattersky, J, Mommen, P, Canteraine, F, & Safary, A: Placebo controlled pneumococcal immunization in patients with bronchogenic carcinoma. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1986, 22:807-813.
29. Örtqvist, A, Hedlund, J, Burman, L-A, Elbel, E, Höfer, M, Leinonen, M, Lindblad, I, Sundelof, B, & Kalin, M: Randomised trial of 23-valent pneumococcal capsular polysaccharide vaccine in prevention of pneumonia in middle-aged and elderly people. *Lancet* 1998, 351:399-403.
30. Leech, JA, Gervais, A, & Ruben, FL: Efficacy of pneumococcal vaccine in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Can Med Assoc J* 1987, 136:361-365.
31. Wang EEL. Administration of pneumococcal vaccine. In: Canadian Task Force on the Periodic Health Examination. Canadian guide to clinical preventive health care. Ottawa: Health Canada; 1994. P.386-95. (cited on 22 Apr 2002).
32. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Atlanta, (Ga), U.S. Department Of Health And Human Services Public Health Service. Prevention of Pneumococcal Disease. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) *MMWR* Vol. 46 / No. RR-8 April 4, 1997/
33. Scottish Intercollegiate Guidelines Network, Royal College of Physicians: Community Management of Lower Respiratory Tract Infections in Adult. A national clinical guideline. Edinburgh, June 2002.
34. Austrian, R: Surveillance of pneumococcal infection for field trials of polyvalent pneumococcal vaccines. National Institute of Health Publication DAB-VDP-12-84. Contract No 1A13257. Bethesda MD. 1980:159.
35. Gaillat, J, Zmirou, D, Mallaret, MR, Rouhan, D, Bru, JP, Stahl, JP, Delormas, P, & Micoud, M: Essai clinique du vaccin antipneumococcique chez des personnes âgées vivant en institution. *Rev Epidem Santé Publ* 1985, 33:437-444.
36. Koivuola, I, Stén, M, Leinonen, M, & Mäkelä, PH: Clinical efficacy of pneumococcal vaccine in the elderly: a randomized, single-blind population-based study. *Am J Med* 1997, 103:281-290.
37. French, N, Nakiyingi, J, Carpenter, M, Lugadda, E, Watera, C, Moi, K, Moore, M, Antvelink, D, Mulder, D, Janoff, EN, Whitworth, J, & Gilks, CF: 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in HIV-1-infected Ugandan adults: double-blind, randomised and placebo controlled trial. *Lancet* 2000, 355:2106-2111.
38. KL Nichol. The additive benefits of influenza and pneumococcal vaccinations during influenza seasons among elderly persons with chronic lung disease. *Vaccine* 1999;17:S91-3
39. KL Nichol, L Baken, J Wuorenma, A Nelson. The health and economic benefits associated with pneumococcal vaccination of elderly persons with chronic lung disease. *Arch Int Med* 1999; 159:2437-2442.
40. Smit, P, Oberholzer, D, Hayden-Smith, S, et al.: Protective efficacy of pneumococcal polysaccharide vaccines. *JAMA* 1977, 238:2613-2616.
41. Riley, ID, Tarr, PI, Andrews, M, et al.: Immunisation with a polyvalent pneumococcal vaccine. *Lancet* 1977, I:1338-1341
42. Gaillat, J, Zmirou, D, Mallaret, et al. Essai clinique du vaccin antipneumococcique chez des personnes âgées vivant en institution. *Rev Epidem Santé Publ* 1985, 33:437-444.
43. Simberkoff, MS, Cross, AP, Al-Ibrahim, et al. Efficacy of pneumococcal vaccine in high-risk patients. Results of a Veterans Administration Cooperative Study. *N Eng J Med* 1986, 315:1318-1327.
44. French, N, Nakiyingi, J, Carpenter, et al. 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in HIV-1-infected Ugandan adults: double-blind, randomised and placebo controlled trial. *Lancet* 2000, 355:2106-2111.
45. LA Jackson, KM Neuzil, O Yu, et al. Effectiveness of Pneumococcal Polysaccharide Vaccine in Older Adults. *N Engl J Med*, 348 (18):1747-1755, 2003.
46. Sheikh A, Alves B, Dhami S. Pneumococcal vaccine for asthma. *The Cochrane Library*, Issue 4, 2003. Chichester, UK. John Wiley & Sons, Ltd
47. Davis, AL, Aranda, CP, Schiffman, G, & Christianson, LC: Pneumococcal infection and immunologic response to pneumococcal vaccine in chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 1987, 92:2022-12.
48. Sneller VP, Izurieta H, Bridges C, et al, Centers for Disease Control and Prevention. Prevention and Control of Vaccine-Preventable Diseases in Long-Term Care Facilities. Atlanta, 2003. e-reference: <http://www.cdc.gov/nip/publications/long-term-care.pdf>
49. Hutchison BG, Oxman AD, Shannon HS, et al. Clinical effectiveness of pneumococcal vaccine. Meta-analysis. *Can Fam Physician* 1999;45:2381-2393.
50. Sisk JE, Moskowitz AJ, Wang WU, Lin JD, Fedson DS, et al. Cost-effectiveness of vaccination against pneumococcal bacteremia among elderly people. *JAMA* 1997, 278: 1333-39
51. Ament A, Baltussen G, Duru G, et al. Cost-effectiveness of pneumococcal vaccination of older people: a study in five western European countries. *Clinical Infectious Diseases* 2000; 31:444-450
52. Direction générale de la Santé/ SD5C Maladies infectieuses et politique vaccinale. Guide des vaccinations 2003. Paris, Octobre 2003.
53. Pneumococcal immunisation programme for those aged 80 years and over. <http://www.immunisation.nhs.uk/pneumococcal/index.htm>, 8 August 2003
54. Fedson D.S.: Pneumococcal Vaccination in the prevention of community-acquired pneumonia: an optimistic view of cost-effectiveness. *Sem Respir Infect*, Vol 8, n. 4 : 285-293, 1994.
55. Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for prevention of nosocomial pneumonia. *MMWR* 1997;46(No. RR-1)
56. Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for preventing health-care-associated pneumonia, 2003: recommendations of CDC and the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee. *MMWR* 2004;53(No. RR-3).
57. Dick Mayon-White. The target for pneumococcal vaccine should be pneumococcal bacteraemia, not pneumonia. *Eurosurveillance Weekly*: 12 February 1998
58. P. Ragni, B. M. Borrini, E. Grassi. La vaccinazione antipneumococcica: efficacia, indicazioni, strategie di intervento. *Professione Sanità Pubblica e Medicina Pratica*, 1998, 7: 9-11.
59. Programma Nazionale Linee Guida, Istituto Superiore di Sanità. Malattia pneumococcica. In: Vaccinazioni in età adulta, compresa la chemioprolifassi contro l'influenza A. e-ref: <http://www.pnlg.it/tskfr/cap66.php>

Vaccinazione contro lo pneumococco

Quali malattie provoca lo pneumococco?

Gli pneumococchi (chiamati scientificamente *Streptococcus pneumoniae*) sono una famiglia di microbi di cui esistono tanti tipi diversi. Se ne conoscono più di 90, ma solo una parte di questi è in grado di provocare malattie importanti come meningiti, polmoniti o infezioni diffuse a tutto l'organismo (*sepsi*). I tipi di pneumococco che causano queste gravi infezioni possono cambiare nelle diverse aree geografiche e subiscono anche variazioni nel tempo. Questo microbo può stare nella gola e nel naso delle persone senza provocare fastidi, oppure può causare disturbi poco gravi ma frequenti come otiti, sinusiti e bronchiti. Le malattie da pneumococco sono diffuse in tutto il mondo e le forme invasive sono facilmente mortali (fino al 25%). In Italia le forme più gravi sono poco frequenti nel bambino (sotto i 5 anni di età vengono segnalati circa 40-50 casi ogni anno in Italia e dai 2 ai 7 casi ogni anno in Emilia-Romagna. Il rischio è maggiore nei primi 2 anni di vita), mentre colpiscono più spesso l'anziano. La stessa cosa si verifica nel resto d'Europa, ma non negli Stati Uniti, dove le infezioni invasive da pneumococco sono molto diffuse anche nei bambini piccoli. Nei paesi più poveri questo fenomeno raggiunge dimensioni drammatiche: circa 1 milione di morti ogni anno.

A tutte le età e dovunque, il rischio di essere aggrediti in modo grave dallo pneumococco è importante nelle persone che hanno malattie capaci di indebolire le loro difese come:

- *Difetti importanti delle difese immunitarie* (comprese malattie come tumori, leucemie, o infezioni da HIV) che compromettono in generale la loro capacità di difendersi dalle infezioni;
- *forme rare di anemia* dovute malattie congenite (come l'anemia falciforme);
- *mancaza o cattivo funzionamento della milza*;
- *malattie croniche gravi a carico dei polmoni* che causano una alterazione della loro struttura (fibrosi cistica, broncodisplasie). L'asma, al contrario, non aumenta il rischio di questo tipo di infezioni;
- *importanti malattie del cuore* che causano scompenso;
- *malattie croniche del fegato* che portino ad un suo progressivo non funzionamento;
- *diabete mellito*.

Il rischio risulta elevato anche per *i portatori di impianto cocleare*.

La frequenza in collettività (come *l'asilo nido*), aumenta la probabilità di infezioni gravi da pneumococco, ma in misura molto inferiore a quanto avviene per i bambini con le malattie descritte sopra.

I vaccini contro lo pneumococco

Esistono due tipi di vaccino contro lo pneumococco entrambi si somministrano con un'iniezione :

- *il cosiddetto 7 valente "coniugato"* è un vaccino prodotto in questi ultimi anni, nel quale alcune particelle innocue dello pneumococco sono state legate ad altre sostanze (anch'esse innocue) che permettono di stimolare una buona risposta fin dai primi mesi di vita. Come dice il nome, questo vaccino contiene 7 tipi di pneumococco ed è efficace contro le infezioni dovute ad essi. La capacità di prevenire le infezioni più gravi è molto alta e raggiunge quasi il 100%; la protezione dalle otiti è invece molto bassa. Le sue caratteristiche fanno supporre che sia capace di proteggere per lungo tempo.

- *il cosiddetto 23 valente "non coniugato"* è un vaccino usato da anni che contiene 23 tipi di pneumococco. Protegge bene i bambini grandi e gli adulti con rischio elevato di infezioni gravi dovute a questi microbi, ma non è efficace nei bambini con meno di 2 anni di età poiché le particelle di pneumococco con cui è fatto, da sole (non "coniugate"), non sono capaci di stimolare difese nei bambini più piccoli. Questo vaccino richiede un richiamo a distanza di 3-5 anni poiché la sua capacità di proteggere sembra poco duratura.

Per i bambini con meno di 5 anni che hanno malattie come quelle descritte sopra (oltre ai portatori di impianto cocleare), si preferisce utilizzare entrambi i vaccini in sequenza (prima il 7 valente e poi il 23 valente) per allargare la protezione ad un numero maggiore di pneumococchi. Dopo i 5 anni di età viene utilizzato il solo 23 valente.

Gli effetti collaterali

Entrambi i vaccini sono ben tollerati, talvolta si presentano disturbi come rossore, gonfiore e dolore nella sede dell'iniezione, oppure il bambino può essere più irritabile o più sonnolento del solito. Anche la febbre, difficilmente elevata, così come mal di testa o debolezza, sono poco frequenti. Le reazioni allergiche a componenti del vaccino, sono eccezionali come per tutti i vaccini.

A quali bambini dovrebbe essere somministrato il vaccino?

Nella regione Emilia-Romagna la vaccinazione contro lo pneumococco viene raccomandata ai bambini che hanno le malattie descritte sopra (oltre ai portatori di impianto cocleare), che mettono a maggior rischio di infezioni gravi dovute a questo microbo e a quelli che frequentano il nido. In questo caso è offerta gratuitamente. La vaccinazione potrà essere eseguita a qualunque altro bambino con le modalità di pagamento previste per le vaccinazioni facoltative, se la famiglia desidera ridurre il rischio di infezione invasiva da pneumococco del proprio figlio.

Indicazioni per l'uso del vaccino antipneumococcico nell'infanzia

Direzione Generale Sanità e Politiche Sociali della Regione Emilia-Romagna, Servizio Sanità Pubblica

1. Premessa

Il vaccino antipneumococcico coniugato 7 valente ha dimostrato un ottimo livello di efficacia e sicurezza negli USA a seguito della vaccinazione estesa a tutti i bambini di età inferiore ai 2 anni¹, giustificata dalla situazione epidemiologica, cioè dall'incidenza particolarmente elevata di infezioni invasive da *Streptococcus pneumoniae* (*Sp*) nei bambini più piccoli, e dalle valutazioni costo/beneficio basate sulla specifica organizzazione sanitaria di quel Paese. La forte diminuzione dei casi, anche in età diverse dall'infanzia, riscontrata dopo 2 anni di vaccinazione estesa, ha mostrato la sua efficacia protettiva sull'intera comunità (herd immunity) attraverso il contenimento della colonizzazione faringea dei 7 sierotipi contenuti nel vaccino. Rimane però ancora da verificare il significato del contemporaneo aumento di forme invasive sostenute da sierotipi non contenuti nel vaccino².

I criteri per l'introduzione della vaccinazione universale dei nuovi nati con il vaccino antipneumococcico coniugato nei paesi ad elevato benessere economico indicati dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS)³ prevedono che: I - le infezioni invasive da *Sp* rappresentino una priorità di salute pubblica nel Paese; II - vi sia una buona sovrapposizione dei sierotipi circolanti rispetto a quelli contenuti nel vaccino; III - la vaccinazione non interferisca negativamente con gli aspetti organizzativi ed economici. Al momento, in Italia, non vi è unanime valutazione per due criteri (il primo e il terzo).

Le valutazioni dell'ISS⁴ e le successive indicazioni del Ministero della Salute nel 2001⁵ prevedono la vaccinazione dei bambini ad elevato rischio di infezione invasiva da *Sp*, lasciando alle regioni la facoltà di allargare l'indicazione ai bambini di età inferiore ai 2 anni che frequentano la comunità.

Al momento della stesura del presente documento, è in corso la discussione per l'aggiornamento del Piano Nazionale Vaccini, che potrebbe fornire nuovi elementi.

Dopo le prime indicazioni date nel gennaio 2002 da questa Regione⁶, un'ulteriore analisi dei dati disponibili (allegato A) conferma un'incidenza delle meningiti da *Sp* bassa, ma con tassi di letalità rilevanti nei primi anni di vita. Si riscontra inoltre un rischio aumentato per chi frequenta il nido, come peraltro indicato dalla letteratura^{7,8}.

Si fa presente poi che i flussi informativi correnti non consentono di rilevare l'incidenza delle altre forme invasive da *Sp* (soprattutto polmoniti e sepsi). Ciò determina necessariamente una sottostima del fenomeno complessivo delle infezioni invasive da *Sp*.

2. A quali bambini con quale regime di offerta

- La vaccinazione antipneumococcica è offerta in forma attiva e gratuita ai bambini a rischio elevato di infezioni invasive da *Sp* (vedi Tab. 1) e ai bambini che frequentano gli Asili Nido.
- L'accesso alla vaccinazione deve essere garantito anche ai bambini che non presentano condizioni di rischio, secondo le modalità previste per le vaccinazioni facoltative.

Tab. 1 Condizioni di alto rischio di infezione invasiva da pneumococco nei bambini (modificato da Red Book, AAP⁹)

Alto rischio (incidenza \geq 150/100.000 persone anno)

- asplenia anatomica e funzionale (compresa l'anemia falciforme e altre emoglobinopatie)
- infezione da HIV

Alto rischio presunto (incidenza non calcolata)

- alcune immunodeficienze congenite: alcuni deficit di linfociti B o T, deficit del complemento (specialmente C1, C2, C3, e C4) o disturbi della fagocitosi esclusa la malattia granulomatosa cronica
- cardiopatie croniche (particolarmente le cardiopatie congenite cianogene e l'insufficienza cardiaca)
- malattie polmonari croniche (compresa l'asma trattata con corticosteroidi ad alto dosaggio)
- perdite di liquido cerebrospinale (come in caso di frattura della base cranica, fistole liquorali)
- insufficienza renale cronica, compresa la sindrome nefrosica
- condizioni associate a immunodepressione (come trapianto d'organo, terapia radiante o immunosoppressiva compresa la terapia sistemica corticosteroidica ad alte dosi, neoplasie maligne, leucemie, linfomi e malattia di Hodgkin)
- diabete mellito
- impianto coclearie

3. Con quale vaccino e quale schedula vaccinale

- Per i bambini di età inferiore ai 5 anni verrà utilizzato il vaccino antipneumococcico coniugato 7 valente;
- Per i bambini di età uguale o superiore ai 5 anni verrà utilizzato il vaccino antipneumococcico 23 valente;
- Per i bambini ad alto rischio (Tab.1) che hanno eseguito un ciclo completo di vaccinazione con il coniugato 7 valente, viene raccomandata, dopo i 2 anni di età, la somministrazione di una dose di vaccino polisaccaridico 23 valente^{7,9,10}.

Fonti autorevoli^{7,9,10} indicano la necessità della **rivaccinazione con antipneumococcico 23 valente per i bambini ad alto rischio con asplenia anatomica o funzionale, infezione da HIV e immunocompromessi** (vedi Tab. 1), ma non per quelli con patologie croniche cardiache, polmonari, perdita di liquido cerebrospinale, diabete mellito. La distanza dalla precedente dose di vaccino polisaccaridico sarà di 3-5 anni per i bambini di età \leq 10 anni e di 5 o più anni per quelli di età $>$ 10 anni (vedi Tab.3).

Si riporta di seguito (Tab.2) la **schedula del vaccino antipneumococcico 7 valente coniugato** per i bambini sani e per quelli con malattie che aumentano il rischio di infezione invasiva e le indicazioni per l'uso del vaccino polisaccaridico 23 valente nei bambini \geq 2 anni precedentemente vaccinati con il 7 valente coniugato⁷.

Tab. 2 Scheda del vaccino antipneumococcico 7 valente coniugato (da CDC⁷ modificato)

| Età della prima dose | | Ciclo primario | Dose ulteriore |
|----------------------|--|--------------------------------|-----------------------|
| 2 – 6 mesi | | 3 dosi a distanza di 2 mesi * | 1 dose a 12-15 mesi ° |
| 7 - 11 mesi | | 2 dosi a distanza di 2 mesi * | 1 dose a 12-15 mesi ° |
| 12 – 23 mesi | | 2 dosi a distanza di 2 mesi ** | ----- |
| 24 – 59 mesi | Bambini sani | 1 dose | ----- |
| | Bambini con patologie che aumentano il rischio di infezione invasiva | 2 dosi a distanza di 2 mesi | ----- |

* per i bambini vaccinati in età $<$ 1 anno, l'intervallo minimo tra le dosi è di 4 settimane

° La dose ulteriore dovrebbe essere somministrata \geq 8 settimane dopo il completamento del ciclo primario

** L'intervallo minimo tra le dosi è di 8 settimane

Tab. 3 Scheda per l'uso del vaccino polisaccaridico 23 valente per i bambini ≥ 2 anni precedentemente vaccinati con il 7 valente coniugato (da CDC⁷ modificato)

| Popolazione | Dosi di polisaccaridico 23 valente | Rivaccinazione con 23 valente |
|--|--|-------------------------------|
| Bambini sani | Nessuna dose | No |
| Bambini con: anemia a cellule falciformi, asplenia anatomica o funzionale, infezione da HIV e immunocompromessi (vedi sopra) | 1 dose di 23 valente (dal compimento dei 2 anni di età) e a distanza di 2 o più mesi dall'ultima dose di 7 valente | Sì |
| Bambini con: malattie croniche cardiache, polmonari, perdita di liquido cerebrospinale, diabete mellito | 1 dose di 23 valente (dal compimento dei 2 anni di età) e a distanza di 2 o più mesi dall'ultima dose di 7 valente | Non raccomandato |

Tab. 4 Scheda per la vaccinazione antipneumococcica con 7 valente coniugato (PCV7) o polisaccaridico 23 valente (PS23) dei bambini ad alto rischio (vedi Tab. 1)

| Età | Precedente dose (dosi) di un qualunque vaccino antipneumococcico | Raccomandazioni |
|----------------|--|---|
| ≤ 23 mesi | nessuna | PCV7, come in Tab. 2 |
| 24-59 mesi | 4 dosi di PCV7 | 1 dose di PS23 a 24 mesi, almeno 6-8 settimane dopo l'ultima dose di PCV7. 1 dose di PS23, 3-5 anni dopo la prima dose di PS23. |
| 24-59 mesi | 1-3 precedenti dosi di PCV7 | 1 dose di PCV7. 1 dose di PS23, 6-8 settimane dopo l'ultima dose di PCV7. 1 dose di PS23, 3-5 anni dopo la prima dose di PS23. |
| 24-59 mesi | 1 dose di PS23 | 2 dosi di PCV7, a distanza di 6-8 settimane, a partire da 6-8 settimane dopo l'ultima dose di PS23. 1 dose di PS23, 3-5 anni dopo l'ultima dose di PS23. |
| 24-59 mesi | Nessuna dose precedente di PS23 o PCV7 | 2 dosi di PCV7, a distanza di 6-8 settimane. 1 dose di PS23, 6-8 settimane dopo l'ultima dose di PCV7. 1 dose di PS23, 3-5 anni dopo la prima dose di PS23. |

Situazioni di carenza

Si ricorda che, durante la recente situazione di carenza del vaccino antipneumococcico 7 valente coniugato (che al momento di stampa della presente sembra terminata), il Ministero della Salute aveva trasmesso le indicazioni dell'EMA (Agenzia del Farmaco europea) sulla necessità di limitare a sole 2 dosi la somministrazione del vaccino nei bambini sani e di garantire ai bambini a rischio tutte le dosi necessarie.

Somministrazione contemporanea con altri vaccini

Anche se i risultati degli studi clinici controllati non hanno mostrato interferenze significative nella risposta immunitaria a seguito di somministrazione contemporanea con altri vaccini, la scarsa conoscenza del significato clinico della riduzione di alcune risposte anticorpali, così come l'utilizzo negli studi di un calendario a 3 dosi ravvicinate nei primi 6 mesi - diverso da quello in vigore in Italia - inducono ad un atteggiamento di cautela.

La somministrazione contemporanea con vaccini esavalenti ha mostrato un aumento delle reazioni febbrili ($> 39^{\circ}\text{C}$ nello 0,6%-2,8%) rispetto alla somministrazione del solo esavalente. E' chiaro, del resto, che la somministrazione non contemporanea dell'esavalente permette di monitorare con maggiore accuratezza le possibili reazioni avverse attualmente oggetto di sorveglianza in Europa.

Riferimenti:

- 1) Whitney C.G., Farley M.M., et al.: *“Decline invasive pneumococcal disease after introduction of protein-polysaccharide conjugate vaccine”* N Engl J Med 2003: 1737-1746.
- 2) Kaplan S.L., Mason E.O. et al.: *“Decrease of invasive pneumococcal infection in children among 8 children’s Hospital in the Unites States after the introduction of the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine.”* Pediatrics 2004, 113: 443-449.
- 3) OMS: *“Pneumococcal vaccines”* Weekly Epidemiological Record 2003, 78(14): 110-119.
- 4) ISS: *“Considerazioni sul vaccino antipneumococcico eptavalente”*
<http://www.simi.iss.it/files/pneumo.pdf>, 10 luglio 2001.
- 5) Ministero della Salute: *Vaccinazione antipneumococcica in età pediatrica*” Circ. min N. 11 del 19.11.2001.
- 6) Regione Emilia-Romagna: *“Indicazione in merito alla vaccinazione antipneumococcica in età pediatrica”*.
Nota dell’Assessorato alla Sanità del 2 gennaio 2002.
- 7) CDC: *“Preventing pneumococcal disease among infant and young children”* MMWR 2000,RR-9
- 8) Takala A.K., Jero J. et al.: *“Risk factor for primary invasive pneumococcal disease among children in Finland”*. JAMA 1995; 273: 859-864.
- 9) American Academy of Pediatrics: *“Red Book 2003 – Report of the Committee on Infectious diseases”* . Elk Grove Village, 2003.
- 10) Plotkin S.A., Orenstein W.A.: *“Vaccines”*. Fourth ed. Sauders Ed. 2004.

Patologie e condizioni di rischio nell'adulto e nell'anziano per le quali la vaccinazione antipneumococcica viene offerta gratuitamente

- Insufficienza coronarica, cardiopatia congestizia, miocardiopatie
- BPCO clinicamente significativa, enfisema polmonare
- Cirrosi epatica, epatopatie croniche evolutive
- Alcolismo
- Diabete mellito, particolarmente se in difficile compenso metabolico
- Fistole liquorali
- Impianto di protesi cocleare
- Asplenia anatomica o funzionale
- Anemia a cellule falciformi
- Immunodeficienza congenita
- Infezione da HIV (anche asintomatica)
- Leucemie, linfomi, mieloma multiplo
- Neoplasie diffuse
- Trapianto d'organo o di midollo
- Immunosoppressione iatrogena clinicamente significativa
- Insufficienza renale cronica, sindrome nefrosica
- Persone di età superiore ai 65 anni istituzionalizzate