

# Toracica

anno XXXIV · **Supplemento 1** · 2014

Documento SIMeR-SITI



Raccomandazioni SIMeR-SITI:  
vaccinazione antipneumococcica

**Rassegna di fisiopatologia, clinica  
e riabilitazione cardiorespiratoria**

Medicina

# Toracica

Anno XXXIV · Supplemento 1 · 2014

## Organo ufficiale della Società Italiana di Medicina Respiratoria (SIMEr)

### CONSIGLIO DIRETTIVO

#### Presidente

Carlo Mereu (Pietra Ligure, SV)

#### Presidente Eletto

Francesco Blasi (Milano)

#### Past President

Giuseppe Di Maria (Catania)

#### Tesoriere

Enrico E. Guffanti (Casatenovo, LC)

#### Segretario Generale

Angelo G. Corsico (Pavia)

#### Collegio degli emeriti

Vito Brusasco (Genova)

G. Walter Canonica (Genova)

Stefano Centanni (Milano)

Giuseppe Girbino (Messina)

#### Presidenti onorari

Luigi Allegra (Milano)

G. Walter Canonica (Genova)

Carlo Grassi (Pavia)

Ernesto Pozzi (Pavia)

#### Consiglieri

Maria Pia Foschino Barbaro (Bari)

Emilio Marangio (Parma)

Paolo Palange (Roma)

Massimo Pistolesi (Firenze)

Paola Rottoli (Siena)

### PRESIDENTI DEI GRUPPI DI STUDIO

#### Allergologia e Immunologia Clinica

Manlio Milanese (Pietra Ligure, SV)

#### Clinica

Stefano Nava (Bologna)

#### Epidemiologia e Prevenzione

Francesco Pistelli (Pisa)

#### Fisiopatologia Respiratoria

Nicola Ciancio (Catania)

#### Infezioni e Tubercolosi

Luca Richeldi (Southampton, UK)

#### Intensivologia Respiratoria

Fabiano Di Marco (Milano)

#### Medicina Respiratoria del Sonno

Fulvio Braidò (Genova)

#### Oncologia

Antonio Palla (Pisa)

#### Pneumologia Interventistica

Marco Patelli (Bologna)

#### Pneumopatie Infiltrative Diffuse

Alberto Pesci (Monza)

#### Qualità, Management, Continuità Assistenziale e Cure Palliative

Pierachille Santus (Milano)

# Medicina

Anno XXXIV · Supplemento 1 · 2014

# Medicina Toracica

**Organo  
ufficiale  
della Società  
Italiana  
di Medicina  
Respiratoria  
(SIMeR)**

Rivista fondata da  
Carlo Grassi (Pavia)

**Direttore Scientifico**  
E. Pozzi (Pavia)

**Comitato di Redazione**  
L. Carrozzì (Pisa)  
F. Dente (Pisa)  
M. Gjomarkaj (Palermo)  
G. Lobefalo (Napoli)  
S. Nava (Pavia)  
G. Pelaia (Catanzaro)

**Segreteria di Redazione**  
A.G. Corsico (Pavia)  
M. Luisetti (Pavia)  
Tel. 0382 501029  
Fax 0382 503425  
e-mail: [angelo.corsico@unipv.it](mailto:angelo.corsico@unipv.it)

EDIZIONI INTERNAZIONALI srl

**EDIMES**

Edizioni Medico Scientifiche - Pavia

*Edizioni Internazionali srl*  
Divisione EDIMES  
Edizioni Medico-Scientifiche - Pavia

Via Riviera 39 - 27100 Pavia  
Tel. 0382 526253  
Fax 0382 423120  
e-mail: [edint.edimes@tin.it](mailto:edint.edimes@tin.it)

**Direttore Responsabile**  
P.E. Zoncada  
Registrazione Trib. di Milano n. 729  
del 18/10/2004  
Variazione in corso

Raccomandazioni  
SIMeR-SITI:  
vaccinazione  
antipneumococcica

# Vaccinazione pneumococcica

## INTRODUZIONE

L'infezione da *Streptococcus pneumoniae* è una delle più importanti cause di morbosità e mortalità nel mondo [1] e può essere distinta in forme non invasive (otite, sinusite, polmonite non batteriémica) e invasive (polmonite batteriémica, meningite).

In generale l'incidenza delle infezioni sostenute da *S. pneumoniae* è più elevata nel bambino e nell'anziano.

Nell'adulto la gran parte delle patologie sostenute da *S. pneumoniae* è rappresentata dalla polmonite che presenta un'elevata incidenza nella popolazione generale con manifestazioni cliniche eterogenee e gravità variabile [2,3].

All'elevata incidenza si associa un sempre più preoccupante aumento delle resistenze antibiotiche nello *S. pneumoniae* senza che all'orizzonte vi siano nuovi antibiotici.

Questo documento non ha come fine una esaustiva revisione della letteratura, ma la presentazione, nella maniera più chiara possibile, delle raccomandazioni delle due Società Scientifiche, SIMeR e SITI, sulla gestione della vaccinazione antipneumococcica nell'adulto, aggiornando le precedenti raccomandazioni (SIMeR-AIPO) pubblicate nel 2012 [4].

## FISIOPATOLOGIA DELL'INFEZIONE DA *S. PNEUMONIAE*

*S. pneumoniae* è parte della flora commensale del tratto respiratorio superiore e colonizza le nicchie mucosali del nasofaringe. La colonizzazione a livello faringeo è comune nella prima infanzia e correla con la diffusione tra bambini e familiari con un'importante correlazione con il successivo evolvere di infezioni sostenute da *S. pneumoniae* [5]. La prevenzione della colonizzazione nel bambino con la vaccinazione è un metodo efficace nella riduzione dell'incidenza di infezioni sia nella popolazione pediatrica che adulta.

## I VACCINI

Il problema fondamentale nella preparazione di vaccini antipneumococcici è legato all'elevato numero di sierotipi. Tuttavia, recenti dati epidemiologici dimostrano che circa il 90% delle infezioni invasive sono legate a 23 sierotipi principali [6]. Inoltre vi è una correlazione tra gravità, invasività, resistenza antibiotica e specifici sierotipi [7, 8].

Quindi, il razionale per il disegno di un vaccino antipneumococcico adeguato si basa su quattro principi fondamentali: (i) copertura del maggior numero

### Francesco Blasi

Dipartimento Fisiopatologia Medico-Chirurgica e Trapianti, Università degli Studi di Milano

### Stefano Aliberti

Dipartimento di Scienze della Salute, Università degli Studi di Milano-Bicocca

### Carlo Signorelli

Dipartimento di Scienze Biomediche, Biotecnologiche e Traslazionali - S.Bi.Bi.T. Unità di Sanità Pubblica, Università degli Studi di Parma

### Paolo Bonanni

Dipartimento di Scienze della Salute, Università degli Studi di Firenze

possibile di ceppi; (ii) copertura dei ceppi più comunemente implicati nelle infezioni; (iii) copertura dei ceppi associati con forme più gravi o all'antibiotico resistenza; (iv) assicurare una lunga permanenza dell'immunità [9].

Attualmente sono a disposizione due approcci alla vaccinazione pneumococcica: il vaccino polisaccaridico non coniugato e il vaccino polisaccaridico coniugato. Entrambi i vaccini hanno come costituente essenziale i polisaccaridi capsulari che sono in grado di indurre la produzione di anticorpi tipo specifici che attivano e fissano il complemento e promuovono l'opsonizzazione batterica e quindi la fagocitosi.

I vaccini non coniugati inducono una risposta umorale mediata per la gran parte dalla produzione di IgM e IgG2 senza che venga stimolata la produzione di cellule della memoria.

I vaccini coniugati sono derivati dalla coniugazione chimica con proteine altamente immunogeniche che fungono da *carrier* (tossina modificata tetanica o difterica) con lo scopo di indurre una più forte e sostenuta risposta immunitaria.

I vaccini coniugati inducono una risposta che coinvolge sia un'attivazione delle cellule B sia una risposta delle cellule T. In particolare, l'attivazione delle cellule Th2 correla con la differenziazione delle cellule B in cellule B della memoria e in plasmacellule [10,11].

Il vaccino non coniugato attualmente in uso è un vaccino 23-valente [PPV23: 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19F, 19A, 20, 22F, 23F, 33F]. Questo vaccino ha dimostrato un'efficacia nella riduzione delle infezioni invasive nell'adulto immunocompetente con scarse evidenze

di efficacia nel soggetto immunocompromesso e nella prevenzione delle polmoniti pneumococciche [12-14].

La risposta immunitaria post vaccinazione sembra diminuire con l'aumentare dell'età e con il tempo dalla vaccinazione con uno scarso effetto booster della rivaccinazione [15]. Questo vaccino non ha poi efficacia nella riduzione della colonizzazione nasofaringea [16].

I vaccini coniugati antipneumococcici sono stati introdotti nell'uso nel 2000 con il vaccino 7-valente (PCV7: 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F). Più tardi, nel 2009, sono stati messi a disposizione un vaccino 9-valente [PCV9: 1,4, 5, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F] e uno 10-valente [PCV10: 1, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F, 23F].

Nel 2010 è stato introdotto un vaccino coniugato 13-valente [PCV13: 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F] che, negli Stati Uniti, ha sostituito il PCV7 nella vaccinazione del bambino. I vaccini coniugati hanno dimostrato un'efficacia nel bambino non solo nei confronti delle infezioni invasive ma anche nei confronti di polmonite e otite media [17].

## PROPOSTA DI CALENDARIO VACCINALE

Nel Piano Nazionale di Prevenzione Vaccinale 2012-2014 (PNPV), si raccomanda l'offerta attiva e gratuita della vaccinazione antipneumococcica con preparato coniugato nella popolazione pediatrica, con l'obiettivo di raggiungere e mantenere coperture vaccinali  $\geq 95\%$  nei nuovi nati. La vaccinazione antipneumococcica con PPV23 è consigliata ai soggetti di qualsiasi età a rischio di contrarre la malattia per la



presenza di patologie o condizioni pre-disponibili. Il PPV23 è sconsigliato al di sotto dei 2 anni per la scarsa capacità immunizzante in tale fascia d'età. Il Piano, pubblicato nel febbraio del 2012, anticipa che è attesa l'estensione all'età adulta del vaccino PCV13; tuttavia non prevede indicazioni di vaccinazione antipneumococcica in soggetti adulti e anziani non rientranti nelle categorie a rischio [18].

La European Medicines Agency (EMA) ha rilasciato l'autorizzazione all'immissione in commercio del PCV13 nel dicembre 2009 approvandone la somministrazione in soggetti in età pediatrica ed adulta [19].

Evidenze da trials clinici randomizzati multicentrici condotti in Europa e negli Stati Uniti in soggetti adulti hanno dimostrato che il PCV13 ha immunogeneticità non inferiore o migliore rispetto a PPV23 [20, 21]. In particolare, in soggetti di età compresa tra i 60 ed i 64 anni, l'immunogeneticità del PCV13 ad un mese dalla vaccinazione è significativamente superiore in otto, e non inferiore in quattro dei 12 sierotipi comuni ai due vaccini [20]. In soggetti di età superiore ai 70 anni, precedentemente immunizzati con PPV23, l'immunogeneticità del PCV13 è non inferiore a quella del PPV23 in due sierotipi e superiore in 10 [21]. Inoltre, il PCV13, mostrando anche nell'adulto un miglior *priming*, induce una memoria immunologica provata sia nei confronti di un richiamo con PCV13 che di una successiva vaccinazione con PPV23. PCV13 non dimostra l'iporesponsività rilevata invece dopo dosi ripetute con solo PPV23 [22].

In Italia, la Circolare Ministeriale con le raccomandazioni per la stagione influenzale 2012-2013 suggeriva la possi-

bilità di somministrare il vaccino anti-pneumococcico contemporaneamente a quello anti-influenzale nei soggetti anziani. Nel rapporto dell'Istituto Superiore di Sanità del dicembre 2013 "Dati e evidenze disponibili per l'utilizzo dei vaccini anti-pneumococcici nei soggetti a rischio di qualsiasi età e per l'eventuale ampliamento dell'offerta ai soggetti anziani" si rimandava ai risultati dello studio CAPITA ("Community Acquired Pneumonia Immunization-Trial in Adults") per l'eventuale modifica della strategia vaccinale nel nostro Paese.

Nel corso del 2014 sono stati presentati alla comunità scientifica i risultati preliminari di CAPITA, il più esteso trial clinico randomizzato in doppio cieco al mondo sulla prevenzione delle infezioni pneumococciche che ha coinvolto 85.000 ultra 65enni olandesi [23]. L'obiettivo primario dello studio era dimostrare l'efficacia del PCV13 nella prevenzione del primo episodio di CAP (polmonite acquisita in comunità) da sierotipi contenuti nel vaccino. I risultati preliminari dimostrano l'efficacia del vaccino PCV13 nel prevenire polmoniti comunitarie e infezioni invasive. Nel complesso, lo studio è stato ideato con l'obiettivo di osservare almeno 139 primi casi di CAP (49 tra i vaccinati e 90 nel gruppo placebo) con un'efficacia vaccinale del 45,6%, statisticamente significativa (IC 95% 21,8-62,5;  $p=0,0006$ ).

Lo studio ha raggiunto anche gli obiettivi secondari di efficacia rispetto al primo episodio di CAP non batteriemicca/non-invasiva (93 casi di cui 33 nei vaccinati e 60 nel placebo; efficacia vaccinale 45,0% - IC 95% 14,2-65,3%;  $p=0,0067$ ) e efficacia rispetto al primo episodio di malattia pneumococcica

invasiva (IPD) da sierotipi contenuti nel vaccino (casi totali 35, di cui 7 tra i vaccinati e 28 nel gruppo placebo; efficacia vaccinale 75,0% – IC 95% 41,4-90,8%; p=0,0005) [23].

Nell'agosto 2014, il Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) ha votato la raccomandazione del PCV13 per l'uso di routine per la protezione degli adulti ultrasessantacinquenni contro la malattia pneumococcica con le seguenti indicazioni [24]:

- Per adulti  $\geq 65$  anni, che non hanno precedentemente ricevuto il vaccino pneumococcico o la cui storia vaccinale sia sconosciuta, si raccomanda una dose di PCV13, seguita da una dose di PPV23
- Per adulti  $\geq 65$  anni pre-immunizzati con PPV23, a cui non siano mai state somministrate dosi di PCV13, si raccomanda una singola dose di PCV13.

## RACCOMANDAZIONI SIMeR/SITI

Alla luce delle evidenze riportate, si propongono le seguenti raccomandazioni:

- PCV13 per adulti  $\geq 50$  anni indipendentemente dalla loro storia vaccinale:
  - adulti naïve per il vaccino PPV23
  - adulti precedentemente vaccinati (>1anno) con PPV23
  - adulti di cui non è nota la storia vaccinale
- Una dose di PPV23 dovrebbe eventualmente seguire e mai precedere quella di PCV13. Tale sequenzialità non dovrebbe essere inferiore a 8 settimane.

Per migliorare la compliance alla vaccinazione e ridurre il numero di sedute vaccinali, si suggerisce di utilizzare le campagne di vaccinazione influenzale come prima occasione di immunizzazione anche contro lo pneumococco. Tuttavia, non essendo quella pneumococcica una vaccinazione da ripetersi annualmente, si raccomanda di offrire l'opportunità vaccinale tutto l'anno.

## BIBLIOGRAFIA

1. Varon E, Mainardi JL, Gutmann L. *Streptococcus pneumoniae*: still a major pathogen. *Clin Microbiol Infect* 2010; 16: 401
2. Torres A, Peetermans WE, Viegi G, Blasi F. Risk factors for community-acquired pneumonia in adults in Europe: a literature review. *Thorax* 2013; 68: 1057-1065
3. Torres A, Blasi F, Peetermans WE, Viegi G, Welte T. The aetiology and antibiotic management of community-acquired pneumonia in adults in Europe: a literature review. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2014; 33(7): 1065-79.
4. Blasi F, Centanni S, Rossi A. Vaccinazione antipneumococcica dell'adulto. *Medicina Toracica* 2012; (Suppl. 2).
5. Bogaert D, De Groot R, Hermans PW. *Streptococcus pneumoniae* colonisation: the key to pneumococcal disease. *Lancet Infect Dis* 2004; 4: 144-154.
6. Fedson DS, Nicolas-Spony L, Klemets P et al. Pneumococcal polysaccharide vaccination for adults: new perspectives for Europe. *Expert Rev Vaccines* 2011; 10: 1143-1167.
7. Hachel M, Lascols C, Bouchillon S et al. Serotype prevalence and antibiotic resistance in *Streptococcus pneumoniae* clinical isolates among global population. *Vaccine* 2013; 31: 4881-4887.
8. Hausdorff WP, Bryant J, Kloek C et al. The contribution of specific pneumococcal serogroups to different disease manifestations: implications for conjugate vaccine formulation and use,

- part II. *Clin Infect Dis* 2000; 30: 122-140.
9. Aliberti S, Mantero M, Mirsaeidi M, Blasi F. Role of vaccination in preventing pneumococcal disease in adults. *Clin Microbiol Infect* 2014; 20: 52-58.
  10. Ada G. Vaccines and vaccination. *N Engl J Med* 2001; 345: 1042-1053.
  11. De Roux A, Schmoele-Thoma B, Siber GR et al. Comparison of pneumococcal conjugate polysaccharide and free polysaccharide vaccines in elderly adults: conjugate vaccine elicits improved antibacterial immune responses and immunological memory. *Clin Infect Dis* 2008; 46: 1015-1023.
  12. Jackson LA, Janoff EN. Pneumococcal vaccination of elderly adults: new paradigms for protection. *Clin Infect Dis* 2008; 47: 1328-1338.
  13. Moberley S, Holden J, Tatham DP, Andrews RM. Vaccines for preventing pneumococcal infection in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 1: CD000422. Doi
  14. Wiemken TL, Carrico RM, Klein SL, Jonsson C, Peyrani P, Aliberti S, Blasi F, Fernandez-Gonzalez R, Lopardo G, Ramirez JA; the CAPO Investigators. The effectiveness of the polysaccharide pneumococcal vaccine for the prevention of hospitalizations due to *Streptococcus pneumoniae* community-acquired pneumonia in the elderly differs between the sexes: results from the Community-Acquired Pneumonia Organization (CAPO) international cohort study. *Vaccine*. 2014; 32(19): 2198-2120.
  15. Pollard AJ, Perret KP, Beverley PC. Maintaining protection against invasive bacteria with protein-polysaccharide conjugate vaccines. *Nat Rev Immunol* 2009; 9: 213-220.
  16. Makela P, Kayhty H. Evolution of conjugate vaccines. *Expert Rev Vaccines* 2002; 1: 399-410.
  17. Prymula R, Peeters P, Chrobok V et al. Pneumococcal capsular polysaccharides conjugated to protein D for prevention of acute otitis media caused by both *Streptococcus pneumoniae* and non-typable *Haemophilus influenzae*: a randomised double-blind efficacy study. *Lancet* 2006; 367: 740-748.
  18. Ministero della Salute, Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale 2012-2014 ([http://www.salute.gov.it/imgs/c\\_17\\_publicazioni\\_1721\\_allegato.pdf](http://www.salute.gov.it/imgs/c_17_publicazioni_1721_allegato.pdf).) Data di pubblicazione: 22 febbraio 2012
  19. European Medicines Agency ([http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/001104/human\\_med\\_001220.jsp&mid=WC0b01ac058001d124df](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/001104/human_med_001220.jsp&mid=WC0b01ac058001d124df))
  20. Jackson LA, Gurtman A, van Cleeff M, Jansen KU, Jayawardene D, Devlin C, Scott DA, Emini EA, Gruber WC, Schmoele-Thoma B. Immunogenicity and safety of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine compared to a 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in pneumococcal vaccine-naïve adults. *Vaccine*. 2013; 31(35): 3577-3584.
  21. Jackson LA, Gurtman A, Rice K, et al. Immunogenicity and safety of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in adults 70 years of age and older previously vaccinated with 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine. *Vaccine* 2013; 31: 3585-3593.
  22. Jackson LA, Gurtman A, van Cleeff M, Frenck RW, Treanor J, Jansen KU, Scott DA, Emini EA, Gruber WC, Schmoele-Thoma B. Influence of initial vaccination with 13-valent pneumococcal conjugate vaccine or 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine on anti-pneumococcal responses following subsequent pneumococcal vaccination in adults 50 years and older. *Vaccine*. 2013; 31(35): 3594-35602.
  23. Bonten M, Bolkenbaas M, Huijts S, Webber C, Gault S, Gruber W, Grobbee D. Community Acquired Pneumonia Immunisation trial in adults (CAPITA). [Abstract ISPPD - 0541]. *Pneumonia* 2014; 3: 95.
  24. Center for Disease Control and Prevention. Use of pneumococcal vaccines in adult, advisory committee on immunization practices. <http://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/slides-2014-08.html>



