

Indicazioni del Board Vaccini della Società Italiana di Igiene (SItI) in merito alla vaccinazione antipneumococcica degli adulti a rischio

Recentemente è stato emanato il nuovo Piano Nazionale della Prevenzione Vaccinale (PNPV) 2012-2014 nel quale, relativamente alla vaccinazione antipneumococcica dei soggetti adulti, viene identificato un elenco di condizioni di rischio per morbosità o franca immunocompromissione su cui porre particolare attenzione nella promozione dell'offerta della vaccinazione; quelle formalmente riconosciute sono riportate di seguito¹:

- cardiopatie croniche;
- malattie polmonari croniche;
- cirrosi epatica, epatopatie croniche evolutive da alcoolismo;
- diabete mellito, in particolare se in difficile compenso;
- fistole liquorali;
- anemia falciforme e talassemia;
- immunodeficienze congenite o acquisite;
- asplenia anatomica o funzionale;
- leucemie, linfomi, mieloma multiplo;
- neoplasie diffuse;
- trapianto d'organo o di midollo;
- immunosoppressione iatrogena clinicamente significativa;
- insufficienza renale cronica, sindrome nefrosica;
- HIV-positivi;
- portatori di impianto cocleare

Tuttavia nel testo aggiornato del PNPV non sono contenute indicazioni sul vaccino da utilizzare, né sui criteri di scelta su cui operare; peraltro, il testo del PNPV è stato redatto precedentemente all'estensione di indicazione del vaccino coniugato 13-valente nei soggetti adulti di oltre 50 anni. Anche nella circolare ministeriale 'Prevenzione e controllo dell'influenza per la stagione 2012-2013', al punto 2.2.10 resta indefinita l'indicazione d'uso circa l'offerta dei due vaccini anti-pneumococcici disponibili.

Pertanto, in merito alla strategia più idonea di immunizzazione della popolazione appartenente alle suddette condizioni di rischio, in attesa di indicazioni nazionali, il Board Vaccini della SItI che, congiuntamente con FIMP, FIMMG e SIP ha redatto il "Calendario Vaccinale per la Vita", ritiene opportuno fornire agli operatori di Sanità Pubblica raccomandazioni basate sulle più recenti evidenze scientifiche.

Nei casi di gravi patologie o rilevanti comorbidità per le quali la vaccinazione antipneumococcica trovi indicazione secondo le attuali conoscenze scientifiche, sussiste per ogni medico l'obbligo di informare il paziente (questo implica che la scelta va comunque demandata al paziente dopo approfondito chiarimento dei termini del problema). La giurisprudenza ritiene che la mancata informazione, in casi del genere, costituisca illecito inadempimento anche in assenza di comprovato danno alla salute del paziente.

Per i soggetti adulti >50 anni appartenenti alle categorie di rischio identificate dal PNPV 2012-2014, si raccomanda quanto segue:

- **soggetti naïve per la vaccinazione pneumococcica: somministrare una dose di PCV13;**
 - nelle situazioni in cui si renda necessario somministrare anche il vaccino polisaccaridico con lo scopo di estendere la copertura sierotipica, l'intervallo tra il vaccino pneumococcico 13valente coniugato ed il vaccino pneumococcico polisaccaridico 23valente non deve essere inferiore alle 8 settimane². Ove possibile, una maggiore distanza tra vaccino coniugato e polisaccaridico sembra garantire una risposta migliore.
 - Il Board ricorda che la maggior copertura sierotipica inferibile da una formulazione polisaccaridica a maggior numero di antigeni è da ritenersi confermata per i soli casi di *malattie invasive*, considerando che non esistono evidenze definitive di efficacia sui casi di polmoniti non invasive.

- **soggetti che abbiano ricevuto in precedenza una o più dosi di PPV: somministrare una dose di PCV13;**
 - l'intervallo di tempo dovrebbe essere, se possibile, superiore ad 1 anno dall'ultima dose di PPV²

- sulla base delle evidenze di beneficio di un vaccino coniugato nelle situazioni di immunocompromissione, **il Board raccomanda di utilizzare PCV13 anche per l'immunizzazione delle categorie ad alto rischio sotto i 50 anni di età**, come riportato nel recente "Calendario Vaccinale per la Vita" stilato in collaborazione con Siti FIMP, FIMMG e SIP
 - nelle situazioni in cui il medico ritenga necessario somministrare anche il vaccino polisaccaridico allo scopo di estendere la copertura sierotipica, somministrare una dose di PPV con un intervallo di tempo superiore alle otto settimane. Una maggiore distanza tra le eventuali due dosi (> 1 anno) sembra garantire una migliore risposta.
 - soltanto in casi di grave immunocompromissione (trapianto di midollo, trapianto d'organo) è raccomandato l'uso di due dosi di PCV13 ad una distanza non inferiore alle 8 settimane.

- Si sottolinea infine che, pur essendo la vaccinazione anti-influenzale preziosa occasione opportuna per l'offerta simultanea della vaccinazione anti-pneumococcica, quest'ultima può essere offerta anche in qualsiasi altro momento dell'anno solare.

- Il presente documento potrà essere modificato in relazione alle nuove evidenze scientifiche che di volta in volta verranno pubblicate

Razionale Scientifico a supporto della nota tecnica

PPV23

Il vaccino polisaccaridico 23-valente, non coniugato, è disponibile da circa 30 anni, utilizzato in misura molto variabile nelle diverse regioni italiane.

Le conoscenze scientifiche relative a questo vaccino sono riassumibili in tre punti:

- da tempo è oggetto di discussione in letteratura la limitata efficacia di PPV nella prevenzione delle patologie invasive negli *anziani* e nei soggetti *a maggior rischio per comorbidità* (peraltro le popolazioni più vulnerabili) e l'assenza di valide evidenze di riduzione delle polmoniti non invasive^{3,4,5,6}.
- Relativamente alle prove di *effectiveness* su larga scala, nei Paesi in cui PPV è stato utilizzato raggiungendo elevate coperture (Stati Uniti, Regno Unito e Australia) non si è osservata una modificazione significativa del quadro epidemiologico delle patologie invasive nella popolazione al di sopra dei 64 anni oggetto dei programmi di immunizzazione, né per l'incidenza di patologia né per la prevalenza dei sierotipi maggiormente patogeni^{4,7,8,9,10}. Peraltro, gli studi più recenti sembrano confermare una certa *effectiveness* nella popolazione degli anziani nei confronti delle IPD¹¹, in particolare nei soggetti di più di 64 anni ma meno anziani e senza fattori di rischio¹⁰, e si confermerebbe l'impatto della vaccinazione con PPV sull'epidemiologia e la mortalità da polmonite almeno in ambito di comunità ristrette¹². E' quindi evidente come i dati sull'efficacia di campo di PPV non abbiano, dopo molti anni dalla sua disponibilità, raggiunto certezze definitive ed univoche.
- Qualora ritenuta utile, una somministrazione sequenziale dei due vaccini deve sempre prevedere per prima la somministrazione del coniugato; questo a causa della ben nota tolleranza indotta dal polisaccaridico¹³. In tal senso, una sequenzialità PCV→PPV (effettuata per aumentare la coperture sierotipica) o una PPV→PCV (effettuata per restaurare il pool di cellule della memoria ridotte dal vaccino polisaccaridico in soggetti già vaccinati con PPV) deve tener conto della possibile interferenza con pregresse vaccinazioni anti-pneumococciche. In linea di massima, più si allunga il tempo che intercorre tra le due vaccinazioni e maggiore sarà la possibilità che si reinstaurino le condizioni di priming. Un periodo superiore ai cinque anni sembra ripristinare queste condizioni¹⁴; uno inferiore ad un anno sembrerebbe non sufficiente¹⁵.
- A tal proposito, si può ritenere che la limitata *effectiveness* del PPV dipenda dalla sua incapacità di questo di indurre una valida e duratura memoria immunologica. A riprova di ciò, una recente pubblicazione¹⁶ ha fornito una importante evidenza che l'uso del vaccino pneumococcico polisaccaridico non coniugato riduce significativamente la disponibilità di cellule B di memoria rispetto al patrimonio naturale di tali cellule, a differenza di quanto si osserva con un vaccino coniugato.
- Tale dato, pur necessitando di conferme e anche se relativo ad argomento ancora oggetto di vivace dibattito in ambito scientifico¹⁷ indica ulteriormente la opportunità che la vaccinazione anti-pneumococcica si basi su una iniziale dose di vaccino coniugato, eventualmente seguita da vaccino polisaccaridico.

PCV13

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

abuso di alcool¹⁸. L'immunogenicità e la sicurezza di PCV13 sono state dimostrate indipendentemente dal precedente stato vaccinale con PPV.

Pur in attesa della conclusione dello studio olandese di efficacia sul campo nei soggetti anziani, e degli studi in corso su soggetti di età inferiore a 50 anni affetti da condizioni di immunocompromissione di varia natura, va segnalato che esistono in letteratura molteplici esperienze positive (utilizzando il vaccino coniugato eptavalente) che supportano l'utilità dei vaccini coniugati in tali situazioni, come riassunto dalla tabella riportata di seguito:

Gruppo clinico	Tipologia di studio condotta su PCV	Conclusioni	Riferimenti bibliografici
Immunocompromessi			
HIV	Diversi studi, in cui viene utilizzato PCV, con risultati diversi, potenzialmente influenzati da stato immunitario, etnia e schedula vaccinale	<ul style="list-style-type: none"> PCV ha dimostrato efficacia nella prevenzione della patologia pneumococcica Priming con PCV seguito da PPV23 vantaggioso Risposta immunitaria di PCV > PPV23 	French et al. N Engl J Med 2010;362:812-22. Thanee et al. Vaccine 29 (2011) 5886–5891 Lu et al, Vaccine 2012, in press
Trapianto di midollo osseo (BMT)	Pazienti e donatori di cellule emopoietiche nel trapianto allogenico e autologo (adulti e bambini)	<ul style="list-style-type: none"> Risposta del PCV7 immunogena in pazienti con BMT Priming con PCV seguito da PPV23 vantaggioso 	Antin et al. Biology of Blood and Marrow Transplantation 11:213–222 (2005) Kumari et al. Clinical Infectious Diseases 2007; 45:1576–82 Pao et al. Biology of Blood and Marrow Transplantation 14:1022-1030 (2008)
Patologie Oncologiche	Pazienti con morbo di Hodgkins e leucemia linfocitica cronica	<ul style="list-style-type: none"> Risposta del PCV7 immunogena in pazienti con cancro Priming con PCV seguito da PPV23 vantaggioso Vaccinazione prima della chemioterapia per indurre una maggiore risposta di PCV7 	Sinisalo et al. Vaccine (2007) 26. 82—87 Cheng FWT, Ip M, Chu YYL, et al. Arch Dis Child (2010). doi:10.1136/2. of 3a dc.2010.198416 Adamkiewicz et al. Pediatrics 2008;121:562-569
Patologia renale cronica (CKD)	Bambini con CKD, inclusa Sindrome Nefrosica Idiopatica	<ul style="list-style-type: none"> I pazienti pediatrici con disturbi renali mostrano risposta immunitaria al PCV7 Priming con PCV seguito da PPV23 vantaggioso 	Liakou et al. Vaccine 29 (2011) 6834–6837
Asplenic	Asplenic adulti e pediatrici	<ul style="list-style-type: none"> PCV7 sicuro ed immunogenico negli asplenic 	Meerveld-Eggink et al. Vaccine 29 (2011) 675–680 Musher et al. The Journal of Infectious Diseases 2005; 191:1063–7
Immuno-soppressi	Trapianto di fegato, rene, cuore e polmone	<ul style="list-style-type: none"> I pazienti che hanno subito trapianto di organo solido capaci di produrre una risposta immunitaria dopo PCV7 	Gattringer et al. Transplant Infectious Disease ISSN 1398-2273
	Pazienti con artrite reumatoide o spondiloartrite in trattamento con metotrexate e artrite giovanile idiopatica trattata con anti-TNFs e farmaci anti-reumatici che modificano la patologia	<ul style="list-style-type: none"> PCV7 è sicuro ed immunogeno in pazienti con disturbi autoimmuni, come l'artrite reumatoide 	Farmaki et al. Vaccine 28 (2010) 5109–5113 Kapetanovic et al, Clin Rheumatol 2011; 30: 1555-61
Non immunocompromessi			
Patologia respiratoria cronica	Pazienti con BPCO	<ul style="list-style-type: none"> PCV7 sicuro ed immunogeno nei pazienti con disturbi respiratori cronici Risposta immunitaria di PCV > PPV23 L'esperienza con PCV7 in pediatria indica che PCV13 può indurre protezione contro le patologie pneumococciche non invasive, particolarmente importante in pazienti con problemi respiratori cronici 	Dransfield et al. Am J Respir Crit Care Med Vol 180. pp 499–505. 2009 Dransfield et al. Clin Infect Dis. (2012) : cis513 doi: 10.1093/cid/cis513

Bibliografia

1. Piano Nazionale della Prevenzione Vaccinale 2012-2014
2. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Use of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine and 23-Valent Pneumococcal Polysaccharide Vaccine for Adults with Immunocompromising Conditions: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)

3. French N, Lancet 2000; 355: 2106–11
4. Jackson L.A et al, CID 2008; 47:1328 – 38
5. Shapiro E.D. et al, NEJM 1991, 325:1453-60
6. Gaillat J et al, Exp Rev Resp Med 2009
7. Hanna J, et al. Med J Aust. 2010;193:392-6.
8. Rueda A et al. Medicine (Baltimore). 2010;89:331-6.
9. Prevenar 13-H-C-001104-II-0028 : EPAR - Assessment Report – Variation
10. Andrew N. et al. Vaccine. 2012
11. Hechter RC et al. Vaccine 2012.
12. Maruyama. BMJ 2010.
13. O'Brien K L et al Lancet Infect Dis. 2007 Sep;7(9):597-606.
14. Musher DM et al, JID 2008;198:1019–1027.
15. Lazarus R et al, CID 2011;52(6):736–742
16. Clutterbuck EA et al, JID 2012;205 1408-1416
17. Baxendale HE et al. Vaccine 2010; 28: 6915-6922.
18. Riassunto delle caratteristiche del prodotto Prevenar13