

Indicazioni del Board del Calendario Vaccinale per la Vita*

in merito alla vaccinazione antipneumococcica dei soggetti a rischio

Stagione 2013-14

***Componenti del Board per il Calendario Vaccinale per la Vita**

- **Società Italiana di Igiene, Medicina Preventiva e Sanità Pubblica (SItI)**
- **Società Italiana di Pediatria (SIP)**
- **Federazione Italiana Medici Pediatri (FIMP)**
- **Federazione Italiana Medici di Medicina Generale (FIMMG)**

Il Piano Nazionale della Prevenzione Vaccinale (PNPV) 2012-2014 identifica, relativamente alla vaccinazione antipneumococcica, 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.

In merito alla strategia più idonea di immunizzazione della popolazione appartenente alle suddette condizioni di rischio, in attesa di indicazioni nazionali, il Board Congiunto SItI, SIP, FIMP, FIMMG, autore del

“Calendario Vaccinale per la Vita” ritiene opportuno fornire specifiche raccomandazioni agli operatori di Sanità Pubblica, frutto delle più recenti evidenze scientifiche.

Peraltro, nel corso dell’anno trascorso dalla prima emanazione del documento sulla vaccinazione anti-pneumococcica negli adulti a rischio, le indicazioni d’uso del vaccino pneumococcico coniugato 13-valente sono state estese ai soggetti di tutte le fasce d’età, rendendo opportuna una rivisitazione del documento originario, specie per quanto riguarda le parti che si riferivano ad utilizzo ‘off-label’ del vaccino, vista la sua attuale piena possibilità di essere usato secondo scheda tecnica.

Si propongono quindi le indicazioni aggiornate a beneficio di tutti gli operatori di sanità pubblica coinvolti nell’offerta vaccinale.

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 appartenenti alle categorie di rischio identificate dal PNPV 2012-2014, il Board Congiunto raccomanda quanto segue:

Soggetti naïve per la vaccinazione pneumococcica: somministrare una dose di PCV13, anche in co-somministrazione con la vaccinazione anti-influenzale;

- nelle situazioni in cui si renda necessario somministrare anche il vaccino polisaccaridico con lo scopo di estendere la copertura sierotipica, l’intervallo tra il vaccino pneumococcico 13-valente coniugato ed il vaccino pneumococcico polisaccaridico 23-valente non deve essere inferiore alle 8 settimane. Ove possibile, una maggiore distanza tra vaccino coniugato e polisaccaridico sembra garantire una risposta migliore (documentata dai dati di somministrazione sequenziale ad almeno 1 anno di distanza)
- Il Board ricorda che, al di sopra dei 18 anni, le indicazioni in scheda tecnica per entrambi i vaccini sono ad oggi limitate alle patologie invasive (mentre per il PCV13, al di sotto di tale età, includono anche polmoniti ed otite media). E’ attesa a breve la conferma di efficacia teoricamente prevedibile anche contro le polmoniti acquisite in comunità (CAP). Lo studio di efficacia sul campo del PCV13 nei confronti delle CAP (Studio CAPITA) è infatti ormai terminato, ed i suoi risultati sono attualmente in fase di elaborazione. Per il vaccino PPV23 non è mai stato possibile confermare in modo definitivo l’impatto sulle CAP.

Soggetti che abbiano ricevuto in precedenza una o più dosi di PPV, somministrare una dose di PCV13, anche in co-somministrazione con la vaccinazione anti-influenzale, con un intervallo di tempo comunque superiore alle otto settimane, preferibilmente ad almeno 1 anno dalla precedente dose di PPV23; nelle situazioni in cui il medico ritenga necessario somministrare anche il vaccino polisaccaridico allo scopo di estendere la copertura sierotipica, somministrare una dose di PPV con un intervallo di tempo comunque superiore alle otto settimane, se possibile distanziandola di almeno 1 anno.

Il Board sottolinea inoltre come sia ormai evidente che il successo nel contenimento delle malattie pneumococciche passi non soltanto dall'indispensabile offerta della vaccinazione alle categorie a rischio, ma anche da una strategia di offerta basata sull'età. Un recente studio condotto in Italia suggerisce come la vaccinazione simultanea di una, due o tre coorti di popolazione anziana (65 anni; 65 e 70 anni; 65, 70 e 75 anni) sia economicamente giustificata, comportando un costo per QALY variabile da 17.000 a 22.000 Euro in una prospettiva temporale quinquennale¹⁸. La convenienza economica sarebbe molto migliore (circa 3.000 Euro/QALY) se si considerasse l'impatto della vaccinazione per il resto della speranza di vita dei vaccinati (fino a circa 85 anni).

Si raccomanda quindi di introdurre la vaccinazione con PCV 13 in almeno 1 coorte di popolazione (65enni o 70enni) per limitare sempre più le patologie attribuibili allo pneumococco.

Razionale Scientifico a supporto della nota tecnica

PPV23

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

Le perplessità relative a questo vaccino sono riassumibili in 3 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^{2,3,4,5}.
- 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^{3,6,7,8,9}. Peraltro, gli studi più recenti sembrano confermare una, seppur modesta, *effectiveness* nella popolazione degli anziani nei confronti delle IPD¹⁰, in particolare nei soggetti di età >64 anni meno anziani e senza fattori di rischio⁹, e si confermerebbe l'impatto della vaccinazione con PPV sull'epidemiologia e la mortalità da polmonite almeno in ambito di comunità ristrette¹¹. 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 polisaccaridico¹². In tal senso, una sequenzialità PCV→PPV (effettuata per aumentare la copertura 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 condizioni¹³; uno inferiore ad un anno sembrerebbe non sufficiente¹⁴.

- A tal proposito, si può ritenere che la limitata *effectiveness* del PPV dipenda dalla incapacità di questo di indurre una valida e duratura memoria immunologica. A riprova di ciò, una recente pubblicazione¹⁵ ha fornito un'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 scientifico¹⁶ indica ulteriormente l'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 alcool¹⁷. L'immunogenicità e la sicurezza di PCV13 sono state dimostrate indipendentemente dal precedente stato vaccinale con PPV.

Le indicazioni d'uso del vaccino PCV13 sono state recentemente estese per comprendere, in una prima fase, la fascia di età compresa tra i 6 e i 17 anni, e, successivamente, anche la fascia dai 18 ai 49 anni.

Pertanto, sono ormai superate tutte le problematiche legate al precedente utilizzo 'off-label' del vaccino pneumococcico coniugato, che diviene pertanto il vaccino da utilizzare quale prima scelta (eventualmente seguito da somministrazione di PPV23) in tutte le situazioni di rischio per condizioni cliniche e per età.

Va peraltro ribadito 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 disordini 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 disordini autoimmuni, come l'artrite reumatoide 	Farmaki et al. Vaccine 28 (2010) 5109–5113 Kapetanovic et al, Clin Rheumatol 2011; 30: 1555-61
Non immunocompromessi			
Patologia respiratoria cronica	Pazienti con BPCO	<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. French N, Lancet 2000; 355: 2106–11
3. Jackson L.A et al, CID 2008; 47:1328 – 38
4. Shapiro E.D. et al, NEJM 1991, 325:1453-60
5. Gaillat J et al, Exp Rev Resp Med 2009
6. Hanna J, et al. Med J Aust. 2010;193:392-6.
7. Rueda A et al. Medicine (Baltimore). 2010;89:331-6.
8. Prevenar 13-H-C-001104-II-0028 : EPAR - Assessment Report – Variation
9. Andrew N. et al. Vaccine. 2012

10. Hechter RC et al. *Vaccine* 2012.
11. Maruyama. *BMJ* 2010.
12. O'Brien K L et al *Lancet Infect Dis.* 2007 Sep;7(9):597-606.
13. Musher DM et al, *JID* 2008;198:1019–1027.
14. Lazarus R et al, *CID* 2011;52(6):736–742
15. Clutterbuck EA et al, *JID* 2012;205 1408-1416
16. Baxendale HE et al. *Vaccine* 2010; 28: 6915-6922.
17. Riassunto delle caratteristiche del prodotto Prevenar13
18. Boccalini S et al. *Hum Vaccin Immunther* 2013; 9: 699-706.