

PNEUMOCOCCO VENTIVALENTE NELL'ADULTO

Elisabetta Alti – Roberto Ieraci

79°

CONGRESSO
NAZIONALE
FIMMG-METIS
2022



PNEUMOCOCCO VENTIVALENTE NELL'ADULTO

ELISABETTA ALTI

Medico di Medicina Generale Firenze

ROBERTO IERACI

Ricercatore associato Ethics Consiglio Nazionale delle Ricerche, Strategie vaccinali regione Lazio

Metis srl
metis@fimmg.org
Piazza Guglielmo Marconi, 25 - 00144
Roma 06-54896627

ISBN 978-88-947094-1-4

ISBN-A 10.978.88947094/14



*I diritti di traduzione, di memorizzazione elettronica,
di riproduzione e di adattamento anche parziale, con
qualsiasi mezzo, sono riservati per tutti i Paesi.
Non sono assolutamente consentite le fotocopie senza
il permesso scritto dell'Editore.*

I edizione: ottobre 2022

Indice

1. EPIDEMIOLOGIA	Pag. 5
2. LO PNEUMOCOCCO E GLI ISOTIPI	Pag. 6
3. LO PNEUMOCOCCO E LA COLONIZZAZIONE	Pag. 7
4. LA MALATTIA PNEUMOCOCCICA	Pag. 8
5. I VACCINI DI PRIMA E SECONDA GENERAZIONE	Pag. 10
6. I VACCINI DI TERZA GENERAZIONE	Pag. 13
7. IL FUTURO	Pag. 15
8. CONCLUSIONI	Pag. 16
BIBLIOGRAFIA	Pag. 17

1. EPIDEMIOLOGIA

Le infezioni causate da “Streptococcus Pneumoniae” continuano ad essere una causa significativa di morbilità e mortalità in tutto il mondo. Il WHO stima che oltre 300.000 morti si verificano globalmente ogni anno nei bambini di età inferiore ai 5 anni a causa di infezioni dovute a pneumococco.

L'epidemiologia della malattia pneumococcica mostra una distribuzione a forma di U del rischio di malattia per età, con tassi di IPD (Invasive Pneumococcal Disease o Malattia Pneumococcica Invasiva) più elevati nei bambini piccoli, specie minori di 2 anni e negli anziani over 65 anni.

I fattori di rischio per lo sviluppo di IPD sono, oltre all'età, le malattie o condizioni preesistenti quali patologie respiratorie e polmonari, cardiache, renali ed epatiche, il diabete mellito, l'alcolismo o il fumo, condizioni di immunocompromissione, come nei pazienti trapiantati o affetti da tumori emopoietici o generalizzati, o da HIV, in terapia con farmaci immunosoppressori o affetti da condizioni organo-correlate quali asplenia o impianto cocleare o perdita di liquido cerebrospinale.

I soggetti con HIV o leucemia non vaccinati hanno tassi di malattia fino a 50-100 volte superiori rispetto alle persone immunocompetenti e il fumo o condizioni come il diabete e l'insufficienza renale aumentano il rischio da 2 a 5 volte. I soggetti con anemia falciforme e asplenia hanno tassi di malattia aumentati e un rischio maggiore di sviluppo di IPD e sepsi grave.

Il rischio di malattia da pneumococco varia anche a seconda della stagione. Nei climi temperati, i tassi di malattia da pneumococco raggiungono il picco nei mesi più freddi e nelle stagioni secche più che nelle stagioni piovose come accade in altri climi. I tassi di malattia da pneumococco variano anche geograficamente, con tassi più elevati di polmonite e meningite, in particolare, nei paesi dell'Africa subsahariana rispetto al Nord America o in Europa.

In Italia, prima dell'avvio della campagna vaccinale nei bambini, avvenuta in tutte le Regioni nel 2008, l'incidenza della malattia invasiva pneumococcica era più elevata nella prima infanzia e negli anziani e variava negli anni; con la vaccinazione nel 1° anno di vita si è osservato un andamento in diminuzione, sia pure limitato, nelle fasce di età da 0 a 5 anni, mentre si nota un aumento nella popolazione adulta e oltre 64 anni.

2. LO PNEUMOCOCCO E GLI ISOTIPI

La maggior parte degli pneumococchi sono capsulati e la loro superficie è formata da polisaccaridi complessi che determinano il sierotipo e conferiscono virulenza e patogenicità.

Le variazioni di sequenza negli antigeni capsulari hanno portato all'identificazione di più di 100 sierotipi pneumococcici che variano tra loro in termini di severità di malattia, di durata della colonizzazione nel soggetto sano, di risposta anticorpale al vaccino.

La maggior parte degli pneumococchi possono causare malattie, ma relativamente pochi sierotipi causano la maggior parte delle infezioni: circa 30-40 sono in grado di procurare infezioni nell'uomo ma, tra questi, solo 15 sierotipi causano l'80% delle infezioni pneumococciche invasive (IPD) nel mondo.

Gli specifici anticorpi anti-capsulari proteggono dai relativi sierotipi pneumococcici e i vaccini autorizzati fino ad oggi sono stati realizzati a partire da polisaccaridi capsulari.

Una revisione globale dei sierotipi che causano IPD nei bambini di età inferiore ai 5 anni ha rilevato che l'incidenza di malattia causata dai sierotipi contenuti vaccino coniugato 7-valente di prima generazione (sierotipi 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F e 23F) varia tra il 50% e l'80% per regione; l'aggiunta dei sierotipi 1 e 5 e di altri sierotipi nei vaccini coniugati di seconda generazione 10 e 13-valente ha aumentato la protezione al 60%–90% in tutte le regioni.

Negli anni sono aumentate le IPD da sierotipi non contenuti nel PCV (Vaccino anti-Pneumococcico Coniugato) ed i sierotipi non vaccinali sono diventati prevalenti per il «*replacement*» nei portatori.

3. LO PNEUMOCOCCO E LA COLONIZZAZIONE

Gli pneumococchi sono comuni abitanti delle vie respiratorie umane e possono essere isolati dal rinofaringe del 5%-90% delle persone sane. La colonizzazione pneumococcica è generalmente asintomatica e la trasmissione dell'infezione si verifica più spesso da persone colonizzate che da quelle con malattia.

I bambini iniziano ad acquisire pneumococchi nelle prime settimane o mesi di vita e la durata del trasporto con un particolare ceppo può variare da settimane a mesi; le persone che sviluppano una malattia da pneumococco generalmente lo fanno dopo la nuova acquisizione di un nuovo ceppo di pneumococco.

Più del 70% dei bambini e' portatore sano di pneumococco nei primi anni di vita con una riduzione intorno al 30% in età adulta e per questo motivo i bambini sono i principali serbatoi e trasmettitori di pneumococchi.

I sierotipi che vengono individuati come più frequenti negli studi sui trasporti pneumococcici relativi ai bambini piccoli sono più spesso resistenti agli antibiotici rispetto ad altri sierotipi; una percentuale significativa di pneumococchi mostra una suscettibilità ridotta alla penicillina, sebbene molti dei ceppi con resistenza intermedia alla penicillina rimangano suscettibili alle cefalosporine a spettro esteso; è più comune la piena resistenza ai macrolidi e al *trimetoprim-sulfametossazolo*.

4. LA MALATTIA PNEUMOCOCCICA

Lo *Streptococcus pneumoniae* è un diplococcus Gram-positivo che fa parte della normale flora del rinofaringe nell'uomo; la capsula è il fattore di virulenza più importante del batterio che gli consente di legarsi alle cellule ed eludere il sistema immunitario. La malattia si trasmette da persona a persona per via respiratoria tramite le goccioline nell'aria e causano malattia quando si diffondono o invadono oltre il loro serbatoio naturale nel rinofaringe.

La gamma di infezioni da pneumococco comprende otite media acuta, sinusite, polmonite e IPD, che include batteriemia e sepsi, polmonite pneumococcica con batteriemia, meningite, osteomielite e artrite settica.

L'otite media e la sinusite derivano dalla diffusione locale di pneumococchi all'interno del tratto respiratorio superiore.

Sindromi patologiche più gravi come meningite, batteriemia e sepsi derivano dall'invasione di pneumococchi attraverso il rinofaringe o altre strutture delle vie aeree superiori; le infezioni di questi e di altri siti del corpo normalmente sterili sono indicati collettivamente come "malattia invasiva" o malattia pneumococcica invasiva (IPD).

La meningite da pneumococco può avere tassi di mortalità del 25% o più in alcuni contesti e può portare a disabilità a lungo termine come cecità e perdita dell'udito, ma si verificano più decessi e ricoveri per pneumococco a causa della polmonite, poiché è una malattia molto più comune.

Il carico di malattia mondiale della malattia da pneumococco invasivo (IPD) tra gli anziani rimane elevato. La presentazione più comune della malattia da pneumococco in questa fascia di età è la polmonite acquisita in comunità (CAP). Si stima che il 50% delle polmoniti negli anziani sia causata da pneumococchi sierotipo 3. La mortalità associata all'IPD e alla CAP pneumococcica aumenta nei soggetti di età avanzata, con stime di mortalità per polmonite batteriemiche che vanno dall'11,9% al 20% nelle persone di età ≥ 65 anni e dal 37,7% al 66,7% nelle persone di età ≥ 80 anni.

Nonostante una riduzione complessiva dell'incidenza della malattia da pneumococco invasivo, c'è stato un aumento significativo della malattia dovuta a sierotipi non vaccinali sia nei bambini che negli adulti.

Questi dati, insieme a dati simili provenienti da Regno Unito, Germania e Svezia, sono in contrasto con un'incidenza stabile di malattie pneumococciche invasive causate da sierotipi non vaccinali negli USA ma nel complesso suggeriscono che gli sforzi per ridurre la malattia pneumococcica invasiva continuano a essere compromessi dalla sostituzione del sierotipo (*replacement*).

5. I VACCINI DI PRIMA E SECONDA GENERAZIONE

I vaccini antipneumococcici prevengono sia la malattia che la forma severa o morte e contribuiscono a ridurre anche l'antibioticoresistenza associata allo *Streptococco Pneumoniae*.

I vaccini pneumococcici sono disponibili da oltre 40 anni, a partire dal primo vaccino polisaccaridico, il PPSV14, nel 1977, sostituito, nel 1983, da **PPSV23** (*sierotipi 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19F, 19A, 20, 22F, 23F, 33F*).

Tale vaccino induce una risposta anticorpale nell'80% degli adulti che lo ricevono, ma ridotta nelle persone immunosopresse nella popolazione anziana e negli adulti a rischio; inoltre, i livelli anticorpali diminuiscono dopo cinque anni dalla vaccinazione. La risposta anti-polisaccaride, infatti, è una risposta di tipo T indipendente e quindi il PPV23 non induce memoria immunologica né immunità mucosale. Il PPSV23 è inefficace nei bambini < 2 anni ed è ancora in uso per i gruppi ad alto rischio tra le persone di età pari o superiore a 2 anni.

Le criticità del PPV23 sono state superate con la messa a punto di vaccini anti pneumococcici coniugati, ottenuti dall'associazione della proteina polisaccaridica con una proteina vettore (PCV). Tali vaccini sono capaci di dare una risposta immunologica indotta di tipo T dipendente con sviluppo di memoria immunologica a lungo termine che può durare anche tutta la vita. Sono efficaci sia nei bambini sotto i 2 anni che negli adulti e anziani.

Il primo PCV coniugato, 7 valente, è stato introdotto nel 2000 per l'uso nella popolazione pediatrica.

Questo vaccino coniuga gli antigeni del polisaccaride superficiale dei sette sierotipi di pneumococco, in modo covalente, a una proteina di tossina di difterite detossificata chiamata CRM147. Estesi studi clinici hanno dimostrato una riduzione dovuta al vaccino PCV 7 del 97% di IPD nei bambini, una riduzione del 7% delle otiti acute e, una riduzione del 20% nell'incidenza di polmonite e diminuzione del trasporto nasale dei ceppi contenuti nel vaccino.

Dal 2009, il PCV10 è stato utilizzato in altri paesi.

In Italia, il PCV7 è stato sostituito da PCV13 nel 2010.

Il **PCV13** (*sierotipi 1, 3, 4, 5, 6A, 6 B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F*) ha 12 antigeni in comune con il vaccino PPSV23 ed utilizza i sierotipi del PCV10 oltre ai sierotipi 3, 6A e 19A.

Nel 2014, quattro anni dopo l'introduzione del PCV13 nei bambini, a seguito dello studio CAPITA, negli USA è stato raccomandato l'uso di routine del PCV13 in serie con PPSV23 tra gli adulti di età pari o superiore a 65 anni (VACCINAZIONE SEQUENZIALE).

In Italia, nel Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale (PNPV) 2017-2019, la vaccinazione antipneumococcica viene consigliata negli adulti che presentino le seguenti patologie o condizioni predisponenti:

- Soggetti di età \geq 65 anni
- Cardiopatie croniche
- Malattie polmonari croniche
- Diabete Mellito
- Epatopatie croniche, inclusa la cirrosi epatica e le epatopatie croniche evolutive da alcool
- Alcoolismo cronico
- Soggetti con perdite liquorali da traumi o intervento
- Presenza di impianto cocleare
- Emoglobinopatie quali anemia falciforme e talassemia
- Immunodeficienze congenite o acquisite
- Infezione da HIV
- Condizioni di asplenia anatomica o funzionale e pazienti candidati alla splenectomia
- Patologie onco-ematologiche (leucemie, linfomi e mieloma multiplo)
- Neoplasie diffuse
- Trapianto d'organo o di midollo
- Patologie richiedenti un trattamento immunosoppressivo a lungo termine

- Insufficienza renale/surrenalica cronica

Il PNPV raccomanda la vaccinazione anti-pneumococcica sequenziale con PCV13 + PPSV23.

Le raccomandazioni dell'ACIP per la schedula della vaccinazione sequenziale sono:

- soggetti con età ≥ 65 anni non vaccinati in precedenza: somministrare PCV13 seguito da PPSV23 dopo almeno 12 mesi;
- soggetti vaccinati con PPSV23 con età ≥ 65 anni: somministrare PCV13 almeno un anno dopo;
- soggetti vaccinati con PPSV23 prima dei 65 anni: al compimento dei 65 anni somministrazione di PCV13, dopo almeno 12 mesi dose richiamo con PPSV23 (tra le 2 somministrazioni di PPSV23 devono passare almeno 5 anni);
- soggetti con età ≥ 65 anni in condizioni di immunocompromissione, asplenic, portatori di impianti cocleari o con perdite di fluido cefalo-rachidiano: somministrazione di PCV13 e, dopo almeno 8 settimane, di PPSV23.

Il calo osservato della resistenza antimicrobica degli pneumococchi negli USA negli ultimi dieci anni è stato attribuito al successo di questi vaccini coniugati. Il PCV13 è stato anche raccomandato per i pazienti che vivevano in istituti di assistenza a lungo termine, o a viaggiatori verso le aree in cui l'accesso pediatrico al PCV13 era basso.

Dati di sorveglianza dei paesi che attuano programmi nazionali di immunizzazione con il PCV hanno dimostrato che tali programmi prevengono la malattia non solo in coloro che ricevono la vaccinazione, ma anche tra i bambini e gli adulti non vaccinati attraverso la protezione (indiretta) di comunità; la vaccinazione con PCV13 ha portato a una notevole riduzione dell'incidenza della malattia pneumococcica invasiva. Tuttavia, un rimbalzo nei casi tra bambini e adulti dal 2015, guidato da diversi sierotipi emergenti non PCV13, mette a repentaglio i benefici a lungo termine del PCV.

6. I VACCINI DI TERZA GENERAZIONE

Recentemente sono stati introdotti solo per uso in pazienti adulti (solo individui di età ≥ 18 anni) i vaccini cosiddetti di terza generazione, il PCV15 e il PCV20,

PCV15 (*sierotipi 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F, 33F*) ha due nuovi antigeni polisaccaridi coniugati 22F e 33F aggiuntivi rispetto a PCV13.

PCV20 contiene i due nuovi antigeni contenuti nel PCV15 (*sierotipi 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 22F, 23 F e 33F*) e cinque antigeni aggiuntivi (*sierotipi 8, 10A, 11A, 12F, 15B*), coniugati individualmente alla proteina CRM197 difterica non tossica. Questi ultimi nuovi sette sierotipi hanno provocato, nel 2018, il 28% delle patologie generalizzate pneumococciche.

Tutti e due i PCV sono più immunogenici del PPSV23, sebbene quest'ultimo copra più sierotipi.

Entrambi i nuovi PCV hanno suscitato buone risposte immunologiche in volontari adulti; i dati clinici effettivi non sono disponibili per nessuno dei due.

Sulla base di una revisione dei dati su immunogenicità, sicurezza e efficacia dei costi da studi clinici associati a questi vaccini, ad ottobre 2021, ACIP ha raccomandato che agli adulti over 65 che non sono stati precedentemente vaccinati con PCV in età adulta (o la cui cronologia di vaccinazione è sconosciuta), venga somministrato o PCV20 (come unica somministrazione), o PCV15 seguito, però in questo caso dal vaccino PPSV23 a distanza di un anno.

L'intervallo di un anno tra le somministrazioni dei vaccini nei pazienti immunocompetenti > 65 anni di età ottiene una produzione ottimale di anticorpi, rispetto ad un intervallo temporale più breve.

Nessuna dose aggiuntiva o dose booster con il vaccino PCV è consigliata successivamente ad una precedente vaccinazione con PCV13, PCV15 o PCV20.

Se il paziente ha ricevuto in precedenza PCV13, ma non ha ancora ricevuto PPSV23, deve ricevere PPSV23 dopo un anno dalla vaccinazione con PCV13.

Se il soggetto è stato vaccinato in precedenza con PPSV23, ma non un con PCV, si raccomanda di vaccinare con PCV15, o PCV20, almeno dopo un anno dalla vaccinazione con PPSV23; non sono necessarie dosi booster di PPSV23.

Per i pazienti adulti di età compresa fra 19 e 64 anni con immunosoppressione o fattori di rischio per IPD viene raccomandata una dose di PCV20 o una dose di PCV15, seguita da una dose di PPSV23 in almeno 2-12 mesi. Sempre negli immunocompromessi, se è stato precedentemente somministrato PCV13, ma non PPSV23, occorre vaccinare con PPSV23 almeno due mesi dopo PCV13 per ricevere la protezione aggiuntiva contro i ceppi contenuti nel PPSV23; non sono necessarie dosi di booster di PPSV23, dopo questa prima dose.

Nessuna dose aggiuntiva di PCV15 o PCV20 sono indicate se un paziente ha ricevuto in precedenza PCV13, PCV15 o PCV20.

La vaccinazione anti-pneumococcica negli > 65 anni e negli adulti 19-64 con immunosoppressione o altre condizioni a rischio ha il potenziale di ridurre drasticamente l'incidenza di IPD, morbilità e mortalità correlate, la polmonite pneumococcica e le ospedalizzazioni.

Tali vaccini sono sicuri; è comune dopo la vaccinazione stanchezza, malessere e dolore nel sito di iniezione; non sono segnalate reazioni avverse gravi (SAE) rispetto a PCV13.

Il potenziale risparmio dei costi associato a tale intervento sanitario pubblico sarà enorme.

7. IL FUTURO

L'unico modo efficace per immunizzare gli adulti contro la malattia da pneumococco è immunizzare i bambini; ma, una volta che i nuovi PCV saranno approvati per i bambini, i sierotipi che minacciano gli adulti indiscutibilmente cambieranno ancora una volta e sarà necessario un nuovo algoritmo.

I dati provenienti da Francia, Regno Unito, Germania e Svezia, in contrasto con un'incidenza stabile di malattie pneumococciche invasive causate da sierotipi non vaccinali negli USA, nel complesso, suggeriscono che gli sforzi per ridurre la malattia pneumococcica invasiva continuano a essere compromessi dalla sostituzione del sierotipo.

Questi risultati, se confermati nei prossimi anni, devono essere presi in considerazione nello sviluppo di PCV di prossima generazione focalizzati sui sierotipi associati al carico di malattia residua dell'adulto.

E' in arrivo (studio clinico di fase terza) un PCV 21-v che contiene i polisaccaridi pneumococcici (PNP) che rappresentano il 74-94% della malattia pneumococcica invasiva negli adulti di età pari o superiore a 65 anni negli Stati Uniti. Tale vaccino (sierotipi 3, 6A/C, 7F, 8, 9N, 10A, 11A, 12F, 15A, 15B/C, 16F, 17F, 19A, 20, 22F, 23A, 23B, 24F, 31, 33F, 35B) disponibile per gli adulti > 18 anni, include otto sierotipi non presenti in nessun vaccino pneumococcico attualmente autorizzato.

8. CONCLUSIONI

La richiesta, al nostro servizio sanitario nazionale è massimizzare i tassi di immunizzazione contro lo pneumococco degli adulti. Attualmente, nel nostro paese, siamo molto lontani nella popolazione adulta dalle percentuali di copertura che dovremmo avere per ottenere i maggiori benefici dall'intervento vaccinale. L'immunizzazione della nostra popolazione contro le malattie prevenibili con il vaccino rimane una delle grandi sfide per la salute pubblica del nostro presente e futuro. Nonostante una riduzione complessiva dell'incidenza della malattia da pneumococco invasivo, c'è stato un aumento significativo della malattia dovuta a sierotipi non vaccinali, sia nei bambini che negli adulti un po' in tutti i paesi ad alto reddito; ed ancora milioni di bambini rimangono non immunizzati con i PCV nel paese a medio e basso reddito. E' necessario, oltre allo sviluppo di nuovi vaccini, che i decisori attuino le politiche vaccinali necessarie al raggiungimento della massima copertura consigliata, in un'ottica di sostenibilità, equità, efficienza ed efficacia di sistema.

Bibliografia

1. https://www.immunize.org/askexperts/experts_pneumococcal_vaccines.asp
2. [nejm jw gen med 15 marzo 2022](#)
3. <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/recs/grade/pneumo-PCV15-child-etr.html>
4. <https://www.cdc.gov/vaccines/vpd/pneumo/hcp/who-when-to-vaccinate.html>
5. <https://www.nature.com/articles/s41598-022-11279-5>
6. <https://www.thelancet.com/action/showPdf?pii=S2666-7762%2821%2900103-4>
7. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6100338/pdf/JGID-10-159.pdf>
8. Recommended Adult Immunization Schedule by Medical Condition or Other Indication, United States, 2022
9. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29020164/>
10. https://academic.oup.com/jid/article/224/Supplement_4/S352/6378090
11. MMWR / January 28, 2022 / Vol. 71 / No. 4 US Department of Health and Human Services/Centers for Disease Control and Prevention
<https://www.folkhalsomyndigheten.se/publicerat-material/publikationsarkiv/u/uppdaterade-rekommendationer-om-pneumokockvaccination-till-personer-med-mycket-hog-risk-for-allvarlig-pneumokocksjukdom-maj-2022/>
12. <https://vaccine-schedule.ecdc.europa.eu/Scheduler/ByDisease?SelectedDiseaseId=25&SelectedCountryIdByDisease=-1>