

Vaccinazione contro gli pneumococchi: raccomandazioni per la prevenzione delle malattie invasive da pneumococchi nei gruppi a rischio

Ufficio federale della sanità pubblica (UFSP) e Commissione federale per le vaccinazioni (CFV) Stato febbraio 2014

Dopo un'analisi dettagliata dei dati attuali concernenti i vaccini contro gli pneumococchi, la Commissione federale per le vaccinazioni (CFV) e l'Ufficio federale della sanità pubblica (UFSP) raccomandano la condotta seguente per la vaccinazione dei gruppi a rischio:

- si raccomanda di somministrare una dose unica (> 1 dose nei bambini di < di 2 anni e nei riceventi di un trapianto) di vaccino coniugato 13-valente contro gli pneumococchi (PCV13) a ogni persona che presenta un rischio specifico;
- questa vaccinazione è raccomandata prima del periodo di rischio massimo, determinato in maniera precisa per ogni gruppo a rischio;
- i richiami e le vaccinazioni supplementari col vaccino polisaccaridico 23-valente contro gli pneumococchi (PPV23) non sono attualmente più raccomandati;
- un richiamo con il PCV13 non è per il momento raccomandato per mancanza di dati;
- per ottimizzare le risposte al PCV13, due misure sono raccomandate:
 - rispettare un intervallo minimo di 12 mesi dopo l'ultima dose di vaccino PPV23
 - a titolo di precauzione, rispettare se possibile un intervallo di 4 settimane con un vaccino anti-influenzale;
- la vaccinazione di base contro gli pneumococchi per le persone di 65 anni e più non è più raccomandata.

Grazie ai dati clinici disponibili, i gruppi a rischio sono stati nuovamente e più precisamente definiti.

Siccome il vaccino PCV13 è autorizzato in Svizzera solo per i bambini fino a 5 anni, i costi non possono essere presi a carico dall'assicurazione obbligatoria delle cure per le persone di più di 5 anni.

La raccomandazione di vaccinazione complementare contro gli pneumococchi per tutti i bambini di meno di 5 anni rimane invariata.

INTRODUZIONE

Il vaccino coniugato contro gli pneumococchi ha dimostrato di essere altamente efficace e sicuro nei bambini in tenera età. Le sue proprietà – efficacia elevata nei bambini piccoli,

immunogenicità provata nelle persone anziane, induzione di una memoria immunologica e assenza di iporeattività immunologica in caso di somministrazione ripetuta – lo rendono interessante per i bambini e gli adulti che presentano una ma-

lattia soggiacente e di fatto esposti a un rischio maggiore di malattia invasiva da pneumococchi (MIP). Questi vari elementi hanno portato la Commissione federale per le vaccinazioni (CFV) e l'Ufficio federale della sanità pubblica (UFSP) a procedere a una valutazione approfondita dei dati attualmente disponibili sui vaccini antipneumococcici, fondandosi su una dettagliata revisione della letteratura, allo scopo di raccomandare la miglior strategia attualmente possibile per prevenire le MIP nei gruppi a rischio di ogni età.

Gli pneumococchi (*Streptococcus pneumoniae*) sono dei germi responsabili di gravi infezioni batteriche invasive (polmoniti, batteriemie, setticemie e meningiti) [1]. Essi sono peraltro la principale causa delle polmoniti acquisite in comunità e delle otiti medie acute. Prima dell'introduzione della vaccinazione complementare nei bambini piccoli, un migliaio di casi di infezioni invasive e più di un centinaio di decessi erano dichiarati ogni anno in Svizzera. Le principali vittime erano adulti di 65 anni e più, bambini di meno di 2 anni e, in particolare, persone affette da malattie croniche che indeboliscono il sistema immunitario. A dispetto dei trattamenti antibiotici disponibili, la morbilità e la mortalità dovute agli pneumococchi restano elevate. La propagazione degli pneumococchi resistenti alla penicillina o multiresistenti costituiscono un problema supplementare serio.

La medicina dispone da più di trent'anni di un vaccino anti-pneumococcico polisaccaridico 23-valente (PPV23), raccomandato finora, allo scopo di prevenire le MIP, per tutte le persone di 65 anni e più e tutte le persone a partire dall'età di 2 anni che soffrono di una patologia cronica soggiacente e che presentano un maggiore rischio di malattie da pneumococchi [2,3]. Il dibattito sulla sua limitata efficacia (in particolare nelle persone a rischio) e il suo effetto ridotto dopo un richiamo (iporisposta) spiegano probabilmente perché questo vaccino sia stato poco utilizzato in Svizzera. In base al numero di dosi vendute nel nostro paese, la copertura vaccinale delle

persone di 65 anni e più sembra essere inferiore al 10%. La copertura vaccinale delle persone che presentano un maggiore rischio d'infezione invasiva legato a un'affezione soggiacente non è conosciuta, per contro sappiamo che più della metà delle MIP dichiarate in Svizzera in questi ultimi anni interessava delle persone con un maggiore rischio d'infezione invasiva (secondo la definizione in vigore per una vaccinazione con il PPV23) [4].

Un reale progresso è stato realizzato con l'immissione sul mercato nel 2000 del vaccino coniugato eptavalente (PCV7), destinato prioritariamente ai bambini di meno di 2 anni, che non rispondono ai vaccini polisaccaridici. Questo vaccino è raccomandato dal 2001 per tutti i bambini di meno di 5 anni che presentano dei fattori di rischio e, da fine 2005, per tutti i bambini di meno di 2 anni come vaccinazione complementare [5–8]. A fine 2010, il PCV7 è stato sostituito da un vaccino coniugato 13-valente (PCV13) e raccomandato come vaccinazione complementare per tutti i bambini di meno di 5 anni [9]. Dal 2012, il PCV13 è pure raccomandato per tutti i riceventi di cellule staminali ematopoietiche (bambini e adulti) [10].

La vaccinazione con il PCV7 ha portato a una significativa diminuzione delle MIP nei bambini di meno di 2 anni, la cui incidenza in Svizzera nel 2009 era per la prima volta inferiore a quella osservata nelle persone da 50 a 64 anni. Questo calo, attribuibile a una diminuzione delle infezioni dovute ai sierotipi di pneumococchi contenuti nel vaccino, è parzialmente controbilanciato dall'aumento di alcuni sierotipi non contenuti nel vaccino [9]. In altri paesi si è del resto osservata una riduzione della frequenza delle MIP nelle categorie d'età non vaccinate, in particolare nelle persone di 65 anni e più e nei gruppi a rischio, grazie a una immunità di gruppo [11–13]. Il PCV13 dovrebbe ormai essere raccomandato invece del PPV23 a ogni persona, indipendentemente dall'età, che presenta un rischio accresciuto di MIP.

EPIDEMIOLOGIA IN SVIZZERA

In Svizzera, le MIP sono notificate per il tramite del sistema di dichiarazione obbligatoria (dichiarazione ini-

ziale del laboratorio dal 1999 e dichiarazione complementare del medico dal 2001). Dal 2001 al 2009, i casi dichiarati di MIP sono aumentati di oltre un terzo, passando da 817 a 1104, con un aumento particolarmente marcato nelle persone di più di 50 anni. La tendenza sembra essersi invertita nel 2010, con un numero di casi segnalati sceso a 867 nel 2012 (–21%), in ragione della diminuzione dell'incidenza nei bambini piccoli e, forse, di una certa immunità di gruppo apparsa in seguito alla raccomandazione, a fine 2005, della vaccinazione complementare dei bambini di meno di 2 anni con il PCV7 [14]. Il numero di casi dichiarati nel 2013 si situa leggermente sopra quello del 2011. L'incidenza massima di 45 casi ogni 100 000 abitanti è stata registrata nel 2008/2009 nelle persone di 65 anni e più (vedi figura 1). Nei bambini di meno di 2 anni, secondo gruppo in ordine d'importanza, l'incidenza è scesa del 70% tra il 2001 e il 2012, passando da 27 per 100 000 in media all'anno (2002–2005) a 8 casi ogni 100 000 abitanti nel 2012.

Nel 2010, circa il 70% dei bambini di meno di 2 anni avevano ricevuto almeno una dose di PCV7 (64% avevano ricevuto 3 dosi; dati di undici cantoni)¹; nel 2011, la copertura vaccinale era, in sette altri cantoni, dell'81% (dal 75 all'89%) per una dose e del 76% (dal 70 all'84%) per 3 dosi.

Per gli anni 2011–2012, il sierotipo è conosciuto per l'88% delle MIP: tra i 1599 casi segnalati, 18% erano dovuti ai sierotipi contenuti nel PCV7, 64% ai sierotipi contenuti nel PCV13, 80% ai sierotipi contenuti nel PPV23 e 19% ad altri sierotipi (vedi tabella 1). Se si confrontano i dati del periodo 2011–2012 con quelli del periodo 2002–2005, si constata una diminuzione del numero di MIP dovute ai tipi contenuti nel PCV7 e nel PCV13 (rispettivamente –60% e –16% in totale) e questo in tutti i gruppi d'età. Il numero di casi attribuibili ai sei sierotipi contenuti nel PCV13, ma assenti nel PCV7, è invece aumentato (+54%). In quanto al numero di casi dovuti ai 23 sierotipi contenuti nel PPV23, è diminuito dell'8%, mentre quello dei casi senza relazione con i sierotipi contenuti nei vaccini è aumentato (+34%).

Per il periodo che va dal 2002 al

2010, il 10% (dal 7 al 12%) delle MIP erano dovute a dei sierotipi coperti dal PPV23, ma non dal PCV13. In altri paesi (D, F, UK, USA), questa percentuale oscillava tra il 14 e il 28% per il periodo che va dal 2004 al 2010 [15]. Per quanto riguarda la categoria delle persone di 65 anni e più, questo valore variava dal 6 al 13% fino al 2010, prima di aumentare leggermente per raggiungere il 16%, nonostante la vaccinazione raccomandata con il PPV23 (figura 2).

Almeno un fattore di rischio (secondo la definizione in vigore per la vaccinazione con il PPV23) è stato menzionato per il 61% delle MIP di cui i dati erano disponibili nel 2012 (n = 782): i fattori di rischio più frequenti erano un'immunosoppressione (30% dei casi che presentavano dei fattori di rischio), un'insufficienza renale cronica (26%), malattie polmonari croniche (24%), un diabete (20%) e malattie ricorrenti delle vie respiratorie (15%). I pazienti di 65 anni e più (71%) e quelli tra i 50 e i 64 anni (67%) presentavano nettamente più spesso dei fattori di rischio di quelli più giovani (33%).

Le diagnosi delle infezioni da pneumococchi dichiarate nel 2012 (sex-ratio: 1,1 uomo per 1 donna) erano ripartite come segue: 76% dei casi erano delle polmoniti, 49% delle setticemie, 4% delle meningiti, 2% delle artriti e 10% erano dovute ad altri quadri clinici. La letalità media era del 10% e aumentava con l'età (13% per le persone di 65 anni e più), era nettamente più elevata per le setticemie (16%) e le meningiti (17%) che per le polmoniti (9%). Nei pazienti che presentavano almeno un fattore di rischio, si situava al 14% ed era superiore al 4% nei pazienti senza fattori di rischio conosciuti. La mortalità più elevata è stata constatata nei pazienti che soffrivano di asplenia/splenectomia (24%), di immunosoppressione (17%) o di insufficienza renale cronica (16%).

Sui 927 isolati di malattie invasive analizzati nel 2012 dal Centro nazionale di riferimento per gli pneumococchi, 12% presentavano una resistenza intermedia o totale a uno dei

¹ www.bag.admin.ch/themen/medizin/00682/00685/02133/index.html?lang=fr

quattro antibiotici testati, 5% a due e 5% a tre. La proporzione degli isolati resistenti è diminuita in confronto agli anni precedenti. La percentuale di isolati multiresistenti è restata relativamente costante, così come il numero di isolati che presentavano una sensibilità ridotta alla penicillina (11% di cui 8,4% resistenti e 2,2% che presentavano una resistenza intermedia), al cotrimoxazolo (13%) o all'eritromicina (11%). In questi ultimi anni soltanto un caso di resistenza alla levofloxacina è stato osservato.

In conclusione, le MIP hanno un impatto sulla salute della popolazione, sia in ragione del numero di casi (che supera talvolta i 1000 all'anno) che della loro gravità. Queste malattie potenzialmente gravi si manifestano in circa il 60% dei casi in persone che presentano dei fattori di rischio ben conosciuti.

VACCINAZIONE CONTRO GLI PNEUMOCOCCI

a) Vaccini

Esistono sul mercato due tipi di vaccini contro gli pneumococchi: un vaccino polisaccaridico 23-valente (PPV23) e un vaccino coniugato 13-valente (PCV13).

Vaccino antipneumococcico polisaccaridico (PPV23)

Il vaccino polisaccaridico 23-valente autorizzato in Svizzera (Pneumovax®-23) contiene, per ogni dose, 25 µg dei polisaccaridi pneumococcici seguenti: 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F, 33F e del fenolo come adiuvante. Questo vaccino, autorizzato per le persone a partire dai 2 anni, era raccomandato finora per i pazienti che presentavano un maggiore rischio di MIP (vaccinazione dei gruppi a rischio, secondo la definizione del calendario vaccinale 2013) e per le persone di 65 anni e più (vaccinazione di base) [16].

Vaccino antipneumococcico coniugato (PCV13)

il vaccino coniugato autorizzato attualmente in Svizzera (Prevenar 13®) per i bambini fino a 5 anni contiene, per ogni dose, 2,2 µg dei polisaccaridi pneumococcici dei sierotipi 1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F et

Figura 1
Malattie invasive da pneumococchi, 2002-2012
Casi dichiarati/ 100000 abitanti (n = 10'510)

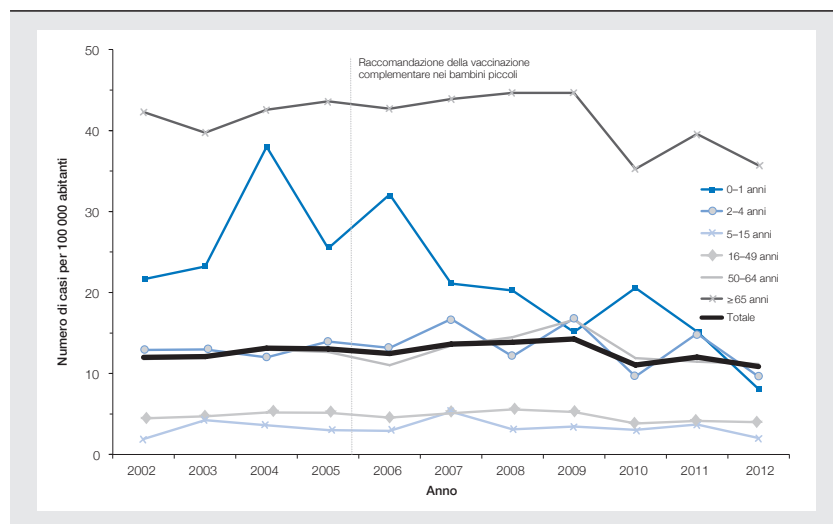
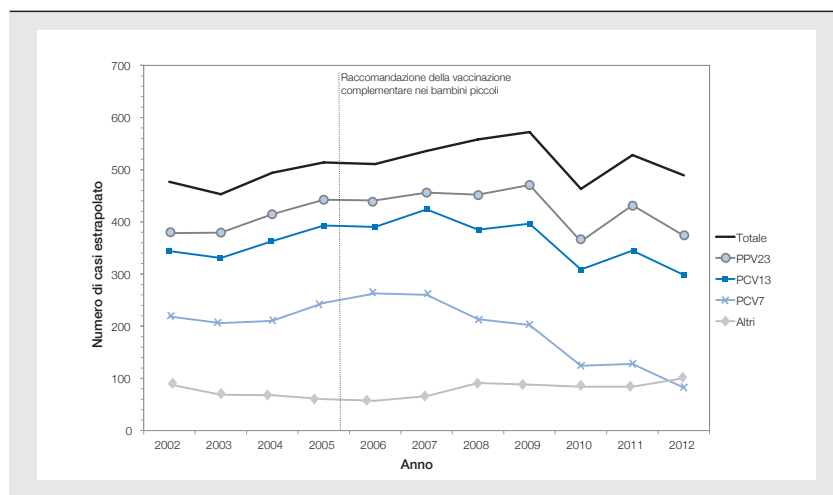


Tabella 1
Malattie invasive da pneumococchi, 2002-2012
Distribuzione dei sierotipi (%) per tipo di vaccino (il sierotipo è sconosciuto nel 12% dei casi, n = casi di cui il sierotipo è conosciuto)

Età (anni)	n	Sierotipi (%)			
		PCV7	PCV13	PPV23	Altri
0-1	31	16	61	71	29
2-4	50	8	80	84	14
5-15	39	13	77	79	21
16-49	283	17	67	82	18
50-64	295	16	61	77	22
65+	901	21	64	80	18
Totale	1599	19	65	80	19

Figura 2
Malattie invasive da pneumococchi nelle persone di 65 anni e più, 2003-2012
Casi dichiarati per sierogruppo (stima sulla base dei sierotipi conosciuti*).



* I sierotipi 10A, 11A, 17F, 22F e 33F sono determinati solo dal 2010 e il sierotipo 6A, dal 2005 (in precedenza, solo il sierogruppo era determinato). La ripartizione di questi sierotipi prima di queste date è stata poi modificata proporzionalmente.

23F, come pure 4,4 µg del sierotipo 6B. I polisaccaridi sono legati a una proteina vettore, la CRM₁₉₇, una forma non tossica della tossina difterica. Il vaccino contiene come adiuvanti del fosfato d'alluminio, dell'acido succinico e del polisorbato 80.

Il vaccino polisaccaridico, disponibile da trent'anni, e il vaccino coniugato, sviluppato principalmente per i bambini piccoli in questi ultimi 15 anni e utilizzato per questo gruppo target da 10 anni, presentano, nel loro meccanismo d'azione, delle differenze essenziali che giocano un ruolo importante per la vaccinazione dei pazienti a rischio di MIP. La tabella 2 descrive queste differenze, che hanno condotto a discutere della sostituzione del PPV23 con il PCV13, soprattutto nelle persone a rischio, sia per delle risposte immunitarie indebolite che per un rischio di MIP accresciuto durante diversi anni o a vita.

b) Immunogenicità

Come lo mostra l'efficacia della somministrazione endovenosa di immunoglobuline nelle agammaglobulinemie, gli anticorpi sierici conferiscono una protezione contro le MIP. Gli anticorpi con attività opsonofagocitaria (OPA) sono meglio correlati all'attività funzionale, rispetto agli anticorpi che fissano l'antigene messi in evidenza con ELISA. I titoli minimi di anticorpi necessari alla protezione non sono conosciuti con precisione. Inoltre, il livello dei titoli di OPA dipende dallo stato di salute, dal titolo iniziale, dal sierotipo, ecc. Nei bambini, dipende dal quadro clinico ed è verosimilmente più basso in caso di MIP che di polmoniti acquisite in comunità (CAP) o d'infezione della sfera ORL. È stato dimostrato che i PCV inducono nelle persone in buona salute dei titoli anticorpali iniziali che non differiscono da quelli indotti dal PPV, ma che persistono più a lungo (1–5 anni) [18]. Altri studi che hanno paragonato PCV e PPV (vedi qui di seguito) mostrano che le persone che fanno parte dei gruppi a rischio hanno spesso una risposta debole ai polisaccaridi; considerando la migliore immunogenicità del vaccino coniugato, il PCV deve quindi essere privilegiato in queste persone.

L'efficacia limitata del PPV23, messa in evidenza in questi ultimi

Tabella 2

Caratteristiche del vaccino antipneumococcico polisaccaridico (PPV) e del vaccino coniugato (PCV) [17]

Proprietà	Vaccino	
	PPV23	PCV13
Risposta immunitaria	indipendente dalle cellule T	dipendente dalle cellule T
Efficacia nei bambini < 2 anni	no	sì
Immunogenicità nelle persone appartenenti a dei gruppi a rischio specifici ¹	più debole	più elevata
Memoria immunologica	no	sì
Possibilità di richiamo	no	sì
Iporeattività	sì	no
Riduzione della colonizzazione	no	sì
Immunità di gruppo	no	sì
Sierotipi di sostituzione	no	sì
Copertura dei sierotipi	11–15% più elevata ²	11–15% più debole ²
Frequenza degli effetti indesiderati	uguale/più elevata	uguale/più debole
Costo	minore	più elevato

¹ Le persone che soffrono d'asplenia anatomica o funzionale, d'ipospenia (anemia falciforme), d'emoglobinopatia, d'infezione da HIV, d'immunodeficienza, di leucemia, di linfoma, di mieloma, di sindrome nefrosica o d'insufficienza renale presentano spesso una debole risposta ai polisaccaridi.

² Casi dichiarati nel 2008–2012

anni, è dovuta a vari fattori (vedi tabella 2), in particolare a quelli che condizionano la risposta immunitaria [19]. Per quanto concerne l'immunogenicità, una differenza essenziale tra i due vaccini è dovuta al fatto che il PPV induce la differenziazione dei linfociti B in cellule plasmatiche produttrici di anticorpi, ma riduce così il numero di linfociti B memoria [20]. Questo fenomeno ha due conseguenze: in primo luogo, i vaccini PPV non provocano l'attivazione dei linfociti T né la reazione del centro germinativo, ma una proliferazione di linfociti B indipendente dai linfociti T e una produzione d'anticorpi senza induzione di memoria immunologica; in secondo luogo, le vaccinazioni e/o le esposizioni ulteriori provocano una risposta immunitaria più debole (iporisposta). Al contrario, il PCV induce una risposta immunitaria dipendente dai linfociti T e la formazione di linfociti memoria, che possono essere riattivati da una vaccinazione e/o un'esposizione ulteriori. Con la vaccinazione PPV23 non è dunque possibile assicurare una protezione a lungo termine di una persona che presenta un maggiore rischio di MIP persistente, a causa dell'effetto controproducente dei richiami con il PPV.

I dati sull'immunogenicità del PCV nei gruppi a rischio differiscono gli uni dagli altri e la loro interpretazione è complicata dai seguenti parametri: a) una vaccinazione anteriore con il PPV23; b) il momento in

cui è valutata la risposta immunitaria, poiché la risposta iniziale e la risposta tardiva (dopo un anno) possono essere molto differenti; c) i sierotipi scelti per determinare la risposta immunitaria, poiché non tutti possiedono la stessa immunogenicità; d) l'utilizzo di tassi di concentrazione d'anticorpi differenti per definire la protezione [17]. Nell'insieme, il PCV13 induce spesso nei gruppi a rischio dei titoli anticorpali più elevati del PPV23. Questa superiorità del PCV13 in confronto al PPV23 è particolarmente evidente nelle persone il cui sistema immunitario risponde solo debolmente (o non risponde affatto) ai polisaccaridi, vale a dire le persone che presentano un'asplenia o una ipospenia anatomica o funzionale, un'emoglobinopatia, un'infezione da HIV, un deficit di anticorpi, una leucemia, un linfoma, un mieloma, una sindrome nefrosica o un'insufficienza renale. Identificare questi pazienti è importante per sapere se bisogna vaccinarli con PCV13, poiché sono proprio loro che rispondono meno bene al PPV come pure alle esposizioni naturali, e che presentano dunque un rischio maggiore (vedi tabella 6).

Una gran parte degli studi che confrontano il PCV e il PPV nell'adulto sono stati condotti su persone HIV-positive. L'analisi dei risultati [21,22] dei quattro studi randomizzati in doppio cieco realizzati in Europa e negli Stati Uniti, che hanno

incluso in totale 699 adulti portatori di un'infezione da HIV (numero di CD4 \geq 200/ μ l), mette in evidenza una risposta immunitaria almeno altrettanto buona con il PCV7 che con il PPV23 per tutti i sierotipi analizzati [23–26]. Nello studio di Feikin, le persone HIV-positive vaccinate con PCV7 seguito da PCV7 o da PCV7/PPV23 presentavano dopo la seconda dose dei titoli d'OPA più elevati, per 4 sierotipi testati su 5, del gruppo placebo e del gruppo vaccinato con il PPV23 [23]. Dopo una dose di PCV7, la somministrazione di una seconda dose di PCV7 non produceva per contro un aumento dei titoli anticorpali più importante in confronto alla somministrazione di una dose di PPV23. Lesprit et al. hanno messo in evidenza dei titoli di anticorpi significativamente più elevati dopo la vaccinazione con PCV7 seguito da PPV23 che dopo PPV23 solo, non soltanto 4 settimane dopo PCV7 seguito da PPV23 ma anche 20 settimane dopo, per rispettivamente 6 e 5 sierotipi sui 7 contenuti nel PCV7 [25]. Nello studio di Crum-Cianflone, 60 giorni dopo una dose di PCV7, una risposta positiva era significativamente più frequente che dopo il PPV23, anche se questo scarto era scomparso dopo 180 giorni [24]. Solo il quarto studio non ha trovato alcuna differenza nel titolo anticorpale (salvo per il sierotipo 23F) tra le persone vaccinate con PCV7 seguito da PPV23 e quelle vaccinate con il PPV23 solo [26]. Allo scopo di determinare quando le persone che avevano già ricevuto il PPV23 potevano essere vaccinate in maniera efficace e con una protezione duratura con il PCV, uno studio condotto in Uganda ha mostrato che la somministrazione di PPV fatta cinque anni prima in media (42–79 mesi) non aveva influito sulla risposta immunitaria al PCV7 in 100 adulti HIV-positivi [27]. La risposta immunitaria era tuttavia direttamente correlata al numero di CD4.

Uno studio comparativo concernente dei riceventi di trapianto di cellule staminali mostra che l'immunogenicità è migliore con il PCV7 che con il PPV23 [28]. Sulla base dei dati sull'immunogenicità del PCV7 [30–32], si raccomanda di somministrare ai riceventi di cellule staminali 3 dosi di PCV13 a partire da

3 mesi dopo il trapianto, completate da una dose di PPV23 al fine di migliorare la copertura dei sierotipi supplementari [33].

c) Efficacia

Vaccino antipneumococcico polisaccaridico

L'assenza di efficacia del PPV23 nei bambini di meno di 2 anni e la sua efficacia limitata delle persone a rischio, hanno alimentato una controversia che si è intensificata col tempo. Sebbene le diverse meta-analisi realizzate nel corso degli ultimi 20 anni hanno portato a dei risultati differenti, esse concludevano nell'insieme in un'efficacia limitata del PPV [38–41]. Negli adulti, l'efficacia del PPV varia dal 40 al 70 % per le MIP e dallo 0 al 45 % per le polmoniti di qualsiasi origine. Certo, un'analisi recente della Collaboration Cochrane ha concluso in un'efficacia del 74 % del PPV contro le MIP (55–86 %) negli adulti, ma non ha osservato alcuna efficacia per quanto concerne la mortalità rispetto a tutte le forme cliniche di malattia, così come nessuna efficacia nei paesi ad alto reddito contro le polmoniti di qualsiasi causa, nessuna efficacia nella popolazione generale (29 % [–12 a 55 %]), e nemmeno negli adulti che soffrono di una malattia cronica (7 % [–19 a 27 %]) [39].

D'altronde, la protezione limitata conferita dal PPV è transitoria [40] e non può essere riattivata con un richiamo [19,20]; infine, questa protezione è praticamente inesistente nelle persone portatrici di una malattia soggiacente come l'hanno dimostrato nuovi studi [38–41]. I dati recenti concernenti l'efficacia e l'accettazione limitata delle raccomandazioni formulate nei diversi paesi sono in concordanza con l'osservazione che l'implementazione con successo della vaccinazione di tutte le persone anziane con il PPV in Inghilterra non ha messo in evidenza alcun effetto sull'incidenza delle MIP e che almeno il 50 % dei casi constatati in Inghilterra, negli Stati Uniti e in Svizzera concernono delle persone a rischio per le quali la vaccinazione con PPV è raccomandata, ma che contraggono la malattia che esse siano vaccinate o meno [40,42].

Un solo studio clinico randomizzato controllato, condotto su delle per-

sone immunocompromesse, ha analizzato l'efficacia del PPV23 per un gruppo a rischio specifico [43]. Esso includeva 1392 adulti ugandesi sieropositivi (età media: 31 anni, 44 % con un tasso di CD4 < 200/ μ l): non ha potuto essere dimostrata nessuna efficacia del PPV per i differenti effetti misurati (MIP, MIP dovute a dei sierotipi contenuti nel vaccino, polmoniti di qualsiasi origine, decesso). Lo studio di follow-up ha mostrato che le persone vaccinate presentavano in permanenza un rischio accresciuto di polmonite di qualsiasi causa, ma anche, sorprendentemente, un tasso di sopravvivenza superiore (HR 0,84 [0,7–1,0]) [44]. Infine, una revisione recente di 15 studi osservazionali condotti su persone HIV-positive fornisce solo scarsi elementi in favore della vaccinazione PPV23 di adulti infettati con HIV [41].

Vaccino antipneumococcico coniugato

Un ampio studio clinico controllato randomizzato condotto su 38'000 bambini di meno di 2 anni, ha concluso che il PCV7 ha un'efficacia del 97,4 % (82,7–99,9 %) contro le MIP dovute a dei sierotipi contenuti nel vaccino e del 30,3 % (10,7–45,7 %) contro le polmoniti di qualsiasi origine, radiologicamente confermate [8,45,46]. Per i bambini piccoli (< 5 anni), il vaccino eptavalente PCV7 è stato sostituito nel 2010 dal PCV13, un vaccino simile, ma 13-valente, sulla base di studi che hanno dimostrato l'equivalenza della risposta immunitaria (non-inferiorità) e della sicurezza del PCV13 paragonato al PCV7 [9].

L'introduzione del vaccino coniugato PCV7, sostituito a partire dal 2010 dal PCV13, ha permesso in numerosi paesi (USA, UK, F, D, CH, ecc.) di osservare una netta diminuzione delle MIP dovute ai sierotipi contenuti nel vaccino, così come delle MIP in generale nei bambini piccoli. Dopo l'introduzione del PCV7 nel 2000 le MIP provocate dai sierotipi del vaccino sono scese del 100 % nei bambini di meno di 5 anni negli Stati Uniti fino al 2007 [11]. Inoltre, in ragione dell'immunità di gruppo, le MIP dovute ai sierotipi contenuti nel PCV7 sono pure diminuite (87 a 94 % a seconda del

gruppo di età) in tutti gli altri gruppi d'età. Questa diminuzione è però stata accompagnata da un aumento del 29 % delle MIP attribuibili a dei sierotipi non compresi nel PCV7. Risultati simili sono stati osservati in Inghilterra [12,13].

Finora è stato realizzato, in Malawi, un solo studio clinico controllato randomizzato sull'efficacia del PCV7 nei gruppi a rischio: esso includeva 439 adulti HIV-positivi d'età compresa tra 15 e 75 anni. Mentre il PPV è inefficace [43], questo studio ha mostrato che due dosi di PCV7, somministrate a 4 settimane d'intervallo, portano, in confronto al gruppo placebo, a una riduzione globale del 74 % (30–90 %) di un secondo episodio di MIP provocato dai sierotipi contenuti nel PCV7 [47]. I casi di MIP riguardavano soprattutto dei pazienti in cui tasso di CD4 era inferiore a 200/mm³, ossia la metà della popolazione dello studio. Per questo sottogruppo (n = 220), l'efficacia era dell'86 % (41–97 %): 85 % durante i primi 12 mesi, poi 25 % in seguito (tempo d'osservazione mediano: 1,2 anni, intervallo: da 2 giorni a 4,7 anni). Da notare che questo risultato d'efficacia è stato osservato in una popolazione

di cui solo il 13 % riceveva un trattamento antiretrovirale e dove la mortalità totale (per qualsiasi causa) superava il 25 %.

Nessuno studio di efficacia controllato ha finora analizzato l'efficacia del PPV o del PCV in altri gruppi a rischio. Considerato che sarebbero necessari studi su vasta scala, il numero di studi di questo genere resta limitato. La scelta del vaccino deve dunque appoggiarsi principalmente sulla valutazione della risposta immunologica.

I Paesi Bassi conducono attualmente uno studio che coinvolge più di 80 000 persone di 65 anni e più al fine di confrontare l'efficacia del PCV13 contro le polmoniti comunitarie (CAP) con un placebo [48]. A causa dell'assenza di un gruppo di controllo specifico, il paragone diretto con il PPV23 non sarà possibile. Se lo studio concluderà nell'efficacia del PCV13 contro le CAP, bisognerà prendere in considerazione di raccomandarlo per tutte le persone di 65 anni e più, poiché questo gruppo d'età presenta un maggiore rischio di polmonite da pneumococchi, indipendentemente dalle patologie sottogiacenti.

d) effetti indesiderati dei vaccini contro gli pneumococchi nel bambino e nell'adulto

Il tipo e la frequenza degli effetti indesiderati dopo la somministrazione del vaccino PCV13 sono paragonabili a quelli del PCV7 [49]. Nella maggior parte dei casi, le reazioni osservate erano localizzate e benigne: sensibilità al tatto (tenderness) nel 41,0–52,1 % in funzione della dose somministrata, tumefazione nel 23,0–32,6 %, rossore nel 26,3–43,6 %. Tra le reazioni generali, le più frequenti erano l'irritabilità (61,9–69,2 %), una perdita d'appetito (38,4–42,2 %), dei disturbi del sonno (30,1–59,0 %) e febbre (25,0–43,0 %). Una febbre >40°C era rara (< 0,4 %). Un'orticaria è stata osservata nel 1,7–4,8 % delle persone vaccinate e delle convulsioni nello 0,1 %.

La vasta esperienza clinica su molti anni mostra che il PPV23 è un vaccino sicuro [3,50]. I suoi effetti indesiderati sono principalmente delle reazioni infiammatorie locali (dolore, rossore, calore, gonfiore) talvolta accompagnate da reazioni generali (cefalee, astenia, febbre, ecc.). Queste reazioni infiammatorie possono essere marcate; esse sono più fre-

Tabella 3

Frequenza delle reazioni locali nei 14 giorni seguenti la vaccinazione con il PCV13 o il PPV23 in persone di età compresa tra 60 e 64 anni senza vaccinazione precedente con il PPV23 (n = 1546) [52].

Reazione locale	Studio 004			Studio 3010		
	PCV13 %	PPV23 %	p ¹⁾	PCV13 %	PPV23 %	p ¹⁾
Rossore						
Tutti	20,2	14,2	0,123	12,2	11,2	0,808
Leggero	15,9	11,2	0,193	8,3	9,7	0,637
Moderato	8,6	4,9	0,169	6,4	3,9	0,353
Importante	1,7	0,0	0,095	1,2	0,8	0,892
Tumefazione						
Tutti	19,3	13,1	0,103	10,0	10,4	0,931
Leggera	15,6	10,1	0,120	8,2	6,1	0,495
Moderata	8,2	4,4	0,150	3,8	7,6	0,140
Importante	0,6	1,1	0,689	0,0	0,0	>0,99
Dolore						
Tutti	80,1	73,4	0,052	69,2	58,3	0,014
Leggero	78,6	68,6	0,005	66,1	52,9	0,004
Moderato	23,3	30,0	0,125	20,1	21,7	0,708
Importante	1,7	8,6	0,003	2,3	0,8	0,338
Limitazione della mobilità del braccio						
Tutti	28,5	30,8	0,633	23,5	28,2	0,311
Leggera	26,9	29,3	0,609	22,7	26,1	0,458
Moderata	2,2	3,8	0,536	1,2	3,1	0,297
Importante	1,7	4,3	0,147	1,1	2,3	0,414

¹⁾ Valore di p per l'intervallo di confidenza bilaterale per la differenza PCV13-PPV23 (in %).

Tabella 4

Frequenza delle reazioni generali nei 14 giorni seguenti la vaccinazione con il PCV13 o il PPV23 in persone di età compresa tra 60 e 64 anni senza vaccinazione precedente con il PPV23 (n = 1546) [52].

Reazione generale	Studio 004			Studio 3010		
	PCV13 %	PPV23 %	p ¹⁾	PCV13 %	PPV23 %	p ¹⁾
Febbre						
Tutti (≥38°C)	7,7	5,9	0,522	4,6	1,6	0,137
Debole (≥38°C, <38,5°C)	3,9	1,1	0,098	3,8	0,8	0,088
Moderata (≥38,5°C, <39°C)	0,6	0,0	0,527	0,8	0,0	0,457
Elevata (≥39°C, ≤40°C)	0,0	0,0	>0,99	0,4	0,8	0,690
Che mette la vita in pericolo (>40°C)	4,4 ²⁾	4,9 ²⁾	0,905	0,4 ²⁾	0,0	0,780
Astenia	63,2	61,5	0,905	50,5	49,1	0,781
Cefalee	54,0	54,4	0,717	49,7	46,1	0,460
Brividi	23,5	24,1	0,930	19,9	26,9	0,108
Eruzione cutanea	16,5	13,0	0,919	8,6	13,4	0,153
Vomito	3,9	5,4	0,344	3,1	3,1	>0,99
Perdita d'appetito	21,3	21,7	0,546	14,7	23,0	0,038
Apparizione di dolori muscolari generalizzati	56,2	57,8	0,937	46,9	51,5	0,349
Peggioramento di dolori muscolari generalizzati	32,6	37,3	0,715	22,0	32,5	0,020
Apparizione di dolori articolari generalizzati	24,4	30,1	0,297	15,5	23,8	0,040
Peggioramento di dolori articolari generalizzati	24,9	21,4	0,416	14,0	21,1	0,068
Presa d'antalgici				31,3	32,7	0,779
Presa d'antipiretici				8,6	17,5	0,012

¹⁾ Valore di p per l'intervallo di confidenza bilaterale per la differenza PCV13-PPV23 (in %).

²⁾ Nei due studi, tutti gli stati febbrili >40°C erano degli errori confermati nei diari giornalieri di follow-up.

quenti e/o più intense quando il tasso d'anticorpi è già elevato al momento della somministrazione del vaccino (fenomeno d'Arthus), per esempio a causa di una vaccinazione precedente [51].

Negli studi – forniti all'EMA per l'autorizzazione di immissione sul mercato – realizzati con il PCV13 in persone di 50 anni e più, la sicurezza è stata controllata in 5667 persone vaccinate con il PCV13 e 1391 con il PPV23 [52]. Le reazioni locali nelle persone di età compresa tra 60 e 64 anni che non hanno ricevuto il vaccino PPV23 in precedenza sono rappresentate nella tabella 3. Non è stata trovata nessuna differenza significativa tra i due vaccini, ad eccezione di dolori, soprattutto leggeri, nel luogo di iniezione. Nemmeno le reazioni generali presentavano differenze significative (tabella 4): le più frequenti erano un'astenia, dei dolori muscolari generalizzati, delle cefalee e dei dolori articolari. Allo stesso modo, le reazioni gravi non differivano tra i due vaccini; i ricercatori hanno valutato che due reazioni gravi potevano eventualmente essere dovute alla vaccinazione: una sindrome di Guillain-Barré apparsa in una donna di 78 anni 123 giorni dopo il

PCV13 e una porpora trombocitopenica idiopatica (ITP) capitata 133 giorni dopo il PPV23/PCV13 in un uomo di 81 anni [52]. Se si tiene conto del lungo intervallo tra la vaccinazione e la malattia come pure della frequenza di queste affezioni nelle persone anziane, è possibile che la coincidenza tra i due eventi in questo intervallo sia stata del tutto fortuita.

In riassunto, si può dire che sia la FDA che l'EMA concludono che il PCV13 può essere somministrato senza rischio non solo nei bambini ma anche negli adulti, e che una farmacovigilanza più intensa è necessaria per identificare eventuali effetti indesiderati rari o molto rari in relazione con questo vaccino.

e) Autorizzazione del PCV13 nel bambino e nell'adulto

Il vaccino coniugato eptavalente (PCV7, Prevenar®) è autorizzato dal 2000 per i bambini fino ai 5 anni d'età. Nel 2010 il vaccino coniugato 13-valente (PCV13, Prevenar 13®) è stato autorizzato per bambini fino ai 5 anni d'età.

La somministrazione del PCV13 ai bambini tra 6 e 17 anni è autorizzata dall'Agenzia europea per i medicina-

li (EMA) e dalla *Food and Drug Administration* (FDA) americana.

Nel 2012, la FDA e l'EMA, visti i dati relativi all'immunogenicità e alla sicurezza di questi vaccini, hanno pure autorizzato l'utilizzo del PCV13 nelle persone a partire dai 50 anni; nel 2013, l'EMA ha allargato l'autorizzazione agli adulti d'età compresa tra i 18 e i 49 anni.

In Svizzera l'autorizzazione per le persone al di sopra dei 5 anni d'età per Swissmedic è in sospenso. A questo proposito sarebbero necessari dati complementari in particolare sull'efficacia. L'informazione ai professionisti prevede peraltro che Prevenar 13® debba essere utilizzato secondo le raccomandazioni ufficiali che tengono conto dell'impatto delle infezioni invasive nelle diverse classi d'età così come della variabilità epidemiologica dei sierotipi in funzione delle zone geografiche.

²⁾ www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/ucm201667.htm e www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001104/WC500057247.pdf et www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/001104/human_med_001220.jsp&mid=WC0b01ac058001d125

Tabella 5
Stato dell'autorizzazione di immissione sul mercato del Prevenar 13® per differenti gruppi d'età, dall'Agenzia europea per i medicinali (EMA), la Food and Drug Administration (FDA) americana e Swissmedic

Autorità che concede le autorizzazioni	Gruppi d'età			
	2 mesi-5 anni	6-17 anni	18-49 anni	≥50 anni
FDA	sì	sì	in esame	sì
EMA	sì	sì	sì	sì
Swissmedic	sì			

f) Confronto del PCV13 e del PPV23 per la prevenzione delle malattie invasive da pneumococchi nei gruppi a rischio (adulti e bambini)

La frequenza e la gravità delle MIP nei bambini di meno di 5 anni e nelle persone a rischio (vedi tabella 6) giustificano la scelta della migliore prevenzione possibile. Questa prevenzione potrebbe consistere in una vaccinazione con PCV13, PPV23 o una combinazione dei due.

I vantaggi del PCV13 in confronto al PPV23 nelle persone che presentano un rischio aumentato di MIP sono:

- un'efficacia indiscutibilmente elevata nei bambini piccoli e in gruppi a rischio particolari (HIV+);
- un'immunogenicità uguale o superiore (induzione di titoli anticorpali sovente più elevati, in particolare nei pazienti a rischio che presentano una risposta immunitaria diminuita ai polisaccaridi);
- l'induzione di una risposta immunitaria e di una memoria immunologica per un'esposizione ulteriore o in caso di necessità di una dose di richiamo, contrariamente all'iporisposta provocata dal PPV23: questo è particolarmente interessante per tutte le persone a rischio che soffrono di una malattia persistente o evolutiva;
- la riduzione della colonizzazione da parte dei sierotipi del PCV13 (p. es. rischio di MIP in caso di frattura della base del cranio o impianto cocleare);
- la frequenza uguale o inferiore degli effetti indesiderati del PCV13 (quantità più debole di polisaccaridi) in confronto al PPV23.

L'utilizzo del PCV13 per i gruppi a rischio di più di 5 anni è limitata dai seguenti fattori:

- il PCV13 non è ancora autorizzato da Swissmedic oltre all'età di 5 anni e non può dunque essere rimborsato dall'assicurazione obbligatoria delle cure per queste persone (Ordinanza sulle prestazioni, OPre, art. 12a; Ordinanza sull'assicurazione malattie, OAMal art. 65);
- il costo del PCV13 (attualmente 91 franchi la dose) è più elevato di quello del PPV23 (fr. 38.45).

Malgrado queste limitazioni, la CFV e l'UFSP considerano che il PCV13, già raccomandato nei bambini di meno di 5 anni che presentano un rischio elevato [16] e nei riceventi di cellule staminali (bambini e adulti [10]), rappresenta attualmente la miglior scelta per la prevenzione delle MIP in tutte le persone a maggiore rischio, di qualsiasi età (a partire dai 2 mesi).

Tenuto conto dell'efficacia molto limitata e al massimo temporanea del PPV23, in particolare nelle persone a rischio (vedi qui sopra), del rischio d'iporisposta e della distribuzione attuale dei sierotipi osservata nelle MIP in Svizzera, la CFV e l'UFSP considerano che il beneficio di uno schema di vaccinazione combinato (1 dose di PCV13 seguita da 1 dose di PPV23) è molto debole in confronto all'utilizzo del PCV13 da solo nelle persone a rischio. Non raccomandano dunque attualmente questo schema combinato PCV13-PPV23. La sorveglianza continua dei sierotipi delle MIP in Svizzera permetterà, se del caso, di rivalutare ulteriormente i benefici di uno schema di vaccinazione combinato.

g) Raccomandazioni relative alla vaccinazione delle persone a rischio in altri paesi

In Inghilterra, la vaccinazione molto efficiente dei bambini piccoli con il

PCV13 (copertura vaccinale del 94 %, 2010-2011) ha comportato un'immunità di gruppo sufficiente e, così, una diminuzione delle MIP dovute ai sierotipi del PCV13 negli adulti [13]. Le autorità di salute pubblica hanno perciò deciso, malgrado l'efficacia limitata del PPV, di non introdurre per il momento il PCV13 negli adulti.

L'Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) americano raccomanda dal 2010 il PCV13 non solo per i bambini di meno di 5 anni ma anche nei gruppi a rischio da 6 a 18 anni [53]. Dall'autunno 2012, l'ACIP raccomanda pure il PCV13, seguito dal PPV23, nelle persone di più di 18 anni per: a) i pazienti immunosoppressi che presentano una deficienza immunitaria congenita o acquisita, un'infezione da HIV, un'insufficienza renale cronica, una sindrome nefrosica, una leucemia, un linfoma, una malattia di Hodgkin, un mieloma multiplo, un carcinoma generalizzato, una immunosoppressione iatrogena (in particolare una corticoterapia di lunga durata per via generale o una radioterapia) o un trapianto d'organo; b) i pazienti affetti da un'anemia falciforme, da un'altra emoglobinopatia o da un'asplenia congenita o acquisita; c) i pazienti immunocompetenti con fistola di liquido cerebrospinale o impianto cocleare [54].

In Germania, la commissione responsabile delle raccomandazioni in materia di vaccinazioni (*Ständige Impfkommision, STIKO*) considera che sarebbe probabilmente utile vaccinare le persone per le quali una vaccinazione ripetuta contro gli pneumococchi è indicata, a causa di una immunodeficienza o di una malattia renale cronica, tanto col vaccino coniugato 13-valente che col vaccino polisaccaridico 23-valente [55].

h) Rapporto costo / beneficio

Studi economici provenienti dagli Stati Uniti e dalla Gran Bretagna hanno mostrato per i gruppi a rischio un rapporto costo/beneficio favorevole del PCV13 rispetto al PPV23 [56-58]. I risultati dipendono soprattutto dall'efficacia del PCV13 nei gruppi a rischio, in particolare per le polmoniti senza batteriemia, e dalla durata della protezione indotta da questo vaccino.

Tabella 6

Pazienti che presentano un rischio elevato d'infezioni da pneumococchi, numero di dosi necessarie e momento ideale per la vaccinazione

	Rischio	Numero di dosi¹ e momento della vaccinazione
Malattie croniche		
Cuore	Insufficienza cardiaca	1x se stadi 3 e 4 (classificazione NYHA [61]) o peggioramento
Polmoni	Pneumopatia cronica ostruttiva	1x se stadi 3 e 4 (classificazione GOLD [62]) o peggioramento
	Asma severa: in caso di trattamento prolungato o frequente con dei corticoidi orali	1x dalla diagnosi
	Bronchiettasie su carenza in anticorpi	1x dalla diagnosi
Fegato	Cirrosi epatica	1x dalla diagnosi
Milza	Asplenia anatomica o funzionale	1x dalla diagnosi
Rene	Insufficienza renale	1x se clearance <30 ml/min (stadi 4–5) [63]) o peggioramento
	Sindrome nefrosica	1x dalla diagnosi
Sangue	Anemia falciforme	1x dalla diagnosi
Metabolismo	Diabete mal equilibrato con insufficienza cardiaca o renale	1x dalla diagnosi
Neoplasie, trapianti		
Neoplasie	Linfoma, leucemia, mieloma	1x durante la terapia di mantenimento
Trapianti	Candidati a un trapianto d'organo solido	1x all'iscrizione sulla lista (recupero: 6 mesi dopo il trapianto)
	Riceventi di un trapianto d'organo solido	1x 12 mesi dopo il trapianto ²⁾
	Riceventi di cellule staminali ematopoietiche	3x (+ richiamo) a partire dai 3 mesi dopo il trapianto ³⁾
Disturbi immunitari		
Autoimmunità	Malattia autoimmune che richiede verosimilmente una immunosoppressione	1x prima di iniziare la terapia immunosoppressiva
Immunosoppressione	Immunosoppressione medicamentosa (compresa una corticoterapia di lunga durata per via generale e una radioterapia)	1x dalla diagnosi/durante terapia immunosoppressiva minima
HIV	Infezione da HIV con CD4 ≥ 15 % (adulti: ≥200/μl)	1x dalla diagnosi
	Infezione da HIV con CD4 < 15 % (adulti: <200/μl)	1x dalla diagnosi e 1x dopo ricostituzione immunologica ⁴⁾
Deficit immunitari	Immunodeficienza congenita, immunodeficienza comune variabile, deficit di risposta ai polisaccaridici	1x dalla diagnosi
	Deficit di lectina legante il mannosio	1x dalla diagnosi
Varia		
Prematurità	Nascita prima di 33 settimane di gravidanza o peso alla nascita < 1500 g	4x 2, 3, 4 e 12 mesi
ORL	Impianto cocleare, in situ o pianificato	1x appena possibile a partire da quando viene posta l'indicazione
Cranio	Frattura o malformazione della base del cranio, fistola di liquido cerebrospinale	1x appena possibile dalla diagnosi

¹⁾ Numero di dosi a partire dall'età di 2 anni. Nei bambini <2 anni: 2–4 dosi a seconda dell'età.

²⁾ I riceventi non vaccinati prima del trapianto ricevono 2 dosi di PCV13: 6 e 12 mesi dopo il trapianto.

³⁾ Schema: 3, 4, 5 mesi dopo trapianto. Per il richiamo: utilizzare il PCV13 e non più il PPV23 come raccomandato precedentemente [10]

⁴⁾ Definizione di ricostituzione immunologica: < 1 anno: CD4 ≥ 700/μl, 1–5 anni: ≥500/μl, ≥6 anni e adulti: ≥200/μl [64].

DEFINIZIONE DEI GRUPPI A RISCHIO

I dati epidemiologici in Gran Bretagna e Finlandia mostrano che l'incidenza delle MIP è più elevata nei bambini piccoli e nelle persone che presentano delle malattie soggiacenti come fattori di rischio, soprattutto se queste malattie hanno delle ripercussioni sul sistema immunitario [59,60]. Si tratta per esempio di persone il cui sistema immunitario è indebolito, che questa deficienza sia d'origine congenita, dovuta all'imaturità nei prematuri (nascita prima di 33 settimane di gravidanza o peso alla nascita < 1500 g), acquisita o indotta dal trattamento della malattia soggiacente (asplenia anatomica o funzionale, infezione da HIV, pazienti trattati per una patologia maligna o autoimmune), o di persone che soffrono di una malattia cronica delle vie respiratorie o del fegato. I pazienti affetti da una malattia cardiaca o da un diabete presentano un rischio meno marcato, ma pur sempre aumentato. Lo studio inglese ha mostrato che, nelle persone che fanno parte di uno di questi gruppi a rischio, l'incidenza annua delle MIP (ogni 100'000 abitanti) era di 46 nei 2-15 anni, di 39 nei 16-64 anni e di 48 nelle persone di 65 anni e più [59], mentre era di 5 ogni 100'000 nelle persone di meno di 65 anni che non appartengono a questi gruppi a rischio, ossia 10 volte più bassa, e di 18/100'000 nelle persone di 65 anni e più, ossia 3 volte più bassa. Affinché le raccomandazioni garantiscano la protezione più mirata possibile delle persone che presentano il rischio più elevato di contrarre un'infezione da pneumococchi, la CFV ha voluto definire più precisamente questi gruppi, in funzione del loro rischio, fondandosi sui dati disponibili e in accordo con i clinici e gli specialisti interessati. Così, il rischio di MIP non è aumentato in tutte le persone che soffrono di problemi cardiaci, ma solo in coloro che presentano un'insufficienza cardiaca severa (stadio 3 o 4 secondo la classificazione NYHA); analogamente, tra i pazienti con il cancro, il rischio è più elevato in quelli che hanno una malattia ematologica (linfoma, leucemia o mieloma). Basandosi sui dati clinici disponibili, la tabella 6 definisce più precisamente questi gruppi a rischio, e indica il momento ideale della vac-

cinazione antipneumococcica. In maniera generale, per ottenere la miglior risposta vaccinale possibile e proteggere al momento giusto, si raccomanda di vaccinare prima di ogni prevedibile peggioramento della malattia soggiacente.

RACCOMANDAZIONI DI VACCINAZIONE

- Ogni persona che presenta un rischio specifico (vedi tabella 6): una dose unica di PCV13 (> 1 dose per i bambini < 2 anni e i riceventi di un trapianto). Vaccinare il più presto possibile dopo aver stabilito la diagnosi o al momento indicato nella tabella 6.
- Schema di vaccinazione per i bambini di meno di 2 anni che presentano un rischio specifico (secondo l'età al momento della diagnosi):
 - da 2 a 6 mesi: 3 dosi a un intervallo di 4-8 settimane, 4^a dose a 12 mesi,
 - da 7 a 11 mesi: 2 dosi a un intervallo di 4 settimane, 3^a dose a 12 mesi (almeno 8 settimane dopo l'ultima dose di PCV13),
 - da 12 a 23 mesi: 2 dosi a un intervallo di almeno 8 settimane.
- I richiami e le vaccinazioni supplementari con il PPV23 non sono più raccomandati.
- Nelle persone già vaccinate con il PPV23, vaccinare con il PCV13 dopo un intervallo di un anno.
- I dati essendo ancora insufficienti, un richiamo con il PCV13 non è raccomandato per il momento. In caso d'insorgenza di un'infezione da pneumococchi nelle persone precedentemente vaccinate con il PCV13, richiedere un dosaggio degli anticorpi antipneumococcici specifici dei sierotipi per determinare l'esistenza di una sieroprotezione e, se del caso, la necessità di effettuare dei richiami.
- Riceventi di cellule staminali ematopoietiche: 3 dosi a un intervallo di un mese, conformemente alle raccomandazioni di maggio 2012 [10]. Utilizzare il PCV13 anche per la 4^a dose (e non più il PPV23).
- Trapianto d'organi solidi: per i candidati, una dose al più tardi al momento della loro messa in lista (vedi tabella 6) e una dose 12 mesi dopo il trapianto. Somministrare 2 dosi di PCV13 ai riceventi non vaccinati prima del trapianto 6 e 12 mesi dopo questo.

Controindicazioni e misure di precauzione

- La vaccinazione è controindicata nei pazienti che hanno avuto una forte reazione allergica a una precedente vaccinazione o a un componente del vaccino.
- Si raccomanda di aspettare la guarigione completa per vaccinare in caso di malattia acuta e/o di febbre elevata.
- In caso di somministrazione contemporanea, il vaccino anti-influenzale diminuisce i titoli anticorpali dovuti al PCV13 [65]. Sebbene il significato clinico non sia conosciuto, per precauzione si raccomanda di rispettare se possibile un intervallo di 4 settimane tra le due vaccinazioni.

VACCINAZIONE DELLE PERSONE DI 65 ANNI E PIÙ SENZA FATTORI DI RISCHIO SPECIFICI

La prevalenza dei fattori di rischio che predispongono a un'infezione invasiva da pneumococchi aumenta a partire dai 50 anni e soprattutto a partire dai 65 anni. Per questo motivo, la vaccinazione antipneumococcica era raccomandata in funzione dell'età per tutte le persone a partire dai 65 anni (Svizzera, Francia, Germania, Inghilterra, ecc.) o dai 50 anni (Stati Uniti), indipendentemente dalla presenza di altri fattori di rischio. La vaccinazione raccomandata di tutte le persone a partire dai 65 anni con il PPV23 non ha portato a una diminuzione delle MIP in questo gruppo di popolazione, né in Svizzera, né in altri paesi (UK). Vari elementi incitano a privilegiare un approccio maggiormente mirato sui rischi:

- a partire dai 65 anni, il rischio di MIP è 3 volte più elevato nelle persone a rischio (tabella 6) che non il rischio legato unicamente all'età;
- l'efficacia del PPV è limitata nelle persone anziane: non le proteggono dalla polmonite, l'efficacia del PCV13 contro questa malattia è ancora oggetto di ricerca;
- l'efficacia del PPV è di breve durata (\approx 2-3 anni); è dunque auspicabile fissare il momento della vaccinazione sulla base dell'anamnesi e della clinica, e non dell'età;
- la vaccinazione con il PPV23 non conferisce una protezione duratura; senza memoria immunologica, un richiamo non è efficace e il rischio d'iporisposta potrebbe precludere

