

ISTITUTO SUPERIORE DI SANITA'

Roma, 10 Luglio 2001

Laboratorio di Epidemiologia e Biostatistica

Laboratorio di Batteriologia e Micologia Medica

Viale Regina Elena, 299

00161 Roma

CONSIDERAZIONI SUL VACCINO ANTI-PNEUMOCOCCICO EPTAVALENTE

Introduzione al problema

Streptococcus pneumoniae (il cosiddetto “pneumococco”) è causa in tutto il mondo di numerose affezioni ad elevata morbilità e mortalità, quali meningiti, sepsi, polmoniti ed altre affezioni ad alta prevalenza quali otiti medie acute. L’infezione colpisce soprattutto i bambini sotto i cinque anni ed i soggetti sopra i 65 anni. Particolarmente a rischio sono considerati i soggetti con asplenia, anche solo funzionale, con anemia falciforme o mediterranea, con alcune forme di immunodeficienza primitiva o con immunodeficienza acquisita (AIDS).

La comparsa di resistenza alla penicillina in *S.pneumoniae* tra gli anni '80 e '90 nonché la sua frequente associazione con resistenza ad altri antibiotici (multiresistenza), ha rinnovato l’interesse della comunità medica e scientifica verso la vaccinazione anti -pneumococcica. La classica struttura antigenica di pneumococco è la capsula polisaccaridica, di cui sono noti più di 90 tipi, distinguibili chimicamente e sierologicamente (sierotipi). Relativamente pochi sierotipi sono quelli più comunemente causa di infezioni gravi; tuttavia la frequenza relativa di detti sierotipi è diversa a seconda della malattia che si considera, dell’età del soggetto colpito ed anche dall’area geografica in esame.

Gli anticorpi anti-polisaccaride capsulare sono estremamente protettivi nelle infezioni invasive (meningite e sepsi) analogamente a quanto osservato in altre infezioni da batteri capsulati (es. *Haemophilus influenzae* tipo b). Il meccanismo della protezione risiede sostanzialmente nell'opsonizzazione del batterio che, una volta fagocitato, è facilmente distrutto all'interno della cellula fagocitica. In altri tipi di infezioni (polmoniti, otiti), la protezione è probabilmente dovuta a meccanismi più complessi della sola risposta anticorpale. Pertanto, un buon vaccino contro le infezioni invasive da pneumococco deve possedere, oltre

al richiesto profilo di sicurezza (peraltro facilmente ottenibile con polisaccaridi purificati) una buona capacità di indurre anticorpi opsonizzanti.

Vaccini disponibili

Il vaccino polisaccaridico 23-valente è indicato per soggetti di età superiore a due anni e offre una protezione contro le malattie invasive da pneumococco causate dai sierotipi che più frequentemente causano malattie invasive. Benchè questo vaccino sia in commercio da due decenni la sua efficacia preventiva nelle patologie non invasive da pneumococco, comprese quelle nei soggetti a rischio, è ancora oggetto di discussione. Il vaccino 23-valente non è utilizzabile in bambini al di sotto dei due anni di età, quindi in una popolazione di soggetti particolarmente suscettibile all'infezione, dato che il sistema immunitario di questi soggetti non risponde efficacemente ad antigeni polisaccaridici. Per ovviare a questi limiti è stato recentemente sviluppato negli Stati Uniti un vaccino eptavalente glicoconiugato (in cui cioè l'antigene polisaccaridico è coniugato ad una proteina carrier) per la prevenzione delle malattie invasive da pneumococco nei primi anni di vita. Come dimostra la straordinaria efficacia della vaccinazione anti-emofilo nel bambino, i vaccini glicoconiugati conferiscono elevata protezione anche nella primissima infanzia.

La complessità della tecnologia dei glicoconiugati e l'esigenza di non somministrare ai bambini dosi troppo alte di proteina carrier, hanno limitato il numero dei sierotipi presenti nel vaccino, anche se sono già in preparazione vaccini con maggior numero di valenze antigeniche. È inoltre in fase I negli Stati Uniti un vaccino costituito da proteine della superficie cellulare altamente conservate nella maggior parte dei sierotipi capsulari. Il vaccino eptavalente contiene i sette sierotipi che più frequentemente causano malattie invasive nei bambini da 0 a 5 anni in Nord America (l'80% di tutti i ceppi in quell'area geografica). In un ampio studio clinico svolto negli Stati Uniti, il vaccino si è dimostrato estremamente efficace nella protezione verso le malattie invasive causate dai sierotipi in esso contenuti (efficacia >95%) (1). Tuttavia sono molto limitati gli studi di efficacia in bambini a particolare rischio di infezioni invasive da pneumococco, anche se per la gravità della patologia in questi soggetti e l'esistenza di un forte razionale per la protezione questo vaccino è fortemente raccomandato dall'Associazione dei Pediatri Americani nei soggetti a rischio fino ai cinque anni.

Il vaccino glicoconiugato antipneumococcico in Italia

Fattori critici per valutare l'introduzione del vaccino antipneumococcico glicoconiugato nei programmi di vaccinazione dell'infanzia sono la conoscenza della frequenza di malattie invasive da *S. pneumoniae* e la caratterizzazione dei sierotipi responsabili al fine di stimare la quota di malattia prevenibile. Tali parametri, insieme con il grado di copertura vaccinale già raggiunta per altre vaccinazioni infantili raccomandate da tempo, devono essere criticamente considerati per determinare la priorità da attribuire alla vaccinazione anti-pneumococcica infantile nei programmi di vaccinazione offerti dalla sanità pubblica

1. **frequenza di malattie invasive da pneumococco.** Studi condotti tra gli anni '80 e oggi in alcuni paesi europei documentano che l'incidenza complessiva per la popolazione generale varia tra il 5.2 per 100.000 (2) e il 15.2 per 100.000 (3). Nei bambini da 0 a 5 anni i tassi di incidenza sono compresi tra 10.1 per 100.000 (4) e 24.2 per 100.000 (5). Una sinossi dei dati disponibili in letteratura è disponibile in Tabella 1

In Italia, l'unica fonte di informazione sulle infezioni invasive da *S. pneumoniae* attualmente disponibile è rappresentata dalla sorveglianza su base volontaria delle meningiti batteriche, che dal 1994 è stata ampliata per includere anche agenti eziologici diversi da *Neisseria meningitidis*. Secondo i dati raccolti da questo sistema di sorveglianza, dal 1994 ad oggi l'incidenza media delle meningiti da pneumococco in Italia è stata pari a 0.5/100.000. Il numero assoluto di casi identificati ogni anno è aumentato da 109 casi nel 1994 a 309 nel 1999, anche se il dato provvisorio per l'anno 2000 (mancano i dati definitivi di 3/20 regioni) indica una diminuzione con 231 casi segnalati nella popolazione di ogni età. La frequenza dei casi di meningite batterica nella stagione invernale è associata all'intensità di circolazione di virus influenzali e quindi il numero di casi osservabili ogni anno è variabile. L'età media dei casi identificati è circa 50 anni e solo il 15% dei casi aveva un'età sotto i 5 anni. Rapportata alla popolazione presente l'incidenza età-specifica è più alta nei soggetti con età tra 0 e 4 anni (1.2 per 100.000) e soprattutto con età inferiore ad un anno (2.23 per 100.000) (6). Tali valori sono tra i più bassi registrati in Europa e di gran lunga inferiori a quelli stimati negli USA in epoca pre-vaccinale. Tuttavia i dati ottenuti in altri paesi con sistemi di sorveglianza su tutte le malattie invasive da pneumococco (sepsi e polmoniti batteriemiche) indicano che le meningiti rappresentano il quadro clinico più severo ma sono solo una quota di minoranza (8-14%) delle malattie invasive e che la numerosità dei casi identificati dipende anche dall'attitudine ad eseguire accertamenti microbiologici nella prassi ospedaliera e dall'uso precoce di un trattamento antibiotico. Quantunque questo suggerisca la possibilità che

l'incidenza di meningiti sia più alta di quanto rilevato dalla sorveglianza in atto, dati precisi per il nostro paese non sono al momento disponibili.

2. **sierotipi circolanti.** I sierotipi circolanti in Europa sono, in ordine di frequenza, diversi da quelli circolanti in Nord America. Pertanto i sierotipi presenti nel vaccino eptavalente rappresentano una percentuale minore (dal 60 al 70%, secondo i diversi studi) di tutti i sierotipi più frequenti nelle malattie invasive da 0 a 5 anni (7). In Italia uno studio, seppur limitato, dei ceppi isolati da liquor e sangue di bambini da 0 a 5 anni, ha messo in evidenza che circa un quarto degli isolati appartengono a sierotipi non compresi nel vaccino eptavalente. Rispetto alla resistenza agli antibiotici, bisogna tener presente che nel nostro paese la resistenza alla penicillina ha una frequenza è limitata (9-10%), benchè in aumento, mentre la resistenza ai macrolidi è molto elevata (30% dei ceppi). I ceppi che più frequentemente in Italia sono resistenti alla penicillina e/o ai macrolidi appartengono a sierotipi compresi nel vaccino 7-valente (sierotipi 6B, 9V, 14, 23F) (8).

Poiché, come si è detto, il vaccino conferisce protezione verso un numero limitato di sierotipi, mentre nella popolazione generale ne circolano diversi, desta preoccupazione la possibilità che un uso esteso del vaccino eptavalente nei bambini possa far variare la composizione dei sierotipi circolanti, esercitando una pressione selettiva. In particolare i sierotipi vaccinali potrebbero essere sostituiti nei bambini da altri sierotipi presenti più frequentemente negli adulti, vanificando l'efficacia della vaccinazione. Nei paesi in cui il vaccino ha un uso esteso, il monitoraggio efficiente e capillare dei sierotipi circolanti è assolutamente raccomandato ed implementato.

Efficacia nelle otiti

Rispetto alla efficacia nelle otiti medie acute, spesso fonte di accessi dibattiti, va ricordato che: i) il vaccino eptavalente è stato registrato solo per la prevenzione di infezioni invasive; ii) il pneumococco causa circa un terzo di tutte le otiti medie acute; iii) i sierotipi dei ceppi che causano otite sono parzialmente diversi da quelli che causano malattia invasiva; iv) l'efficacia protettiva osservata in un recente studio clinico è stata del 34% per le otiti da pneumococco e 6% per tutte le otiti (9). Con questa efficacia, un eventuale uso del vaccino sull'intera popolazione infantile italiana sarebbe del tutto ingiustificato.

Studi in corso dell'ISS

Recentemente l'Istituto Superiore di Sanità (Laboratorio di Epidemiologia e Biostatistica e Laboratorio di Batteriologia e Micologia Medica) ha avviato due studi basati sulla sorveglianza di laboratorio per acquisire maggiori dati sulle malattie invasive da pneumococco: il primo è mirato a valutare l'incidenza di dette malattie nella popolazione totale di due regioni campione italiane (Piemonte e Puglia), il secondo a valutare il profilo di antibiotico-resistenza e i sierotipi di ceppi invasivi isolati da 70 laboratori sul territorio nazionale.

Conclusioni:

Dai dati sopra esposti è evidente che la disponibilità di un vaccino sicuro ed efficace contro le più gravi patologie da pneumococco nel bambino è un importante strumento di prevenzione, specialmente in un'era di aumento di resistenza agli antibiotici. Tuttavia, per individuare il razionale d'uso nei programmi di immunizzazione infantile, il giudizio di qualità del vaccino deve essere integrato dai dati di incidenza di malattie invasive, di quali siano i sierotipi circolanti nei bambini, e dalla frequenza di ceppi resistenti ai trattamenti di elezione. Inoltre tali elementi devono essere ulteriormente integrati con aspetti operativi dell'offerta vaccinale, quali numero di somministrazioni separate e costi. Allo stato attuale si ritiene necessario acquisire un maggior numero di dati epidemiologici, microbiologici e clinici per una stima più accurata dell'impatto della vaccinazione come intervento prioritario di sanità pubblica.

L'uso del vaccino-glicoconiugato in particolari soggetti a rischio (le categorie elencate sopra), in cui comunque il vaccino anti-pneumococcico è indicato, potrebbe essere raccomandato. Oltre a quanto detto sopra circa la scarsità degli studi clinici in quest'area, va tenuto presente che tali soggetti, dopo i due anni di età, dovrebbero comunque ricevere anche il vaccino 23-valente per una più ampia protezione.

Riferimenti bibliografici

1. Black S, Shinefield H, Fireman B et al.. Efficacy, safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children. *Pediatr Infect Dis* 2000; 19:187-95.

2. Venetz I., Schopfer K., Muhelman K. Pediatrics Invasive pneumococcal disease in Switzerland, 1985-1994. Swiss pneumococcal study group. Int. J Epidemiol 1998; 27: 1101-4.
3. Ekdhal K, Martensson A, Kamme C. Bacteraemic pneumococcal infections in southern Sweden 1981-1996: trends in incidence, mortality, age-distribution, serogroups and penicillin-resistance. Scand J Infect Dis. 1998; 30: 257-62.
4. Eskola J, Takala AK, Kela E, Pekkanen et al. Epidemiology of invasive pneumococcal infections in children in Finland. JAMA 1992; 268: 3323-27.
5. Reinert RR, Seidler A, Al-Lahham A. A nation wide study of the incidence of systemic pneumococcal infections in infancy in Germany. 1998 International Symposium of pneumococci and pneumococcal diseases abstract book. p. 39
6. Pompa MG, Salmaso S, Caporali MG, Rizzuto E. Meningitis caused by *S. pneumoniae* in Italy - 1994-1998. Annali di Igiene 1999; 11:261-263.
7. Pantosti A, D'Ambrosio F, Tarasi A, Recchia S, Orefici G, Mastrantonio P. Antibiotic susceptibility and serotype distribution of *Streptococcus pneumoniae* causing meningitis in Italy, 1997-1999. Clin Infect Dis, 2000, 31: 1373-79
8. Housdorff WP, Bryant J, Paradiso PR, Siber GR. Which pneumococcal serogroups cause the most invasive disease: implication for conjugate vaccine formulation and use, part I. Clin. Infect. Dis. 2000; 30:100-121.
9. Eskola J, Kilpi T, Palmu A et. Al. Efficacy of a pneumococcal conjugate vaccine against otitis media. N. Engl. J. Med. 2001;344:403-9.

Tabella 1. Incidenza età specifica delle malattie invasive da Pnc nei principali studi europei.

Paese	Anno	Autore	Periodo di osservazione	N° isolati	Incidenza meningiti pneumococciche (N° casi/100.000/anno)	Incidenza complessiva di IPD ¹ (N° casi/100.000/ anno)	Incidenza IPD nei bambini
							Bambini
Finlandia	1992	Eskola	1985-1989	452	2.1 (0-5 aa)	NR ²	24.2 (<5 aa)
	1997	Sankilampi	1983-1992	959	NR	9	NR
Gran Bretagna (Inghilterra, Scozia, Galles)	1995	Askenasy	1982-1992	33856	NR	8.7 ³	NR
	1996	Urwin	1990-1993	114	0.8 5.5 (0-5 aa)	NR	NR
	1998	Laurichesse	1993-1995	11028	0.44	6.7 ³	NR
	1998	George	1995-1996	1106	NR	NR	30.8 (< 1aa) 9.3 (1-4 aa)
	1998	Smith	1995	668	NR	10.3	33.2 (< 1aa)
	2000	McKenzie	1993-1995	104	NR	9.8	20 (< 5 aa)
Svezia	1996	Berg	1987-1989	1019	1.2	NR	NR

	1998	Ekdahl	1981-1996	560	NR	5.2 (1981) 15.2 (1996)	NR
Danimarca	1996	Nielsen	1989-1994	4620	NR	10 (1989) 18 (1994)	(< 5 aa) 13 (1989) 23 (1994)
Olanda	1995	Kornelisse	1970-1994	83	7 (0-5 aa)	NR	NR
Spagna	1998	Morant	1995-1996	51	56.2 (< 1aa) 20.5 (< 5 aa) 7.6 (< 15 aa)	NR	NR
Germania	1999	Reinert	1997	582	4.3 (0-5 aa)	NR	10.1 (0-5aa)
Italia	1999	Pompa	1994-1998	918	0.5 1.1 (0-5 aa) 0.60 (> 64 aa)	NR	NR

Note:

1. IPD= infezioni invasive
2. NR= Non Riportato
3. Dato riferito solo ai casi di sepsi