



## **Patologie pneumococciche degli adulti: dal vaccino alle campagne di prevenzione**

---

**G. Gabutti**

**Direttore S.C. Igiene e Sanità Pubblica  
ASL4 Chiavarese – Regione Liguria**

# Obiettivi della presentazione

---

- **Aspetti epidemiologici**
- **Caratteristiche dei vaccini disponibili e recenti acquisizioni in campo applicativo**
- **La vaccinazione nell'adulto**

# Aspetti epidemiologici

---

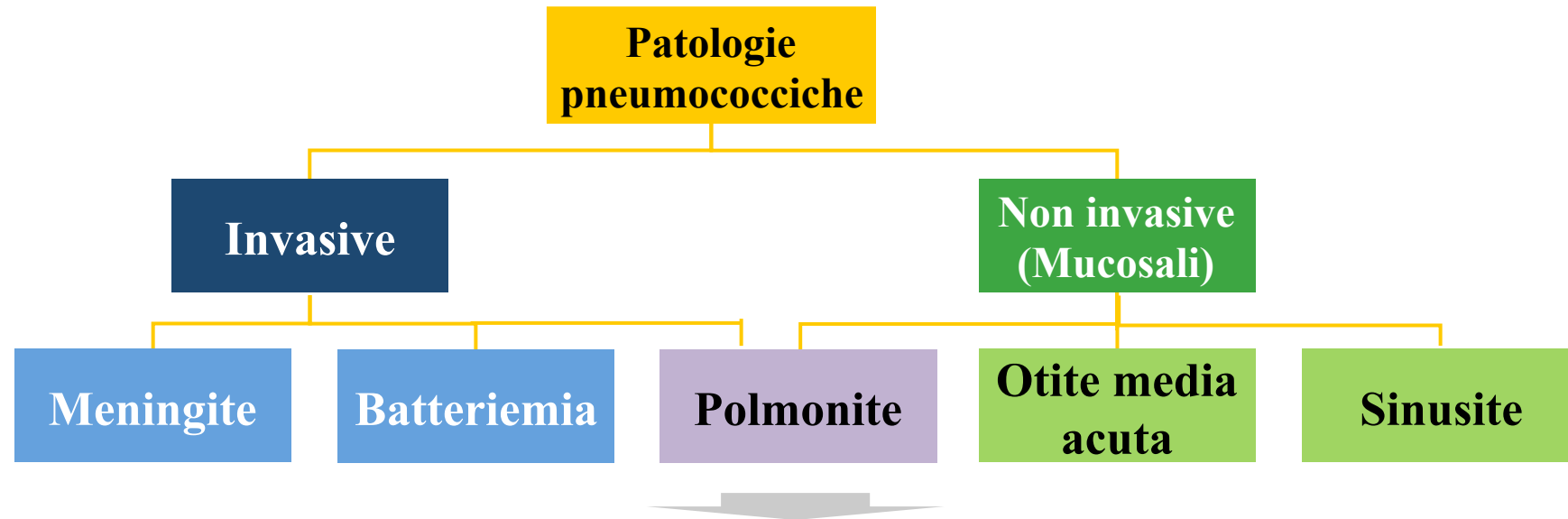
## *S. pneumoniae*

---

- **Serbatoio : portatori faringei e pazienti**
- **Trasmissione per via aerea**
- **Condizioni predisponenti:**
  - **eta'**
  - **immunodepressione**
  - **asplenia**
  - **alcolismo**

# Le patologie pneumococciche

---



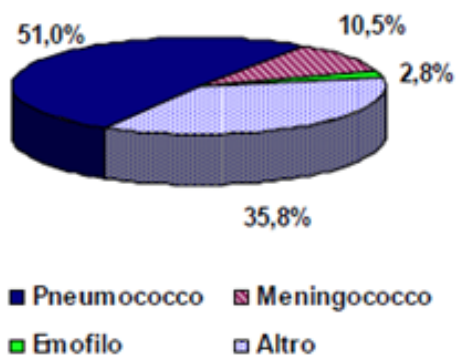
La polmonite pneumococcica rimane **la forma più comune di polmonite comunitaria associata a batteriemia**

**Emocolture positive** si ritrovano fino al **20-30%** dei casi di polmonite pneumococcica

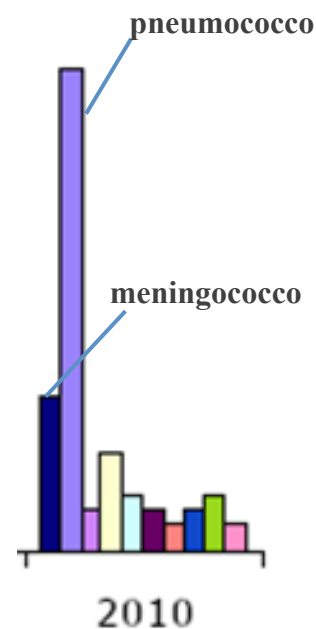
# Il peso dello pneumococco rispetto al complesso delle malattie batteriche invasive

## Emilia Romagna

2007-2009

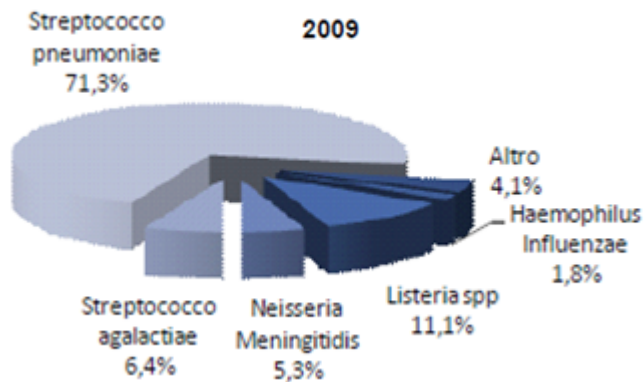


## Piemonte



## Veneto

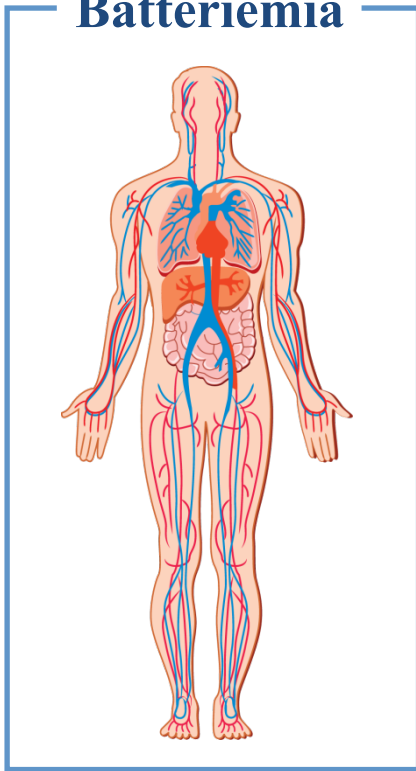
2009



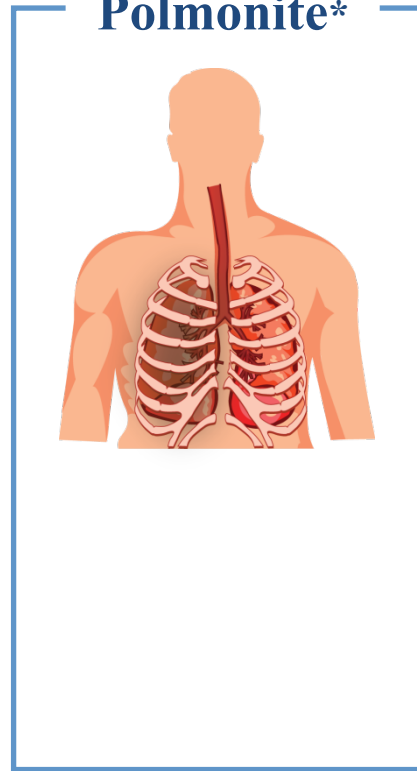
# Le principali forme cliniche della patologia pneumococcica nell'adulto

---

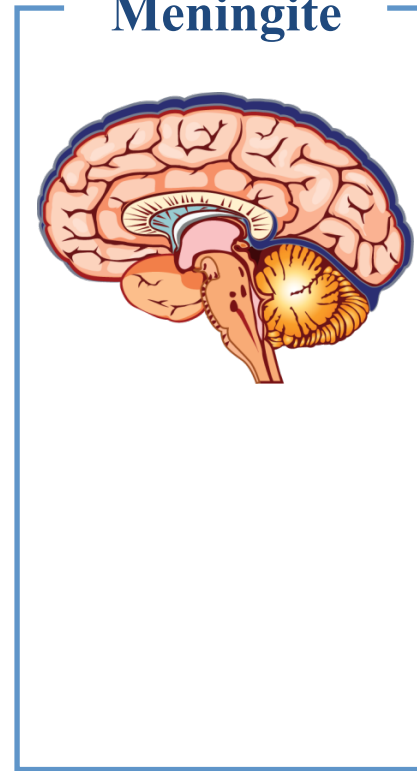
**Batteriemia**



**Polmonite\***



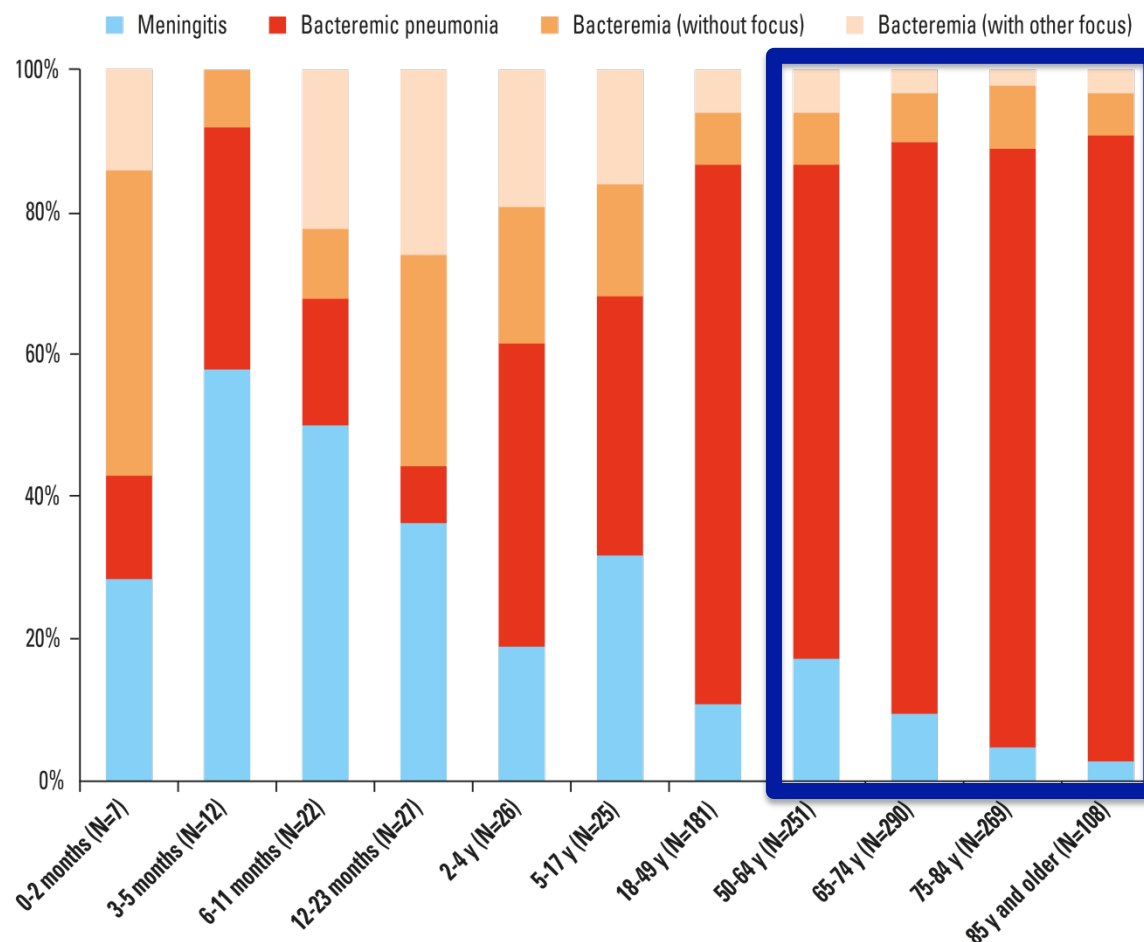
**Meningite**



**\*Polmonite batteriemia  
e non batteriemia**

1. WHO. Acute Respiratory Infections (Update September 2009)
2. World Health Organization. 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine. WHO position paper. Wkly Epidemiol Rec. 2008;83:373-384.

# Le patologie pneumococciche negli adulti

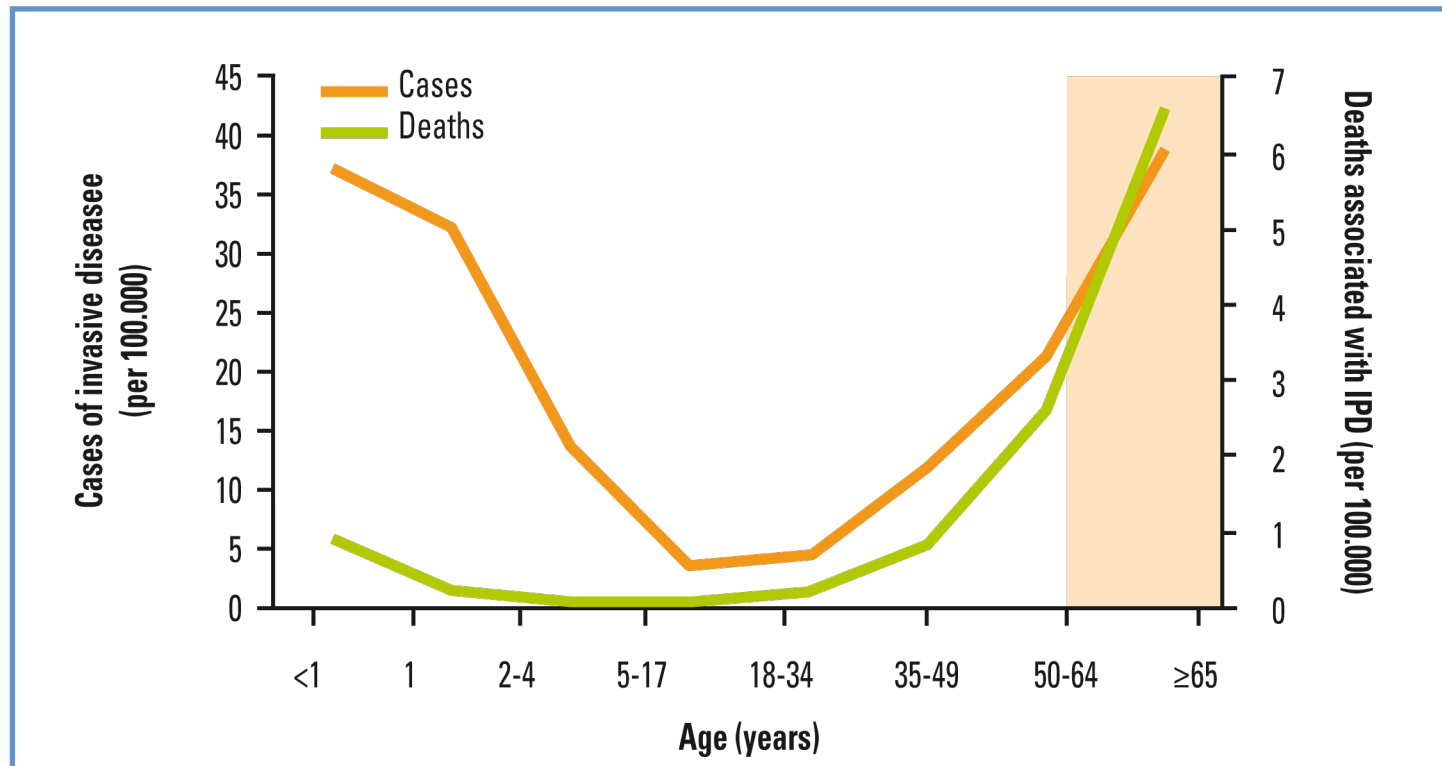


**Negli adulti, circa l'80% delle patologie pneumococciche invasive sono  
polmoniti batteriemiche**



# Incidenza di IPD e decessi correlati- USA 2009

**La patologia invasiva pneumococcica costituisce la principale causa di decesso prevenibile con vaccinazione nelle fasce di età estreme**

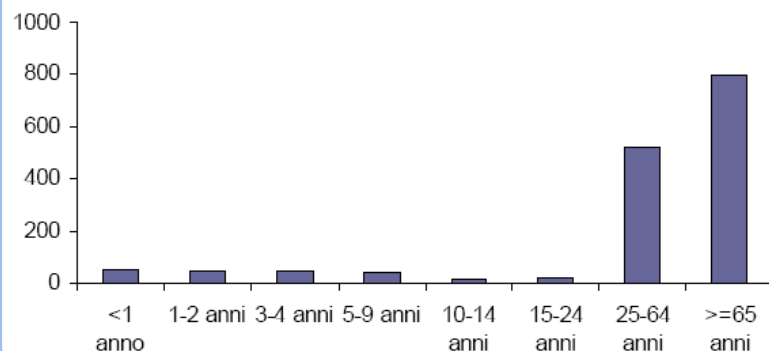


- L'incidenza di IPD aumenta rapidamente dopo i 50 anni di età
- IPD correla con un alto tasso di letalità, pari a circa 20% negli adulti con polmonite batteriemia

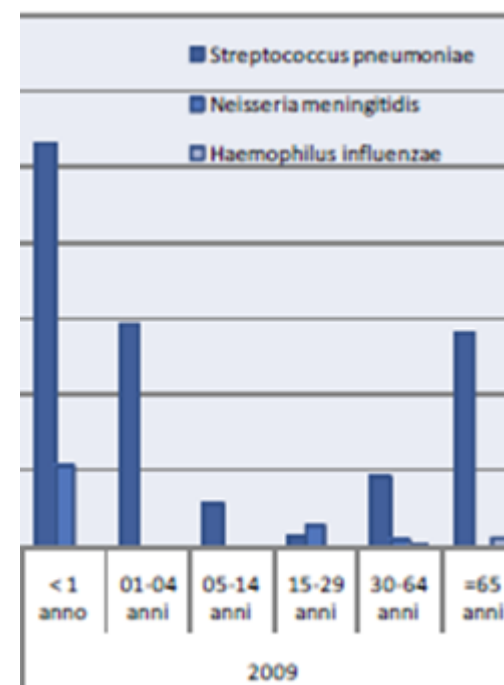
# Malattie pneumococciche invasive in alcune regioni italiane

## Piemonte

Casi di malattia batterica invasiva da pneumococco per classe di età. Regione Piemonte. 2003-2010

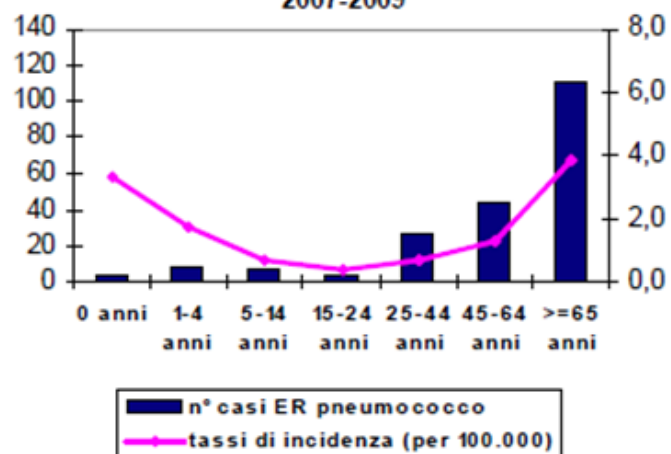


## Veneto



## Emilia Romagna

2007-2009



# Lo pneumococco è la causa più frequente di sepsi associata a CAP

1.690 pazienti con sepsi

602 pazienti con CAP

26,1% Pneumococco

Table 1. Most frequently observed pathogens in the severe community-acquired pneumonia sub-group

	SCAP (%) n = 602
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	157 (26)
<i>Staphylococcus aureus</i>	82 (14)
<i>Haemophilus influenzae</i>	36 (6)
Other Gram-positive bacteria <sup>a</sup>	32 (5)
<i>Pseudomonas</i> species	24 (4)
<i>Klebsiella</i> species	22 (4)
<i>Escherichia coli</i>	20 (3)
Other Gram-negative bacteria <sup>a</sup>	15 (3)
Enteric organisms <sup>a</sup>	12 (2)
<i>Enterobacter</i> species	12 (2)
Unidentified	238 (40.0)

Effetto della batteriemia sulla sopravvivenza

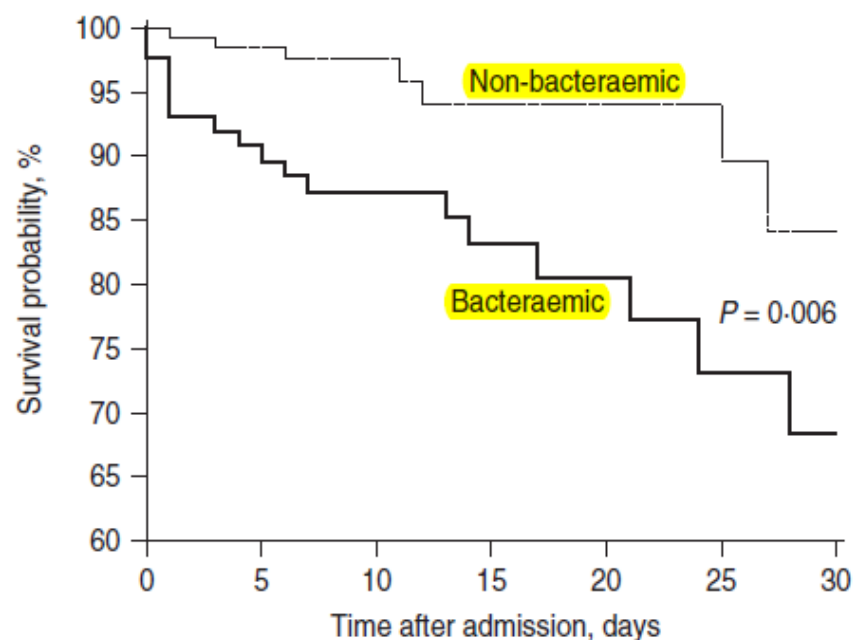


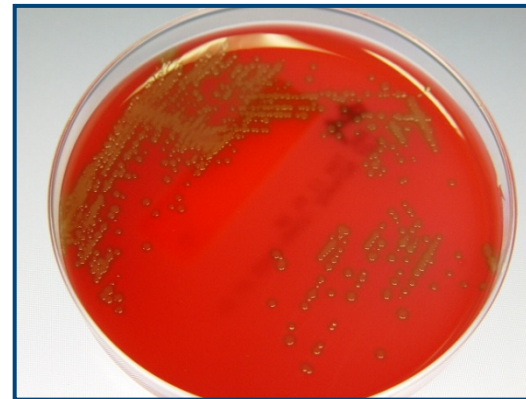
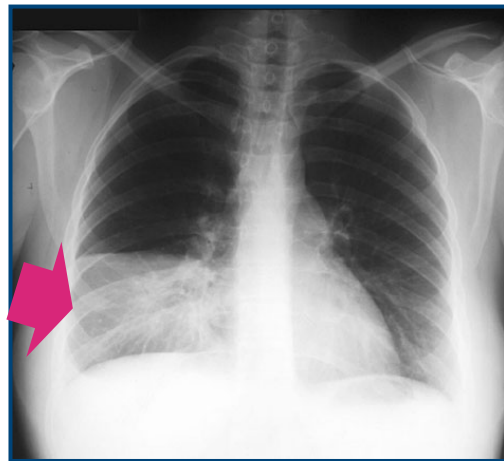
Fig. 1. The 30-day Kaplan–Meier survival curves of bacteraemic and non-bacteraemic pneumococcal community-acquired pneumonia during 2004–2008 (hazard ratio 3.19, 95% confidence interval 1.39–7.07,  $P = 0.006$ , log-rank test).

# La Polmonite Pneumococcica Batteriemica - BPP

---

**La polmonite pneumococcica batteriemica è uno stadio avanzato di polmonite pneumococcica grave.**

La **polmonite pneumococcica batteriemica (BPP)** si definisce come una polmonite comunitaria associata ad una o più emocolture positive per *S. pneumoniae*.



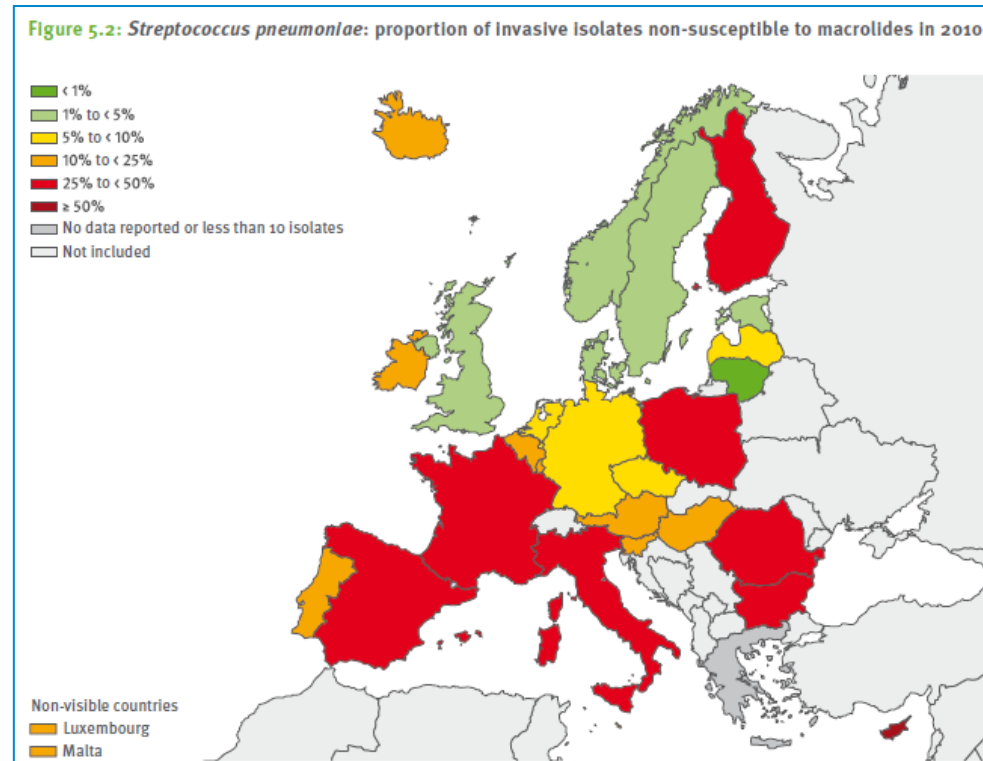
# Il rischio di patologia pneumococcica aumenta sopra i 50 anni di età ed in presenza di co-morbosità

Età	Condizioni presenti	Condizioni di vita
<ul style="list-style-type: none"><li>• Bambini &lt; 2 anni</li><li>• Adulti &gt;50 anni</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Condizioni immunosoppressive</b><ul style="list-style-type: none"><li>- diabete</li><li>- immunodeficienza congenita o acquisita (HIV compreso)</li><li>- neoplasie ematologiche o generalizzate</li><li>- trapianto di cellule emopoietiche</li><li>- terapia immunosoppressiva (inclusi corticosteroidi sistemici)</li></ul></li><li>• <b>Condizioni cliniche organo-correlate</b><ul style="list-style-type: none"><li>- asplenia funzionale o anatomica</li><li>- patologie cardiache, epatiche, polmonari o renali croniche</li><li>- perdita di liquido cerebrospinale</li><li>- trapianto d'organo</li></ul></li><li>• <b>Stili di vita</b><ul style="list-style-type: none"><li>- alcolismo</li><li>- fumo</li></ul></li><li>• <b>Altro</b><ul style="list-style-type: none"><li>- impianto cocleare</li></ul></li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Cura di bambini fuori casa per &gt;4 ore settimanali ed in presenza di &gt;2 bambini non appartenenti al nucleo familiare</li><li>• Residenza in casa di cura o per lungodegenti</li></ul>

# Antibiotico-resistenza

IPD è frequentemente causata da ceppi antibiotico-resistenti

## Percentuale di ceppi antibiotico-resistenti



I ceppi antibiotico-resistenti possono:

- rendere più complesse le decisioni terapeutiche
- causare il fallimento dei trattamenti
- aumentare la durata del trattamento ed incrementare i costi

# Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale 2012-14

## Condizioni ad alto di rischio

---

### Vaccinazione antipneumococcica

**Consigliata** ai soggetti a rischio di **qualsiasi età** a rischio di contrarre la malattia per patologie o condizioni predisponenti:

#### Immunocompetenti

- ✓ cardiopatie croniche
- ✓ malattie polmonari croniche
- ✓ diabete mellito
- ✓ insufficienza renale cronica, sindrome nefrosica
- ✓ cirrosi
- ✓ epatopatie croniche evolutive da alcoolismo
- ✓ asplenia anatomica o funzionale
- ✓ anemia falciforme e talassemia
- ✓ portatori di impianto cocleare
- ✓ fistole liquorali

#### Immunocompromessi

- ✓ HIV positivi
- ✓ Immunodeficienze congenite o acquisite
- ✓ Immunosoppressione iatrogena clinicamente significativa
- ✓ neoplasie diffuse
- ✓ leucemie, linfomi, mieloma multiplo
- ✓ trapianto d'organo o di midollo

# **Caratteristiche dei vaccini disponibili e recenti acquisizioni in campo applicativo**

---



# Le pietre miliari della vaccinazione contro lo *Streptococcus pneumoniae*

## FIRST GENERATION

- 1911: whole cell vaccine
- 1930: combined vaccine serotypes with live attenuated bacterium
- Mid '30s: multivalent vaccines containing partially purified capsular material
- Late '40s: multivalent polysaccharide vaccine
- Early '50s: first generation pneumococcal polysaccharide vaccines on the market

## SECOND GENERATION

### ***Unconjugated polysaccharide vaccine***

- 1977: 14-valent vaccine registered in the US
- 1983: 23-valent (1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 11F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F, 33F) vaccine registered in the US

### ***Conjugated polysaccharide vaccine***

- 2000: 7-valent vaccine (PCV-7) (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F) registered in the US and soon thereafter in Europe (2001)

## THIRD GENERATION

### ***Conjugated polysaccharide vaccine with an enlarged antigenic spectrum***

- 2009-2010: 10-valent (1, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F, 23F) and 13-valent (1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F) vaccines registered

### ***Protein vaccines, adjuvanted vaccines, vaccines administered by mucosal route, etc.***

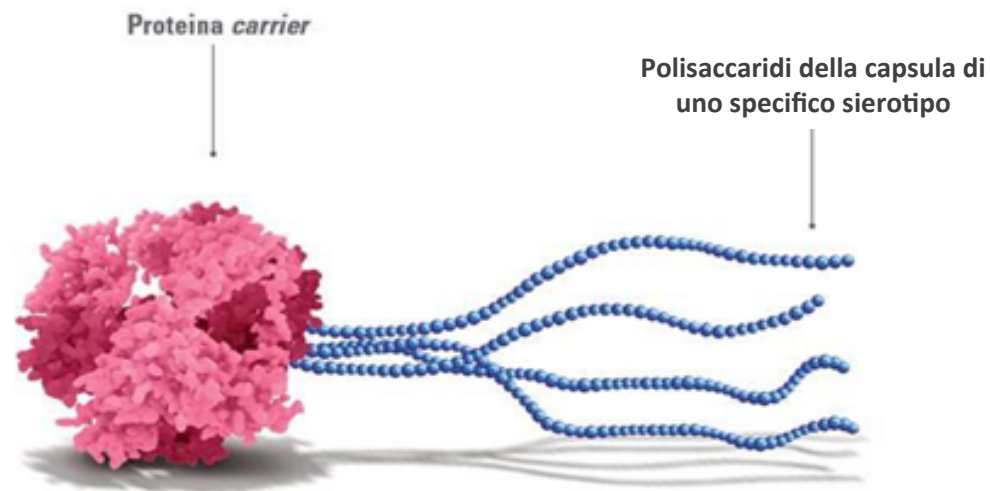
- Investigational vaccines in early stage of development: i.e., proteic vaccines, whose composition is based on specific Sp proteins, such as pneumolysin, choline binding proteins (PspA, PspC and Lyt A) and lipoproteins (PsaA).

# I vaccini coniugati

---

La coniugazione di un polisaccaride a una proteina *carrier* trasforma la risposta immunitaria in una risposta T-dipendente, che ha il vantaggio di generare :

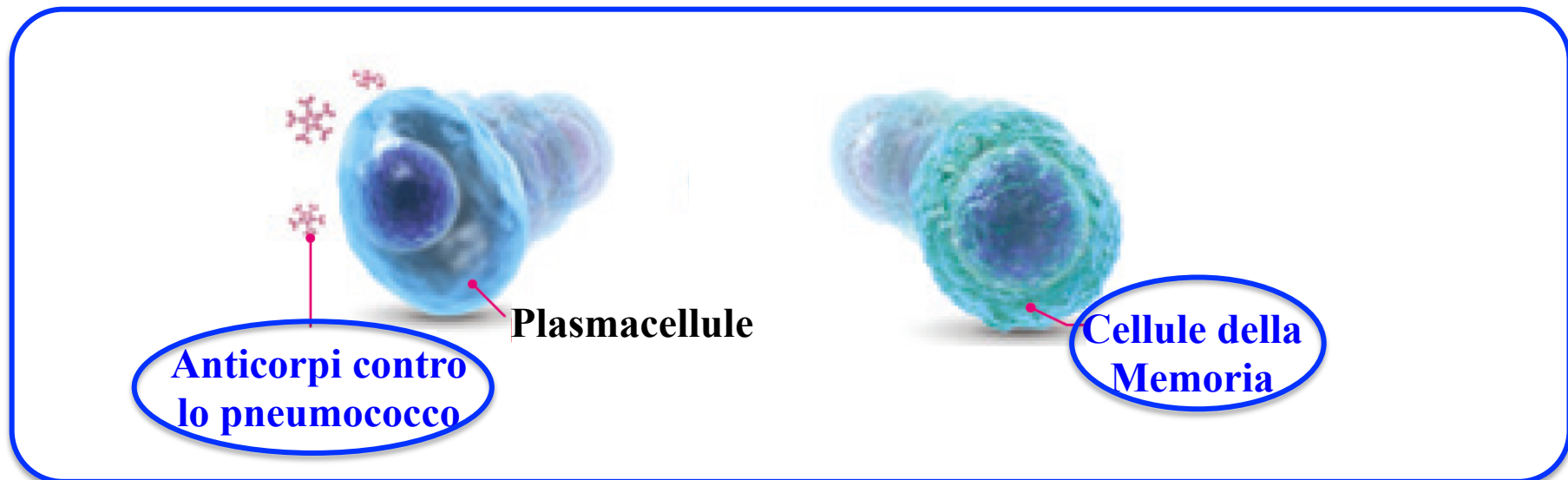
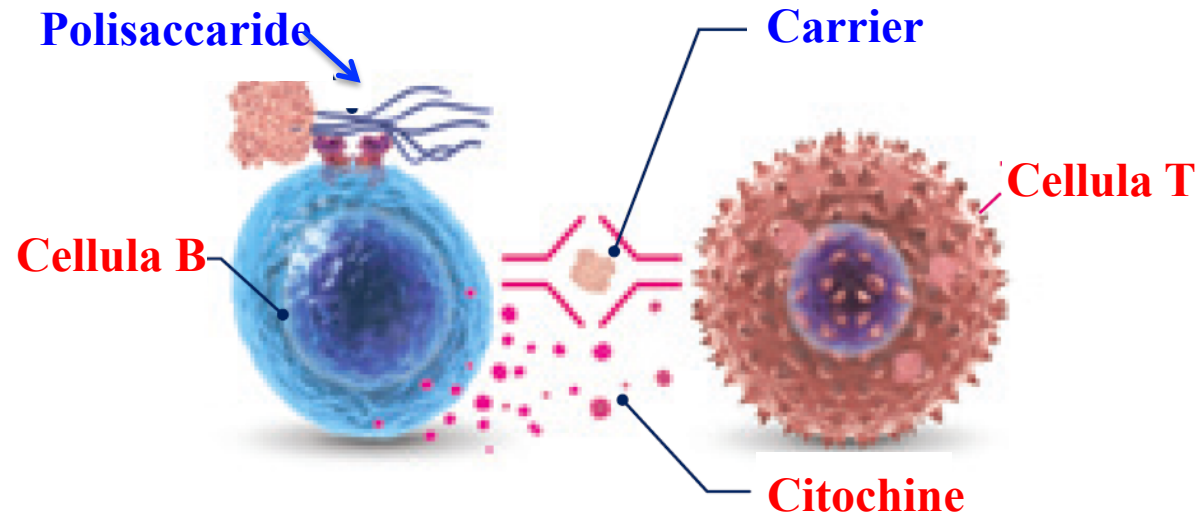
- anticorpi ad alta affinità
- memoria immunologica
- responsività a eventuali dosi di richiamo



# I vaccini coniugati

## Produzione di anticorpi & cellule di memoria

---



## Vaccini polisaccaridici vs coniugati

---

<b>Caratteristiche</b>	<b>Polisaccaride</b>	<b>Coniugato</b>
<b>Efficace nei neonati</b>	<b>No</b>	<b>SI</b>
<b>Memoria immune</b>	<b>No</b>	<b>SI</b>
<b>Protezione prolungata</b>	<b>No</b>	<b>SI</b>
<b>Effetto Booster</b>	<b>No</b>	<b>SI</b>
<b>Iporesponsività</b>	<b>SI</b>	<b>NO</b>
<b>Riduzione del carriage</b>	<b>No</b>	<b>SI</b>
<b>Herd immunity</b>	<b>No</b>	<b>SI</b>

# Quali prove di efficacia per PPV23 e per PCV13?

---

## PPV23

- Riduce il rischio di IPD
- Efficacia contro IPD age-dependent and risk-dependent
- Riduce il rischio di polmonite pneumococcica: *controverso*

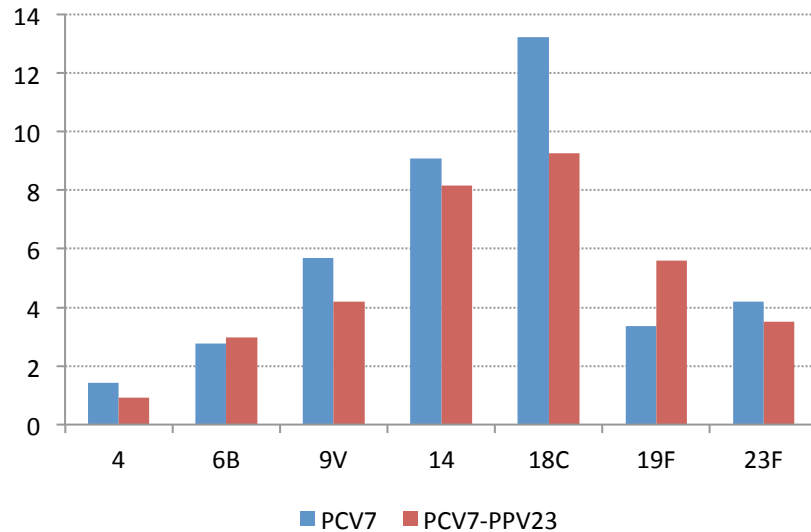
## PCV13

- Riduce il rischio di IPD
- Riduce il rischio di polmonite pneumococcica : *ongoing*

Difficile stimare le misure di outcome:  
polmonite a eziologia ignota e polmonite pneumococcica

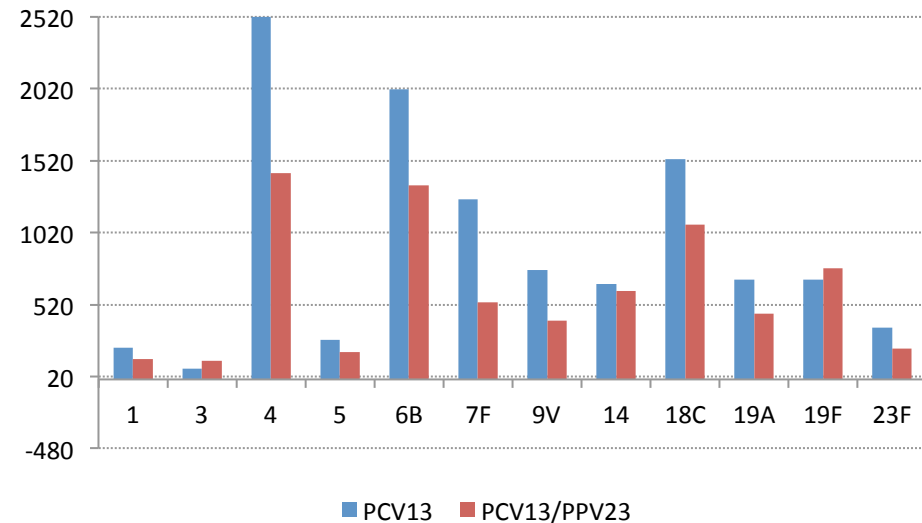
# Quale possibile schedula?

dopo 6 mesi



Lazarus R, CID 2011

dopo 12 mesi



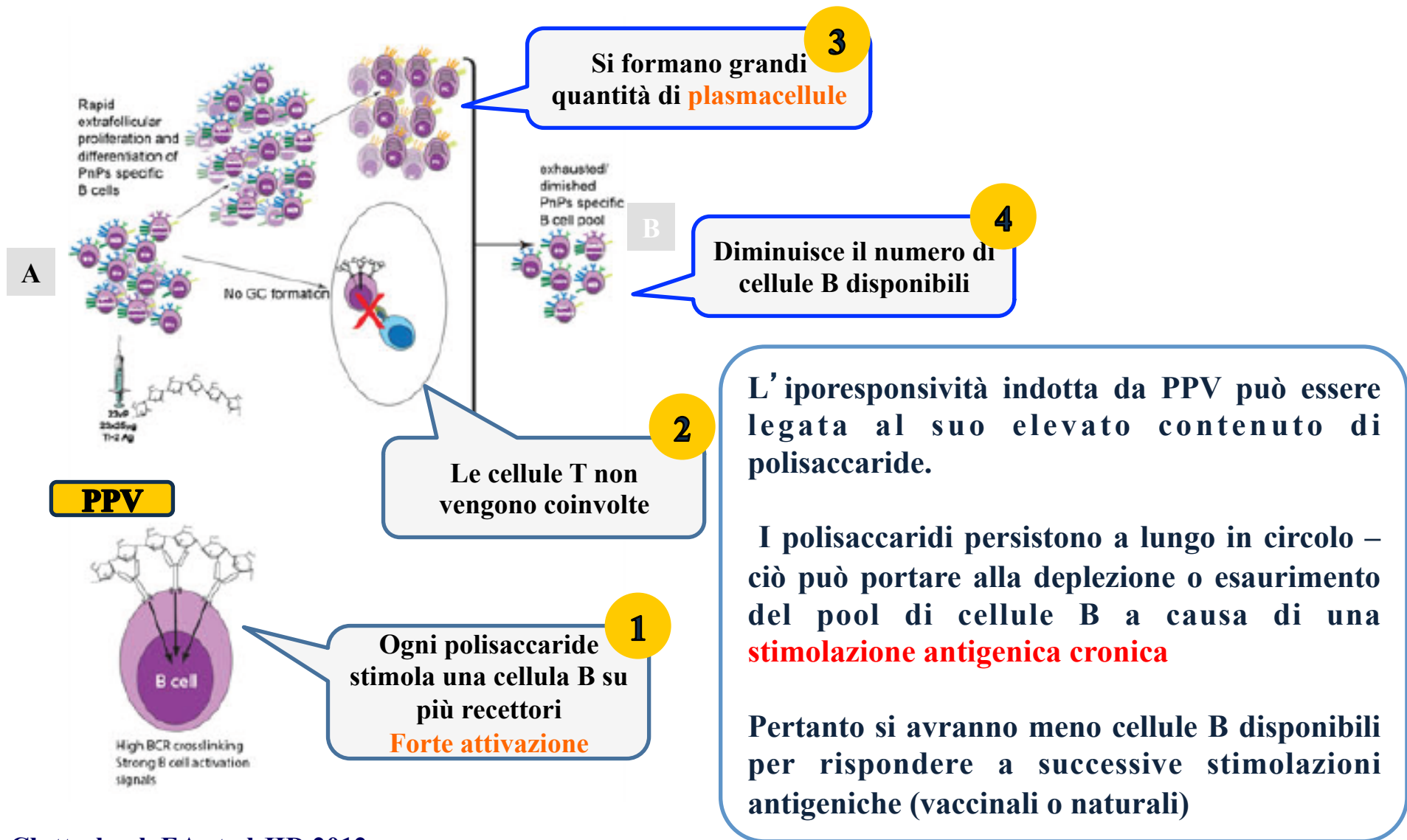
RN Greenberg, Poster at the 49th IDSA 2011

**Nessuno specifico effetto booster sui sierotipi comuni**

**Nessun dato sui sierotipi aggiuntivi**

# Iporesponsività

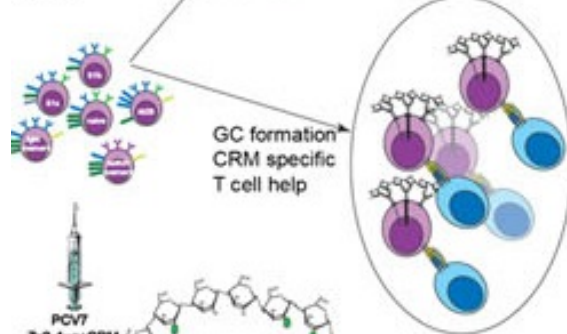
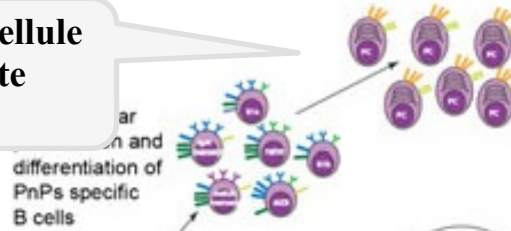
## Effetto di **PPV** sulle cellule B



# Iporesponsività

## Effetto di **PCV** sulle cellule B

**Formazione** di plasmacellule dovuta alla sola parte polisaccaridica



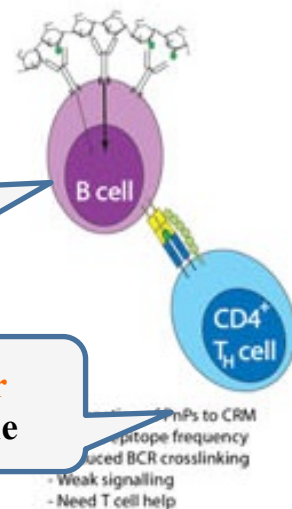
**3** Si formano **nuove cellule B memoria**

**4** Si formano plasmacellule a lunga persistenza

**PCV**

**1** I polisaccaridi coniugati hanno **epitopi meno ripetuti**  
Stimolazione meno forte

**2** Accorrono le **cellule T** per consentire la proliferazione



La formazione di delle B di memoria con PCV può superare l'iporesponsività espandendo il pool di cellule B disponibili per rispondere a stimolazioni future



# Conclusioni

## Vaccino Polisaccaridico (PPV)

---

NEW!

PPV non solo non stimola cellule B di memoria ma ne fa diminuire i livelli esistenti  
→ *I polisaccaridi portano le CBM esistenti a differenziazione terminale*

La deplezione delle CBM da parte di PPV può comportare meno cellule B disponibili per rispondere a una nuova dose di **vaccino o a un antigene naturale**

La deplezione delle CBM e l'iporesponsività dovute a PPV possono spiegare la *effectiveness* limitata e l'immunogenicità di breve durata di PPV negli anziani

### Uso sequenziale dei 2 vaccini: SI o NO??

Quando PPV è stato somministrato dopo 1 o 2 dosi di PCV, si è verificata una diminuzione delle cellule B di memoria

# Conclusioni

## Vaccino *Coniugato* (PCV)

---

NEW!

I vaccini coniugato & polisaccaridico producono risposte **distinte** sulle cellule B negli adulti

NEW!

La rilevazione di cellule B di memoria dopo vaccinazione con PCV negli adulti anziani indica una risposta T dipendente in questa età

→ *Possibile vantaggio immunologico su PPV, che invece non ha lo stesso effetto*

Probabilmente il carrier proteico ha un ruolo nella stimolazione dei centri germinali e quindi nella produzione di cellule B di memoria

# **La vaccinazione nell'adulto**

---

# Prevenzione – PCV13 negli adulti

---

## Indicazione

PCV13 è indicato nell'immunizzazione attiva per la prevenzione di:

- patologie invasive, polmonite e otite media acuta causate da *S. pneumoniae* in neonati e bambini di età compresa tra 6 settimane e 5 anni
- patologie invasive causate da *S. pneumoniae* in adulti di 50 aa di età e oltre

## Posologia

Posologia negli adulti con 50 anni di età e oltre: **una dose singola**

Indipendentemente dallo stato della precedente vaccinazione pneumococcica, se l'uso del vaccino polisaccaridico è considerato appropriato, **PCV13 deve essere somministrato per primo**

# Prevenzione – PCV13 negli adulti

---

## Co-somministrabilità

**PCV 13 può essere somministrato in concomitanza con il vaccino stagionale antinfluenzale trivalente**

**La contemporanea somministrazione di PCV13 e TIV si è dimostrata immunogena e sicura**

## Sicurezza

**La sicurezza del vaccino è stata valutata in 6 studi clinici che includevano 6.198 adulti di età compresa tra 50 e 95 anni**

**Dal 2007 al 2010, In Italia sono stati distribuiti più di 5,2 milioni di dosi di PCV7e PCV13 per l'immunizzazione in età pediatrica**

# Risultati dei vaccini coniugati sulla riduzione delle polmoniti in età pediatrica (PCV7 – PCV9)

---



↓ **39%** ricoveri ospedalieri per polmonite da tutte le cause<sup>1</sup>  
↓ **75%** ricoveri per polmonite pneumococcica<sup>1</sup>  
↓ **41.000** ricoveri rispetto a quanto atteso nell'anno 2004<sup>1</sup>



↓ **35%** incidenza polmonite per tutte le cause<sup>2</sup>



↓ **52,4%** ospedalizzazioni<sup>3</sup>  
↓ **41,1%** visite ambulatoriali per polmonite da tutte le cause<sup>3</sup>



↓ **31%** ospedalizzazioni per polmonite associata ai 7 maggiori virus respiratori  
↓ **45%** ospedalizzazioni associate a influenza A

1. Grijalva CG, Nuorti JP, Arbogast PG, et al. *Lancet* 2007;369:1179-86.

2. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *MMWR* 2009;58:1-4.

3. Zhou F, Kyaw MH, Shefer A, et al. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2007;161:1162-8.

4. Madhi SA, Klugman KP; Vaccine Trialist Group. *Nat Med* 2004;10:811-3.

# Dal vaccino alla vaccinazione

## Quando vaccinare?

---

**In qualsiasi momento dell' anno**, per almeno 3 motivi:

1. Le patologie pneumococciche si verificano durante tutto l' anno
2. Il vaccino è disponibile in qualsiasi momento dell' anno
3. Non occorre ripetere annualmente la vaccinazione

**La campagna di vaccinazione antinfluenzale** può rappresentare un' utile occasione di recupero, grazie alla possibilità di co-somministrazione



# Considerazioni finali

---

- **La patologia pneumococcica rappresenta un importante problema di sanità pubblica**
- **Esiste la necessità di un efficace intervento preventivo nei confronti delle forme invasive anche a partire dai 50 anni di età, quando il rischio di IPD aumenta**
- **Il vaccino coniugato è altamente immunogeno, sicuro e ben tollerato**
- **Il vaccino coniugato elicitava una risposta immune funzionale**
- **Non vi è alcuna indicazione relativa alla necessità di una seconda dose di vaccino coniugato**
- **Indipendentemente dal precedente stato vaccinale per lo pneumococco, se l'utilizzo del vaccino polisaccaridico è ritenuto appropriato, il vaccino 13-valente coniugato deve essere somministrato per primo**





# INTEGRAZIONE PROFESSIONALE UNA SCELTA NECESSARIA

**67°**  
CONGRESSO  
NAZIONALE  
FIMMG METIS

**1-6 OTTOBRE 2012**  
TANKA VILLAGE  
VILLASIMIUS

Il presente documento contiene contenuti a carattere riservato.

Questo documento contiene informazioni esclusive e riservate di proprietà della FIMMG ed è fornito in via esclusiva soltanto per consentire una valutazione di tutti i dettagli relativi ai prodotti e servizi della stessa. Questo documento (comprese le sue singole parti) non deve essere rivelato o diffuso senza previo consenso scritto di FIMMG e non può essere copiato o riprodotto in nessuna forma o con nessun mezzo ad eccezione del solo uso interno.

Tutti i diritti riservati.  
© FIMMG 2012