



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

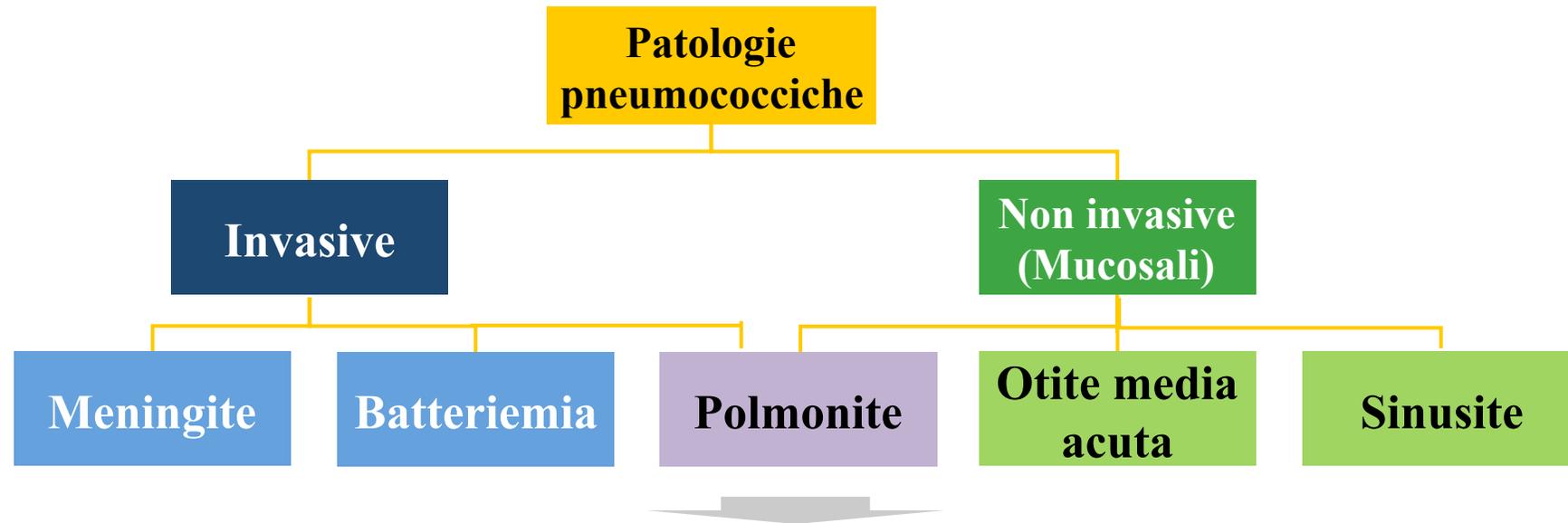
- **Aspetti epidemiologici**
- **Caratteristiche dei vaccini disponibili e recenti acquisizioni in campo applicativo**
- **La vaccinazione nell'adulto**

Aspetti epidemiologici

S. pneumoniae

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

Le patologie pneumococciche



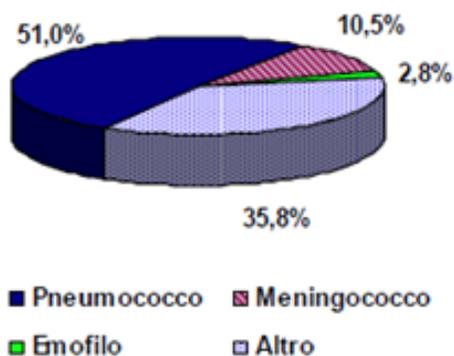
La polmonite pneumococcica rimane **la forma più comune di polmonite comunitaria associata a batteriemia**

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

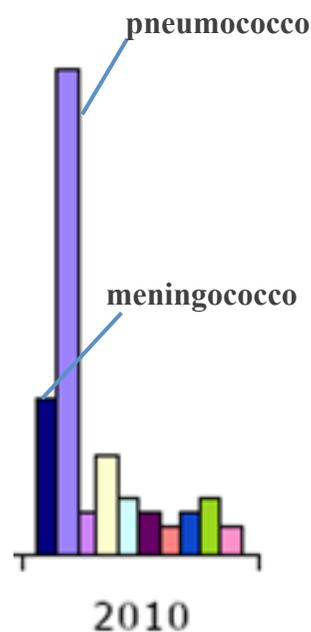
Il peso dello pneumococco rispetto al complesso delle malattie batteriche invasive

Emilia Romagna

2007-2009

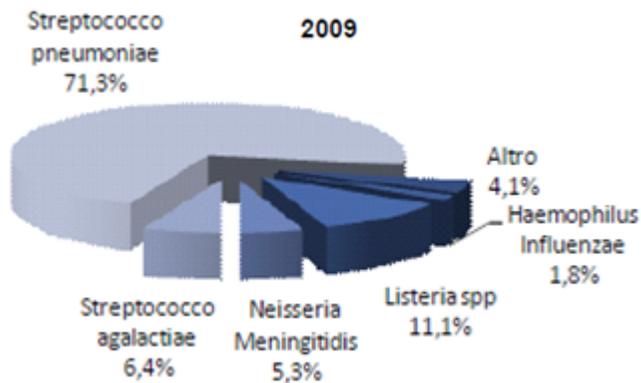


Piemonte



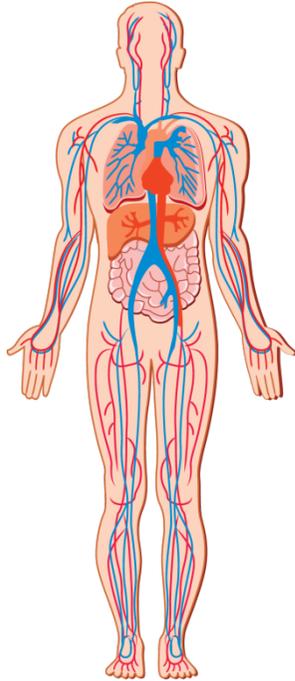
Veneto

2009

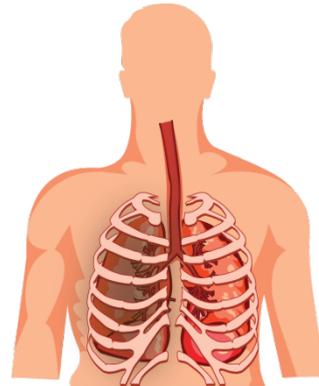


Le principali forme cliniche della patologia pneumococcica nell'adulto

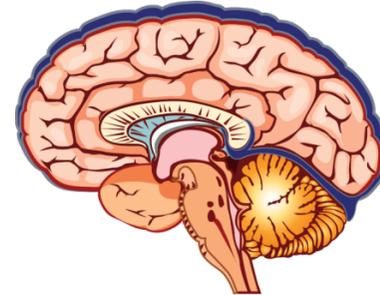
Batteriemia



Polmonite*



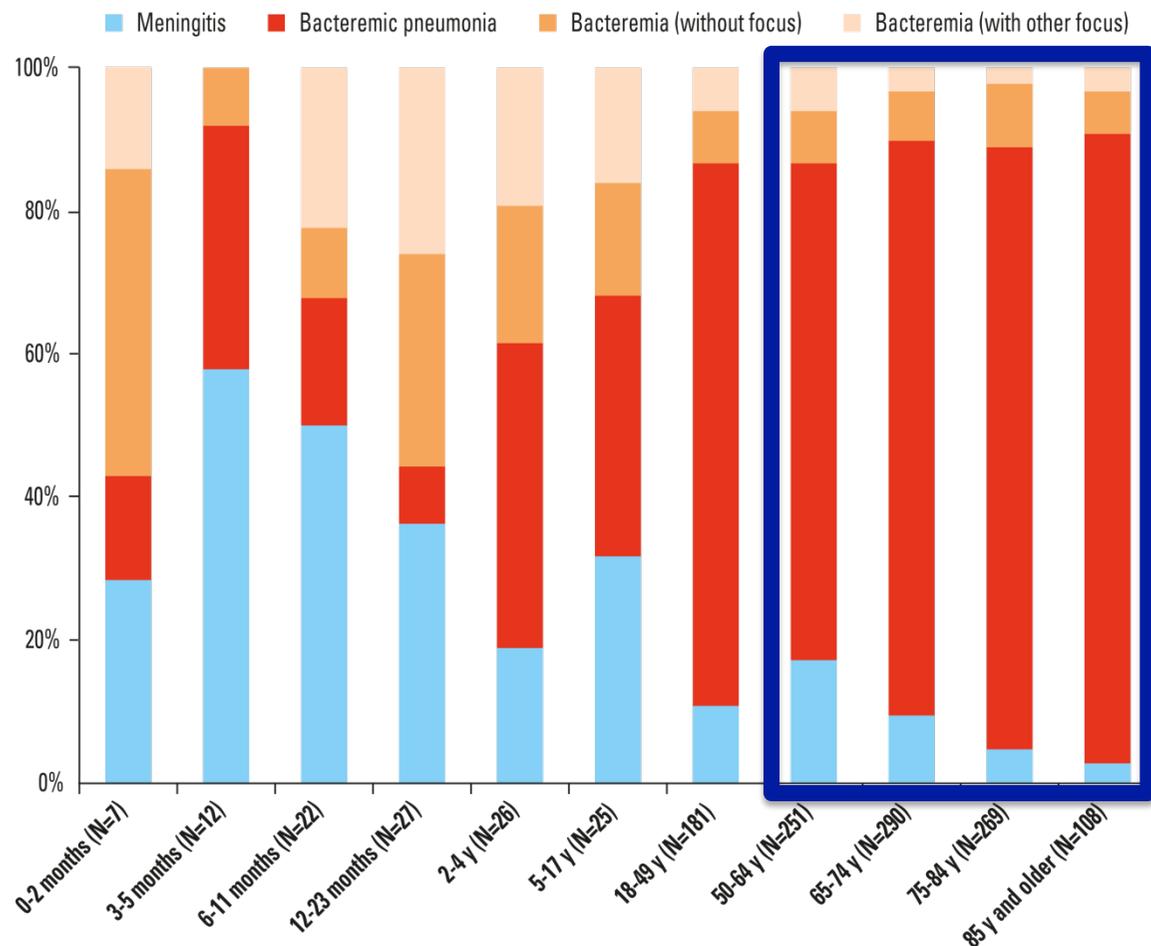
Meningite



***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.

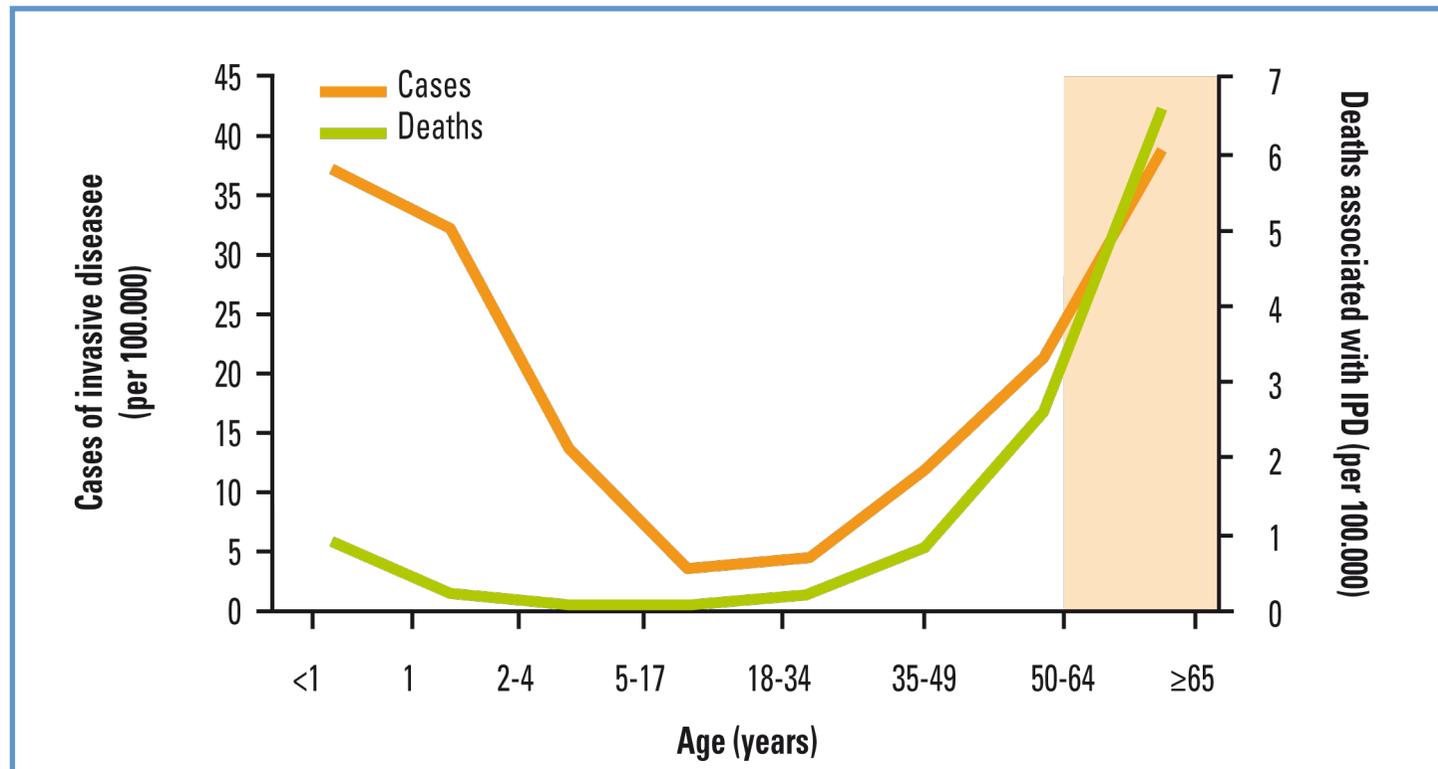
Le patologie pneumococciche negli adulti



**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

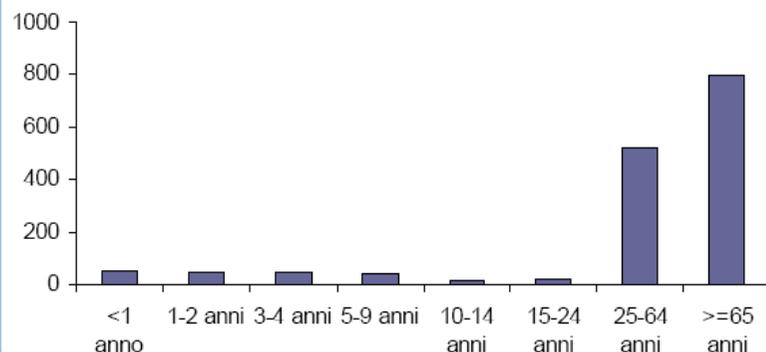


- L'incidenza di IPD aumenta rapidamente dopo i 50 anni di età
- IPD correla con un alto tasso di letalità, pari a circa 20% negli adulti con polmonite batteriemia

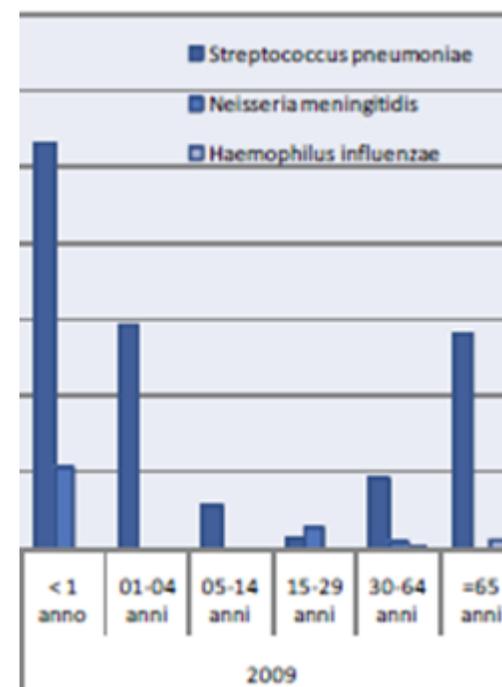
Malattie pneumococciche invasive in alcune regioni italiane

Piemonte

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

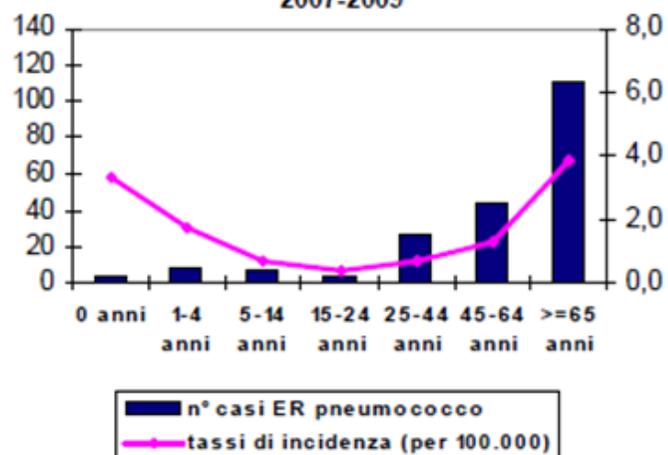


Veneto



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 ^a	32 (5)
<i>Pseudomonas</i> species	24 (4)
<i>Klebsiella</i> species	22 (4)
<i>Escherichia coli</i>	20 (3)
Other Gram-negative bacteria ^a	15 (3)
Enteric organisms ^a	12 (2)
<i>Enterobacter</i> species	12 (2)
Unidentified	238 (40.0)

Effetto della batteriemia sulla sopravvivenza

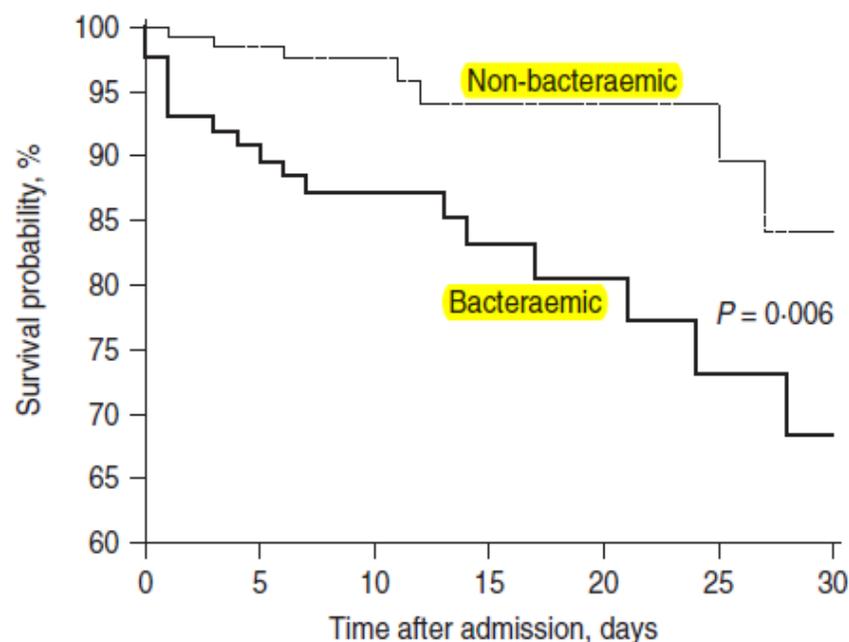
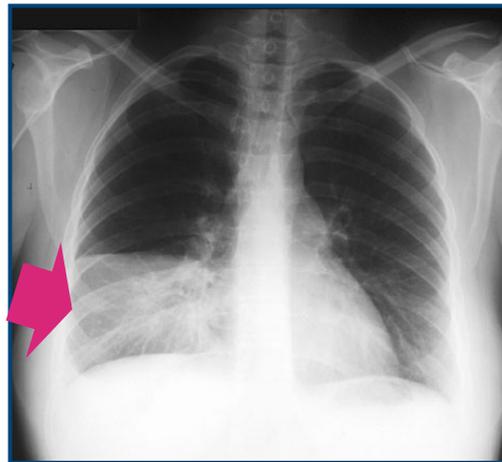


Fig. 1. The 30-day Kaplan–Meier survival curves of bacteraemic and non-bacteraemic pneumococcal community-acquired pneumonia during 2004–2008 (hazard ratio 3.19, 95% confidence interval 1.39–7.07, $P = 0.006$, log-rank test).

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*.



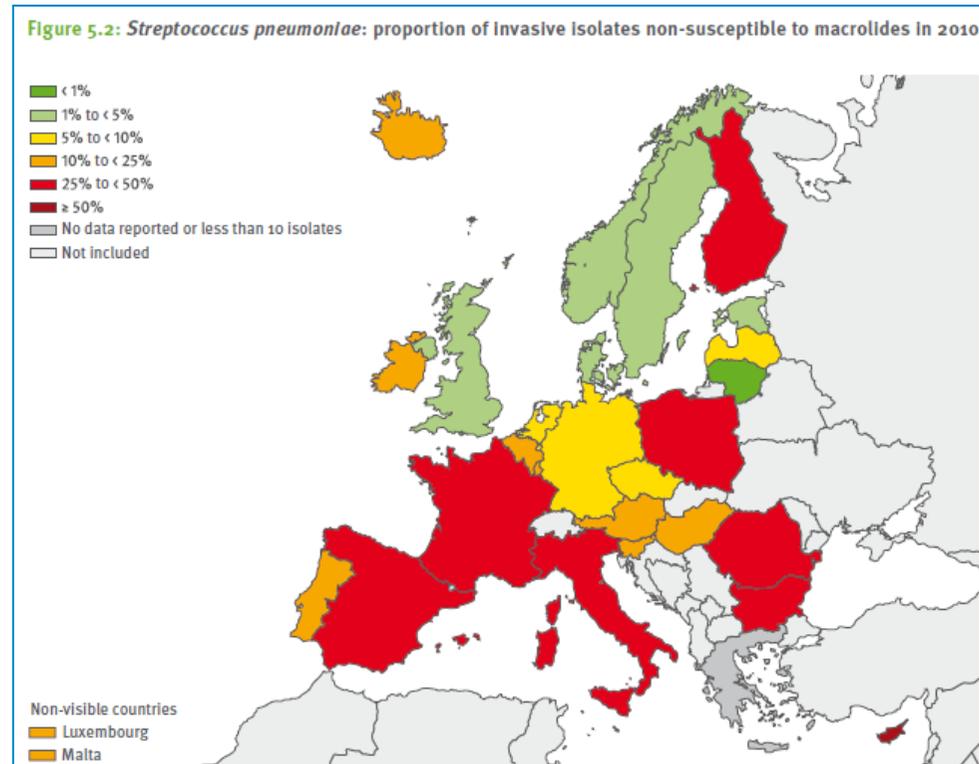
Il rischio di patologia pneumococcica aumenta sopra i 50 anni di età ed in presenza di co-morbosità

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

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

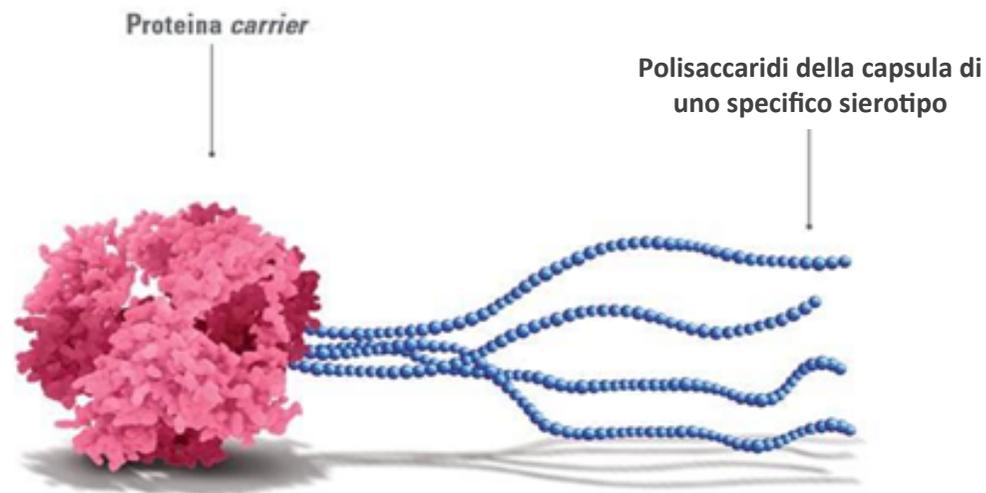
Protein vaccines, adjuvanted vaccines, vaccines administered by mucosal route, etc.

- 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

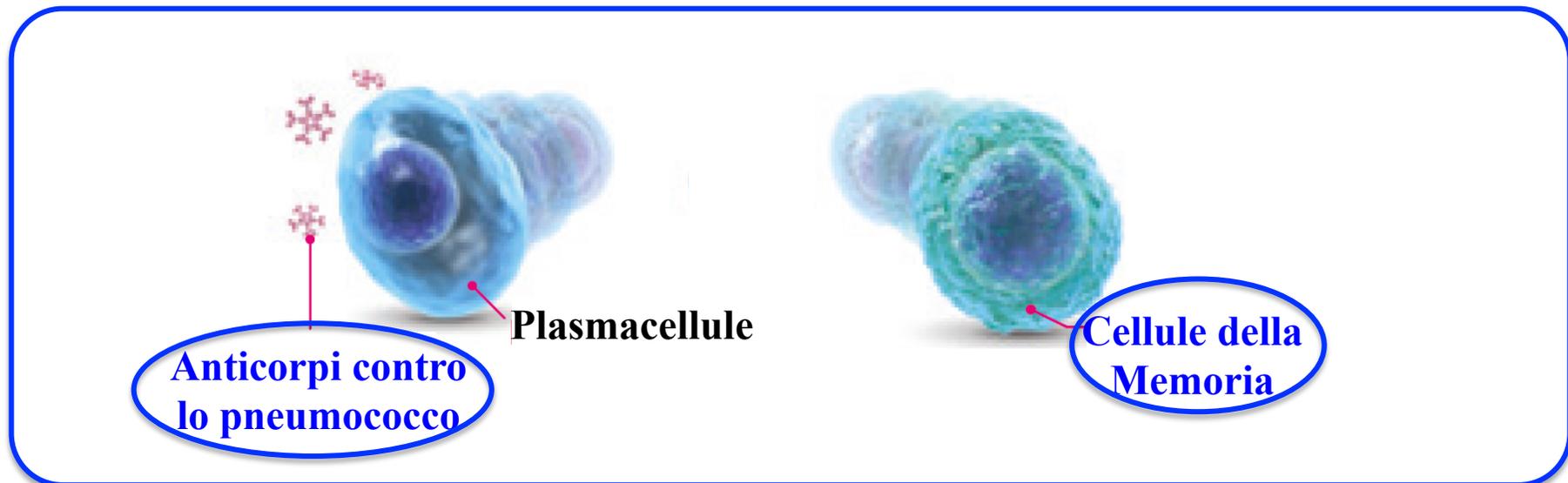
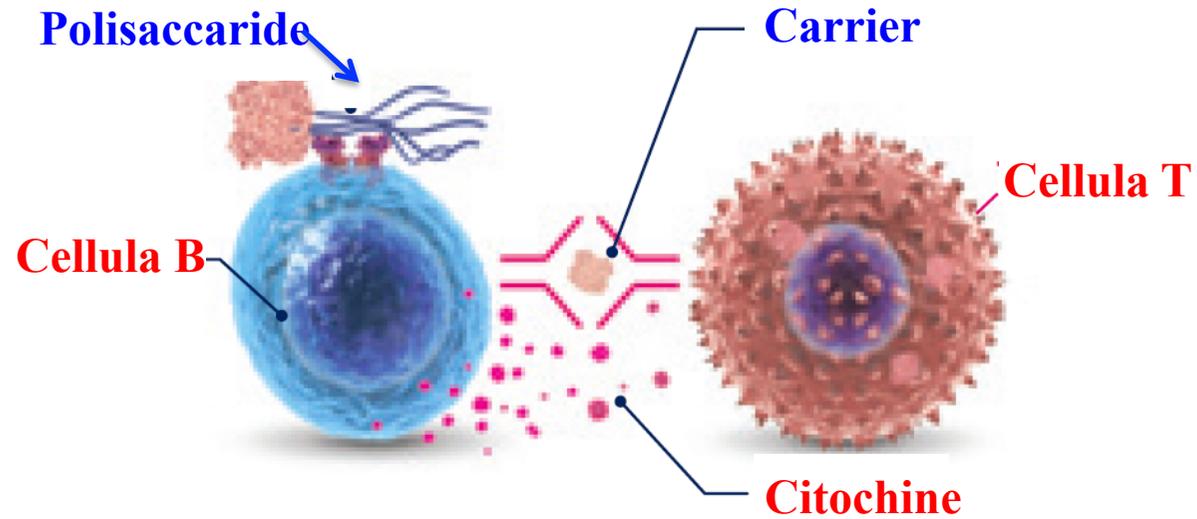
La coniugazione di un polisaccaride a una proteina *carrier* trasforma la risposta immunitaria in una risposta T-dipendente, che ha il vantaggio di generare :

- 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

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

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*

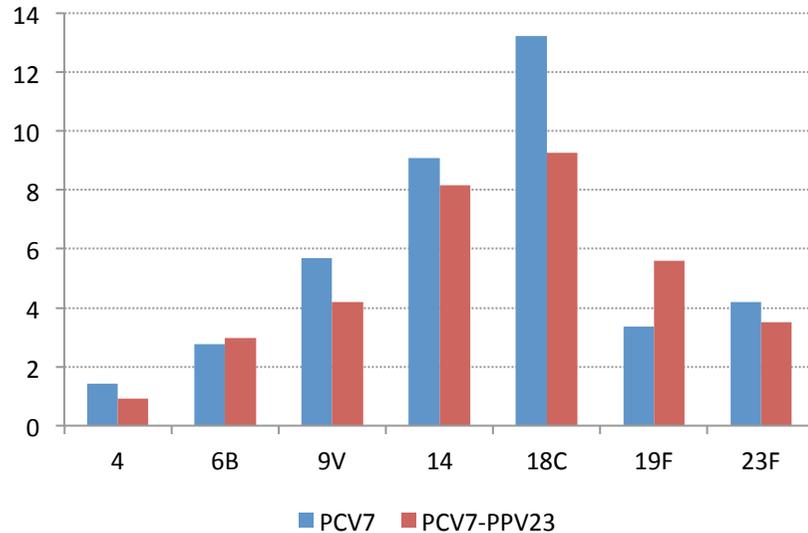
PCV13

- 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

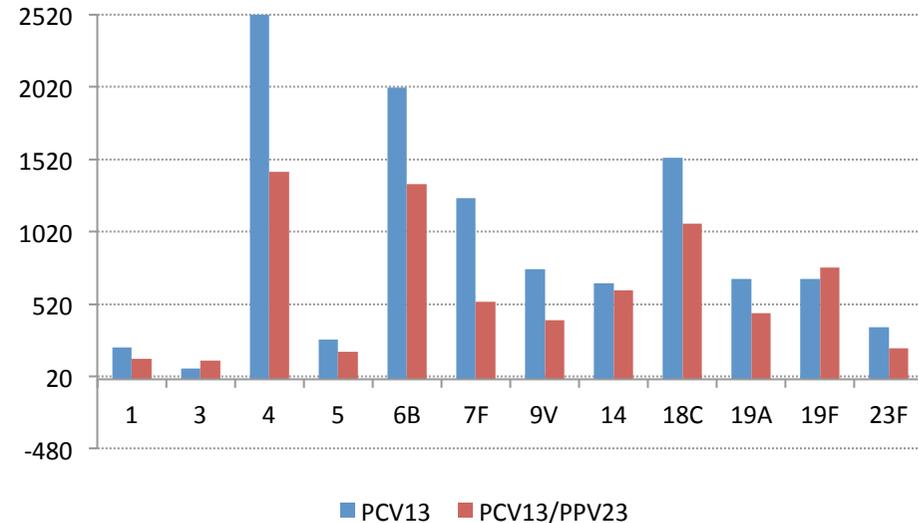
Quale possibile schedula?

dopo 6 mesi



Lazarus R, CID 2011

dopo 12 mesi



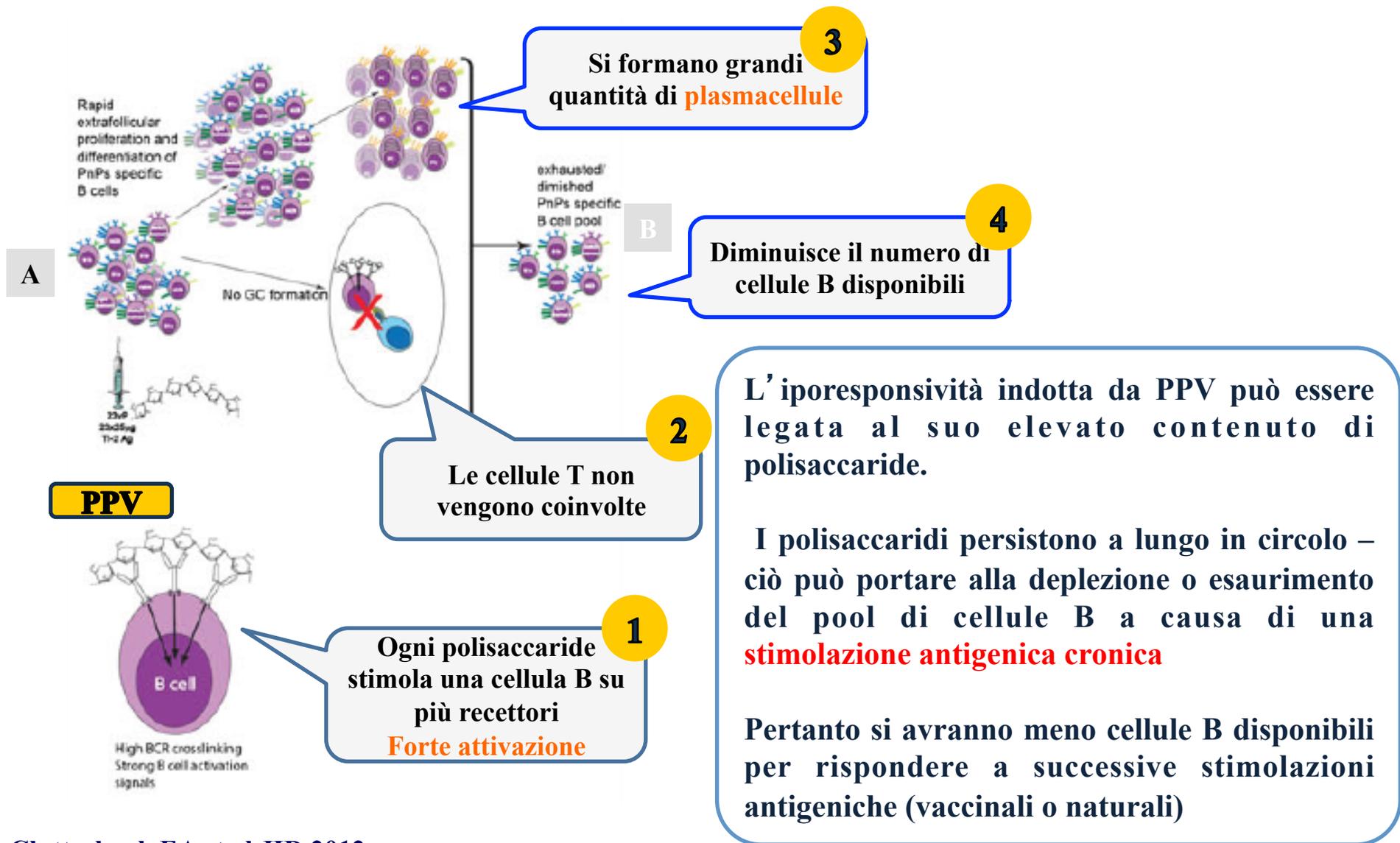
RN Greenberg, Poster at the 49th IDSA 2011

Nessuno specifico effetto booster sui sierotipi comuni

Nessun dato sui sierotipi aggiuntivi

Iporesponsività

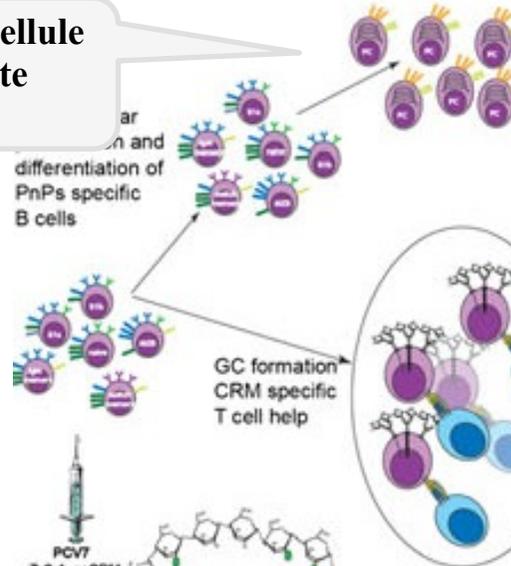
Effetto di **PPV** sulle cellule B



Iporesponsività

Effetto di **PCV** sulle cellule B

Formazione di plasmacellule dovuta alla sola parte polisaccaridica



3

Si formano **nuove cellule B memoria**

4

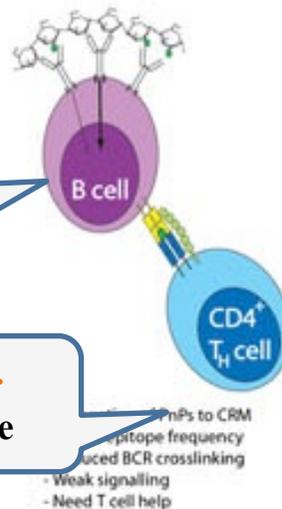
Si formano plasmacellule a lunga persistenza

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 cause¹
↓ **75%** ricoveri per polmonite pneumococcica¹
↓ **41.000** ricoveri rispetto a quanto atteso nell'anno 2004¹



↓ **35%** incidenza polmonite per tutte le cause²



↓ **52,4%** ospedalizzazioni³
↓ **41,1%** visite ambulatoriali per polmonite da tutte le cause³



↓ **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