

# La malattia pneumococcica tra vecchi e nuovi vaccini

ROSARIO CAVALLO

Pediatra di famiglia, Salice Salentino (Lecce)

*L'infezione pneumococcica, dopo le infezioni virali, e assieme a quella streptococcica, è certamente la più comune nel bambino sotto i 5 anni di età. Nei Paesi poveri è anche una delle principali cause di morte; non così da noi, dove il rischio di malattia invasiva è basso e il suo peso sociale è controverso. L'effetto della vaccinazione, in Europa, ha portato a risultati molto meno soddisfacenti che negli Stati Uniti; in compenso si è verificato il "rimpiazzo". Questo è un bel lavoro di revisione e di concretezza che dovrebbe costringere a un riesame di tutte le disordinate politiche vaccinali in Italia.*

Lo pneumococco (Pn) (*Streptococcus pneumoniae*) è un patogeno respiratorio responsabile sia in età pediatrica che adulta di elevata morbilità e, particolarmente nel Terzo mondo, di elevata mortalità; l'immunizzazione attiva della popolazione potrebbe essere un efficace mezzo difensivo, ma la preparazione di un valido vaccino antipneumococcico (PCV) è complicata dal fatto che sono attualmente conosciuti almeno 90 sierotipi<sup>1</sup> con diverso potenziale patogeno, variamente circolanti nelle diverse zone geografiche.

## VACCINI DISPONIBILI

Contro il Pn è disponibile da anni un vaccino polisaccaridico rivolto contro i 23 sierotipi più frequentemente protagonisti di infezione (1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F, 33F); tale vaccino, però, non è indicato nei bambini fino a due anni di età e, per la sua incapacità di stimolare la memoria immunitaria, esaurisce il suo effetto in pochi anni<sup>2,3</sup>.

La coniugazione con proteine carrier determina invece una migliore e più duratura risposta immunologica<sup>2</sup>, per cui i vaccini coniugati sono som-

## PNEUMOCOCCAL DISEASE BETWEEN OLD AND NEW VACCINES

(*Medico e Bambino* 2010;29:636-642)

### Key words

*Streptococcus pneumoniae, Pneumococcal vaccine, Serotypes, Displacement*

### Summary

*New pneumococcal conjugate vaccines (PVCs) that have a wider coverage range and that will probably replace PCV7 in universal immunization programmes have been recently authorized. The social burden ascribable to pneumococcal disease in Italy is controversial and the utilization of PCV7 seems not to have contributed to its reduction as it was hoped; at the same time a displacement of the strains responsible for pneumococcal disease has been observed with a reduction in vaccine strains and an increase in non-vaccine strains that before were less frequent. At present there is the opportunity to assess the epidemiology of the pneumococcal disease and its variation after vaccination.*

ministrabili anche nella prima infanzia rendendo possibili programmi di immunizzazione universale. Il 30 aprile 2010 è stata autorizzata anche in Italia la commercializzazione di PCV13<sup>4</sup>, che amplia la copertura dei ceppi responsabili di malattie invasive (1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F) rispetto ai precedenti vaccini coniugati 7-valente (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F) e 10-valente (1, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F, 23F).

A partire dal 2003, in modo graduale e disomogeneo, la vaccinazione con PCV7 si è diffusa in tutta Italia giungendo nel 2008 a interessare la maggior parte dei neonati<sup>5</sup>; attualmente il vaccino è offerto in modo at-

tivo e gratuito in quasi tutto il territorio nazionale<sup>6</sup>.

## PESO SOCIALE DELLA MALATTIA PNEUMOCOCCICA IN ITALIA

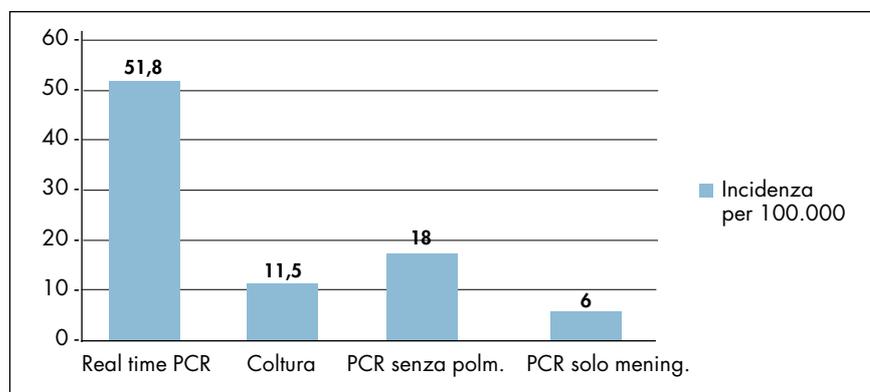
Il Pn è responsabile di un'elevata mortalità infantile, nell'ordine di un milione di decessi/anno in tutto il mondo; tali decessi sono riferibili per lo più a polmonite e avvengono nella stragrande maggioranza dei casi nei Paesi in via di sviluppo, essendo attribuibili essenzialmente al cattivo stato nutrizionale associato alla difficoltà di accesso a cure mediche adeguate<sup>7</sup>. Nei Paesi con livelli socio-economici e

sistemi sanitari efficienti come l'Italia, le preoccupazioni sono invece determinate dalle più rare malattie pneumococciche invasive (MPI), che sono in genere definite in base all'isolamento del patogeno dal liquor o dal sangue, oppure dall'isolamento di un suo antigene dal liquor con successiva conferma tramite PCR<sup>8</sup>.

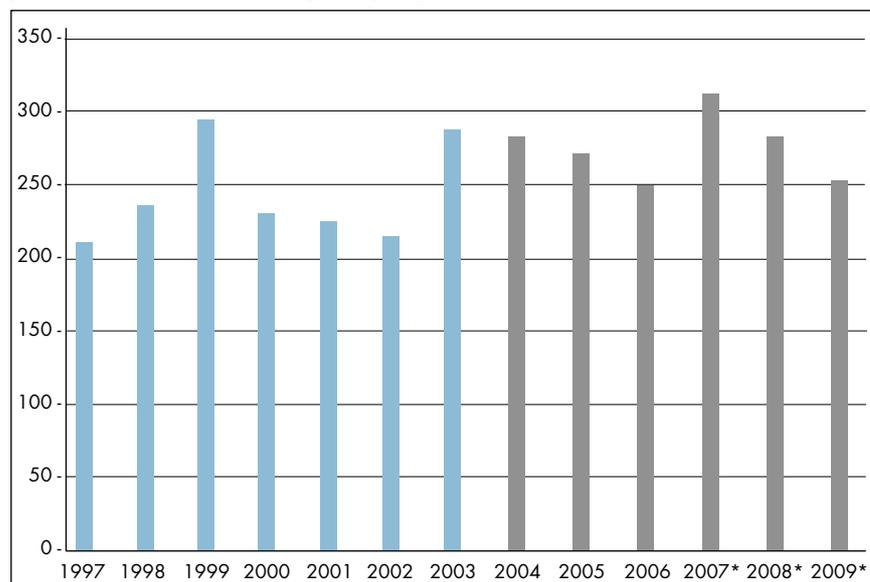
La valutazione del peso sociale della MPI in Italia è controversa, anche perché la sua definizione non è sempre omogenea. Da un lato si ritiene che la valutazione sia sottostimata e si chiede con motivazioni ragionevoli di implementare fortemente i metodi di diagnosi molecolare (PCR-RT) che sono più sensibili della coltura e che quindi determinano un notevole incremento dell'incidenza di patologia attribuibile al Pn; dall'altro lato si ritiene necessario fare una chiara distinzione in base al rischio di danno biologico, dato che le otiti medie acute (OMA), le polmoniti (batteriemiche o no), le artriti, le batteriemie occulte provocate da Pn concorrono indubbiamente a determinare un carico sociale valutabile in termini di impegno di spesa e di risorse del sistema ma sono in genere perfettamente curabili; le sepsi e le meningiti sono invece patologie potenzialmente capaci di provocare rischio di vita e/o invalidità. È in riferimento alla possibilità di contrastare queste malattie (che chiameremo MPI gravi) che si gioca la possibilità di ricevere un consenso generale per la vaccinazione.

Il Piano Nazionale Vaccini (PNV) 2005-2007 ha preso in considerazione, sulla base di piccoli studi non controllati e non confermati, incidenze fino a 64 casi/100.000<sup>9,11</sup>, ma solo una piccola parte di questi erano MPI gravi. Studi successivi maggiormente affidabili hanno riportato incidenze più contenute: 6,4/100.000 in Puglia e 11/100.000 in Piemonte, ma anche in questi casi sono state considerate molte batteriemie occulte e non solo MPI gravi<sup>12</sup>.

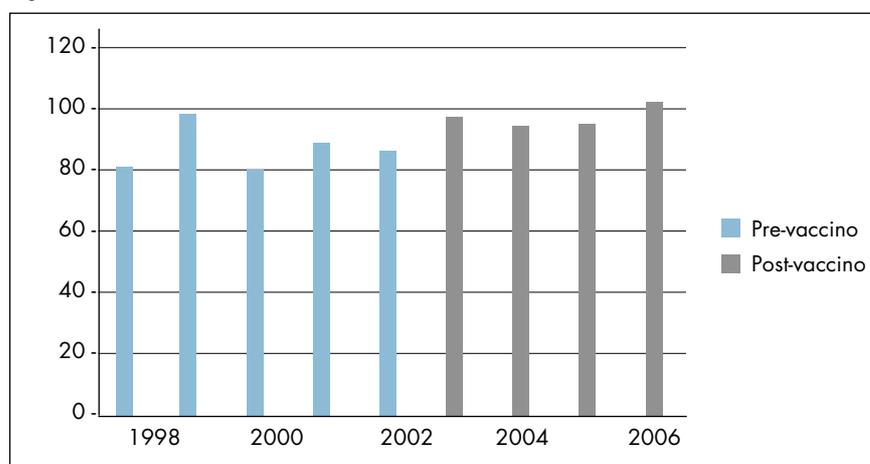
L'Istituto Superiore di Sanità (ISS) tiene conto dal 1994 delle meningiti occorse in Italia<sup>13</sup>; dal 1997 la sorveglianza è stata estesa, ove possibile, all'identificazione del ceppo responsa-



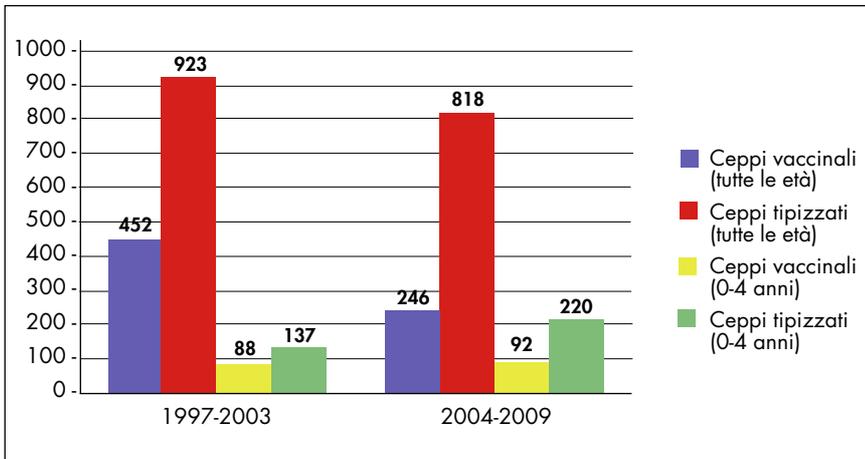
**Figura 1.** Incidenza delle malattie pneumococciche sotto i 2 anni di età quando la diagnosi è fatta con diagnosi molecolare (prima colonna) rispetto alla coltura (seconda colonna); incidenza con diagnosi molecolare ma escludendo le polmoniti batteriemiche (terza colonna); incidenza con diagnosi molecolare delle sole meningiti e sepsi (quarta colonna).



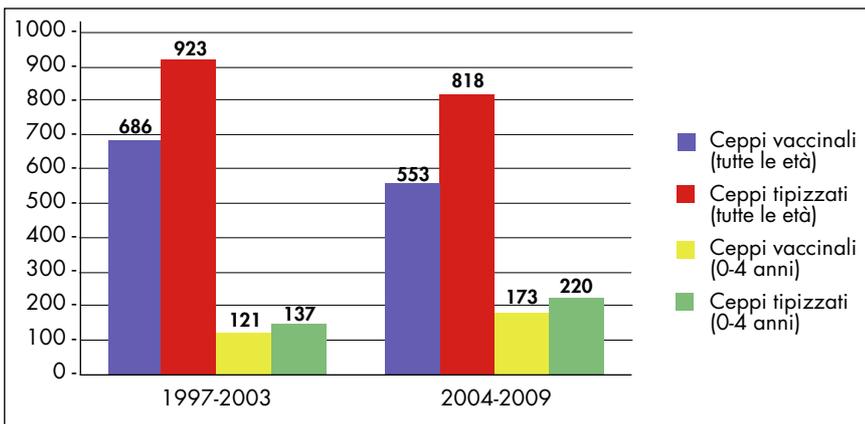
**Figura 2.** Numero di meningiti pneumococciche in Italia dal 1997 al 2009 (\*dati parziali).



**Figura 3.** Numero di meningiti pneumococciche nelle otto Regioni che hanno introdotto per prime il PCV7 in Italia (Basilicata, Calabria, Emilia Romagna, Liguria, Puglia, Sicilia, Valle d'Aosta, Veneto).



**Figura 4.** Infezioni invasive causate da ceppi vaccinali PCV7 (colonne blu: tutte le età; colonne gialle: 0-4 anni) in rapporto agli eventi tipizzati (colonne rosse: tutte le età; colonne verdi: 0-4 anni), prima (1997-2003) e dopo (2004-2009) la vaccinazione.



**Figura 5.** Infezioni invasive causate da ceppi vaccinali PCV13 (colonne blu: tutte le età; colonne gialle: 0-4 anni) in rapporto agli eventi tipizzati (colonne rosse: tutte le età; colonne verdi: 0-4 anni), prima (1997-2003) e dopo (2004-2009) la vaccinazione.

**DISTRIBUZIONE DEI CEPII RESPONSABILI DI MPI IN ITALIA**

	Periodo pre-vaccinale (1997-2003)	Periodo post-vaccinale (2004-2009)
Eventi notificati	1805 (solo meningiti)	2745 (meningiti + MPI dal 2007)
Eventi tipizzati	923 (51% delle notifiche)	818 (30% delle notifiche)
Ceppi vaccinali PCV7	452 (49% degli eventi tipizzati)	246 (30% degli eventi tipizzati)
Ceppi non vaccinali	471 (51%)	572 (70%)

Tabella 1

bile; dal 2007 vengono monitorate anche altre malattie invasive diverse da meningite; si tratta in genere di sepsi, ma non solo. Il sistema di sorveglianza fa riferimento essenzialmente a cri-

teri di diagnosi culturale; solo per la Toscana si fa riferimento alla diagnosi molecolare.

Secondo dati aggiornati a settembre 2010, non ancora definitivi ma ab-

bastanza stabilizzati, il 2009 è stato l'anno con il maggior numero di eventi (720, frequenza di circa 1,2/100.000 nella popolazione generale); nel 2008 c'è stato invece il massimo di eventi nella fascia di età 0-4 anni (87, meno di 4/100.000); l'incidenza sembra quindi essere molto inferiore a quanto prospettato nonostante l'uso di una definizione di MPI non restrittiva.

Per valutare l'incidenza reale di MPI è stata realizzata in Toscana una ricerca attiva che ha utilizzato metodi di diagnosi molecolare; è stata dimostrata un'incidenza di 52/100.000 < 2 anni e 35/100.000 < 5 anni<sup>14</sup>; la maggior parte degli eventi diagnosticati erano però polmoniti batteriemiche; considerando le sole MPI gravi, l'incidenza, anche con sistemi di diagnosi molecolare nell'ambito di una ricerca attiva piuttosto che in un contesto di segnalazione spontanea, è di 5,7/100.000 < 2 anni e 4,7/100.000 < 5 anni, perfettamente in linea con i dati nazionali. Il dato ridimensiona la misura del fenomeno di "sottonotifica" che, per queste patologie di notevole gravità, appare (come è logico aspettarsi) meno frequente del solito (Figura 1).

**EFFETTO DEL PCV7 IN ITALIA**

Le tabelle dell'ISS<sup>15</sup> mettono purtroppo in evidenza che, negli anni successivi all'avvento del PCV7, non c'è stata nessuna riduzione del numero di meningiti pneumococciche in Italia (Figura 2).

Ciò non può essere attribuito al non elevato tasso di copertura vaccinale dovuto alla diffusione a manto di leopardo sul territorio nazionale, frutto anche questo di una "novità" introdotta con questo vaccino: la deprecabile rinuncia a una gestione unitaria a favore dell'autodeterminazione delle Regioni. Non ci sono dati nazionali ufficiali, ma lo studio Icona 2008 indica una stima di copertura vaccinale nazionale del 55,1% in costante aumento<sup>5</sup> e comunque l'estrapolazione dei dati delle prime otto Regioni che hanno introdotto il vaccino (e che quindi hanno un tasso di copertura maggiore) ugualmente non

**DISTRIBUZIONE DEI CEPPI RESPONSABILI DI MPI  
NELLA FASCIA DI ETÀ 0-4 ANNI IN ITALIA**

	Periodo pre-vaccinale (1997-2003)	Periodo post-vaccinale (2004-2009)
Eventi tipizzati	137 (solo meningiti)	220 (meningiti + MPI dal 2007)
Ceppi vaccinali PCV7	88 (64%)	92 (42%)
Ceppi non vaccinali	49 (36%)	128 (58%)

Tabella II

**DISTRIBUZIONE DEI CEPPI VACCINALI PCV13 IN ITALIA**

	Periodo pre-vaccinale (1997-2003)	Periodo post-vaccinale (2004-2009)
Eventi tipizzati	923 (meningiti)	818 (meningiti + MPI dal 2007)
Ceppi vaccinali PCV13	686 (74%)	553 (68%)
Ceppi non vaccinali	237 (26%)	265 (32%)

Tabella III

fa vedere nessun calo del numero di meningiti pneumococciche (Figura 3).

**EFFETTO DEL PCV7 SULLE MPI  
IN EUROPA E IN USA**

Allo stesso modo sono deludenti i dati riscontrati in Francia, dove a una riduzione di casi in età < 2 anni si accompagna un aumento in tutte le altre fasce di età, tanto che il totale delle meningiti aumenta del 9% e quello delle sepsi del 20%<sup>15,16</sup>; ricordiamo che in età pediatrica il rischio di morte per MPI grave è nettamente più basso (8,4%) che negli adulti (22,3%)<sup>17</sup>. L'effetto non è automaticamente attribuibile alla vaccinazione, ma si è ripetuto spesso dopo la vaccinazione.

Anche nel Regno Unito<sup>18</sup> e in Olanda<sup>19</sup>, infatti, il mancato effetto di *herd immunity* ha controbilanciato i benefici ottenuti nella sola fascia di età < 2 anni, anche a fronte di coperture elevate (addirittura > 94% in Olanda); questa osservazione fa considerare non vantaggioso il PCV7 e possibilmente vantaggioso il PCV10 o PCV13 in un recente studio olandese sul costo/beneficio<sup>20</sup>.

In Spagna, nella regione di Barcellona, dopo l'introduzione della vaccinazione c'è stato addirittura un aumento di tutte le MPI, anche quelle <

2 anni, con l'unico risultato positivo di una riduzione dei ceppi antibiotico-resistenti<sup>21</sup>.

Diversi sono stati i risultati ottenuti negli USA: lo studio di H. Hsu è confrontabile con i dati italiani perché considera solo gli effetti sulle meningiti: l'introduzione del PCV7 coincide con un calo complessivo del 30% dei casi, frutto di una sommatoria tra la riduzione del 67% dei casi dovuti a ceppi vaccinali e l'aumento del 60% dei casi dovuti a ceppi non vaccinali. Questo dimostra quanto sia scorretto generalizzare i dati di un Paese a realtà diverse da quelle studiate<sup>17</sup>.

**IL RIMPIAZZO**

Il fenomeno di cambiamento dei ceppi responsabili di MPI, anche se in misura diversa, si è ripetuto in Spagna<sup>21</sup>, in Olanda<sup>19</sup>, in Francia<sup>15</sup> (dove, dopo un solo anno di vaccinazione universale, nel 2007 i ceppi vaccinali PCV7 erano responsabili ormai solo del 16% delle MPI<sup>16</sup>). Un ulteriore segnale di allarme viene dalla Gran Bretagna, dove lo scorso anno quasi la metà delle circa 4000 MPI avutesi nei soggetti > 5 anni sono state causate da *ceppi non vaccinali del PCV13* (a fronte di solo 500 MPI causate da ceppi vaccinali PCV7)<sup>18</sup>.

**I CEPPI DI PNEUMOCOCCO  
CIRCOLANTI IN ITALIA**

Il PNV 2005-2007 affermava che i ceppi vaccinali del PCV7 erano responsabili in Italia dell'80% delle MPI<sup>22</sup>; le tabelle pubblicate da *Epicentro*<sup>23</sup> certificano invece che solo il 49% delle meningiti pneumococciche erano *in quegli anni* causate da ceppi vaccinali; questa discrepanza può spiegare l'insuccesso della vaccinazione con PCV7; dopo l'introduzione del vaccino tale percentuale si è rapidamente ulteriormente ridotta al 30% (Figura 4, Tabella I).

Se consideriamo la sola fascia di età fino a 4 anni, i ceppi vaccinali PCV7 erano responsabili del 64% delle meningiti nel periodo pre-vaccinale, ridotti al 42% degli eventi dopo l'avvio della vaccinazione (Figura 4, Tabella II).

Nel periodo pre-vaccinale il 74% delle meningiti tipizzate era causato da ceppi vaccinali del PCV13 ma dopo l'uso dell'eptavalente tale percentuale si è ridotta al 68%; un terzo delle MPI è quindi oggi in Italia fuori dallo spettro di protezione del PCV13 (Figura 5, Tabella III).

**L'ESPERIENZA  
DI ALCUNE REGIONI ITALIANE**

Manca uno standard sulla sorveglianza delle MPI e ogni Regione segue un proprio percorso; ciò rende teoricamente plausibile l'ipotesi di una sottovalutazione della reale incidenza.

**Liguria:** è la prima Regione italiana ad aver introdotto il PCV7 nel suo calendario vaccinale nel 2003, raggiungendo rapidamente una copertura del 93,4%; ha avuto il merito di monitorarne gli effetti analizzando i tassi di ospedalizzazione di tre coorti di nati prima e tre coorti di nati dopo l'introduzione del vaccino<sup>24</sup>.

I dati vengono presentati in percentuale e dimostrano una riduzione dei ricoveri per OMA (-36%) e per polmonite (-16%; -70% quelle pneumococciche); tale riduzione è statisticamente significativa. La consistenza numerica

appare però irrilevante ai fini della giustificazione della vaccinazione universale: con la vaccinazione di una coorte di circa 12.000 nati i ricoveri annui per OMA da 45/10.000 diventano 29/10.000; quelli per polmonite da 65 diventano 55/10.000; di questi, i ricoveri per polmonite da Pn da 1,91/10.000 diventano 0,56/10.000. Contemporaneamente, invece dell'auspicato calo, si evidenzia un aumento (anche se statisticamente non significativo) dei ricoveri pediatrici per meningite pneumococcica, che da 2,3 passa a 2,9/10.000 (+25%), e per sepsi, che da 8,5 passa a 12/10.000 (+40%). Non si dice nulla in merito ai ceppi circolanti e al loro eventuale rimpiazzo.

**Lombardia:** nel periodo 2007-2009 (quando la Regione non offriva gratuitamente il vaccino) sono stati registrati 52 casi di MPI < 5 anni; 9 soggetti (il 20%) risultavano vaccinati e hanno sviluppato patologia da ceppi non vaccinali. Solo il 30% dei 52 ceppi erano ceppi vaccinali PCV7 e solo il 65% erano ceppi vaccinali PCV13; copertura vaccinale intorno al 60%<sup>25</sup>.

**Emilia Romagna:** il PCV7 è stato introdotto in calendario regionale nel 2006; copertura nel 2008: 95,8%. L'incidenza delle MPI nel periodo 2007-'09 è stata di 1,6/100.000, in linea con le basse incidenze nazionali. La media delle meningiti riscontrate nel periodo pre-vaccinale è stata di 32 episodi/anno; nel periodo vaccinale tale frequenza si è ridotta a 29,25 meningiti/anno<sup>26</sup>.

Anche ricerche attive e sistemi di sorveglianza regionali efficienti confermano quindi la bassa incidenza delle MPI gravi e la scarsa efficacia del PCV7.

### LE POLMONITI

La mortalità attribuibile a Pn è dovuta essenzialmente al gran numero di polmoniti che si verificano nei Paesi poveri, dove una condizione di cronica malnutrizione si associa a scarsi condizioni socio-ambientali e a

difficoltà nell'accesso alle cure<sup>7</sup>. Una metanalisi di soli tre studi condotti in USA, Gambia, Sud Africa con un vaccino 7- e uno 9-valente attribuisce una riduzione di circa il 6% delle polmoniti diagnosticate clinicamente e del 30% di quelle confermate con radiografia<sup>27</sup>.

Uno studio di sorveglianza USA registra invece una lieve riduzione di polmoniti solo nella fascia di età fino a un anno e nessun effetto nei bambini più grandi e negli adulti<sup>28</sup>.

D'altro canto è stato segnalato un po' in tutto il mondo l'aumento dei casi complicati con empiema; in particolare, uno studio americano di sorveglianza nella popolazione dello Utah < 18 anni evidenzia che da 24 casi di empiema pleurico pneumococcico su 137 casi di malattia invasiva pneumococcica avuti nel periodo pre-vaccinale (1996-2000) si è passati a 50 empiemi su 158 malattie invasive nel periodo post-vaccinale (2001-2004)<sup>29</sup>.

Anche questi dati (come quelli della Liguria visti in precedenza) ci confermano nel giudizio che la vaccinazione universale sia difficilmente giustificabile (e sicuramente poco accettata dalla popolazione) se adottata in Italia con questa finalità.

### DISCUSSIONE

Una Circolare Ministeriale fornisce indicazioni per il passaggio dal PCV7 al PCV13; riconoscendo implicitamente l'acclarata inadeguatezza del PCV7, consiglia una somministrazione di PCV13 anche nei bambini < 24 mesi che hanno già completato il ciclo vaccinale con PCV7. Questo rappresenta un ulteriore aumento di costi e di impegno del Sistema precedentemente non previsti<sup>30</sup>.

Anche noi speriamo che l'allargamento dello spettro di ceppi vaccinali comporti, come sembra ovvio aspettarsi, un miglioramento delle performance del vaccino, ma ci saremmo augurati che l'occasione fosse stata utilizzata anche per fornire un chiarimento sui tanti punti controversi.

• *I requisiti per la raccomandazione di un vaccino* sono stati individuati dal

PNV 2005-2007: *"In primo luogo le conoscenze epidemiologiche che forniscono le dimensioni del danno... poi le stime della riduzione del danno ottenibile con la vaccinazione... tenuto conto che le risorse non sono infinite... bisogna considerare il concetto di costo-opportunità... deve tener conto dell'opportunità di risparmiare malattie molto gravi, anche se non frequenti in assoluto.*

**La scelta di avviare nuovi programmi di vaccinazione dovrebbe sempre essere accompagnata da azioni per valutare l'efficacia e l'efficienza degli stessi**" (in grassetto nel testo)<sup>31</sup>. Se tutti questi requisiti non sono rispettati (e ci sembra che non lo siano stati), resta l'utilità di protezione individuale, ma non è giustificato l'inserimento nel calendario di Sanità Pubblica. Ecco perché è così importante definire il peso reale della MP e il vero obiettivo della vaccinazione: sono cose anzi che lo stesso PNV richiedeva come requisiti "a priori". Abbiamo visto che la MPI grave non è per fortuna frequente in Italia e che comunque non è dimostrabile la sua riduzione nonostante l'impegno profuso e i tanti milioni di euro spesi. Se invece lo scopo della vaccinazione fosse il risparmio economico attraverso la riduzione della frequentissima patologia respiratoria, la cosa è ancor meno dimostrata<sup>32</sup> (è calato l'uso degli antibiotici?) e probabilmente i genitori che devono decidere se vaccinare i propri figli non aderirebbero volentieri.

• *Le priorità:* la vaccinazione antipneumococcica assorbe grandi risorse economiche e impegna a fondo il sistema; contemporaneamente, altri obiettivi (dichiarati esplicitamente prioritari) hanno mostrato notevoli sofferenze anche per una cronica carenza di risorse. Per fare un esempio, il rapporto del Ministero della Salute sulle coperture vaccinali in Italia per l'anno 2008<sup>32</sup> dichiara una copertura nazionale < 2 anni del 90,1% per MMR mentre fin dal PNV 1998-2000 era prevista una copertura stabilmente > 95%<sup>33</sup>. Neanche col Piano straordinario di eradicazione del 2003 ci si è nemmeno avvicinati a quell'obiettivo<sup>34</sup>; il risultato è la continua segnalazione di focolai di morbillo (Pu-

glia, Piemonte, Liguria, Lombardia, Emilia Romagna, Sicilia, Friuli Venezia Giulia)<sup>35</sup> e ora, dopo la reintroduzione della notifica nel 2005, anche di rosolia, anche in gravidanza, anche congenita<sup>36</sup>. Secondo un lavoro in pubblicazione il 15% di circa 500 mamme che accompagnavano i figli dal pediatra per un bilancio di salute risultavano essere sieronegative al rubeotest fatto in gravidanza, ma non erano state indirizzate alla vaccinazione<sup>37</sup> mentre già il PNV 1998-2000 prevedeva l'offerta attiva del vaccino alle donne in età fertile<sup>33</sup>. Un altro esempio lo fornisce lo studio ICONA 2008, che evidenzia come gli adolescenti italiani nel 2008 abbiano effettuato la quinta dose di anti-DT solo nel 52,9% dei casi<sup>5</sup>; non si sa praticamente nulla invece sullo stato immunitario della popolazione anziana. Il PNV 2005-2007 prevedeva l'offerta attiva agli anziani (magari in concomitanza con le campagne antinfluenzali) fino alla copertura di almeno il 90% della popolazione; continuano a essere notificati ogni anno oltre 90 casi di tetano, con una incidenza doppia alla media europea e 10 volte superiore a quella USA; la letalità è circa il 40%<sup>38</sup>. Altrettanto sofferente appare spesso lo stato delle strutture a volte al limite della agibilità; sofferente è anche lo stato di avanzamento della informatizzazione del Sistema; sofferente il livello di sorveglianza delle malattie infettive (la frequenza delle sierotipizzazioni di Pn è addirittura in calo); sofferente la formazione degli operatori; sofferente il sistema di report per un ritorno di informazione al territorio. Ci sentiamo di dire che in un Paese avanzato e civile tutte queste criticità dovrebbero essere prioritarie rispetto alla vaccinazione antipneumococcica; purtroppo in questi anni non hanno mostrato nessun miglioramento del loro stato e si sono dovute confrontare con una cronica mancanza di fondi e di mezzi che non sono invece mancati per questa vaccinazione.

• *Gli studi economici* più recenti non riconoscono la vantaggiosità per PCV7 (ma la ritengono possibile per PCV10 e 13)<sup>20</sup>. Ci sembrano poco convincenti gli studi di vantaggiosità eco-

nomica in generale, ancora di più quando coincidono con gli interessi di mercato, confermando il passaggio già deciso in sede aziendale da un vaccino al suo "successore". Per dare il giusto peso a queste valutazioni che sembrano tecnicamente tanto precise, bisogna rileggere certe previsioni analoghe fatte per il PCV7; a fronte di un numero massimo di MPI di 720 registrato nel 2009, era stato previsto per l'Italia un risparmio annuo di 769 infezioni invasive, 18 morti, 1323 anni di vita<sup>39</sup>; in pratica si prevedeva di evitare con il vaccino un numero di eventi addirittura superiore a quelli realmente verificatisi. L'analisi per Inghilterra e Galles aveva considerato vantaggioso il PCV7 solo nell'ipotesi di una efficace *herd immunity* (che è mancata del tutto) e sulla base di incidenze di MPI molto elevate<sup>40</sup>.

• *Rimpiazzo*: in pratica significa che con il vaccino antipneumococcico si spara a un bersaglio mobile e sfuggente. Le ragioni del rimpiazzo sono sicuramente molteplici, spaziando dal trend evolutivo secolare proprio dei ceppi di Pn all'uso improprio di antibiotici, alla pressione evolutiva causata dal vaccino stesso. Indipendentemente dal peso specifico di ognuna di queste componenti, resta il fatto che il fenomeno esiste, è rilevante in tutto il mondo, non c'è alcun motivo di credere che si sia esaurito e pone quindi una minaccia che pende come una spada di Damocle sull'efficacia anche del PCV13, come è già successo per il PCV7. Non è facile allargare lo spettro vaccinale e non è sicuro che ci sarà un ampliamento ulteriore; dato che l'effetto del vaccino è sierotipo-specifico, nonostante l'indiscussa efficacia immunologica nei confronti dei ceppi vaccinali non è improbabile l'ipotesi di una protezione clinica "a scadenza". I dati inglesi sui ceppi patogeni non PCV13 sono a questo proposito particolarmente allarmanti.

## CONCLUSIONI

Quello che rende diverso il PCV dagli altri vaccini raccomandati nel

calendario di Sanità pubblica è l'aura di poca chiarezza che lo contraddistingue.

Per un operatore che deve offrire al vaccinando le migliori informazioni possibili per una scelta consapevole, è facile definire lo scopo e gli effetti degli altri vaccini raccomandati: lo scopo è quello di eliminare malattie potenzialmente pericolose e non curabili, molto diffuse in mancanza di vaccinazione, attraverso l'eliminazione dello specifico microrganismo (anti-polio, pertosse, Hi, epatite B, morbillo, rosolia, parotite) o impedendo ai suoi strumenti di offesa di agire (anti-tetano, difterite). A parte gli ovvi miglioramenti tecnici, quei vaccini sono uguali a se stessi da decenni e i loro effetti positivi (maggiori o minori secondo i casi) sono dimostrati dal calo delle patologie affrontate.

Quando è stato introdotto il PCV7, essendo "a priori" improponibile l'eliminazione della MP, non era invece chiaro quale fosse l'obiettivo (evitare le MPI gravi o le infezioni respiratorie); non era chiara la rilevanza di queste patologie nel nostro Paese, per cui si sono presi in considerazione dati che sovrastimavano fortemente le MPI gravi; si è anche sovrastimata la capacità protettiva del vaccino; non si è dato il rilievo dovuto al rischio (poi realizzatosi) di veder vanificarsi gli effetti a causa del rimpiazzo dei ceppi patogeni.

C'è stato qualche inascoltato richiamo a un atteggiamento prudente di attesa<sup>41</sup>: la MP non si presentava come un'emergenza sanitaria e quindi non c'era la fretta di dover agire con immediatezza. I dati, oltre che confusi, erano spesso forniti dall'azienda produttrice del vaccino o presi da realtà sociali-economiche-etniche diverse e quindi poco utili a stabilire l'appropriatezza dell'intervento. Mancava un adeguato sistema di sorveglianza che si chiedeva a gran voce di predisporre. Bisognava migliorare la formazione tecnica del personale.

Si è scelta la strada di introdurre il vaccino nonostante le incertezze testimoniate anche dai tanti condizionali con cui si esprimeva il PNV 2005-2007. Continua però a mancare ogni

### MESSAGGI CHIAVE

□ È stata autorizzata in Italia la commercializzazione del PCV13, vaccino antipneumococcico contro i 13 sierotipi principali.

□ La vaccinazione antipneumococcica 7-valente, anche nelle Regioni a buona copertura vaccinale, non ha ridotto l'incidenza della principale patologia invasiva, la meningite, che è invece aumentata (da un totale di 1494 casi negli anni 1998-2003 a un totale di 1694 casi negli anni 2004-2009).

□ Nello stesso tempo i ceppi vaccinali PCV7 che causavano il 49% delle meningiti nel periodo pre-vaccinale, causano solo il 30% delle malattie invasive in quello post-vaccinale.

□ Questo "rimpiazzo" riguarda, sia pure in misura minore, l'intera gamma dei ceppi presenti nel vaccino 13-valente: i ceppi non vaccinali (PCV13) che riguardavano il 26% delle meningiti del periodo pre-vaccinale sono diventati causa del 32% delle MPI del periodo post-vaccinale.

□ Il "rimpiazzo" è stato accompagnato da un aumento degli empiemi associati a polmonite pneumococcica.

tipo di report ufficiale (a parte le tabelle dell'ISS); non si conosce neppure il tasso di copertura nazionale; la sorveglianza è approssimativa (l'identificazione dei sierotipi è anzi in calo); gli opinion leader riconoscono l'esistenza del rimpiazzo solo ora che è disponibile un vaccino contro alcuni dei ceppi emergenti, ma si trascura di sottolineare che ce ne sono tanti altri che non vedono l'ora di lasciare la panchina e scendere in campo, come dimostra l'efficiente sistema di sorveglianza inglese.

Il quadro non è ottimistico: la MP fa vittime dove il vaccino non c'è e comunque anche lì probabilmente sarebbero più utili interventi di altro tipo. Nei Paesi ricchi si vive invece un incredibile paradosso: la MPI grave ha una frequenza non molto alta e il vaccino produce risultati meno buoni del previsto, con grande assorbimento di risorse. Non sarà facile venir fuori da questo pasticcio; la vaccina-

zione anti-pneumococcica non ci sembra garantire tutti i criteri di appropriatezza che sono richiesti, ma crediamo che ben difficilmente sarà rimessa in discussione; crediamo però che un Servizio Sanitario in grado di permettersela, se vuole mostrarsi credibile, dovrebbe garantire quella sorveglianza efficace e puntuale sempre promessa e mai compiutamente strutturata, un sistema di report che faccia tornare al territorio tutte le informazioni utili e necessarie, un adeguamento di strutture e mezzi adeguati ai servizi moderni, un programma di formazione efficace, uno stanziamento di risorse materiali e di energie che permetta finalmente di centrare gli obiettivi prioritari fissati da tanti anni.

Crediamo infine nel bisogno di un dibattito aperto e non conformistico che permetta a operatori e utenti di accedere a una informazione chiara e completa, unico strumento capace di garantire una adesione matura e convinta ai programmi di vaccinazione raccomandati.

**Conflitto di interesse:** nessuno

### Indirizzo per corrispondenza:

Rosario Cavallo

e-mail: [rcavallo58@gmail.com](mailto:rcavallo58@gmail.com)

### Bibliografia

1. American Academy of Pediatrics. Rapporto del Comitato sulle malattie infettive. Red Book ed. 2009 - Capitolo Pneumococco: 524-35.
2. Siegrist CA. Vaccine Immunology. General Aspect of Vaccination: 17-37.
3. Weekly epidemiological record 23 March 2007, 82nd Year / No. 12, 2007, 82, 93-104; <http://www.who.int/wer>
4. Delibera AIFA del 16-04-2010. GU n° 100 del 30-04-2010.
5. [www.iss.it](http://www.iss.it) rapporti Istisan 09/29 Studio ICONA 2008.
6. Vaccinare oggi & domani, anno 2010-vol.1 Suppl.al fascicolo 1, Introduzione degli Autori.
7. Wardlaw TM, Johansson EW, Hodge M. Pneumonia, the forgotten killer of the children; [http://www.who.int/child\\_adolescent\\_health/documents/9280640489/fr/index.html](http://www.who.int/child_adolescent_health/documents/9280640489/fr/index.html).
8. Protocollo per la Sorveglianza delle malattie infettive da *Streptococcus pneumoniae* in Piemonte e Puglia; [http://epidem.asl.it/uploads/documenti/17\\_protocollo\\_pnc.PDF](http://epidem.asl.it/uploads/documenti/17_protocollo_pnc.PDF).
9. Piano Nazionale Vaccini 2005-2007; GU,

Suppl ordinario 14 aprile 2005, pag. 33.

10. Castiglia P, Gallisai D, Sotgiu G. Epidemiology of invasive pneumococcal infections in Sardinian children; Poster of ISPPD-4 Helsinki 2004 (4° Simposio Internazionale sulle patologie da Pneumococco).

11. Romano G, Poli A, Tardivo S. Invasive pneumococcal diseases in age group 0-36 months: results from a perspective surveillance program in Northern-eastern Italy. Poster of ISPPD-4, Helsinki 2004.

12. D'Ancona F, Salmaso S, Barale A, et al., and Italian PNC-Euro Working Group. Incidence of vaccine preventable pn. Invasive infections and blood culture practices in Italy. *Vaccine* 2005;23:2494-500.

13. <http://www.simi.iss.it/dati.htm>.

14. Azzari C, Moriondo M, Indolfi G, et al. Molecular detection methods and serotyping performed directly on clinical samples improve diagnostic sensitivity and reveal increased incidence of invasive disease by *Streptococcus pneumoniae* in Italian children. *J Med Microbiol* 2008;57:1205-12.

15. Lepoutre A, Varon E, Georges S, Gutmann L, Lévy-Bruhl D. Impact of infant pneumococcal vaccination on invasive pneumococcal diseases in France, 2001-2006. *Euro Surveill* 2008;13(35). pii:18962.

16. Haut Conseil de la Santé Publique AVIS relatif à la vaccination par le vaccin pneumococcique conjugué 13-valent, 11 décembre 2009; [www.hcsp.fr](http://www.hcsp.fr).

17. Hsu HE, Shutt KA, Moore MR, et al. Effect of Pneumococcal Conjugate Vaccine on Pneumococcal Meningitis. *N Engl J Med* 2009;360:244-56.

18. Kaye P, Malkani R, Martin S, et al. IPD in England & Wales after PCV7; potential impact of 10 and 13-valent vaccines; <http://www.hpa.nhs.uk/Topics/InfectiousDiseases/InfectionsAZ/Pneumococcal/>.

19. Rodenburg GD, de Greeff SC, Jansen AG, et al. Effects of pneumococcal conjugate vaccine 2 years after its introduction, the Netherlands Emerging Infectious Diseases; [www.cdc.gov/eid](http://www.cdc.gov/eid). Vol. 16, No. 5, May 2010.

20. Rozenbaum MH, Sanders EAM, van Hoek AJ, et al. Cost effectiveness of pneumococcal vaccination among Dutch infants: economic analysis of the seven valent pneumococcal conjugated vaccine and forecast for the 10 valent and 13 valent vaccines. *BMJ* 2010;340:c2509.

21. Almagro CM, Jordan I, Gene A, Latorre C, Garcia-Garcia JJ, Pallares R. Emergence of invasive pneumococcal disease caused by non-vaccine serotypes in the era of 7-valent conjugate vaccine. *Clin Infect Dis* 2008;46:174-82.

22. Piano Nazionale Vaccini 2005-2007. GU, Suppl. ordinario 14 aprile 2005, pag. 36.

23. <http://www.epicentro.iss.it/temi/infettive/pdf/tabelle-sito-simi2.pdf>.

24. Durando P, Crovari P, Ansaldi F, et al. Universal childhood immunisation against *Streptococcus pneumoniae*: The five-year experience of Liguria Region, Italy. *Vaccine* 2009; 27:3459-62.

25. [http://www.sanita.regione.lombardia.it/cs/Satellite?c=Redazionale\\_P&childpagenam e=DG\\_Sanita/Detail&cid=1213323009201&packedargs=menu-to-render%3D1213277-441847&pagenam e=DG\\_SANWrapper&rendermode=previewnoinsite](http://www.sanita.regione.lombardia.it/cs/Satellite?c=Redazionale_P&childpagenam e=DG_Sanita/Detail&cid=1213323009201&packedargs=menu-to-render%3D1213277-441847&pagenam e=DG_SANWrapper&rendermode=previewnoinsite).

26. <http://www.epicentro.iss.it/regioni/emilia/pdf/malattieInvBattERO9.pdf>.

27. Pavia M, Bianco A, Nobile CGA, Marinelli P, Angelillo IF. Efficacy of pneumococcal vaccination in children younger than 24 months:

a meta-analysis. *Pediatrics* 2009;123:e1103-e1110.

28. Nelson JC, Jackson M, Yu O, et al. Impact of the introduction of pneumococcal conjugate vaccine on rates of community acquired pneumonia in children and adults *Vaccine* 2008;26:4947-54.

29. Byington CL, Korgenski K, Daly J, Ampofo K, Pavia A, Mason EO. Impact of the pneumococcal conjugate vaccine on pneumococcal parapneumonic empyema. *Pediatr Infect Dis J* 2006;25:250-4.

30. Ministero della Salute. Circolare 0024720-P del 27-05-2010.

31. Piano Nazionale Vaccini 2005-2007. GU Suppl. ordinario 14 aprile 2005, pag. 30-31.

32. [www.ministerodellasalute.it/malattieinfettivevaccinazioni/coperture](http://www.ministerodellasalute.it/malattieinfettivevaccinazioni/coperture).

33. Piano Nazionale Vaccini 1998-2000 PAG 17; [http://docs.google.com/viewer?a=v&q=cache:1Hj7rDSOb4J:www.salute.gov.it/imgs/C\\_17\\_publicazioni\\_77\\_allegato.pdf+PIANO+NAZIONALE+VACCINI+2000&hl=it&gl=it&p id=bl&srcid=ADGEESgOQdbiziLioQ3SOkOzu\\_MjMWbFTTIV7IJ6NsHh0\\_l0NgunwivGdVr wFLrXtx8U5F4XjGauhztToA6Gjlljp3-UlQWHEWpCaKDsOG8p3S1ROyRtJarSRpEk9lad7uKj9zv0jU5&sig=AHIEtbS3F2NOxJw1F66i56xv-8khd4C73w](http://docs.google.com/viewer?a=v&q=cache:1Hj7rDSOb4J:www.salute.gov.it/imgs/C_17_publicazioni_77_allegato.pdf+PIANO+NAZIONALE+VACCINI+2000&hl=it&gl=it&p id=bl&srcid=ADGEESgOQdbiziLioQ3SOkOzu_MjMWbFTTIV7IJ6NsHh0_l0NgunwivGdVr wFLrXtx8U5F4XjGauhztToA6Gjlljp3-UlQWHEWpCaKDsOG8p3S1ROyRtJarSRpEk9lad7uKj9zv0jU5&sig=AHIEtbS3F2NOxJw1F66i56xv-8khd4C73w)

34. Piano Nazionale per l'eliminazione di morbillo e rosolia congenital. GU Suppl. ordinario n° 195 al n° 297 del 23-12-2003; <http://www.governo.it/backoffice/allegati/20894-1712.pdf>.

35. <http://www.epicentro.iss.it/focus/morbillo/morbillo.asp>.

36. Giambi C, Filia A, Ciofi degli Atti ML, Rota MC, Salmaso S. Allarme rosolia: promuovere gli interventi per vaccinare le donne suscettibili in età fertile. *B. e. n.* Vol. 21 numero 5 maggio 2008; <http://www.epicentro.iss.it/ben/2008/maggio/1.asp>.

37. Gruppo ACP Salento e ACP Puglia-Basilicata. Prevalenza di mamme sieronegative per rosolia in Puglia. Quaderni acp, in pubblicazione.

38. Piano Nazionale Vaccini 2005-2007, pag. 16-17.

39. Marchetti M, Colombo GL. Cost-effectiveness of universal pneumococcal vaccination for infants in Italy. *Vaccine* 2005;23(37):4565-76.

40. Melegaro A, Edmunds WJ. Cost-effectiveness analysis of pneumococcal conjugate vaccination in England and Wales. *Vaccine* 2004;22:4203-14.

41. Grandori L, Bonati M, Gangemi M. 8 passi di prevenzione a tutela della salute dei bambini. *Medico e Bambino* 2006;25:643-6.



## Il commento

# Il vaccino pneumococcico Epidemiologia incerta e futuro possibile

GIANNI BONA, CARLA GUIDI

*Clinica Pediatrica, Dipartimento di Scienze Mediche, Università del Piemonte Orientale, Novara*

*La linea di pensiero della rivista, nei riguardi dei vaccini, è tendenzialmente critica, critica nel senso che niente può essere dato a priori e che bisogna conoscere per pensare, e pensare per valutare, e valutare per decidere. Nella sostanza, questo ci porta a identificarci con l'analisi fatta dal dott. Cavallo, che si riferisce a malattie concrete (le meningiti) piuttosto che a definizioni confondenti (le malattie invasive). Ma proprio perché aperti alla critica (e non chiusi nella critica) ci sembra altrettanto interessante pubblicare questo commento autorevole, critico della critica.*

L'articolo "La malattia pneumococcica tra vecchi e nuovi vaccini" di R. Cavallo (pag. 637) è lo spunto per fare alcune considerazioni sulla vaccinazione con vaccino pneumococcico eptavalente e sulla recente immissione in commercio del vaccino pneumococcico 13-valente.

L'utilizzo esteso di PCV7 è stato accompagnato da un lieve ma significativo aumento dell'incidenza di malattia pneumococcica, invasiva o non invasiva, sostenuta da sierotipi non vaccinali (sierotipi 1, 3, 5, 7F, 19A, 22F e 33F) sia in adulti sia in bambini, fenomeno noto come *replacement* o rimpiazzo dei sierotipi. Non sembra però corretto affermare, come sostenuto dall'Autore dell'articolo, che tale fenomeno possa vanificare rapidamente gli effetti positivi della vaccinazione, in quanto il *replacement* non è un effetto indesiderato proprio del vaccino antipneumococcico, ma è presente anche in realtà dove non si effettua campagna vaccinale ed era già stato dimostrato prima che il vaccino

pneumococcico venisse utilizzato. È possibile che non solo la vaccinazione universale con PCV7 ma anche la pressione esercitata dagli antibiotici abbiano facilitato un fenomeno di per sé spontaneo. Per quanto riguarda il sierotipo 19A, i cui ceppi sono nella maggior parte dei casi antibiotico-resistenti, tale riscontro sembra derivare sia da un fenomeno naturale (espansione di cloni già preesistenti) sia dall'impatto del vaccino sullo stato di portatore dei bambini vaccinati, con successiva modificazione della circolazione dei sierotipi che colonizzano il nasofaringe.

Altro punto da considerare riguarda la valutazione del peso sociale della malattia pneumococcica: l'Autore sostiene che in passato si sia dato credito a incidenze elevate di malattia pneumococcica invasiva (IPD) e che, sulla base dei dati del sistema di sorveglianza, i casi di IPD non siano destinati ad aumentare. In realtà, valutando i dati dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS) relativi al 2009 (aggiornati al