

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

l'1/6/2010), si nota un aumento dei casi di IPD notificati (720), con lieve riduzione dei casi sotto i 4 anni di età (80). Da sottolineare inoltre che l'estensione della sorveglianza ad altre forme pneumococciche invasive quali sepsi e polmoniti batteriemiche, oltre che a meningiti, è attiva solo dal 2007; pertanto, attualmente, una valutazione delle variazioni dell'incidenza delle IPD nel tempo risulta prematura.

Conoscendo inoltre i limiti della sorveglianza epidemiologica in Italia (legati per lo più alla definizione restrittiva di caso da includere nei report e alla partecipazione volontaria), perché non sottolineare invece il rischio di sottostima e la scarsa e disomogenea segnalazione dei casi?

I dati epidemiologici italiani disponibili fino al 2008 dimostravano un'incidenza di malattie pneumococciche invasive di 11 casi/100.000 in Piemonte e 6 casi/100.000 in Puglia sotto i 2 anni di età, gruppo di età maggiormente colpito da tali infezioni. Nella provincia di Firenze è stata dimostrata un'incidenza di malattie pneumococciche invasive di 11,5 casi/100.000 bambini con metodo colturale, mentre utilizzando metodi non colturali (sugli stessi campioni biologici!) l'incidenza risultava significativamente più elevata (51,8 casi/100.000).

Nell'affermare che l'avvento del vaccino eptavalente non è stato seguito da una riduzione dei casi di meningite, appare inopportuno definire "un flop" la vaccinazione con PCV7. Non si è tenuto conto che tale dato potrebbe essere inficiato da vari fattori quali una bassa copertura vaccinale della popolazione, una maggior aderenza dei clinici ai programmi di sorveglianza epidemiologica o a una maggior sensibilità dei metodi diagnostici. A ben guardare, sebbene negli ultimi 2 anni non si siano osservate variazioni nel numero di casi riportati di meningite, si è evidenziata una lieve tendenza alla diminuzione dei casi nei bambini sotto l'anno di età. In Liguria, prima Regione italiana ad aver introdotto la vaccinazione con PCV7 nel calendario vaccinale nel 2003, a fronte di una significativa riduzione delle ospedalizzazioni per polmonite pneumococcica (70,5%), per polmonite da tutte le cause (15,2%) e per otite media acuta (36,4%), non sono state osservate significative variazioni nei tassi di ospedalizzazione per meningite e setticemia tra il periodo pre-vaccinale e post-vaccinale. Tali dati potrebbero esser legati, come sostenuto dall'Autore stesso, al limitato numero di ospedalizzazioni per malattia invasiva riportato nello studio. Infatti, secondo il sistema italiano di sorveglianza delle malattie batteriche invasive, i casi sostenuti da pneumococco (confermati in laboratorio) in Liguria tra il 2000 e il 2007, in soggetti di età compresa tra 0 e 5 anni, sono diminuiti di oltre il 50% (nel 2007 la percentuale di copertura della popolazione era del 93,4%). Risulta verosimile pertanto una sottostima dell'impatto del programma di immunizzazione.

Per quanto riguarda la composizione di PCV7, è opportuno sottolineare che il vaccino è stato formulato basandosi sui sierotipi responsabili di malattia invasiva più frequenti nel Nord America, non comprendendo alcuni tra quelli più comuni in Europa (sierotipi 1 e 7F). Questo potrebbe giustificare la differenza tra i dati americani e quelli italiani a seguito dell'introduzione di PCV7.

Dopo l'introduzione del vaccino eptavalente la riduzione della percentuale di meningiti dovute a ceppi vaccinali è legata alla protezione offerta dal vaccino stesso: la vaccinazione ha eliminato quasi tutti i casi dovuti a sierotipi vaccinali. Ne è un esempio la casistica fiorentina del 2006, in cui si evidenzia come, nei casi in cui era stata effettuata la vaccinazione con PCV7 (4/22), tutti i soggetti erano affetti da polmoniti sostenute da sierotipi non vaccinali (in 3 casi su 4 prevenibili con PCV 13-valente). Invece, tra i soggetti non vaccinati (81% della casistica) l'infezione era sostenuta da sierotipi vaccinali o cross-reattivi nell'80%. In particolare, tutti i bambini affetti da meningite o sepsi non risultavano vaccinati e l'infezione era sostenuta da sierotipi vaccinali o cross-reattivi. Altro fattore che influisce sulla percentuale ridotta di meningiti sostenute da sierotipi vaccinali è la riduzione della proporzione di casi tipizzati (51% in epoca pre-vaccinale e 30% tra il 2004 e il 2009).

Infine, sembra opportuno un chiarimento sulla percentuale di protezione prevista dal PNV 2005-2007 per il vaccino eptavalente nei confronti della malattia pneumococcica invasiva: la protezione nei confronti dell'81% dei ceppi circolanti si verifica solo se la copertura vaccinale della popolazione raggiunge almeno il 90% dei soggetti (situazione che non si è verificata in Italia).

In Italia la vaccinazione antipneumococcica non interessa ancora la maggior parte dei neonati: in base ai dati dell'ISS, nel 2008 la copertura dei soggetti di età inferiore a 2 anni variava ampiamente a seconda delle Regioni dal 10% a più dell'85%.

Una considerazione, infine, sul nuovo vaccino pneumococcico 13-valente (PCV13), autorizzato in Europa da dicembre 2009 e in Italia da aprile 2010: contiene, oltre ai sierotipi di PCV7, sei ulteriori sierotipi scelti tra quelli emergenti come cause di malattia pneumococcica (1, 3, 5, 6A, 7F e 19A). Il 90% o più delle malattie pneumococciche invasive nella maggior parte dei Paesi del mondo dovrebbe esser prevenuta con l'utilizzo di PCV13. In base ai sierotipi circolanti attualmente in Italia il vaccino 13-valente potrebbe fornire una copertura verso le infezioni invasive superiore al 77%.

PCV13 è risultato in grado di evocare una risposta immunitaria non inferiore a quella determinata da PCV7, indipendentemente dallo schema di somministrazione utilizzato, anche in concomitanza con le vaccinazioni di routine.

È pertanto altamente auspicabile l'introduzione del vaccino pneumococcico 13-valente fra le vaccinazioni raccomandate con offerta attiva in tutte le Regioni italiane. Solo un impiego diffuso "sul campo" potrà fugare i dubbi relativi alla sua reale efficacia nell'abbattere le forme di infezione invasiva da pneumococco.

**Indirizzo per corrispondenza:**

Gianni Bona

e-mail: [gianni.bona@maggioreosp.novara.it](mailto:gianni.bona@maggioreosp.novara.it)