

GRUPPO DI LAVORO REGIONALE “STRATEGIE VACCINALI”

Vaccinazione antipneumococcica nelle persone > 64 anni Aggiornamento 2018 (approvato nella riunione del 29 marzo 2018)

1. Background

La maggior parte delle nazioni industrializzate raccomanda la vaccinazione antipneumococcica per l'anziano, solitamente a partire dai 65 anni; gli schemi vaccinali variano tuttavia in maniera rilevante da Stato a Stato.

In commercio sono infatti disponibili due vaccini:

- il vaccino coniugato 13-valente (PCV13) che contiene i sierotipi di pneumococco 1, 3, 4, 5, **6A**, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F e 23F (**in grassetto il sierotipo non contenuto nel vaccino PPV23**);
- il vaccino polisaccaridico 23-valente (PPV23), che contiene i sierotipi 1, **2**, 3, 4, 5, 6B, 7F, **8**, **9N**, 9V, **10A**, **11A**, **12F**, 14, **15B**, **17F**, 18C, 19A, 19F, **20**, **22F**, 23F, **33F** (**in grassetto i sierotipi non contenuti nel vaccino PCV13**).

Lo schema di vaccinazione basato sulla somministrazione sequenziale dei vaccini PCV13 e PPV23 (PCV13+PPV23) è previsto negli USA (1), Belgio, Finlandia, Lussemburgo, Repubblica Ceca, Slovacchia (2). Alcune nazioni europee, tra cui Gran Bretagna, Svezia, Spagna, Danimarca, prevedono il solo PPV23, ed alcune il solo PCV13 (ad es. Malta, Polonia). Altre nazioni infine (ad es. Francia e Olanda) non prevedono la vaccinazione di routine contro lo pneumococco degli anziani che non presentano condizioni di rischio (2).

2. La vaccinazione antipneumococcica per le persone > 64 anni nella Regione Lazio

A partire dall'ottobre 2015, la Regione Lazio ha avviato un programma di offerta della vaccinazione con PCV13. Seguendo le indicazioni contenute nel documento sulla vaccinazione antipneumococcica dell'anziano redatto nello stesso anno dal Gruppo di lavoro per il miglioramento dei servizi e delle coperture vaccinali all'epoca vigente, le persone > 64 anni sono state considerate a rischio per motivi di età e la strategia vaccinale è stata disegnata con un modello gradualistico di offerta attiva a tre coorti di nascita, rispettivamente dei 65enni, 70enni e 75enni, in modo da coprire nell'arco di 5 anni la fascia d'età 65-80 anni (3). A partire dal 2020 è stato previsto di limitare l'offerta attiva della

vaccinazione alla sola coorte dei 65enni, garantendola comunque sempre anche ai soggetti di età maggiore di 65 anni, che non ne abbiano usufruito in precedenza.

Successivamente, il Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale 2017-2019 (PNPV) (4), recepito dalla Regione Lazio con Decreto del Commissario ad Acta 16 marzo 2017 n. U00089 (5), ha previsto le seguenti strategie di offerta della vaccinazione antipneumococcica.

1. Nuovi nati: tre dosi di PCV13 nel primo anno di vita (3°-5°-11° mese), con obiettivo di copertura vaccinale $\geq 95\%$.
2. Persone > 64 anni: calendario sequenziale in cui la somministrazione del PCV13 è seguita a distanza di almeno due mesi dalla somministrazione di PPV23. E' prevista l'offerta attiva ai sessantacinquenni, con obiettivo di copertura vaccinale del 75% entro il 2019. Viene riportato come le Regioni che, per situazioni epidemiologiche e di contesto volessero offrire la vaccinazione a due coorti d'età, dovrebbero prediligere i 65enni e i 70enni.
3. Persone con condizioni di rischio: vaccinazione con PCV13 fino ai 5 anni, e PCV13+PPV23 nelle successive fasce di età.

Le condizioni di rischio che raccomandano la vaccinazione antipneumococcica sono:

- Cardiopatie croniche
- Malattie polmonari croniche
- Diabete Mellito
- Epatopatie croniche, inclusa la cirrosi epatica e le epatopatie croniche evolutive da alcool
- Alcoolismo cronico
- Soggetti con perdite liquorali da traumi o intervento
- Presenza di impianto cocleare
- Emoglobinopatie quali anemia falciforme e talassemia
- Immunodeficienze congenite o acquisite
- Infezione da HIV
- Condizioni di asplenia anatomica o funzionale e pazienti candidati alla splenectomia
- Patologie onco-ematologiche (leucemie, linfomi e mieloma multiplo)
- Neoplasie diffuse
- Trapianto d'organo o di midollo
- Patologie richiedenti un trattamento immunosoppressivo a lungo termine
- Insufficienza renale/surrenalica cronica.

Il PNPV riporta inoltre che verranno valutate opzioni di allineamento progressivo rispetto all'evidenza scientifica, che potranno avvenire con atti di emendamento al Piano (ad esempio, per l'inserimento di coorti aggiuntive per la vaccinazione antipneumococcica nell'anziano).

Le indicazioni del PNPV sono state recepite dai LEA, che prevedono per i soggetti di età pari a 65 anni il ciclo di base (come da calendario) di vaccino antipneumococcico PCV13+PPV23 (6).

Rispetto al Programma di vaccinazione nell'anziano della Regione Lazio varato nel 2015, i documenti di indirizzo nazionale prevedono quindi l'integrazione dell'offerta del PCV13 con l'offerta del vaccino PPV23 ai 65enni.

3. Epidemiologia delle malattie invasive da pneumococco

In Europa, il tasso di incidenza delle malattie invasive da pneumococco segnalate nel 2015 in 29 nazioni è stato pari a 5,6 casi per 100.000 abitanti (7). L'incidenza più elevata riguardava le persone > 64 anni (16,1 casi/100.000), seguita dai bambini nel primo anno di vita (12,9 casi/100.000). Il quadro clinico più frequentemente segnalato è stato la sepsi (41% dei casi).

I 10 più comuni sierotipi isolati sono stati in ordine di frequenza: 8, 3, 22F, 12F, 19A, 9N, 7F, 15A, 33F, 10A. Tra i casi notificati negli ultra sessantaquattrenni, il 71% era dovuto ad uno dei sierotipi contenuti nel PPV23 e il 32% da uno dei sierotipi contenuti nel PCV13.

In Italia, l'incidenza di malattia invasiva da pneumococco nel 2016 è stata pari a 2,41 per 100.000 abitanti (8); se il calcolo viene effettuato selezionando le 7 Regioni/Province Autonome con maggiore e consolidata attitudine alla notifica, l'incidenza risulta quasi il doppio (4,58 per 100.000).

Osservando l'incidenza per gruppo di età, questa è maggiore nelle persone > 64 anni (fascia di età nella quale si verifica anche il maggior numero di casi) e nei bambini nel primo anno di vita. Considerando i dati delle Regioni selezionate, l'incidenza nel 2016 è pari 12,73 per 100.000 nelle persone > 64 anni e 8,63 casi per 100.000 nel primo anno di vita. Il quadro clinico più frequente negli ultra sessantaquattrenni è la sepsi/batteriemia. Al riguardo va segnalato che i quadri clinici misti (sepsi/batteriemia e meningite) vengono classificati come meningite e quelli di polmonite batteriemia come sepsi.

Nel 2016, i sierotipi 8, 3 e 12F sono stati i più rappresentati tra i ceppi tipizzati. Inoltre, nel 2016, è stato registrato un incremento del sierotipo 8, storicamente osservato quasi esclusivamente in pazienti adulti.

Nel Lazio, fino a maggio 2017, data in cui il Ministero della Salute con Circolare n. 0014381 ha formalizzato il sistema di sorveglianza speciale per le Malattie Batteriche Invasive (MIB), sono stati sorvegliati in modo sistematico i soli quadri di meningite attraverso due flussi distinti: il sistema informativo delle malattie infettive (SIMI) e la sorveglianza speciale delle meningiti istituita nel 1993. L'andamento temporale dei casi di meningite pneumococcica notificati nel Lazio negli ultimi tredici anni (2005-2017), mostra un aumento nel 2016; tuttavia il tasso medio di incidenza (0,78/100.000) è molto al di sotto della media nazionale ed europea. A partire dal 2015 è stato osservato un incremento in parte attribuibile al fatto che, con l'entrata in vigore del DCA n. U00452/2015 in occasione del Giubileo, al fine di rafforzare e garantire una maggiore tempestività dei sistemi di sorveglianza, è stato istituito un flusso di notifica secondo le modalità e le tempistiche previste per le malattie di Classe I anche per le meningiti, incluse le meningiti da pneumococco comprese nella classe V del SIMI.

Questo nuovo flusso informativo ha istituito di fatto un nuovo sistema di sorveglianza capace di analizzare e verificare in tempo reale i singoli casi notificati attraverso la sorveglianza speciale delle meningiti e il SIMI.

Anche analizzando i soli casi di meningite, si conferma quanto osservato in Europa e nel resto di Italia, con i tassi di notifica più elevati nei bambini sotto l'anno di vita (2 casi/100.000) e nelle persone > 64 anni (0,8 casi/100.000).

Negli anni 2015-2017, l'analisi svolta, considerando sia i casi di malattia batterica invasiva da pneumococco notificati al SERESMI (SERVIZIO REGIONALE per Epidemiologia, Sorveglianza e controllo delle Malattie Infettive) sia i casi di sepsi riportati solo all'ISS da alcuni laboratori nell'ambito della

sorveglianza di laboratorio, ha identificato un totale di 238 casi (160 meningiti e 78 sepsi), con un trend in aumento (rispettivamente 59 casi nel 2015, 95 nel 2016 e 84 nel 2017). Considerato che la sorveglianza delle MIB è stata istituita nella Regione Lazio a partire dal secondo semestre 2017, nonché il fatto che il quadro clinico di sepsi/batteriemia è il tipo più frequente di malattia invasiva da pneumococco negli anziani, è prevedibile che nei prossimi anni vi sia nel Lazio un incremento del tasso di notifica delle MIB da pneumococco, soprattutto nelle persone > 64 anni.

L'età mediana dei 238 casi è pari a 59 anni (range interquartile: 41,5–72 anni), 95 casi riguardavano persone con età > 64 anni.

Su 238 casi, l'informazione sullo stato vaccinale è riportata per il 54% dei pazienti, per 13 dei quali viene riportata la pregressa vaccinazione.

L'informazione sullo stato in vita è disponibile solo al momento della notifica e in 21 casi (8.8%), con età mediana di 76 anni, viene riportato il decesso.

Le informazioni sul sierotipo sono disponibili per il 60% dei casi. I sierotipi isolati in ordine di frequenza sono stati: 8, 3, 12F, 19F, 22F, 10A e 35F.

Tra i 95 casi notificati negli ultra65enni, il 29,5% è dovuto ad un sierotipo contenuto nel PPV23; il 13,7% da un sierotipo contenuto nel PCV13; il 17% ad un sierotipo non contenuto in alcun vaccino al momento disponibile e per il 40% non è disponibile l'informazione.

4. Modalità operativa di offerta della vaccinazione antipneumococcica per l'anziano nella Regione Lazio

Il PNPV prevede il raggiungimento, nei sessantacinquenni, di coperture per la vaccinazione antipneumococcica del 75% entro il 2019, con il calendario sequenziale PCV13+PPV23 ad un intervallo minimo di due mesi.

L'intervallo minimo di due mesi è motivato dai risultati di alcuni studi condotti in adulti immunocompetenti, che suggeriscono come intervalli tra dosi più brevi (cioè < 8 settimane) possano essere associati ad una maggiore reattogenicità locale rispetto ad intervalli più lunghi (1). **Vi sono tuttavia altre evidenze che indicano come intervalli tra le due dosi ≥ 1 anno possano indurre una immunogenicità migliore per i sierotipi contenuti in entrambi i vaccini rispetto alla somministrazione di una sola dose (1).**

Dal punto di vista operativo è ragionevole prevedere che l'offerta avvenga in concomitanza con la vaccinazione antinfluenzale stagionale, la cui copertura vaccinale nel Lazio negli ultrasessantaquattrenni è risultata pari al 51,5% nella stagione 2016-17.

Considerato che, come previsto dai LEA, la vaccinazione antipneumococcica viene offerta prioritariamente alla coorte dei 65enni, e viste le evidenze di migliore immunogenicità dell'intervallo di almeno un anno tra PCV13 e PPV23, è opportuno prevedere che i due vaccini vengano somministrati a distanza di un anno, nel corso di due campagne successive di vaccinazione anti-influenzali. La stessa modalità di offerta può essere applicata alle altre coorti cui è rivolta la vaccinazione nella Regione Lazio (70enni, 75enni).

Si raccomanda agli operatori sanitari:

- di porre la massima attenzione a non invertire l'ordine di somministrazione dei due vaccini, perché ciò comporterebbe una più bassa risposta immune;
- di considerare i gruppi riservatari dell'offerta gratuita e attiva (lettera A e lettera B dell'elenco di seguito riportato) quali categorie di intervento prioritarie del Programma regionale.

Alla luce di quanto esposto, **le modalità di offerta della vaccinazione antipneumococcica sono articolate come segue:**

- **OFFERTA GRATUITA E ATTIVA**

A. Coorti di nascita dei 65enni, 70enni e 75enni:

1. verifica dello stato vaccinale per pneumococco, in occasione della campagna stagionale anti-influenzale;
2. per chi non è stato vaccinato in precedenza:
 - vaccinazione con PCV13 in concomitanza con la somministrazione della vaccinazione anti-influenzale, seguita da vaccinazione con PPV23 a distanza di almeno un anno in concomitanza con la successiva campagna di vaccinazione anti-influenzale;
3. per chi in precedenza è stato vaccinato con PCV13:
 - vaccinazione con PPV23, a distanza di almeno un anno dalla somministrazione di PCV13.

B. Persone > 64 anni, in presenza di condizioni di rischio di cui al precedente punto 2.3 e che non appartengono alle coorti succitate:

1. verifica della presenza delle condizioni di rischio di cui al precedente punto 2.3 e dello stato vaccinale per pneumococco in occasione della campagna stagionale anti-influenzale;
2. in presenza di almeno una delle suddette condizioni di rischio, offerta gratuita e attiva della vaccinazione antipneumococcica come riportato alla lettera A.

- **OFFERTA GRATUITA**

C. Persone > 64 anni, in assenza delle condizioni di rischio di cui al precedente punto 2.3 e che non appartengono alle coorti succitate:

1. verifica dell'assenza delle condizioni di rischio di cui al precedente punto 2.3 e dello stato vaccinale per pneumococco in occasione della campagna stagionale anti-influenzale;
2. in assenza delle suddette condizioni di rischio, offerta gratuita della vaccinazione antipneumococcica come riportato alla lettera A.

Si ricorda infine che, per le persone eventualmente vaccinate in precedenza con una o più dosi di vaccino PPV23, è possibile somministrare una dose di vaccino PCV13 a distanza di almeno un anno dall'ultima dose di PPV23.

Riferimenti

1. Kobayashi M, Bennett NM, Gierke R, Almendares O, Moore MR, Whitney CG, Pilishvili T. Intervals Between PCV13 and PPSV23 Vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2015 Sep 4;64(34):944-7
2. ECDC Vaccine Scheduler. Pneumococcal Disease: Recommended vaccinations. Accessibile all'indirizzo: <https://vaccine-schedule.ecdc.europa.eu/Scheduler/ByDisease?SelectedDiseaseId=25&SelectedCountryIdByDisease=-1>
3. Regione Lazio. Programma di vaccinazione con vaccino anti-pneumococcico coniugato (PCV) 13-valente. 01/10/2015 - BOLLETTINO UFFICIALE DELLA REGIONE LAZIO - N. 79
4. Intesa, ai sensi dell'articolo 8, comma 6, della legge 5 giugno 2003, n. 131, tra il Governo, le Regioni e le Province autonome di Trento e Bolzano, sul documento recante "Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale (PNPV) 2017-2019" (Rep. Atti n. 10/CSR del 19 gennaio 2017)
5. Regione Lazio. Decreto del Commissario ad Acta 16 marzo 2017, n. U00089. Recepimento dell'Intesa, ai sensi dell'articolo 8, comma 6, della legge 5 giugno 2003, n. 131, tra il Governo, le Regioni e le Province autonome di Trento e Bolzano, sul documento recante "Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale (PNPV) 2017-2019" (Rep. Atti n. 10/CSR del 19 gennaio 2017)
6. DECRETO DEL PRESIDENTE DEL CONSIGLIO DEI MINISTRI 12 gennaio 2017. Definizione e aggiornamento dei livelli essenziali di assistenza, di cui all'articolo 1, comma 7, del decreto legislativo 30 dicembre 1992, n. 502. *GAZZETTA UFFICIALE* 18 mar 2017. Serie generale - n. 65. 18-3-2017
7. European Centre for Disease Prevention and Control. Invasive pneumococcal disease. In: ECDC. Annual epidemiological report for 2015. Stockholm: ECDC; 2017 https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/AER_for_2015-pneumococcal-disease-invasive.pdf
8. Istituto Superiore di Sanità. Dati di sorveglianza delle malattie batteriche invasive aggiornati al 3 aprile 2017. http://old.iss.it/binary/mabi/cont/Report_MBI_20170403_finale.pdf